

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde
Área de Concentração em Neurociências

Bruno Bolla Freire

**EFEITOS DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A ASSOCIADA À FISIOTERAPIA
NA MORFOLOGIA MUSCULAR E MOBILIDADE FUNCIONAL EM
INDIVÍDUOS PÓS-AVC: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Porto Alegre

2016

Bruno Bolla Freire

**EFEITOS DA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A ASSOCIADA À FISIOTERAPIA
NA MORFOLOGIA MUSCULAR E MOBILIDADE FUNCIONAL EM
INDIVÍDUOS PÓS-AVC: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Dissertação de mestrado apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul como requisito mínimo para obtenção do título de mestre em Medicina e Ciências da Saúde/Neurociências.

Orientador: Professor Dr. Augusto Buchweitz

Porto Alegre

2016

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Dr. Augusto Buchweitz pela orientação e auxílio quando solicitado.

Agradeço ao Professor Dr. Irênio Gomes da Silva Filho por aceitar a questão de pesquisa, acreditar e confiar em meu potencial e proporcionar o auxílio possível quando necessário.

Agradeço ao Professor Dr. Marco Aurélio Vaz pelos ensinamentos, orientações metodológicas e técnicas, como pela disponibilidade sempre acessível do setor de neuroplasticidade no Laboratório de Pesquisa do Exercício (LAPEX) da Escola de Educação Física da UFRGS.

Agradeço ao Dr. Jefferson Becker pelas reuniões metodológicas e assistência prestada junto às aplicações da toxina botulínica.

Agradeço a Sra. Ângela Regina Prior de Azevedo Gonçalves, consultora de vendas DYSPORE[®] (Beaufor Ipsen Farmacêutica Ltda.), pela disponibilidade e assessoria.

Agradeço a todos os pacientes participantes do projeto pelo engajamento e aprendizagem proporcionado pelas suas personalidades, carisma e força de vontade.

Agradeço aos funcionários da secretaria e portaria do Laboratório de Pesquisa do Exercício pela atenção e recepção dos pacientes participantes.

Agradeço aos integrantes do Grupo de Pesquisa em Biomecânica e Cinesiologia (GPBiC) Professor MSc. Fabio Lanferdini e Professor MSc. Jeam Geremia pelos ensinamentos fundamentais na execução do projeto e pela competência em suas funções.

Agradeço aos profissionais Marja do Valle e Marcelo Fabris Vidal pela competência e assistência constante ao longo de todo o projeto.

Agradeço a Professora Dra. Caroline Pieta Dias por acreditar na execução de um projeto extenso e longo, pela aprendizagem e paciência nos últimos três anos de convívio e pelo exemplo de profissional e orientação.

Agradeço a minha noiva Tatiéli Zulian pela abdicação do tempo em virtude das horas destinadas a coleta e análise de dados, intervenção e estudo, pela compreensão e apoio sem hesitação para a realização desse sonho.

Agradeço ao meu pai, minha mãe e minha irmã por todo carinho e educação. Em cada dificuldade que surgiu e em cada passo dado, vocês estavam presentes. Obrigado!

RESUMO

Título: Efeitos da toxina botulínica tipo a associada à fisioterapia na morfologia muscular e mobilidade funcional em indivíduos pós-avc: ensaio clínico randomizado

Introdução: O acidente vascular cerebral é a maior causa de incapacidade motora adquirida em adultos, responsável por diversas complicações neuromotoras, entre essas a mais frequente é a espasticidade. A espasticidade causa um aumento da atividade muscular de forma involuntária que por sua vez resulta em adaptações na morfologia muscular e no desempenho funcional. O objetivo desse estudo é avaliar os efeitos da aplicação de toxina botulínica tipo A (TBA) para o tratamento da espasticidade associada a intervenção de fisioterapia nos parâmetros de arquitetura muscular e desempenho funcional dos plantiflexores em indivíduos com espasticidade pós-AVC.

Materiais e métodos: Ensaio clínico randomizado e controlado em que a amostra foi composta por 20 indivíduos com espasticidade em tornozelo alocados em dois grupos: grupo intervenção (TBA + fisioterapia) e grupo placebo (solução salina + fisioterapia). Foi avaliada a arquitetura muscular do gastrocnêmio medial através do comprimento de fascículo, ângulo de penação e espessura muscular por meio de ecografia, também foi mensurado a força dos plantiflexores por meio de dinamometria isocinética e o desempenho funcional no teste de caminhada rápida 8 m, *Time Up and Go (TUG)* e *Sit-to-Stand (STS)*. Todos os participantes realizaram um programa de fisioterapia por 12 semanas em que um grupo aplicou TBA no músculo gastrocnêmio medial e sóleo e, o outro grupo aplicou solução salina 0,9% nos mesmos músculos.

Resultados: O grupo intervenção apresentou redução da espasticidade no tornozelo após quatro e 12 semanas. Os dois grupos não obtiveram diferença significativa no comprimento de fascículo, ângulo de penação e espessura muscular. Da mesma forma, não houve diferença significativa na força dos plantiflexores. O grupo intervenção e o grupo placebo obtiveram redução do tempo de execução após 12 semanas no teste de caminhada rápida 8 m, *TUG* e *STS* comparado ao momento pré-intervenção, porém sem diferença entre os grupos.

Conclusão: A redução do nível de espasticidade nos plantiflexores causada pela TBA não modificou os parâmetros de arquitetura muscular e não promoveu um melhor desempenho na marcha ou mobilidade funcional básica. A fisioterapia foi suficiente para melhorar o desempenho na marcha e mobilidade funcional básica.

Palavras-chave: espasticidade; gastrocnêmio medial; arquitetura muscular; força; marcha.

ABSTRACT

Title: Effects of botulinum toxin type A and physiotherapy on muscle morphology and functional mobility in stroke survivors: Randomized clinical trial

Introduction: Stroke is the main cause of acquired adult disability and responsible for motor disorders, which the most common is spasticity. The spasticity increase involuntary muscle activity and promote adaptations in muscle morphology and functional performance. The aim of present study is to analyze the effects of botulinum toxin type a (BTA) for spasticity treatment associated with physiotherapy on muscle architecture and functional performance of plantiflexors in stroke survivors.

Materials and methods: Randomized and controlled clinical trial with sample composed by 20 stroke survivors with ankle spasticity allocated in two groups: intervention group (BTA + physiotherapy) and placebo group (saline solution + physiotherapy). The muscle architecture of medial gastrocnemius was measured by fascicle length, penation angle and muscle thickness with ultrasonography, an isokinetic dynamometer was used to measure the force of plantiflexors and was used the fast gait 8 m, *Time Up and Go (TUG)* and *Sit-to-Stand (STS)* to mesure functional performance. All subjects realized a physiotherapy program for 12 weeks. The intervention group used BTA on medial gastrocnemius and soleus muscle; placebo group used saline solution 0.9% on same muscles.

Results: Intervention group showed ankle spasticity decrease after 4 and 12 weeks. Two groups showed no significant difference on fascicle length, penation angle and muscle thickness. Similar results were observed in plantiflexors force. Intervention group and placebo group showed execution time decrease in fast gait 8 m test, *TUG* and *STS* test after 12 weeks compared to pre-intervention; however, there was observed no difference between groups.

Conclusion: Ankle spasticity decrease caused by BTA does not changed architecture muscle parameters or better performance in gait and basic functional mobility. Physiotherapy was enough to promote gain in fast gait and basic functional mobility.

Keywords: spasticity; medial gastrocnemius; muscle architecture, force; gait

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do desenho experimental.....	33
Figura 2. Imagem do gastrocnêmio medial obtida por meio do ecógrafo...	38
Figura 3. Contração voluntária máxima entre o grupo intervenção e o grupo placebo nos momentos pré-intervenção (Pré), pós-4 semanas de intervenção (Pós-4) e pós-12 semanas de intervenção (Pós-12)....	48
Figura 4. Teste de caminhada de 8 m entre o grupo intervenção e o grupo placebo nos momentos pré-intervenção (Pré), pós-4 semanas de intervenção (Pós-4) e pós-12 semanas de intervenção (Pós-12)....	49
Figura 5. Teste <i>Time Up and Go</i> entre o grupo intervenção e o grupo placebo nos momentos pré-intervenção (Pré), pós-4 semanas de intervenção (Pós-4) e pós-12 semanas de intervenção (Pós-12).....	50
Figura 6. Teste <i>Sit-to-Stand</i> entre o grupo intervenção e o grupo placebo nos momentos pré-intervenção (Pré), pós-4 semanas de intervenção (Pós-4) e pós-12 semanas de intervenção (Pós-12).....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Escala Modificada de Ashworth.....	37
Tabela 2. Características dos participantes.....	45
Tabela 3. Nível de espasticidade por meio da <i>Modified Aswhort Scale</i> (média ± DP).....	46
Tabela 4. Parâmetros da arquitetura muscular no gastrocnêmio medial entre os grupos intervenção e placebo (média ± EP).....	47

Sumário

1. Introdução	12
2. Revisão da literatura	15
2.1 Acidente vascular cerebral (AVC).....	15
2.2 Espasticidade.....	16
2.3 Arquitetura muscular na espasticidade.....	20
2.4 Produção de força na espasticidade.....	23
2.5 Fisioterapia: reabilitação neurofuncional.....	24
2.6 Toxina botulínica tipo A na espasticidade.....	27
3. Objetivos	31
3.1 Objetivo geral.....	31
3.2 Objetivos específicos.....	31
4. Hipóteses	32
5. Materiais e métodos	33
5.1 Delineamento e desenho experimental.....	33
5.2 Amostra.....	34
5.2.1 Critérios de inclusão.....	34
5.2.2 Critérios de exclusão.....	35
5.3 Aspectos éticos.....	35
5.4 Procedimentos de avaliação.....	36
5.4.1 Medidas antropométricas.....	36
5.4.2 Nível de espasticidade.....	36
5.4.3 Arquitetura muscular.....	37
5.4.4 Contração voluntária máxima (CVM).....	38
5.4.5 Avaliação funcional.....	39

5.4.5.1 Caminhada rápida de oito metros.....	39
5.4.5.2 <i>Time Up and Go</i>	40
5.4.5.3 <i>Sit-to-Stand</i>	40
5.5 Procedimentos de intervenção.....	41
5.5.1 Fisioterapia.....	41
5.5.2 Toxina botulínica tipo A.....	43
5.6 Análise estatística.....	43
6. Resultados	45
6.1 Características da amostra.....	45
6.2 Nível de espasticidade.....	45
6.3 Arquitetura muscular.....	46
6.4 Produção de força máxima.....	47
6.5 Testes funcionais.....	48
7. Discussão	52
8. Conclusões	60
Artigo original	62
Referencias bibliográficas	81
Anexo I – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS	103
Anexo II – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS	104
Anexo III – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	105
Anexo IV – Parecer de submissão	108

1. INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma lesão de natureza vascular que ocorre na região cerebral e pode causar danos por meio da interrupção do suporte sanguíneo. Essa lesão mostra-se desafiadora visto que nos últimos 40 anos, o AVC permanece mundialmente como uma das principais causas de morte e de investimentos em saúde pública, principalmente em regiões com grande concentração de indivíduos acima de 65 anos (Thrift et al., 2014). Em 2005, a Organização Mundial da Saúde (World Health Organization) reportou um número de 5,7 milhões de mortes consequentes do AVC e 16 milhões de novos casos, adicionalmente foi estimado que em 2030 aumentem para 7,8 e 23 milhões, respectivamente (Strong et al., 2007).

No Brasil, em 2009, foram registradas 160.621 internações por doenças cerebrais de natureza vascular, com uma taxa de mortalidade em 51,8 indivíduos a cada 100.000 habitantes. (DATASUS). Um estudo epidemiológico acompanhou 2407 pacientes com internação para tratamento de AVC em 19 hospitais na cidade de Fortaleza pelo período de 2009 à 2010 (De Carvalho et al., 2011). Os autores observaram uma taxa de mortalidade no período de internação superior à 20% e baixa eficiência no diagnóstico através de exames de imagem e no tratamento dos pacientes (De Carvalho et al., 2011). A preocupação em relação ao AVC aumenta visto que é a principal causa da incapacidade motora adquirida em adultos e pode promover fraqueza muscular, hemiparesia e outras complicações motoras (Chang et al., 2013). Entre essas complicações, com grande frequência os pacientes desenvolvem a espasticidade.

A espasticidade é definida pelo aumento da hiperreflexia tendínea em repouso, que é a intensificação da resposta do reflexo miotático somada ao aumento do tônus muscular (Burk et al., 2013). Essa complexa desordem motora origina-se de uma disfunção no sistema nervoso central e causa mudanças funcionais em todos os níveis do sistema locomotor, entre elas, músculos e articulações (Priori et al., 2006). Já foram observadas algumas mudanças secundárias a espasticidade como a redução na quantidade de fibras musculares tipo II, o aumento da rigidez nas fibras musculares (Lieber et al., 2004), redução no comprimento de fascículo e na área de secção-transversa (Barber et al., 2012; Kwah et al., 2012) e a diminuição na ativação muscular voluntária (Foran et al., 2005). Essas adaptações podem estar relacionadas ao comprometimento funcional característico em indivíduos com espasticidade pós-AVC.

A capacidade de recuperar a funcionalidade, o mais próximo possível do estado anterior à lesão cerebral, está diretamente relacionado à qualidade de vida dos indivíduos pós-AVC (Samsa e Matchar, 2004). Entre as intervenções propostas para o tratamento espasticidade a Toxina Botulínica tipo A (TBA) é com frequência escolhida como a primeira alternativa. A TBA promove um bloqueio na liberação da acetilcolina (Ach) no terminal pré-sináptico (Dolly e Aoki, 2006), dessa forma não ocorre a despolarização do terminal pós-sináptico e, conseqüentemente, impede a contração muscular (Childers et al., 1996). Por provocar uma desnervação química na placa motora, a TBA reduz a atividade muscular tônica ou fásica excessiva e, mostra-se como uma forma de tratamento eficiente em comparação a outros fármacos (Ghasemi et al., 2013).

O uso da TBA em indivíduos espásticos acometidos por AVC mostra-se benéfico no aumento da amplitude de movimento passivo e na diminuição do tônus muscular (Cheng et al., 2006). Diversos estudos demonstraram ocorrer melhora no desempenho do membro superior espástico em relação à capacidade de realizar a higiene das mãos e outras habilidades funcionais após a aplicação da TBA (Bakheit, 2001; Bhakta et al., 1996; Simpson et al., 1996). Também, trabalhos realizados com o uso da TBA em membros inferiores observaram a redução da espasticidade e aumento na amplitude de movimento com melhora da marcha (Mancini et al., 2005; Oscakir et al., 2007).

Entretanto, pesquisas sobre os efeitos da TBA associada a um programa de fisioterapia em relação as complicações causadas pela espasticidade são escassos. O presente estudo pode oferecer maior entendimento sobre os efeitos da TBA associada a um programa de fisioterapia em parâmetros comprometidos pela espasticidade como a estrutura muscular interna, a capacidade de produção de força e o desempenho funcional.

2. Revisão da literatura

2.1 Acidente Vascular Cerebral (AVC)

A preocupação com o AVC é necessária já que trata-se da causa mais comum de incapacidade funcional em adultos, ainda 70-85% dos primeiros eventos de AVC são acompanhados por hemiplegia e, entre os indivíduos hemiplégicos, apenas 60% adquirem independência funcional em atividades simples da vida diária (Dobkin, 2004). Nos Estados Unidos, por exemplo, o AVC está entre os responsáveis pelos maiores investimentos financeiros com assistência à saúde da população (Centers for Disease Control, 2003). O comprometimento funcional consequente da lesão cerebral é causado pela morte celular na região infartada como também pela disfunção celular em áreas adjacentes (Pekna et al., 2012), hipometabolismo local, desligamento neurovascular e hiperatividade de neurotransmissores que podem promover adaptações fisiológicas em áreas locais e/ou distantes como, por exemplo, o hemisfério contralateral (Wieloch e Nikolich, 2006). Esse processo foi chamado de *diaschisis* (Von Monakow, 1914) e mostra-se como um mecanismo de adaptação da lesão cerebral primária.

A natureza irreversível da morte celular e o comprometimento funcional de regiões interconectadas à área lesada faz com que apenas 25% dos indivíduos pós-AVC consigam voltar ao nível de atividade física que apresentavam anteriormente e se integrar a um ambiente com pessoas que não sofreram AVC (Lai et al., 2002). Pacientes sem melhora funcional significativa nos primeiros três meses pós-AVC desenvolvem maiores complicações nos movimentos e nas atividades de vida diária, aproximadamente 20% a 25% desses indivíduos tornam-se incapazes de caminhar sem assistência e 65% não

conseguem incorporar seu braço afetado em suas atividades (Dobkin, 2005). Entre todas as complicações motoras secundária ao AVC, a mais frequente é a espasticidade (Arene e Hidler, 2009).

2.2 Espasticidade

A espasticidade foi primeiramente conceituada pelo cientista neurologista James W. Lance (1980) como “uma desordem motora caracterizada pelo aumento do reflexo de estiramento tônico velocidade-dependente com exagerada sensibilidade tendínea, resultante de uma hiperexcitabilidade do reflexo de estiramento”. No entanto, essa definição somente descrevia o comportamento da espasticidade no estado de repouso. Posteriormente, o neurologista Robert R. Young acrescentou ao conceito anterior a presença de “anormalidades no processamento medular da informação aferente” (Young, 1994). Com o avanço das pesquisas, o interesse científico sobre os mecanismos que envolviam a espasticidade tornou-se maior e achados como o aumento da excitabilidade dos motoneurônios espinhais após ocorrer uma lesão na região do córtex motor frontal e em suas conexões (Yelnik et al., 2010) proporcionou mudanças e divergências conceituais. Assim, mesmo não havendo um consenso e definição padronizada, recentemente a espasticidade foi definida como “uma desordem na função reflexa que compõe uma parte da Síndrome do Neurônio Superior consequente de lesão no sistema corticoespinal descendente, que pode estar acompanhada de outras complicações como distonia espástica, contração espástica, espasmo flexor ou extensor, fraqueza, perda da destreza e outros” (Thibaut et al., 2013).

A incidência da espasticidade é preocupante, uma recente revisão sistemática epidemiológica relatou que 13% dos indivíduos pós-lesão cerebral

traumática, 41-66% dos indivíduos com esclerose múltipla e 28-38% dos sobreviventes de AVC desenvolvem espasticidade (Martin et al., 2014). Em relação ao AVC, outros estudos colocam que 17 a 43% dos indivíduos pós-lesão cerebral irão apresentar espasticidade (Watkins et al., 2002; Sommerfeld et al., 2004; Urban et al., 2010). Sinais clínicos, como paresia em membros e baixo nível de independência funcional ou mobilidade, mostram-se como possíveis fatores indicativos do desenvolvimento da espasticidade e as articulações afetadas com maior predominância são o cotovelo (79% dos pacientes), o punho (66%) e o tornozelo (66%) (Wissel et al., 2010).

Existem três regiões possivelmente envolvidas no desenvolvimento desse mecanismo: córtex cerebral (primário, secundário e área motora suplementar), tronco cerebral e medula espinhal (trato piramidal) (Soyuer e Ozturk, 2007). Essas áreas são centros que integram, armazenam e processam as aferências correspondentes (Matthews, 1997) e, associadas com o cerebelo e os gânglios basais, são responsáveis pela modulação e regulação dos comandos motores efetuados pelos motoneurônios (Ghez, 1991). A ativação dos neurônios motores pode ocorrer em resposta direta a um estímulo sensorial periférico (reflexo), pode originar-se de comandos descendentes dos centros de processamento ou ambos. Por meio de uma forma ou outra, a ativação dos músculos esqueléticos ocorre por meio do sinal convergente para os neurônios motores localizados no corno ventral medular (Mihailoff e Haines, 1997; Riemann e Lephart, 2002). Quando a lesão cerebral compromete esses centros de controle motor possivelmente afeta também as projeções de estímulo nervoso para os motoneurônios alfa e/ou gama (Ivanhoe e Reistetter, 2004) e pode causar a hiperexcitabilidade neuronal.

Alguns autores sugerem que uma anarquia na reorganização pós-lesão cerebral pode ser a causa do desenvolvimento da espasticidade (Binkofski et al., 1996; Sheean, 2002). Primeiro, surgem alterações no impulso aferente oriundo de adaptações na sensibilidade do motoneurônio gama e da inibição pré-sináptica durante o reflexo monossináptico (Burke et al., 2013; Lamy et al., 2009). Quando os motoneurônios aferentes I alfa são estimulados repetidamente em baixas frequências (< 10 Hz) a liberação de estímulos excitatórios promove uma “habituação” dos reflexos aos quais tornam-se facilmente evocados (Aymard et al., 2000; Lamy et al., 2009). Em segundo, o comprometimento do feedback sensorial, proporcionado pelo sistema reflexo, pode desenvolver à hiperatividade de motoneurônios ou de centros de controle motor responsáveis pela projeção inibitória ou excitatória (Burke et al., 2013), o que dificulta a qualidade da resposta motora pela desorientação sensorial. Por fim, adaptações nas propriedades intrínsecas dos motoneurônios podem estar envolvidas na hiperexcitabilidade neuronal. Estudos relatam a possibilidade de atividade persistente em correntes internas através de canais dos dendritos e canais sensíveis a tetrodotoxina (Heckman et al., 2008; Heckman et al., 2009). Essas correntes estão sob o controle monoaminérgico (Murray et al., 2010) e quando atuam de forma persistente amplificam os *inputs* neuronais para os motoneurônios motores o que causa uma descarga autossustentada (Heckman et al., 2009), assim aumenta a atividade muscular em níveis basais. No entanto, evidências especificamente no AVC sobre esse mecanismo patofisiológico ainda são escassas e conflitantes (McPherson et al., 2008; Mottram et al., 2009).

Em uma perspectiva clínica, a organização *National Institute of Health* reportou a espasticidade como uma condição que deveria apresentar um dos

seguintes itens: (1) aumento da resistência ao movimento passivo dependente da velocidade e variação da direção imposta; e (2) aumento da resistência ao movimento passivo em relação a um limiar de velocidade ou ângulo articular específico (Ivanhoe e Reistetter, 2004). Um maior tônus muscular *per se* modifica o processo de modulação e de retroalimentação no centro motor, altera a representação temporal e /ou espacial do movimento (Thibaut et al., 2013) e, também pode causar o recrutamento de regiões anteriormente não relacionadas a tarefa específica, como córtex pré-motor, córtex parietal inferior e cerebelo (Ward et al., 2003). Sendo assim, a espasticidade não é simplesmente uma complicação passiva e pode facilitar a sustentação de posturas patológicas e a execução de movimentos descoordenados ou fracos (Burke et al., 2013).

O quadro clínico de um indivíduo espástico varia entre um leve sinal neurológico até o severo aumento do tônus muscular que pode causar imobilidade do segmento comprometido, dor, contraturas, úlceras de pressão (Nair e Marsden, 2014), co-contração agonista/antagonista, fraqueza e baixa coordenação motora (Francisco e McGuire, 2012). Em relação as articulações, os grupos musculares frequentemente afetados são os adutores do ombro, os flexores do cotovelo, do punho e dos dedos, os adutores do quadril, flexores do joelho, os plantiflexores e os inversores do tornozelo (Nair e Marsden, 2014). Os comprometimentos mecânicos e posturais tornam-se um complicador funcional uma vez que podem incapacitar a execução de movimentos rotineiros e/ou facilitar a ocorrência de lesões. Por exemplo, as deformidades adquiridas no membro inferior como o pé equinovaro e o quadril aduzido prejudicam a marcha e levam ao aumento do risco de quedas e de lesões articulares (Mackintosh et al., 2005).

As deformidades quando presentes, são componentes facilitadores do comprometimento funcional por limitar o estiramento natural dos tecidos afetados e reduzir a amplitude de movimento fisiológica (Francisco e McGuire, 2012). Esses aspectos podem provocar adaptações nas propriedades intrínsecas de estruturas do sistema motor como os músculos.

2.3 Arquitetura muscular na espasticidade

As propriedades mecânicas do músculo possuem importante papel na capacidade de produção de força, aos quais parâmetros da arquitetura muscular, como o comprimento da fibra e a espessura muscular representam o estado do músculo e sua capacidade atual de gerar força (Lieber e Bodine-Fowler, 1993). Conforme recente revisão, a associação entre a lesão cerebral e o declínio na mobilidade funcional promove a redução da massa muscular e mudanças nos parâmetros de arquitetura do músculo (Gray et al., 2012).

Possivelmente, o parâmetro da arquitetura muscular mais importante é o comprimento da fibra muscular. O comprimento de fibra é o determinante primário da excursão muscular e um indicador forte da estrutura interna com relação a capacidade de produzir níveis altos de força (Lieber et al., 2004). Por meio de ultrassonografia, um estudo prévio (Kwah et al., 2012) observou valores menores para o comprimento do gastrocnêmio medial (436 mm) e do fascículo muscular (44 mm) em indivíduos espásticos pós-AVC quando comparados com sujeitos saudáveis (444 e 50 mm, respectivamente). Um segundo estudo com metodologia semelhante avaliou o comprimento de fascículo e o ângulo de penação do músculo braquial em sete indivíduos hemiplégicos pós-AVC com espasticidade na articulação do cotovelo (Li et al., 2007). Os autores relatam um menor comprimento de fascículo no lado afetado em comparação com o lado

não-afetado. Adicionalmente, Gao et al. (2009) encontraram um menor comprimento de fascículo no gastrocnêmio medial em indivíduos pós-AVC comparado com indivíduos saudáveis.

Todos os autores relacionam o menor comprimento do fascículo muscular em indivíduos com espasticidade com o posicionamento antálgico da articulação causado pelo aumento da rigidez articular passiva (Li et al., 2007; Gao et al., 2009; Kwah et al., 2012). Já foi observado forte correlação ($r = 0,85$) entre o nível de espasticidade e a rigidez passiva na articulação do tornozelo (Gao et al., 2009). A rigidez passiva torna-se maior em função da hiperatividade muscular crônica que causa encurtamento do segmento articular e a redução do número de sarcômeros em série na fibra do músculo espástico (Halar et al., 1978; Harlaar et al., 2000). Esses achados são consistentes com os resultados apresentados por Friden e Lieber (2003) que encontraram maior rigidez e encurtamento na célula muscular espástica em relação à saudável. A baixa quantidade de material contrátil e o encurtamento do músculo demonstrado pelos estudos citados significa menos capacidade de produzir força no músculo espástico e restrição da amplitude de movimento, respectivamente.

O ângulo de penação é o valor angular obtido entre a aponeurose profunda e o fascículo muscular (Maganaris et al., 1998). Esse parâmetro apresentou previamente forte correlação com a atrofia em modelos animais de imobilização induzida (Heslinga e Huijing, 1990) e, também, com hipertrofia em pesquisas de treinamento de força em humanos (Kawakami et al., 1993). Um grande ângulo de penação resulta em mais fibras do músculo ou material contrátil que transmitem força para o tendão (Jones e Rutherford, 1987), porém não é possível fazer essa afirmação quando associado à um comprimento de

fascículo menor. O estudo de Li et al. (2007) observou que os valores de ângulo de penação do músculo braquial em repouso, são significativamente maiores no lado afetado em relação ao não afetado, enquanto o comprimento de fascículo é menor no lado afetado. No momento de uma contração isométrica, os autores observaram que o músculo não afetado aumenta significativamente o seu ângulo de penação e reduz o comprimento de fascículo, porém o músculo afetado pela espasticidade aumenta o ângulo de penação sem apresentar mudanças no comprimento de fascículo (Li et al., 2007). Em relação ao gastrocnêmio medial, foi observado um menor ângulo de penação em indivíduos hemiplégicos em relação à sujeitos saudáveis, esse achado foi acompanhado de uma maior rigidez fascicular e menor amplitude de movimento (Gao et al., 2009).

Não surpreendente, já foi relatado a atrofia muscular com redução de 15% e 16% da área de secção-transversa em músculos do antebraço afetado pela espasticidade em relação ao lado não-afetado e aos indivíduos saudáveis, respectivamente (Triandafilou e Kamper, 2012). Uma revisão reportou consistente evidência sobre a diminuição do tamanho muscular por meio dos menores valores de volume muscular, de área de secção-transversa e de espessura muscular em crianças com espasticidade consequente da paralisia cerebral (Barrett et al., 2010). Como foi descrito, após um AVC ocorre a redução da massa muscular, encurtamento do fascículo e o ângulo de penação se modifica. Essas mudanças representam a perda dos filamentos de proteína contrátil (actina e miosina) em paralelo e em série, e conseqüentemente levam a menor produção de força (Gray et al., 2012). Diversos autores apontam a importância da morfologia e da estrutura muscular na produção de força em indivíduos pós-AVC e relatam a fraqueza e a perda de função motora decorrente

dessas alterações (Li et al., 2007; Gao et al., 2009; Barrett et al., 2010; Kwah et al., 2012; Triandafilou e Kamper, 2012).

2.4 Produção de força na espasticidade

Por meio do mecanismo patológico da espasticidade ocorre uma diminuição da sinalização dos centros superiores para os motoneurônios, o que resulta em declínio da ativação voluntária muscular (Frontera et al., 1997) e redução da inibição muscular antagonista (Levin e Hui-Chan, 1994; Klein et al., 2010). O estudo de Klein et al. (2010) observou a capacidade de ativação voluntária e encontrou menores valores de ativação (EMG) e de produção de força no lado afetado em relação ao lado não-afetado. Os autores encontraram forte associação ($r = 0.88$) entre ativação voluntária e máxima produção de força (Klein et al., 2010), o que sugere a relação de perda da função muscular com a capacidade voluntária de recrutar as unidades motoras. Outros estudos já haviam reportado a redução na capacidade de ativação voluntária relacionada à espasticidade (Newham e Hsiao, 2001; Miller et al., 2009). Em virtude das alterações na morfologia muscular e no recrutamento motor, a fraqueza é uma característica comumente observada em indivíduos espásticos pós-AVC (Svantesson et al., 1999; McCrea et al., 2003; Klein et al., 2010).

Possivelmente, a redução na capacidade de produção de força seja o achado mais reportado nos indivíduos com espasticidade (Fimland et al., 2010; Gray et al., 2012; Freire et al., 2015). Quando a atrofia muscular e as mudanças nos parâmetros da morfologia do músculo representam o declínio da força e funcionalidade, o programa de reabilitação pode reverter e/ou amenizar esses prejuízos. Já foi reportado que um programa convencional de reabilitação (alongamentos, treino de amplitude do movimento, treino marcha e outros) foi

suficiente para reverter a atrofia muscular presente em indivíduos com dois meses pós-AVC (Tsuji et al., 2003). Contudo, não foram encontrados estudos sobre os efeitos da reabilitação nos parâmetros de arquitetura muscular e da produção de força em indivíduos com espasticidade.

2.5 Fisioterapia: Reabilitação neurofuncional

A plasticidade neural é uma propriedade fundamental na reabilitação neurológica. Esse processo consiste em alterações na arborização axonal e dendrítica, na densidade espinhal, no número e tamanho das sinapses, na densidade dos receptores e, em algumas regiões do cérebro, na quantidade de neurônios (Pekna et al., 2012). A partir da região cerebral não afetada, os tecidos residuais e suas conexões com a área lesada serão responsáveis pela restauração e reorganização neural nos indivíduos pós-AVC, que podem promover a plasticidade sináptica. Assim, percebe-se a importância da prescrição da reabilitação, com objetivos específicos e adequados a fim de obter ganhos funcionais (Dobkin, 2004).

Na comparação entre indivíduos saudáveis e pós-AVC, os mecanismos fisiológicos para a aquisição, a retenção e a recuperação da informação no cérebro, são os mesmos. Eles apenas diferem com relação a integridade estrutural das conexões neurais que podem ter sido afetadas pela isquemia vascular (Dobkin, 2004). O cérebro, em especial o córtex cerebral, possui a capacidade de alterar a sua estrutura e função dos neurônios e reorganizar suas redes neuronais em resposta a estimulação. Quando há a presença de uma área infartada, a reabilitação baseada na estimulação neural promove uma rápida estruturação e reorganização funcional de regiões adjacentes intactas que, por sua vez, conectam-se com a área afetada (Pekna et al., 2012). Assim, através

da reabilitação, as conexões sinápticas afetadas pelo AVC podem ficar fortalecidas (Nudo et al., 1996; Sergio e Kalaska, 2003). Com novas demandas ou formas de exercício, essas redes neurais podem representar novos movimentos ou fortalecer os já existentes (Dobkin, 2004).

De forma complementar, a estimulação por meio de tarefas ou de exercício físico específico aumenta a atividade do córtex motor e promove o recrutamento de regiões que não contribuía de forma significativa antes da lesão (Pekna et al., 2012). Foi reportado em um modelo de lesão no córtex motor de macacos que a função perdida era “adotada” funcionalmente pelo córtex pré-motor o que resultava no movimento readquirido e, quando a nova região responsável pelo movimento adquirido era inibida a função também era perdida (Liu e Rouiller, 1999). Esse mecanismo já foi observado em humanos ao qual a nova região recrutada pelo processo de plasticidade neural quando era inibida, por meio de estimulação magnética transcranial, comprometia o movimento readquirido em indivíduos pós-AVC (Fridman et al., 2004; Butefisch et al., 2006). Esses achados demonstram que áreas adjacentes podem adquirir funções que foram perdidas por causa da área infartada. Especificamente em relação ao mecanismo fisiopatológico da espasticidade, o treinamento de habilidades em tarefas específicas pode reduzir a inibição pré-sináptica (Meunier et al., 2007) ao qual já foi citado como possível mecanismo relacionado com o aumento do tônus muscular (Lamy et al., 2009; Burke et al., 2013).

A reabilitação funcional ou fisioterapia promove um ambiente enriquecido por estímulos sensoriais, cognitivos e motores o que determina a propriedade fundamental na reabilitação pós-AVC e consequente plasticidade neuromuscular (Janssen et al., 2010). No estágio anterior à fisioterapia, o objetivo do tratamento

médico consiste na resolução do edema cerebral e do fluxo iônico, contenção do processo inflamatório/oxidativo e manutenção das ações neurotransmissoras comprometidas aos quais os tecidos residuais e o potencial genético de desenvolvimento cerebral servirão como substrato para o processo de reorganização neural (Wei et al., 2001; Katsman et al., 2003). Após a primeira fase de formação e reparo celular seguida por mudanças nas propriedades das vias neurais existentes, finalmente estimula-se a plasticidade neuroanatômica promovendo novas conexões neurais e/ou fortalecendo as já existentes (Wieloch e Nikolich, 2006).

Para que se obtenha possíveis benefícios, a reabilitação motora necessariamente precisa envolver: (1) progressivo treinamento individualizado com orientação e tarefas específicas; (2) otimizar o movimento, a força, a aceleração, a direção e os componentes temporais do movimento para a reabilitação das redes sensoriomotoras; (3) tarefas repetitivas para o fortalecimento do aprendizado; (4) adaptação do mapeamento neuronal com o recrutamento de outras áreas cerebrais em tarefas de alta dificuldade; (5) aumentar a excitabilidade da membrana neuronal e eficiência sináptica do córtex sensoriomotor e da medula espinhal; (6) promover a plasticidade morfológica dos ramos dendríticos; e (7) adaptação da rede neuronal cortical, subcortical e espinhal para movimentos especializados que estimulem o controle motor (Dobkin, 2004).

Em relação a espasticidade, tratamentos farmacológicos associados a fisioterapia são indicados. Dentre os possíveis fármacos, a neurotoxina botulínica é amplamente utilizada e possui grande eficiência para a hipertonia local (Esquenazi et al., 2010; Esquenazi et al., 2013).

2.6 Toxina Botulínica Tipo A na espasticidade

A toxina botulínica tipo A (TBA) consiste em uma proteína “microbial” da bactéria *Clostridium botulinum* que possui a capacidade de bloquear a liberação da acetilcolina na junção neuromuscular, resultando em desnervação muscular temporal e seletiva (García Salazar et al., 2014). A TBA apresenta uma especificidade relativa para terminais de motoneurônios onde ela inibe a liberação espontânea e evocada do neurotransmissor (Habermann e Dreyer, 1986). Mais especificamente, após ligar-se ao terminal axônico dos motoneurônios, a toxina é interiorizada por meio de uma endocitose mediada por proteína receptora. Uma vez dentro da célula, a TBA inibe a liberação do neurotransmissor ao impedir a fusão da membrana das vesículas sinápticas que contem acetilcolina com a membrana plasmática das terminações nervosas motoras (Brin, 1997; Dolly e Aoki, 2006). Sem a liberação de acetilcolina, fibras musculares não podem ser voluntariamente ativadas.

A fibra muscular, no lado pós-sináptico da junção neuromuscular é quimicamente desnervada o que impede a contração muscular, assim esse fármaco torna-se apropriadamente indicado para indivíduos com hipertonia muscular consequente de disfunção do SNC (Esquenazi et al., 2010). A TBA oferece um tratamento alternativo e eficiente para essas disfunções hipertônicas em pacientes que possuem dificuldade com relaxantes musculares de uso oral aos quais podem causar fraqueza generalizada, sonolência, comprometimento cognitivo e reduzido nível de excitação (Kaji et al., 2010). Para complementar, a TBA não possui efeito sedativo, como alguns medicamentos orais anti-espásticos, e pode ser seguramente aplicada em pacientes com comprometimento cognitivo. Assim, a escolha pela utilização desse fármaco

mostra-se interessante como primeira opção de tratamento da espasticidade em membros inferiores e/ou superiores (Kaji et al., 2010).

Os primeiros trabalhos com a utilização da TBA no tratamento da espasticidade em AVC começaram a surgir por volta de 1984 (Cosgrove et al., 1984). Um estudo (Das e Park, 1989) utilizou a TBA no tratamento da espasticidade dos músculos bíceps braquial e flexor comum dos dedos. Os autores utilizaram a escala de Oswestry (escala numérica para graduar a espasticidade) e goniometria para avaliar a amplitude de movimento antes e após a aplicação da toxina, e constataram uma melhora na mobilidade do punho e cotovelo dos pacientes após a aplicação. Resultados semelhantes foram encontrados por outro estudo (Simpson et al., 1996), que injetaram a toxina nos músculos bíceps braquial, flexor ulnar e flexor radial do carpo, e encontraram redução do tônus muscular em pacientes com espasticidade causada por AVC.

Muitos estudos demonstram resultados satisfatórios sobre a aplicação da TBA em pacientes com espasticidade pós-AVC (Burbaud et al., 1996; Bakheit et al., 2000; Pittock et al., 2003; Mancini et al., 2005; Simpson et al., 2008; Wissel et al., 2009; McCrory et al., 2009; Simpson et al., 2009; Kaňnovský et al., 2009; Kaji et al., 2010; Sheean et al., 2010; Olver et al., 2010). Em relação ao nível de espasticidade, diversos ensaios clínicos reportaram a melhora da espasticidade após aplicação da TBA em articulações como ombro (Kong et al., 2007), cotovelo, punho (Bakheit et al., 2000; Bhakta et al., 2000; Hesse et al., 2012; Simpson et al., 1996) e tornozelo (Kaji et al., 2010). Um ensaio clínico multicêntrico avaliou 120 indivíduos com espasticidade nos músculos plantiflexores do tornozelo decorrente de um AVC, um grupo recebeu 300 U de TBA e outro grupo recebeu placebo por um período de 12 semanas (Kaji et al.,

2010). Os autores reportaram a redução do nível de espasticidade causada pelo fármaco em relação ao placebo.

Com a redução da espasticidade ocorre a diminuição da resistência ao movimento o que pode promover o ganho da amplitude de movimento na articulação comprometida. Esse resultado foi observado em pacientes com espasticidade severa no tornozelo (Ashwort Scale > 3) que apresentaram ganho na dorsiflexão do tornozelo após 12 semanas da aplicação da TBA (Dunne et al., 2012). Um segundo estudo (Pierson et al., 1996), aplicou TBA no membro superior em 23 pacientes e no membro inferior em 17 pacientes e os resultados mostraram uma melhora significativa na movimentação ativa e passiva das articulações envolvidas. Uma recente revisão sistemática (Foley et al., 2013) avaliou a aplicação de TBA no membro superior em 10 ensaios clínicos aos quais os autores relataram a efetividade do fármaco no tratamento das deficiências promovidas pela espasticidade e observaram um tamanho de efeito moderado com o tratamento. Quando realizada uma análise estratificada, os autores ainda encontraram maiores benefícios em atividades de natureza predominantemente passiva, o que sugere o aumento da mobilidade nas articulações.

De forma a facilitar a escolha pela TBA como tratamento auxiliar, Elovic et al. (2008) avaliaram a segurança e os efeitos de repetidas aplicações com o fármaco sobre a incapacidade funcional, a qualidade de vida e o tônus muscular de pacientes com espasticidade de membros superiores pós-AVC. Pacientes com espasticidade em membro superior por mais de seis meses pós-AVC receberam até cinco injeções intramusculares de TBA, distribuídas entre músculos dos flexores do cotovelo, do punho, do dedo indicador e do polegar.

Além do tratamento demonstrar ser bem tolerado, os pacientes tratados apresentaram redução do tônus muscular e melhora da capacidade funcional.

O mecanismo de ação da TBA é baseado na redução da atividade muscular, porém não apresenta efeito direto na precisão e no controle do movimento, os quais são adquiridos e/ou reabilitados com a prática de atividades que incluam repetição do movimento (García Salazar et al., 2014). Ainda, um recente estudo multicêntrico observou que a aplicação da TBA é segura e eficaz na redução da espasticidade do braço, porém pode não mudar a funcionalidade e a qualidade de vida quando não acompanhada de outro tratamento (McCrory et al., 2009). Sendo assim, uma possível associação entre a TBA no tratamento da espasticidade e a fisioterapia na reabilitação funcional das regiões comprometidas podem promover melhoras na capacidade funcional e na morfologia muscular de indivíduos com espasticidade pós-AVC.

3. OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da Toxina Botulínica tipo A (TBA) associada a fisioterapia sobre a morfologia do gastrocnêmio medial, a produção de força dos plantiflexores e o desempenho funcional em indivíduos com espasticidade pós-AVC.

3.2 Objetivos Específicos

- Comparar o comprimento de fascículo, o ângulo de penação e a espessura do músculo gastrocnêmio medial nos indivíduos espásticos que utilizaram a TBA em relação ao placebo;
- Comparar a capacidade de produção de força dos plantiflexores do tornozelo nos indivíduos espásticos que utilizaram a TBA em relação ao placebo;
- Comparar o desempenho em testes funcionais nos indivíduos espásticos que utilizaram a TBA em relação ao placebo;
- Comparar o nível de espasticidade nos indivíduos espásticos que utilizaram a TBA em relação ao placebo;

4. Hipóteses

- A aplicação da TBA promoverá a redução do nível de espasticidade em comparação aos indivíduos que usaram placebo;
- Os indivíduos que usaram a TBA obterão maiores valores no comprimento de fascículo, no ângulo de penação e na espessura muscular após o final da intervenção em comparação aos indivíduos que usaram placebo;
- Os indivíduos que usaram a TBA obterão maiores valores na força dos plantiflexores do tornozelo após o final da intervenção em comparação aos indivíduos que usaram placebo;
- Os indivíduos que usaram a TBA obterão maiores valores nos testes funcionais após o final da intervenção em comparação aos indivíduos que usaram placebo;

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Delineamento e desenho experimental

O estudo consiste em um ensaio clínico randomizado, *all-blind*, controlado com amostragem voluntária. Indivíduos com espasticidade nos músculos plantiflexores do tornozelo foram avaliados em relação a arquitetura muscular e a capacidade de produção de força sobre o lado afetado e, ao desempenho funcional. Os participantes foram aleatoriamente alocados em dois grupos: (1) Fisioterapia associada à aplicação de Toxina Botulínica Tipo A (TBA); e (2) Fisioterapia associada à aplicação de placebo. A randomização foi realizada por meio de envelopes opacos, lacrados e por intermédio de avaliador que não participou dos demais procedimentos do estudo. As avaliações ocorreram em período anterior a aplicação da TBA e/ou placebo, após quatro semanas e 12 semanas pós-aplicação do fármaco (Figura 1).

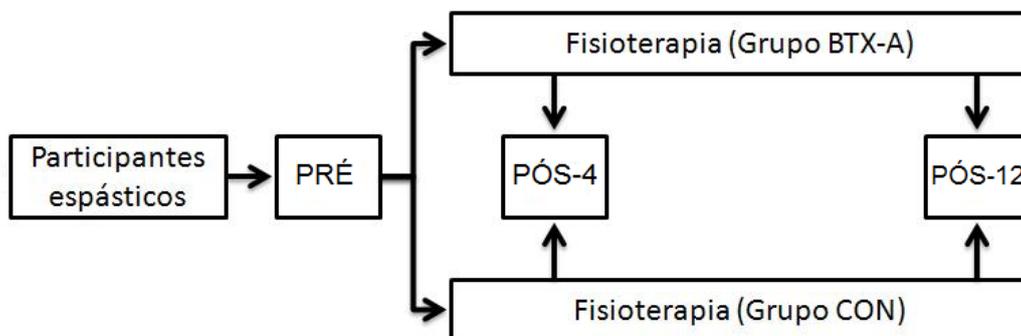


Figura 1. Fluxograma do desenho experimental. AV 0 = Avaliação pré-intervenção; AV 1 = Avaliação pós-4 semanas de intervenção; AV 2 = Avaliação pós-12 semanas de intervenção.

5.2 Amostra

A amostra foi composta de indivíduos com espasticidade nos músculos plantiflexores do tornozelo decorrente de um AVC. Para o cálculo de tamanho amostral utilizou-se os valores encontrados no estudo de Gao e Zhang (2008) para a variável comprimento de fascículo (CF), visto que esse parâmetro da arquitetura muscular possivelmente seja o mais importante funcionalmente em indivíduos pós-AVC por sua influência na capacidade de produção de força e na amplitude de movimento da articulação (Lieber et al., 2004; Gray et al., 2012). O tamanho amostral foi calculado de acordo com a equação 1 (Motta e Wagner, 2003). Essa equação resultou em uma amostra de $9,63 = 10$ indivíduos em cada grupo.

$$n = \frac{(Za - Zb)^2(Sa^2 - Sb^2)^2}{(Xa - Xb)^2}$$

Equação 1. Cálculo amostral. Onde Za = Valor de Z na curva normal segundo alfa (1,96 para um $\alpha = 0,05\%$); Zb = Valor de Z na curva normal segundo beta (0,84 para um poder de 80%); Sa = desvio-padrão no grupo a (CF do grupo saudável = 8,2 mm); Sb = desvio-padrão no grupo b (CF do grupo espástico = 4,2 mm); $Xa - Xb$ = diferença a ser detectada (diferença entre as médias dos grupos = 17,9 mm).

5.2.1 Critérios de inclusão

Foram selecionados os indivíduos com os seguintes critérios: (1) Adultos com idade superior à 21 anos que tenham sofrido AVC sem restrição quanto ao sexo; (2) Tempo do incidente superior a 12 meses; (3) Capacidade de deambular

com ou sem auxílio de muletas/bengalas; (4) Presença de espasticidade nos músculos plantiflexores do tornozelo.

5.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os indivíduos com os seguintes critérios: (1) Participantes de reabilitação ou qualquer tratamento de natureza cinético-funcional; (2) Indivíduos que já tenham aplicado a TBA por período inferior a seis meses; (3) Histórico de procedimento cirúrgico ou utilização de prótese ortopédica; (4) Uso de órteses; (5) Alteração cardiovascular e respiratória limitante quanto ao esforço físico; (6) Alteração cognitiva que impeça o entendimento da pesquisa; (7) Presença de lesão articular ou musculoesquelética de natureza inflamatória.

5.3 Aspectos éticos

A presente pesquisa foi submetida e aprovada pelos comitês de ética em pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob protocolo de número 18440 e da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do sul sob protocolo de número 1104/10 (anexo 1). Todos os participantes assinaram o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (anexo 2) e autorizaram a reprodução dos dados com finalidade de pesquisa científica. Os pacientes que não receberam a intervenção por meio da TBA (grupo placebo) foram convidados a realizar o procedimento de forma semelhante a quem obteve aleatoriamente a aplicação do fármaco.

5.4 Procedimentos de Avaliação

5.4.1 Medidas antropométricas

A estatura foi medida em um estadiômetro (Filizola S.A. Pesagem e Automação, São Paulo, Brasil) com resolução de 1 mm, com o indivíduo descalço, em posição ortostática e a cabeça no plano de Frankfurt (Petroski, 2009). A massa corporal total foi avaliada em uma balança antropométrica (Filizola S.A. Pesagem e Automação, São Paulo, Brasil) com resolução de 100 g, com o indivíduo descalço, em posição ortostática (Petroski, 2009).

5.4.2 Nível de espasticidade

O nível de espasticidade foi mensurado por meio da Escala Modificada de Ashworth (ASW) que avalia a resistência passiva ao movimento. A escala ASW é clinicamente escolhida por sua aplicação fácil e rápida, e por ser amplamente utilizada na pesquisa (Brashear et al., 2002; Sommerfeld et al., 2004; Ivanhoe e Reistetter, 2004). O procedimento consistiu em movimentar passivamente o tornozelo do lado afetado no paciente e estimar a resistência encontrada através do uso de um conjunto de regras preestabelecidas para “quantificar” a atividade reflexa dos grupos musculares que se opõem ao movimento passivo (Bohannon e Smith, 1987). Os níveis de resistência foram determinados com o mesmo avaliador em todos os momentos de acordo com a tabela abaixo:

Tabela 1. Escala Modificada de Ashworth

-
- 0** Nenhum aumento no tônus muscular.
- 1** Leve aumento no tônus, manifestado através de fisgada ou por mínima resistência no final da ADM no membro afetado.
- 1+** Leve aumento no tônus muscular, manifestado através de uma fisgada seguido de mínima resistência por todo resto do movimento no membro afetado (menos da metade da ADM).
- 2** Moderado aumento no tônus muscular em grande parte da ADM, mas consegue-se movimentar o membro afetado facilmente.
- 3** Considerável aumento no tônus muscular, movimento passivo torna-se difícil.
- 4** Rigidez na flexão ou extensão do membro afetado
-

5.4.3 Arquitetura muscular

A aquisição das imagens de arquitetura do músculo gastrocnêmio medial no lado afetado foi realizada por meio de um ecógrafo (SSD 4000, 51 Hz, ALOKA Inc., Tokyo, Japan). Os participantes foram orientados à sentar na cadeira de um dinamômetro isocinético (Biodex Medical System, Shirley, NY, USA) com o tronco e o quadril fixados firmemente através de velcros e permanecer em repouso. A posição do joelho foi mantida em extensão, o tornozelo em posição neutra (0° = ângulo perpendicular entre a linha média da perna e o pé) e o pé fixado por velcro na plataforma do dinamômetro (Mohagheghi et al., 2008). O eixo da articulação do tornozelo foi alinhado com o eixo do dinamômetro para minimizar forças rotatórias não desejadas. As imagens do ecógrafo foram coletadas por meio de uma sonda (60 mm linear array 7,5 MHz – ALOKA Inc.,

Tokyo, Japan) posicionada perpendicular à superfície da pele e à 50% do comprimento do ventre muscular (Kubo et al., 2003).

O comprimento de fascículo do músculo gastrocnêmio medial foi determinado por meio da distância linear entre as inserções do fascículo muscular na aponeurose profunda e na aponeurose superficial. Quando não foi encontrada na imagem as extremidades de todo comprimento fascicular foi utilizado a trigonometria para a estimativa do comprimento restante. O ângulo de penação foi definido como o valor angular obtido entre a aponeurose profunda e o fascículo muscular. Por fim, a distância linear encontrada entre as aponeuroses do músculo gastrocnêmio foi considerada a espessura muscular (Maganaris et al., 1998) como demonstrado na figura 3.

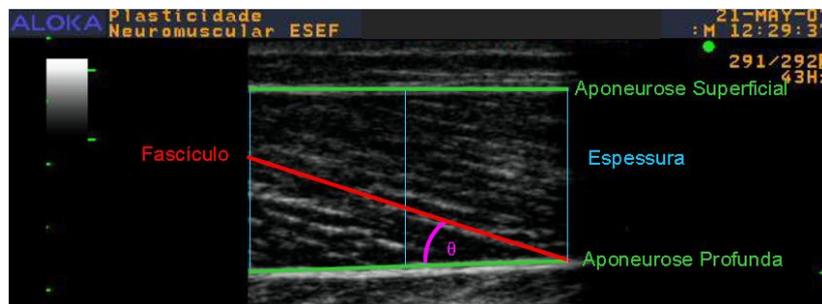


Figura 3. Imagem do gastrocnêmio medial obtida por meio do ecógrafo.

Três medidas foram usadas para calcular a média em cada parâmetro muscular. As imagens adquiridas foram analisadas em um *software* ImageJ (National Institute of Health USA) para determinar os valores de comprimento de fascículo, de ângulo de penação e de espessura muscular.

5.4.4 Contração voluntária máxima (CVM)

Em relação a força dos músculos plantiflexores, na posição descrita para análise da morfologia muscular, os participantes foram instruídos a realizar uma

contração voluntária máxima (CVM) em plantiflexão do tornozelo no lado afetado durante cinco segundos. Esse procedimento foi realizado três vezes e um período de dois minutos foi respeitado entre as contrações. Os indivíduos foram familiarizados com duas contrações submáximas antes da coleta de dados minimizando o processo de aprendizado. O valor máximo entre as três CVMs realizadas foi considerado como a máxima produção de força dos plantiflexores.

5.4.5 Avaliação funcional

Todos os participantes foram submetidos à realização de três testes funcionais sendo que o tempo registrado foi considerado para análise do desempenho funcional. Cada teste foi realizado três vezes ao qual a primeira tentativa consistiu em uma familiarização e, o menor tempo registrado nas duas tentativas seguintes foi considerado para análise posterior. Os participantes foram instruídos a realizar as avaliações da forma mais rápida possível sem auxílio de andadores em uma superfície plana. Foi respeitado um intervalo de 60 segundos entre cada teste de forma a minimizar os efeitos de fadiga.

5.4.5.1 Caminhada rápida de oito metros

Primeiramente foi realizado o teste de caminhada rápida como um determinante de velocidade de marcha em pequenas distâncias. A distância do teste foi adaptada ao espaço disponível, conforme apresentado na literatura (Salbach et al., 2001). Uma distância de 12 metros foi marcado no chão, mas apenas os oito metros centrais a essa marcação foram registrados como tempo de execução do teste. Os dois metros iniciais e finais foram desconsiderados pela influência da aceleração e da desaceleração. Os indivíduos foram instruídos a caminhar o mais rápido possível de forma segura, sem correr até a última

marcação no chão (Salbach et al., 2001). O valor em segundos da caminhada rápida nos oito metros centrais foi considerado para análise.

5.4.5.2 *Timed Up and Go*

Em seguida foi realizado o teste “*Timed Up and Go*” (TUG), que é uma avaliação utilizada para estimar a mobilidade funcional básica em idosos (Hafsteinsdóttir et al., 2015). O participante foi instruído a sentar em uma cadeira (altura 43 cm, largura 42 cm, comprimento 38,5 cm) com o dorso apoiado, e um cone foi posicionado em uma distância de três metros à frente. Uma palavra de ordem (“já”) foi utilizada para sinalizar o início do teste que consistia em levantar da cadeira, caminhar até o cone, contorná-lo, retornar e sentar na cadeira. O tempo registrado começava a partir da retirada do dorso sobre o apoio da cadeira até o momento em que o indivíduo apoiava novamente o dorso (Podsiadlo e Richardson, 1991).

5.4.5.3 *Sit-to-Stand*

Por fim, foi realizado o teste “*Sit-to-Stand*”. Essa avaliação consistiu em levantar e sentar de uma cadeira por cinco repetições seguidas. Os participantes foram instruídos a cruzar os braços frente ao corpo, não apoiar o dorso na cadeira em nenhum momento, estender completamente os joelhos e o tronco ao levantar em cada repetição com os pés posicionados de forma que fosse confortável a cada indivíduo e executar a atividade o mais rápido possível. O registro do tempo começou a partir da palavra de ordem utilizada para sinalizar o início do teste (“já”) até o momento em que o participante sentava na cadeira pela quinta repetição (Cheng et al., 1998).

5.5 Procedimentos de intervenção

5.5.1 Fisioterapia

Todos os participantes foram submetidos ao tratamento de fisioterapia por um período de 12 semanas. A frequência consistiu em duas sessões semanais com duração de 50 minutos em cada sessão. O tratamento foi estruturada conforme três princípios apresentados em revisões sobre a reabilitação no AVC: intensidade moderada-alta, repetição de tarefas e engajamento motivacional por parte do participante (Dobkin et al., 2004; Langhorne et al., 2009; Langhorne et al., 2011; Pekna et al., 2012; Veerbeek et al., 2014; Pollock et al., 2014). O tratamento fisioterapêutico foi proposto especificamente para o segmento do tornozelo e os principais músculos comprometidos nessa articulação em indivíduos com quadro clínico crônico de espasticidade pós-AVC. Nesse sentido, não foram considerados os comprometimentos em regiões como quadril, joelho, coluna e outras, mesmo quando presentes, a fim de preservar o foco que foi a reabilitação dos músculos da articulação do tornozelo e executar as mesmas atividades em todos participantes. Portanto, os resultados observados podem ser interpretados de forma específica para o tornozelo e a reabilitação proposta deverá ser integrada em um tratamento mais amplo e completo quando possível.

A segunda sessão em cada semana repetiu os mesmos procedimentos da primeira, ou seja, foram realizadas 12 sequências de exercícios e tarefas. A intensidade e o volume das atividades foram progressivamente modificadas de acordo com a percepção dos participantes e utilizou-se a escala de BORG como referência (manutenção entre 15 e 16 nas primeiras quatro semanas, 17 e 18 nas sessões seguintes) (Ammann et al., 2014). Como a percepção do esforço poderia estar alterada, por possível comprometimento sensorial e proprioceptivo

causado pela lesão cerebral, a execução do movimento também foi considerada para o ajuste dos parâmetros em cada exercício, ao qual somente foi aumentada a intensidade quando o movimento era realizado em sua amplitude total.

Cada sessão era dividida em estações de tarefas/exercícios onde os participantes realizaram o rodízio entre as estações e foi respeitado um intervalo de recuperação de 1 à 3 minutos entre as atividade (Mudge et al., 2009; Veerbeek et al., 2014). Os objetivos da reabilitação consistiram em aumentar a amplitude de movimento da articulação do tornozelo, promover aumento da força ativa dos músculos flexores plantares e dorsais, reduzir o nível de espasticidade e rigidez articular, melhorar a mobilidade e a independência funcional e aumentar a velocidade da marcha e do sentar/levantar da cadeira. Foram executados 17 tipos de tarefas/exercícios ao qual a progressão da intensidade foi proporcionada por meio do acréscimo de obstáculos e de superfícies instáveis, do aumento da tensão nas bandas elásticas, do acréscimo de tração elástica e tornozeleiras no treino de marcha e/ou da mobilidade, da mudança de direção na marcha, da redução do intervalo de descanso entre as estações, do aumento do número de repetições dos exercícios, da criação de circuitos de tarefas sem intervalo entre os exercícios e do aumento da velocidade de execução nos exercícios com registro do tempo. O acréscimo de maior dificuldade nos exercícios foi promovido em diferentes momentos e intensidades, respeitando a evolução de forma individual e específica.

Durante o tratamento de fisioterapia foram realizados os seguintes exercícios: (1) Mobilização passiva do tornozelo; (2) Alongamento dos músculos plantiflexores; (3) Movimentação ativa do tornozelo com prancha de Freeman; (4) Movimentação ativa do tornozelo com disco proprioceptivo; (5) Exercício

resistido para plantiflexores com banda elástica; (6) Exercício resistido para dorsiflexores com banda elástica; (7) Elevação do corpo na ponta do pé; (8) Sentar/Levantar; (9) Movimentação ativa do pé; (10) Caminhada com/sem obstáculos e acessórios; (11) Subir/descer degraus; (12) Agachamento com/sem bola; (13) Agachamento unilateral; (14) Contração isométrica de plantiflexores na parede; (15) “*Time Up and Go*” como exercício; (16) Execução de passos curtos, médios e longos com/sem apoio; (17) Marchar com/sem tornozeleira e/ou superfície instável. As sessões de aplicação de cada exercício e a progressão da reabilitação estão descritas em documento anexo.

5.5.2 Toxina botulínica tipo A (TBA)

A TBA foi aplicada nos pacientes do grupo intervenção respeitando o mesmo procedimento de aplicação para todos. As aplicações foram realizadas por um neurologista com experiência específica ao fármaco, com auxílio de médico assistente, seguindo o protocolo habitualmente utilizado pelo ambulatório. Cada frasco de toxina botulínica (Dysport® 500 U, Beaufor Ipsen Farmacêutica Ltda.) foi diluído em 2,5 ml de solução fisiológica à 0,9% (20 U/ 0,1 ml). Foram aplicadas 300 U de BTA no músculo gastrocnêmio medial e 200 U no músculo sóleo da perna afetada em cada participante do grupo intervenção. O grupo placebo recebeu a mesma quantidade em cada músculo descrito anteriormente com procedimento idêntico ao grupo intervenção, porém somente com solução fisiológica.

5.6 Análise estatística

Foi utilizada a estatística descritiva (média e desvio-padrão) para as variáveis antropométricas e clínicas (estatura, massa corporal, idade e tempo de

AVC), e frequência para as variáveis tipo de AVC e lado afetado, como forma de caracterização dos grupos intervenção e placebo. Um teste *t* de *Student* para amostras independentes (nível de significância de 5%), foi utilizado para comparar as variáveis antropométricas e clínicas no sentido de se avaliar a homogeneidade entre os grupos. A distribuição e normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de *Shapiro-Wilk*.

Para a comparação do nível de espasticidade inter-grupos e inter-momentos foram utilizados os teste de *U Mann Whitney* e *Wilcoxon*, respectivamente com significância acima de 0,05.

Para a análise de variância foi utilizada a ANOVA de dois fatores (grupo e intervenção) para medidas repetidas (pré- vs. pós-intervenção), com nível de significância de 5%, para a comparação das variáveis morfológicas (ângulo de penação, espessura muscular, comprimento de fascículo) e funcionais (força na CVM e tempo registrado nos testes funcionais). Os valores observados como não-paramétricos foram analisados por meio de teste de Friedman com significância superior à 0,05.

6. RESULTADOS

6.1 Características da amostra

Participaram do estudo 20 indivíduos com espasticidade pós-AVC na articulação do tornozelo. Não houve diferença estatística entre os grupos para as variáveis idade ($p = 0,81$), altura ($p = 0,77$), massa corporal ($p = 0,23$) e tempo de AVC ($p = 0,35$). As variáveis demográficas e clínicas dos dois grupos são apresentadas na tabela 2.

Tabela 2. Características dos participantes

	Intervenção (n = 10)	Placebo (n = 10)
Idade (anos)	58,1 ± 12,6	56,7 ± 13,6
Altura (cm)	1,61 ± 0,1	1,69 ± 0,1
Massa corporal (Kg)	68,9 ± 15,9	78,7 ± 19,9
Homem/Mulher	4/6	6/4
Tipo de AVC (IS/H)	9/1	8/2
Tempo de AVC (anos)	7,4 ± 5,05	9,9 ± 6,64
Lado comprometido (D/E)	3/7	6/4

Legenda. IS = Isquêmico, H = Hemorrágico, D = Lado direito, E = Lado esquerdo.

6.2 Nível de espasticidade

O nível de espasticidade mensurado por meio do instrumento *Modified Asworth Scale* apresentou diferença inter-grupos e inter-momentos após a aplicação da TBA (tabela 3).

Tabela 3. Nível de espasticidade por meio da *Modified Asworth Scale* (média \pm DP)

	Avaliações e significância					
	Pré	p	Pós-4	p	Pós-12	p
Intervenção	2,15 \pm 0,94	0,81	1,15 \pm 0,97 [†]	0,02*	1,4 \pm 0,81 [†]	0,17
Placebo	2 \pm 0,62		2 \pm 0,62		1,7 \pm 0,35	

* Diferença significativa entre grupos

[†] Diferença significativa em relação ao momento pré-intervenção ($p < 0,05$)

6.3 Arquitetura muscular

Os valores de arquitetura muscular estão apresentados na tabela 4. Não houve diferença significativa em relação à espessura muscular entre os momentos pré-intervenção e pós-4 semanas ($p = 0,81$; $p = 0,10$), pré-intervenção e pós-12 semanas ($p = 1$; $p = 0,32$), pós-4 semanas e pós-12 semanas ($p = 0,72$; $p = 1$) nos grupos intervenção e placebo, respectivamente. De forma semelhante, não houve diferença em relação ao ângulo de penetração entre os momentos pré-intervenção e pós-4 semanas ($p = 1$; $p = 1$), pré-intervenção e pós-12 semanas ($p = 1$; $p = 1$), pós-4 semanas e pós-12 semanas ($p = 0,71$; $p = 1$) nos grupos intervenção e placebo, respectivamente. Por fim, não houve diferença significativa no comprimento de fascículo entre os momentos pré-intervenção e pós-4 semanas ($p = 1$; $p = 0,43$), pré-intervenção e pós-12 semanas ($p = 1$; $p = 0,75$), pós-4 semanas e pós-12 semanas ($p = 1$; $p = 1$) nos grupos intervenção e placebo, respectivamente.

Tabela 4. Parâmetros da arquitetura muscular no gastrocnêmio medial entre os grupos intervenção e placebo (média \pm EP).

	Avaliações e significância					
	Pré	p	Pós-4	p	Pós-12	p
Espessura muscular (mm)						
Intervenção	16,3 \pm 0,7	0,41	17,0 \pm 0,7	0,52	16,5 \pm 0,8	0,84
Placebo	15,0 \pm 1,3		16,0 \pm 1,3		16,2 \pm 1,1	
Ângulo de penação (°)						
Intervenção	23,04 \pm 1,3	0,15	23,19 \pm 1,9	0,13	21,90 \pm 1,6	0,20
Placebo	19,49 \pm 1,9		18,63 \pm 2,1		19,12 \pm 1,3	
Comprimento de fascículo (mm)						
Intervenção	44,7 \pm 2,6	0,19	48,0 \pm 5,1	0,36	47,8 \pm 4,4	0,47
Placebo	49,1 \pm 1,9		53,4 \pm 2,6		51,3 \pm 2,1	

6.4 Produção de força máxima

Não houve diferença significativa entre os grupos na CVM dos plantiflexores no momento pré-intervenção ($p = 0,80$), pós-4 semanas ($p = 0,99$) ou pós-12 semanas ($p = 0,89$). De forma semelhante, não houve diferença entre os momentos de avaliação em cada grupo (Figura 4).

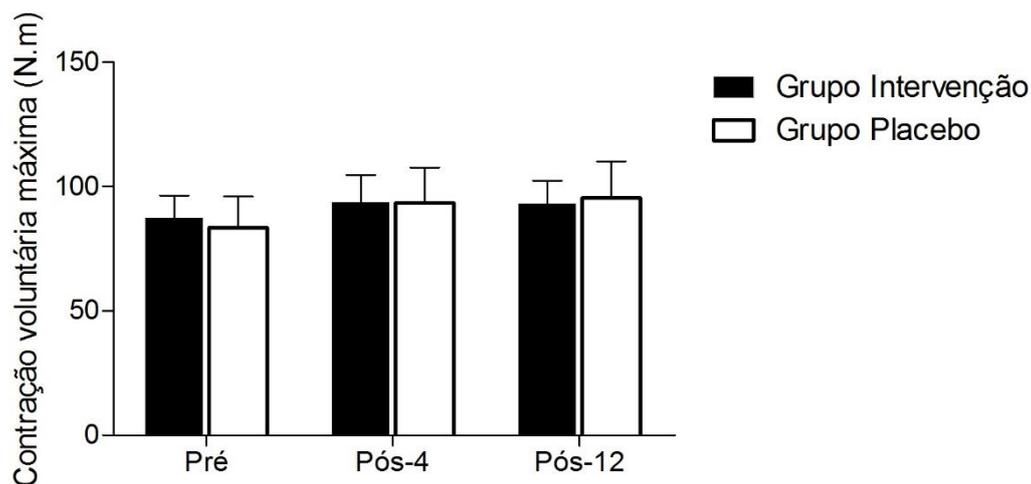


Figura 4. Contração voluntária máxima entre o grupo intervenção e o grupo placebo nos momentos pré-intervenção (Pré), pós-4 semanas de intervenção (Pós-4) e pós-12 semanas de intervenção (Pós-12).

6.5 Testes funcionais

No teste de caminhada rápida não foi obtida diferença significativa entre os grupos no período pré-intervenção ($p = 0,57$), pós-4 semanas ($p = 0,79$) e pós-12 semanas ($p = 0,19$). Ambos os grupos apresentaram redução do tempo de realização do teste durante a intervenção (Figura 5).

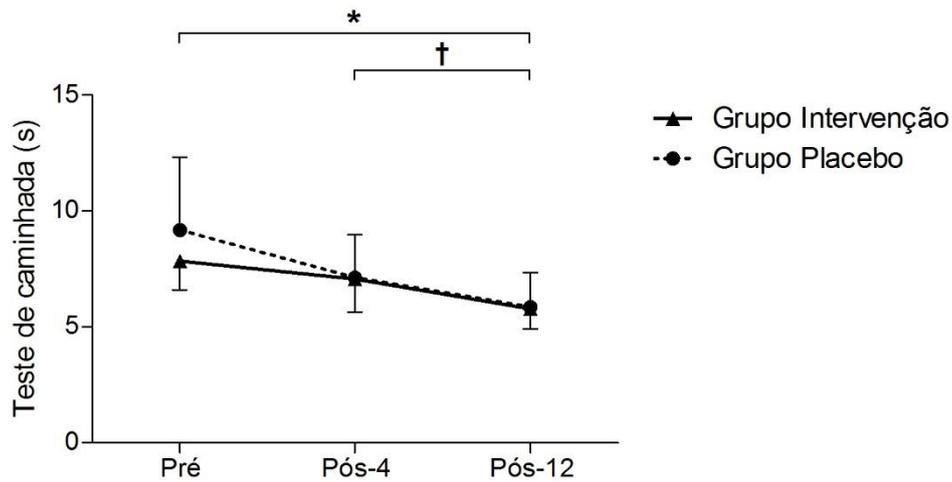


Figura 5. Teste de caminhada de 8 m entre o grupo intervenção e o grupo placebo nos momentos pré-intervenção (Pré), pós-4 semanas de intervenção (Pós-4) e pós-12 semanas de intervenção (Pós-12). * Diferença significativa nos dois grupos. † Diferença significativa no grupo intervenção.

Em relação ao teste *Time Up and GO*, não foi obtida diferença significativa entre os grupos no período pré-intervenção ($p = 0,73$), pós-4 semanas ($p = 0,68$) e pós-12 semanas ($p = 0,68$). Os dois grupos apresentaram redução no tempo de realização do teste no decorrer do tratamento (Figura 6).

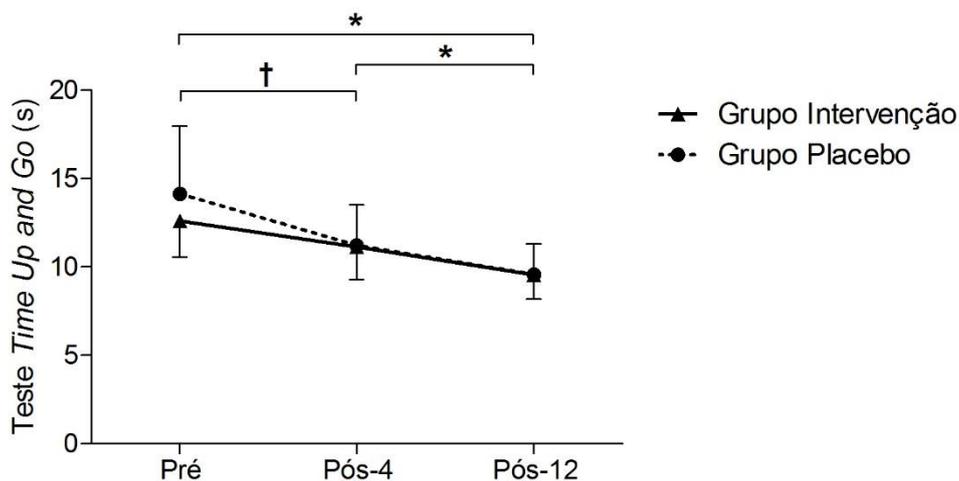


Figura 6. Teste *Time Up and Go* entre o grupo intervenção e o grupo placebo nos momentos pré-intervenção (Pré), pós-4 semanas de intervenção (Pós-4) e pós-12 semanas de intervenção (Pós-12). * Diferença significativa nos dois grupos. † Diferença significativa no grupo placebo.

Por fim, não foi obtida diferença significativa entre os grupos no teste *Sit-to-Stand* no momento pré-intervenção ($p = 0,62$), pós-4 semanas ($p = 0,43$) e pós-12 semanas ($p = 0,65$). De forma semelhante aos testes anteriores, ambos os grupos obtiveram redução do tempo de execução do teste ao decorrer do tratamento (Figura 7).

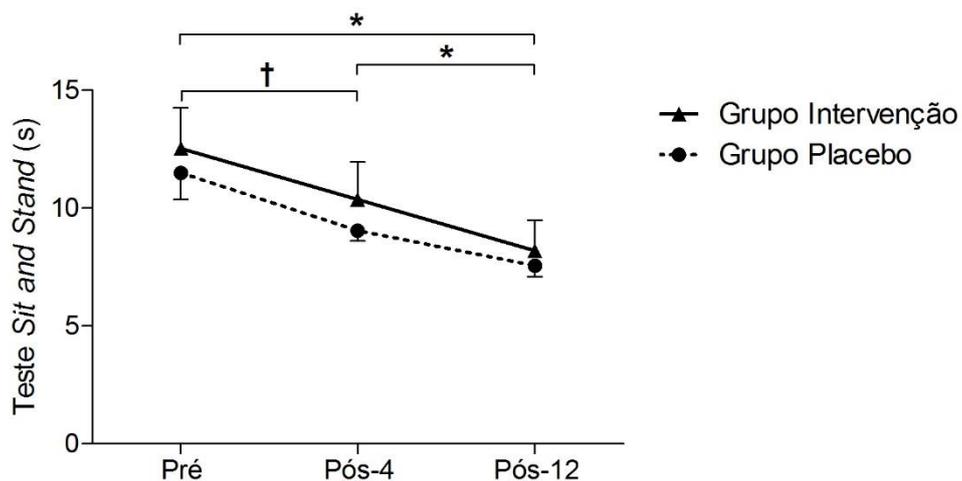


Figura 7. Teste *Sit-to-Stand* entre o grupo intervenção e o grupo placebo nos momentos pré-intervenção (Pré), pós-4 semanas de intervenção (Pós-4) e pós-12 semanas de intervenção (Pós-12). * Diferença significativa nos dois grupos. † Diferença significativa no grupo placebo.

7. DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstram que a TBA foi eficiente na redução do nível de espasticidade nos músculos plantiflexores no grupo intervenção em ambos os momentos pós-aplicação (Pós-4 e Pós-12). A redução da espasticidade apresentada não causou diferenças nos parâmetros de arquitetura muscular do gastrocnêmio medial e não promoveu diferença na capacidade de produção de força entre os grupos ou, entre os diferentes momentos. De forma semelhante, a redução da espasticidade não resultou em diferença entre os grupos nos testes funcionais, ou seja, os dois grupos apresentaram melhoras do desempenho e da velocidade no final do tratamento (Pós-12).

A habilidade da TBA em reduzir o tônus muscular de pacientes com espasticidade em membro superior (Yablon et al., 2011; Foley et al., 2013) e membro inferior (Kaji et al., 2010; Dunne et al., 2012; McIntyre et al., 2012) já está documentada na literatura, de forma que a aplicação da TBA é recomendada em *guidelines* de reabilitação em pacientes pós-AVC (Duncan et al., 2005; European Stroke Organization Executive Committee, 2008). No presente estudo, o grupo intervenção apresentou redução no nível de espasticidade após 4 semanas da aplicação, com diferença significativa em relação ao grupo placebo. Já no momento pós-12 semanas, mesmo com o valor de tônus muscular reduzido em comparação ao momento pré-intervenção, não houve significância entre grupos. O tempo de resposta após a aplicação da TBA corrobora com estudos prévios. O trabalho de Pittcock et al. (2003) utilizou a *Dysport* em três grupos com dosagens diferentes entre si (500 U, 1000 U e 1500 U) nos músculos gastrocnêmio porção medial e lateral, sóleo e tibial posterior.

Os autores obtiveram redução da espasticidade nos plantiflexores após 4 semanas nos três grupos comparados ao grupo placebo. Porém, apenas a maior dosagem manteve a redução significativa após 12 semanas em relação ao grupo placebo. Ainda, outro estudo utilizou 300 U de *BOTOX* nos músculos gastrocnêmio porção medial, porção lateral e sóleo e obtiveram redução significativa no nível de espasticidade em comparação à um grupo placebo em período de quatro, seis e oito semanas pós-intervenção (Kaji et al., 2010). Os autores não observaram diferença entre os grupos no período de 12 semanas. Por outro lado, Burbaud et al. (1996) observou redução da espasticidade nos plantiflexores após 90 e 120 dias com aplicação de *Dysport* (1000 U nos músculos gastrocnêmio porção medial e lateral, sóleo, tibial posterior e flexor longo dos dedos) em comparação ao grupo placebo. Todos os três ensaios clínicos randomizados citados (Burbaud et al., 1996; Pittock et al., 2003; Kaji et al., 2010) concluíram que a TBA foi eficiente na redução da espasticidade do tornozelo e promoveu melhores movimentos de dorsiflexão e eversão no tornozelo.

Em relação ao principal resultado deste estudo, nenhuma variável muscular apresentou mudanças com as intervenções realizadas. O comprimento de fascículo, possivelmente, é o parâmetro mais importante na análise da arquitetura muscular, visto que músculos com fibras curtas apresentam um menor número de sarcômeros em série e menor capacidade de produção de força (Lieber et al., 2004; Gray et al., 2012). O modelo de intervenção proposto pela fisioterapia foi planejado considerando a diminuição do comprimento na fibra muscular em indivíduos pós-AVC já reportada em estudos prévios (Gao e Zhang, 2006; Li et al., 2007; Gao et al., 2009). Exercícios e técnicas para o

aumento do comprimento muscular e ganho da amplitude de movimento (exemplo: mobilização passiva do tornozelo, alongamento dos músculos plantiflexores, movimentação ativa do tornozelo, elevação na ponta do pé) foram integrados no programa de reabilitação. Uma tendência de crescimento no comprimento de fascículo foi percebida no período pós-4 em ambos os grupos quando comparado ao período pré-intervenção, possivelmente pela predominância das atividades citadas anteriormente nas primeiras 4 semanas do programa (programa de fisioterapia no anexo 1).

A redução no nível de espasticidade observada no grupo intervenção não resultou em aumento do comprimento de fibra muscular, esse resultado vai de encontro a hipótese principal do estudo. Com a diminuição na resistência passiva dos músculos plantiflexores, esperava-se uma maior amplitude de movimento na articulação do tornozelo e, posterior adaptação no comprimento da fibra muscular. Outros trabalhos reportaram ganho na amplitude de movimento passiva em membro superior (Bhakta et al., 1996) e aumento da dorsiflexão ativa na articulação do tornozelo (Dunne et al., 2012) após aplicação da TBA.

Foi encontrado apenas uma pesquisa que avaliou os efeitos da TBA sobre os parâmetros da arquitetura muscular em indivíduos pós-AVC. O estudo de Tok et al. (2011) analisou o músculo gastrocnêmio medial em 26 indivíduos com espasticidade pós-AVC. Os autores observaram que o comprimento de fascículo aumentou após dois meses de aplicação da TBA ($40,20 \pm 4,75$ mm) em comparação ao momento pré-intervenção ($39,86 \pm 4,84$ mm), no entanto são valores inferiores aos do presente trabalho (grupo intervenção momento pré-intervenção: $44,7 \pm 2,6$ mm). A divergência nos achados pode estar relacionada à um nível de espasticidade ($2,65 \pm 0,56$) descrito por Tok et al. (2011) maior

quando comparado aos resultados atuais ($2,15 \pm 0,94$). Contudo, não houve um grupo controle e/ou cegamento dos avaliadores, essas limitações foram citadas pelos autores como importantes na interpretação dos achados (Tok et al., 2011). A ausência de encurtamento severo ou de contratura grave possivelmente preservou o comprimento da fibra muscular em valor superior ao reportado em pesquisas prévias. Mesmo assim, é possível visualizar uma tendência favorável ao aumento do comprimento de fascículo em ambos os grupos.

Em relação ao ângulo de penação e a espessura muscular, não foi encontrada diferença significativa após a aplicação da TBA. Por outro lado, o estudo de Tok et al. (2011) relatou a diminuição do ângulo de penação ($21,26 \pm 1,30^\circ$ para $20,94 \pm 1,57^\circ$) e da espessura muscular ($14,76 \pm 2,4$ para $14,43 \pm 2,2$ mm) após dois meses de intervenção com a TBA. Um segundo trabalho relatou resultados semelhantes como a redução no ângulo de penação e na espessura do músculo gastrocnêmio medial e lateral em crianças com paralisia cerebral após uso da TBA (Park et al., 2014). A atrofia muscular que é consequência da inibição na atividade muscular causada pela toxina botulínica, foi evidenciada em diversos estudos (Shen et al., 2006; Schroeder et al., 2009; Glass et al., 2009). Dessa forma, a ausência de significância nos valores de espessura muscular e/ou do ângulo de penação após a redução da espasticidade no grupo intervenção pode estar relacionada à um fator de proteção do programa de fisioterapia realizado.

O programa de fisioterapia pode ter sido o responsável por não ocorrer atrofia muscular após o uso da TBA, como também por não ocorrer fraqueza. Não houve diferença nos valores da CVM entre os grupos e/ou os momentos de avaliação em cada grupo. A desnervação química provocada pela neurotoxina

causa paralisia nas fibras musculares aos quais os terminais sinápticos são “bloqueados” (Metzeau e Desban, 1982; Shaari e Sanders, 1993) o que reduz a capacidade de produzir força. Em vista do músculo espástico ser mais fraco quando comparado ao músculo saudável (Sheean, 2001), o aumento da fraqueza não é um resultado clínico interessante. Os valores de força observados após o uso da TBA podem ser explicados pelo aumento da força na porção muscular não atingida pela desnervação química. O estudo de Turkoglu et al. (2014) reportou que algumas fibras não são atingidas pela TBA e, essa porção ativa do músculo pode aumentar a produção de força contrapondo-se a incapacidade de contração das fibras desnervadas pela toxina. Os autores sugerem que o nível de redução da força dependerá da relação entre a porção ativa *versus* inativa do músculo tratado com a TBA (Turkoglu et al., 2014).

O programa de fisioterapia proposto no presente estudo realizou exercícios resistidos com o objetivo de aumentar a força nos plantiflexores do tornozelo. O resultado observado no grupo intervenção mostrou que o efeito da TBA não reduziu os valores de força, contudo os valores do grupo placebo também não obtiveram aumento significativo. É possível observar uma tendência no aumento da força no grupo placebo, o que possivelmente demonstra a necessidade de uma reabilitação mais longa e/ou maior especificidade nos exercícios para ganho de força. A fisioterapia foi suficiente para impedir a queda da força após a aplicação da TBA, porém não teve aumento da força nos indivíduos espásticos. Como a reabilitação proposta não tinha a força como objetivo exclusivo, os resultados encontrados foram considerados satisfatórios.

Em uma leitura clínica, as duas intervenções realizadas foram eficientes no aumento da velocidade na marcha e na mobilidade. Em relação ao

comportamento dos resultados nos testes funcionais, os grupos apresentaram um desempenho diferente no decorrer do tratamento, por exemplo, somente o grupo placebo obteve diferença significativa entre os momentos pré-intervenção *versus* pós-4 semanas nos testes *TUG* e *STS*. Somente o grupo intervenção obteve diferença significativa entre os momentos pós-4 semanas *versus* pós-12 semanas no teste de caminhada. As significâncias encontradas apenas em um grupo frente à determinado momento, possivelmente estejam relacionadas às variâncias apresentadas nos testes funcionais pelos indivíduos em cada grupo e não às intervenções realizadas, visto que é facilmente observada a redução nos valores dos testes em ambos os grupos ao decorrer do tratamento.

De encontro à hipótese do estudo, não houve diferença significativa na máxima velocidade de marcha entre os grupos. A espasticidade no tornozelo comumente provoca a redução da dorsiflexão na fase de balanço e de apoio durante o ciclo da marcha (Pittock et al., 2003), comprometendo a eficiência do movimento. O trabalho de Pittock et al. (2003) utilizou a TBA nos músculos plantiflexores e também não obtiveram aumento da velocidade de marcha em pacientes hemiparéticos, mesmo reduzindo a espasticidade do tornozelo (Pittock et al., 2003). Um segundo estudo, utilizou tratamento semelhante e observou melhora na velocidade de marcha após a aplicação da TBA (Mancini et al., 2005). Com resultados controversos nos dados prévios e em uma análise dos achados no presente estudo, sugere-se que o aumento da velocidade nos testes de marcha e de mobilidade não estão relacionados ao nível de espasticidade, mas à participação em um programa de reabilitação funcional. De forma complementar, apenas um estudo avaliou os efeitos da TBA associada a um programa de reabilitação na velocidade de testes funcionais (Roche et al., 2015).

Os autores compararam um grupo que usou a TBA associada à um programa de exercícios realizados em casa sem a supervisão de um profissional, com um segundo grupo que apenas aplicou a TBA por um período de 4 semanas. O primeiro grupo citado apresentou melhora na velocidade da marcha e na mobilidade em comparação aos que somente aplicaram a TBA (Roche et al., 2015). Os resultados sugerem que o programa de reabilitação parece ser mais eficiente no desempenho funcional em pacientes pós-AVC em relação ao tratamento para a espasticidade.

Já foi reportado que o teste *TUG* possui excelente confiabilidade e validade, e é suficientemente sensível para detectar pequenas mudanças na mobilidade funcional básica em indivíduos pós-AVC (Hafsteinsdóttir et al., 2015). No presente estudo, os participantes realizaram o teste sem necessidade de acessórios auxiliares o que demonstra a capacidade mínima de mobilidade em todos os indivíduos avaliados. Um estudo prévio analisou o teste *TUG* em indivíduos hemiparéticos pós-AVC e obteve valor médio de 9,7 segundos (Bonnyaud et al., 2015). Os valores no momento pré-intervenção entre o grupo intervenção e placebo foram de 12,6 e 14,14 segundos, respectivamente, e alcançaram no momento pós-12 semanas valores de 9,55 e 9,58 segundos, respectivamente. Bonnyaud et al. (2015) consideraram o valor abaixo de 10 segundos como “good” e observaram não haver correlação entre o nível de espasticidade dos plantiflexores com o desempenho no teste. Essa afirmação vai ao encontro dos resultados na presente pesquisa visto que não houve diferença entre os grupos mesmo com a redução da espasticidade no grupo intervenção.

O último teste funcional, *Sit-to-Stand*, foi para alguns pacientes o mais difícil de ser realizado. Indivíduos hemiplégicos comumente demonstram assimetria na distribuição do peso corporal durante o levantar de uma cadeira, pois aumentam a descarga de peso sobre o lado não-afetado e precisam de um tempo maior para equilibrar o deslocamento lateral do centro de pressão do corpo (Cheng et al., 1998; Engardt et al., 1992). No presente estudo, um participante necessitou de apoio para realização do teste no momento pré-intervenção por motivo de desequilíbrio, o mesmo indivíduo concluiu o teste sem auxílio nas demais avaliações. O trabalho de Mong et al. (2010) comparou o desempenho no teste *STS* entre indivíduos adultos saudáveis ($10,8 \pm 1,7$ s), jovens saudáveis ($8,9 \pm 0,7$ s) e indivíduos pós-AVC ($17,1 \pm 7,5$ s). Os indivíduos do presente estudo obtiveram valores no grupo intervenção e placebo de $12,53 \pm 5,4$ e $11,49 \pm 3,5$ s, respectivamente. Após o período de 12 semanas de intervenção os grupos alcançaram valores de $8,2 \pm 4$ e $7,56 \pm 1,5$ s. Em uma comparação clínica, sugere-se que os participantes do presente estudo apresentaram no início da reabilitação capacidade moderada para levantar de uma cadeira e alcançaram valores semelhantes a jovens saudáveis (Mong et al., 2010) no final da intervenção. A redução da espasticidade não foi fator determinante nos resultados do teste *STS*.

O presente estudo apresenta limitações que precisam ser consideradas em sua interpretação. Primeiramente, o procedimento de aplicação da TBA foi por meio da localização anatômica dos músculos ao qual estudos prévios consideram esse método menos eficiente em comparação a utilização de eletroestimulação e/ou ecografia (Santamato et al., 2014; Grigoriu et al., 2015). Contudo, recente revisão sistemática relatou não existir diferença significativa no

efeito da TBA entre os procedimentos de localização anatômica por palpação e eletroestimulação muscular sobre o nível de espasticidade dos músculos plantiflexores do tornozelo e/ou amplitude de movimento passiva em adultos pós-AVC (Grigoriu et al., 2015). O consenso científico recomenda o uso de equipamentos acessórios nos procedimentos de aplicação da TBA apenas em crianças ou músculos profundos de difícil localização (Wissel et al., 2009). Possivelmente, o método de aplicação não comprometeu o estudo, visto que o nível de espasticidade reduziu apenas no grupo intervenção. Em segundo, apenas dois músculos foram escolhidos na utilização da TBA ao contrário de estudos anteriores que acrescentaram ao tratamento o gastrocnêmio lateral e o tibial posterior. Essa limitação deve-se a quantidade reduzida da TBA disponível para o estudo e novas pesquisas precisam ser realizadas com reabilitação associada a aplicação da neurotoxina em todos os músculos plantiflexores. Por fim, os diferentes comprometimentos entre os participantes, como perda da função no membro superior, severa espasticidade em flexores do cotovelo e punho, redução da sensibilidade e propriocepção, comprometimento da visão e audição, não foram considerados na análise dos resultados. Novos estudos precisam ser realizados para entendimento da relação desses comprometimentos com a funcionalidade em indivíduos pós-AVC.

6. CONCLUSÕES

A redução do nível de espasticidade nos plantiflexores causada pela toxina botulínica tipo A não modificou os parâmetros de arquitetura muscular e não promoveu um melhor desempenho na marcha ou mobilidade funcional básica. O programa de reabilitação com tarefas específicas foi suficiente para a

melhora funcional e preveniu a atrofia muscular e redução da força causada pela toxina botulínica.

Artigo Original

MUSCLE ARCHITECTURE AND TORQUE PRODUCTION IN STROKE SURVIVORS

Abstract

Introduction: The muscle properties are related to force production and adaptations due to spasticity were important to rehabilitation management. The purpose was to compare the medial gastrocnemius muscle architecture and the mechanical properties of the plantarflexor muscles between stroke survivors with spasticity and healthy subjects.

Methods: The study included 15 stroke survivors with ankle spasticity and 15 healthy subjects. An isokinetic dynamometer was used for the evaluation of maximal isometric plantarflexor torque and images of the medial gastrocnemius muscle were obtained using ultrasonography. Images were collected at rest and during a maximum voluntary contraction at three joint angles.

Results: The affected limb showed lower fascicular excursion (0.9 ± 0.7 cm), smaller fascicle length and muscle thickness (0.095 ± 0.010 cm/cm and 1.18 ± 0.20 cm, at rest) compared to the unaffected (1.6 ± 0.4 cm, 0.106 ± 0.015 cm/cm and 1.29 ± 0.24 cm, respectively) and healthy limbs (1.8 ± 0.7 cm, 0.121 ± 0.019 cm/cm and 1.43 ± 0.22 cm, respectively). Unaffected limb showed lower force (between 32% and 40%) and similar architecture parameters compared to healthy subjects.

Conclusion: The affected limb have a different muscle architecture compared to unaffected and healthy limbs that appears to results in lower force production. Unaffected side showed a decrease of the force production compared to healthy limb consequent of other impairments than muscle morphology. The spasticity likely led adaptations of muscle architecture in affected limb and force reduction in both limbs of stroke survivors.

Keywords: muscle spasticity, hemiparesis, fascicular excursion, fascicle length, pennation angle, muscle thickness, force

Introduction

Spasticity and long term disability are commonly observed in stroke survivors affecting life quality.¹ A major impairment in these individuals is weakness.² There are conflicting reports of the stroke adaptations on muscle contractile properties with unknown consequences in force production capacity. Muscle architecture is related to contractile properties and, consequently, muscle force production.³ Understanding the changes in muscle architecture and muscle function due to spasticity is important to improve rehabilitation procedures.

Ultrasound has been used to assess *in vivo* muscle architecture.^{4,5} However, only few studies have looked at spastic muscles from stroke survivors using ultrasound images.⁶⁻⁸ Li et al.⁷ observed shorter fascicle length for brachialis muscle in affected than unaffected arm whilst Gao et al.⁶ found shorter fascicle length and smaller pennation angle in medial gastrocnemius of stroke survivors compared to healthy subjects. Other study reported a decrease of 6% and 9% of fascicle length in gastrocnemius and soleus muscles of affected limb, respectively, compared to unaffected side.⁸ No previous study investigated fascicle elongation or excursion in stroke, this morphological feature would have important implications because fascicle excursion directly relates to the changes in sarcomere lengths that need to be accommodated during movement⁹ and about half of the increase in gastrocnemius muscle length is due to elongation of muscle fascicles.¹⁰ Thus, investigation of muscle properties changes throughout the range of joint motion from stroke survivors is important to rehabilitation programs.

The aim of this study was to compare the *in vivo* medial gastrocnemius mechanical properties of stroke survivors with ankle spasticity with that of healthy subjects using ultrasonography. Our working hypothesis was that affected limb of stroke survivors should have shorter muscle fascicle length, reduced fascicle excursion and lower plantar flexor torque production than unaffected limb and healthy subjects.

Methods

Sample

The present study consist of observational experiment. Participated in this study 15 stroke survivors with ankle spasticity and 15 healthy subjects. Ashworth Scale¹¹ was used to quantify ankle spasticity and patients were included if: (1) had hemiparesis and ankle spasticity at least 1 year after the ischemic stroke, (2) being able to walk without any assistance and ability to stay seated for a minimum of one hour. The patients were excluded if: (1) had been submitted to any surgery in their lower limbs, (2) were using medication for spasticity or orthotics in their lower limbs, (3) had other neuromuscular disorder, (4) had severe cognitive impairment that compromised the study understanding. Stroke survivors were recruited at the medical ambulatory of a local university hospital whilst the control group was recruited at the university. The study was approved by the University Ethics Committee in Human Research and followed the ethical principles contained in the Declaration of Helsinki. All participants signed an informed consent to take part in the study.

Experimental procedure

The experiment consisted of two sessions separated by one week for all participants. Each limb was tested in one session, following the same protocol. Only the dominant leg of

healthy subjects was considered for analysis. Full range of motion was measured followed by muscle morphology protocols and by active torque production at three joint angles. Body mass, standing height and lower limb length (taken from lateral maleolus to lateral tibial condyle) were measured in all subjects.¹² Functional Assessment of stroke patients was obtained using two different methods: Barthel Index (BI)¹³ and Berg Balance Scale (BBS).¹⁴ The BI evaluate the patient independence in basic daily life activities and the total score range of the BI is from 0 to 100 (the lowest score representing a state of total dependence and a score of 100 indicates that the patient is independent of assistance).¹³ The BBS was used for evaluate the common functional balance to daily. Each task is scored on a 5-point scale from 0 to 4 giving a maximum score of 56, which indicates balance ability within the normal range.¹⁴ Scores from 0 to 20 represent balance impairment, 21 to 40 represent acceptable balance and 41 to 56 represent good balance. A patient with a BBS score less than 45 is prone to fall.¹⁵

After that, participants were positioned on the isokinetic dynamometer chair (Biodex Medical System, Shirley, NY, USA) with upper body and thighs firmly strapped to the chair. The knee joint remained fully extended and the ankle joint was kept neutral (0° = perpendicular angle between the shank and the foot) with the foot strapped to the dynamometer platform.¹⁶ Ankle joint estimated axis was aligned to the dynamometer axis of rotation. Ultrasound images were gathered from the medial gastrocnemius using an ultrasound scanner (SSD 4000, 51 Hz, ALOKA Inc., Tokyo, Japan) via a probe (60 mm linear array 7.5 MHz - ALOKA Inc., Tokyo, Japan) attached perpendicular to the skin at 50% of the muscle belly length.^{12,17} Images were captured at rest and during maximal isometric voluntary contractions at three different joint angles: 30° of plantar flexion, at neutral ankle joint position (0°) and at maximal dorsiflexion (MD) that was based on individual maximal passive range of motion

For each joint angle, participants were instructed to relax and, when required, to perform two plantarflexor maximal voluntary contractions (MVC) for five seconds. There was respected a 2-min resting time between contractions. A higher MVC was selected for analyses. Peak torque was defined as the maximum torque computed during the 5-sec effort and was normalized by body mass (Nm/kg). All participants were familiarized to all procedures before data acquisition started with two submaximal contractions. Images from ultrasound scanner were recorded in a DVD media using a DVD recorder (R130/XAZ, Samsung Inc., Seoul, South Korea). A synchronization unit (HORITA Video Stop Watch VS-50; HORITA Co. Inc., California, USA) was used to send analog triggers to the isokinetic dynamometer and to the ultrasound scanner for off-line data synchronization. The testing order started with the affected limb followed by the unaffected limb for stroke survivors and right side followed by left side for healthy subjects while only the dominant limb was used for analysis.

Data analysis

Gastrocnemius fascicle length was determined assuming a linear distance between the insertions of the muscle fascicle to the superficial and to the deep aponeuroses.¹⁸ Pennation angle was defined as the angle between the fascicle and the deep aponeurosis, whilst muscle thickness was measured as the linear distance between the superficial and the deep aponeuroses¹⁸ in rest and during MVC at 30°, 0° and MD (Figure 1). Three measures were used to calculate the mean value of each muscle architecture variable. Fascicle lengths were normalized by participants' lower limb length. All images were analyzed in ImageJ software (National Institute of Health, USA) to determine fascicle length, pennation angle and muscle thickness. Fascicle excursion was computed as the

absolute and as the percentage changes from resting fascicle length to the fascicle length at the MVC, considering the fascicle length at rest as 100%.

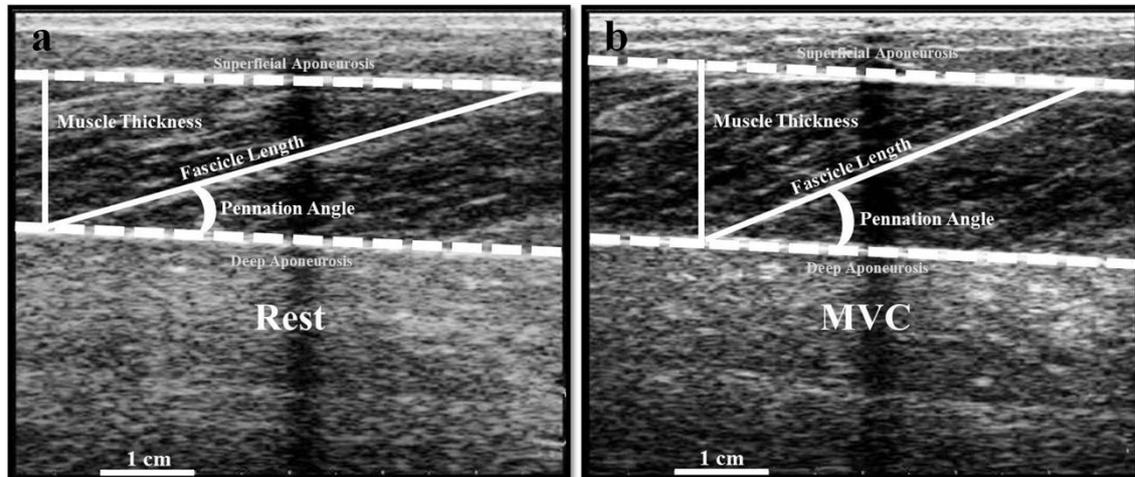


Figure 1 Medial gastrocnemius muscle architecture parameters. The image was acquired by ultrasound probe at rest (a) and MVC (b) in sagittal plane.

Statistical analysis

Descriptive statistics was conducted to present data in mean (SD). To ascertain the reliability of muscle architecture measures, Intraclass Correlation Coefficients (ICCs) were used twice by the same rater in different days. Normality of data distribution and homogeneity of variances were assessed via Shapiro Wilk and Levene tests, respectively. Data sphericity was analyzed using Mauchly's tests and correction of Greenhouse-Geisser was applied whenever appropriate. Age and anthropometrical measures were compared using t-test for independent samples. Three-way repeated measures ANOVA were used to compare dependent variables (fascicle length, pennation angle, muscle thickness, fascicle excursion and peak plantar flexion torque) across the three ankle joint angles (maximal dorsiflexion, 0° and 30° of plantar flexion), effort level (rest vs. maximal isometric contraction) and lower limbs (affected vs. unaffected vs. control). Where main

effects were observed, Bonferroni post-hoc tests were used to determine pair wise differences. Significant differences were defined at $\alpha = 0.05$.

Results

There were no significant differences between groups for age ($P = 0.28$), body mass ($P = 0.63$) and standing height ($P = 0.59$). The MD ranged from 5-10° for the stroke survivors and from 10-20° for healthy participants. According to the MAS, stroke patients were classified as mild spastic (1.47 ± 0.64) with slightly elevated muscle tonus. The majority of the patients ($n = 13$), showed moderate dependence for daily life activities according to the BI and only two patients were independent for these activities. The BBS showed that nine patients had a good balance while six had impaired balance (Table 1).

Table 1 Demographic and clinical characteristics (mean \pm SD)

	Stroke (n = 15)	Healthy (n = 15)
Age (years)	56 \pm 9.3	59 \pm 6.6
male/female	10/5	10/5
Body mass (Kg)	77 \pm 14.5	75 \pm 10.8
Height (cm)	169 \pm 0.1	168 \pm 0.1
Affected limb (right/left)	10/5	-
Years poststroke	6.3 \pm 5	-
MAS	1.47 \pm 0.64	-
BI	87 \pm 10.1	-
BBS	46.3 \pm 5	-

Fascicle length

Results of this study demonstrate that there is excellent intra-rater reliability ($r = 0.99$) in muscle architecture measurements. In rest condition, there were no differences in fascicle length across the three joint angles for the affected limb compared to the unaffected limb in stroke survivors. Similar results were observed comparing the unaffected limb of the stroke survivors to healthy subjects (Table 2). However, shorter fascicle length was observed in affected limb compared to healthy at MD (25%, $P < 0.001$) and 0° (27%, $P < 0.001$). No difference was observed at 30° of plantar flexion ankle ($P = 0.21$). In relation to MVC condition, the unaffected limb presented shorter fascicle length at MD (20%, $P < 0.001$) and 0° (19%, $P < 0.001$) compared to affected limb, whereas no difference was observed for 30° ($P = 0.07$). Fascicle length of the affected and unaffected limbs did not differ from the healthy subjects during maximal effort for any joint position (Table 2).

Fascicle excursion

The affected limb showed smaller fascicle excursion at MD (39%, $P = 0.021$) and at 0° (43%, $P < 0.001$) compared to the unaffected limb. Similar results were observed between affected limb and healthy at MD (47%, $P < 0.001$) and 0° (43%, $P < 0.001$). For the 30° of plantar flexion, there was no difference comparing affected to the unaffected limbs ($P = 0.29$) or to the healthy subjects ($P = 0.96$). The unaffected limb did not differ to the dominant limb at any joint angle ($P = 0.24$) (Table 2).

Table 2 Fascicle length and fascicle excursion for the affected and unaffected limbs of stroke survivors and for the healthy limb (mean \pm SD)

	Rest (% Tibia Length)	MVC (% Tibia Length)	Excursion (cm)	Excursion (%)
Affected Limb				
MD	11.2 \pm 1.4	9.6 \pm 1.8	0.9 \pm 0.7	21.5 \pm 11.7
0°	9.5 \pm 1.0	8.4 \pm 2.2	0.8 \pm 0.7	21.8 \pm 14.5
30°	7.1 \pm 0.8	6.3 \pm 1.0	0.7 \pm 0.9	18.5 \pm 18.1
Unaffected Limb				
MD	12.2 \pm 2.0	7.7 \pm 1.8*	1.8 \pm 0.7*	37.2 \pm 12.3*
0°	10.6 \pm 1.5	6.8 \pm 1.5*	1.6 \pm 0.4*	38.5 \pm 7.4*
30°	7.3 \pm 1.2	5.6 \pm 1.2	0.8 \pm 0.4	26.8 \pm 12.7
Healthy Limb				
MD	14.0 \pm 1.8†	8.7 \pm 2.5	2.3 \pm 0.8†	40.5 \pm 10.5†
0°	12.1 \pm 1.9†	7.2 \pm 1.3	1.8 \pm 0.7†	38.1 \pm 8.7†
30°	8.8 \pm 0.8	5.8 \pm 0.7	0.9 \pm 0.3	28.0 \pm 7.5

Note: MVC: maximal voluntary contraction; MD: maximal dorsiflexion. * $P < 0.05$, differences between affected limb to unaffected limb. † $P < 0.05$, differences between affected limb to healthy limb.

Pennation angle

In rest condition, pennation angle did not differ across different joint angles comparing affected to unaffected limbs. Both the affected limb and the unaffected limb did not differ from the healthy participants in all joint angles. However, the affected limb showed smaller pennation angle compared to the unaffected limb during MVC (MD: 41%, $P <$

0.01; 0°: 42%, $P < 0.001$; 30°: 33%, $P < 0.001$) and compared to healthy subjects (MD: 40%, $P < 0.001$; 0°: 44%, $P < 0.001$; 30°: 36%, $P < 0.001$). There was no difference between the unaffected limb and healthy for any joint position (Table 3).

Muscle thickness

Muscle thickness did not differ comparing the affected and the unaffected limbs in rest condition. Similar results were obtained comparing the unaffected limb to healthy subjects ($P = 0.088$). However smaller muscle thickness was found for the affected limb compared to healthy at MD (30%, $P < 0.001$), 0° (21%, $P < 0.001$) and 30° (25%, $P < 0.001$). Furthermore, no difference was found comparing the affected and the unaffected limbs or comparing the unaffected limb to the healthy participants during MVC condition. However, smaller muscle thickness was found for the affected limb compared to healthy at MD (25%, $P = 0.02$), 0° (26%, $P < 0.001$) and 30° (26%, $P < 0.001$) (Table 3).

Table 3 Pennation angle and muscle thickness for the affected and unaffected limbs of stroke survivors and for the healthy limb (mean \pm SD)

	Pennation angle (°)		Muscle thickness (cm)	
	Rest	MVC	Rest	MVC
Affected Limb				
MD	15.7 \pm 4.1	19.1 \pm 5.7	1.20 \pm 0.2	1.19 \pm 0.3
0°	17.5 \pm 4.0	21.5 \pm 5.7	1.18 \pm 0.2	1.14 \pm 0.2
30°	21.7 \pm 5.3	27.0 \pm 4.7	1.06 \pm 0.2	1.08 \pm 0.2
Unaffected Limb				
MD	16.5 \pm 2.2	26.9 \pm 6.4*	1.35 \pm 0.2	1.30 \pm 0.3

0°	18.2 ± 2.6	30.6 ± 6.6*	1.29 ± 0.2	1.27 ± 0.3
30°	25.5 ± 6.3	35.8 ± 8.2*	1.17 ± 0.2	1.22 ± 0.3
Control Limb				
MD	16.9 ± 2.9	26.7 ± 5.4†	1.56 ± 0.2†	1.48 ± 0.3†
0°	18.9 ± 3.9	31.0 ± 5.9†	1.43 ± 0.2†	1.44 ± 0.2†
30°	23.7 ± 5.2	36.7 ± 4.9†	1.32 ± 0.3†	1.36 ± 0.2†

Note: MVC: maximal voluntary contraction; MD: maximal dorsiflexion. * $P < 0.05$, differences between affected limb to unaffected limb. † $P < 0.05$, differences between affected limb to healthy limb.

Plantarflexor torque

The affected limb showed reduced torque of plantarflexor muscles compared to the unaffected limb at MD (32%, $P = 0.04$), 0° (36%, $P < 0.001$) and 30° (56%, $P < 0.001$). Similar results were obtained between affected limb and healthy at MD (59%, $P < 0.001$), 0° (57%, $P < 0.001$) and 30° (70%, $P < 0.001$). Unaffected limb presented less peak torque compared to healthy subjects at MD (40%, $P < 0.001$), 0° (33%, $P < 0.01$) and 30° (32%, $P = 0.02$) (Figure 2).

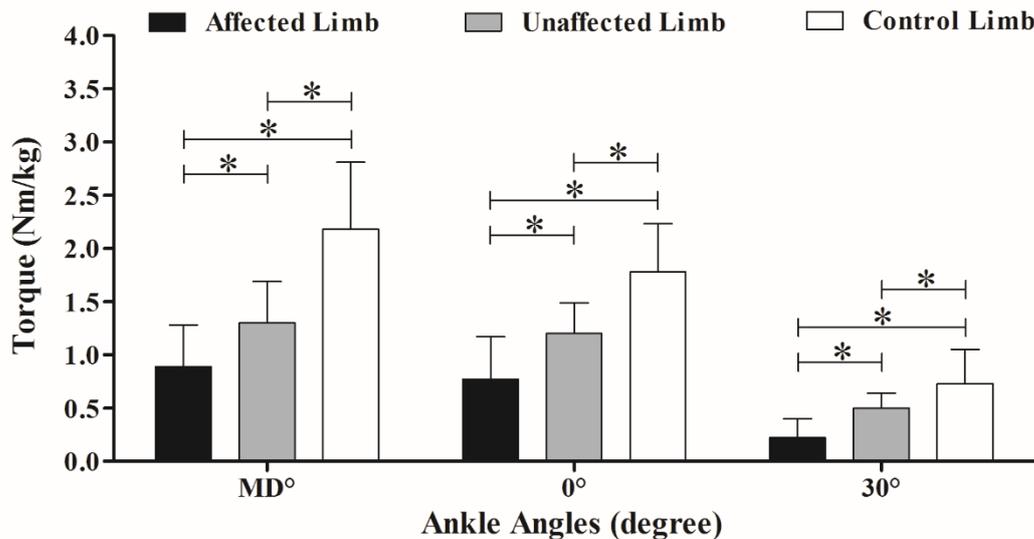


Figure 2 Maximal plantar flexor torque (MVC) normalized by body mass. The values were obtained at maximal dorsiflexion (MD), neutral ankle angle (0°) and 30° of plantar flexion for the affected and unaffected limbs of stroke survivors and for the healthy limb.* $P < 0.05$, differences between limbs.

Discussion

Affected and unaffected limb

The similarity in fascicle length between the affected and the unaffected limbs of stroke survivors observed at rest is in disagreement to our hypothesis and findings from previous study.⁶ In other hand, shorter fascicle length was observed for the unaffected compared to affected limb during MVC, similar to results from Li et al.⁷ that analyses brachialis muscle during a maximal effort. The shorter fascicle length in the unaffected limb during maximal effort reflect the limitations of fascicle excursion of affected limb and appears justify the lowest peak torque during the MVC. Others authors suggested that the decrement in number of motor units¹⁹ decrease motor recruitment of the plantarflexor muscle group due to impairments resulting from stroke.^{20,21} These may explain the abovementioned differences in fascicle length and pennation angle during maximal effort

and fascicle excursion capacity between the affected and unaffected limbs. In our knowledge, the present study was the first to investigate fascicle excursion in stroke survivors.

Similarly to results from Tok et al.²² we did not find differences in muscle thickness between the two limbs of stroke survivors. Narici et al.²³ stated that muscle thickness could be unchanged when pennation angle increases and fascicle length decreases from rest to maximal muscle contraction. This is true when we compare the medial gastrocnemius architecture from the resting state to the maximal effort state. However, as fascicle length and pennation angle were different between the affected and unaffected sides another explanation is necessary to explain the similarities in muscle thickness between sides. One possibility is that the higher excursion of the unaffected side (MD: 1.8 cm, 0°: 1.6 cm) produced a higher morphological change (decrease in fascicle length and increase in pennation angle) from the resting to the maximal contraction state compared to the affected side (MD: 1.1 cm, 0°: 0.9 cm). Therefore, superficial and deep aponeuroses may be equally distant for the two limbs of the stroke survivors. This analysis justifies the importance of fascicle excursion in muscle disorders.

Affected limb and healthy subjects

Shorter fascicle length was observed for position of MD and 0° comparing the affected limb to healthy subjects, in agreement to our initial hypothesis. Gao et al.⁶ also found shorter fascicle length for the medial gastrocnemius in stroke survivors compared to healthy. Similar to muscle immobilization at shorter lengths, spasticity may be linked to reduced sarcomeres in series due to lower mechanical demand and decrease motor recruitment.^{20,24} However, during maximal contraction, muscle fascicle length did not differ between affected limb and healthy limb. This result may be explained by the larger

fascicle excursion in healthy muscles, which may shorten at similar length observed in the affected limb, resulting in a similar fascicle length between groups at maximal effort. As the fiber excursion is proportional to fiber length²⁵ the larger fascicle excursion observed in the healthy limb further emphasizes the importance of rehabilitation programs that promotes fascicle length repair and range of motion.

At rest, greater muscle thickness for the healthy subjects may be related to greater fascicle length (0.121 ± 0.019 cm/cm at 0°) in relation to affected limb (0.095 ± 0.010 cm/cm at 0°) whilst during maximal effort increased pennation angle in healthy ($31.0 \pm 5.9^\circ$ at 0°) may explain greater muscle thickness compared to affected limb ($21.5 \pm 5.7^\circ$ at 0°). The healthy subjects produced higher torque at the three ankle positions, which may be partly related to greater muscle thickness and potentially to longer muscle fibers. Along with spastic muscle architecture, an impaired neural drive may compromise force production in the affected limb of stroke survivors. This impairment may be related to reduced recruitment^{19,26} of existing motor units and reduced number of motor neurons.²⁷

Unaffected limb and healthy subjects

There were no differences in muscle architecture or fascicle excursion comparing the unaffected limb of stroke survivors to the healthy group. However, there was observed a reduce peak torque in the unaffected limb in relation to healthy at three joint positions. McCrea et al.²⁰ observed 53% lower peak torque for the affected upper limb and 15% lower peak torque for the unaffected upper limb of stroke survivors compared to healthy subjects. A possible explanation for these results was the descendent motor pathways of the injury cortical areas that remain ipsilateral committing the unaffected limb.²⁸ Another factor that might contribute for weakness in the unaffected limb is the adoption of a sedentary life style from stroke survivors.

The clinical presentation of stroke survivors is usually a combination of spasticity and weakness, thus comprehensive treatment should include strategies that address both conditions and repair muscle properties adaptations showed in present study. Previous studies and systematic reviews demonstrated that progressive resistance training can improve strength in both affected and unaffected limbs of long-term stroke survivors and these improvements are associated with increased function and reduced disability.²⁹⁻³² In addition others studies investigated the effect of a stretching program in spastic stroke survivors and observed effective response in relieving spasticity level^{33,34} and decreased muscle stiffness associated with fascicle length increased.³⁵ These findings suggest the integration of treatment strategies that improved outcomes of spasticity mechanism and secondary complications as weakness and muscle architecture changes.

In summary, the affected limb showed smaller fascicle length and muscle thickness at rest besides smaller pennation angle, lower fascicular excursion and lower torque production during MVC compared to unaffected limb and to healthy subjects. The unaffected limb is similar to healthy subjects for muscle architecture but showed reduced peak torque. Thus, the understanding of muscle contractile characteristics of stroke survivors can contribute for the rehabilitation programs focused on bilateral disabilities.

Conflicts of interest

The authors have no conflict of interest related to present study.

References

1. O'Dwyer NJ, Ada L, Neilson PD. Spasticity and muscle contracture following stroke. *Brain*. 1996;119:1737-1749.

2. Canning CG, Ada L, Adams R, O'Dwyer NJ. Loss of strength contributes more to physical disability after stroke than loss of dexterity. *Clin Rehabil.* 2004;18:300-308.
3. Lieber RL, Bodine-Fowler SC. Skeletal muscle mechanics: implications for rehabilitation. *Phys Ther.* 1993;73:844-856.
4. Fukunaga T, Ichinose Y, Ito M, Kawakami Y, Fukashiro S. Determination of fascicle length and pennation in a contracting human muscle in vivo. *J Appl Physiol.* 1997a;82:354-358.
5. Fukunaga T, Kawakami Y, Kuno S, Funato K, Fukashiro S. Muscle architecture and function in humans. *J Biomech.* 1997b;30:457-463.
6. Gao F, Grant TH, Roth EJ, Zhang LQ. Changes in passive mechanical properties of the gastrocnemius muscle at the muscle fascicle and joint levels in stroke survivors. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90:819-826.
7. Li L, Tong KY, Hu X. The effect of poststroke impairments on brachialis muscle architecture as measured by ultrasound. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88:243-250.
8. Zhao H, Ren Y, Roth EJ, Harvey RL, Zhang LQ. Concurrent deficits of soleus and gastrocnemius muscle fascicles and Achilles tendon post stroke. *J Appl Physiol.* 2015;118(7):863-871.
9. Matthiasdottir S, Hahn M, Yaraskavitch M, Herzog W. Muscle and fascicle excursion in children with cerebral palsy. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2014;29(4):458-462.
10. Herbert RD, Héroux ME, Diong J, Bilston LE, Gandevia SC, Lichtwark GA. Changes in the length and three-dimensional orientation of muscle fascicles and aponeuroses with passive length changes in human gastrocnemius muscles. *J Physiol.* 2015;593(2):441-455.

11. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther.* 1987;67:206-207.
12. Kubo K, Kanehisa H, Fukunaga T. Effects of resistance and stretching training programmes on the viscoelastic properties of human tendon structures in vivo. *J Physiol.* 2002;538:219-226.
13. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol.* 1989;42:703-709.
14. Berg K, Wood-Dauphinne S, Williams JI, Gayton D. Measuring balance in the elderly: Preliminary development of an instrument. *Physiother Can.* 1989;41:304-331.
15. Berg K, Wood-Dauphinne S, Williams JI, Maki B. Measuring balance in the elderly: Validation of an instrument. *Can J Public Health.* 1992;83:S7-S11.
16. Mohagheghi AA, Khan T, Meadows TH, Giannikas K, Baltzopoulos V, Maganaris CN. In vivo gastrocnemius muscle fascicle length in children with and without diplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50:44-50.
17. Kubo K, Kanehisa H, Azuma K, Ishizu M, Kuno SY, Okada M, et al. Muscle architectural characteristics in women aged 20-79 years. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:39-44.
18. Maganaris CN, Baltzopoulos V, Sargeant AJ. In vivo measurements of the triceps surae complex architecture in man: implications for muscle function. *J Physiol.* 1998;512:603-614.
19. McComas AJ, Sica RE, Upton AR, Aguilera N. Functional changes in motoneurons of hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1973;36:183-193.
20. McCrea PH, Eng JJ, Hodgson AJ. Time and magnitude of torque generation is impaired in both arms following stroke. *Muscle Nerve.* 2003;28:46-53.

21. Newham DJ, Hsiao SF. Knee muscle isometric strength, voluntary activation and antagonist co-contraction in the first six months after stroke. *Disabil Rehabil.* 2001;23:379-386.
22. Tok F, Ozcakar L, Safaz I, Alaca R. Effects of botulinum toxin-A on the muscle architecture of stroke patients: the first ultrasonographic study. *J Rehabil Med.* 2011;43:1016-1019.
23. Narici MV, Binzoni T, Hiltbrand E, Fasel J, Terrier F, Cerretelli P. In vivo human gastrocnemius architecture with changing joint angle at rest and during graded isometric contraction. *J Physiol.* 1996;496:287-297.
24. Davidoff RA. The pyramidal tract. *Neurology.* 1990;40:332-339.
25. Tabary JC, Tardieu C, Tardieu G, Tabary C, Gagnard L. Functional adaptation of sarcomere number of normal cat muscle. *J Physiol.* 1976;72:277-291.
26. Lieber RL, Friden J. Functional and clinical significance of skeletal muscle architecture. *Muscle Nerve.* 2000;23:1647-1666.
27. Arene N, Hidler J. Understanding motor impairment in the paretic lower limb after a stroke: a review of the literature. *Top Stroke Rehabil.* 2009;16:346-356.
28. McComas AJ, Sica RE, Campbell MJ. "Sick" motoneurons. A unifying concept of muscle disease. *Lancet.* 1971;1:321-326.
29. Ouellette MM, LeBrausseau NK, Bean JF, Phillips E, Stein J, Frontera WR, et al. High-intensity resistance training improves muscle strength, self-reported function, and disability in long-term stroke survivors. *Stroke.* 2004;35:1404-1409.
30. Harris JE, Eng JJ. Strength training improves upper-limb function in individuals with stroke: A meta-analysis. *Stroke.* 2010;41:136-140.

31. Veerbeek JM, Koolstra M, Ket JC, Van Wegen EE, Kwakkel G. Effects of augmented exercise therapy on outcome of gait and gait-related activities in the first 6 months after stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2011;42:3311-3315.
32. Saunders DH, Sanderson M, Brazzelli M, Greig CA, Mead GE. Physical fitness training for stroke patients. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;10:CD003316.
33. Jo HM, Song JC, Jang SH. Improvements in spasticity and motor function using a static stretching device for people with chronic hemiparesis following stroke. *NeuroRehabilitation*. 2013;32:369-375.
34. Jang WH, Kwon HC, Yoo KJ, Jang SH. The effect of a wrist-hand stretching device for spasticity in chronic hemiparetic stroke patients. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016;52:65-71.
35. Gao F, Ren Y, Roth EJ, Harvey R, Zhang LQ. Effects of repeated ankle stretching on calf muscle-tendon and ankle biomechanical properties in stroke survivors. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2011;26:516-522.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMMANN BC, KNOLS RH, BASCHUNG P, DE BIE RA, DE BRUIN ED. Application of principles of exercise training in sub-acute and chronic stroke survivors: a systematic review. *BMC Neurology* 2014;14:167.

ARENE N, HIDLER J. Understanding motor impairment in the paretic lower limb after a stroke: A review of the literature. *Top Stroke Rehabil* 2009;16(5):346-56.

AYMARD C, KATZ R, LAFITTE C, LO E, PÉNICAUD A, PRADAT-DIEHL P, RAOUL S. Presynaptic inhibition and homosynaptic depression: A comparison between lower and upper limbs in normal human subjects and patients with hemiplegia. *Brain* 2000;123:1688-1702.

BAKHEIT AM, PITTOCK S, MOORE AP, WURKER M, OTTO S, ERBGUTH F, COXON L. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol* 2001;8(6):559-65.

BAKHEIT AM, THILMANN AF, WARD AB, POEWE W, WISSEL J, MULLER J, BENECKE R, COLLIN C, MULLER F, WARD CD, NEUMANN C. 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;31:2402-2406.

BARBER L, BARRETT R, LICHTWARK G. Medial gastrocnemius muscle fascicle active torque-length and Achilles tendon properties in young adults with spastic cerebral palsy. *J Biomech* 2012;45(15):2526-2530.

BARRETT RS, LICHTWARK GA. Gross muscle morphology and structure in spastic cerebral palsy: A systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(9):794-804.

BHAKTA BB, COZENS JA, BAMFORD JM, CHAMBERLAIN MA. Use of botulinum toxin in stroke patients with severe upper limb spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(1):30-35.

BHAKTA BB. Management of spasticity in stroke. *Br Med Bul* 2000;56(2):476-485.

BINKOFSKI F, SEITZ RJ, ARNOLD S, CLASSEN J, BENECKE R, FREUND HJ. Thalamic metabolism and corticospinal tract integrity determine motor recovery in stroke. *Ann Neurol* 1996;39:460-470.

BOHANNON R, SMITH M. Inter rater reliability of a modified Ashworth Scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987;67:206-207.

BONNYAUD C, PRADON D, ZORY R, BENSMAIL D, VUILLERME N, ROCHE N. Gait parameters predicted by Timed Up and Go performance in stroke patients. *NeuroRehabilitation* 2015;36(1):73-80.

BRASHEAR A, GORDON MF, ELOVIC E, KASSICIEH VD, MARCINIAK C, DOM, LEE CH, JENKINS S, TURKEL C; BOTOX POST-STROKE SPASTICITY STUDY GROUP. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002;347(6):395-400.

BRIN MF, LYONS KE, DOUCETTE J, ADLER CH, CAVINESS JN, COMELLA CL, DUBINSKY RM, FRIEDMAN JH, MANYAM BV, MATSUMOTO JY,

PULLMAN SL, RAJPUT AH, SETHI KD, TANNER C, KOLLER WC. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. **Neurology** 2001;56(11):1523-1528.

BURBAUD P, WIART L, DUBOS JL, GAUJARD E, DEBELLEIX X, JOSEPH PA, MAZAUX JM, BIOULAC B, BARAT M, LAGUENY A. A randomised, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 1996;61(3):265-269.

BURKE D, WISSEL J, DONNAN GA. Pathophysiology of spasticity in stroke. **Neurology** 2013;80(3):20-26.

BUTEFISCH CM, KLEISER R, SEITZ RJ. Post-lesional cerebral reorganisation: Evidence from functional neuroimaging and transcranial magnetic stimulation. **J Physiol** 2006;99:437-454.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Hospitalizations for stroke among adults aged over 65 years - United States, 2000. **JAMA** 2003;290:1023-1024.

CHANG SH, FRANCISCO GE, ZHOU P, RYMER WZ, LI S. Spasticity, weakness, force variability, and sustained spontaneous motor unit discharges of resting spastic-paretic biceps brachii muscles in chronic stroke. **Muscle Nerve** 2013;48:85-92.

CHENG CM, CHEN JS, PATEL RP. Unlabeled uses of botulinum toxins: A review, part 2. **Am J Health Syst Pharm** 2006;63(3):225-32.

CHENG PT, LIAW MY, WONG MK, TANG FT, LEE MY, LIN PS. The sit-to-stand movement in stroke patients and its correlation with falling. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79(9):1043-1046.

CHILDERS MK, STACY M, COOKE DL, STONNINGTON HH. Comparison of two injection techniques using botulinum toxin in spastic hemiplegia. *Am J Phys Med Rehabil* 1996;75:462-469.

COSGROVE AP, CORRY IS, GRAHAM HK. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1984; 36:386-396.

DAS TK, PARK DM. Botulinum toxin in treating spasticity. *Br J Clin Pract* 1989;43(11):401-403.

DE CARVALHO JJ, ALVES MB, VIANA GÁ, MACHADO CB, DOS SANTOS BF, KANAMURA AH, LOTTENBERG CL, NETO MC, SILVA GS. Stroke epidemiology, patterns of management, and outcomes in Fortaleza, Brazil: A hospital-based multicenter prospective study. *Stroke* 2011;42(12):3341-3346.

DOBKIN BH. Rehabilitation after stroke. *N Engl J Med* 2005;352:1677-1684.

DOBKIN BH. Strategies for stroke rehabilitation. *Lancet Neurol* 2004;3:528-536.

DOLLY JO, AOKI KR. The structure and mode of action of different botulinum toxins. *Eur J Neurol* 2006;13(4):1-9.

DUNCAN PW, ZOROWITZ R, BATES B, CHOI JY, GLASBERG JJ, GRAHAM GD, KATZ RC, LAMBERTY K, REKER D. Management of adult stroke rehabilitation care: A clinical practice guideline. *Stroke* 2005;36(9):100-143.

DUNNE JW, GRACIES JM, HAYES M, ZEMAN B, SINGER BJ; MULTICENTRE STUDY GROUP. A prospective, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of onabotulinumtoxin A to treat plantarflexor/invertor overactivity after stroke. ***Clin Rehabil*** 2012;26(9):787-797.

ELOVIC EP, BRASHEAR A, KAELIN D, LIU J, MILLIS SR, BARRON R, TURKEL C. Repeated treatments with botulinum toxin type a produce sustained decreases in the limitations associated with focal upper-limb poststroke spasticity for caregivers and patients. ***Arch Phys Med Rehabil*** 2008;89(5):799-806.

ENGARDT M, OLSSON E. Body weight bearing whilst rising and sitting down in patients with stroke. ***Scand J Rehabil Med*** 1992;24(2):67-74.

ESQUENAZI A, ALBANESE A, CHANCELLOR MB, ELOVIC E, SEGAL KR, SIMPSON DM, SMITH CP, WARD AB. Evidence- based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of adult spasticity in the upper motor neuron syndrome. ***Toxicon*** 2013;67:115-128.

ESQUENAZI A, NOVAK I, SHEEAN G, SINGER BJ, WARD AB. International consensus statement for the use of botulinum toxin treatment in adults and children with neurological impairments introduction. ***Eur J Neurol*** 2010;17(S2): 1-8.

EUROPEAN STROKE ORGANIZATION EXECUTIVE COMMITTEE. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. ***Cerebrovasc Disor*** 2008;25:457-507.

FIMLAND MS, MOEN PM, HILL T, GJELLESVIK TI, TØRHAUG T, HELGERUD J, HOFF J. Neuromuscular performance of paretic versus non-paretic plantar flexors after stroke. *Eur J Appl Physiol* 2011;111(12):3041-3049.

FOLEY N, PEREIRA S, SALTER K, FERNANDEZ MM, SPEECHLEY M, SEQUEIRA K, MILLER T, TEASELL R. Treatment with botulinum toxin improves upper-extremity function post stroke: A systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94(5):977-989.

FORAN JR, STEINMAN S, BARASH I, CHAMBERS HG, LIEBER RL. Structural and mechanical alterations in spastic skeletal muscle. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(10):713-717.

FRANCISCO GE, MCGUIRE JR. Poststroke spasticity management. *Stroke* 2012;43:3132-3136.

FREIRE B, DIAS CP, OLIVEIRA LS, GOULART NBA, LEMOS FA, BECKER J, GOMES I, VAZ MA. Rate of force development and torque production assessment in spastic stroke survivors. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2015;17(3):328-336.

FRIDEN J, LIEBER RL. Spastic muscle cells are shorter and stiffer than normal cells. *Muscle Nerve* 2003;27:157-164.

FRIDMAN EA, HANAKAWA T, CHUNG M, HUMMEL F, LEIGUARDA RC, COHEN LG. Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke. *Brain* 2004;127:747-758.

FRONTERA WR, GRIMBY L, LARSSON L. Firing rate of the lower motoneuron and contractile properties of its muscle fibers after upper motoneuron lesion in man. *Muscle Nerve* 1997;20:938-947.

GAO F, GRANT TH, ROTH EJ, ZHANG LQ. Changes in passive mechanical properties of the gastrocnemius muscle at the muscle fascicle and joint levels in stroke survivors. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90(5):819-826.

GAO F, ZHANG LQ. Altered contractile properties of the gastrocnemius muscle poststroke. *J Appl Physiol (1985)* 2008;105(6):1802-1808.

GAO F, ZHANG LQ. In vivo biomechanical evaluations of the medial gastrocnemius: Changes in muscle properties in stroke survivors. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006;1:2083-2086.

GARCÍA SALAZAR LF, DOS SANTOS GL, PAVÃO 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.

GHASEMI M, SALARI M, KHORVASH F, SHAYGANNEJAD V. A literature review on the efficacy and safety of botulinum Toxin: An injection in post-stroke spasticity. *Int J Prev Med* 2013;4(S2):147-158.

GHEZ C. The control of movement. In: Kandell, E.R; Schwartz, J.H; Jessel, T.M., eds. Principles of Neural Science. 3rd ed. *New York: Elsevier Science*. 1991; 533-547.

GLASS GE, HUSSAIN M, FLEMING AN, POWELL BW. Atrophy of the intrinsic musculature of the hands associated with the use of botulinum toxin-A injections for hyperhidrosis: A case report and review of the literature. ***J Plast Reconstr Aesthet Surg*** 2009;62:274-276.

GRAY V, RICE CL, GARLAND J. Factors that influence muscle weakness following stroke and their clinical implications: A critical review. ***Physiother Can*** 2012;64(4);415-426.

GRIGORIU AI, DINOMAIS M, RÉMY-NÉRIS O, BROCHARD S. Impact of injection-guiding techniques on the effectiveness of botulinum toxin for the treatment of focal spasticity and dystonia: A systematic review. ***Arch Phys Med Rehabil*** 2015;96(11):2067-2078.e1.

HABERMANN E, DREYER F. Clostridial neurotoxins: Handling and action at the cellular and molecular level. ***Curr Top Microbiol Immunol*** 1986;129:93-179.

HAFSTEINSDÓTTIR TB, RENSINK M, SCHUURMANS M. Clinimetric properties of the Timed Up and Go Test for patients with stroke: A systematic review. ***Top Stroke Rehabil*** 2014;21(3):197-210.

HALAR EM, STOLOV WC, VENKATESH B, BROZOVICH FV, HARLEY JD. Gastrocnemius muscle belly and tendon length in stroke patients and able-bodied persons. ***Arch Phys Med Rehabil*** 1978;59:476-484.

HARLAAR J, BECHER JG, SNIJDERS CJ, LANKHORST GJ. Passive stiffness characteristics of plantar flexors in hemiplegia. ***Clin Biomech (Bristol, Avon)*** 2000;15:261-270.

HECKMAN CJ, JOHNSON M, MOTTRAM C, SCHUSTER J. Persistent inward currents in spinal motoneurons and their influence on human motoneuron firing patterns. **Neuroscientist** 2008;14:264–275.

HECKMAN CJ, MOTTRAM C, QUINLAN K, THEISS R, SCHUSTER J. Motoneuron excitability: The importance of neuromodulatory inputs. **Clin Neurophysiol** 2009;120:2040-2054.

HESLINGA JW, HUIJING PA. Effects of growth on architecture and functional characteristics of adult rat gastrocnemius muscle. **J Morphol** 1990;206:119-132.

HESSE S, MACH H, FRÖHLICH S, BEHREND S, WERNER C, MELZER I. An early botulinum toxin A treatment in subacute stroke patients may prevent a disabling finger flexor stiffness six months later: A randomized controlled trial. **Clin Rehabil** 2012;26(3):237-245.

IVANHOE CB, REISTETTER TA. Spasticity: The misunderstood part of the upper motor neuron syndrome. **Am J Phys Med Rehabil** 2004;83(10):S3-S9.

JANSSEN H, BERNHARDT J, COLLIER JM, SENA ES, MCELDUFF P, ATTIA J, POLLACK M, HOWELLS DW, NILSSON M, CALFORD MB, SPRATT NJ. An enriched environment improves sensorimotor functions post-ischemic stroke. **Neurorehabil Neural Repair** 2010;24(9):802-813.

JONES DA, RUTHERFORD OM. Human muscle strength training: the effects of three different regimes and nature of the resultant changes. **J Physiol** 1987;391:1-11.

KAÎNOVSKÝ P, SLAWEK J, DENES Z, PLATZ T, SASSIN I, COMES G, GRAFE S. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. ***Clin Neuropharmacol*** 2009;32:259-265.

KAJI R, OSAKO Y, SUYAMA K, MAEDA T, UECHI Y, IWASAKI M, GSK1358820 SPASTICITY STUDY GROUP. Botulinum toxin type A in post-stroke upper limb spasticity. ***Curr Med Res Opin*** 2010;26:1983-1992.

KAJI R, OSAKO Y, SUYAMA K, MAEDA T, UECHI Y, IWASAKI M, GSK1358820 SPASTICITY STUDY GROUP. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. ***J Neurol*** 2010;257:1330-1337.

KATSMAN D, ZHENG J, SPINELLI K, CARMICHAEL S. Tissue microenvironments within functional cortical subdivisions adjacent to focal stroke. ***J Cereb Blood Flow Metab*** 2003;23:997-1009.

KAWAKAMI Y, ABE T, FUKUNAGA T. Muscle-fiber pennation angles are greater in hypertrophied than in normal muscles. ***J Appl Physiol*** 1993;74:2740-2744.

KLEIN CS, BROOKS D, RICHARDSON D, MCILROY WE, BAYLEY MT. Voluntary activation failure contributes more to plantar flexor weakness than antagonist co-activation and muscle atrophy in chronic stroke survivors. ***J Appl Physiol (1985)*** 2010;109(5):1337-1346.

KONG KH, NEO JJ, CHUA KS. A randomized controlled study of botulinum toxin A in the treatment of hemiplegic shoulder pain associated with spasticity. ***Clin Rehabil*** 2007;21(1):28-35.

KUBO K, KANEHISA H, AZUMA K, ISHIZU M, KUNO SY, OKADA M, FUKUNAGA T. Muscle architectural characteristics in women aged 20-79 years.

Med Sci Sports Exerc 2003;35(1):39-44.

KWAH LK, HERBERT RD, HARVEY LA, DIONG J, CLARKE JL, MARTIN JH, CLARKE EC, HOANG PD, BILSTON LE, GANDEVIA SC. Passive mechanical properties of gastrocnemius muscles of people with ankle contracture after stroke. ***Arch Phys Med Rehabil*** 2012;93(7):1185-1190.

LAI S-M, STUDENSKI S, DUNCAN PW, PERERA S. Persisting consequences of stroke measured by the Stroke Impact Scale. ***Stroke*** 2002;33:1840-1844.

LAMY JC, WARGON I, MAZEVET D, GHANIM Z, PRADAT-DIEHL P, KATZ R. Impaired efficacy of spinal presynaptic mechanism in spastic stroke patients. ***Brain*** 2009;132:734–748.

LANCE JW. Symposium synopsis. In: Feldman RG, Young R, Koella WP. Eds. Spasticity: disordered Motor Control. ***Chicago: Year Book Medical Publishers;*** 1980:485-494

LANGHORNE P, BERNHARDT J, KWAKKEL G. Stroke rehabilitation. ***Lancet*** 2011;377(9778):1693-1702.

LANGHORNE P, COUPAR F, POLLOCK A. Motor recovery after stroke: A systematic review. ***Lancet Neurol*** 2009;8(8):741-754.

LEVIN MF, HUI-CHAN C. Ankle spasticity is inversely correlated with antagonist voluntary contraction in hemiparetic subjects. ***Electromyogr Clin Neurophysiol*** 1994;34:415-425.

LI L, TONG KY, HU XL. The effect of poststroke impairments on brachialis muscle architecture as measured by ultrasound. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88(2):243–250.

LIEBER RL, BODINE-FOWLER SC. Skeletal muscle mechanics: Implications for rehabilitation. *Phys Ther* 1993;73:844-856.

LIEBER RL, STEINMAN S, BARASH IA, CHAMBERS H. Structural and functional changes in spastic skeletal muscle. *Muscle Nerve* 2004;29(5):615-627.

LIU Y, ROUILLER EM. Mechanism of recovery of dexterity following unilateral lesion of sensorimotor cortex in adult monkeys. *Brain Res* 1999;128:149-159.

MACKINTOSH SF, HILL K, DODD KJ, GOLDIE P, CULHAM E. Falls and injury prevention should be part of every stroke rehabilitation plan. *Clin Rehabil* 2005;19(4):441-451.

MAGANARIS CN, BALZOPoulos V, SARGEANT AJ. In vivo measurements of the triceps surae complex architecture in man: Implications for muscle function. *J Physiol* 1998;512:603-614.

MANCINI F, SANDRINI G, MOGLIA A, NAPPI G, PACCHETTI C. A randomised, double-blind, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Botox) for the treatment of spastic foot. *Neurol Sci* 2005;26:26-31.

MARTIN A, ABOGUNRIN S, KURTH H, DINET J. Epidemiological, humanistic and economic burden of illness of lower limb spasticity in adults: a systematic review. ***Neuropsychiatr Dis Treat*** 2014;10:111-122.

MATTHEWS GG. Brain motor mechanisms. In: Matthews, G.G., ed. *Neurobiology: Molecules, cells and systems*. Malden: Blackwell Science Inc 1997;234.

MC INTYRE, LEE T, JANZEN S, MAYS R, MEHTA S, TEASELL R. Systematic review of the effectiveness of pharmacological interventions in the treatment of spasticity of the hemiparetic lower extremity More than six months poststroke. ***Top Stroke Rehabil*** 2012;19(6):479-490.

MCCREA PH, ENG JJ, HODGSON AJ. Time and magnitude of torque generation is impaired in both arms following stroke. ***Muscle Nerve*** 2003;28:46-53.

MCCRORY P, TURNER-STOKES L, BAGULEY IJ, DE GRAAFF S, KATRAK P, SANDANAM J, DAVIES L, MUNNS M, HUGHES A. Botulinum toxin a for treatment of upper limb spasticity following stroke: A multi-centre randomized placebo-controlled study of the effects on quality of life and other person-centred outcomes. ***J Rehabil Med*** 2009;41:536-544.

MCPHERSON JG, ELLISMD, HECKMAN CJ, DEWALD JP. Evidence for increased activation of persistent inward currents in individuals with chronic hemiparetic stroke. ***J Neurophysiol*** 2008;100:3236-3243.

METEZEAU P, DESBAN M. Botulinum toxin type A: Kinetics of calcium dependent paralysis of the neuromuscular junction and antagonism by drugs and animal toxins. ***Toxicon*** 1982;20:649-654.

MEUNIER S, KWON J, RUSSMANN H, RAVINDRAN S, MAZZOCCHIO R, COHEN L. Spinal use-dependent plasticity of synaptic transmission in humans after a single cycling session. **J Physiol** 2007;579:375-388.

MIHAILOFF GA, HAINES DE. Motor system I: Peripheral sensory, brainstem and spinal influence on ventral horn neurons. In: Haines, D.E; Ard, M.D. eds. Fundamental Neuroscience. **New York: Churchill Livingstone Inc.** 1997;335-346.

MILLER M, FLANSBJER UB, LEXELL J. Voluntary activation of the knee extensors in chronic poststroke subjects. **Am J Phys Med Rehabil** 2009;88:286-291.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, DATASUS. Sistema de Informações Hospitalares do SUS–SIH/SUS IBGE: base demográfica (acessado em: 01/2015). Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>.

MOHAGHEGHI AA, KHAN T, MEADOWS TH, GIANNIKAS K, BALZPOULOS V, MAGANARIS CN. In vivo gastrocnemius muscle fascicle length in children with and without diplegic cerebral palsy. **Dev Med Child Neurol** 2008;50:44-50.

MONG Y, TEO TW, NG SS. 5-repetition sit-to-stand test in subjects with chronic stroke: Reliability and validity. **Arch Phys Med Rehabil** 2010;91(3):407-413.

MOTTA VT, WAGNER MB. Bioestatística. **Caxias do Sul: EDUCS**; 2003.

MOTTRAM CJ, WALLACE CL, CHIKANDO CN, RYMER WZ. Origins of spontaneous firing of motor units in the spastic-paretic biceps brachii muscle of stroke survivors. **J Neurophysiol** 2010;104:3168-3179.

MUDGE S, BARBER PA, STOTT NS. Circuit-based rehabilitation improves gait endurance but not usual walking activity in chronic stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90(12):1989-1996.

MURRAY KC, NAKAE A, STEPHENS MJ, RANK M, D'AMICO J, HARVEY PJ, LI X, HARRIS RL, BALLOU EW, ANELLI R, HECKMAN CJ, MASHIMO T, VAVREK R, SANELLI L, GORASSINI MA, BENNETT DJ, FOUAD K. Recovery of motoneuron and locomotor function after spinal cord injury depends on constitutive activity in 5-HT_{2C} receptors. *Nat Med* 2010;16(6):694-700.

NAIR KPS, MARSDEN J. The management of spasticity in adults. *BMJ* 2014;349:4737.

NEWHAM DJ, HSIAO SF. Knee muscle isometric strength, voluntary activation and antagonist co-contraction in the first six months after stroke. *Disabil Rehabil* 2001;23:379-386.

NUDO R, WISE B, SIFUENTES F, MILLIKEN G. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 1996;272:1791-1794.

OLVER J, ESQUENAZI A, FUNG VS, SINGER BJ, WARD AB, CEREBRAL PALSY INSTITUTE. Botulinum toxin assessment, intervention and after care for lower limb disorders of movement and muscle tone in adults: International consensus statement. *Eur J Neurol* 2010;17:57-73.

OSCAKIR S, SIVRIOGLU K. Botulinum toxin in poststroke spasticity. *Clin Med Res* 2007;5(2):132-138

PARK ES, SIM E, RHA DW, JUNG S. Architectural changes of the gastrocnemius muscle after botulinum toxin type A injection in children with cerebral palsy. *Yonsei Med J* 2014;55(5):1406-1412.

PEKNA M, PEKNY M, NILSSON M. Modulation of neural plasticity as a basis for stroke rehabilitation. *Stroke* 2012;43:2819-2828.

PETROSKI EL. Antropometria: Técnicas e padronizações. *Florianópolis: Editora da UFSC*; 2009.

PIERSON SH, KATZ DI, TARSY D. Botulinum toxin A in the treatment of spasticity: Functional implications and patient selection. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77(7):717-721.

PITTOCK SJ, MOORE AP, HARDIMAN O, EHLER E, KOVAC M, BOJAKOWSKI J, AL KHAWAJA I, BROZMAN M, KANOVSKÝ P, SKOROMETZ A, SLAWEK J, REICHEL G, STENNER A, TIMERBAEVA S, STELMASIAK Z, ZIFKO UA, BHAKTA B, COXON E. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovas Dis* 2003;15:289-300.

PODSIADLO D, RICHARDSON S. The timed "Up & Go": A test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:142-148.

POLLOCK A, BAER G, CAMPBELL P, CHOO PL, FORSTER A, MORRIS J, POMEROY VM, LANGHORNE P. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD001920

PRIORI A, COGIAMANIAN F, MRAKIC-SPOSTA S. Pathophysiology of spasticity. *Neurol Sci* 2006;27:307-309.

RIEMANN BL, LEPHART SM. The sensorimotor system, part II: The role of proprioception in motor control and functional joint stability. *J Athl Train* 2002;37:80-84.

ROCHE N, ZORY R, SAUTHIER A, BONNYAUD C, PRADON D, BENSMAIL D. Effect of rehabilitation and botulinum toxin injection on gait in chronic stroke patients: a randomized controlled study. *J Rehabil Med* 2015;47(1):31-37.

SALBACH NM, MAYO NE, HIGGINS J, AHMED S, FINCH LE, RICHARDS CL. Responsiveness and predictability of gait speed and other disability measures in acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1204-1212.

SAMSA GP, MATCHAR DB. How strong is the relationship between functional status and quality of life among persons with stroke? *J Rehabil Res Dev* 2004;41:279-282.

SANTAMATO A, MICELLO MF, PANZA F, FORTUNATO F, BARICICH A, CISARI C, PILOTTO A, LOGROSCINO G, FIORE P, RANIERI M. Can botulinum toxin type A injection technique influence the clinical outcome of patients with post-stroke upper limb spasticity? A randomized controlled trial comparing manual needle placement and ultrasound-guided injection techniques. *J Neurol Sci* 2014;347(1-2):39-43.

SCHROEDER AS, ERTL-WAGNER B, BRITSCH S, SCHRÖDER JM, NIKOLIN S, WEIS J, MÜLLER-FELBER W, KOERTE I, STEHR M, BERWECK S, BORGGRAEFE I, HEINEN F. Muscle biopsy substantiates long-term MRI

alterations one year after a single dose of botulinum toxin injected into the lateral gastrocnemius muscle of healthy volunteers. *Mov Disord* 2009;24:1494-1503.

SERGIO L, KALASKA J. Systematic changes in motor cortex cell activity with arm posture during directional isometric force generation. *J Neurophysiol* 2003;89:212-228.

SHAARI CM, SANDERS I. Quantifying how location and dose of botulinum toxin injections affect muscle paralysis. *Muscle Nerve* 1993;16:964-969.

SHEEAN G, LANNIN NA, TURNER-STOKES L, RAWICKI B, SNOW BJ, CEREBRAL PALSY INSTITUTE. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for upper limb hypertonicity in adults: International consensus statement. *Eur J Neurol* 2010;17:74-93.

SHEEAN G. The pathophysiology of spasticity. *Eur J Neurol* 2002;9:3-9.

SHEEAN GL. Botulinum treatment of spasticity: why is it so difficult to show a functional benefit? *Curr Opin Neurol* 2001;14:771-776.

SHEN J, MA J, LEE C, SMITH BP, SMITH TL, TAN KH, KOMAN LA. How muscles recover from paresis and atrophy after intramuscular injection of botulinum toxin A: study in juvenile rats. *J Orthop Res* 2006;24:1128-1135.

SIMPSON DM, ALEXANDER DN, O'BRIEN CF, TAGLIATI M, ASWAD AS, LEON JM, GIBSON J, MORDAUNT JM, MONAGHAN EP. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1996;46(5):1306-1310.

SIMPSON DM, GRACIES JM, GRAHAM HK, MIYASAKI JM, NAUMANN M, RUSSMAN B, SIMPSON LL, SO Y; THERAPEUTICS AND TECHNOLOGY ASSESSMENT SUBCOMMITTEE OF THE AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology** 2008;70(19):1691-1698.

SIMPSON DM, GRACIES JM, YABLON SA, BARBANO R, BRASHEAR A, BONT/ TZD TEAM. Botulinum neurotoxin versus tizanidine in upper limb spasticity: A placebo-controlled study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2009;80:380-385.

SOMMERFELD DK, EEK EU, SVENSSON AK, HOLMQVIST LW, VON ARBIN MH. Spasticity after stroke: Its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. **Stroke** 2004;35:134-139.

SOYUER F, OZTURK A. The effect of spasticity, sense and walking aids in falls of people after chronic stroke. **Disabil Rehabil** 2007;29(9):679–687.

STRONG K, MATHERS C, BONITA R. Preventing stroke: saving lives around the world. **Lancet Neurol** 2007;6(2):182-187.

SVANTESSON UM, SUNNERHAGEN KS, CARLSSON US, GRIMBY G. Development of fatigue during repeated eccentric-concentric muscle contractions of plantar flexors in patients with stroke. **Arch Phys Med Rehabil** 1999;80:1247-1252.

THIBAUT A, CHATELLE C, ZIEGLER E, BRUNO M, LAUREYS S, GOSSERIES O. Spasticity after stroke: Physiology, assessment and treatment. *Brain Inj* 2013;27(10):1093-1105.

THRIFT AG, CADILHAC DA, THAYABARANATHAN T, HOWARD G, HOWARD VJ, ROTHWELL PM, DONNAN GA. Global stroke statistics. *Int J Stroke* 2014;9(1):6-18.

TOK F, OZÇAKAR L, SAFAZ I, ALACA R. Effects of botulinum toxin-A on the muscle architecture of stroke patients: the first ultrasonographic study. *J Rehabil Med* 2011;43(11):1016-1019.

TRIANDAFILOU KM, KAMPER DG. Investigation of hand muscle atrophy in stroke survivors. *Clin Biomech (Bristol Avon)* 2012;27:268-272.

TSUJI T, LIU M, HASE K, MASAKADO Y, CHINO N. Trunk muscles in persons with hemi- paretic stroke evaluated with computed tomography. *J Rehabil Med* 2003;35(4):184-188.

TURKOGLU AN, HUIJING PA, YUCESYOY CA. Mechanical principles of effects of botulinum toxin on muscle length-force characteristics: an assessment by finite element modeling. *J Biomech* 2014;47(7):1565-1571.

URBAN PP, WOLF T, UEBELE M, MARX JJ, VOGT T, STOETER P, BAUERMANN T, WEIBRICH C, VUCUREVIC GD, SCHNEIDER A, WISSEL J. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke* 2010;41(9):2016–2020.

VEERBEEK JM, VAN WEGEN E, VAN PEPPEN R, VAN DER WEES PJ, HENDRIKS E, RIETBERG M, KWAKKEL G. What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(2):e87987.

VON MONAKOW C. Die lokalisation im grosshirn und der abbau der funktionen durch kortikale herde. *Wiesbaden: Bergmann*; 1914.

WARD NS, BROWN MM, THOMPSON AJ, FRACKOWIAK RS. Neural correlates of motor recovery after stroke: A longitudinal fMRI study. *Brain* 2003;126:2476-2496.

WATKINS CL, LEATHLEY MJ, GREGSON JM, MOORE AP, SMITH TL, SHARMA AK. Prevalence of spasticity post stroke. *Clin Rehabil* 2002;16:515-522.

WEI L, ERINJERI J, ROVAINEN C, WOOLSEY T. Collateral growth and angiogenesis around cortical stroke. *Stroke* 2001;32:2179-2184.

WIELOCH T, NIKOLICH K. Mechanism of neural plasticity following brain injury. *Curr Opin Neurobiol* 2006;16:258-264.

WISSEL J, SCHELOSKY LD, SCOTT J, CHRISTE W, FAISS JH, MUELLER J. Early development of spasticity following stroke: A prospective, observational trial. *J Neurol* 2010;257:1067-1072.

WISSEL J, WARD AB, ERZTGAARD P, BENSMAIL D, HECHT MJ, LEJEUNE TM, SCHNIDER P, ALTAVISTA MC, CAVAZZA S, DELTOMBE T, DUARTE E, GEURTS AC, GRACIES JM, HABOUBI NH, JUAN FJ, KASCH H, KÄTTERER

C, KIRAZLI Y, MANGANOTTI P, PARMAN Y, PATERNOSTRO-SLUGA T, PETROPOULOU K, PREMPEH R, ROUSSEAU M, SLAWEK J, TIERANTA N. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity.

J Rehabil Med 2009;41:13-25.

YABLON SA, BRIN MF, VANDENBURGH AM, ZHOU J, GARABEDIAN-RUFFALO SM, ABU-SHAKRA S, BEDDINGFIELD FC 3RD. Dose response with onabotulinumtoxinA for post-stroke spasticity: a pooled data analysis. ***Mov Disorders*** 2011;26:209-215.

YELNIK AP, SIMON O, PARRATTE B, GRACIES JM. How to clinically assess and treat muscle overactivity in spastic paresis. ***J Rehabil Med*** 2010;42:801-807.

YOUNG RR. Spasticity: A review. ***Neurology*** 1994;44(S9):S12–S20.

Anexo I – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS

	UFRGS UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL	PRÓ-REITORIA DE PESQUISA Comitê De Ética Em Pesquisa Da Ufrgs	
--	--	---	--

CARTA DE APROVAÇÃO

O Comitê De Ética Em Pesquisa Da Ufrgs analisou o projeto:

Número: 18440

Título: PLASTICIDADE NEUROMUSCULAR DOS MÚSCULOS DA PERNA DE INDIVÍDUOS ESPÁSTICOS ANTES E APÓS A APLICAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A.

Pesquisadores:

Equipe UFRGS:

MARCO AURELIO VAZ - coordenador desde 01/06/2010
 CAROLINE PIETA DIAS - pesquisador desde 01/06/2010
 CAMILA DIAS DE CASTRO - Aluno de Graduação desde 01/06/2010
 NATALIA BATISTA ALBUQUERQUE GOULART - Aluno de Graduação desde 01/06/2010
 THIAGO CASTRO DE HOLANDA - Aluno da Graduação desde 01/06/2010

Equipe Externa:

IRÊNIO GOMES DA SILVA FILHO - pesquisador desde 01/06/2010
 JEFFERSON BECKER - pesquisador desde 01/06/2010

O mesmo foi aprovado pelo Comitê De Ética Em Pesquisa Da Ufrgs, em reunião realizada em 10/06/2010 - Sala de Reuniões do Gabinete do Reitor (Ex Salão Vermelho) - Prédio Reitoria, 6º andar, por estar adequado ética e metodologicamente e de acordo com a Resolução 196/95 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Porto Alegre, Quinta-Feira, 10 de Junho de 2010

JOSE ARTUR BOCO CHIES
 Coordenador da comissão de ética

Anexo II – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF.CEP-1104/10

Porto Alegre, 08 de outubro de 2010.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 10/05179 intitulado "**Plasticidade neuromuscular dos músculos da perna de indivíduos espásticos antes e após a aplicação de toxina botulínica tipo A**".

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,


Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider
Coordenador do CEP-PUCRS

Profª Dr. Virginia Minghelli Schmitt
Coordenadora Substituta
Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS
CEP - PUCRS

Ilmo. Sr.
Prof. Dr. Irenio Gomes da Silva Filho
IGG
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 66909 - 3º andar - CEP: 90610-000
Sala 314 - Fone/Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep

Anexo III - Termo de consentimento livre e esclarecido

Esse termo de consentimento, cuja cópia lhe foi entregue, é parte de um projeto de pesquisa do qual você participará como sujeito. Ele deve lhe dar uma idéia básica do que se trata o projeto e o que sua participação envolverá. Se você quiser mais detalhes sobre algo mencionado aqui, ou informação não incluída aqui, sinta-se livre para solicitar. Por favor, leia atentamente esse termo, a fim de que você tenha entendido plenamente o objetivo desse projeto e o seu envolvimento nesse estudo como sujeito participante. O investigador tem o direito de encerrar o seu envolvimento nesse estudo, caso isso se faça necessário. De igual forma, você pode retirar o seu consentimento em participar no mesmo a qualquer momento.

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar a estrutura e função dos músculos da perna. Neste estudo serão investigadas as alterações musculares que ocorrem em indivíduos espásticos na tentativa de elucidar os mecanismos envolvidos na espasticidade e após tratamento realizado com fisioterapia e toxina botulínica tipo a. Para tanto, você poderá fazer parte do grupo com espasticidade ou de um grupo controle.

Você realizará exames de antropometria (medidas de massa corporal, estatura), goniometria (medida da amplitude máxima de movimento da articulação do tornozelo), ecografia (exame de imagem do músculo da perna obtida com um ecógrafo), dinamometria (exame que avalia a sua capacidade máxima de produzir força de flexão plantar e dorsal do tornozelo) e eletromiografia (que avalia a atividade elétrica gerada pelo músculo durante o

esforço máximo). Pergunte ao pesquisador como funciona cada um destes exames caso tenha dúvidas.

Nenhum dos exames que serão realizados oferece riscos a sua saúde, mas você poderá ficar com um pouco de dor muscular algumas vezes após os testes ou exercícios máximos, bem como poderá ficar com a pele um pouco vermelha após o exame de eletromiografia ou de antropometria, mas esta vermelhidão deverá passar logo. Caso algum destes sintomas não desapareça, ou apareça outro sintoma imprevisto, por favor, avise ao pesquisador. A duração aproximada da avaliação é de duas horas.

O tratamento de fisioterapia será realizado por um período de três meses, em ambiente estruturado para o desenvolvimento das técnicas terapêuticas como alongamento, mobilizações das articulações, reforço muscular e treino de marcha ao qual todo o tratamento será realizado e supervisionado por fisioterapeuta com formação e experiência específica para essa população. A aplicação da toxina botulínica será realizada no Hospital São Lucas – PUCRS por um profissional médico neurologista com experiência nesse tipo de procedimento.

Os resultados deste estudo serão utilizados única e exclusivamente para fins de pesquisa, de modo que sua identidade será mantida em sigilo absoluto. Ao final da pesquisa você receberá um resumo dos resultados obtidos. Para isso, coloque o seu e-mail ou telefone no final deste formulário.

A sua assinatura nesse formulário indica que você entendeu satisfatoriamente a informação relativa à sua participação nesse projeto e você concorda em participar como sujeito. De forma alguma esse consentimento lhe faz renunciar

aos seus direitos legais, e nem libera os investigadores, patrocinadores, ou instituições envolvidas de suas responsabilidades pessoais ou profissionais. A sua participação continuada deve ser tão bem informada quanto o seu consentimento inicial, de modo que você deve se sentir à vontade para solicitar esclarecimentos ou novas informações durante a sua participação. Se tiver qualquer dúvida referente a assuntos relacionados com esta pesquisa, favor entrar em contato com o Profa. Dra. Caroline Pieta Dias (Fone: 3308.5860), com Bruno Freire (Fone: 8401.4327).

Obs: Todos os procedimentos de coleta de dados deste estudo serão fornecidos gratuitamente. Não será disponibilizada nenhuma compensação financeira adicional.

Assinatura do sujeito Nome Data

Assinatura do pesquisador Nome Data

Telefone ou e-mail do sujeito ou responsável:

Anexo IV – Parecer de submissão

Dear MSc Freire,

Your submission entitled "MUSCLE ARCHITECTURE AND TORQUE PRODUCTION IN STROKE SURVIVORS: OBSERVATIONAL STUDY" has been received by journal Topics in Stroke Rehabilitation

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. The URL is <http://strokerehab.edmgr.com/>.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Topics in Stroke Rehabilitation

As an author publishing in a Maney journal, we would like to contact you occasionally and keep you up-to-date on products and events related to your area of research. If you do not wish to receive these emails, please email marketing@maneypublishing.com with the subject line 'UNSUBSCRIBE' and the name of the journal.
