

Tratamento farmacológico da espasticidade na paralisia cerebral

Pharmacological spasticity treatment on cerebral palsy

Maria Matilde de Mello Sposito¹, Simone Bio Albertini²

RESUMO

A espasticidade é uma desordem motora caracterizada por aumento dos reflexos de estiramento tônicos (tônus muscular), velocidade dependente, resultado da hiper excitabilidade deste reflexo, como um componente da Síndrome do Neurônio Superior, extremamente comum a várias condições neuropatológicas. Neste artigo faremos uma revisão da fisiopatologia da espasticidade e dos principais fármacos utilizados no seu tratamento.

Palavras-chave: Criança, Paralisia Cerebral, Espasticidade Muscular/ efeitos de drogas, Toxina Botulínica Tipo A

ABSTRACT

Spasticity is a movement disorder characterized by a velocity dependant tonic stretch reflex (muscle tone) increase as a result of the reflex's hyper-excitability and as a component of the Upper Neuron Syndrome, extremely common to in many neuropathological conditions. In this article we will review the physiopathology of espasticidade and the main drugs used in its treatment.

Keywords: Child, Cerebral Palsy, Muscle Spasticity/drug effects, Botulinum Toxin Type A

1 Médica Fisiatra, Instituto de Medicina Física e Reabilitação do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

2 Farmacêutica-Bioquímica, Doutora em Fármacos e Medicamentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas e Bioquímicas Oswaldo Cruz

DOI: 10.11606/issn.2317-0190.v17i2a103313

Declaração de Conflito de Interesses

Maria Matilde de Mello Sposito é consultora médica da Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda, Divisão BOTOX® Neurociências desde 1995. Simone Bio Albertini é Gerente de Produto Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda, Divisão BOTOX® Neurociências desde 2009.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Maria Matilde de Mello Sposito • E-mail: matilde@usp.br

INTRODUÇÃO

Espasticidade e arco reflexo

Por definição, espasticidade é uma desordem motora caracterizada por aumento dos reflexos de estiramento tônicos (tônus muscular), velocidade dependente, resultado da hiperexcitabilidade deste reflexo, como um componente da Síndrome do Neurônio Superior.¹

Um aumento do reflexo de estiramento pode ocorrer devido a uma hiperexcitabilidade dos motoneurônios alfa a nível segmentar, ou por aumento do estímulos excitatórios aferentes desencadeados pelo estiramento muscular ou por ambos. O conjunto dos motoneurônios é considerado hiperexcitável se um estímulo excitatório padrão for capaz de desencadear uma resposta aumentada em termos de limiar e frequência.²

Esta hiperexcitabilidade pode ser generalizada devido a um desequilíbrio entre os impulsos excitatórios e inibitórios nos motoneurônios. Em uma lesão dos motoneurônios superiores, os impulsos inibitórios ficam diminuídos gerando um hiperexcitabilidade. A resposta motora exagerada em um paciente espástico, é originada a partir de mudanças no modo em que o circuito medular processa as informações geradas em diferentes sítios, incluindo propriocepção, exterocepção, e estímulos descendentes supra-segmentares. A espasticidade esta intimamente relacionada com o arco reflexo do estiramento (Fig.1).²

A espasticidade como um sinal clínico necessita ser distinguida da espasticidade como um fator que contribui para a disfunção motora na presença da Síndrome do Neurônio Motor Superior, uma vez que, em humanos, uma lesão do neurônio motor superior não somente lesa o trato piramidal, mas também altera os padrões motores como os envolvidos no trato cortico-reticuloespinal, levando a aumento da excitabilidade dos alfa motoneurônios a nível medular segmentário com resultado de aumento do tônus e das respostas dos reflexos tendinosos.²

Do ponto de vista clínico, podemos observar sinais positivos de exacerbação e sinais negativos de deficiência (Quadro 1).

Sinais Positivos

Espasticidade: pode se manifestar por um aumento do tônus (atividade tônica ou sustentada do reflexo de estiramento), exagerada resposta dos reflexos tendinosos (reflexos tendinosos fásicos), irradiação da fase fásica dos reflexos tendinosos em resposta a percussão tendínea, resposta policinética dos reflexos tendinosos e clônus. Muitos destes fenômenos podem ser

entendidos no contexto da Figura 1.

As fibras primárias aferentes Ia que chegam as fibras intrafusais do fuso muscular são excitadas quando o músculo é estirado. Estas fibras Ia fazem conexões monossinápticas com os alfa-motoneurônios do músculo de origem e com seus músculos sinérgicos. Estas fibras Ia também se conectam monossinápticamente com os interneurônios inibitórios que se projetam diretamente aos alfa-motoneurônios dos músculos antagonistas.

Tratamento farmacológico da espasticidade

O tratamento da espasticidade precisa ser individualizado para atingir as necessidades de cada um dos pacientes e de seus cuidadores. O decréscimo do tônus pode ser benéfico para um paciente, mas não para outro com quadro clínico semelhante. O tratamento da espasticidade pode incluir alguma ou todas das seguintes opções: medicamentos orais, bloqueios químicos (injeção de toxina botulínica e ou fenol nos músculos hiperativos), bomba intratecal de baclofeno e cirurgia,³ além das medidas de caráter físico (fisioterapia, terapia ocupacional, uso de órteses e gessos).

No manejo da espasticidade devemos, em primeiro lugar, prevenir e eliminar os fatores desencadeantes e a decisão; em relação ao ca-

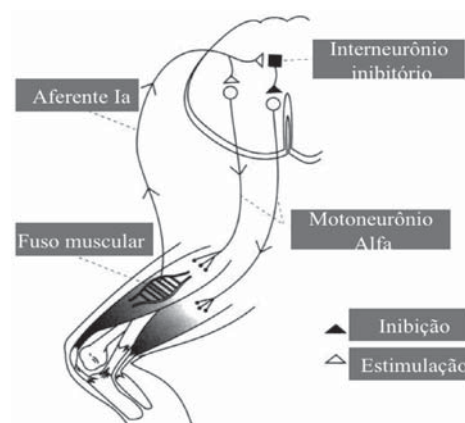


Figura 1 - Arco reflexo do estiramento.

minho terapêutico a ser seguido, as decisões devem ser tomada pela equipe multidisciplinar. As opções podem ser de procedimentos e intervenções exclusivamente médicas, de terapia física ou ambas, dependendo das características da espasticidade: focal, multifocal ou generalizada. Uma proposta de estratégia para o manejo do tratamento da espasticidade pode ser vista na (Fig. 2).⁴

O termo espasticidade generalizada é utilizado com conotação clínica quando, do ponto

Quadro 1 - Sinais clínicos da disfunção do movimento na Síndrome do neurônio motor superior.

Sinais positivos

| | |
|---------------------------------------|---|
| 1. Espasticidade | Aumento do tônus Hiperreflexia dos reflexos tendinosos Reflexo do estiramento se espalha para a musculatura extensora Respostas polissinápticas dos reflexos de estiramento e clônus |
| 2. Reflexos flexores alterados | Resposta de Babinsky Padrões sinérgicos em massa |

Sinais negativos

| | |
|--------------------------------------|---|
| 1. Perda de destreza em dedos | |
| 2. Fraqueza muscular | Geração de força inadequada Movimentos lentos Perda do controle seletivo dos movimentos dos músculos nos seguimentos de membros |

Mudanças reológicas do músculo espático

| | |
|--|--|
| | Encurtamentos Contraturas Fibrose Atrofia |
|--|--|

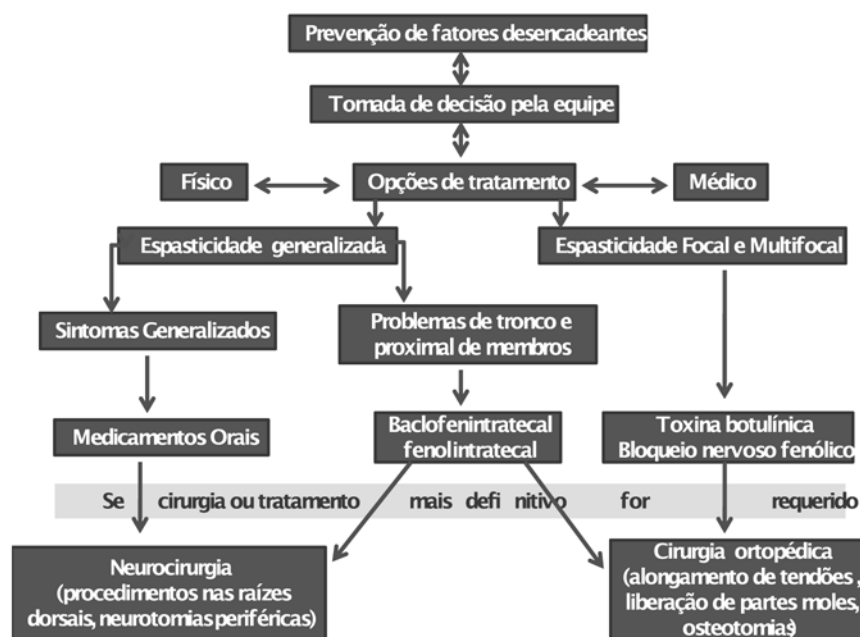


Figura 2 - Proposta de estratégia de manejo para o tratamento da espasticidade.

de vista prático, mais de 4 grupos musculares grandes estão envolvidos no quadro espástico.⁵

A prevenção e retirada dos fatores desencadeantes é o primeiro passo a ser seguido. Fatores desencadeantes como: infecção de qualquer natureza, mas frequentemente urinária; unhas encravadas, órteses e calçados mal adaptados, roupas apertadas, alterações posturais, incluindo má postura em cadeira de rodas, etc.; influenciam grandemente nos níveis de espasticidade, logo, para termos a real noção do quadro clínico a ser abordado, estes fatores devem ser eliminados. Outros fatores determinantes são: estresse, fadiga, febre, doenças sistêmicas, alterações de sono, constipação, diarreia, imobilidade e alterações hormonais.⁶

Em seguida a equipe multiprofissional deverá discutir a necessidade do tratamento, seus objetivos e viabilização do mesmo.

Todos os tratamentos propostos para a espasticidade apresentam vantagens e desvantagens e a decisão final caberá ao médico apoiado pela equipe multiprofissional.⁴ O tratamento anti-espástico pode ter várias indicações conforme (Quadro 2).

Neste trabalho descreveremos as questões ligadas ao tratamento farmacológico da espasticidade em crianças com paralisia cerebral.

Influência da idade sobre as opções de tratamento

Pensando-se em crianças com paralisia cerebral, a idade tem grande importância visto que existe

um crescimento e desenvolvimento acontecendo paralelamente. Dependendo da idade cronológica e do grau de desenvolvimento motor apresentado as estratégias de tratamento poderão mudar. O Quadro 3 mostra estas relações.

Modalidades de Tratamento – Medicamentos Orais

Medicamentos orais podem influenciar o tônus através da modulação dos sinais aferentes ou eferentes a partir de vários sítios dentro ou fora do Sistema Nervoso Central, incluindo os centros corticais superiores, a glia basal, cerebelo, medula espinal e músculos. Os neurônios e interneurônios são influenciados pelos medicamentos que incluem epinefrina, norepinefrina, serotonina, GABA, glutamato, glutamina, dopamina substância P e outras. As vias descendentes que podem ser influenciadas pelos medicamentos antiespásticos são descritas no Quadro 4.⁸

MEDICAMENTOS ANTIESPÁSTICOS MAIS FREQUENTEMENTE USADOS

Baclofeno oral³

Baclofeno: é um análogo do GABA, sendo agonista dos receptores GABA_B pré e pós si-

nápticos, levando a uma inibição dos reflexos medulares mono e polissinápticos.⁹ É o antiespástico de eleição em casos de espasticidade de origem medular em adultos.¹⁰

Dose padrão: Adultos: 40-80 mg/dia em 3-4 doses (Máximo de 20mg 4X/dia). Crianças ≥ 12 anos: iniciar com 2,5mg/dia e aumentar para 5mg de 8/8hs por 3 dias (S/N aumentar 5mg / dose a cada 3 dias) até o máximo de 20-60mg/dia.

A dose usual é de 40-80mg/dia, mas a dose efetiva pode exceder a dose máxima diária de 80mg/dia (20mg 4X/dia). Devido a eliminação renal a dose deve ser reduzida se a função renal estiver comprometida.

Contra-indicação: Uso com cautela em pacientes com doenças psiquiátricas pré-existent, que podem piorar. A elevação de transaminases, fosfatase alcalina e glicose sanguínea já foram reportadas. Altas doses podem influenciar na marcha e diminuir funções motoras.

Principais interações medicamentosas: pode potencializar os efeitos anti-hipertensivos na vigência do uso de inibidores da monoamino-oxidase. Interfere com a ação dos antidepressivos tricíclicos. Efeitos sobre o SNC podem ser potencializados com a adição de álcool ou outras drogas que deprimam as funções do SNC.

Principais efeitos colaterais: Sedação excessiva, confusão e alucinação. Eleva os níveis dos testes de função hepática e eleva a glicose sanguínea. Uma cuidadosa monitoração é recomendada e a retirada deve ser progressiva.¹⁰

Pontos especiais: Evitar a descontinuação abrupta; reduzir a dose lentamente durante 1-2 semanas. A dose deve ser ajustada aos benefícios. Doses excessivas podem acarretar diminuição nos ganhos funcionais. O relaxamento produzido pelo baclofeno melhora a mobilidade ativa e passiva.¹⁰ O Baclofeno tem pouca lipossolubilidade o que impede a sua passagem pela barreira hematoencefálica, assim mais de 90% da droga absorvida permanece na corrente sanguínea. Como resultado, altas doses podem ser necessárias para se conseguir uma efetividade e em consequência os efeitos colaterais são dose dependentes.¹¹

Tizanidina³

Tizanidina: é um derivado imidazólico, agonista alfa 2-adrenérgico, agindo nos receptores alfa 2 adrenérgicos e imidazólicos da medula. Diminuem os reflexos polissinápticos (estiramento tônico) provavelmente pelo decréscimo da liberação dos neurotransmissores excitatórios pré-sinápticos.⁹

Dose padrão: Adultos – dose inicial: 4mg em dose única a cada 6-8hs aumentando a

Quadro 2 - Indicações para o tratamento anti-espástico.⁴

| Indicação | Exemplos |
|---------------------------------------|---|
| Melhora da funcionalidade | Mobilidade: melhora na velocidade, qualidade e resistência na marcha ou na propulsão da cadeira de rodas Melhora nas transferências Melhora na destreza e no alcançar objetos Melhora nas condições para função sexual Permite melhor higiene |
| Alívio de sintomas | Melhora na dor e nos espasmos musculares, permitindo o uso de órteses e adaptações. |
| Melhora na postura | Melhora imagem corporal Previne contraturas |
| Diminuição da necessidade de cuidados | Ajuda no vestir, melhora os cuidados pessoais e a higiene Melhora o posicionamento para a alimentação e adequação de órteses |
| Melhora nas respostas futuras | Previne o uso de medicamentos ou outros tratamentos Facilita as terapias Posterga ou evita cirurgias |

Quadro 3 - Influência da idade sobre as opções de tratamento na paralisia cerebral.⁷

| 0-3 anos | 4 anos- puberdade | Puberdade |
|---|--|--|
| Definir metas | Definir metas | Definir metas |
| Estabelecer etiologia | | Rever motivação / Avaliação de objetivos psicológicos |
| Iniciar fisioterapia e terapia ocupacional | Iniciar fisioterapia e terapia ocupacional | Fisioterapia e terapia ocupacional envolvendo atividades de vida diária |
| Considerar medicamentos orais para espasmos, espasticidade significativa e distúrbios de sono | Considerar medicamentos orais para espasmos, distúrbios de sono, contraturas em formação | Considerar medicamentos orais para espasmos, distúrbios de sono, contraturas em formação |
| Toxina botulínica | Toxina botulínica | Toxina botulínica |
| | Rizotomia dorsal seletiva | |
| | Bomba de baclofem | Bomba de baclofem |
| | Cirurgia ortopédica | Cirurgia ortopédica |

dose em 2-4mg até se atingir o efeito ótimo. A dose habitual é de 8mg a cada 6-8hs até o máximo de 3 doses em 24 horas ou 36mg/dia.

Crianças \geq 12 anos: a dose pediátrica não está determinada. Um estudo em crianças utilizando 6mg/dia reportou melhora da melhora na habilidade motora confirmada por eletro-neuromiografia.¹²

Contra-indicação: não utilizar em pacientes com hipotensão ortostática pré-existente ou com doenças hepáticas. Utilizar com cautela em pacientes com doenças renais e em idosos.

Principais interações medicamentosas: os efeitos são potencializados pelo uso concomitante de fluvoxamine, ciprofloxacina, inibidores da CYP1A2, assim como contraceptivos orais. Os resultados podem ser hipotensão.

Use com cautela na associação com anti-hipertensivos. Evite o uso concomitante com contraceptivos orais.

Principais efeitos colaterais: pode prolongar o intervalo QT. Pode causar sedação excessiva e alucinações. Os efeitos depressivos sobre o SNC podem ser exacerbados pelo uso de álcool. Pode causar boca seca, sonolência, astenia e tontura. Pode causar lesão hepática, logo o monitoramento da função hepática no início e com 1, 3, e 6 meses de tratamento é recomendado. Degeneração da retina e opacificação da córnea já foram relatados. Na descontinuação do medicamento, evitar a retirada abrupta, pois pode haver o desenvolvimento de reação rebote com hipertensão, taquicardia e hipertonia.

Pontos especiais: deve ser feita monito-

ração para: hipotensão, bradicardia, delírio, tontura, síncope, problemas hepáticos, sedação, alucinações, sintomas psicóticos e de síndrome de abstinência. Deve-se tomar precaução em tarefas arriscadas ou perigosas. Os pacientes têm que evitar o uso de álcool e de drogas depressoras do SNC. Pode haver mudanças na absorção de alimentos e isto pode afetar a eficácia e os níveis de efeitos adversos. Devido aos efeitos de sedação a tomada do medicamento a noite pode facilitar o sono, além da redução do tônus.¹⁰

Dantrolene³

Dantrolene: é um derivado da hidantoína. É a droga de escolha para o tratamento da hipertermia secundária à suspensão abrupta do baclofeno, na hipertermia maligna e na síndrome neuroléptica maligna.⁹ Dantrolene age a nível do músculo, inibindo a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático causando a fraqueza muscular.^{10,11} É um medicamento bem absorvido entre 3-6 horas após a ingestão e é metabolizado no fígado tendo o seu pico de efeito entre 4-8 horas.

Dose padrão: Adultos – dose inicial: 25mg/dia por 7 dias. Aumentar para 25mg 3X/dia por 7 dias. Depois 50mg 3X/dia por 7 dias. Depois para 100mg 3X/dia. Dose máxima é de 100mg 4X/dia. Durante a titulação de doses, se as doses altas não surtirem o efeito desejado deve-se regredir para doses mais baixas.

Crianças com 5 ou mais anos: a dose inicial é de 0,5mg /kg/dia por 7 dias. Aumentar para 0,5mg/kg, 3X/dia por 7 dias. Depois aumentar para 1mg/kg, 3X/dia por 7 dias e após aumentar para 2mg/kg 3X/dia. A dose máxima é de 100mg 4X/dia (12mg/kg/dia).¹¹

Contra-indicação: doença hepática ativa. O uso do dantrolene pode diminuir a função quando a espasticidade é utilizada no controle da postura e da marcha. Precaução com disfunções pulmonares, cardíacas e hepáticas. O risco de hepatotoxicidade é de 1%.¹⁰

Principais interações medicamentosas: Com o uso concomitante com depressores do SNC aumenta-se o risco de sonolências e de colapso cardiovascular.

Principais efeitos colaterais: pode-se notar, como efeito colateral, sedação leve náusea, vômitos e diarreia. Deve-se fazer monitoramento hepático antes do início da terapêutica e depois periodicamente devido ao aumento do risco de doença hepatocelular em mulheres e pacientes acima de 35 anos. Pode acontecer reação de foto sensibilização, logo se deve evitar a exposição ao sol.

Pontos especiais: a medicação deve ser descontinuada se após 45 dias não forem no-

Quadro 4 - Efeitos conhecidos ou esperados dos neurotransmissores sobre as estruturas e vias do Sistema Nervoso Central.

| Neurotransmissor → | Excitatórios | | | | | | | Inibitório | | |
|----------------------|--------------|----------|------------|---------------|------------|--------------|----------------------------------|------------|---------|---------------|
| | Glutamato | Dopamina | Epinefrina | Norepinefrina | Serotonina | Substância P | Sinais sensoriais exteroceptivos | GABA | Glicina | α-adrenergico |
| Vias ou estruturas ↓ | | | | | | | | | | |
| Cortical | + | | + | + | | | | ++ | + | + |
| Tronco cerebral | | + | | | | | | ++ | + | |
| Corticoespinal | +++ | | + | + | | | | ++ | + | |
| Lucus cerulius | + | | | | | | | ++ | + | ++ |
| Reticuloespinal | | | | +++ | +++ | | | ++ | + | |
| Vestibuloespinal | | | | | | | | ++ | + | |
| Medula espinal | ++ | | + | + | | | ++ | ++ | + | ++ |

tados efeitos terapêuticos. Os pacientes devem ser advertidos para os riscos em tarefas perigosas e para evitar a exposição prolongada ao sol. Este é um medicamento pouco estável em solução, logo a administração só é possível para crianças capazes de engolir capsulas.¹⁰

Diazepam³

Diazepam: age através da sua ligação aos receptores GABA_A, que apresenta locais de ligação para essa droga. Exerce efeito indireto pré e pós-sináptico, aumentando a afinidade desses receptores ao GABA endógeno. O diazepam é a mais antiga medicação empregada no tratamento da espasticidade de origem medular e cerebral, sendo amplamente utilizado. Seu efeito antiespástico é dose dependente. Administrado oralmente, atinge o nível sérico máximo após uma hora e sua meia-vida é de 20-70 horas. É metabolizado pelo fígado em dois componentes ativos: N-desmetildiazepam (nordiazepam- meia-vida de 36-96 hrs) e oxazepam, seu metabólito ativo, que é inativado e excretado na urina. Liga-se a proteínas séricas (98%) e em condições de hipalbuminemia, seus efeitos colaterais são mais evidentes. Sua ação é principalmente supraespinal (córtex cerebral, tálamo, núcleos da base, cerebelo, formação reticular do tronco), agindo também nas vias medulares polissinápticas.⁹ Assim os benzodiazepínicos agem a nível espinal e supra espinal.¹¹

Dose padrão: Adultos – dose inicial: 2-10mg /3-4Xdia. Crianças com 6 ou mais meses: A dose inicial é de 1 a 2,5mg, 3-4Xdia (0.12-0.8mg/kg). A dose pode ser aumentada gradualmente na medida da necessidade e tolerabilidade.¹⁰

Contra-indicação: glaucoma agudo e crianças menores de 6 meses.

Principais interações medicamentosas: interage com fenotiazínicos, narcóticos, bar-

bitúricos, inibidores da monoamino-oxidase, e outros antidepressivos. Evitar o uso de álcool e de outras substâncias depressoras do SNC. Risco de desmaios com o uso de flumazenil.

Principais efeitos colaterais: sedação. Precaução com disfunção hepática e renal. Deve-se fazer monitoramento hepático e sanguíneo no uso prolongado. Neutropenia e icterícia já foram relatadas. Evitar a retirada abrupta. Aumenta a possibilidade de desmaios em pacientes epiléticos.

Pontos especiais: monitoramento de reações de hipersensibilidade, rebote ou sintomas de abstinência, e insônia. Deve-se fazer teste de função cardíaca e pulmonar. Evitar o uso concomitante com sedativos e álcool. Cuidado na operação de máquinas ou para dirigir automóveis. Os pacientes devem ser alertados contra abuso do medicamento, dependência e efeitos colaterais. Pela sedação que provoca a tomada antes de dormir pode facilitar o sono.^{10,13}

Em resumo, segundo a revisão do Consenso Europeu de 2009 no uso da toxina botulínica para crianças com paralisia cerebral, em relação à medicação oral temos.¹⁴

Indicação de tratamento: rara, é uma opção de tratamento limitada no tempo para níveis elevados de espasticidade começando com GMFCS IV (raramente III), ex: benzodiazepínico, baclofeno oral (se o tratamento intratecal for contra-indicado).

Objetivo: redução do tônus, alívio da dor, facilitar o posicionamento e os cuidados, tratar algumas situações agudas

Princípio: redução da espasticidade, ação GABAérgica

Limitações e controvérsias: efeitos colaterais afetando a cognição, sedação, desenvolvimento de tolerância.

CONCLUSÃO

A proposta estratégica do manejo da espasticidade em crianças com paralisia cerebral recomenda a clara diferenciação entre as situações que exigem um tratamento sistêmico ou um tratamento focal. O tratamento sistêmico provê significativas melhoras, porém os efeitos adversos associados aos medicamentos orais devem ser seriamente ponderados, pois podem comprometer aspectos cognitivos que impactarão na funcionalidade final.

REFERÊNCIAS

- Lance JW. Symposium synopsis. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP, (eds). Spasticity: disordered motor control. Chicago: Year Book; 1980. p. 485-94.
- Mayer NH. Clinicophysiology concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motor neuron lesion. In: Mayer NH, Simpson DM, (eds). Spasticity: etiology, evaluation, management, and the role of botulinum toxin. New York: We Move; 2002. p. 1-15.
- Brashear A, Lambeth K. Spasticity. Curr Treat Options Neurol. 2009;11(3):153-61.
- Ward AB. Spasticity treatment with botulinum toxins. J Neural Transm. 2008;115(4):607-16.
- Graham HK, Aoki KR, Autti-Rämö I, Boyd RN, Delgado MR, Gaebler-Spira DJ, et al. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. Gait Posture. 2000;11(1):67-79.
- Patel DR, Soyode O. Pharmacologic interventions for reducing spasticity in cerebral palsy. Indian J Pediatr. 2005;72(10):869-72.
- Tilton AH, Maria BL. Consensus statement on pharmacotherapy for spasticity. J Child Neurol. 2001;16(1):66-7.
- Damiano DL, Alter KE, Chambers H. New clinical and research trends in lower extremity management for ambulatory children with cerebral palsy. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2009;20(3):469-91.
- Gracies JM, Elovic E, Zorowitz R, McGuire J, Simpson D. Traditional pharmacologic treatments for spasticity. Part I: local treatments. In: Brashear A, Mayer NH, (eds). Etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin. New York: We Move; 2008. p. 57-78.

10. Tilton A. Management of spasticity in children with cerebral palsy. *Semin Pediatr Neurol.* 2009;16(2):82-9.
11. Matthews DJ, Balaban B. Management of spasticity in children with cerebral palsy. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2009;43(2):81-6.
12. Brin IL, Kurenkov AL, Gotlib VIa. The use of sirdalud in cerebral palsy in children. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 1999;99(10):30-3.
13. Papavasiliou AS. Management of motor problems in cerebral palsy: a critical update for the clinician. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13(5):387-96.
14. Heinen F, Molenaers G, Fairhurst C, Carr LJ, Desloovere K, Chaleat Valayer E, et al. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2006;10(5-6):215-25.