

ATIVIDADE LOCOMOTORA EM CAMPO ABERTO NA PARALISIA CEREBRAL EXPERIMENTAL

Luana de Moura Monteiro ¹

Sabrina da Conceição Pereira¹

Daniele Elisa Lopes Machado²

Ana Elisa Toscano Meneses da Silva Castro ³

¹ Pós-graduanda em Fisioterapia (Mestrado) Universidade Federal de Pernambuco;

¹ Pós-graduanda em Fisioterapia (Mestrado) Universidade Federal de Pernambuco;

²Pós-graduação em nutrição clínica-IMIP;

³Departamento de Enfermagem, CAV, Universidade Federal de Pernambuco, 55608-680 Vitória de Santo Antão, Brazil

RESUMO

Introdução: A Paralisia Cerebral (PC) compreende um grupo de desordens do movimento advindas de agressão cerebral no período de desenvolvimento do feto ou na infância. O objetivo desse estudo foi avaliar a atividade locomotora durante o desenvolvimento pós-natal de ratos submetidos ao modelo experimental de paralisia cerebral. **Materiais e Métodos:** Utilizou-se ratos machos albinos Wistar, em dois grupos: Paralisia Cerebral (PC) expostos ao modelo experimental com anóxia perinatal e restrição sensório-motora (n= 23) e Controle (não submetidos ao modelo, (n= 17). Registrou-se o peso corporal dos filhotes de ambos os grupos ao 1º, 8º, 14º, 17º, 21º e 28º dias de vida. A atividade locomotora foi realizada no ciclo escuro, aos 8, 14, 17, 21 e 28 dias de vida e analisada por um sistema automático de análise em campo aberto. **Resultados:** O peso corporal revelou-se menor no grupo PC, bem como a atividade locomotora, no 14º dia de vida pós-natal; a potência média, menor no 17º dia; o tempo parado foi maior no 17º e 28º dia. Redução na relação tempo parado/número de paradas do grupo PC, no 8º dia de vida pós-natal. No 8º e 14º dia, o grupo PC permaneceu mais tempo nas áreas 1 e 2, comparado ao controle, reduzindo tempo gasto na área 3 do campo aberto pelo grupo PC, com p<0,05. **Conclusão:** Concluiu-se que o modelo experimental de PC reduz a atividade locomotora levando a danos importantes no seu desenvolvimento neuromotor, limitando seu comportamento exploratório nas áreas centrais do campo aberto.

Palavras-chave: modelo experimental; paralisia cerebral; atividade locomotora.

INTRODUÇÃO

A paralisia cerebral (PC) resulta de um desenvolvimento anormal do cérebro ou de danos não progressivos que ocorrem durante seu desenvolvimento, cuja injúria ocorrendo muito cedo em um cérebro imaturo, leva a um desenvolvimento atípico que pode se reorganizar nos dois anos que se seguem, complicando inclusive o entendimento sobre a condição clínica dessas crianças e seu respectivo

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

tratamento (Reid et al. 2015). A paralisia cerebral, é relatada em estudos populacionais por todo mundo que suas estimativas de prevalência variam de 1,5 a mais de 4 por 1.000 nascidos vivos ou crianças de uma faixa etária definida (Audu, Daly, 2017; Stavski et al. 2017; Gladstone, 2010).

A PC pode ser o resultado de uma ou mais etiologias, sendo difícil determinar a causa na maioria dos indivíduos (Jones *et al.*, 2007). Fatores de risco neonatais podem ser a gestação abaixo de 32 semanas, baixo peso ao nascer (menor que 2.500g), crescimento intrauterino retardado, hemorragia intracraniana, trauma (Kriger, 2006), lesão da substância branca periventricular devido à vulnerabilidade dos oligodentrócitos imaturos antes das 32 semanas de gestação causando leucomalácia periventricular ou hemorragia intraventricular (Johnston e Hoon Jr, 2006, Jones *et al.*, 2007), desnutrição e infecções (Wang *et al.*, 2006). Durante o parto, as principais causas são de asfixia e dificuldades respiratórias, além das infecções já mencionadas (Jones *et al.*, 2007; Koman *et al.*, 2004) e os fatores pós-natais mais vistos como etiologia em crianças com PC são meningite bacteriana, encefalites virais, hiperbilirrubinemia e até quedas (Kriger, 2006). Em torno de 70 a 80% das causas de PC ocorrem por complicações na fase pré-natal e em recém-nascidos prematuros, alguns por causas ainda desconhecidas (Kriger, 2006; Johnston e Hoon Jr, 2006). Cerca de 6% dos casos são por danos causados durante o parto, como asfixia (Kriger, 2006).

A área cerebral que foi afetada reflete diretamente as incapacidades resultantes, sendo algumas áreas cerebrais mais susceptíveis que outras (Koman *et al.*, 2004; Jones *et al.*, 2007). A incapacidade de controlar funções motoras, relacionada com a coordenação defeituosa dos movimentos e/ou regulação do tônus muscular ocorre, por exemplo, em lesões do motoneurônio superior, onde há redução da aferência dos tratos retículoespinal e corticoespinal ao cérebro, diminuindo o número de unidades motoras efetivas (Koman *et al.*, 2004; Bax *et al.*, 2005). O desenvolvimento global é afetado negativamente, prejudicando diretamente a capacidade exploratória, de linguagem, aprendizado e independência (Jones *et al.*, 2007). Os sinais característicos são espasticidade, aumento de reflexos, atrofia e fraqueza muscular, desordens de movimento, ataxia, rigidez e marcha característica em tesoura (Koman *et al.*, 2004; Krigger, 2006).

A espasticidade é bastante comum em crianças com PC, podendo ser uma das causas da fraqueza muscular, já que foi observado que pacientes com PC tiveram menor distribuição de fibras tipo I e maior das fibras tipo II, sendo

compatível com o maior cansaço nesses pacientes. (Givon, 2009). A perda de deambulação pode ser, muitas vezes, devido ao aumento da fadiga e da ineficiência da marcha (Mockforde e Caulton, 2010).

Existem alguns modelos animais que tentam reproduzir os danos causados pela PC e isso permite, dentro dos devidos limites, a extrapolação para humanos. A utilização do rato como animal experimental, obedecendo aos critérios éticos, permite a observação do desenvolvimento de comportamentos e suas sequelas, em particular a marcha e seus transtornos, os quais são evidenciados na PC induzida (Strata *et al.*, 2004).

Para se entender os aspectos da patogênese da PC tanto a nível central quanto periférico, um modelo inicialmente proposto por Strata e cols (2004) e Coq e cols (2008), que utilizaram a anóxia perinatal associada à restrição sensório-motora, verificando que os animais submetidos à restrição, associada à anóxia perinatal, apresentaram efeitos duradouros como a redução na taxa de crescimento corporal, aumento do tônus muscular, marcha de padrão anormal, atrofia muscular, sendo estas alterações semelhantes às observadas em pacientes com PC (Strata *et al.*, 2004). Como a imobilização de partes do corpo acarreta pobre funcionalidade e/ou atrofia induzida pelo desuso, prejudicando o controle motor e as atividades por ele desenvolvidas (Brito *et al.*, 2011), modelos de desuso dos membros posteriores têm sido usados a fim de se obter efeitos mais duradouros no sistema muscular e assim estudar as adaptações do músculo esquelético ao desuso crônico e os efeitos neste sistema (Brito *et al.*, 2011).

Estudos que utilizaram o mesmo modelo proposto por Coq e Strata encontraram resultados semelhantes (Marcuzzo *et al.*, 2008; 2010; Stigger *et al.*, 2011). Entre as alterações motoras mensuráveis temos a modificação de aquisição de marcos do desenvolvimento, redução do tamanho da passada, aumento do ângulo do pé e prejuízo em habilidades motoras (Marcuzzo *et al.*, 2008; 2010; Stigger *et al.*, 2011). Entre as alterações musculares foi observado redução da área muscular e aumento da densidade de fibras. Além de modificações encefálicas como a redução de neurônios do córtex somatossensorial (Marcuzzo *et al.*, 2008; 2010; Stigger *et al.*, 2011).

Uma vez que este modelo se aproxima do fenótipo da PC em humanos, com sinais e sintomas similares (Marcuzzo *et al.*, 2008; 2010; Stigger *et al.*, 2011), o presente estudo permite testar a hipótese de que o modelo experimental de paralisia cerebral será capaz de alterar o desenvolvimento normal da atividade

locomotora, levando ao atraso na aquisição de padrões de movimento. No presente estudo não apenas a distância percorrida dos animais no campo aberto foi analisada, mas também parâmetros físicos da locomoção foram analisados de forma a compreender o desenvolvimento da locomoção após paralisia cerebral. Dessa forma, os dados provenientes desse estudo poderão auxiliar na compreensão do impacto provocado pela PC experimental sobre a atividade locomotora durante o período perinatal. Esses dados podem contribuir na construção de estratégias de tratamento dessa doença tão comum no dia-a-dia do fisioterapeuta e dos outros profissionais da área da saúde.

2. OBJETIVOS

Geral

Avaliar o desenvolvimento da atividade locomotora em modelo experimental de Paralisia Cerebral (Restrição sensório-motora associada à anóxia perinatal) em ratos.

Específicos

Estudar em ratos que foram submetidos ou não ao modelo experimental de Paralisia Cerebral:

- O peso corporal ao 1º, 8º, 14º, 17º, 21º e 28º dias de vida pós-natal.
- A atividade locomotora nas idades de 8, 14, 17, 21 e 28 dias de vida.

3. METODOLOGIA DO TRABALHO

3.1 ANIMAIS E GRUPOS EXPERIMENTAIS

O projeto foi de caráter experimental com animais, realizado no laboratório de Fisiologia da Nutrição do Centro de Ciências da Saúde UFPE – Recife e no laboratório do CAV (Centro Acadêmico de Vitória) UFPE – Vitória de Santo Antão. Ratos machos provindos de fêmeas nulíparas e machos reprodutores, da linhagem *Wistar*, foram mantidos em biotério com temperatura ambiente de $23 \pm 2^\circ\text{C}$ em ciclo normal (luzes acesas das 06:00 às 18:00), alojados em gaiolas com livre acesso à água e alimentação (dieta Labina – Purina S/A), para acasalamento e obtenção de filhotes. Cada

ninhada foi composta pela rata-mãe e oito filhotes. Logo após o nascimento os neonatos as ninhadas foram divididas em dois grupos experimentais: grupo controle (número de ninhadas=8) e grupo anóxia perinatal – restrição sensório-motora (número de ninhadas=8).

3.2 ANÓXIA E RESTRIÇÃO SENSORIO-MOTORA

O modelo experimental de paralisia cerebral foi baseado nos experimentos de Strata et al. (2004), Coq et al. (2008) e Marcuzzo et al. (2009). Este modelo associa a anóxia perinatal a um modelo de restrição sensório-motora dos membros inferiores semelhante à falta de movimento ocorrida na PC. Os filhotes foram submetidos a dois episódios de anóxia pós-natal, no P0 e P1. Os filhotes foram colocados dentro de uma câmara de vidro parcialmente imersa em água a 37 graus e expostos a nitrogênio (100%) a 9L/min por 12 minutos cada. Os filhotes foram ressuscitados em temperatura ambiente e devolvidos as suas respectivas mães.

Do P2 ao P28 foi feita a restrição sensório-motora durante 16 horas por dia. Nas 8 horas restantes a livre movimentação do animal foi permitida e foi feita a avaliação da atividade locomotora, durante o ciclo escuro do animal. Para a imobilização sensório-motora utilizaremos um molde de epóxi de forma que seja permitido apenas movimentos limitados da articulação do quadril, deixando os membros posteriores estendidos com o auxílio de fita adesiva complementar ao molde reduzido, sem que a eliminação de urina e fezes e os cuidados maternos sejam prejudicados (Strata et al., 2004).

3.3 AVALIAÇÃO DO PESO CORPORAL

Foi aferido o indicador somático de peso corporal (número de filhotes = 17, grupo controle, número de filhotes= 23, grupo paralisia cerebral) nas idades de 1, 8, 14, 17, 21 e 28 dias de vida, a fim de estabelecer a evolução ponderal. Além disso, foi a partir da idade de 8 dias em que ocorreu o registro da atividade locomotora. O peso corporal foi avaliado em balança eletrônica digital (Marte, modelo S-1000, capacidade de 1 kg e sensibilidade de 0,1g).

3.4 REGISTRO E ANÁLISE DA ATIVIDADE LOCOMOTORA

A análise da Atividade Locomotora dos animais foi realizada através de um sistema automático de análise da atividade locomotora em

campo aberto (Aragao Rda, Rodrigues *et al.*, 2011). O estudo da atividade locomotora foi realizado entre 18:00h e 20:00h, por ser no ciclo escuro do animal, onde o mesmo se encontra naturalmente em estado de vigília. A avaliação dos filhotes acontecerá no 8º, 14º, 17º, 21º e 28º dia de vida pós-natal em ambos os grupos controle, número de filhotes = 17 e grupo paralisia cerebral, número de filhotes = 23. O estudo avaliou o padrão da atividade locomotora até o 28 dias pós-natal pois é nesta idade em que o animal atinge o padrão locomotor semelhante ao adulto. Cada animal foi colocado individualmente no centro do campo aberto e enquanto se move livremente o animal será gravado por 5 min. Antes de realizar o teste com um novo animal, o campo foi limpo com hipoclorito de sódio e água, e o EVA que forra o assoalho do campo aberto foi mudado para eliminar odores que possam afetar o comportamento do próximo animal. Neste teste foram avaliados os seguintes parâmetros: distância percorrida, velocidade média, potência média, tempo de imobilidade, número de paradas, tempo de permanência nas áreas do campo e relação tempo de imobilidade/número de parada.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados através do software SigmaStart[®] versão 3.5 e os gráficos feitos no Prisma[®] 7.0 para os dados da atividade locomotora. Realizou-se uma análise de variância Two-Way com comparações múltiplas, considerando os grupos e idades diferentes como fatores. O teste *Post Hoc* utilizado foi o teste de Tukey, para se verificar em qual grupo e a partir de qual idade houve diferença. A significância estatística foi considerada com nível crítico de 5% em todos os casos.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

O mesmo já se encontra aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Centro de Ciências Biológicas da UFPE (23076.014726/2013-74). O manejo e os cuidados com os animais seguirão as normas recomendadas pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O peso corporal diminuiu no grupo PC a partir do 14º dia de vida pós-natal em relação ao grupo controle (figura 1).

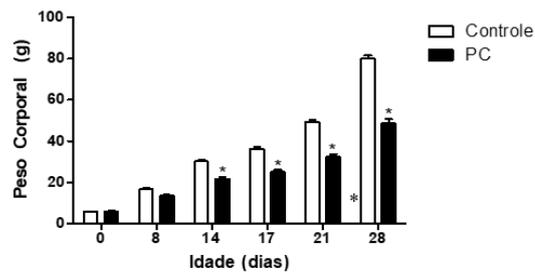


Figura 1: Peso corporal dos grupos controle (n= 17) e do grupo com PC (n= 23). Os dados são expressos em médias±EPM. *p < 0,05. Para a comparação entre os grupos foi usado ANOVA Two-Way RM seguido do Teste de Tukey.

Esses resultados sugerem que as agressões sofridas no período perinatal, anóxia e restrição sensório-motora, podem interferir no desenvolvimento somático, assim como verificaram Strata e Coq (2004) que utilizaram a anóxia perinatal associada à restrição sensório-motora, em que os animais apresentaram efeitos duradouros como redução na taxa de crescimento corporal e alterações musculares. A exposição crônica à estressores, como acontece no presente estudo onde realizamos a restrição sensório-motora diariamente, tende a reduzir a ingestão alimentar, embora não cause anorexia (Martí et al, 1994). Além disso, é possível que a atrofia muscular ou a redução da densidade óssea devido à restrição sensório-motora, bem como alterações na ingestão de alimentos podem ter contribuído para esse resultado (Marcuzzo, 2009).

Para a análise da atividade locomotora utilizou-se um sistema automático de análise em campo aberto, em que este se baseia no reconhecimento da intensidade de pixels entre o campo aberto e o rato, assim, identifica o animal e estabelece seu centro de massa, acompanhando sua trajetória (Aragão Rda, Rodrigues *et al.*, 2011). Avaliamos os seguintes parâmetros: distância percorrida, velocidade média, potência média, tempo parado, número de paradas, relação tempo parado/número de paradas e tempo de permanência nas áreas do campo aberto. Houve uma diminuição da atividade pelos animais que sofreram o modelo de paralisia cerebral (PC).

O estudo da atividade locomotora revelou uma menor ($p < 0,05$) distância percorrida (m) e velocidade média (m/s) do grupo submetido ao modelo de paralisia cerebral em comparação ao grupo controle a partir do 14º dia de vida pós-natal (figura 2 e 3).

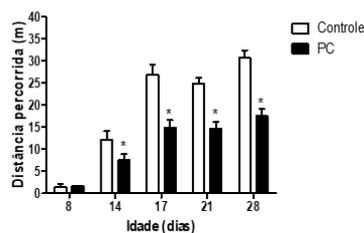


Figura 2: Distância total percorrida pelos grupos controle (n= 17) e grupo com PC (n= 23). Os dados são expressos em médias±EPM. *p < 0,05. Para a comparação entre os grupos foi usado ANOVA Two-Way RM seguido do Teste de Tukey.

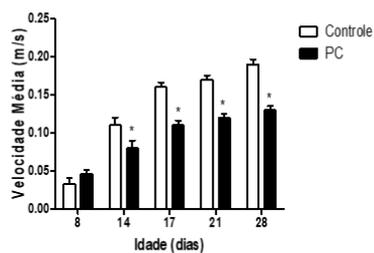


Figura 3: Velocidade média desenvolvida pelos grupos controle (n= 17) e grupo com PC (n= 23). Os dados são expressos em médias±EPM. *p < 0,05. Para a comparação entre os grupos foi usado ANOVA Two-Way RM seguido do Teste de Tukey.

A avaliação da potência média (mW) desenvolvida pelos animais revelou diferenças a partir da idade de 17 dias (figura 4), onde o grupo modelo de paralisia cerebral (PC) apresentou menor potência média.

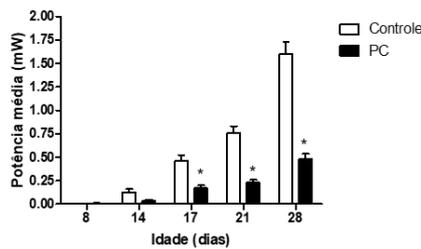


Figura 4: Potência média desenvolvida pelos grupos controle (n= 17) e grupo com PC (n= 23). Os dados são expressos em médias±EPM. *p < 0,05. Para a comparação entre os grupos foi usado ANOVA Two-Way RM seguido do Teste de Tukey.

Os animais do grupo PC apresentaram aos 17 e 28 dias de vida pós-natal maior (p < 0,05) tempo parado (s), e também no número de paradas aos 8 e 17 dias de vida. Conseqüentemente, houve alteração na relação tempo parado sobre o número de paradas somente aos 8 dias de vida (figura 5, 6 e 7).

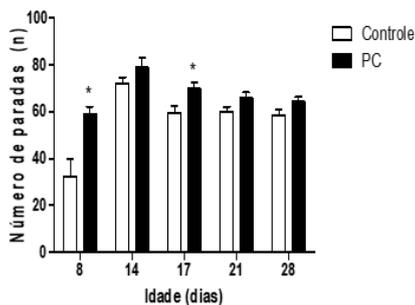
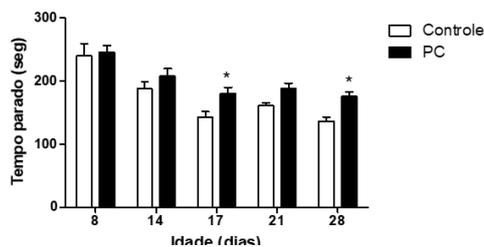


Figura 6: Número de paradas dos grupos controle (n= 17) e grupo com PC (n= 23). Os dados são expressos em médias±EPM. *p < 0,05. Para a comparação entre os grupos foi usado ANOVA Two-Way RM seguido do Teste de Tukey.

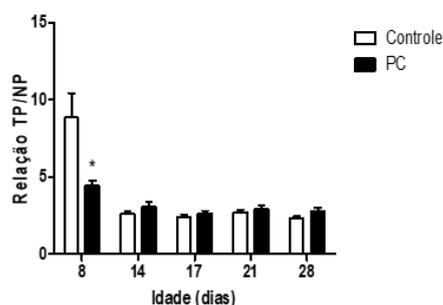


Figura 7: Relação Tempo Parado/Número de Paradas dos grupos controle (n= 17) e grupo com PC (n= 23). Os dados são expressos em médias±EPM. *p < 0,05. Para a comparação entre os grupos foi usado ANOVA Two-Way RM seguido do Teste de Tukey.

A avaliação do tempo gasto nas áreas do campo aberto pelos animais revelou menor ($p < 0,05$) tempo gasto na área 3 pelos animais do grupo PC, sendo demonstrado como maior ($p < 0,05$) tempo gasto na área 1 aos 14 dias e na área 2 aos 8 dias de vida pós-natal comparado ao grupo controle (figura 8,9, 10).

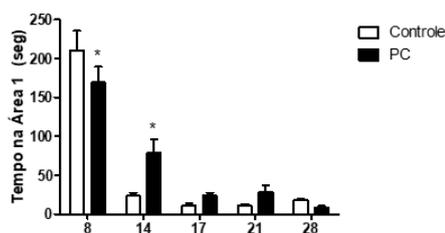


Figura 8: Tempo gasto na área 1 do campo aberto pelos grupos controle (n= 17) e grupo com PC (n= 23). Os dados são expressos em

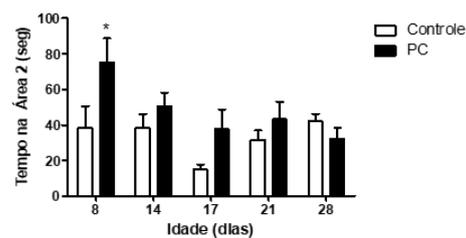


Figura 9: Tempo gasto na área 2 do campo aberto pelos grupos controle (n= 17) e grupo com PC (n= 23). Os dados são

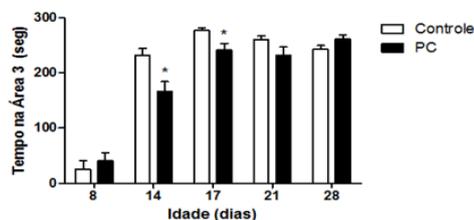


Figura 10: Tempo gasto na área 3 do campo aberto pelos grupos controle (n= 17) e grupo com PC (n= 23). Os dados são expressos em médias \pm EPM; * $p < 0,05$. Para

A anóxia perinatal pode resultar em comportamentos patológicos caracterizados por alterações no tônus muscular, desempenho locomotor ligeiramente degradado e mudanças sutis na organização cortical (Strata e Coq 2004).

Além disso, a restrição sensório-motora prejudica a realização de marcos de desenvolvimento e de habilidades motoras (Marcuzzo et al, 2010). A associação entre a anóxia e a restrição induzem alterações histológicas no córtex somatosensorial onde há redução de células neuronais na camada V e aumento no número de células gliais (Marcuzzo et al, 2010).

Foi observado que após a aplicação do mesmo modelo de paralisia cerebral ocorre diminuição do comprimento do passo, maior ângulo de pé e atrofia das fibras sóleo promovida pelo desuso crônico levam a um padrão de marcha anormal (Marcuzzo et al, 2008), resultando na diminuição de sua locomoção. Esses achados corroboram com as alterações biomecânicas na distância percorrida, velocidade média, potência, tempo parado, número de paradas e relação tempo parado/número de paradas observadas no presente estudo.

Alterações no sistema nervoso central podem estar associadas às modificações encontradas no tempo gasto nas diferentes áreas do campo aberto (Prut et al., 2003). O animal para ser filmado é colocado, inicialmente, no centro do campo aberto de onde pode começar a se mover livremente. O aumento do comportamento exploratório pode ser visto como sinônimo de desenvolvimento (Jamon, 2006), além disso os roedores preferem, espontaneamente, a periferia do campo, caminhando próximo as paredes, um comportamento chamado tigmotaxia (Prut e Belzung, 2003). Embora este comportamento seja o padrão normal dos ratos, isso não acontece com o grupo PC, onde observamos que o grupo PC passa mais tempo nas áreas central e intermediária do campo, sendo assim, um indicativo de retardo ou não desenvolvimento suficiente do sistema motor. Os danos relatados no desenvolvimento neuromotor do animal demonstram sua impossibilidade de explorar áreas do campo mais distantes de onde foi inicialmente colocado para observação da sua locomoção. Dessa forma, durante a maior parte do tempo os animais com paralisia cerebral exploram o centro do campo de forma proporcional ao seu desenvolvimento somático.

Assim, avaliamos a atividade locomotora dos animais dos grupos experimentais em relação à sua capacidade de geração de movimento e, conseqüentemente, o seu desenvolvimento locomotor. No qual observamos que os animais do grupo com paralisia cerebral possuem um retardo no desenvolvimento da sua capacidade exploratória e, provavelmente, de sua coordenação motora já que apresentam maior número de paradas e maior tempo parado em relação ao grupo controle.

5. CONCLUSÕES

Concluiu-se que o modelo experimental de paralisia cerebral, que associa anóxia perinatal e restrição sensório-motora, é capaz reduzir o desenvolvimento somático e a atividade locomotora. Animais com PC parecem sofrer danos importantes no seu desenvolvimento neuromotor, limitando seu comportamento exploratório às áreas centrais do campo aberto.

REFERÊNCIAS

ARAGÃO, R. da S.; RODRIGUES, M. A.; BARROS, K. M.; SILVA, R. S.; TOSCANO, A. E.; DE SOUZA, R. E.; MANHÃES-DE-CASTRO, R.

Automatic system for analysis of locomotor activity in rodents--a reproducibility study. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 192, n. 2, p. 216-221, 2011.

AUDU, O.; DALY, C. Standing activity intervention and motor function in a young child with cerebral palsy: A case report. *Physiotherapy Theory and Practice*, v. 0, n. 0, p. 1-11, 2017.

BAX, M.; GOLDSTEIN, M.; ROSENBAUM, P.; LEVITON, A.; PANETH, N.; DAN, B.; JACOBSSON, B.; DAMIANO, D.; Executive Committee for the Definition of Cerebral Palsy. Proposed definition and classification of Cerebral Palsy, April 2005. *Developmental medicine and Child Neurology*. v. 47, n. 8, p. 571-576, 2005.

BRITO, V. C.; OLIVEIRA, B. D. R.; MORAES, S. R. A. Effects of immobilization on rat skeletal muscle tissue. *Journal of Morphological Science*, v. 28, n. 4, p. 217-221, 2011.

COQ, J. O.; STRATA, F.; RUSSIER, M.; SAFADI, F. F.; MERZENICH, M. M.; BYL, N. N.; BARBE, M. F. Impact of neonatal asphyxia and hind limb immobilization on musculoskeletal tissues and S1 map organization: implications for cerebral palsy. *Experimental Neurology*, v. 210, p. 95-108, 2008.

COUTINHO, E. L.; GOMES, A. R. S.; FRANÇA, C. N.; SALVINI, T. F. A new model for the immobilization of the rat hind limb. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 35, p. 1329-1332, 2002.

GIVON, U. Muscle weakness in cerebral palsy. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, v. 43, n. 2, p. 87-93, 2009.

JAMON, Marc. The early development of motor control in neonate rat. *C. R. Palevol*, v. 5, p. 657-666, 2006.

JOHNSTON, M. V.; HOON JR, A. H. Cerebral palsy. *Neuromolecular Medicine*, v. 8, n. 4, p. 435-450, 2006.

JONES, M. W.; MORGAN, E.; SHELTON, J. E. Cerebral Palsy: Introduction and Diagnosis (Part I). *Journal of Pediatric Health Care*, v. 21, n. 3, p. 146-152, 2007.

KOMAN, L. A.; SMITH, B. P.; SHILT, J. S. Cerebral Palsy. *The Lancet* (www.thelancet.com), v. 363, p. 1619-1631, 2004.

KRIGGER, K. W. Cerebral Palsy: An Overview. *American Family Physician*, v. 73, n. 1, p. 91-100, 2006.

MANCINI, [M.C.](#); [FIÚZA, P. M.](#); [REBELO, J. M.](#); [MAGALHÃES, L. C.](#); [COELHO, Z. A.](#); [PAIXAO, M. L.](#); [GONTIJO, A. P.](#); [FONSECA, S. T.](#) Comparison of functional activity performance in normally developing children and children with cerebral palsy. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 60, n. 2-B, p. 446-452, 2002.

MARCUZZO, S., DUTRA, M. F.; STIGGER, F.; NASCIMENTO, P. S.; ILHA, J.; KALIL-GASPAR, P. I.; ACHAVAL, M. Different effects of anoxia and hind-limb immobilization on sensorimotor development and cell numbers in the somatosensory cortex in rats. *Brain & Development*, v. 32, n. 4, p. 323-331, 2010.

MOCKFORD, M.; CAULTON, J. M. The pathophysiological basis of weakness in children with cerebral palsy. *Pediatric Physical Therapy*, v. 22, p. 222-233, 2010.

REID, L. B.; ROSE, S. E.; BOYD, R. N. Rehabilitation and neuroplasticity in children with unilateral cerebral palsy. **Nature reviews. Neurology**, v. 11, n. 7, p. 390–400, 2015.

STAVSKY, M. et al. Cerebral Palsy—Trends in epidemiology and Recent Development in Prenatal Mechanisms of Disease, Treatment, and Prevention. **Front. Pediatr**, v. 5, p. 3389–21, 2017.

STRATA, J.; COQ, J. O.; BYL, N.; MERZENICH, M. M. Effects of sensorimotor restriction and anoxia on gait and motor cortex organization - implications for a rodent model of cerebral palsy. *Neuroscience*, v. 129, n. 1, p. 141-156, 2004.