

## TERAPIA POR ONDAS DE CHOQUE EXTRACORPÓREA VERSUS INJEÇÕES DE TOXINA BOTULÍNICA PARA ESPASTICIDADE PÓS-AVC

Antonio Silvinato <sup>1,2</sup>, Idevaldo Floriano <sup>1,2</sup> Wanderley Marques Bernardo <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Núcleo de MBE da Unimed Regional da Baixa Mogiana;

<sup>2</sup> Comitê de MBE. da Fesp;

<sup>3</sup> Coordenador do núcleo de MBE da Fesp, Professor Livre Docente da USP, Coordenador do Programa Diretrizes da Associação Médica Brasileira

Data de publicação: 06/10/2023

### RELATÓRIO DE RESPOSTA RÁPIDA

#### Introdução

A espasticidade pode ocorrer a qualquer momento após o AVC, com prevalência variando de 17% a 46% [3]. Embora também tenha efeitos positivos durante a recuperação pós-AVC (por exemplo, fornecendo suporte de sustentação de peso durante a postura em pé e a deambulação), a espasticidade é uma das principais causas de incapacidade e, portanto, seu manejo é crucial no tratamento pós-AVC [1]. Várias abordagens, incluindo fisioterapia, talas, medicamentos orais, neurolise química e intervenções cirúrgicas, têm sido usadas no tratamento da espasticidade [2,3]. A injeção de toxina botulínica (BoNT), uma proteína neurotoxina derivada do *Clostridium botulinum*, surgiu como uma das terapias antiespasticidade mais eficazes, devido à sua inibição seletiva da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular [4]. A terapia por ondas de choque extracorpóreas (ESWT), que inclui aplicação de ondas de choque focadas (FSW) ou ondas de choque radiais (RSW), está sendo aplicada no tratamento da espasticidade. Os mecanismos relevantes subjacentes

tes à ESWT têm sido atribuídos aos seus efeitos, particularmente, nas alterações da elasticidade e extensibilidade muscular [5], além da produção induzida de óxido nítrico para atuar nas junções neuromusculares e modular a secreção de interleucina [6].

## Dúvida clínica

Qual a eficácia e a segurança do uso da terapia extracorpórea por ondas de choque (ESWT) comparada à toxina botulínica tipo A (BoNT-A) no tratamento da espasticidade pós-AVC?

## Metodologia

### Critérios de elegibilidade:

1. Paciente adulto com espasticidade pós-AVC;
2. Tratamento de terapia extracorpórea por ondas de choque;
3. Desfechos – melhora da espasticidade e eventos adversos;
4. Excluídos os desfechos – intermediários;
5. Ensaio clínico randomizado (ECR) fase III;
6. Sem limite de período ou idioma;
7. Texto completo disponível para acesso;
8. Tempo de seguimento: mínimo de 4 semanas.

A busca por evidência será realizada na base de informação científica virtual Medline (via PubMed) utilizando a estratégia de busca - (*Extracorporeal Shockwave Therapies OR Shockwave Therapies, Extracorporeal OR Shockwave Therapy, Extracorporeal OR Therapy, Extracorporeal Shockwave OR Shock Wave Therapy OR Shock Wave Therapies OR Therapy, Shock Wave OR Extracorporeal Shock Wave Therapy*) AND (*Hemiplegia OR hemiparesis OR Muscle Spasticity*) AND (*Stroke OR Stroke Rehabilitation*) AND (*Botulinum Toxins, Type A OR BoNT-A*); e na CENTRAL /

Cochrane com a estratégia de busca - (*Extracorporeal Shockwave Therapy*) AND *Spasticity* AND *Stroke* AND (*Botulinum Toxins, Type A OR BoNT-A*) in All Text. Período da busca: desde a inepção da base de dados até 27 de julho de 2022. Realizou-se busca também nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Google Scholar* com a estratégia de busca: *Extracorporeal Shockwave Therapy* AND *Spasticity* AND *Stroke* AND *Botulinum Toxins*.

O risco de vieses para os ensaios clínicos randomizados será avaliado por meio dos itens da “*Version 2 of the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*” (RoB 2) [6] e o julgamento pode ser ‘Baixo’ ou ‘Alto’ risco de viés, ou pode expressar ‘Algumas preocupações’.

A qualidade da evidência será avaliada pelo sistema *GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, [7] usando o *software GRADEpro* [8] e graduada em muito baixa, baixa, moderada e alta.

As medidas utilizadas para expressar benefício e dano variaram de acordo com os desfechos expressos. As variáveis contínuas serão analisadas pela média e desvio padrão e os resultados expressos em diferenças das médias entre a intervenção e o controle, com intervalo de confiança (IC) de 95%.

Os resultados para os desfechos categóricos serão expressos por meio da diferença do risco entre ESWT e a terapia com BoNT-A. Caso a diferença do risco (DR) entre os grupos seja significativa (confiança de 95%) esta será expressa acompanhada do Intervalo de Confiança de 95% (IC95%) e do Número Necessário para Tratar (NNT) ou para produzir dano (NNH).

Os desfechos comuns, aos estudos selecionados, serão agregados por meio da meta-análise, utilizando-se o *software RevMan 5.4* [9], sendo a diferença de risco global ou a diferença da média, com intervalos de confiança de 95% (IC), as medidas finais utilizadas para sustentar a síntese da evidência, que responderá à dúvida clínica desta avaliação.

## RESULTADO DA BUSCA / POPULAÇÃO INCLUÍDA

Na busca da evidência foram recuperados 589 artigos, sendo selecionados pelo título e resumo seis estudos e após leitura de texto completo um ensaio clínico controlado randomizado [10], que avaliou o uso da ESWT no tratamento de pacientes com espasticidade pós-AVC, em comparação com BoNT-A (Diagrama de recuperação e seleção da evidência – Figura 1 em ANEXOS). Relação de estudos excluídos e motivos em Referências.

Wu YT, et al (2018) em um estudo randomizado de não inferioridade, incluiu pacientes com idade > 20 anos, pelo menos seis meses após o início do AVC e espasticidade dos flexores do punho e cotovelo (*escore 'modified Ashworth scale' [MAS] >= 1+*). Os critérios de exclusão foram contraturas fixas (<= 5 graus da amplitude de movimento articular no alongamento passivo) ou deformidades da articulação do ombro, cotovelo ou punho; tratamento prévio da espasticidade com fenol, álcool, injeção de toxina botulínica ou procedimentos cirúrgicos realizados no membro acometido; atrofia ou fibrose muscular significativa (escala de Heckmatt III e IV) do músculo-alvo; história de doença da junção neuromuscular; e contraindicações para ESWT (gravidez, câncer, distúrbios de coagulação, doença inflamatória, marca-passos ou outros implantes eletrônicos).

O estudo foi projetado e desenvolvido para detectar se o ESWT não era inferior ao BoNT-A em 4 semanas para o desfecho primário. A margem de não inferioridade em uma diminuição no escore MAS foi definida como metade da diferença clinicamente relevante e foi fixada em 0,5. Assumindo um desvio padrão de 0,7, um nível alfa de 0,05, uma taxa de abandono de 20% e um poder desejado de 80%, o tamanho mínimo da amostra foi estimado em 21 pacientes por grupo.

Os pacientes do grupo ESWT (N = 21) receberam pressão administrada diretamente no meio dos ventres musculares dos músculos alvo em três sessões com intervalo de uma semana. Durante cada sessão, 3.000 pulsos (1.000 disparos cada para os músculos flexor radial do carpo, flexor ulnar do carpo e bíceps braquial) foram entregues com uma pressão de 3,5 bar e uma fre-








quência de 5 Hz. O tratamento não foi doloroso e não foi necessária anestesia local.

Os pacientes do outro grupo (N = 21) receberam injeção de BoNT-A (500 U/2 ml), guiada por estimulação elétrica, na dosagem para cada músculo-alvo determinada pelo médico com base nas diretrizes do estudo e na avaliação clínica (flexor radial do carpo, 100–200U; flexor ulnar do carpo, 100–150 U; bíceps braquial, 200–300 U).

O desfecho primário foi a mudança da linha de base na pontuação da escala de Ashworth modificada (MAS), considerada padrão ouro para mensuração clínica do tônus muscular, dos flexores do punho na semana 4 (Figura 2 – ANEXOS).

Os desfechos secundários incluíram a alteração do escore MAS, ângulos de Tardieu dos flexores do punho e cotovelo, amplitude de movimento passiva do punho e cotovelo (PROM) e pontuação da Avaliação Fugl-Meyer da extremidade superior (UE-FMA) durante o período do estudo, bem como a taxa de resposta ao tratamento (uma diminuição de > 1 ponto no escore MAS).

Em relação ao risco de vieses do ECR incluído [10], todos os domínios apresentaram ‘Baixo’ risco de viés, podendo o risco global do estudo ser considerado ‘Baixo’ (Tabela 2).

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Wu YT, 2018						
		Domains: D1: Bias arising from the randomization process. D2: Bias due to deviations from intended intervention. D3: Bias due to missing outcome data. D4: Bias in measurement of the outcome. D5: Bias in selection of the reported result.					Judgement  Low

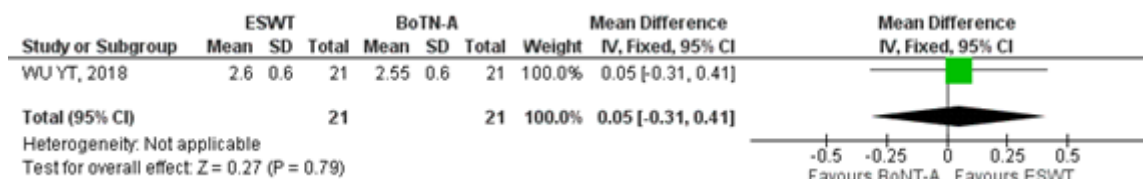
**Tabela 2.** Risco de vieses para o estudo incluído (RoB 2)

## RESULTADOS DO DEFECHO PRIMÁRIO – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA

### 1. Espasticidade até 8 semanas

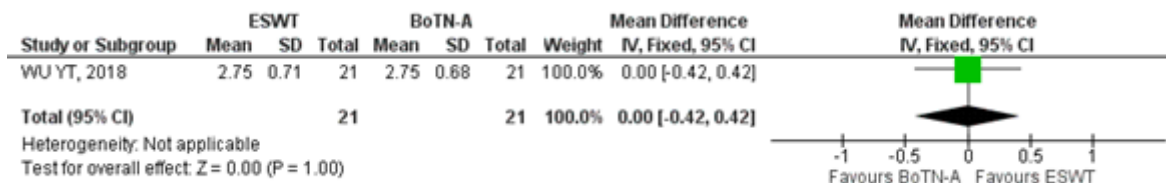
Não houve diferença no escore MAS entre ESWT vs BoNT-A em um seguimento de quatro semanas (DM = 0.05, IC95% -0.31 a 0.41; p = 0.79).

Como o limite superior do intervalo de confiança de 95% é menor que a margem predefinida (0,5), a não inferioridade da ESWT em relação à BoNT-A foi confirmada.



**Forest plot of comparison:** 1 ESWT versus BoNT-A na espasticidade pós-AVC, outcome: 1.1 Escore MAS nos flexores do punho (semana 4).

Não houve diferença no escore MAS entre ESWT vs BoNT-A em um seguimento de 8 semanas (DM = 0.00, IC95% -0.42 a 0.42; p = 1.00).



**Forest plot of comparison:** 1 ESWT versus BoNT-A na espasticidade pós AVC, outcome: 1.2 Escore MAS nos flexores do punho (semana 8).

**2. Eventos adversos até oito semanas:** não foram relatados eventos adversos até o seguimento de oito semanas.

## SUMÁRIO DE RESULTADOS – GRADE

ECR incluído – Wu YT et al, 2018 [10]

### Sumário de Resultados:

**ESWT comparado a BoNT-A para espasticidade pós AVC**

**Paciente ou população:** paciente com espasticidade pós AVC

**Contexto:** Eficácia e segurança

**Intervenção:** ESWT

**Comparação:** BoNT-A

DESFECHOS	EFEITOS ABSOLUTOS POTENCIAIS* (95% CI)		Nº DE PARTICIPANTES (ESTUDOS)	CERTAINTY OF THE EVIDENCE (GRADE)	COMENTÁRIOS
	RISCO COM BONT-A	RISCO COM ESWT			
Escore MAS nos flexores do punho (semana 4) seguimento: variação 4 semanas para 8 semanas <sup>a</sup>	A média escore MAS nos flexores do punho (semana 4) foi 0	MD 0.05 mais alto (0.31 menor para 0.41 mais alto)	42 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta	A relação risco/benefício é adequada
Escore MAS nos flexores do punho (semana 8) seguimento: variação 4 semanas para 8 semanas <sup>a</sup>	A média escore MAS nos flexores do punho (semana 8) foi 0	MD 0 (0.42 menor para 0.42 mais alto)	42 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ Alta	A relação risco/benefício é adequada.

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

### GRADE Working Group grades of evidence

**High certainty:** we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

**Moderate certainty:** we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

**Low certainty:** our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

**Very low certainty:** we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.



## RESULTADOS – CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Em pacientes com espasticidade pós-AVC a ESWT comparada com BoNT-A:

- Na análise de quatro e oito semanas pós-terapia não há diferença na pontuação da escala de Ashworth modificada. Certeza da evidência alta.
- Não houve eventos adversos relatados até oito semanas. Certeza da evidência alta.

Como pré-definido, no resultado de quatro semanas, o limite superior do intervalo de confiança de 95% foi menor que a margem predefinida (0,5), a não inferioridade da ESWT em relação à BoNT-A foi confirmada.

## SÍNTESE DA EVIDÊNCIA CERTEZA DA EVIDÊNCIA – GRADE

Em pacientes pós-AVC, não existe diferença entre o uso da ESWT comparada com o uso da BoNT-A na redução da espasticidade dos flexores do punho, medida pela pontuação da escala de Ashworth modificada (MAS), em um seguimento de até oito semanas. Neste período, não houve eventos adversos relatados. Certeza da evidência alta.

**A relação risco/benefício é adequada.**

## Referências

1. Ward AB. A literature review of the pathophysiology and onset of post-stroke spasticity. Eur J Neurol. 2012 Jan;19(1):21-7. doi: 10.1111/j.1468 1331.2011.03448.x. Epub 2011 Jun 27. PMID: 21707868.
2. Bethoux F. Spasticity Management After Stroke. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2015 Nov;26(4):625-39. doi: 10.1016/j.pmr.2015.07.003. Epub 2015 Sep 26. PMID: 26522902.
3. Ghai A, Garg N, Hooda S, Gupta T. Spasticity – Pathogenesis, prevention and treatment strategies. Saudi J Anaesth. 2013 Oct;7(4):453-60. doi: 10.4103/1658-354X.121087. PMID: 24348300; PMCID: PMC3858699.

4. Andringa A, van de Port I, van Wegen E, Ket J, Meskers C, Kwakkel G. Effectiveness of Botulinum Toxin Treatment for Upper Limb Spasticity Poststroke Over Different ICF Domains: A Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2019 Sep;100(9):1703-1725. doi: 10.1016/j.apmr.2019.01.016. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30796921.
5. Gao J, Rubin JM, Chen J, O'Dell M. Ultrasound Elastography to Assess Botulinum Toxin A Treatment for Post-stroke Spasticity: A Feasibility Study. Ultrasound Med Biol. 2019 May;45(5):1094-1102. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.10.034. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30898386.
6. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: l4898.
7. GRADE WORKING GROUP. Disponível em < <http://gradeworkinggroup.org/society/index.htm>>. Acessado em: julho 2023.
8. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from [gradepro.org](http://gradepro.org).
9. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration, 2020.
10. Wu YT, Yu HK, Chen LR, Chang CN, Chen YM, Hu GC. Extracorporeal Shock Waves Versus Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Poststroke Upper Limb Spasticity: A Randomized Noninferiority Trial. Arch Phys Med Rehabil 2018; 99:2143-2150. doi: 10.1016/j.apmr.2018.05.035. PMID: 30392753.

## ESTUDOS EXCLUÍDOS

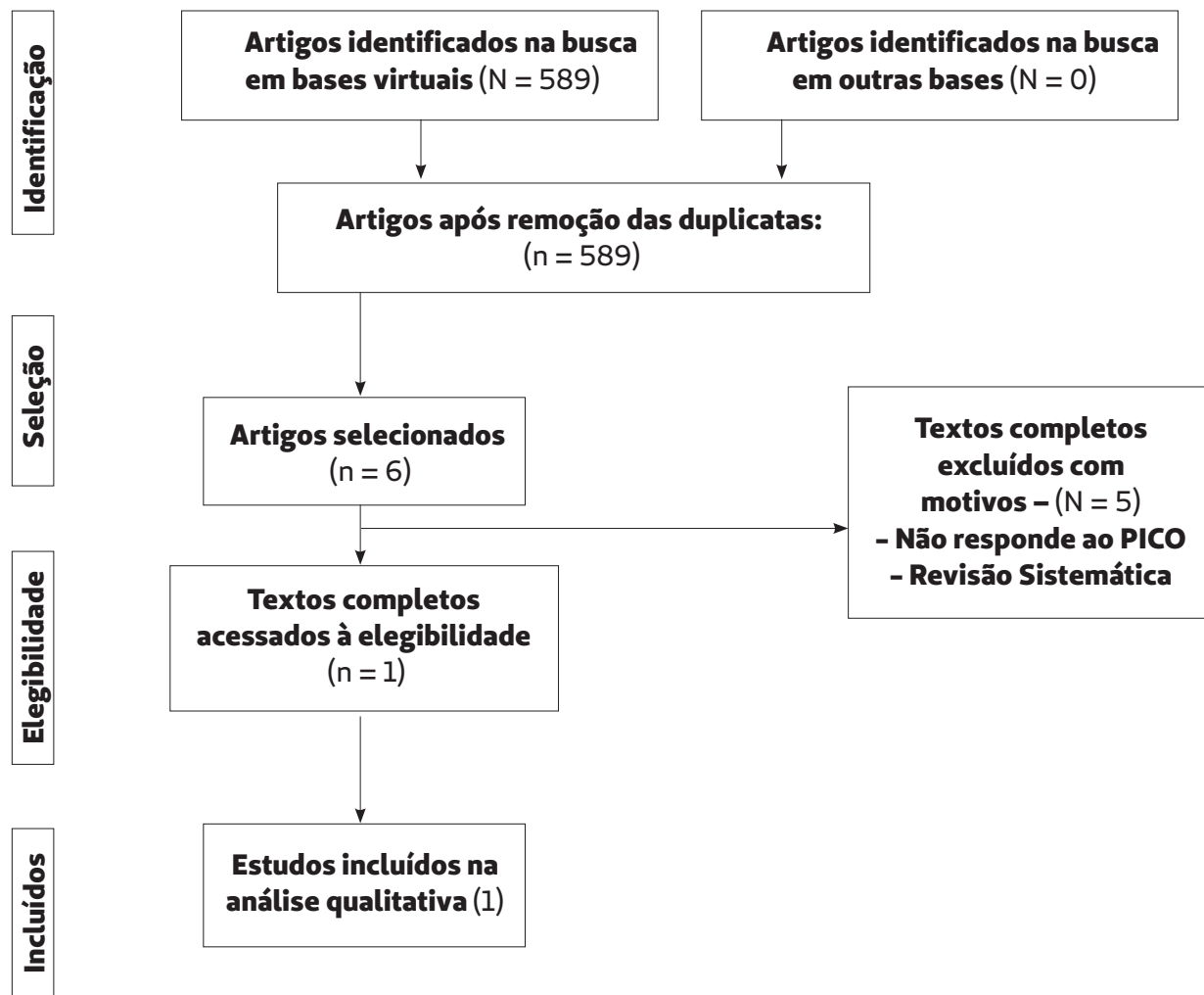
1. Hu JC, Hsu LN, Lee WC, Chuang YC, Wang HJ. Role of Urological Botulinum Toxin-A Injection for Overactive Bladder and Voiding Dysfunction in Patients with Parkinson's Disease or Post-Stroke. Toxins (Basel) 2023 17; 15:166. doi: 10.3390/toxins15020166. PMID: 36828479. [Não responde aos critérios de elegibilidade]
2. Mihai EE, Popescu MN, Iliescu AN, Berteanu M. A systematic review on extracorporeal shock wave therapy and botulinum toxin for spasticity treatment: a comparison on efficacy. Eur J Phys Rehabil Med 2022; 58:565-574. doi: 10.23736/S1973-9087.22.07136-2. PMID: 35412036. [Revisão Sistemática]
3. Hsu PC, Chang KV, Chiu YH, Wu WT, Özçakar L. Comparative Effectiveness of Botulinum Toxin Injections and Extracorporeal Shockwave Therapy for Post-Stroke Spasticity: A Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Phys Med Rehabil 2023; 104:1000-1008. doi: 10.1016/j.apmr.2023.01.016. PMID: 36828479. [Não responde aos critérios de elegibilidade]

tic Review and Network Meta-Analysis. *EClinicalMedicine* 2021 4; 43:101222. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101222. PMID: 34927035. [Revisão Sistemática]

4. Megna M, Marvulli R, Farì G, Gallo G, Dicuonzo F, Fiore P, et al. Pain and Muscles Properties Modifications After Botulinum Toxin Type A (BTX-A) and Radial Extracorporeal Shock Wave (rESWT) Combined Treatment. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2019; 19:1127-1133. doi: 10.2174/1871530319666190306101322. PMID: 30843498. [Não responde aos critérios de elegibilidade]

5. Santamato A, Notarnicola A, Panza F, Ranieri M, Micello MF, Manganotti P, et al. SBOTE study: extracorporeal shock wave therapy versus electrical stimulation after botulinum toxin type a injection for post-stroke spasticity—a prospective randomized trial. *Ultrasound Med Biol* 2013;39:283-91. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.019. PMID: 23245824. [Não responde aos critérios de elegibilidade]

## ANEXOS



**Figura 1.** Diagrama de recuperação e seleção da evidência

**From:** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

- Escala de Ashworth modificada	
Grau	Observação clínica
0	Tônus normal.
1	Aumento do tônus no início ou no final do arco de movimento.
1+	Aumento do tônus em menos da metade do arco de movimento, manifestado por tensão abrupta e seguido por resistência mínima.
2	Aumento do tônus em mais da metade do arco de movimento.
3	Partes em flexão ou extensão e movidos com dificuldade.
4	Partes rígidas em flexão ou extensão.

**Figura 2.** Escala de Ashworth modificada (MAS)

A MAS é uma escala ordinal de 6 pontos de tônus muscular, medindo a resistência durante o alongamento muscular passivo. As pontuações da MAS variam de 0 (sem aumento no tônus muscular) a 4 (rígido) e incluem uma classificação de 1+. Para conveniência da análise estatística, uma nota MAS de 1+ foi equiparada a 2 pontos e as notas 2, 3 e 4 foram equiparadas a 3, 4 e 5 pontos, respectivamente.