



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA
MESTRADO EM FISIOTERAPIA

LUANA DE MOURA MONTEIRO

MODELO EXPERIMENTAL DE PARALISIA CEREBRAL: implicações do
treinamento físico de resistência sobre atividade locomotora, coordenação motora e
força muscular em ratos

Recife
2019

LUANA DE MOURA MONTEIRO

MODELO EXPERIMENTAL DE PARALISIA CEREBRAL: IMPLICAÇÕES DO
TREINAMENTO FÍSICO DE RESISTÊNCIA SOBRE ATIVIDADE LOCOMOTORA,
COORDENAÇÃO MOTORA E FORÇA MUSCULAR EM RATOS

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Fisioterapia do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade Federal
de Pernambuco para obtenção do grau de
Mestre em Fisioterapia.

Área de concentração: Fisioterapia na
Atenção a Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Elisa Toscano Meneses da Silva Castro

Coorientador: Prof^a. Dr^a José Antônio dos Santos

Coorientador: Dr^a Tássia Karin Borba

Recife

2019

Catálogo na fonte:
Bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4:1895

M776m Monteiro, Luana de Moura.
Modelo experimental de paralisia cerebral: implicações do treinamento físico de resistência sobre atividade locomotora, coordenação motora e força muscular em ratos / Luana de Moura Monteiro. - Recife: o autor, 2019.
105 f.; il.; 30 cm.

Orientadora: Ana Elisa Toscano Meneses da Silva Castro.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em Fisioterapia.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Paralisia cerebral. 2. Atividade locomotora. 3. Treinamento de resistência.
4. Ratos. I. Castro, Ana Elisa Toscano Meneses da Silva (orientadora). II. Título.

615.8 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2019 - 058)

LUANA DE MOURA MONTEIRO

MODELO EXPERIMENTAL DE PARALISIA CEREBRAL: implicações do treinamento físico de resistência sobre atividade locomotora, coordenação motora e força muscular em ratos.

APROVADO EM: 25 / 03 /2019

COMISSÃO EXAMINADORA:

PROF.^a DR.^a DANIELA ARAÚJO – Examinador
Universidade Federal de Pernambuco

PROF. DR. RAUL MANHAES DE CASTRO –Examinador
Universidade Federal de Pernambuco

PROF.^a DR.^a MATILDE CESIANA – Examinador
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico este trabalho, com muito amor, aos que estiveram comigo em todos os momentos, me apoiando e dando forças para seguir em frente. Em especial a meus pais e irmã, que mesmo de longe sempre acreditam no meu potencial e não me deixam cair nas horas mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, preciso agradecer a Deus, pelo seu infinito amor, por jamais me abandonar e estar sempre me dando forças para continuar.

À Minha família, em especial meus pais, José Alfredo de Sousa Monteiro e Dina Maria de Moura Monteiro, a minha irmã Louise de Moura Monteiro por todo o amor e paciência mesmo nos momentos mais difíceis.

Ao Celso Agra Filho pela parte técnica desenvolvida e suporte quando eu precisei e à sua família, em especial Paula Mendonça, Celso Agra e Mariana Mendonça por todo o carinho em Recife.

À Universidade Estadual do Piauí- UESPI pela liberação para realizar essa Pós graduação.

À Bárbara Santana, por ter me ensinado tudo e me dado todo o suporte SEMPRE.

Obrigada Sabrina Pereira, Henrique, Carol Ramos, Lucélia, Glayciele, Carol Cadete, Thaynan, Diego Visco, Luana Olegário, Wenícios, Kássia, Diego Lacerda, Douglas, Seu Pedro e Seu França, pela disponibilidade em me socorrer sempre que precisei! Obrigada por tudo!

À minha turma de mestrado, em especial Tamara, Matheus, Manu, Nina, Beth, Renathaly, Paty, Hugo, Marina, Flávia, pelos bons momentos da hora do almoço, intervalos, caronas e dos nossos encontros e conversas que eram sempre de consolo e conforto.

As estagiárias Anna, Débora e Rafael por terem me ajudado em tudo que precisei, vocês foram essenciais.

À Tassia e Antonio pela ajuda, disponibilidade e considerações tão importantes neste trabalho. Minha eterna gratidão!

À minha orientadora Ana Elisa Toscano, por me trazer a calma e me mostrar os caminhos, quando eu não os enxerguei. Obrigada pela acolhida. Minha eterna gratidão!

“Dificuldades preparam pessoas comuns
para *destinos extraordinários*”. (Lewis, 2019)

RESUMO

A paralisia cerebral é uma alteração não progressiva atribuída ao cérebro imaturo, cuja heterogeneidade de sintomas causa prejuízo no desenvolvimento neuropsicomotor. O objetivo deste estudo foi investigar o efeito do treinamento resistido na atividade locomotora, força e coordenação em um modelo experimental de Paralisia Cerebral (PC). Ao nascimento, os filhotes foram submetidos a anóxia no P0 e P1 de vida e posterior restrição sensório-motora (P2 a P28), dividindo-se em Controle (C, n= 25) e Paralisia Cerebral (PC, n= 25). Dos 29 até os 61 dias, os ratos foram adaptados e realizaram treinamento resistido, subdivididos em 4 grupos: Controle (C, n= 12), Paralisia Cerebral (PC n= 12), Treinado (T, n= 13) e Paralisia Cerebral Treinado (PCT, n= 12). O treino consistiu na subida dos animais em uma escada, por 4 semanas, carga progressiva, calculada a partir de um teste de sobrecarga máxima semanal. Todos os grupos foram analisados quanto a parâmetros da atividade locomotora, aos 8, 14, 17, 21, 28 e 62 dias de vida. Aos 14, 17, 62 dias, realizou-se o teste de força e aos 65 dias, fez-se o teste de coordenação motora, através do Rotarod. Os animais, então, foram sacrificados e os músculos sóleo e EDL coletados para posterior pesagem. Na análise da atividade locomotora, aos 62 dias de vida pós-natal, houve aumento da distância percorrida, velocidade média e potência média, bem como aumento no tempo na área 2 e diminuição do tempo na área 3 do campo aberto no grupo T comparado ao grupo C ($p<0,05$). Houve aumento na distância percorrida, potência média, e no tempo na área 1 do campo aberto por parte do grupo PCT comparado ao grupo PC ($p<0,05$), indicando redução da ansiedade, no animal. Houve redução da força muscular do grupo PC comparado ao C, aos 14 e 17 dias de vida pós-natal ($p<0,05$). Aos 65 dias de vida pós-natal, houve diminuição da força muscular no grupo PC comparado ao grupo C e no grupo PCT comparado ao grupo T ($p<0,05$). Houve aumento na força muscular do grupo T comparado ao C e no grupo PCT comparado ao grupo PC ($p<0,05$). A coordenação motora diminuiu no grupo PC comparado ao grupo C e aumentou no grupo PCT comparado ao grupo PC aos 65 dias de vida pós-natal ($p<0,05$). Houve redução no peso dos músculos no grupo PC comparado ao C e no grupo PCT comparado ao T; grupo PC comparado ao C aos 65 dias de vida pós-natal ($p<0,05$). Portanto, o treinamento resistido aumentou parâmetros da atividade locomotora, força e coordenação.

Palavras-chave: Paralisia Cerebral. Atividade Locomotora. Treinamento de resistência. Ratos.

ABSTRACT

Cerebral palsy is a non-progressive alteration attributed to the immature brain, whose heterogeneity of symptoms causes impairment in neuropsychomotor development. The objective of this study was to investigate the effect of resistance training on locomotor activity, strength and coordination in an experimental model of Cerebral Palsy (CP). At birth, pups were submitted to anoxia at P0 and P1 of life and subsequent sensorimotor restriction (P2 to P28), divided into Control (C, n = 25) and Cerebral Palsy (PC, n = 25). From 29 to 61 days, the rats were adapted and performed resistance training, subdivided into 4 groups: Control (C, n = 12), Cerebral Palsy (PC n = 12), Trained (T, n = 13) and Cerebral Palsy Trained (PCT, n = 12). The training consisted in raising the animals in a ladder, for 4 weeks, progressive load, calculated from a maximum weekly load test. All groups were analyzed for parameters of locomotor activity at 8, 14, 17, 21, 28 and 62 days of life. At 14, 17, 62 days, the strength test was performed and at 65 days, the motor coordination test was performed through Rotarod. The animals were then sacrificed and the soleus and EDL muscles collected for later weighing. In the analysis of the locomotor activity, at 62 days of postnatal life, the distance traveled, mean velocity and mean power, as well as increase in time in area 2 and decrease in time in area 3 of the open field in group T compared to group C ($p < 0.05$). There was an increase in distance traveled, mean power, and time in area 1 of the open field by the PCT group compared to the PC group ($p < 0.05$), indicating reduction of anxiety in the animal. There was a reduction in the muscular strength of the PC group compared to C at 14 and 17 days postnatal life ($p < 0.05$). At 65 days postnatal life, there was a decrease in muscle strength in the PC group compared to the C group and in the PCT group compared to the T group ($p < 0.05$). There was an increase in muscle strength of the T group compared to C and in the PCT group compared to the PC group ($p < 0.05$). Motor coordination decreased in the PC group compared to group C and increased in the PCT group compared to the PC group at 65 days postnatal life ($p < 0.05$). There was a reduction in muscle weight in the PC group compared to C and in the PCT group compared to T; PC group compared to C at 65 days postnatal life ($p < 0.05$). Therefore, resistance training increased parameters of locomotor activity, strength and coordination.

Key words: Cerebral Palsy. Locomotor Activity. Resistance training. Rats.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

MATERIAIS E MÉTODOS

Figura 1: Recursos para modelo experimental de Paralisia Cerebral.....	29
Figura 2: Escada de treinamento.....	31
Figura 3: Aparato e pesos.....	31
Figura 4: Representação esquemática do Campo Aberto.....	32
Figura 5: Imagem do rato no campo aberto.....	32
Figura 6: Imagem da vista superior do campo, com o animal no centro.....	33
Figura 7: Esquema das áreas do campo aberto.....	35
Figura 8: Animal em suspensão.....	36
Figura 9: Rotarod.....	36
Figura 10: Organograma de atividades experimentais.....	37

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1	Paralisia Cerebral: estudo em humanos e animais.....	15
2.2	Desenvolvimento da atividade locomotora e coordenação.....	19
2.3	Plasticidade Fenotípica e Exercício.....	23
3	HIPÓTESES.....	27
4	OBJETIVOS.....	27
4.1	Objetivo geral.....	27
4.2	Objetivos específicos.....	27
5	MATERIAIS E MÉTODOS	27
5.1	Animais	28
5.2	Modelo experimental de PC.....	29
5.3	Programa de treinamento físico de resistência	29
5.4	Registro e análise da atividade locomotora.....	31
5.5	Estudo da força muscular	35
5.6	Estudo da coordenação e equilíbrio	36
5.7	Retirada de tecido muscular.....	36
5.8	Organograma de análise experimental.....	37
5.9	Medidas de desfecho e definição das variáveis.....	37
5.10	Análise Estatística.....	38
6	RESULTADOS	38
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	39
8	PERSPECTIVAS.....	39
	REFERÊNCIAS.....	41
	APÊNDICE A-Artigo de revisão sistemática	46
	APÊNDICE B-.Artigo original.....	73
	APÊNDICE C- Submissão do artigo.....	104
	ANEXO A- Parecer do comitê de ética.....	105

1 INTRODUÇÃO

As atividades experimentais dessa dissertação foram realizadas no Laboratório de Estudos em Nutrição e Instrumentação Biomédica (LENIB) do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e no Laboratório de Exercício Físico e Plasticidade Fenotípica do Centro Acadêmico de Vitória da UFPE. Essa dissertação teve como objetivo estudar as repercussões do treinamento físico de resistência diante da paralisia cerebral experimental. Esse estudo faz parte da linha de pesquisa "Fisioterapia: Desempenho físico-funcional e qualidade de vida" do Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco.

De forma original, foram analisadas as repercussões do treinamento físico de resistência na atividade locomotora, coordenação e força após essa lesão cerebral perinatal induzida. As observações nesses parâmetros visam compreender as sequelas do modelo experimental que associa a anóxia perinatal e a restrição sensório-motora.

Os dados obtidos resultaram em um artigo de Revisão Sistemática "Effect of physical resistance training on the mobility of children and adolescents with spastic diplegic cerebral palsy: a systematic review ", que foi submetido à Revista *Developmental Medicine and Child Neurology*, conceito A1 para a área 21 da CAPES; e um artigo original "Treinamento de resistência beneficia a força muscular, a coordenação motora e parâmetros da atividade locomotora em modelo experimental de paralisia cerebral", que será submetido à revista *The Journal of Strength and Conditioning Research*, conceito A1 para a área 21 da CAPES.

A cada ano no mundo, cerca de 23% dos 4 milhões de mortes neonatais e 8% de todas as mortes em crianças com menos de 5 anos de idade estão associados a sinais de asfixia ao nascimento (BHAGWANI et al.,2016). A maioria destas crianças nasce em países em desenvolvimento, e mais de 50% das mortes ocorrem em casa, onde a maioria destes bebês nasce. Cerca de 15% a 20% dos casos encefalopatia hipóxico isquêmica morrem durante o período neonatal e 30% dos que sobrevivem, apresentam uma série de distúrbios do neurodesenvolvimento (BHAGWANI et al.,2016). Nos países onde o desenvolvimento é menor, a asfixia perinatal continua a ser uma das principais causas de incapacidade e morte (BHAGWANI et al.,2016).

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 tratamento (REID et al. 2015). A PC apresenta vários prejuízos causados pelos danos do cérebro imaturo, com grande impacto cognitivo, na percepção e sensação (DEGERSTEDT, WIKLUND, ENBERG, 2016). O diagnóstico da PC, como uma doença não progressiva que sofre mudanças ao longo do tempo, por consequência da espasticidade, é feito até por volta dos 4 anos de vida e as alterações motoras sofridas são medidas pelo Sistema de Classificação de Função Motora Grossa. (DEGERSTEDT, WIKLUND, ENBERG, 2016).

De acordo com as diretrizes sobre Paralisia Cerebral, publicadas em 2017, esse déficit apresenta alta associação com a anóxia perinatal, colocando essa falta de oxigenação no cérebro como um importante fator de risco para o seu desenvolvimento (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2017). A anóxia perinatal empregada em modelos experimentais de paralisia cerebral, contribui para a reprodução das mesmas desordens motoras apresentadas na Paralisia Cerebral em humanos (MARCUIZZO et al., 2008; COQ et al., 2008).

Encefalopatia hipóxico-isquêmica é o termo usado para descrever a síndrome neurológica que ocorre após déficit de oxigenação.(SOUZA et al., 2016). A encefalopatia hipóxico-isquêmica é uma das principais causas da paralisia cerebral e evidências na literatura mostram que quanto menor o desempenho funcional das crianças, maior comprometimento da função motora grossa, com alteração neuromotora, da postura e no movimento (SOUZA et al. , 2016; PEREZ, GOLOMBEK, SOLA 2017). 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).

Um modelo experimental foi desenvolvido por Strata et al. (2004), com roedores para reproduzir os déficits motores observados em crianças com PC. Ratos Expostos à uma condição anóxia perinatal levou os animais a apresentarem anomalias comportamentais motoras sutis e alterações da representação dos movimentos dos membros posteriores na região do córtex motor primário (STRATA et

al. 2004). Como a anóxia perinatal não conseguiu sozinha gerar espasticidade ou função motora alterada em ratos adultos, realizou-se uma imobilização do membro traseiro durante o desenvolvimento do animal ele tendo ou não apresentado esse episódio de anóxia, resultando em um aumento do tônus muscular em repouso e durante atividade (STRATA et al. 2004). A maioria dos estudos sobre deficiências motoras em modelos animais emprega intervenções terapêuticas para tentar colaborar com os mecanismos de recuperação funcional em humanos. (MARCUIZZO, 2008).

A motricidade funcional afetada pelas limitações da paralisia cerebral podem ser melhorados com a intervenção terapêutica precoce (RAVI, KUMAR,SINGHI, 2016). Uma variedade de tratamentos estão disponíveis e parecem ser eficazes, incluindo fisioterapia, terapia ocupacional, medicamentos, cirurgia, dispositivos ortopédicos (RAVI, KUMAR,SINGHI, 2016).

A fisioterapia desempenha um papel central na melhora do quadro da doença, melhora da postura, equilíbrio, mobilidade, força e conseqüentemente, uma melhora da função dos acometidos (RAVI, KUMAR,SINGHI, 2016). Gannotti et al. (2015) relata em seu estudo de caso de uma criança com paralisia cerebral, acompanhada por seis anos, que através de um programa de exercícios, com objetivos de condicionamento e treinamento de força, observou-se uma melhora na mobilidade do sentar, diminuição de dor na lombar baixa e ganho de peso. Esse programa consistiu em trabalhar a cada ano, progressivamente, a velocidade de membros superiores, de 4 a 5 vezes por semana, a resistência de membros inferiores, de 3 a 5 vezes por semana e treino de fortalecimento de tronco, de 4 a 5 vezes por semana, todos antecidos de aquecimento e precedidos de resfriamento. Para a melhora dessa mobilidade funcional, a velocidade de membros superiores foi usada a tanto quanto fosse possível pelo paciente; para a força, utilizou-se o peso parcial do corpo ou 50 a 60 % da repetição máxima e para o tronco usou-se 50% da repetição máxima. (GANNOTTI et al.,2015). O caso representa um exemplo de um programa de exercicios bem sucedido e novo para um indivíduo com Paralisia Cerebral que tem mobilidade limitada e usa uma cadeira de rodas, onde a prescrição do exercício permitiu que o indivíduo melhorasse. (GANNOTTI et al.,2015)

Com todas essas considerações verifica-se a necessidade de mais estudos que englobem a temática dessa pesquisa que avalia o efeito do treino de resistência em modelos animais e como ele pode interferir em aspectos como a atividade

locomotora, a coordenação, equilíbrio e força nos animais acometidos pela paralisia cerebral.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Paralisia Cerebral: estudos em humanos e animais

Em 1862, descreveu-se pela primeira vez a paralisia cerebral, como uma desordem que acomete a criança no seu primeiro ano de vida, afetando a progressão do desenvolvimento de suas habilidades (JONES et al., 2008). A PC é uma síndrome complexa que apresenta uma variedade de déficits motores, sensoriais e cognitivos sendo considerada como a principal causa de deficiência física em crianças (STAVSKY et al., 2017; YEARGIN-ALLSOPP et al., 2008).

A heterogeneidade da paralisia cerebral reforça a característica de síndrome, levando a desordens permanentes de postura e movimentação, onde sua característica mais marcante é o tônus anormal que limita a atividade do indivíduo afetado (STAVSKY et al., 2017). As desordens motoras são comumente acompanhadas de alterações sensoriais, de percepção, cognitivo, comportamento, dentre outros problemas (STAVSKY et al., 2017). Essas desordens são atribuídas a distúrbios não progressivos ocasionados no desenvolvimento do cérebro fetal, processos patológicos intrauterinos ou ocasionadas por complicações advindas da prematuridade (STAVSKY et al., 2017).

A PC tem seu diagnóstico realizado em um período de tempo baseado em observações clínicas e avaliação constante do movimento e da postura associadas a limitações, baseado na (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2017). Esse diagnóstico é baseado na obtenção dos marcos motores com qualidade, além da avaliação dos reflexos e tônus muscular, em que alguns sinais são visíveis ao nascimento, outros somente quando o bebê se desenvolve (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2017). É uma síndrome complexa de vários déficits sensoriais, motores e cognitivos, sendo a causa mais comum de deficiência física em crianças, cuja prevalência de cerca de 2 a 2,5 por 1.000 nascidos vivos, caracterizando-se como um grupo de anormalidades permanentes e não progressivas do cérebro fetal ou infantil em desenvolvimento, levando principalmente a distúrbios de movimento e postura, que limitam a atividade e o impacto funcional (COQ et al. 2016; YEARGIN-ALLSOPP et al., 2008; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2017).

De uma maneira geral, quanto menor a idade gestacional, maior o risco de danos cerebrais e por conta disso acredita-se que o recém-nascido muito prematuro esteja em maior risco devido à combinação de vulnerabilidade endógena e exposições a outros fatores, que fazem com que ele não seja capaz de fornecer o que é necessário para o crescimento normal, muito menos para proteção contra danos externos (LEVITON et al., 2015). A influência da instabilidade fisiológica sistêmica permanece incerta e o recém-nascido prematuro nasce em um momento em que seu cérebro está exposto a muitos processos decorrentes do desenvolvimento, incluindo aqueles envolvidos na mielinização normal, bem como aqueles envolvidos na migração de neurônios da matriz germinal para o tálamo e córtex, além de processo sinápticos (LEVITON et al., 2015). Estes processos de formação e desenvolvimento do cérebro em pleno andamento em idades gestacionais muito baixas, parecem ser especialmente suscetíveis a distúrbios (LEVITON et al., 2015).

Todos os insultos que ocorrem durante o primeiro trimestre associam-se a desvios cerebrais tais como por exemplo a esquizencefalia (COLVER, FAIRHURST, PHAROAH, 2013). No segundo trimestre, por exemplo, tem-se como principal lesão a substância branca periventricular danificada (COLVER, FAIRHURST, PHAROAH, 2013). No terceiro trimestre, associa-se como lesão principal a alteração cortical profunda e a lesão da substância cinzenta (COLVER, FAIRHURST, PHAROAH, 2013). A asfixia neonatal é uma das causas-chave de lesão cerebral em bebês pré-termo ou a termo (COLVER, FAIRHURST, PHAROAH, 2013). Asfixia perinatal permanece como a maior causa de mortalidade neonatal e de danos permanentes no desenvolvimento neurológico infantil ocorrendo antes, durante e depois do nascimento, além de infecções maternas, que também ocasionam alto risco para Paralisia cerebral (COQ et al., 2008).

A complexidade dessa síndrome é definida pela localização anatômica da lesão cerebral (córtex cerebral, trato piramidal, sistema extrapiramidal ou cerebelo) e pela clínica, que descreve os sintomas e os sinais mais evidentes, como a espasticidade, discinesia (forma distônica e córeo-atetóide), sendo o tipo espástico subdividido em topografia em unilateral ou bilateral (COLVER, FAIRHURST, PHAROAH, 2013; ZANON et al., 2015). A topografia do acometimento das extremidades se divide em diplegia, quadriplegia ou hemiplegia; quanto à diplegia tem-se como o envolvimento total do corpo com os membros inferiores mais afetados que os superiores); a quadriplegia caracterizada pelo envolvimento total do corpo com

os quatro membros afetados e a hemiplegia, com o quadro de disfunção unilateral; quanto ao tempo presumido de insulto tem-se eventos danosos que ocorrem no pré, peri ou pós-parto e quanto ao grau de classificação do tônus, hipertonia ou hipotonia (ZANON et al., 2015; COLVER, FAIRHURST, PHAROAH, 2013).

Os indivíduos com paralisia cerebral também podem experimentar alterações na sensação, cognição, percepção, comunicação e comportamento, por causas primárias ou secundárias (ZANON et al., 2015). A progressão da doença é influenciada pelo tipo de anomalia neuromotora, classificação topográfica, idade e deformidades associadas (ZANON et al., 2015). Jones et al. (2007) coloca que é possível ver muito tipos de diferentes combinações de paralisia cerebral e que ela se caracteriza pela incapacidade de controlar normalmente as funções motoras, e pode ter um efeito no desenvolvimento global da criança, afetando a sua capacidade de explorar o ambiente. Por vezes, mais da metade das crianças com paralisia cerebral apresentam incapacidades que podem ser mais danosas que o próprio prejuízo motor (HIMMELMANN, LINDH, HIDECKER, 2012).

As crianças normais apresentam um rico repertório de movimentos desde a vida fetal precoce até o final do primeiro ano de vida, diferentemente das crianças com paralisia cerebral, que apresentam uma escassez de padrões, com movimentos espontâneos monótonos e estereotipados que necessitam de uma maior complexidade, variação e fluência (PRECHTL, 1997; HADDERS-ALGRA, 2004; EINSPIELER, PRECHTL, 2005). Sendo a paralisia cerebral uma causa de incapacidade crônica, a neurociência tem oferecido perspectivas promissoras sobre sua patogenia e possíveis terapias e o progresso nesse aspecto só é possível graças a modelos experimentais, que permitem replicar uma ou mais características nos animais em desenvolvimento (JOHNSTON et al., 2005). Esses modelos proporcionam analisar uma diversidade de aspectos e esclarecer mecanismos que podem minimizar lesões relacionadas ao distúrbio (JOHNSTON et al., 2005).

Cabral et al. (2017) utilizou em sua pesquisa o modelo experimental que associa anóxia perinatal e restrição sensório-motora em ratos e verificou que a paralisia cerebral experimental associada a desnutrição perinatal causou déficits na estrutura dos músculos mastigatórios. Diversos modelos experimentais de paralisia cerebral, ao serem avaliados, trazem em diferentes animais a presença de modificações nas funções orais enfatizando necessidade de mais estudos na área (Cabral et al., 2017). Em outro estudo com esse mesmo modelo experimental,

verificou-se que a desnutrição perinatal exacerbou os efeitos negativos dessa lesão não progressiva sobre a atividade locomotora e a atrofia muscular, tendo em vista que o status nutricional é importante para a função motora (SILVA et al., 2016)

Modelos experimentais em ratos, utilizados por Strata et al. (2004), Coq et al. (2008), Marcuzzo et al. (2008, 2010) tem respaldado pesquisas e possibilitado a realização de muitos testes. Estudos experimentais sobre os danos sensório-motores, provocados por essa injúria, tem sido usados para elucidar os mecanismos causadores envolvidos e por conseguinte, desenvolver estratégias terapêuticas para essas alterações. Porém, existem poucos estudos sobre o surgimento dessas desordens, instigando a necessidade de mais pesquisa na área (MEIRELES et al., 2016). Strata et al.(2004) afirma que estudos com animais reproduzem alterações em humanos e colaboram para o desenvolvimento de uma adequada intervenção terapêutica nessa injúria, esta ideia é corroborada por Coq et al.(2016), que diz que modelos animais de paralisia cerebral são fundamentais para elucidar mecanismos subjacentes e consequentemente para o desenvolvimento de estratégias de neuroproteção e reabilitação dos quadros adquiridos.

A associação de condições como a anóxia perinatal e a restrição sensório motora no modelo experimental em ratos, mostrou ser um modelo de paralisia cerebral simples, barato e facilmente reproduzível como fenótipo motor (MARCUIZZO et al., 2010).

Esse modelo de Paralisia cerebral é reproduzível em ratos submetidos a essa condição, cujo desempenho é demonstrado pela experiência motora durante o período em que é avaliado. (MARCUIZZO et al., 2010). A intervenção precoce é importante para prevenir a degradação de controle motor e movimentos voluntários, verificando a condição anóxica com a privação do movimento que pode piorar o desenvolvimento neuropsicomotor com o tempo, levando a uma maior incapacidade e aumentando o grau de deficiências (MARCUIZZO et al., 2010).

A restrição sensório-motora tem um papel fundamental na produção de um fenótipo de Paralisia Cerebral com alterações motoras e nos ratos, essa estratégia provoca uma experiência sensório-motora anormal que prejudica o desenvolvimento do sistema motor e que produz danos na performance motora similar ao que é encontrado nas crianças com danos em seus cérebros imaturos, reforçando a frequente utilização desse modelo na prática experimental para maior aprofundamento científico nessa doença (MARCUIZZO et al., 2008). Essa abordagem

comprova que padrões de desuso nos modelos animais podem diminuir o tamanho das fibras musculares tanto quanto quadros induzidos de denervação e quando esse quadro é combinado a uma anóxia perinatal, os efeitos são ainda mais severos (COQ et al. 2008).

2.2 Desenvolvimento da atividade locomotora e coordenação motora

A aprendizagem motora foi definida como "um conjunto de processos internos associados à prática ou experiência, levando a uma mudança relativamente permanente na capacidade de movimento" (SHIVOV, MELZER, BAR-HAIM, 2017). Como esses processos neurais e cognitivos internos não podem ser diretamente observados, nem medidos no nível comportamental, a aprendizagem motora só pode ser estimada observando o desempenho (SHIVOV, MELZER, BAR-HAIM, 2017).

Acredita-se que o controle locomotor depende do controle neuromuscular ativo do movimento do tronco, que influencia dinamicamente o restante do corpo e equilibra dinamicamente a marcha e as demais funções de membros inferiores cuja existência de parâmetros que otimizem o movimento é comum ao controle postural e locomotor (DEGELEAN et al., 2012). Estes controles são necessários para realizar a manutenção do equilíbrio dinâmico, durante a progressão de movimento para frente, e para a adaptação antecipatória quando há o surgimento de potenciais fatores de desestabilização (DEGELEAN et al., 2012).

Estudos que examinaram o papel de diferentes partes do cérebro, na execução de locomoção visualmente guiada, foram realizadas principalmente em duas estruturas: o cerebelo e o córtex motor (DREW et al., 2007). Ambos desempenham um papel importante no controle da locomoção, e contribuem para as modificações da atividade locomotora básica necessária para controlar a colocação da pata do animal e a trajetória do seu membro em situações que necessitem de uma regulação de ritmo (DREW et al., 2007).

O desenvolvimento da atividade motora tanto em humanos, quanto animais pode ser observado muito cedo em sua ontogenia, onde nos animais, ele se inicia quando os axônios chegam aos músculos e promovem sua contratilidade e no ser humano, e então o movimento é desencadeado pela região do pescoço e depois no tronco progressivamente. (WESTERGA e GRAMSBERGEN, 1993). A movimentação pré-natal já é de significativa importância para o restante do desenvolvimento

estrutural do indivíduo, embora, o período pós-natal também seja importante para o desenvolvimento da atividade motora (WESTERGA e GRAMSBERGEN, 1993). Stigger et al. (2011) afirma que também é preciso atenção em períodos pós-natais, pois entradas proprioceptivas anormais são também significativamente importantes e podem acontecer, contribuindo para o desenvolvimento de comportamentos motores alterados no animal.

No animal, a movimentação, principalmente a do rato, ocorre ainda por volta do 16º dia de gestação (GRAMSBERGEN, 1998). O movimento das pernas em ratos e em mamíferos, de uma maneira geral, ocorre desde muito cedo, de maneira coordenada e alternada (GRAMSBERGEN, 1998). Ratos são frequentemente escolhidos para a pesquisa, exatamente por terem sua neuro-ontogenia desenvolvida muito cedo, permitindo estudos experimentais em estágios ainda imaturos, propiciando a reprodução para o desenvolvimento de futuras pesquisas em humanos (GRAMSBERGEN, 1998).

Nos primeiros dias após o nascimento, o rato tem movimentos pouco efetivos, exceto, se forem colocados na água onde desenvolvem uma espécie de nado (GEISLER, 1993). Não evolui muito, em termos de movimentação ao longo dos primeiros doze dias de vida, chegando a essa idade ainda fraco e trêmulo, com pobre controle de tronco e membros (GEISLER, 1993). Na primeira semana ainda anda com a sua parte ventral no chão, depois é que adquire mais controle motor realizando uma rotação do corpo (WESTERGA, 1990). A partir do 15º dia de vida adquire uma marcha muito mais evoluída, que já pode ser considerada como um padrão maduro e surge um marco de mudanças na movimentação do animal por volta do 16º dia de vida (WESTERGA, 1990; GRAMSBERGEN, 1998). A velocidade aumenta drasticamente nesse período e os seus movimentos tornam-se hábeis, se assemelhando bastante à movimentação que já é desenvolvida pelos ratos adultos (GEISLER, WESTERGA, GRAMSBERGEN, 1993).

A movimentação espontânea existente em ratos surge ainda na fase pré-natal, pouco antes do seu nascimento de maneira aleatória e incoordenada e vai aumentando com o passar dos dias, desempenhando um papel organizacional na formação e reorganização das sinapses e unidades motoras envolvidas no movimento (BRUMLEY, KAUER, SWANN, 2017 apud NARAYANAN, FOX, HAMBURGUER, 1971). A coordenação entre os membros do rato, enquanto feto é algo variável e que exhibe

mudanças ao longo do seu desenvolvimento (BRUMLEY, ROBINSON, 2010; ROBINSON, KLEVEN, 2005).

A progressão de um movimento atípico para uma deambulação madura é atingida em menos de 30 dias, mas lenta o suficiente para que seja observada uma evolução nas aquisições (SHINER, DREVER, METZ, 2009). A mudança mais significativa ocorre entre o 15º e 18º dia de vida, embora os movimentos mais básicos já ocorram logo ao nascimento e evoluam em seis fases distintas na ontogenia no rato: atividade assincrônica, estágio de pivoteio, estágio de rastejar, estágio de integração., deambulação imatura e deambulação madura (SHINER, DREVER, METZ, 2009).

Na fase de atividade assincrônica que ocorre do 1º ao 6º dia de vida dos filhotes, tem-se uma incoordenação dos movimentos de membros anteriores e posteriores, sendo projetados lateralmente ao dorso; do 7º ao 10º dia, o movimento principal é o de pivoteio, onde os filhotes usam principalmente os membros posteriores para realizar movimentos de abdução e adução; do 11º ao 14º dia os filhotes exibem um movimento de rastejar, que mesmo com um padrão básico de movimento já adquirido ainda é uma locomoção atípica de marcha desenvolvida pelo animal adulto, sendo considerado uma forma imatura de marcha lateral (SHIRNER, DREVER, METZ, 2009).

No estágio do 15º ao 18º dia é onde ocorre a mais significativa transformação para o desenvolvimento do padrão de marcha maduro: há uma certa coordenação entre os membros e o surgimento de uma atividade locomotora rítmica que é dependente de caminhos neurais ascendentes, descendentes, maturidade musculoesquelética e interneurônios comissurais, que proporcionam aos filhotes a melhora do controle distal dos seus membros (SHIRNER, DREVER, METZ, 2009). Do 19º ao 26º dia, a movimentação do filhote caracteriza-se por um período de hipervelocidade com rápido desenvolvimento de habilidades e do 27º dia ao 30º dia, o filhote alcança todos os movimentos necessários para apresentar uma performance motora adulta, onde adotam uma base mais ampla que reflete a tentativa de manter um padrão coordenado de marcha (SHIRNER, DREVER, METZ, 2009).

A locomoção do animal pode ser dividida esquematicamente em dois componentes, onde um é fásico, sendo responsável pelas contrações alternadas e rítmicas dos músculos do membro e do tronco, e o componente tônico, que está associado ao tônus muscular postural, necessário para a locomoção com a superfície

do ventral do corpo fora do chão (VINAY et al. 2005). Várias observações demonstram que o componente dinâmico, em contraste com o tônico é bastante imaturo ao nascimento, sendo que uma maturação significativa do controle postural ocorre durante a primeira semana pós-natal (VINAY et al., 2005). Este desenvolvimento depende da maturação de vários sistemas, como o músculo-esquelético, as redes sensório-motoras, os centros cerebrais superiores, vias aferentes e eferentes e a coordenação entre membros durante o passo fetal é variável e apresenta mudanças no desenvolvimento (VINAY et al., 2005).

Exercícios específicos com tarefas, cujo foco é no padrão de força dos membros inferiores e no desempenho físico funcional, são utilizados com treinamento em circuitos demonstrando melhoria funcional, e manutenção do desempenho conquistado ao longo do tempo (SALEM, GOODWIN, 2009). Conforme Eek et al. (2008), a força muscular é um dos principais fatores para a melhoria da função da marcha. Em oito semanas de treinamento individual projetado com base na força muscular, não só aumentou-se a força, mas também melhorou-se a função da marcha em crianças. Ao utilizar-se a prática da vida diária nas atividades funcionais com relação à força, equilíbrio e coordenação, os parâmetros usados no treino, garantiram que o músculo a ser estudado, a força gerada, o suporte do membro inferior, o equilíbrio e a propulsão necessária estavam diretamente ligados às funções treinadas; com isso, a partir de um treinamento pode-se refinar o movimento que resultará em padrões motores mais eficientes, ofertando consequentemente um melhor desempenho (SALEM, GOODWIN, 2009).

2.3 Plasticidade fenotípica e Exercício físico

A plasticidade fenotípica foi definida como a produção ambientalmente sensível de fenótipos alternativos por um determinado genótipo, com expressão clínica dependente do ambiente, na ecologia funcional e nas normas de reação e adaptação (STEARNS et al., 1989). As alterações progressivas inadaptadas dentro do sistema nervoso central ocorrem devido a plasticidade e dependem da atividade, que tem sido particularmente estudada dentro do trato corticoespinal e quando ocorre algo que promove injúria nesse trato, ele pode reorganizar-se nos primeiros dois anos de vida, amenizando os deficits causados pelo insulto (HUNG, MEREDITH, 2014).

O princípio da plasticidade fenotípica baseia-se na origem das diferenças de espécies e de novos fenótipos que envolvem a reorganização fenotípica seguida de acomodação genética da mudança (WEST-EBERHARD,2010). Como a seleção atua sobre fenótipos, não diretamente em genótipos ou genes, os traços novos podem ser originados por indução ambiental, bem como mutação, passando por seleção e acomodação genética (WEST-EBERHARD,2010). As novidades fenotípicas resultam da plasticidade adaptativa do desenvolvimento, em que sua forma inicial reflete respostas adaptativas com uma história evolutiva, mesmo que sejam iniciadas por mutações ou novos fatores ambientais que são aleatórios em relação à adaptação (WEST-EBERHARD,2010). A mudança na frequência dos traços envolve a acomodação genética do limiar ou responsabilidade por expressão de uma característica nova, um processo que segue em vez de direcionar a mudança fenotípica, onde ao contrário da crença comum, as novidades ambientalmente iniciadas podem ter maior potencial evolutivo do que as induzidas mutativamente (WEST-EBERHARD,2010).

Rocha-Ferreira et al. (2016) afirma que a plasticidade cerebral inclui estruturas moleculares, celulares, e acontecimentos fisiológicos que promovem a capacidade do cérebro de realizar sua própria organização e função, tudo isso em resposta à todas as alterações sofridas pelo corpo, ou às alterações ambientais baseado do princípio de que o cérebro em desenvolvimento é mais maleável para estímulos externos em comparação com o adulto. A plasticidade fenotípica baseia-se na interação entre percepção, ação, cognição e ambiente que interferem no processo de desenvolvimento neurológico subjacente à aprendizagem e às estratégias adaptativas (DAN et al.,2015).

A plasticidade neuronal e a remodelação do sistema nervoso são processos críticos que sustentam a função normal do sistema nervoso central, em que a diminuição da atividade sináptica após lesão cerebral leva ao aumento da liberação pré-sináptica de neurotransmissores, bem como a resposta pós-sináptica relacionada a eles e com isso, novas sinapses podem compensar os circuitos neuronais perdidos (PAN et al., 2017). A plasticidade dependente da atividade é vista como uma mudança nos mapas corticais motores ou sensoriais ou no número de sinapses que quando associadas ao treinamento ou exercício tentam manter o padrão de interação normal com o ambiente (OVERMAN E CARMICHAEL, 2013).

Durante o desenvolvimento motor inicial, a medula espinhal apresenta uma incrível plasticidade sendo capaz de gerar e organizar a atividade espontânea dos membros e padrões de ação coordenados, mediando mudanças induzidas pela influência sensorial na atividade espontânea, padrões de ação e aprendizado motor nos membros (BRUMLEY, KAUER, SWANN, 2017).

O cérebro em desenvolvimento tem maior plasticidade e assim se espera que tenha melhores mecanismos de recuperação após a lesão, porém é preciso cautela pois parece que o cérebro imaturo tem alguns dos piores desenvolvimentos após um insulto significativo (ROCHA-FERREIRA et al., 2016). A suscetibilidade de lesões e convulsões desencadeiam a estimulação excessiva de caminhos particulares, normalmente envolvidos na formação dos circuitos cerebrais em desenvolvimento, os quais, nestas circunstâncias, promovem o crescimento de projeções neurais, gerando conexões anormais e poderia subsequentemente conduzir à episódio de alterações das ondas cerebrais, alteração motora e deterioração cognitiva (ROCHA-FERREIRA et al., 2016).

Os pesquisadores estão buscando a melhor forma de otimizar a aprendizagem motora e aproveitar a plasticidade espontânea contínua do cérebro, com conteúdo terapêutico específico e alguns modelos de neuroplasticidade, também, procuram indicar os benefícios de detectar precocemente as alterações e de logo realizar as intervenções para melhorar os distúrbios motores grosseiros na primeira infância (LUCAS et al., 2016). Em estudos experimentais, o enriquecimento de atividades físicas, o aumento dos estímulos somatossensoriais, interações e métodos terapêuticos induzem as mudanças plásticas e recuperação da função sensório-motora. (MARQUES et al., 2014).

Os componentes chaves de uma terapia bem sucedida e seus efeitos de maneira isolada ou combinada, não foram totalmente decifrados (LUCAS et al.2016; MEIRELES et al.,2017). Porém sabe-se que resultados promissores, usando ambientes enriquecidos e treinamento motor complexo para otimizar a neuroplasticidade de estruturas neurais danificadas, já foram demonstrados em ratos, com exposição pré-natal ao álcool, por exemplo (LUCAS et al., 2016). A terapia com enriquecimento ambiental é realizada para atender os objetivos propostos baseados na atividade, para otimizar a neuroplasticidade e para a recuperação de lesões cerebrais, onde serve também para melhorar os resultados motores em lactentes com alto risco de paralisia cerebral (LUCAS et al., 2016). Para realizar essa proposta é

necessário um trabalho mais aprofundado, a fim de introduzir elementos encorajadores no conteúdo terapêutico, dentro das práticas clínicas baseadas na evidência (LUCAS et al., 2016).

O exercício é um subconjunto da atividade física, planejada, estruturada e repetitiva, com o objetivo final ou intermediário de melhorar ou manter a condição física. (CASPERSEN; POWELL; CHRISTENSON, 2010). Podemos categorizar intervenções de exercícios como treinamento de resistência ou treinamento aeróbico depende para qual tipo de programa de exercícios está sendo direcionado (RYAN et al. 2015).

O exercício tem efeitos benéficos na função cerebral, incluindo a promoção de plasticidade e a melhoria do aprendizado e memória, sendo também o responsável por melhorar o aumento da expressão de certos fatores neurotróficos na região do hipocampo do rato (TONG et al., 2001). Além disso, Homberger e Farrar (2004) afirmam em seus estudos que essa atividade pode aumentar o tamanho da fibra e promover a melhora do treino de performance, confirmando que estudos com ratos imitam muito os parâmetros de treino e adaptações fisiológicas observadas no treino de resistência progressiva realizado em seres humanos.

Treinamento em esteira com reprodução de restrições sensório-motoras, similares às restrições causadas pelas encefalopatias hipóxico-isquêmicas nas crianças, foram replicados nesses modelos com animais, com sucesso, proporcionando testar novas possibilidades terapêuticas na funcionalidade desses pacientes (MARCUSO et al., 2008).

Pesquisas com terapias combinadas, que associam ambiente enriquecido de estímulos sensoriais, cognitivos, sociais e motores somados a treino de marcha em esteira, são facilmente reprodutíveis nesses modelos experimentais e tem a capacidade de representar em laboratório, as condições normalmente vivenciadas no dia a dia, por crianças com essa patologia (MEIRELES et al., 2016).

Zoladz, Pilc (2010) verificaram que em modelos animais o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é um importante mediador dos benefícios do exercício para a saúde cerebral. Esse fator neurotrófico é uma neurotrofina essencial que também está intimamente ligada aos processos moleculares centrais e periféricos do metabolismo energético e homeostático, que desempenha papel crucial nesses mecanismos (KNAEPEN et al., 2010). O exercício realizado voluntariamente aumentou os níveis da proteína do fator neurotrófico e de RNAm na região do

hipocampo e de outras regiões cerebrais, porque o exercício é conhecido por induzir uma cascata de processos que influenciam na plasticidade cerebral (KNAEPEN et al., 2010).

Quando o exercício é associado ao treinamento de resistência pode alterar a maneira pela qual os músculos treinados são recrutados pelo sistema nervoso central, de modo que um maior grau de ativação muscular é gerado pela mesma quantidade de estímulo cortical. (ANTONIO-SANTOS et al., 2016).

Zoladz et al. (2010) relatam que o exercício em um curto período de tempo é capaz de aumentar a expressão do número de genes envolvidos, com a consequente melhora de qualquer capacidade física, o que é considerada uma grande adaptação do corpo ao treinamento físico. Sabe-se que exercícios de treino repetido, podem gerar efeitos positivos na plasticidade (TROFIMOV et al. 2017)

Efeitos do exercício treinamento de resistência, na função de andar podem ser decorrentes das falhas nas pesquisas atuais, tendo em vista que muitos protocolos de treinamento de resistência são inadequados, há incertezas quanto aos efeitos, no que diz respeito a volume de treino, intensidade e duração impróprios (RYAN et al., 2015). Para que as estruturas musculotendíneas se adaptem da maneira necessária, é preciso estudar o treinamento mais adequado, bem como uma duração coerente com o tipo de estrutura e o indivíduo a ser treinado; exercícios são comumente usados em programas de treinamento de resistência e por isso precisam ser minimamente avaliados (RYAN et al., 2015). Novak e colaboradores (2013) realizaram uma revisão sistemática cujo objetivo foi verificar quais as principais intervenções para a Paralisia Cerebral, onde observaram que ao se tratar essa síndrome com treinamento físico, obtém-se melhora no ganho de função, exatamente por esse tipo de intervenção baseada no exercício físico, preconizar a função.

As pesquisas experimentais estudam essa atividade locomotora, padrões de marcha e coordenação, mostradas pelo aumento no comprimento da passada, evidenciando o sucesso da reabilitação para melhorar os parâmetros de locomoção, através de estratégias específicas, e que simulam de perto a situação funcional da caminhada, sendo mais eficazes para melhorar os parâmetros de locomoção (MARCUIZZO et al., 2008).

Stigger et al. (2011) relata em seu estudo a importância de uma intervenção o mais precoce possível, sabendo que uma experiência desse tipo pode fornecer um padrão de atividade neuronal que pode levar a uma diferenciação normal dos

neurônios motores e consequente desempenho neuromuscular ótimo na vida adulta, ressaltando que a restrição sensório-motora a qual é submetido o modelo animal piora o desenvolvimento e a performance.

3.HIPÓTESES

O treinamento físico de resistência melhora a atividade locomotora, coordenação e força nos ratos, submetidos a um modelo experimental de Paralisia Cerebral.

4.OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Analisar o efeito do treinamento físico de resistência sobre a atividade locomotora, coordenação motora e força em ratos submetidos a um modelo experimental de paralisia cerebral.

4.2 Objetivos Específicos

Avaliar em ratos com PC PC sobre ratos submetidos ou não ao treinamento de resistência:

- O peso corporal ao nascer e aos 8, 14, 17, 21, 28 e 65 dias de vida pós-natal.
- A atividade locomotora aos 8, 14,17, 21, 28 e 62 dias de vida pós-natal.
- A força muscular aos 14,17 e 65 dias de vida pós-natal.
- A coordenação e equilíbrio no 65º dia pós-natal.
- O peso muscular no 65º dia pós-natal.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

Este é um estudo experimental com ratos, realizado no Laboratório de Estudos em Nutrição e Instrumentação Biomédica (LENIB) do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e no Laboratório de Exercício Físico e Plasticidade Fenotípica do Centro Acadêmico de Vitória da UFPE.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE, sob protocolo número 0014/2017 (Anexo). A coleta de dados para a pesquisa aconteceu no período entre setembro de 2017 a dezembro de 2018 e seguiu as normas sugeridas pelo Conselho Nacional de Controle e Experimentação Animal (CONCEA), de acordo com a lei 11.794 de 8 de Outubro de 2008, e com as normas internacionais estabelecidas pelo *National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals*.

5.1 Animais

Este estudo utilizou uma amostra não probabilística criada a partir de 30 ratas albinas da linhagem Wistar provenientes do biotério do Departamento de Nutrição, mantidos a temperatura de $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, ciclo claro-escuro de 12/12 horas invertido, e livre acesso à água e alimentação. No dia do nascimento, cada ninhada foi composta pela nutriz e oito ratos neonatos machos (com peso entre 6 e 8 gramas) e quando a descendência exceder essa quantidade, deu-se preferência aos filhotes machos. Os filhotes fêmeas compunham a ninhada apenas quando a quantidade de machos não fosse suficiente (ajustando a ninhada para 8 filhotes), não sendo utilizadas nos experimentos e obtenção de resultados. Os filhotes até 28 dias em Controle (C, n=25) e Paralisia Cerebral (PC, n=25). Os filhotes foram mantidos com suas respectivas mães, até os 25 dias de vida pós natal (P25). Nesse dia, os animais foram desmamados e separados em gaiolas individuais (3-4 animais por gaiola). A partir dos 29 dias, quando foi inserida a adaptação ao treinamento, foram distribuídos aleatoriamente nos grupos experimentais: Controle (C, n=14), Treinado (CT, n=13) Paralisia Cerebral (PC, n=15), Paralisia Cerebral Treinado (PCT, n=16), até o final dos testes experimentais.

A manipulação e os cuidados com os animais seguiram as recomendações da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório/ Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (SBCAL/COBEA).

5.2. Modelo experimental de Paralisia Cerebral

O modelo experimental utilizado foi o mesmo descrito por Coq et al. (2008) e Lacerda et al. (2017), o qual associa anóxia perinatal a restrição sensório-motora dos membros inferiores, reproduzindo à alteração de movimento que ocorre na paralisia cerebral, tipo diplegia. Os animais foram submetidos a dois episódios de anóxia pós-natal, no dia do nascimento (P0) e no dia seguinte (P1). Foi utilizada uma câmara de anóxia hermeticamente fechada (Figura 1) com tampa parcialmente imersa em um banho-maria (Biomatic; Figura 4), de dimensões 35x20x11,5 cm (CxLxA) mantido em 37°C. A câmara estava acoplada a um cilindro de gás nitrogênio (N₂ 100%), 9L/min, por um período 12 minutos em cada dia. Depois de 12 minutos de anóxia, os animais ficaram em temperatura e ar ambiente, e depois de recuperar sua coloração rosada e respiração normal, foram recolocados em suas respectivas gaiolas com suas mães. Do P2 ao P28 foi feita a restrição sensório-motora por cerca de 16 horas por dia, utilizando uma órtese de epóxi presa ao quadril (Figura 2 e 3).



FIGURA 1: Recursos para o modelo experimental (A) Câmara utilizada para anóxia perinatal (B) Animal em restrição sensório-motora. (C) Órtese epóxi. FONTE: Silva (2016); Própria do pesquisador (2018)

5.3 Programa de treinamento físico de resistência:

O modelo usado para o treinamento dos ratos foi adaptado de Antonio-Santos et al. (2016). Neste modelo os ratos subiram os degraus de uma escada (Figura 2), a partir de um ponto específico com uma sobrecarga progressiva fixada nas suas caudas. A escada utilizada foi adaptada do modelo de Antonio-Santos et al. (2016) e teve seus degraus divididos em 3 partes, onde o início será na parte 1 e o final na parte 3 (Figura 2).

Uma adaptação ao treinamento de resistência durante cinco dias, entre o 29º e 33º dia de vida pós-natal, antes do programa de treinamento ser utilizado, foi feita para que o animal reconhecesse a escada. Nessa adaptação, cada animal foi colocado na escada por 30 s em cada demarcação, a fim de que subisse a escada por 30 s, em cada dia. Dessa forma, no 29º dia, o animal foi colocado por 30 segundos na caixa transparente para reconhecimento, num segundo momento, foi colocado no ponto 1 da escada, por 30 s, depois no ponto 2 da escada, por 30 segundos, em seguida no ponto 3 da escada por mais 30 s e por fim, foi recolocado no ponto 1, e teve 30 s para subir a escada. Em seguida, cada animal foi colocado 30º dia e 31º dia, subiu 10 vezes a partir do ponto 1. No 32º dia, cada animal subiu o mesmo número de vezes (10 vezes), a partir do ponto 1, desta vez com o mosquetão (Figura 3) amarrado no rabo. No 33º dia, último dia da adaptação, cada animal subiu com o mosquetão e o tubo (Figura 3) onde foram colocados os pesos com os quais subiu.

Após a adaptação ao treinamento, houve um dia de descanso do animal. No dia seguinte, foi realizado um teste de sobrecarga máxima, no início de cada semana de treino, a fim de determinar a carga com a qual o animal deve subir os degraus da escada e qual carga foi usada a cada semana de treino. Nesse teste de sobrecarga máxima, calcula-se 75% do peso do animal, que foi usada na primeira subida do teste. A partir da segunda subida foram acrescentados 10 g, a cada vez que o animal conseguir subir, com o intervalo de descanso entre as tentativas de 120 segundos. A última carga com a qual o animal conseguir subir, foi a sobrecarga máxima usada no treinamento durante a semana seguinte. Caso o animal não consiga subir 10 vezes, o último peso registrado, foi o da última subida que ele tiver conseguido, sendo considerada desistência, somente quando houverem 3 falhas consecutivas.

Esse programa de treino de resistência tem como plano 10 subidas por dia, 5 dias/semana, durante 4 semanas, com carga gradualmente acrescida em um aparato feito de mosquetão, elástico e tubo na cauda dos ratos ao longo do tempo. Toda semana de treinamento, iniciou com um descanso para o animal, seguido de um teste de sobrecarga máxima, baseada na pesagem do dia. As sessões começaram com cargas correspondentes, onde na primeira subida iniciou com carga de 30%. Na segunda subida, carga de 50% e na terceira até décima subida, com carga de 80% da sobrecarga máxima individual, tudo calculado, conforme Antonio-Santos et al. (2016) preconiza em seu estudo. O tempo de descanso entre subidas durante o

programa de treinamento foi de 90 segundos. O período de 4 semanas (entre o 34^o e 61^o dia de vida pós-natal), seguiu o protocolo adaptado de Marcuzzo et al. (2008) que já observa efeitos benéficos em modelo experimental paralisia cerebral, após 3 semanas de exercício físico.

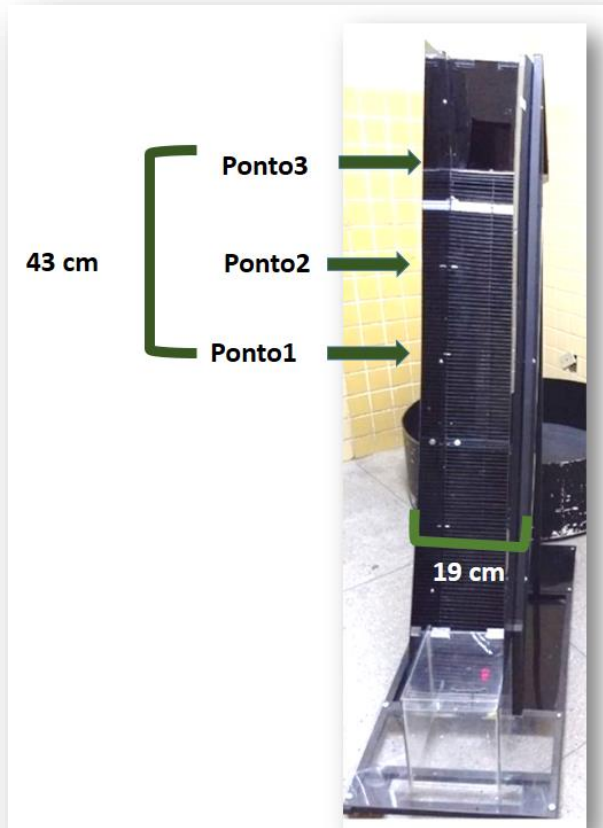


FIGURA 2: Escada de treinamento. Fonte: Própria do pesquisador(2018)



FIGURA 3: Aparato e pesos de treinamento. Fonte: Própria do pesquisador(2018)

5.4 Registro e análise da Atividade Locomotora

Os filhotes machos foram avaliados no 8^o, 14^o, 17^o e 21^o e 28^o, 62^o dia de vida pós-natal. Um sistema de monitoramento em campo aberto circular ($\varnothing 1\text{m}$) será usado, delimitado por paredes de 30 cm de altura, com superfícies internas de cor preta e em sua base uma superfície de EVA (etil vinil acetato) também preta, de forma que seja obtido um contraste entre o animal e o campo usado. Uma câmera digital (VTR[®] 6638-CCTV System), com um sensor de infravermelho e LED de iluminação, fixada no teto a uma distância de 2,65m do solo e posicionada verticalmente ao centro do campo para filmar o animal enquanto este se movimentar. A câmera apresenta resolução de 420 linhas, velocidade de 1/60 e 1/100 s e sua sensibilidade permite registrar imagens

com iluminação mínima de até 0,1 lux. Para as filmagens foi utilizado o software Ulead VideoStudio® (ARAGÃO et al., 2011; SILVA et al., 2016). Os ratos foram posicionados no centro do campo aberto e filmados por um período de 5 minutos cada um. Os parâmetros a serem analisados: Distância Percorrida (m), Velocidade Média (m/s), Potência Média (mW), Energia cinética (J), Número total de paradas realizadas pelo animal dentro do campo no período de avaliação, Período de tempo que o animal permaneceu parado durante o registro (s); Relação de tempo total parado/Número de Paradas (s).

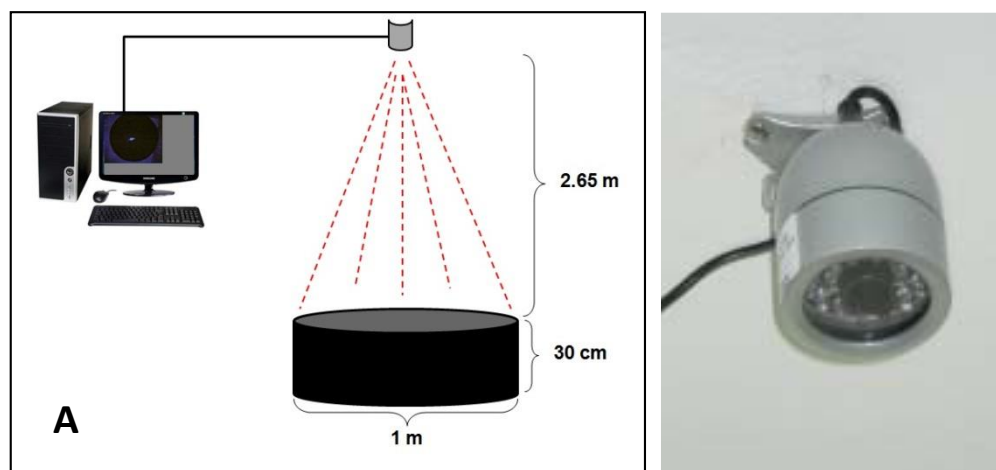


FIGURA 4– Representação esquemática do Campo Aberto e do sistema de monitoramento com suas respectivas distâncias; B – Câmera digital utilizada no registro das filmagens. Adaptado de Aragão (2006).



FIGURA 5: Imagem do rato no campo. Arquivo de Silva (2016)

O filme foi convertido em 454 quadros para uma filmagem de 5 minutos, com intervalo de tempo de aproximadamente 0,668 segundos entre quadros) utilizando o software CapturaSeqAVI®. Confeccionou-se uma máscara no software Paint® para

que a imagem do animal dentro do campo ficasse completamente isolada apagando interferências ao seu redor (Figura 8).

As análises dessas imagens foram feitas através de um software denominado MATLAB® versão 7.0 onde obteve-se informações para posterior avaliação da atividade locomotora do animal.

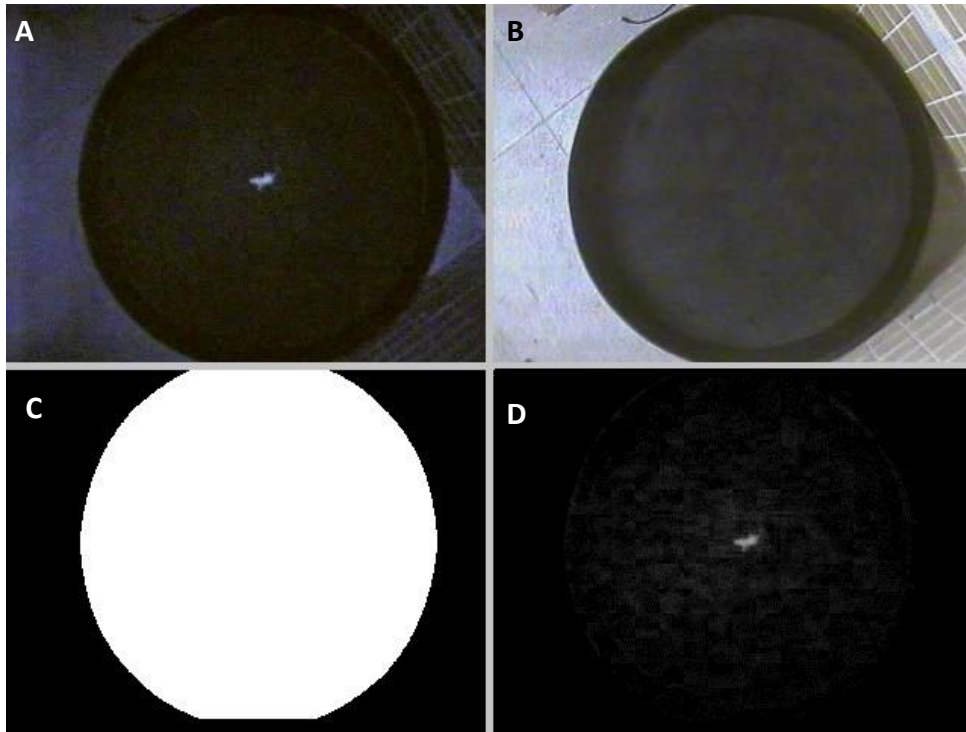


Figura 6: A – Imagem da vista superior do campo, com o animal no centro em ambiente escuro. B – Imagem do campo aberto em ambiente claro. C – Máscara usada para isolar a imagem do campo com o animal. D – Imagem final (figura C sobre a figura A) produzida e utilizada no programa Matlab® para calcular os parâmetros avaliados.

Os parâmetros avaliados foram:

1. Distância Real Percorrida (m): Deslocamentos (em metros, m) realizados pelo animal.
2. Velocidade Média: Relação do deslocamento pelo tempo em que o animal movimentou. Fórmula: $VM = \Delta S / \Delta T$, Onde VM = Velocidade Média (metros por segundo, m/s), ΔS = deslocamento total (m) e ΔT = tempo total de análise – tempo de parada (s);

3. Gasto de Energia: Gasto de energia do animal pelo movimento realizado.
Fórmula: $E = (mV^2)/2$, onde E = Energia (Joules, J), m = massa do animal (gramas, g) e V = Velocidade do animal (m/s);
4. Potência Média: potência produzida durante o período de deslocamento. Fórmula: $PM = mV^2/2\Delta T$, Onde PM = Potência Média (miliwatts, mw), m = massa do animal (g), V = velocidade média (m/s) e ΔT = tempo total de análise – tempo de parada (s);
5. Número de paradas: Número total de paradas realizadas pelo animal dentro do campo no período de avaliação;
6. Período de tempo que o animal permanecer parado durante o registro (s);
7. Relação de tempo total parado/Número de Paradas (s);
8. Tempo nas áreas 1, 2 e 3 (s): O campo foi subdividido em 3 áreas circulares, sendo a área 1 a central, a área 2 a intermediária e a área 3 a periférica (Figura 13), cada área com o mesmo valor de raio (raio total do campo, R, de 50 cm, dividido em 3 partes, r). Para cada área foi realizado um cálculo diferente, sendo:
 - a) Fórmula $A1 = \pi \cdot r^2$, onde π = letra grega “pi”, com valor de 3,14; r = raio da circunferência, de 16,67cm.
 - b) Fórmula $A2 = \pi (R1^2 - r^2)$, onde R1 = Raio do segundo círculo, que equivale a 2r.
 - c) Fórmula $A3 = \pi (R^2 - R1^2)$, onde R = Raio do campo.

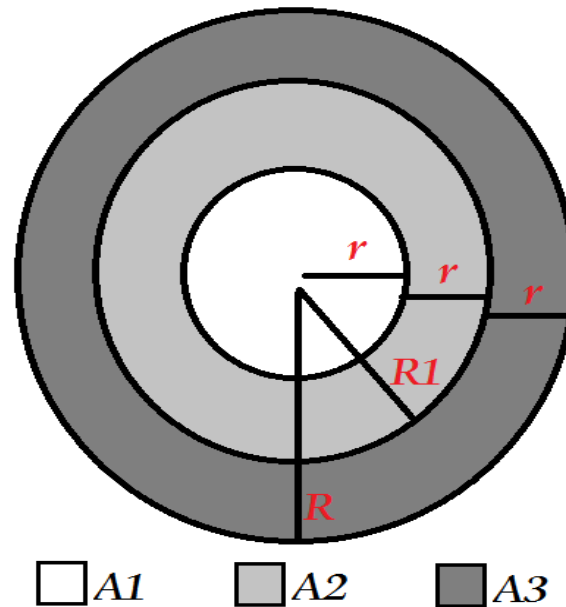


Figura 7: Esquema das áreas do campo aberto. R = raio do campo e da (0,5m); R1 = raio do segundo círculo; r = raio do círculo menor e de cada área. A1 = Área 1; A2 = Área 2; A3 = Área 3

5.5 Estudo da força muscular

Os animais foram suspensos pelas patas anteriores em um cabo de aço revestido (com 3 milímetros de diâmetro), distante 1 metro do chão. O tempo em que eles permaneciam suspensos foi contabilizado até o momento em que eles soltavam o cabo. Pelo teste, o tempo máximo era de 60 segundos. Uma bandeja de espuma foi colocada sob o aparato para amortecer as quedas. Foram registrados a latência de queda (s) que o animal permanecia preso ao apoio. Foi realizado 1 teste por dia durante aos 14, 17 e 65 dias de vida pós-natal.



Figura 8: Animal em suspensão. Arquivo de André Terácio (2017)

5.6 Estudo da coordenação motora e equilíbrio:

Os animais foram colocados em uma haste texturizada de 60 mm de diâmetro e 75mm de comprimento, em rotação, a uma velocidade de 25 rpm, aos 65 dias de vida. Eles permaneceram em rotação no máximo 7 minutos com descanso de 15 minutos entre os testes, sendo a partir daí registrada a latência de queda. O animal foi adaptado por 2 minutos com rotação de 10 rpm, 3 dias anteriores, e no dia do teste a adaptação foi realizada com a rotação de 16 rpm, conforme Marques et al. (2014).



Figura 9 : ROTAROD. Arquivo de André Terácio (2017)

5.7 Retirada do tecido muscular

No 65º dia pós-natal, os animais foram decapitados, e após isso suas patas posteriores foram dissecadas e os músculos sóleo e EDL foram imediatamente

pesados e congelados após a retirada. A massa (gramas) de cada músculo foi avaliado através de uma balança (MARTE® com precisão de 0,0001 g).

5.8 Organograma de análises experimentais

Todos os experimentos e grupos experimentais foram organizados através do organograma abaixo (figura 10), com cada etapa sendo delimitada de acordo com a idade do animal.

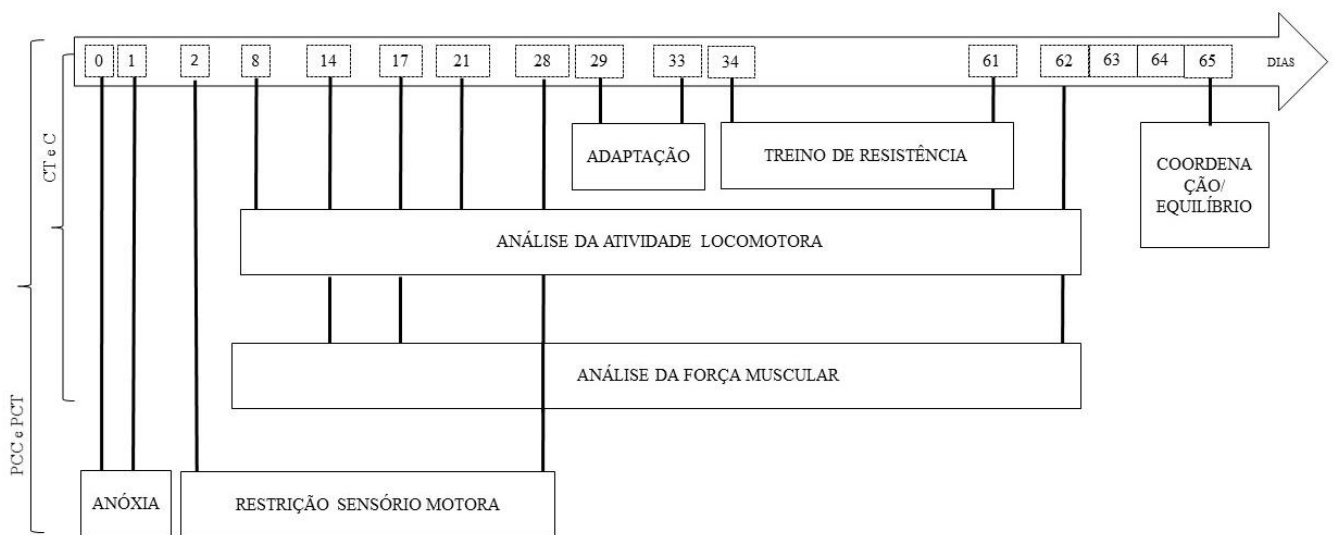


Figura 10: Organograma das análises experimentais

5.9 Medidas de desfecho e definição das variáveis

5.9.1 Variáveis independentes:

- De interesse: Paralisia Cerebral experimental
- De controle: Idade e peso corporal dos filhotes.

5.9.2 Variáveis dependentes:

- Peso corporal dos filhotes no dia do nascimento e nos dias de análise de atividade locomotora;
- Distância percorrida, velocidade média, potência média, gasto de energia, tempo parado, número de paradas, relação tempo/número de paradas, tempo nas áreas

1, 2 e 3 da atividade locomotora dos filhotes aos 8, 14, 17, 21, 28 e 62 dias de vida pós-natal;

- Coordenação motora aos 65 dias
- Força muscular aos 14, 17 e 65 dias
- Pesagem do músculo sóleo e EDL aos 65 dias.

5.10 Análise estatística

Foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade dos dados. Após a confirmação da distribuição normal foram feitas as análises estatísticas.

Para os dados de peso corporal dos filhotes, da atividade locomotora e força muscular foi feita uma análise de variância Two-Way com comparações múltiplas (TWRM, Two-Way Repeated Measures), tendo o tempo e os grupos experimentais como fatores. Para analisar o peso corporal, peso muscular, coordenação motora e força muscular aos 65 dias de vida foi feito o teste ANOVA Two-Way, também tendo o tempo e os grupos experimentais como fatores.

O teste *Post Hoc* utilizado em todas as análises foi o teste de Tukey. Os valores estão expressos em Média e Erro Padrão da Média (EPM). Apenas o gráfico de peso corporal das mães foi demonstrado por gráfico de seguimento, sendo os demais dados apresentados em gráfico de colunas. A significância estatística foi considerada com nível crítico de 5% em todos os casos. Os dados foram analisados e os gráficos feitos através do software Prisma® 7.0.

6. RESULTADOS

Os dados obtidos resultaram em um artigo de Revisão Sistemática “Effect of physical resistance training on the mobility of children and adolescents with spastic diplegic cerebral palsy: a systematic review”, que foi submetido à Revista *Developmental Medicine and Child Neurology*, conceito A1 para a área 21 da CAPES.

Os resultados dessa dissertação de mestrado serão apresentados em forma de artigo original. "Resistance training benefits muscle strength, motor coordination and parameters of locomotor activity in an experimental model of Cerebral Palsy." O referido artigo original foi elaborado, segundo os objetivos, metodologias e resultados do presente estudo e será submetido à Revista The Journal of Strength and Conditioning Research (qualis A1 para a área 21 da CAPES, fator de impacto 2.325).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A paralisia cerebral é uma condição neurológica caracterizada por disfunções motoras. Em nossos animais submetidos ao protocolo de indução de PC experimental, observamos parâmetros motores que demonstraram muitas dessas deficiências motoras. Dentre elas, destacamos a redução da atividade locomotora, refletida na redução da distância percorrida, potência média e velocidade média, na atividade locomotora. Ademais, a coordenação motora e força muscular também foram prejudicadas pela PC.

Após o treinamento de resistência por 4 semanas, observamos melhoras significativas nas funções motoras dos indivíduos portadores da PC. Os parâmetros de atividade locomotora estudados evidenciaram melhora da atividade locomotora. Esses parâmetros também nos permitiram concluir que o treinamento físico reduz níveis de ansiedade, tanto nos indivíduos controles quanto nos portadores de PC. A melhora também foi extensiva aos parâmetros de coordenação motora e força muscular. Nossos resultados apontam para uma possível ação terapêutica do treinamento físico sobre as disfunções motoras presentes em indivíduos portadores de PC.

8. PERSPECTIVAS

Frente à originalidade de nossos achados, alguns estudos complementares são necessários para a compreensão dos mecanismos responsáveis pelas aquisições de melhorias no sistema locomotor após treinamento de resistência, em animais portadores de PC. Assim, temos como perspectivas estudar os efeitos do treinamento de resistência em ratos submetidos ao protocolo de PC experimental, sobre;

- Tipagem, área e perímetro de fibras do músculo sóleo e EDL, em ratos controles e portadores de PC antes e após treinamento de resistência.
- A expressão de fatores responsáveis pela síntese e degradação de proteínas no músculo esquelético, tais como mtor e p70s6, e, murf e atrogin, respectivamente, em ratos controles e portadores de PC antes e após treinamento de resistência.
- O número e área de neurônios do córtex motor e cerebelo de ratos em ratos controles e portadores de PC antes e após treinamento de resistência.

REFERÊNCIAS

ANTONIO-SANTOS, J. et al. Resistance Training Alters the Proportion of Skeletal Muscle Fibers but Not Brain Neurotrophic Factors in Young Adult Rats. *Journal of Strength and Conditioning Research*, v. 30, n. 12, p. 3531–3538, 2016.

ARAGÃO, R. DA S. et al. Automatic system for analysis of locomotor activity in rodents-A reproducibility study. *Journal of Neuroscience Methods*, 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.

BHAGWANI, D. et al. To Study the Correlation of Thompson Scoring in Predicting Early Neonatal Outcome in Post Asphyxiated Term Neonates. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. v. 10, p. 2014–2017, 2016.

CABRAL, D. et al. Physiology & Behavior Perinatal undernutrition associated to experimental model of cerebral palsy increases adverse effects on chewing in young rats. *Physiol Behav* 2017;173:69–78. doi:10.1016/j.physbeh.2017.01.043.

COLVER, A.; FAIRHURST, C.; PHAROAH, P. O. D. Cerebral palsy. *The Lancet*. Anais.2014.

COQ, J. O. et al. Impact of neonatal asphyxia and hind limb immobilization on musculoskeletal tissues and S1 map organization: Implications for cerebral palsy. *Experimental Neurology*, v. 210, n. 1, p. 95–108, 2008.

COQ, J. O. et al. Prenatal ischemia deteriorates white matter, brain organization, and function: Implications for prematurity and cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 2016.

DAN, B. et al. Phenotypic plasticity and the perception-action-cognition-environment paradigm in neurodevelopmental genetic disorders. *Developmental Medicine and Child Neurology*, v. 57, n. s2, p. 52–54, 2015.

DEGELEAN, M. et al. Effect of ankle-foot orthoses on trunk sway and lower limb intersegmental coordination in children with bilateral cerebral palsy. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine*, v. 5, n. 3, p. 171–179, 2012.

DEGERSTEDT, F.; WIKLUND, M.; ENBERG, B. Physiotherapeutic interventions and physical activity for children in Northern Sweden with cerebral palsy: a register study from equity and gender perspectives. *Global Health Action*, v. 10, n. sup2, p. 1272236, 2017.

DREW, T. et al. Cortical mechanisms involved in visuomotor coordination during precision walking. *Brain Research Reviews*, v. 57, n. 1, p. 199–211, 2008.

DUPONT, E. et al. Effects of a 14-day period of hindpaw sensory restriction on mRNA and protein levels of NGF and BDNF in the hindpaw primary somatosensory cortex. *Molecular Brain Research*, 2005.

EINSPIELER, C.; PRECHTL, H. F. R. Precht's assessment of general movements: A diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, v. 11, n. 1, p. 61–67, 2005.

GANNOTTI, M. E. et al. Health benefits of seated speed, resistance, and power training for an individual with spastic quadriplegic cerebral palsy: A case report. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine*, v. 8, n. 3, p. 251–257, 2015.

GEISLER, H. C.; WESTERGA, J.; GRAMSBERGEN, A. Development of posture in the rat. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, v. 53, n. 4, p. 517–523, 1993.

GLADSTONE, M. A review of the incidence and prevalence, types and aetiology of childhood cerebral palsy in resource-poor settings. *Annals of Tropical Paediatrics*, v. 30, n. 3, p. 181–196, 2010.

GRAMSBERGEN, A. Posture and locomotion in the rat: Independent or interdependent development? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 22, n. 4, p. 547–553, 1998.

HADDERS-ALGRA, M. General movements: a window for early identification of children at high risk for developmental disorders. *The Journal of Pediatrics*, v. 145, n. 2, p. S12–S18, 2004.

HIMMELMANN, K.; LINDH, K.; HIDECKER, M. J. C. Communication ability in cerebral palsy: A study from the CP register of western Sweden. *European Journal of Paediatric Neurology*, v. 17, n. 6, p. 568–574, 2013.

HUNG, Y. C.; MEREDITH, G. S. Influence of dual task constraints on gait performance and bimanual coordination during walking in children with unilateral Cerebral Palsy. *Research in Developmental Disabilities*, v. 35, n. 4, p. 755–760, 2014.

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

KNAEPEN, K. et al. Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, v. 40, n. 9, p. 765–801, 2010.

MEIRELES, A.L.F. et al. Association of environmental enrichment and locomotor stimulation in a rodent model of cerebral palsy: Insights of biological mechanisms. *Brain Res Bull* 2017;128. doi:10.1016/j.brainresbull.2016.12.001.

LEVITON, A. et al. Systems approach to the study of brain damage in the very preterm newborn. *Front Syst Neurosci*, v. 9, n. April, p. 58, 2015.

LEWIS, C.S. Disponível em: <<https://www.pensador.com/frase/MTQzNTYwMQ/>>. Acesso em: 28 de março de 2019.

LUCAS, B. R. et al. Interventions to improve gross motor performance in children with neurodevelopmental disorders: a meta-analysis. *BMC Pediatrics*, v. 16, n. 1, p. 193, 2016.

PEREZ, J. M. R.; GOLOMBEK, S. G.; SOLA, A. Clinical hypoxic-ischemic encephalopathy score of the Iberoamerican Society of Neonatology (Siben): A new proposal for diagnosis and management. *Rev Assoc Med Bras*, v. 63, n. 1, p. 64–69, 2017.

MARCUZZO, S. Efeitos Morfofuncionais Da Associação Da Anoxia Pós-Natal E Da Restrição Sensorio-Motora: Implicações Para Um Modelo De Paralisia Cerebral Em Ratos E Efeitos Do Exercício Físico. p. 81, 2009.

MARCUZZO, S. et al. Beneficial effects of treadmill training in a cerebral palsy-like rodent model: Walking pattern and soleus quantitative histology. *Brain Research*, v. 1222, p. 129–140, 2008.

MARCUZZO, S. et al. Different effects of anoxia and hind-limb immobilization on sensorimotor development and cell numbers in the somatosensory cortex in rats. *Brain and Development*, v. 32, n. 4, p. 323–331, 2010.

MARQUES, M. R. et al. Beneficial effects of early environmental enrichment on motor development and spinal cord plasticity in a rat model of cerebral palsy. *Behavioural Brain Research*, v. 263, p. 149–157, 2014.

MEIRELES, A. L. F. et al. Association of environmental enrichment and locomotor stimulation in a rodent model of cerebral palsy: Insights of biological mechanisms. *Brain Research Bulletin*, v. 128, 2017.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, *Cerebral Palsy in Under 25s: Assessment and Management*. [s.l: s.n.], U.K., 2017.

OVERMAN, J. J.; CARMICHAEL, S. T. Plasticity in the injured brain: more than molecules matter. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, v. 20, n. 1, p. 15–28, 2014.

PAN, R. et al. Buyang Huanwu decoction facilitates neurorehabilitation through an improvement of synaptic plasticity in cerebral ischemic rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine* p. 1–11, 2017.

PRECHTL, H. F. R. State of the art of a new functional assessment of the young nervous system. An early predictor of cerebral palsy. *Early Human Development*, v. 50, n. 1, p. 1–11, 1997.

RAVI, D. K.; KUMAR, N.; SINGHI, P. Effectiveness of virtual reality rehabilitation for children and adolescents with cerebral palsy: an updated evidence-based systematic review. *Physiotherapy*, 2016.

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.

ROCHA-FERREIRA, E. et al. Plasticity in the Neonatal Brain following Hypoxic-Ischaemic Injury. *Neural Plasticity*, v. 2016, p. 1–16, 2016.

RYAN, J. M. et al. Strength Training for Adolescents with cerebral palsy (STAR): study protocol of a randomised controlled trial to determine the feasibility, acceptability and efficacy of resistance training for adolescents with cerebral palsy. *BMJ open*, v. 6, n. 10, p. e012839, 2016.

SALEM, Y.; GODWIN, E. M. Effects of task-oriented training on mobility function in children with cerebral palsy. *NeuroRehabilitation*, v. 24, n. 4, p. 307–313, 2009.

SHISHOV, N.; MELZER, I.; BAR-HAIM, S. Parameters and Measures in Assessment of Motor Learning in Neurorehabilitation; A Systematic Review of the Literature. *Frontiers in Human Neuroscience*, v. 11, n. February, p. 82, 2017.

SILVA, K. O. G. DA et al. Effects of maternal low-protein diet on parameters of locomotor activity in a rat model of cerebral palsy. *International Journal of Developmental Neuroscience*, v. 52, p. 38–45, 2016.

SOUZA, T. et al. Correlation between movement of the feet and motor function of children with chronic encephalopathy *Correlação entre movimento dos pés e função motora de crianças encefalopatas crônicas*. July/Sept, v. 29, n. 3, p. 461–67, 2016.

STAVSKY, M. et al. Cerebral Palsy—Trends in epidemiology and Recent Development in Prenatal Mechanisms of Disease, Treatment, and Prevention. *Front. Pediatr*, v. 521, n. 5, p. 3389–21, 2017.

STEARNS S.C. et al The evolutionary significance of phenotypic plasticity. *Bioscience*, v39, p. 436–45, 1989.

STIGGER, F. et al. Effects of fetal exposure to lipopolysaccharide, perinatal anoxia and sensorimotor restriction on motor skills and musculoskeletal tissue: Implications for an animal model of cerebral palsy. *Experimental Neurology*, v. 228, n. 2, p. 183–191, 2011.

STIGGER, F. et al. International Journal of Developmental Neuroscience Treadmill training induces plasticity in spinal motoneurons and sciatic nerve after sensorimotor restriction during early postnatal period: New insights into the clinical approach for children with cerebral palsy. *International Journal of Developmental Neuroscience*, v. 29, n. 8, p. 833–838, 2011.

STRATA, F. et al. 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.

SHRINER, A. M.; DREVER, F. R.; METZ, G. A. The development of skilled walking in the rat. *Behavioural Brain Research*, v. 205, n. 2, p. 426–435, 2009.

TONG, L. et al. Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus. *Neurobiology of disease*, v. 8, n. 6, p. 1046–1056, 2001.

VERSCHUREN, O. et al. Muscle strengthening in children and adolescents with spastic cerebral palsy: considerations for future resistance training protocols. *Physical therapy*, v. 91, n. 7, p. 1130–9, 2011.

VINAY et al. Perinatal development of the motor systems involved in postural control. *Neural Plasticity*, v. 12, n. 2–3, p. 131–139, 2005.

WEST-EBERHARD, M. J. Developmental plasticity and the origin of species differences. v. 102, n. C, p. 2005–2010, 2010.

WESTERGA, J.; GRAMSBERGEN, A. Development of locomotion in the rat: the significance of early movements. *Early Human Development*, v. 34, n. 1–2, p. 89–100, 1993.

YEARGIN-ALLSOPP, M. et al. Prevalence of cerebral palsy in 8-year-old children in three areas of the United States in 2002: a multisite collaboration. *Pediatrics*, v. 121, n. 3, p. 547–54, 2008.

ZANON, M. A.; PORFÍRIO, G.J.M.; RIERA, R. Neurodevelopmental treatment approaches for children with cerebral palsy (Protocol). *Cochrane Database of Systematic*, n. 11, 2015.

ZOLADZ, J. A.; PORFÍRIO, A. The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: from animal to human studies. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*, v. 61, n. 5, p. 533–41, 2010.

Apêndice A-ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

Effect of physical resistance training on the mobility of children and adolescents with spastic diplegic cerebral palsy: a systematic review

Luana de Moura Monteiro¹, Raul Manhães-de-Castro² Diego Bulcão Visco³, Diego Cabral Lacerda³, Glayciele Leandro de Albuquerque¹, Tássia Karin Ferreira Borba⁴, Ana Elisa Toscano⁵.

1 Postgraduate Program in Physiotherapy, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brazil

2 Department of Nutrition, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brazil

3 Postgraduate Program in Nutrition, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brazil

4 Postgraduate Program in Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brazil

5 Department of Nursing, CAV, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brazil

Address of corresponding author:

Ana Elisa Toscano

Department of Nursing, CAV, Federal University of Pernambuco (UFPE) - Rua do Alto do Reservatório s/n, Bela Vista, 55608-680 – Vitória de Santo Antão - PE, Brazil.

Telephone: +55 (081) 35233351. Email: aeltoscano@yahoo.com.br

Abstract word count: 174

Total word count: 3232

Total number of tables/figures: 3

Number of references: 36

ABSTRACT

AIM: to analyze the effect of resistance training in the mobility of children and adolescents with spastic diplegia.

METHODS: The research was carried out in the databases of the PubMed / MedLine, Lilacs, SCOPUS, PEDro, CINAHL, PsychINFO, Web of Science, until September 2017. It included clinical trials that investigated resistance training in children with spastic diplegia, a type of Cerebral Palsy and and who observed outcomes on mobility

RESULTS: Of 158 studies, 19 met the inclusion criteria. In 12 out of the 19, the improvement in mobility with gains in speed, coordination and balance. In 11 studies, it was found an improvement in the strength of MMII.

INTERPRETATION: Resistance training improves locomotion, strength, coordination, and balance in children with cerebral palsy, but there is no standardization of duration, intensity, and pace of training that brings better effects to mobility. The lack of standardization in resistance training and assessment was detected. It is

necessary to have rigor and standardization in these aspects for a critical discussion of the real gains in children with Cerebral Palsy.

Key words: "Cerebral Palsy", "Locomotion", "Resistance training, Children", "Mobility".

Short Title: Resistance training in spastic diplegia

What this paper adds?

- Resistance training in individuals with spastic diplegia benefits the lower extremity locomotion.
- Spastic diplegia children improve the strength, coordination and walking after resistance training.
- Six weeks of resistance training are frequent, but there is no standardization.
- The quality of movement improves after resistance training in spastic diplegia.

INTRODUCTION

Cerebral palsy (CP) is the most common physical incapacity of children in the developed world and it occurs in about 2 to 2,5 children per 1000 live births.¹ CP describes a group of abnormalities that are permanent and non-progressive in the developing brain of fetus or infants leading to disturbances in movement and posture causing “activity limitation” and “functional impact”.¹ CP presents several injuries caused by damage in the immature brain and has serious cognitive impact in perception and sensation.² The CP complexity was defined by the anatomical location of the brain lesion (cerebral cortex, pyramidal tract, extrapyramidal system or cerebellum).³

In the diagnosis of CP, a non-progressive disease which changes over time, as consequence of spasticity and malformation of joints, the Gross Motor Function Classification System is used to measure the motor alterations.² Between the main types of CP motor dysfunction (spastic, ataxic, hypotonic, dyskinetic and mixed), the spastic type is the most frequent.⁴ The different spasticity patterns are generally classified as hemiplegic, diplegic and quadriplegic.⁴

Spastic diplegia is the most common form of cerebral palsy worldwide.⁵ Although the causative cerebral lesion is static, children with spastic diplegia typically go through a progression of abnormalities of tone, posture and gait; standing and walking are acquired late with equinovarus posturing of the ankles due to spasticity of the calf muscles.⁶ As the child ages, progressive spasticity of the hip flexors and hamstrings can result in a crouch gait, which makes prolonged walking difficult, thus giving the appearance of neurological deterioration.⁷

An individual with spastic diplegia walks more slowly than an individual in the same conditions but without CP and has more difficulty in performing activities such as walking, running, climbing stairs, etc.⁸ In addition, the capacity of walking deteriorates with age, making all the concerns with strength and mobility relevant to the preservation and improvement of their ability to move.⁸

Functional motricity affected by the limitations of Cerebral Palsy can be improved with early therapeutic intervention such as anaerobic and aerobic exercises and resistance exercises.⁹ Specific exercises with tasks focusing on lower limb strength pattern and on the functional physical performance were used in the CP.¹⁰ Physical exercise facilitates neuroplasticity of brain structures and behavioral responses.¹¹ Children demonstrated functional improvement and maintenance of performance accomplished over time.¹⁰

In order to promote the musculotendinous adaptation, it is necessary an adequate training as well as a duration coherent with the type of structure and the individual to be trained.¹² Resistance training programs are commonly used in the CP rehabilitation.¹³ It is therefore important to evaluate the effectiveness of resistance training and also to verify what are the mechanisms associated to these exercises that can interfere with the motor and muscular abilities of individuals with Cerebral Palsy. Thus, the clarification of such information will be of vital importance to contribute to the strategies of treatment of children and adolescents with motor incapacities related to Cerebral Palsy. In this context, the guiding question of this review would be the effectiveness of resistance training for strength, mobility, coordination and balance in children and adolescents affected by spastic diplegia.

METHODS

This review was duly recorded in the PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) under the identification number of CRD42017076331 and can be accessed online.¹⁴ The study was conducted by two independent

evaluators who performed the search in the databases of PubMed / Medline (1946- Nov 2017), Lilacs (1985- Nov 2017), Scopus (2004- Nov 2017), PEDro 1999 - Nov 2017), CINAHL (1989 - Nov 2017) PsychINFO (1965 - Nov 2017), Web of Science (1900 - Nov 2017) in September / October / November of 2017 in the above mentioned electronic databases and a third evaluator was consulted in cases of disagreement. The study selected randomized clinical trials using Boolean operators "AND" and "OR" in the combination of the MESH descriptors: "Randomized clinical trial", "Cerebral palsy", "Resistance Training", "Locomotion" or their respective DECS (descriptors. randomized clinical trial, Cerebral Palsy, Resistance training, Locomotor Activity). The combination of the descriptors was (Randomized OR Randomised) AND (clinical trial OR controlled trial) AND (Resistance Training) AND (Cerebral palsy OR Spastic diplegic AND). There was no restriction of year or language of publication of articles.

After the selection was made a combination of the descriptors where the duplicate articles were removed. From this, the evaluators checked the titles and abstracts according to the eligibility criteria. After that, those who fitted these criteria were included for the evaluation of the full text. This review followed the recommendation of PRISMA Statement.¹⁵

Inclusion and exclusion criterion

Randomized clinical trials involving both sexes individuals, children and adolescents with bilateral Cerebral Palsy or presenting Spastic Diplegia were included. If the study did not classify cerebral palsy with spastic diplegia, had no mobility as an outcome, no physical resistance training or presented any other methodological design other than a randomized clinical trial, the study was excluded. The included studies presented several types of physical resistance training performed in children with spastic diplegia type cerebral palsy. To be included the study should report as primary outcome, the locomotion, and as secondary outcome strength, balance, coordination, gross motor function, gait, functional independence, training time, load, periodization, time of functional capacity analysis, speed.

Data extraction

Information extraction was done independently by the two evaluators standardization: PEDro Scale, sampling, Intervention (resistance training), training frequency and volume, and Result as shown in table 1.

Analysis of risk bias

The quality of the articles was evaluated using PEDro Scale (Physiotherapy Evidence Database), that was developed to help users of this database to identify studies which are more likely to have greater internal validity as well as those that have statistical information which adequately guide clinical decision-making.¹⁶

Each of the selected articles is scored in a scale ranging from 0 to 10. Two independent evaluators verified the risk of bias and a third-party evaluator independently verified any divergence between the two. According to that scale, the score was only reached when a criterion was satisfactorily met. If it was not met, this criterion did not receive any score.¹⁶

PEDro Scale presents the reliability of most of the items from moderate to high by the Kappa index, which is an interobserver index and measures the degree of agreement only by chance ranged from 0.40 to 0.73, with an average of 0.58. Total PEDro score has a moderate: ICC = 0.54 (95% CI: 0.39 ± 0.71). These reliability coefficients refer to judgments made by a single evaluator. In order to avoid the possibility of error, the studies are evaluated by 2 evaluators and when there is no consensus among these, the study is evaluated by a third evaluator.¹⁶

RESULTS

Search results

After a first search with the combinations of descriptors selected, 158 articles were selected. After the exclusion of the duplicate articles, and analysis of the title and abstracts, there were 43 articles remaining to full assessment for eligibility. Finally, 24 articles were excluded and 19 articles obeyed the eligibility criteria. Figure 1 shows the flowchart of the research that shows how this selection was performed.

Study score and classification

Of the 19 trials selected for this review, 13 were classified according to the PEDro Scale with quality evaluation at 6, 7 and 8/10. The other 10 studies were rated on 4/10 and 5/10 (Table 1), all based on the 11 items on the scale.

Population

The population of interest was of children with spastic diplegia who underwent resistance training, but in two studies, the sample population ranged from 4 to 18 years, and in two studies the authors included a population above 18 years of age (Table 2). Therefore, the included studies showed heterogeneities regarding the age groups used.

Characteristics of Physical Training of Resistance in Spastic Diplegia

Six treatment studies used the Sit to Stand with weight-bearing vest, according to the repetition of the exercise. One article involved treadmill, cycle ergometer and / or elliptical training. Six others involved the use of loads from stations or equipment, where the most used was the Leg-Press. And a number of eleven used functional exercises or isolated strengthening with weights in lower extremity (Table 2).

Training Volume and Frequency

There was a predominance of 6 weeks of training in 8 studies. Four other studies recommended 8 weeks of training. Regarding the frequency of training, in 12 studies they recommended training, 3 times a week and in 7 studies, they used 3 series with an amount of 8 to 15 repetitions. Training volume and frequency varied in the studies according to the age of the children and type of exercise chosen in the study (Table 1).

Outcome measures

Twelve studies out of the nineteen articles selected in this review claim that resistance training results in improved locomotion, specifically gait, mobility, and improved gross motor function that assesses standing, walking, jumping and running.^{9,10,17-30} Resistance exercises contribute to improve the movement of the child with spastic diplegia.^{9,10,17-30}, according to the assessment through tests such as the GMFM, the 10MWM and the TUG.^{18,21,25,28-32} In ten studies, the most used features in the evaluation of children and adolescents locomotion carried out in the selected clinical trials were the scale GMFM (*Gross Motor Function Measurement*), TUG (*Timed up and Go*) and 10MWT, beyond (*Ten Meters Walk Test*) beside dynamometry for force measurement and image analysis, and analysis of images from software and devices such as ultrasound and Biodex System 4 Pro dynamometer, where the evaluated outcomes were detected (Table 2).^{21,33}

As for gains in locomotion, it was seen with improved walking speed ^{21,23}, improved kinematics gait in cadence and step length^{24,25,31,32} and improved functional mobility. ^{10,18,22,29}

Clinical trials conducted in children and adolescents with spastic diplegia showed significant improvement in mobility through resisted exercises for lower limbs. Strength improvement was reported in 11 articles as a preponderant factor to improve locomotion after exercise. However, in 12 articles, this occurrence was not accompanied by an improvement in walking speed (Table 2).

DISCUSSION

This is the first review involving children and adolescents with a spastic diplegia, with gains de locomotion, involving speed, walking, gross motor function and gains of strength. Then it can be seen that resistance training improves the losses caused by spastic diplegia. In this review, the effects of resistance training in children with spastic diplegia, where in the end, what predominated was the improvement of the locomotion of the lower extremity. ^{10,18,19,21,22,24,28,29,31,32} Secondary outcomes such as strength, coordination and walking were also improved. ^{10,19,22–24,27,28,30,33,34}

Improvement in locomotion and strength were possible to be demonstrated with statistical relevance, which reiterates the need to use this type of training in children and adolescents with spastic diplegia. However, the review of the literature has shown that there is no standardization in the selected clinical trials in the aspects that involve the types of resistance training exercises, periodization and even the evaluation of the gains in the experimental groups. The inconsistency of the design of the training programs comes from the great variability of the types of exercises used, the numerous instruments used to evaluate the outcomes in a population and the wide age range verified in the selected studies. The resistance training options were adapted according to the age of the children and adolescents and included from exercises using machines such as weight stations, cycle ergometer, elliptical, Leg-Press to functional exercises such as sit and stand, jumps, steps in order to work on muscles in isolation or in a chain, with or without individual applied load. ^{23,24,33}

The use of functional exercises, for example, provided a statistically significant improvement in strength of the hip abductors and dorsiflexors and plantar flexors with *p* between 0.018 to 0.042, reflected in the TUG, dynamometry and anticipatory movements of the gait reflecting in mobility, since there was improvement in distance

jump and seated throw, with p of 0.024 and 0.025 respectively.³³ Strength improvement is also a common point among these findings.^{19,25–28,30,31,33,34} Even in the studies with smaller sample, for example, with six individuals, strength improvement was achieved with the possibility of maintaining the function.²⁵ Studies that included a greater number of individuals, 51 individuals, also demonstrated a positive result for strength gain, even if directed to lower extremity.²⁶

The training of isolated muscles, such as knee extensors and hip abductors, showed that with specific exercises there was an improvement in muscle strength.^{26,27,35} The calcaneal lifting in plantar flexion was considered an important intervention for those individuals with cerebral palsy, who are community ambulators, and can be easily performed.²⁵

The predominant duration of six weeks shows an improvement in the motor scale, but it can not be considered representative of this population because the studies work with different sample sizes, and in some cases with a quite reduced population.^{25,36} However, the effectiveness of training in the motor development of patients with cerebral palsy is present in other durations of the training schemes. Improvements in muscle strength, motor coordination, and gait have also been found in 5- and 10-week training as well as within a maximum of 12 months of training.^{10,18,21} This record shows that regardless of duration, from 5 weeks to 12 months, training is an important therapeutic tool for motor dysfunctions associated with cerebral palsy. The training with maximum repetition from 20% to 50% is also cited with a good response in the improvement of muscle strength of the lower extremity.^{25,27–30}

The therapeutical approach with resistance carried out in the clinical trials researched provided a change in the motor function of children who participated in the experimental groups when compared to the control group. Even with variations in type and periodization of training. This reinforces the need to apply this type of work in the treatment plans offered to individuals with this kind of CP as they offer, in view of their varied clinical condition, a good motor prognostic. Damiano et al.²³ found that children with cerebral palsy had increased speed on the ergometer and elliptic cycle after 12 weeks of treatment, although their parents did not notice an improvement in day-to-day functional mobility. Scholtes et al.^{26,27} reported that their results regarding mobility were inconclusive in their research, because although the training protocol was relevant to the walk, considering that it improved the extensor strength of the legs, it was done in an unspecific way, which may have contributed to limiting effectiveness.

That limitation does not imply that the result wasn't reached. Improvement in mobility and locomotion is undeniable. This is reinforced by 12 out of the 19 articles in this review. Limitations regarding training standardization to mobility and strength gain exist but they did not hinder alterations to the motor function. The lack of standardization occurs because clinical trials appear as non-controlled in several studies. That happens due to various reasons among them the fact that the kind of public approached is composed of children and adolescents.^{10,18,30} The need for a standardized approach is necessary to facilitate the application of the proposed protocol, since the preparation of a friendly training can attract part of the patients, depending on the environment and the type of training prescribed, since they can be consulted positively in self-perception questionnaires.^{19,36} Even with differences in the ages of the individuals evaluated in the articles, three studies studied subjects with averages of close ages, such as 8 years and 5 months, 9 years and 8 months and 12 years and 1 month.^{13,18,34} These authors reported improvement in muscle strength evidencing that there is no controversy in the effectiveness of training when the ages of the study population are controlled. One of the selected articles that did not demonstrate a significant improvement of the motor functions after the resistance training, made use of a heterogenous population regarding the age of individuals between 5 and 17 years.²³

Some of these authors reported that this type of patient brings difficulties to the blinding of the research process both for evaluators and patients. Due to that, many a time the training group is more encouraged than the control group.^{10,18,30} That can also be seen on table 1, from the criteria of PEDro Scale, where items, specially items 5 and 6, are almost all negatively evaluated without blinding from evaluators or therapists. Besides that, there are reports of pain due to the resistance training offered.¹⁷

The good execution of exercises and the adequate randomization^{19,23} facilitates good results. This contributes to the efficacy verification of the proposed training. The extension of the period of observation of the activity is also a recurrent question in the studies²⁹ as there is a need to increase the follow-up time in order to certify of the gains obtained in this type of training. The function was considered an important objective in the proposed interventions and guided tasks are, thus, better adapted and easily repeated.¹⁰

Because each child has a different form of palsy it is necessary to adopt individual plans to obtain better results considering that various muscles involved in the spastic diplegia are difficult to be worked in isolation which reinforces the need of personalization.²² Thus, the collection of clinical trials with varied samples of children and adolescents with spastic diplegia and their different characteristics and degrees of commitment, submitted to different evaluations and diverse resistance training brought positive answers concerning strength and mobility although not representative of such a different populational group.

Strengths and weaknesses of this review

To our knowledge, no systematic review was conducted evaluating the effects of resistance training in children and adolescents with spastic diplegia. The main limitation of this review was the heterogeneity among the included studies. For example, it was not possible to conduct a meta-analysis because of differences in age groups, differences in training approaches, as well as lack of standard for volume and frequency. However, this limitation does not preclude the observation of the improvement motor after the training period children with cerebral palsy from most of the selected studies.

Due to the clinical differences presented by individuals, standardization may be a factor that hinders the process of adherence to training. The generalization of these findings for a whole population of children and adolescents with diplegia would limit the individual condition of each child and the gains achieved by each one. In view of this, this review alerts the need for a careful prescription of resisted physical exercises in children and adolescents with spastic diplegia, although the articles included in this study did not report any adverse effects. This implies the need for further studies to evaluate the importance of training on motor functions in children with cerebral palsy. This review encourages such studies as evidence of the efficacy of this intervention on motor performance in these individuals.

It was verified in this review the improvement of lower extremity strength, mobility and physical function in most part of the studies as well as improvement in coordination, balance and gait. However, there is no standardization in resistance training nor in the evaluation of this training in groups in which this protocol is submitted. Besides, there is limited recent literature addressing this topic. Even though the improvement of strength has been observed, as well as the improvement of the mobility, the measurement is somewhat compromised in view of the difficulty in the

blindness of the research and randomization, and standardization of resistance training offered to spastic diplegic. However, it is clear that tasks that involve resistance physical training, when properly oriented and well executed, achieve the expected result, promoting increased muscle strength and mobility.

REFERENCES

1. NICE. Cerebral palsy in under 25s: assessment and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 2]. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng62
2. Degerstedt F, Wiklund M, Enberg B. Physiotherapeutic interventions and physical activity for children in Northern Sweden with cerebral palsy: a register study from equity and gender perspectives. *Glob Health Action* [Internet]. 2017 Jan 27 [cited 2019 Feb 1];10(sup2):1272236. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28219314>
3. Sanger TD, Delgado MR, Gaebler-Spira D, Hallett M, Mink JW, Task Force on Childhood Motor Disorders. Classification and definition of disorders causing hypertonia in childhood. *Pediatrics* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2019 Feb 2];111(1):e89-97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12509602>
4. Pons R, Vanezis A, Skouteli H, Papavasiliou A, Tziomaki M, Syrengelas D, et al. Upper Limb Function, Kinematic Analysis, and Dystonia Assessment in Children With Spastic Diplegic Cerebral Palsy and Periventricular Leukomalacia. *J Child Neurol* [Internet]. 2017 Oct 4 [cited 2019 Feb 2];32(11):936–41. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073817722451>
5. Huntsman R, Lemire E, Norton J, Dzus A, Blakley P, Hasal S. The differential diagnosis of spastic diplegia. *Arch Dis Child* [Internet]. 2015 May [cited 2019 Feb 2];100(5):500–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25700542>
6. Rodda J, Graham HK. Classification of gait patterns in spastic hemiplegia and spastic diplegia: a basis for a management algorithm. *Eur J Neurol* [Internet]. 2001 Nov [cited 2019 Feb 2];8 Suppl 5:98–108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11851738>
7. Yokochi K. Gait patterns in children with spastic diplegia and periventricular leukomalacia. *Brain Dev* [Internet]. 2001 Mar [cited 2019 Feb 2];23(1):34–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11226727>
8. Taylor NF, Dodd KJ, Baker RJ, Willoughby K, Thomason P, Graham HK. Progressive resistance training and mobility-related function in young people with cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2019 Feb 2];55(9):806–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23789741>
9. Ravi DK, Kumar N, Singhi P. Effectiveness of virtual reality rehabilitation for children and adolescents with cerebral palsy: an updated evidence-based systematic review. *Physiotherapy* [Internet]. 2017 Sep [cited 2019 Feb 2];103(3):245–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28109566>
10. Salem Y, Godwin EM. Effects of task-oriented training on mobility function in children with cerebral palsy. *NeuroRehabilitation* [Internet]. 2009 [cited 2019 Feb 2];24(4):307–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597267>

11. Kolb B, Whishaw IQ. BRAIN PLASTICITY AND BEHAVIOR. *Annu Rev Psychol* [Internet]. 1998 Feb 28 [cited 2019 Feb 2];49(1):43–64. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.psych.49.1.43>
12. Ryan JM, Theis N, Kilbride C, Baltzopoulos V, Waugh C, Shortland A, et al. Strength Training for Adolescents with cerebral palsy (STAR): study protocol of a randomised controlled trial to determine the feasibility, acceptability and efficacy of resistance training for adolescents with cerebral palsy. *BMJ Open* [Internet]. 2016 Oct 4 [cited 2019 Feb 2];6(10):e012839. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27707836>
13. Dodd KJ, Taylor NF, Damiano DL. A systematic review of the effectiveness of strength-training programs for people with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2002 Aug [cited 2019 Feb 2];83(8):1157–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12161840>
14. Monteiro LM, Visco VB, Dos Santos, JA, Lacerda DC, Castro RM TA. Effect of physical resistance training on the locomotion of individuals with spastic diplegic cerebral palsy. [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 2]. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=76331
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Grp P. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement (Reprinted from *Annals of Internal Medicine*). *Phys Ther*. 2009;89(9):873–80.
16. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro Scale for Rating Quality of Randomized Controlled Trials. *Phys Ther* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2019 Feb 2];83(8):713–21. Available from: <https://academic.oup.com/ptj/article/83/8/713/2805287/Reliability-of-the-PEDro-Scale-for-Rating-Quality>
17. Ahlborg L, Andersson C, Julin P. WHOLE-BODY VIBRATION TRAINING COMPARED WITH RESISTANCE TRAINING: EFFECT ON SPASTICITY, MUSCLE STRENGTH AND MOTOR PERFORMANCE IN ADULTS WITH CEREBRAL PALSY. *J Rehabil Med* [Internet]. 2006 Sep 1 [cited 2019 Feb 2];38(5):302–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931460>
18. Pamela Thomason RBKDNTPSRWHKG. Single-event Multilevel Surgery in Children with Spastic Diplegia: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J Bone & Joints Br* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2019 Feb 2];93(5):451–60. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00004623-201103020-00006>
19. Unger M, Faure M, Frieg A. Strength training in adolescent learners with cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* [Internet]. 2006 Jun [cited 2019 Feb 2];20(6):469–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16892929>
20. Bania TA, Dodd KJ, Baker RJ, Graham HK, Taylor NF. The effects of progressive resistance training on daily physical activity in young people with cerebral palsy: a randomised controlled trial. *Disabil Rehabil* [Internet]. 2016 Mar 26 [cited 2019 Feb 2];38(7):620–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26056856>
21. Moreau NG, Holthaus K, Marlow N. Differential Adaptations of Muscle Architecture to High-Velocity Versus Traditional Strength Training in Cerebral Palsy. *Neurorehabil Neural Repair* [Internet]. 2013 May 4 [cited 2019 Feb 2];27(4):325–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23292847>
22. Eek MN, Tranberg R, Zügner R, Alkema K, Beckung E. Muscle strength training to improve gait function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2008 Oct [cited 2019 Feb 2];50(10):759–64. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18834389>
23. Damiano DL, Stanley CJ, Ohlrich L, Alter KE. Task-Specific and Functional Effects of Speed-Focused Elliptical or Motor-Assisted Cycle Training in Children With Bilateral Cerebral Palsy: Randomized Clinical Trial. *Neurorehabil Neural Repair* [Internet]. 2017 Aug 8 [cited 2019 Feb 2];31(8):736–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28691601>
 24. Kusumoto Y, Nitta O, Takaki K. Impact of loaded sit-to-stand exercises at different speeds on the physiological cost of walking in children with spastic diplegia: A single-blind randomized clinical trial. *Res Dev Disabil* [Internet]. 2016 Oct [cited 2019 Feb 2];57:85–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27394691>
 25. Jung JW, Her JG, Ko J. Effect of strength training of ankle plantarflexors on selective voluntary motor control, gait parameters, and gross motor function of children with cerebral palsy. *J Phys Ther Sci* [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Feb 2];25(10):1259–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24259771>
 26. Scholtes VA, Becher JG, Janssen-Potten YJ, Dekkers H, Smallenbroek L, Dallmeijer AJ. Effectiveness of functional progressive resistance exercise training on walking ability in children with cerebral palsy: A randomized controlled trial. *Res Dev Disabil* [Internet]. 2012 Jan [cited 2019 Feb 2];33(1):181–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22093663>
 27. Scholtes VA, Becher JG, Comuth A, Dekkers H, Van dijk L, Dallmeijer AJ. Effectiveness of functional progressive resistance exercise strength training on muscle strength and mobility in children with cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2010 Jun [cited 2019 Feb 2];52(6):e107–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20132136>
 28. Wang T-H, Peng Y-C, Chen Y-L, Lu T-W, Liao H-F, Tang P-F, et al. A Home-Based Program Using Patterned Sensory Enhancement Improves Resistance Exercise Effects for Children With Cerebral Palsy. *Neurorehabil Neural Repair* [Internet]. 2013 Oct 10 [cited 2019 Feb 2];27(8):684–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23757295>
 29. Katz-Leurer M, Rotem H, Keren O, Meyer S. The effects of a'home-based'task-oriented exercise programme on motor and balance performance in children with spastic cerebral palsy and severe traumatic brain. *Clin Rehabil* [Internet]. 2009;714–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344441>
 30. Liao H-F, Liu Y-C, Liu W-Y, Lin Y-T. Effectiveness of Loaded Sit-to-Stand Resistance Exercise for Children With Mild Spastic Diplegia: A Randomized Clinical Trial. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2007 Jan [cited 2019 Feb 2];88(1):25–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17207671>
 31. Seniorou M, Thompson N, Harrington M, Theologis T. Recovery of muscle strength following multi-level orthopaedic surgery in diplegic cerebral palsy. *Gait Posture* [Internet]. 2007 Oct [cited 2019 Feb 2];26(4):475–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17855096>
 32. Morton JF, Brownlee M, McFadyen AK. The effects of progressive resistance training for children with cerebral palsy. *Clin Rehabil* [Internet]. 2005 May [cited 2019 Feb 2];19(3):283–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15844441>

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15859529>
33. Auld ML, Johnston LM. "Strong and steady": a community-based strength and balance exercise group for children with cerebral palsy. *Disabil Rehabil* [Internet]. 2014 Dec 24 [cited 2019 Feb 2];36(24):2065–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24564328>
 34. Williams SA, Elliott C, Valentine J, Gubbay A, Shipman P, Reid S. Combining strength training and botulinum neurotoxin intervention in children with cerebral palsy: the impact on muscle morphology and strength. *Disabil Rehabil* [Internet]. 2013 Apr 28 [cited 2019 Feb 2];35(7):596–605. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22928803>
 35. Steele KM, van der Krogt MM, Schwartz MH, Delp SL. How much muscle strength is required to walk in a crouch gait? *J Biomech* [Internet]. 2012 Oct 11 [cited 2019 Feb 2];45(15):2564–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22959837>
 36. Dodd KJ, Taylor NF, Graham HK. Strength Training Can Have Unexpected Effects on the Self-Concept of Children with Cerebral Palsy. *Pediatr Phys Ther* [Internet]. 2004 [cited 2019 Feb 2];16(2):99–105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17057534>

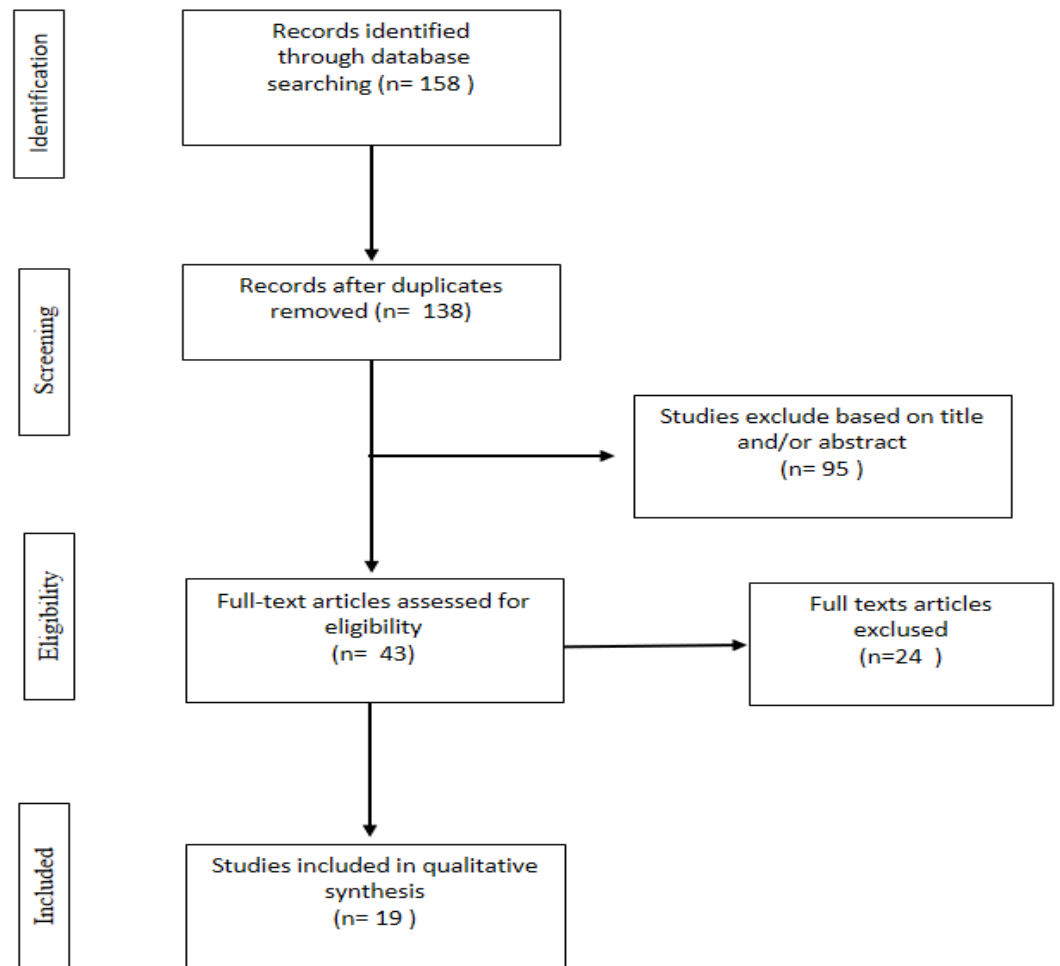


Figure 1: Article selection flowchart.

Authors/year	PEDRO SCALE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Damiano et al. (2017). ²³	5/10	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+
Kusumoto, Nittab, Takaki (2016). ²⁴	7/10	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+
Auld, Johnston (2014). ³³	4/10	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Moreau, Holthaus, Marlow (2013). ²¹	8/10	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+
Jung, Her, Jooyeon (2013). ²⁵	4/10	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+
Wang (2013). ²⁸	8/10	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+
Scholtes (2012). ²⁶	8/10	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
Williams et al. (2013). ³⁴	7/10	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+
Steele et al. (2012). ³⁵	4/10	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-
Thomason et al. (2011). ¹⁸	7/10	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+
Scholtes et al. (2010). ²⁷	8/10	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
Katz-Leurer et al. (2009). ²⁹	5/10	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+
Salem, Godwin (2009). ¹⁰	8/10	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+
Eek et al. (2008). ²²	5/10	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+
Liao et al. (2007). ³⁰	5/10	+	+	-	+	-	-	+	+	-	+	-
Seniorou et al. (2007). ³¹	4/10	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-
Unger, Faure, Frieg (2006). ¹⁹	4/10	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-
Morton, Brownlee, Mcfadyen, (2005). ³²	7/10	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-
Dodd et al. (2004). ³⁶	5/10	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	-

Table: 1. "Were the eligibility criteria specified? 2. Subjects were randomly assigned to groups (in a cross-over study, subjects were randomly placed in groups according to treatment received); 3. Was the subject allocation secret? 4. Initially, were the groups similar in terms of the most important prognostic indicators ?; 5. Did all subjects blindly participate in the study ?; 6. Did all the therapists who administered the therapy do it blindly ?; 7. Did all the evaluators who measured at least one key result do so blindly ?; 8. Were measurements of at least one key result obtained in more than 85% of the subjects initially distributed by the groups ?; 9. Did all subjects from which outcome

measures submitted receive the treatment or control condition according to the allocation or, where this was not the case, were the data analyzed for at least one of the key outcomes by "Intention to treat" ?; 10. Were the results of inter-group statistical comparisons described for at least one key outcome ?; 11. Does the study present both precision measures and measures of variability for at least one key outcome? "Criterion 1) regarding the external validity (or" applicability "of the clinical trial or "potential of generalization") was maintained so that the Delphi list is complete, but this criterion will not be used to calculate the PEDro score presented at the PEDro web address; (+) YES (-) NO

Author(s)/ Year	Subjects	Intervention	Frequency and volume	Evaluation	Outcomes
Damiano et al. (2017)	27 children (8 men, 19 women), 5-17,6 years old, GMFCS I-III.	Ergometer and elliptic cycle, increased resistance when speed was reached.	5 x per week, 20 min, 12 weeks.	5 cycles of each condition, with images recorded on camera SCALE (0-10), PEDI-CAT self core; Mobility domains.	Improvement of speed in elliptic. Nothing changed in physical function according to parents.(functional mobility)
Kusumoto, Nittab, Takaki (2016)	16 children from 12 to 18 years old, GMFCS I a III.	Sit to stand with load in backpack, 3 to 4 times with light to moderate load starting with load 30% of participant. Evolving with 1 to 4kg, with breaks of 2s each lifting.	4 times a day, 3-4 x per week, 6 weeks.	SCALE, 6MWD; PCI.	Improve walking endurance, coordination and musculoskeletal with slow STS.

Auld, Johnston (2014).	Children between 8-15 years old GMFCS I ou II.	Training intervention of strength and balance obtained with a gym group based in four stations.	2-3 Series of 10 repetitions per week, per 8 weeks	Muscle strength dynamometry, Seated throw; Distance jump; Vertical jump and Lateral step-up test, Dynamic and static balance (The Lateral Reach and Forward Reach, The "Balance" Domain of the Bruininks–Oseretsky Test of Motor Proficiency–Version 2, TUG.	There was a significant increase in muscle strength of hips and ankles, improvement in balance in functional strength activities as well as anticipated postural adjustments and static and dynamic balance after intervention.
Moreau, Holthaus, Marlow (2013)	16 persons, from 8 to 20 years old, GMFCS I, II e III.	After warming up, each participant did 3 to 5 submaxim efforts followed by 6 set of 5 concentric contractions of maximum effort of knee extension by a Biodex System 4 Pro Dynamometer.	6 series of 5 repetitions 3 x per week from 8 a 10 per week	Ultrasound images. Biodex System 4 Pro dynamometer. The 10-meter walk test, TUG.	Speed training is equally effective in improvement of isokinetic strength of knee extensors. However, improvement of performance and gait the training of speed is more effective.

Jung, Her, Jooyeon (2013)	6 children (1 boy and 5 girls), between 4 and 10 years old. GMFCS I.	Heel lifting with progressive resistance training on flexorplantar of ankle during load with vest of 20% of 1 maximum repetition for 1 st and 2 nd series of exercises. When child was able to perform the complete set of tasks, a load of 50% of 1RM was applied to the vest.	3-5 séries, from 8 to 12 repetitions, 3 x per week, 30 min, 6 weeks.	EMG, Eletrical walk way system, GMFM-88, dynamometer hand held.	Increase in muscle strength of plantar flexors, changes according to GMFM-88, were not significant, gait improvement
Wang (2013)	36 children, from 5 to 13 years old; GMFCS I-III.	STS with vest loaded, 3 series: 1 st to 3 rd series with 20% load of 1-RM of STS, while 2 nd serie used 50% of 1-RM and repeated until the child was tired. With the use of music, the children performed 6 repetitions of sit to stand, with a load in 50% 1-RM.	3 x per week, 10 repetitions, 6 weeks.	GMFM e PEDI	Resistant training with or without music improved mobility. Muscle strength of lower extremity improved significantly after STS exercises with load and music.

Scholtes (2012)	11 children, between ages 6 to 13 years old GMFCS I-III.	Training consisted of one exercise of Leg-press adapted to children and 3 functional exercises (sit to stand, step-up lateral, knee lifting), vest with load. Intensity increased progressively.	3 x per week, 8 repetitions, 45 to 60 minutes, 12 weeks.	10MWT, CAPE	1MFWT, TST,	Significant improvement in isometric muscle strength in knee extensors, hip abductors. No significant improvement on gait.
Williams et al. (2013).	15 children (10 boys and 5 girls), average age 8 years and 5 months, GMFCS I-II.	The strengthening exercises were progressive with repetitions and increasing load as the child's strength increased. Training done with manual and Theraband resistance. Establishment of the base force with ankle weights, increasing in number of repetitions and then loading.	3 x per week, 3 series, in 10 weeks.	SCALE, Ashworth, Biodex System-3 dynamometer, Magnetic Resonance Imaging.		Improvement in the strength of knee extensors after 6 months and increased strength of gastrocnemius / tibialis anterior combined with botulinum toxin.

Steele et al. (2012).	9 children, 6 with diplegia espástica.	They walked with varying degrees of severity and then muscle weakness was simulated by reducing the maximum isometric strength of each muscle group until the gait of each muscle was no longer reproduced. Individuals with CP walked in a crouched gait and had a minimum angle of knee flexion during a position greater than 15 ° and a maximum angle of ankle dorsiflexion greater than 5 °.	Walking in a crouch gait.	Biomechanical simulation software	The strength of the knee extensor increased with the squat intensity and the hip abductor was reduced in the moderate squat gait. The force of plantar flexion of the ankle was reduced in light squatting.
Thomason et al. (2011).	19 children (12 boys and 7 girls), mean age of 9 years and 8 months.	Exercises to strengthen the major muscle groups of lower extremity. Bilateral jumps on the edge of a step, semi-bilateral squats using a large inflatable ball, ups in a small portable step. The training load was adjusted by adding free weights to a backpack used by the participant.	3 x per week, 3 sets of each exercise, 8-10 repetitions, 12 months	GMFM-66, GPS, GGI, FM, CHQ, TSUP, evaluation by Camera.	Increase in the physical function domain of the GMFM for both groups improved standing time.

Scholtes et al. (2010)	51 children (29 boys and 22 girls), 6-13 years old, GMFCS III.	The training consisted of a leg press exercise adapted for children and 3 functional exercises (sit-to-stand, side step-up, knee lift), loaded with a weight vest. Intensity increased progressively.	3 x per week, 8 reps, 45 to 60 minutes, 12 weeks	GMFM-66, STS, LSU, dynamometer.	Increased isometric muscle strength of knee extensors and hip abductor, but is inconclusive as to mobility.
Katz-Leurer et al. (2009)	20 children, 10 with PC (7 boys and 3 girls), 7-13 years old, GMFCS I.	Exercises based on home-built tasks: sit-to-stand and step-up with each leg in forward and sideways directions. 5 prescribed exercises to do at home. Repeats during the first 2 weeks were fixed at 50% of the estimated maximum performance during the 1 st measurement session and up to 75% from the 3rd week.	5 x per week, 3 sessions of 1 min, for each exercise, 6 weeks	TUG, 10MWT	Improves performance and are able to track training programs specific to local, short and intensive tasks.

Salem, Godwin (2009)	10 individuals, aged 4-12 years old, GMFCS I-III.	Tasks oriented similar to the activities you do at home, walking, sit-to-walk transitions and climbing stairs. Difficulty and repetition of exercises were individualized for each child. The exercises were progressing with increasing number of repetitions and increasing difficulty.	2 x per week, 5 weeks.	GMFM, TUG	Significant improvements in gross motor function in walking and walking and functional mobility in the experimental group.
Eek et al. (2008)	16 children, ages 10 to 15 years old and levels of GMFCS I and II.	Training with 1st easy series, 2nd medium and 3rd heavy (10 RM). Handle weights for medium and heavy series, adjustable elastic bands. Resistance increased during the training period and each child performed their individual strength training programs.	3 x per week, 3 sets, 10 replicates, 1 h and 30 min, 8 weeks.	ROM, dynamometer, análise 3D da marcha, GMFM,	Increased muscle strength, and improved gross function, with consequent mobility in children with CP.

Liao et al. (2007).	20 children (12 boys, 8 girls, between 5-12 years old, GMFCS I or II.	STS charged (load previously tested on a day of the week). STS with a body vest with 20% loading of 1-RM STS, initially, repeated by 10 times; then this load was incremented with 50% of 1-RM STS repeatedly non-stop until fatigue. Between the steps the child rested 2-3 min.	3 x per week, and 3 sets, 10 replicates, 20-30 min, 6 weeks.	GMFM-88, manual tester, 10MWT, maximum knee extensor strength, maximum load of the loaded STS test, PCI.	Nicholas	Improvement of basic motor skills, functional muscle strength and handling efficiency.
Seniorou et al. (2007).	21 children, 7-16 years old, GMFCS I-III.	The exercises of progressive resistance using free weights. Weight was determined using a maximum of 10 repetitions for each muscle group and reassessment and incremental weight gain were dictated by the child's progress.	3 x per week for 3 sets, 10 reps for each muscle group, 6 weeks.	10MWT, analyse 3D gait, GMFM 88		Significant improvement in muscle strength, gait and function after post-operative strength training

Unger, Faure, Frieg (2006)	31 individuals (19 men, 12 women) 13-18 years old.	Circuit with previous heating, where as soon as the number of repetitions were reached, the resistance was increased and the repetitions decreased. Body weight, free weights, elastic bands that provided resistance were used.	1-3x per week, 3 sets, 12 replicates for 8 weeks, 40-80 min	3D analysis gait, self-perception questionnaire	Improvement of gait and body perception
Morton, Brownlee, Mcfadyen,(2005)	8 individuals (5 boys and 4 girls), 5-12 years old.	Free weight training linked to the ankles. Alternate members to reduce the effect of the order. The weight of the training was 65% of the average value of the maximum isometric muscular strength for each individual.	3 x per week, 6 weeks.	10MWT,GMFM, Resistance to passive stretch, myometer	Parameters of GMFM increased (standing, walking, running, jumping). Increased cadence and step length.

Dodd et al. (2004).	17 children (8 boys, 9 girls); mean age 12.1 years old.	With adjusted load, adding free weights to a backpack used by the participant so that the participant could complete the repetitions. Bilateral jumps at the edge of a step, bilateral half-squats using a large inflatable ball, surveys in a portable step.	3 x per week, 3 sets, 8-10 repetitions of each exercise, 6 weeks.	Self-perception questionnaire.	Maximum strength significantly increased within the training group over the six weeks. Improvement of the isometric strength of Lower extremity. Improves self-perception if exercise is done in the gym.
---------------------	---	---	---	--------------------------------	---

Table 2: Data from selected studies

Legend: SCALE (Selective control assessment of the lower extremity GMFCS: GROSS MOTOR FUNCTION CLASSIFICATION SYSTEM; PEDI (Pediatric Evaluation of Disability Inventory); GMFM: Gross Motor Function Measure (PC: Paralisia Cerebral, MMII: membros inferiores; STS: sit-to-stand, LSU: lateral step up; TUG: Time up and go; 10MWT:the timed 10-Meter Walk Test the; 1MFWT:1-Minute Fast Walk Test; TST: Timed Stair Test; CAPE:Children's Assessment of Participation and Enjoyment SCALE: Selective Control Assessment of the Lower Extremity, 6MWD: 6-min walk distance, PCI: Physiological Cost Index,GPS:Gait Profile Score; GGI:Gillette Gait Index. GMFM-66: Gross Motor Function Measure-66;FMS- Functional mobility scale; TSUP: time spent in the upright position, ROM; joints range of motion; CHQ: Child Health Questionnaire.

Apêndice B- ARTIGO ORIGINAL

Resistance training benefits muscle strength, motor coordination and parameters of locomotor activity in an experimental model of Cerebral Palsy.

Luana de Moura MONTEIRO^a, Raul MANHÃES-DE-CASTRO^e, Bárbara Juacy Costa de SANTANA ^c, Glayciele Leandro de ALBUQUERQUE ^a , Debora Kristinni Vieira BARBOSA ^b , Tássia Karin BORBA ^d, José Antonio dos SANTOS ^e, Ana Elisa TOSCANO^d,

^a Programa de Pós- graduação em Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

^b Graduanda em Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

^c Programa de Pós- graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

^d Núcleo de Educação Física e Ciências do Esporte do Centro Acadêmico de Vitória da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

^eDepartamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco

32 páginas de texto e 12 figuras

Ana Elisa Toscano

Department of Nursing, CAV, Federal University of Pernambuco (UFPE) - Rua do Alto do Reservatório s/n, Bela Vista, 55608-680 – Vitória de Santo Antão - PE, Brazil.

Telephone: +55 (081) 35233351. Email: aeltoscano@yahoo.com.br

RESUMO

A paralisia cerebral é uma alteração não progressiva atribuída ao cérebro imaturo, cuja heterogeneidade de sintomas causa prejuízo no desenvolvimento neuropsicomotor. O objetivo deste estudo foi investigar o efeito do treinamento resistido na atividade locomotora, força e coordenação em um modelo experimental de Paralisia Cerebral (PC). Ao nascimento, os filhotes foram submetidos a anóxia no P0 e P1 de vida e posterior restrição sensório-motora (P2 a P28), dividindo-se em Controle (C, n= 25) e Paralisia Cerebral (PC, n= 25). Dos 29 até os 61 dias, os ratos foram adaptados e realizaram treinamento resistido, subdivididos em 4 grupos: Controle (C, n= 12), Paralisia Cerebral (PC n= 12), Treinado (T, n= 13) e Paralisia Cerebral Treinado (PCT, n= 12). O treino consistiu na subida dos animais em uma escada, por 4 semanas, carga progressiva, calculada a partir de um teste de sobrecarga máxima semanal. Todos os grupos foram analisados quanto a parâmetros da atividade locomotora, aos 8, 14, 17, 21, 28 e 62 dias de vida. Aos 14, 17, 62 dias, realizou-se o teste de força e aos 65 dias, fez-se o teste de coordenação motora, através do Rotarod. Os animais, então, foram sacrificados e os músculos sóleo e EDL coletados para posterior pesagem. Na análise da atividade locomotora, aos 62 dias de vida pós-natal, houve aumento da distância percorrida, velocidade média e potência média, bem como aumento no tempo na área 2 e diminuição do tempo na área 3 do campo aberto no grupo T comparado ao grupo C ($p<0,05$). Houve aumento na distância percorrida, potência média, e no tempo na área 1 do campo aberto por parte do grupo PCT comparado ao grupo PC ($p<0,05$), indicando redução da ansiedade, no animal. Houve redução da força muscular do grupo PC comparado ao C, aos 14 e 17 dias de vida pós-natal ($p<0,05$). Aos 65 dias de vida pós-natal, houve diminuição da força muscular no grupo PC comparado ao grupo C e no grupo PCT comparado ao grupo T ($p<0,05$). Houve aumento na força muscular do grupo T comparado ao C e no grupo PCT comparado ao grupo PC ($p<0,05$). A coordenação motora diminuiu no grupo PC comparado ao grupo C e aumentou no grupo PCT comparado ao grupo PC aos 65 dias de vida pós-natal ($p<0,05$). Houve redução no peso dos músculos no grupo PC comparado ao C e no grupo PCT comparado ao T; grupo PC comparado ao C aos 65 dias de vida pós-natal ($p<0,05$). Portanto, o treinamento resistido aumentou parâmetros da atividade locomotora, força e coordenação.

Palavras-chave: Paralisia Cerebral, Atividade Locomotora, Treinamento de resistência, ratos.

INTRODUÇÃO

A PC compreende um grupo de desordens do movimento e da postura que causam limitação funcional e são atribuídas a distúrbios não progressivos que ocorrem no sistema nervoso central fetal ou da criança em desenvolvimento (Bax et al., 2005; Blair; Watson, 2006). A paralisia cerebral (PC) apresenta incidência de 1,2 a 2,3 por 1.000 crianças em idade escolar, sendo considerada a causa mais comum de disfunção motora crônica na infância (Yeargin-Allsopp et al., 2008).

Em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, no entanto, a incidência é maior, pois esses países reúnem condições mais favoráveis à ocorrência de problemas crônicos como a PC. (Himmelmann, 2013) No Brasil, estima-se que a cada 1.000 crianças nascidas vivas, sete são portadoras de PC. Estima-se que cerca de 30.000 a 40.000 novos casos ocorrem por ano (Mancini et al, 2002), mas não há estudos conclusivos a respeito e a incidência, depende do critério diagnóstico de cada estudo. Acredita-se que a incidência elevada seja em virtude da deficiência nos cuidados pré e perinatais.

Esta doença pode estar associada a déficits na percepção somatossensorial e/ou alterações no desenvolvimento normal do sistema somatossensorial (Bax et al, 2005; Wingert et al, 2008). Pacientes com PC exibem aumento dos reflexos, hipertonidade e marcha característica em tesoura, podem apresentar também atrofia e fraqueza muscular (Kriger, 2006). Esses pacientes apresentam inabilidade em controlar as funções motoras devido à redução do número de unidades motoras efetivas, o que leva ao controle muscular anormal (Koman et al., 2004). Isto pode afetar diretamente a capacidade exploratória, o aprendizado e a independência (Jones, 2007).

Há mudanças no comprimento e/ou na estrutura muscular e dos ossos (Novacheck e Gage, 2007), como anormalidades no tamanho das fibras musculares e transição de seus fenótipos de lentas para rápidas, evidências observadas em biópsias de fibras musculares de paciente com PC (Ito et al., 1996; Marbini et al., 2002). Recentemente, foi observado, por nosso grupo de pesquisa que a paralisia cerebral reduz bastante o peso corporal e muscular e diminui parâmetros da atividade locomotora, além de modificar o metabolismo proteico do músculo esquelético em ratos (Silva et al., 2016).

Os períodos iniciais de crescimento e desenvolvimento são conceituados como

períodos críticos do desenvolvimento (Morgane *et al.*, 2002). Os períodos críticos representam períodos de maior vulnerabilidade fisiológica, morfológica e comportamental (Morgane *et al.*, 1993). Todos os processos de desenvolvimento dos sistemas fisiológicos podem exibir períodos críticos cuja duração e importância dependerá das taxas de alterações que acontecem (Morgane *et al.*, 1993).

As modificações do organismo em resposta aos estímulos ambientes são denominadas de plasticidade fenotípica. Nesse sentido, o exercício físico é conhecido por aumentar a plasticidade neuronal e alterar os níveis de transcrição de vários genes, estando relacionado com o aumento da atividade neuronal e da remodelação sináptica (Tong *et al.*, 2001). A atividade física voluntária aumenta a expressão de genes no hipocampo que estão associados com a plasticidade neuronal (Molteni *et al.*, 2002). Além disso, o exercício físico pode regular positivamente os níveis de vários neuropeptídeos e neurotrofinas, tais como a neurotensina, substância P, e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), no hipocampo do rato (Bucinskaite *et al.*, 1996, Kim *et al.*, 2013; Russo-Neustadt *et al.*, 1999). Estudos do nosso grupo de pesquisa revelam que o treinamento físico moderado em esteira atua como um estímulo ambiental positivo ao reverter os danos da desnutrição perinatal sobre a proporção dos tipos de fibras no músculo esquelético (Leandro *et al.*, 2012).

O exercício físico tem se mostrado um estímulo positivo também para a paralisia cerebral. O treinamento físico em esteira por três semanas melhora o comprimento do passo em ratos submetido a um modelo experimental de paralisia cerebral (anóxia perinatal e restrição sensório motora) (Marcuzzo *et al.* 2008). O treinamento físico em esteira por três semanas melhora o tamanho dos motoneurônios em animais submetidos a restrição sensório-motora (Stigger *et al.*, 2011). Além disso, o treino em esteira também foi capaz de reverter a hipomielinização observada na paralisia cerebral experimental (Kim *et al.*, 2014). Outro tipo de treinamento físico que tem despertado interesse é o treinamento de resistência (Campos *et al.* 2002; Kraemer *et al.* 2007; Holm *et al.* 2008).

O treinamento de resistência é um tipo de exercício caracterizado pela aplicação de uma sobrecarga progressiva ao corpo ou segmento corporal (Kraemer *et al.* 2002; Holm *et al.*, 2008). Este tipo de exercício causa hipertrofia muscular e aumento da excitabilidade neural periférica, parâmetros que podem influenciar na locomoção do animal (Aagaard *et al.*, 2002; Hornberger e Farrar 2004). Animais

submetidos a um período de 26 semanas de subida em escada aumentaram a força e a massa dos músculos sóleo e extensor longo dos dedos (Duncan et al. 1998). Em outro estudo que utilizou um protocolo de treinamento de resistência semelhante houve aumento da força e hipertrofia no músculo flexor longo do hálux após apenas oito semanas de treinamento (Hornberger e Farrar, 2004). Estudo realizado por nosso grupo de pesquisa mostrou que o treinamento diário de resistência durante oito semanas aumentou a capacidade máxima de sobrecarga, a força, a potência e a proporção de fibras musculares glicolíticas em ratos (Antonio-Santos et al. 2016).

No entanto, são escassos na literatura, estudos sobre os efeitos do treinamento de resistência em modelo experimental de paralisia cerebral, com ênfase no desenvolvimento do sistema neuro-músculo-esquelético. Diante do exposto, O objetivo deste estudo é avaliar em ratos submetidos a paralisia cerebral (anóxia perinatal e restrição sensório-motora), os efeitos do treinamento físico de resistência sobre a atividade locomotora, a coordenação motora, a força muscular e fibras musculares.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Este estudo utilizou uma amostra não probabilística criada a partir de 30 ratas albinas da linhagem Wistar provenientes do biotério do Departamento de Nutrição, mantidos a temperatura de $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, ciclo claro-escuro de 12/12 horas invertido, e livre acesso à água e alimentação. No dia do nascimento, cada ninhada foi composta pela nutriz e oito ratos neonatos machos (com peso entre 6 e 8 gramas) e quando a descendência excedeu essa quantidade, deu-se preferência aos filhotes machos.

Os filhotes fêmeas compunham a ninhada apenas quando a quantidade de machos não fosse suficiente (ajustando a ninhada para 8 filhotes), não sendo utilizadas nos experimentos e obtenção de resultados. Os filhotes até 28 dias em Controle (C, n=25) e Paralisia Cerebral (PC, n=25). Os filhotes foram mantidos com suas respectivas mães, até os 25 dias de vida pós natal (P25). Nesse dia, os animais foram desmamados e separados em gaiolas individuais (3-4 animais por gaiola). A partir dos 29 dias, quando foi inserida a adaptação ao treinamento, foram distribuídos

aleatoriamente nos grupos experimentais: Controle (C, n=14), Treinado (CT, n=13) Paralisia Cerebral (PC, n=15), Paralisia Cerebral Treinado (PCT, n=16), até o final dos testes experimentais.

A manipulação e os cuidados com os animais seguiram as recomendações da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório/ Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (SBCAL/COBEA) foi aprovado pelo comitê de ética sob protocolo número 0014/2017 (Anexo).

Modelo experimental de Paralisia Cerebral

O modelo foi baseado nos experimentos de Strata et al. (2004), Coq et al. (2008) e Silva et al. (2016), que 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 dia do nascimento (P0) e no dia seguinte (P1). Do P2 ao P28 será feita a restrição sensório-motora durante 16 horas por dia.

Programa de treinamento físico de resistência:

O modelo usado para o treinamento dos ratos foi adaptado de Antonio-Santos et al. (2016). Neste modelo os ratos subiram voluntariamente os degraus de uma escada, a partir de um ponto específico com uma sobrecarga progressiva fixada nas suas caudas, numa distância de 43 cm. A escada utilizada foi adaptada do modelo de Antonio-Santos et al. (2016) que originalmente usava animais mais velhos.

Uma adaptação ao treinamento de resistência durante cinco dias, entre o 29º e 33º dia de vida pós-natal, antes do programa de treinamento ser utilizado, foi feita para que o animal reconhecesse a escada. Nessa adaptação, cada animal foi colocado na escada por 30 s em cada demarcação, a fim de que subisse a escada por 30 s, em cada dia. Dessa forma, no 29º dia, o animal foi colocado por 30 segundos na caixa transparente para reconhecimento, num segundo momento, foi colocado no ponto 1 da escada, por 30 s, depois no ponto 2 da escada, por 30 segundos, em seguida no ponto 3 da escada por mais 30 s e por fim, foi recolocado no ponto 1, e teve 30 s para subir a escada. Em seguida cada animal foi colocado 30º dia e 31º dia, subiu 10 vezes a partir do ponto 1. No 32º dia, cada animal subiu o mesmo número de vezes (10

vezes), a partir do ponto 1, desta vez com o mosquetão amarrado na cauda. No 33º dia, último dia da adaptação, cada animal subiu com o mosquetão e o tubo onde foram colocados os pesos com os quais subiu.

Após a adaptação ao treinamento, houve um dia de descanso do animal. No dia seguinte, foi realizado um teste de sobrecarga máxima, que era feito no início de cada semana de treino, a fim de determinar a carga com a qual o animal deveria subir os degraus da escada e qual carga seria usada a cada semana de treino. Nesse teste de sobrecarga máxima, calculou-se 75% do peso do animal, que foi usada na primeira subida do teste. A partir da segunda subida foram acrescentados 10 g, a cada vez que o animal conseguir subir, com o intervalo de descanso entre as tentativas de 120 segundos. A última carga com a qual o animal conseguiu subir, foi a sobrecarga máxima usada no treinamento durante a semana seguinte. Caso o animal não conseguisse subir 10 vezes, o último peso registrado, foi o da última subida que ele tiver conseguido, sendo considerado desistência, somente quando houvessem 3 falhas consecutivas.

Esse programa de treino de resistência tem como plano 10 subidas por dia, 5 dias/semana, durante 4 semanas, com carga gradualmente acrescida em um aparato feito de mosquetão, elástico e tubo na cauda dos ratos ao longo do tempo. Toda semana de treinamento, iniciou com um descanso para o animal, seguido de um teste de sobrecarga máxima, baseada na pesagem do dia.

As sessões começaram com cargas correspondentes, onde na primeira subida iniciou com carga de 30%. Na segunda subida, carga de 50% e na terceira até décima subida, com carga de 80% da sobrecarga máxima individual, tudo calculado, conforme Antonio-Santos et al. (2016) preconiza em seu estudo. O tempo de descanso entre subidas durante o programa de treinamento foi de 90 segundos. O período de 4 semanas (entre o 34º e 61º dia de vida pós-natal), seguiu o protocolo adaptado de Marcuzzo et al. (2008) que já observa efeitos benéficos em modelo experimental paralisia cerebral, após 3 semanas de exercício físico.

Análise do Peso Corporal

O peso corporal dos filhotes foi verificado ao nascer, no 8º, 14º, 17º, 21º, 28º, 62º e 65º dia de vida pós-natal. Para esta análise foi utilizada uma balança eletrônica digital MARTE® (Modelo ASF11).

Registro e análise da Atividade Locomotora

Os filhotes machos foram avaliados no 8º, 14º, 17º e 21º e 28º, 62º dia de vida pós-natal. Um sistema de monitoramento em campo aberto circular (Ø1m) será usado, delimitado por paredes de 30 cm de altura, com superfícies internas de cor preta e em sua base uma superfície de EVA (etil vinil acetato) também preta, de forma que seja obtido um contraste entre o animal e o campo usado.

Uma câmera digital (VTR® 6638-CCTV System), com um sensor de infravermelho e LED de iluminação, fixada no teto a uma distância de 2,65m do solo e posicionada verticalmente ao centro do campo para filmar o animal enquanto este se movimentar. A câmera apresenta resolução de 420 linhas, velocidade de 1/60 e 1/100 s e sua sensibilidade permite registrar imagens com iluminação mínima de até 0,1 lux. Para as filmagens foi utilizado o software Ulead VideoStudio® (ARAGÃO et al., 2011; SILVA et al., 2016). Os ratos foram posicionados no centro do campo aberto e filmados por um período de 5 minutos cada um. Os parâmetros a serem analisados:

- Distância Real Percorrida (m): Deslocamentos (em metros, m) realizados pelo animal.
- Velocidade Média: Relação do deslocamento pelo tempo em que o animal movimentou. Fórmula: $VM = \Delta S / \Delta T$, Onde VM = Velocidade Média (metros por segundo, m/s), ΔS = deslocamento total (m) e ΔT = tempo total de análise – tempo de parada (s);
- Gasto de Energia: Gasto de energia do animal pelo movimento realizado. Fórmula: $E = (mV^2)/2$, onde E = Energia (Joules, J), m = massa do animal (gramas, g) e V = Velocidade do animal (m/s);
- Potência Média: potência produzida durante o período de deslocamento. Fórmula: $PM = mV^2/2\Delta T$, Onde PM = Potência Média (miliwatts, mw), m =

massa do animal (g), V = velocidade média (m/s) e ΔT = tempo total de análise – tempo de parada (s);

- Número de paradas: Número total de paradas realizadas pelo animal dentro do campo no período de avaliação;
- Período de tempo que o animal permanecer parado durante o registro (s);
- Relação de tempo total parado/Número de Paradas (s);
- Tempo nas áreas 1, 2 e 3 (s): O campo foi subdividido em 3 áreas circulares, sendo a área 1 a central, a área 2 a intermediária e a área 3 a periférica (Figura 13), cada área com o mesmo valor de raio (raio total do campo, R , de 50 cm, dividido em 3 partes, r). Para cada área foi realizado um cálculo diferente, sendo:
- Fórmula $A1 = \pi \cdot r^2$, onde π = letra grega “pi”, com valor de 3,14; r = raio da circunferência, de 16,67cm.
- Fórmula $A2 = \pi (R^2 - r^2)$, onde R = Raio do segundo círculo, que equivale a $2r$.
- Fórmula $A3 = \pi (R^2 - R1^2)$, onde R = Raio do campo.

Estudo da força muscular

Os animais foram suspensos em um cabo de aço revestido (com 3 milímetros de diâmetro), distante 1 metro do chão, tendo que ficar agarrado pelos membros anteriores por um tempo limite de 60 segundos. Uma bandeja de espuma foi colocada sob o aparato para amortecer as quedas. Foram registrados a latência de queda (s) que o animal permanecia preso ao apoio. Foi realizado 1 teste por dia durante aos 14, 17 e 65 dias de vida pós-natal.

Estudo da coordenação motora:

Os animais foram colocados em uma haste texturizada (Rotarod) de 60 mm de diâmetro e 75mm de comprimento, em rotação, a uma velocidade de 25 rpm, aos 65 dias de vida. Eles permaneceram em rotação no máximo 7 minutos com descanso de 15 minutos entre os testes, sendo a partir daí registrada a latência de queda. O animal

foi adaptado por 2 minutos com rotação de 10 rpm, 3 dias anteriores, e no dia do teste a adaptação foi realizada com a rotação de 16 rpm, conforme Marques et al. (2014).

Coleta do tecido muscular

No 65º dia pós-natal, os animais foram decapitados, e após isso suas patas posteriores foram dissecadas e os músculos sóleo e extensor longo dos dedos foram imediatamente pesados e congelados após a retirada. A massa (gramas) de cada músculo foi avaliado através de uma balança (MARTE® com precisão de 0,0001 g).

Análise estatística

Foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade dos dados. Após a confirmação da distribuição normal foram feitas as análises estatísticas.

Para os dados de peso corporal dos filhotes, da atividade locomotora e força muscular foi feita uma análise de variância Two-Way com comparações múltiplas (TWRM, Two-Way Repeated Measures), tendo o tempo e os grupos experimentais como fatores. Para analisar o peso corporal, peso muscular, coordenação motora e força muscular aos 65 dias de vida foi feito o teste ANOVA Two-Way, também tendo o tempo e os grupos experimentais como fatores.

O teste *Post Hoc* utilizado em todas as análises foi o teste de Tukey. Os valores estão expressos em Média e Erro Padrão da Média (EPM). Apenas o gráfico de peso corporal das mães foi demonstrado por gráfico de seguimento, sendo os demais dados apresentados em gráfico de colunas. A significância estatística foi considerada com nível crítico de 5% em todos os casos. Os dados foram analisados e os gráficos feitos através do software Prisma® 7.0.

RESULTADOS

Os animais do grupo Paralisia Cerebral diminuíram ($p < 0,05$) o peso aos 21 e 28 dias de vida pós-natal comparado ao grupo Controle (Figura 1). Aos 65 dias de vida pós-natal também houve diminuição ($p < 0,05$) do peso corporal dos animais do grupo Paralisia Cerebral comparado ao grupo Controle (Figura 2).

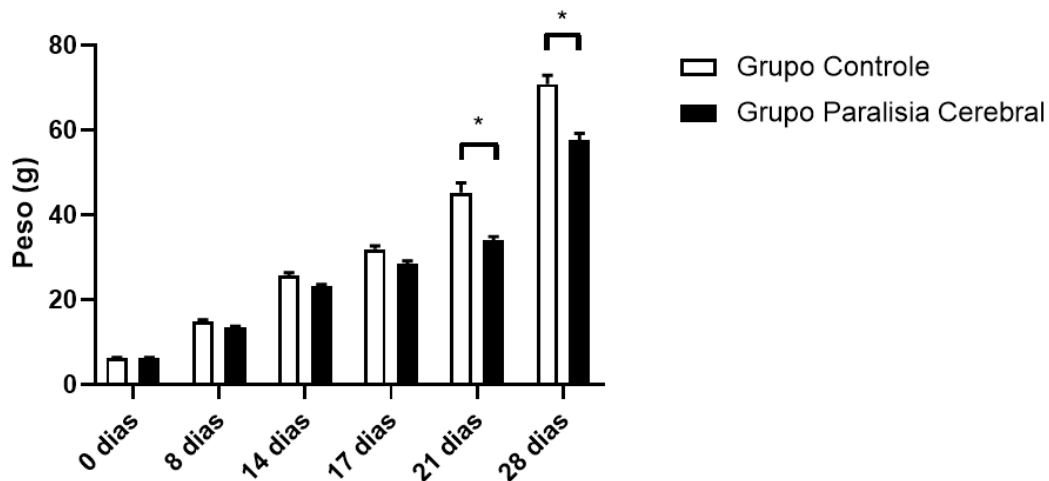


Figura 1: Evolução ponderal dos filhotes machos dos grupos Controle (n=26) e Paralisia Cerebral (n= 30) aos 8, 14, 17, 21 e 28 dias de vida pós-natal. Os dados estão expressos em Média $\pm$ EPM. ANOVA One-Way RM; Teste de Tukey. * $p < 0,05$.

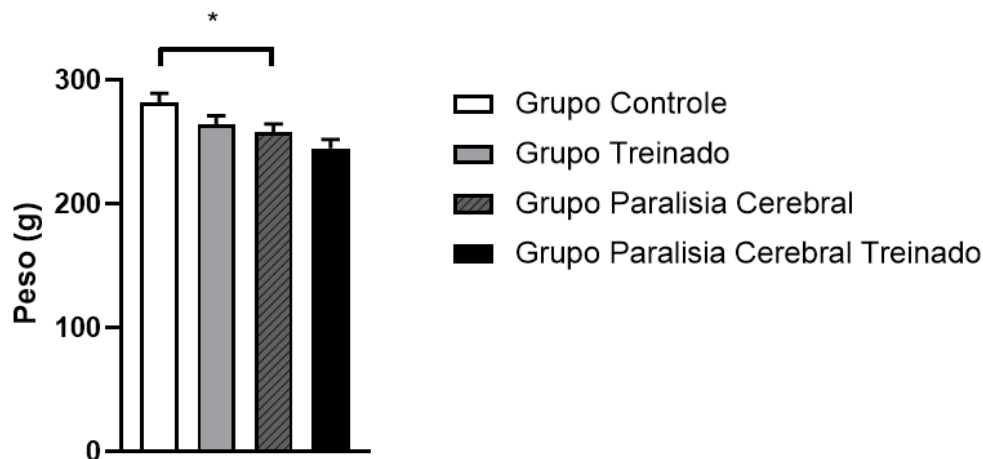


Figura 2: Peso Corporal (gramas) dos filhotes machos aos 65 dias. Grupos Controle (n=14), Treinado (n=12), Paralisia Cerebral (n= 14) e Paralisia Cerebral Treinado (n= 16). Os dados estão expressos em Média $\pm$ EPM. ANOVA Two Way; Teste de Tukey. * $p < 0,05$.

Na análise da atividade locomotora do 8º ao 28º dia de vida pós-natal, houve diminuição ($p < 0,05$) da distância percorrida (m) aos 17 dias de vida pós-natal, da energia cinética (J) aos 28 dias de vida pós-natal e da potência média (mW) aos 21 dias de vida pós-natal no grupo Paralisia cerebral comparado ao grupo Controle

(Figura 3). Não houve diferença ($p>0,05$) na velocidade média entre os grupos Controle e Paralisia Cerebral do 8º ao 28º dia de vida pós-natal (Figura 3).

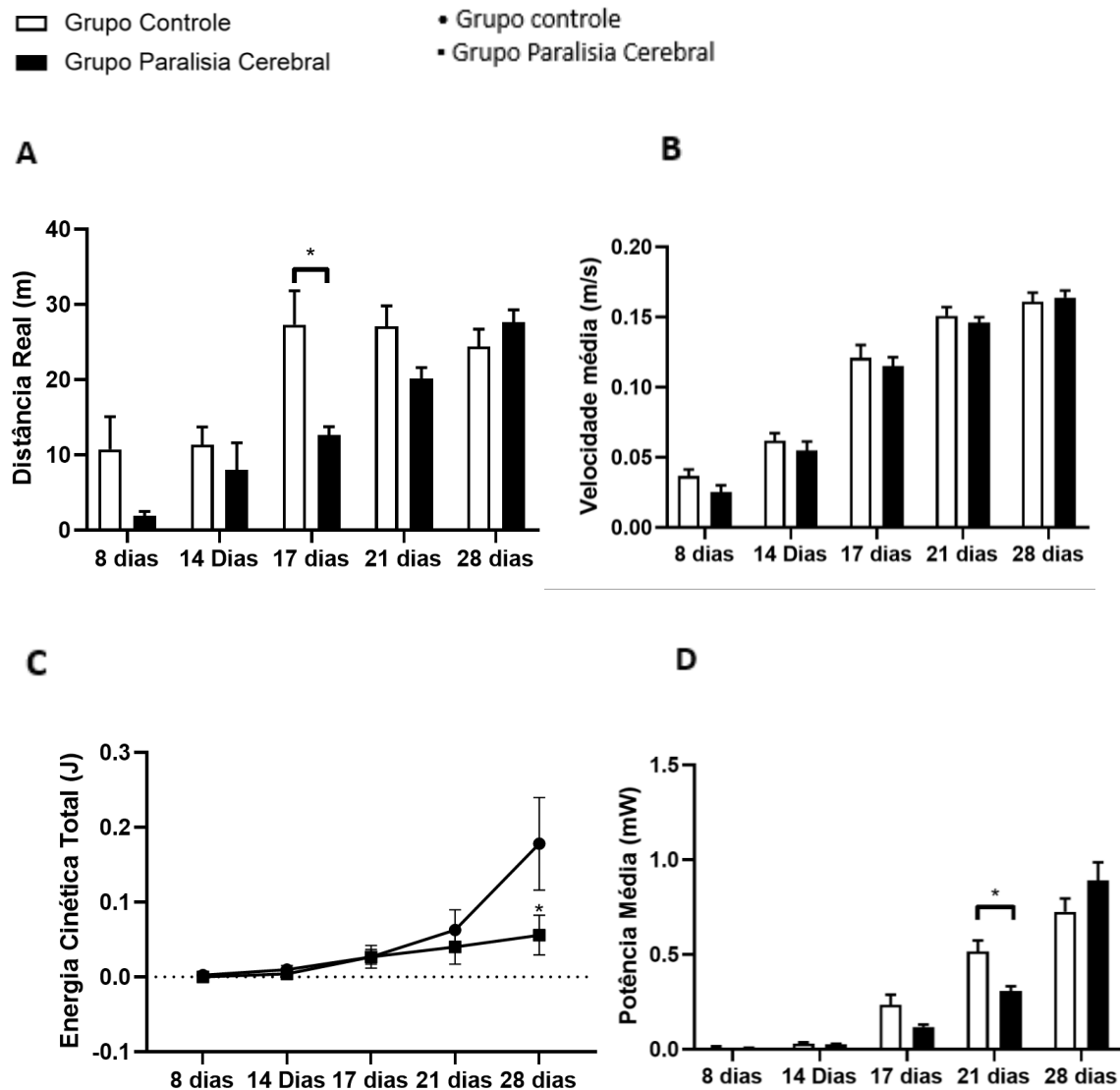


Figura 3: (A) Distância Percorrida (m), (B) Velocidade Média (m/s), (C) Energia Cinética Total (J) e (D) Potência Média (mW) dos filhotes machos dos grupos Controle ($n=20$) e Paralisia Cerebral ($n=21$) aos 8, 14, 17, 21 e 28 dias de vida pós-natal. Os dados estão expressos em Média $\pm$ EPM. ANOVA One-Way RM; Teste de Tukey. * $p<0,05$.

Houve aumento ($p<0,05$) no número de paradas (n) dos animais do grupo Paralisia Cerebral comparado aos animais do grupo Controle aos 17 dias de vida pós-natal. Ainda, na análise da atividade locomotora do 8º ao 28º dia de vida pós-natal,

não houve diferença ($p>0,05$) entre os grupos Controle e Paralisia Cerebral no tempo parado (segundos), assim como na relação de tempo parado (segundos)/ número de paradas(n).

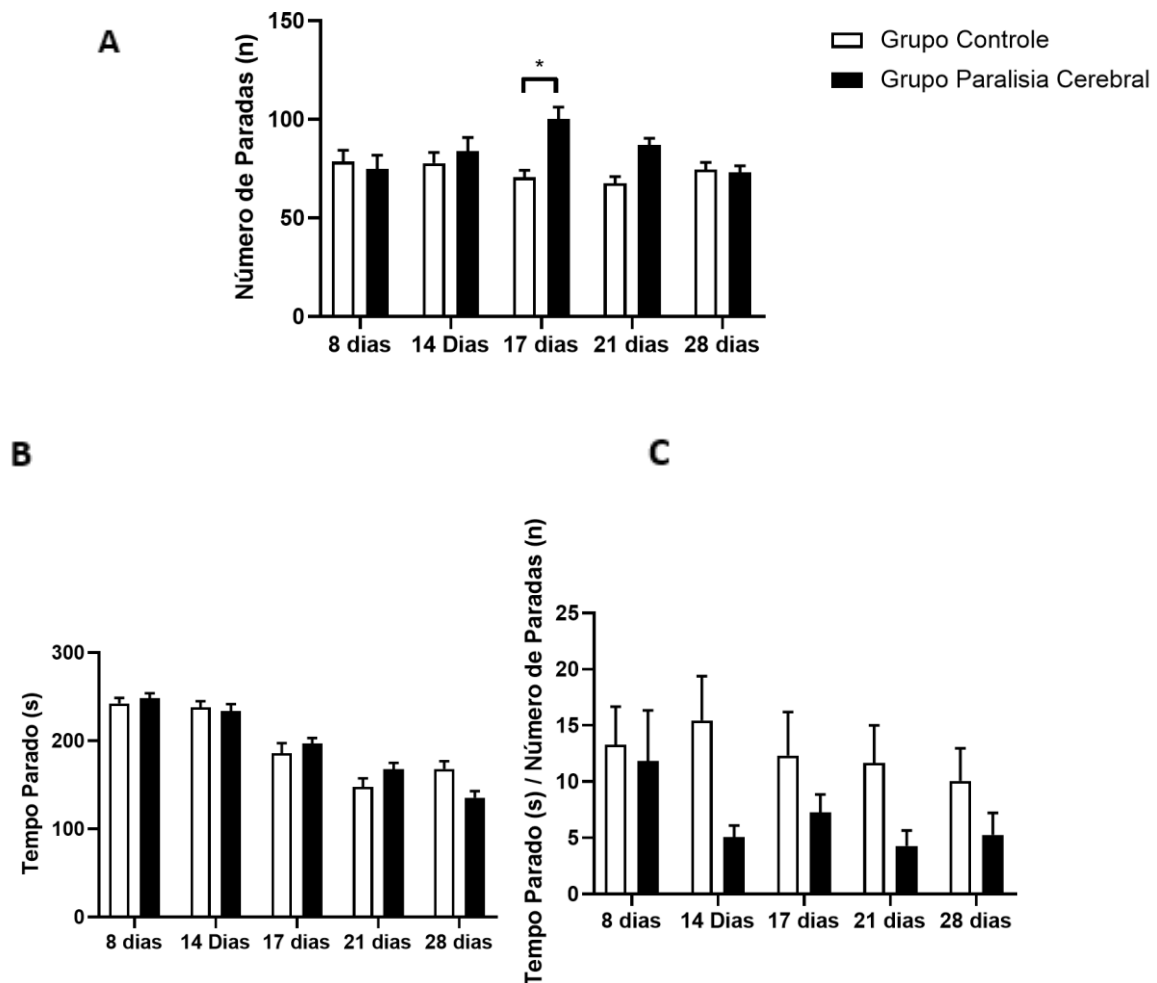


Figura 4: (A) Número de paradas(n), (B) Tempo Parado (s), (C) Relação Tempo parado (s)/ Número de paradas (n) dos filhotes machos dos grupos Controle (n=20) e Paralisia Cerebral (n= 21) aos 8, 14, 17, 21 e 28 dias de vida pós-natal. Os dados estão expressos em Média $\pm$ EPM. ANOVA One-Way RM; Teste de Tukey. * $p<0,05$.

Do 8º ao 28º dia de vida pós-natal, não houve diferença ($p>0,05$) nos tempos de permanência nas áreas 1 (mais central), 2 (intermediária), 3 (mais periférica) entre os grupos Controle e Paralisia Cerebral (Figura 5).

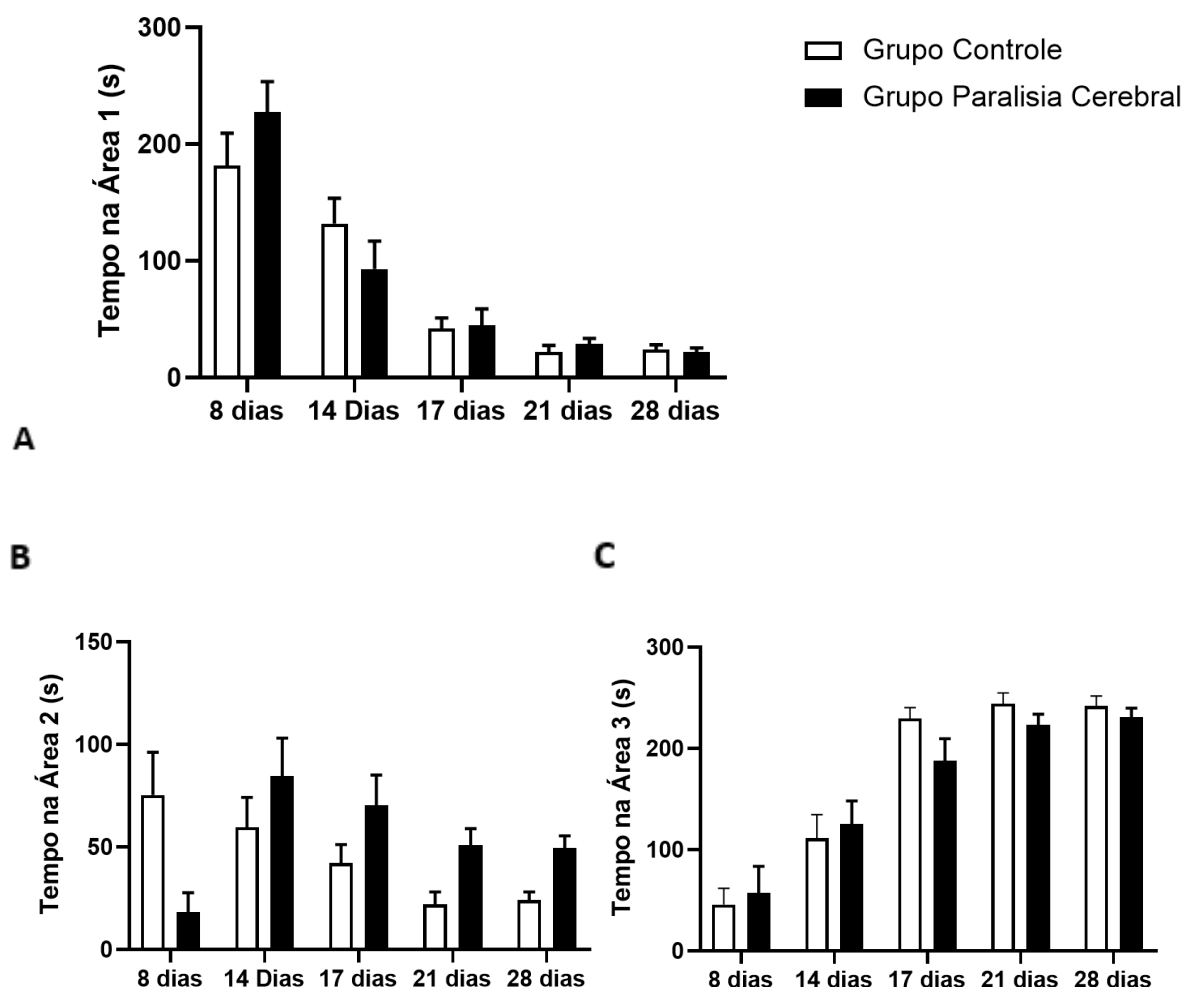


Figura 5: Tempos na áreas 1(A), 2 (B) e 3 (C) do campo aberto (s) dos filhotes machos dos grupos Controle (n=20) e Paralisia Cerebral (n= 21) aos 8, 14, 17, 21 e 28 dias de vida pós-natal. Os dados estão expressos em Média $\pm$ EPM. ANOVA One-Way RM; Teste de Tukey. * $p < 0,05$.

Na análise da atividade locomotora aos 62 dias após o treinamento de resistência, houve aumento ($p < 0,05$) na distância percorrida (m) e na potência média (mW) nos animais do grupo Controle Treinado comparado ao grupo Controle e também no grupo Paralisia Cerebral Treinado comparado ao grupo Paralisia Cerebral (Figura 6). Houve aumento ($p < 0,05$) na velocidade média no grupo grupo Controle Treinado comparado ao grupo Controle (Figura 5). Não houve diferença ($p > 0,05$). na Energia cinética (J) entre os diferentes grupos experimentais.

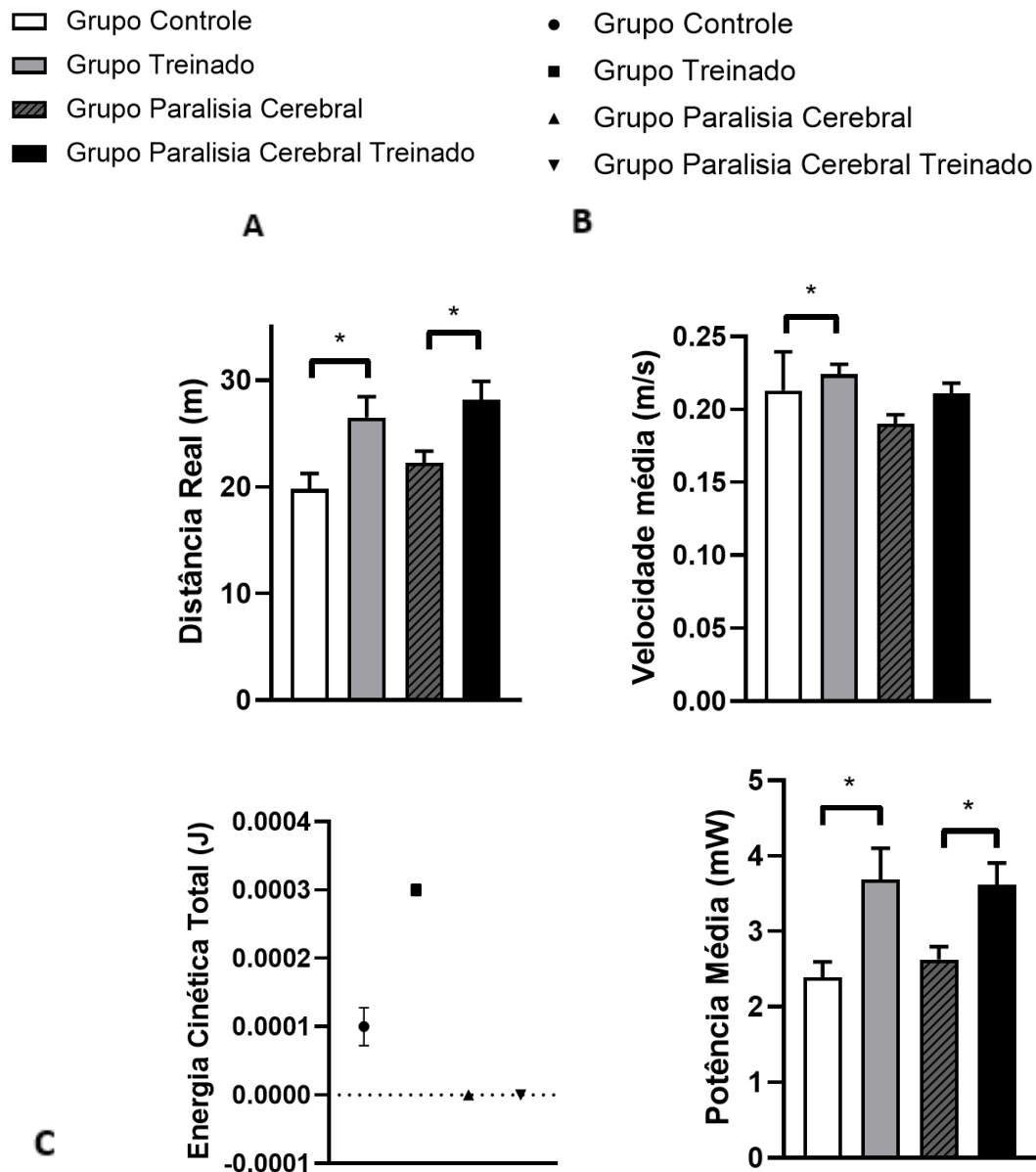


Figura 6: (A) Distância Percorrida (m), (B) Velocidade Média (m/s), (C) Energia Cinética Total (J) e (D) Potência Média (mW) dos filhotes machos. Grupos Controle (n=12), Treinado (n=13), Paralisia Cerebral (n= 12) e Paralisia Cerebral Treinado (n= 12) aos 62 dias de vida pós-natal. Os dados estão expressos em Média $\pm$ EPM. ANOVA Two-Way; Teste de Tukey. * $p < 0,05$.

Em relação ao número de paradas (n), tempo parado (segundos), relação tempo parado (segundos)/ número de paradas (n) aos 62 dias de vida pós-natal não houve diferença ($p > 0,05$) entre os grupos experimentais (Figura 7).

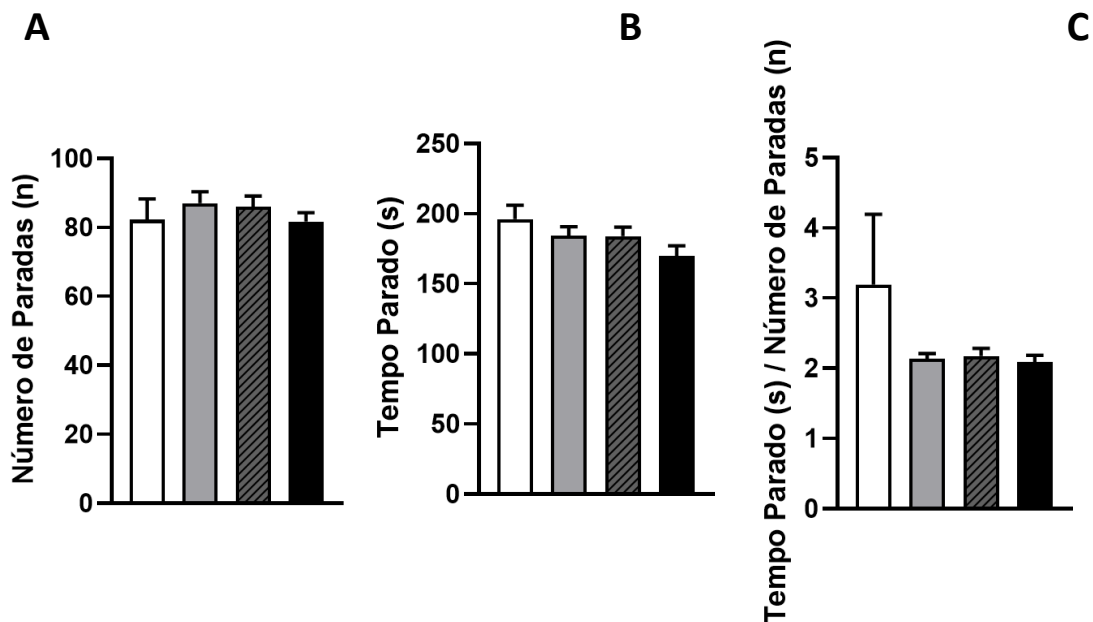
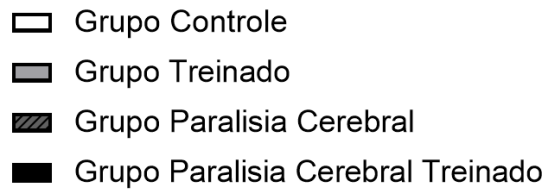


Figura 7: (A) Número de paradas(n), (B) Tempo Parado (s), (C)Relação Tempo parado (s)/ Número de paradas (n) dos filhotes machos. Grupos Controle (n=12), Treinado (n=13), Paralisia Cerebral (n= 12) e Paralisia Cerebral Treinado (n= 12) aos 62 dias de vida pós-natal. Os dados estão expressos em Média $\pm$ EPM. Kruskal Wallis.

Aos 62 dias de vida pós-natal houve aumento ($p < 0,05$) do tempo na área 1 no grupo Paralisia Cerebral Treinado comparado ao grupo Paralisia Cerebral. Não houve diferença ($p > 0,05$) entre os demais grupos experimentais na área 1 (central) do campo aberto. Houve aumento ($p < 0,05$) do tempo na área 2 (intermediária) no grupo Treinado comparado ao grupo Controle. Não houve diferença ($p > 0,05$) entre os demais grupos experimentais na área 2 (intermediária) do campo aberto. Houve diminuição ($p < 0,05$) do tempo na área 3 (periférica) no grupo Treinado comparado ao grupo Controle. Não houve diferença ($p > 0,05$) entre os demais grupos experimentais na área 3 (periférica) do campo aberto (Figura 8).

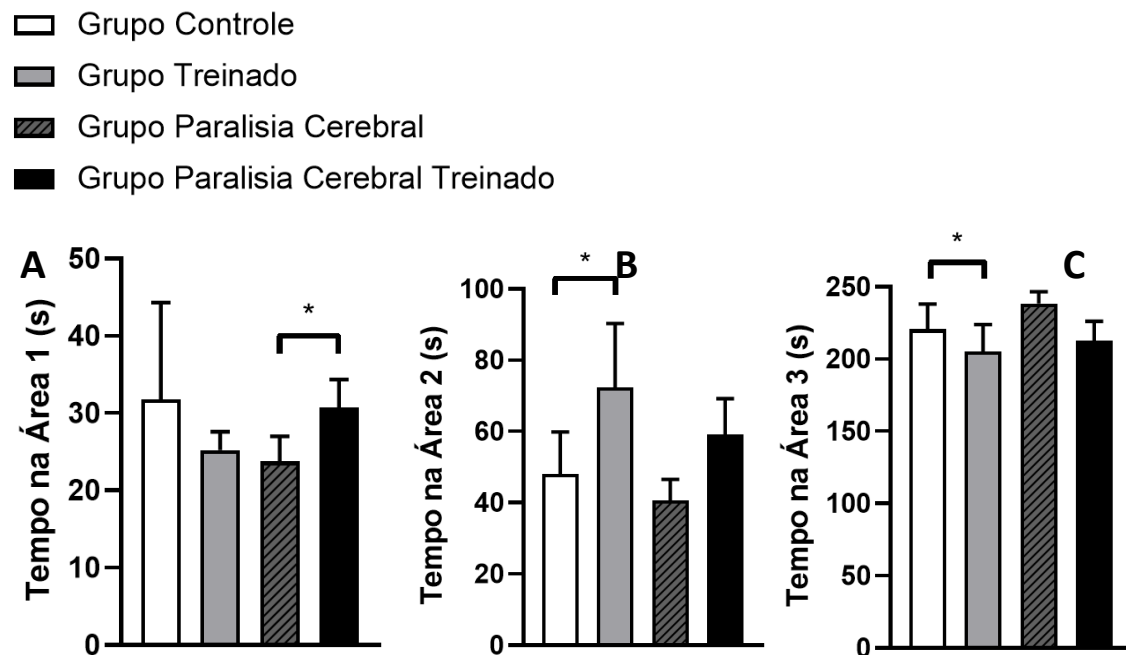


Figura 8: Tempos na áreas 1 (A), 2 (B) e 3 (C) do campo aberto (s) dos filhotes machos. Grupos Controle (n=12), Treinado (n=13), Paralisia Cerebral (n=12) e Paralisia Cerebral Treinado (n= 12) aos 62 dias de vida pós-natal. Os dados estão expressos em Média $\pm$ EPM. ANOVA Two-Way; Teste de Tukey. * $p < 0,05$.

Quanto a análise da força muscular, houve diminuição ($p < 0,05$) do tempo de suspensão (segundos) no grupo Paralisia Cerebral comparado ao grupo Controle aos 14 e 17 dias de vida pós-natal (Figura 8).

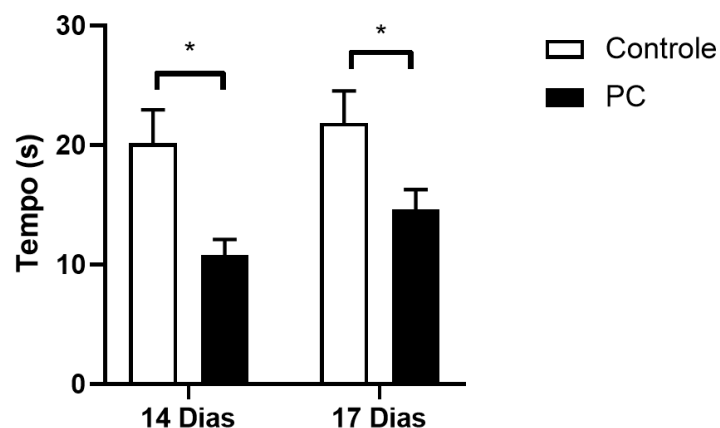


Figura 9: Tempo (s) que cada animal permanecia agarrado ao apoio pelos membros anteriores por um tempo limite de 60 segundos durante o teste de força muscular. Grupos Controle (n=24) e PC (Paralisia Cerebral, n=24) aos 14 e 17 dias de vida pós-natal. Os dados estão expressos em Média $\pm$ EPM. ANOVA Two-Way; Teste de Tukey. * $p < 0,05$.

Aos 65 dias de vida pós-natal, houve aumento ($p<0,05$) do tempo de suspensão (segundos) do grupo Treinado comparado ao grupo Controle. Houve diminuição ($p<0,05$) do tempo de suspensão (segundos) do grupo Paralisia Cerebral comparado ao grupo Controle e, também, no grupo Paralisia Cerebral Treinado comparado ao grupo Treinado. Houve aumento ($p<0,05$) no tempo de suspensão (segundos) no Paralisia Cerebral Treinado comparado ao grupo Paralisia Cerebral (Figura 10).

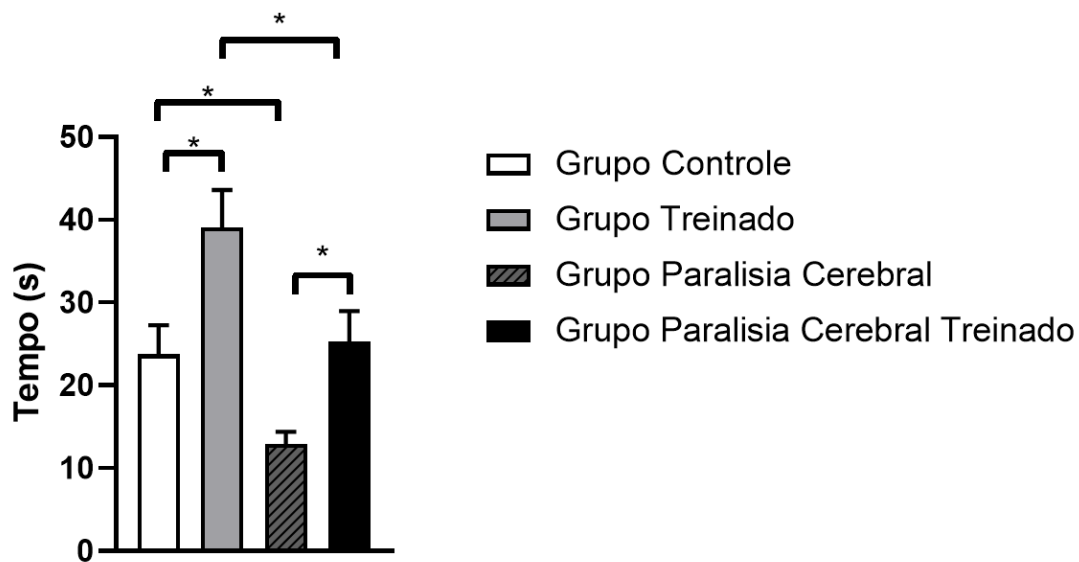


Figura 10: Tempo (s) que cada animal permanecia suspenso pelos membros anteriores em um cabo de aço revestido por um tempo limite de 60 segundos, durante o teste de força muscular. Grupos Controle (n=12), Treinado (n=12), Paralisia Cerebral (n= 13) e Paralisia Cerebral Treinado (n= 11) aos 65 dias de vida pós-natal. Os dados estão expressos em Média $\pm$ EPM. ANOVA Two-Way; Teste de Tukey. * $p<0,05$.

Na análise da coordenação motora, houve diminuição ($p<0,05$) do tempo de latência de queda (segundos) no grupo Paralisia Cerebral comparado ao grupo Controle aos 65 dias de vida pós-natal. Houve aumento ($p<0,05$) do tempo de latência de queda (segundos) grupo Paralisia Cerebral Treinado comparado ao grupo Paralisia Cerebral (Figura 11).

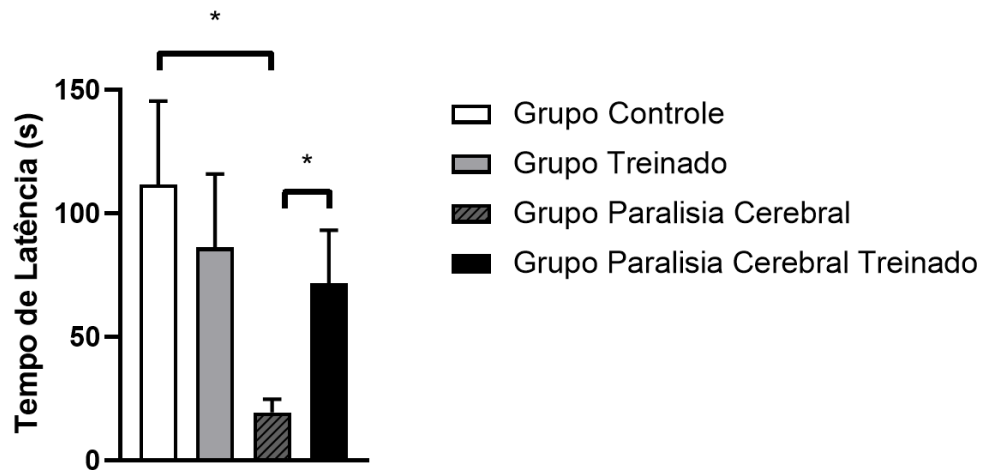


Figura 11: Latência de queda (s) durante o teste de Rotarod para avaliação da coordenação motora dos filhotes dos grupos Controle (n=10), Treinado (n=12), Paralisia Cerebral (n= 12) e Paralisia Cerebral Treinado (n= 10) aos 65 dias de vida pós-natal. Os dados estão expressos em Média $\pm$ EPM. Kruskal Wallis. * $p < 0,05$.

Quanto ao peso muscular, houve diminuição ($p < 0,05$) do peso muscular do músculo sóleo e extensor longo dos dedos aos 65 dias de vida pós-natal no grupo Paralisia Cerebral comparado ao Controle e no grupo Paralisia Cerebral Treinado comparado ao grupo Treinado. O peso relativo (peso muscular/peso corporal) do músculo sóleo também foi menor ($p < 0,05$) no grupo Paralisia Cerebral comparado ao Controle e no grupo Paralisia Cerebral Treinado comparado ao grupo Treinado. Não houve diferença ($p > 0,05$) no peso relativo (peso muscular/peso corporal) do músculo extensor longo dos dedos (Figura 12).

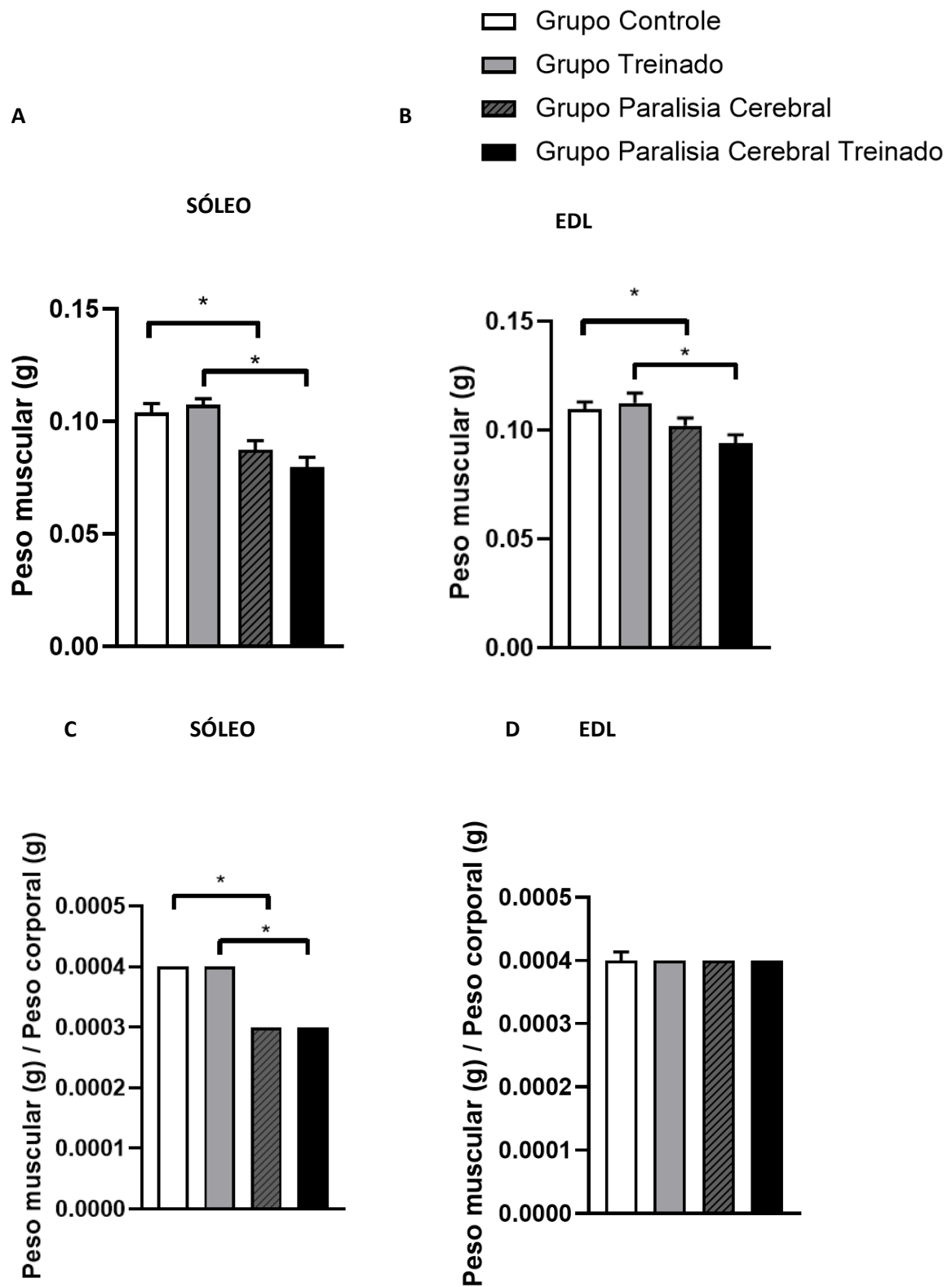


Figura 12: Peso muscular absoluto e relativo (g) dos músculos sóleo (A e C) e extensor longo dos dedos (B e D) dos filhotes aos 65 dias de vida pós-natal. Grupos Controle (n=14), Treinado (n=12), Paralisia Cerebral (n= 14) e Paralisia Cerebral Treinado (n=

16). Os dados estão expressos em Média $\pm$ EPM. ANOVA Two-Way; Teste de Tukey. * $p < 0,05$.

Observamos que o peso corporal dos animais com PC foi menor, nas idades de 21 e 28 dias, com relação aos animais controles, mantendo-se menor aos 65 dias, após o treinamento físico. Quanto aos parâmetros da atividade locomotora, observamos que os portadores de PC apresentaram redução da distância percorrida aos 17 dias de idades, da potência média aos 21 dias e da energia cinética aos 28 dias de idade. Juntos, esses resultados mostram que a PC promoveu redução do percurso e da energia empregada nele, com consequente redução da atividade locomotora. Aos 62 dias de idade, observamos que os animais PC treinados apresentaram maior distância percorrida, maior velocidade e potência no campo aberto, em comparação com os animais PC não treinados, evidenciando que o treinamento promoveu melhora na atividade física.

Ainda no campo aberto, observamos um aumento no tempo de permanência na área central nos animais PC treinados e na área intermediária nos animais controles treinados, indicando íntima relação do treinamento físico com redução dos níveis de ansiedade. Os animais PC, aos 14 e 17 dias de idade, apresentaram força muscular e coordenação motora menores que os controles, entretanto, após o treinamento, foi evidenciado melhora em ambos parâmetros. Com relação ao peso do músculo sóleo, os animais PC apresentaram menor peso enquanto que os animais controles treinados, apresentaram maior peso que os demais grupos. Analisados em conjunto, fica evidente que o treinamento físico promoveu melhoras nas funções motoras em modelo experimental de PC.

Discussão:

Frente aos escassos registros na literatura acerca das repercussões, potencialmente terapêuticas, do treinamento físico na PC, o atual estudo avaliou parâmetros motores em modelo experimental de PC, antes e após um período de quatro semanas de treinamento. O modelo de PC utilizado por nós, englobou dois episódios de anóxia, no P0 e P1, seguido por restrição sensorio motora do P2 ao P28. No P29, foi iniciado o protocolo de treinamento de resistência, se estendendo até o 64º dia de vida. As repercussões do treinamento físico sobre os animais portadores de PC foram observadas mediante comparações de registros coletados em idades prévias ao treinamento com os registros coletados após o mesmo.

Os animais submetidos à PC experimental apresentaram peso corporal menor em relação aos animais controles. Esses resultados, são corroborados por outros autores, que fazendo uso do mesmo modelo de indução de PC experimental, observaram redução do peso corporal (Strata et al., 2004; Silva et al., 2016; Marcuzzo et al., 2016). A associação de anóxico e restrição sensório motora, impostos num período precoce da vida, além de induzir PC, também prejudica o crescimento somático dos animais (Strata et al., 2004).

Crianças portadoras de PC também apresentam subdesenvolvimento e peso corporal reduzido (Henderson et al., 2002; Rempel et al., 2014). Atribui-se, esse baixo peso, à desnutrição consequente das dificuldades da alimentação oral, caracterizada principalmente por disfunções da deglutição e da postura, requerendo auxílio nas refeições (Henderson et al., 2002; Rempel et al., 2014). Estudos em nosso grupo de pesquisa, utilizando-se do mesmo protocolo de indução de PC que o nosso, observaram que os indivíduos portadores de PC apresentaram redução na massa muscular do masseter, o principal músculo da mastigação, resultando em disfunções mastigatórias, com menor frequência dos ciclos mastigatórios e redução do consumo alimentar (Lacerda et al., 2017).

Ressaltamos ainda, que a restrição sensório-motora é capaz de induzir atrofia muscular devido ao desuso. (Strata et al., 2004). É possível que esta atrofia muscular, junto à redução da densidade óssea, contribua para o baixo peso corporal dos animais com PC (Marcuzzo et al., 2016). De fato, no presente estudo, o músculo sóleo dos animais portadores de PC apresentou menor peso relativo, evidenciando a atrofia muscular e perda de massa magra. Estes resultados nos levam a sugerir que a deficiência mastigatória associada a redução na ingestão de alimentos possam resultar em peso corporal reduzidos nos indivíduos portadores de PC.

Esses resultados se estenderam até a idade de 65 dias de vida. Nesta idade, não evidenciamos qualquer efeito do treinamento sobre o peso corporal dos animais controles e portadores de PC. Embora já seja de conhecimento comum na literatura que o treinamento resulta em hipertrofia muscular e aumento do peso corporal, é importante salientar a escolha do método de treinamento utilizado no presente estudo. Antônio-Santos e colaboradores (2016), utilizando o mesmo método de treinamento físico, por 8 semanas, não observaram diferenças entre os pesos corporais em seus animais não treinados e treinados. De modo similar, nós também não observamos alterações no peso corporal de nossos animais após 4 semanas de treinamento.

Entretanto, os primeiros autores encontraram aumento do peso corporal após o treinamento em seus animais que passaram por restrição proteica durante gestação e lactação (Antônio Santos et al., 2016). Esses resultados sugerem que o treinamento físico pode ajudar na recuperação do peso corporal em indivíduos que sofreram insultos no período crítico do desenvolvimento.

A PC também decorre de insultos neste mesmo período, mas o treinamento não foi eficaz na recuperação do peso corporal. Tibana e colaboradores (2017), demonstraram que o treinamento de resistência, semelhante ao utilizado por nós, regula o proteoma da musculatura esquelética podendo resultar em hipertrofia muscular a depender do volume do treinamento. A regulação proteômica necessária a hipertrofia muscular, pode se encontrar prejudicada na PC, já que o músculo esquelético tem seus processos fisiológicos alterados decorrentes da restrição sensório motora. Estes processos podem estar subjacentes ao baixo peso corporal e do músculo esquelético dos animais portadores de PC treinados.

As avaliações dos parâmetros da atividade locomotora foram realizadas através do teste do campo aberto. Neste, observamos redução da distância percorrida no campo, em animais portadores de PC aos 17 dias. Aos 21 dias, observamos uma redução na potência média e aos 28 dias, redução no gasto de energia cinética. Esses resultados são indicadores de que a PC experimental promoveu redução da atividade física. Essa redução, pode estar diretamente relacionada ao cansaço, fadiga muscular e marcha ineficiente, causando perda de deambulação (Kriger et al., 2006; Koman et al., 2004). Além de lesões na substância branca e cinzenta no cérebro resultando em deficiências nas habilidades motoras de modo geral (Coq et al., 2016).

A própria restrição sensório-motora, realizada na indução da PC neste estudo, promove aumento na resistência e rigidez no joelho e do tornozelo ao alongamento passivo e reduz amplitude de movimento articular (Strata et al., 2004) culminando em redução da atividade locomotora. A redução do peso relativo do músculo sóleo também pode estar envolvido com a diminuição na atividade locomotora, uma vez que o músculo sóleo é requisitado para manutenção da postura e apresenta maior quantidade de fibras tipo I e após um longo período de desuso, expressa mudança no padrão de tipagem de fibra.

De fato, Stigger e colaboradores demonstraram que ratos submetidos a PC experimental apresentaram inversão do conteúdo dos diferentes tipos de fibras, predominando as do tipo II. As fibras tipo II são classificadas como rápidas e, portanto,

mais fatigáveis que as fibras tipo I (Stinger et al., 2013; Givon et al., 2009; Mockford et al., 2010). Isto, pode resultar em cansaço e perda da deambulação nos indivíduos portadores de PC.

Após 4 semanas de treinamento de resistência, aos 65 dias de idade, observamos que os animais controles treinados apresentaram aumento da distância percorrida e potência média no campo aberto em relação aos animais não treinados. Esses resultados são consistentes com os encontrados por Antônio Santos e colaboradores (2016), que também evidenciaram aumento na potência média em ratos após 8 semanas de treinamento. Em recente publicação, Krysciak e colaboradores (2018) evidenciaram os benefícios do treinamento de resistência na função e fisiologia molecular muscular, logo após 2 semanas de treinamento. Estes autores observaram uma remodelação na biogênese mitocondrial associada ao aumento da síntese proteica no músculo gastrocnêmio. Em termos funcionais, foi observado aumento da resistência à fadiga, diminuição da duração da contração muscular e aumento da capacidade de potencializar a força (Krysciak et al., 2018).

Nossos resultados junto a esses achados na literatura comprovam que o treinamento de resistência melhora a capacidade da atividade locomotora, podendo servir como alternativa terapêutica para portadores de PC. De fato, o treinamento de resistência promoveu aumento na atividade locomotora em animais portadores de PC, comprovando os benefícios do treinamento de resistência. Os mecanismos subjacentes às melhoras na atividade locomotora nos indivíduos com PC induzidas pelo treinamento de resistência ainda são desconhecidos, sendo necessários mais estudos para elucidá-los. Entretanto, sugerimos que os eventos supracitados possam compor parte deste mecanismo.

Com relação ao tempo de permanência nas diferentes áreas do campo aberto, observamos que os animais controles treinados passaram mais tempo na área intermediária e menos tempo na área periférica do campo. Já os animais portadores de paralisia cerebral treinados apresentaram maior tempo de permanência na área central do campo. O parâmetro Tempo de permanência na área central, intermediária e periférica permite avaliar os níveis de ansiedade em ratos (Prut et al., 2003). Esses animais exibem um comportamento chamado tigmotatismo, que corresponde a andar perto das paredes (Kopp et al., 1997). O aumento ou diminuição do tempo de permanência na área central do campo aberto indica a redução ou aumento dos níveis de ansiedade, respectivamente (Prut et al., 2003). Nossos resultados indicam que o

treinamento de resistência promoveu, além das melhoras motoras, redução dos níveis de ansiedade, tanto em animais controles treinados e PC treinados. Esses resultados são consistentes com observações em humanos, onde o treinamento de resistência com duração de 50 minutos, tem se mostrado eficaz na redução dos níveis de ansiedade (Hale et al., 2002).

O treinamento físico também foi capaz de promover outras melhorias no sistema locomotor. No teste de coordenação motora, observamos que o tempo de latência de queda no grupo com paralisia cerebral foi menor comparado ao grupo controle. Em contrapartida, o tempo de latência de queda aumentou nos animais portadores de PC que passaram pelo treinamento. Estes resultados mostram que, enquanto a PC diminui a coordenação motora, o treinamento a melhora. Não há consenso na literatura quanto a melhor abordagem para melhora de coordenação. Nosso estudo é o primeiro a mostrar esta relação e pesquisas complementares estão como perspectivas com o objetivo de compreender os mecanismos fisiológicos que envolvem o treinamento de resistência e aquisição de coordenação motora em ratos portadores de PC.

Embora os esquemas de treinamento de resistência sejam reconhecidos como eficazes no desenvolvimento neural e reabilitação da marcha, algumas evidências apontam sua ação sobre a coordenação motora. Em recente estudo, Liew e colaboradores (2018), observaram melhoras na coordenação motora nos membros inferiores, em adultos saudáveis, após um período de 6 semanas de treinamento resistido. Em nosso estudo, o treinamento foi realizado em idades mais precoces, iniciado no 29^o dia de vida. Estudos em humanos, com outros distúrbios neurológicos, correlacionando treinamento e coordenação motora, com idades precoces também, já foram realizados. Em um deles, Menz e colaboradores (2013), demonstraram a eficácia do treinamento de força, em 24 sessões, sobre a melhora da coordenação motora das mãos de crianças, com idades entre 6 e 11 anos, portadoras do Transtorno de Coordenação do Desenvolvimento.

Em nossas avaliações sobre força muscular, observamos que os animais portadores da PC apresentaram redução da mesma nas idades de 14, 17 e persistiu até os 65 dias de idade. Entretanto, após o período de treinamento de resistência, os animais portadores de PC apresentaram um aumento da força muscular. O treino de resistência já é reconhecido na literatura como indutor da melhora de força muscular em outros distúrbios neurológicos utilizando treinamento resistido isométrico em

modelos experimentais de distrofia muscular de Duchenne e de Becker. Lindsay e colaboradores (1985), demonstraram que o treinamento de resistência isométrico durante 4 semanas, em animais com distrofia muscular, promoveu maior uniformidade das áreas transversais da fibra, menor número de fibras positivas para miosina e maior número de células satélites no músculo tibial anterior em comparação com o músculo não treinado. Como não existem estudos com modelos animais de PC utilizando exercício resistido isotônico, isto destaca ainda mais a relevância do presente estudo. A análise funcional do músculo extensor longo dos dedos (EDL) dos membros posteriores, revelou que os camundongos treinados, apresentaram maior força isométrica absoluta, menor rigidez passiva e menor suscetibilidade à perda de força induzida pela contração excêntrica em comparação com o músculo não treinado de EDL (Lindsay et al., 1985).

Juntos, esses resultados mostram que o esquema de treinamento de resistência isométrico promove aumento da força muscular em animais com distrofia. Apesar de não termos avaliado os parâmetros de tipagem, área e perímetros das fibras, que poderiam nos ajudar a compreender a aquisição de força muscular nos animais portadores de PC, sugerimos que as melhorias observadas no EDL de ratos com distrofia muscular, também possam estar presentes no EDL dos animais com PC. Nós não encontramos diferenças entre os pesos dos músculos EDL dos animais portadores de PC não treinados e treinados. David e colaboradores (2006) defendem que o treinamento de resistência é capaz de induzir reestruturação neural responsável pela aquisição de força muscular antes que a hipertrofia apareça. Assim, podemos sugerir que o treinamento de resistência em animais portadores de PC, possa ter contribuído para a melhora da força muscular, embora a hipertrofia ainda não tenha sido instalada.

Em conjunto, nossos resultados demonstram que as deficiências motoras presentes em animais submetidos ao protocolo de PC experimental são minimizadas após um esquema de 4 semanas de treinamento de resistência. Entretanto, mais estudos são necessários para a compreensão dos mecanismos associados a essas melhoras.

Frente à originalidade de nossos achados, alguns estudos complementares são necessários para a compreensão dos mecanismos responsáveis pelas aquisições de melhorias no sistema locomotor após treinamento de resistência, em animais portadores de PC. Assim, temos como perspectivas estudar os efeitos do treinamento

de resistência em ratos submetidos ao protocolo de PC experimental, sobre Tipagem, área e perímetro de fibras do musculo sóleo e EDL, em ratos controles e portadores de PC antes e após treinamento de resistência, expressão de fatores responsáveis pela síntese e degradação de proteínas no músculo esquelético e o número e área de neurônios do córtex motor e cerebelo de ratos em ratos controles e portadores de PC antes e após treinamento de resistência.

Conclusão:

O treinamento de resistência durante quatro semanas promove a melhora da atividade locomotora, coordenação motora e força muscular de ratos submetidos ao protocolo de PC experimental. Diante deste achado, sugerimos que o treinamento de resistência possa ser utilizado como um recurso terapêutico no tratamento das sequelas da PC.

Referências:

1. AAGAARD, P. et al. Neural adaptation to resistance training: changes in evoked V-wave and H-reflex responses. *J Appl Physiol*, v. 92, p. 2309-2318, 2002.
2. ANTONIO-SANTOS, J; , DIÓRGINIS JS; GOMES COSTA, GL; DE MATOS, R J; TOSCANO, AE; MANHÃES-DE-CASTRO, R; LEANDRO, CG. Resistance training alters the proportion of skeletal muscle fibers but not brain neurotrophic factors in young adult rats. *Journal of Strength & Conditioning Research*, 2016 Dec;30(12):3531-3538.
3. BAX M, GOLDSTEIN M, R. P. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.*, v. 47, n. 8, p. 571–6, 2005.
4. BLAIR E, WATSON L. Epidemiology of cerebral palsy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006 Apr;11(2):117-25.
5. BUCINSKAITE V, THEODORSSON E, CRUMPTON K, STENFORS C, EKBLOM A, LUNDEBERG T Effects of repeated sensory stimulation (electro-acupuncture) and physical exercise (running) on open-field behaviour and concentrations of neuropeptides in the hippocampus in WKY and SHR rats. *Eur J Neurosci*. 1996 Feb;8(2):382-7.
6. CAMPOS, G. E. et al. Muscular adaptations in response to three different resistance-training regimens: specificity of repetition maximum training zones. *Eur J Appl Physiol*, v. 88, n. 1-2, p. 50-60, Nov 2002.

7. DUNCAN, N. D.; WILLIAMS, D. A.; LYNCH, G. S. Adaptations in rat skeletal muscle following long-term resistance exercise training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, v. 77, n. 4, p. 372-8, Mar 1998.
8. GABRIEL DA, KAMEN G, FROST G. Neural Adaptations to Resistive Exercise Mechanisms and Recommendations for Training Practices 2006;36:133–49.
9. GIVON U. Muscle weakness in cerebral palsy. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2009; 43(2):87-93.
10. HALE ET AL. State anxiety responses to acute resistance training and step aerobic exercise across eight weeks of training. [J Sports Med Phys Fitness](#). 2002 Mar;42(1):108-12.
11. HIMMELMANN, K. Epidemiology of cerebral palsy. *Handb Clin Neurol*, 111, 163-167, 2013.
12. HOLM, L. et al. Changes in muscle size and MHC composition in response to resistance exercise with heavy and light loading intensity. *J Appl Physiol*, v. 105, n. 5, p. 1454-61, Nov 2008.
13. HORNBERGER, T. A., JR.; FARRAR, R. P. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. *Can J Appl Physiol*, v. 29, n. 1, p. 16-31, Feb 2004.
14. ITO, J. ICHI; ARAKI, A.; TANAKA, H.; et al. Muscle histopathology in spastic cerebral palsy. *Brain and Development*, v. 18, n. 4, p. 299–303, 1996.
15. JONES, M. W.; MORGAN, E.; SHELTON, J. E.; THOROGOOD, C. Cerebral Palsy: Introduction and Diagnosis (Part I). *Journal of Pediatric Health Care*, v. 21, n. 3, p. 146–152, 2007.
16. KIM K, SHIN MS, CHO HS, KIM YP. Effects of endurance exercise on expressions of glial fibrillary acidic protein and myelin basic protein in developing rats with maternal infection-induced cerebral palsy. *J Exerc Rehabil*. 2014 Feb 28;10(1):9-14.
17. KOMAN LA, SMITH BP, SHILT JS. Cerebral Palsy. *Lancet*. 2004; 363:1619-31.
18. KOMAN, L.A.; SMITH, B.P.; SHILT, J.S. Cerebral Palsy. *The Lancet*, v. 363, p. 1619-1631, 2004.
19. KOPP C, MISSLIN R, VOGEL E, RETTORI MC, DELAGRANGE P, GUARDIOLA-LEMAITRE B. Effects of daylength variations on emotional responses toward unfamiliarity in Swiss mice. *Behav Processes*. 1997;41(2):151-7.

20. KRAEMER, W. J. et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc*, v. 34, n. 2, p. 364-80, Feb 2002.
21. KRAEMER, W. J. et al. Effects of a multi-nutrient supplement on exercise performance and hormonal responses to resistance exercise. *Eur J Appl Physiol*, v. 101, n. 5, p. 637-46, Nov 2007.
22. KRIGGER KW. Cerebral Palsy: An Overview. *Am Fam Physician*. 2006; 73(1):91- 100.
23. KRY K, MAJERCZAK J, KRY J, ŁOCHY D, KACZMAREK D, DRZYMAŁA-CELICHOWSKA H, ET AL. Adaptation of motor unit contractile properties in rat medial gastrocnemius to treadmill endurance training : Relationship to muscle mitochondrial biogenesis 2018:1–2.doi:10.1371/journal.pone.0195704.
24. LEANDRO CG, DA SILVA RIBEIRO W, DOS SANTOS JA, BENTO-SANTOS A, LIMA-COELHO CH, FALCÃO-TEBAS F, LAGRANHA CJ, LOPES-DE-SOUZA S, MANHÃES-DE-CASTRO R, TOSCANO AE. Moderate physical training attenuates muscle-specific effects on fibre type composition in adult rats submitted to a perinatal maternal low-protein diet.*Eur J Nutr*. 2012 Oct;51(7):807-15.
25. LIEW BXW, MORRISON A, HOBARA H, MORRIS S, NETTO K. Not all brawn , but some brain . Strength gains after training alters kinematic motor abundance in hopping 2018:1–17. doi:10.7717/peerj.6010.
26. MANCINI MC FIÚZA PM REBELO JM MAGALHÃES LC COELHO ZA PAIXAO ML GONTIJO AP FONSECA ST Comparison of functional activity performance in normally developing children and children with cerebral palsy. *Arq Neuropsiquiatr*, v.60,n.2B,p.446-452,2002.
27. MARBINI, A.; FERRARI, A; CIONI, G.; et al. Immunohistochemical study of muscle biopsy in children with cerebral palsy. *Brain & development*, v. 24, n. 2, p. 63–66, 2002.
28. MARCUZZO S, DUTRA MF, STIGGER F, DO NASCIMENTO PS, ILHA J, KALIL-GASPAR PI, ACHAVAL M.Beneficial effects of treadmill training in a cerebral palsy-like rodent model: walking pattern and soleus quantitative histology.*Brain Res*. 2008 Jul 30;1222:129-40.
29. MARCUZZO S, FERREIRA M, STIGGER F, SEVERO P, ILHA J. Beneficial effects of treadmill training in a cerebral palsy-like rodent model : Walking pattern and soleus quantitative histology 2008;2. doi:10.1016/j.brainres.2008.05.042.
30. MOCKFORD M, CAULTON JM. The Pathophysiological Basis of Weakness in Children with Cerebral Palsy. *Pediatr Phys Ther*. 2010; 22(2):222-233.

31. MOLTENI R, BARNARD RJ, YING Z, ROBERTS CK, GÓMEZ-PINILLA F. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience*. 2002;112(4):803-14.
32. MORGANE, P. J.; AUSTIN-LAFRANCE, R.; BRONZINO, J.; et al. Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, v. 17, n. 1, p. 91–128, 1993.
33. MORGANE, P. J.; MOKLER, D. J.; GALLER, J. R. Effects of prenatal protein malnutrition on the hippocampal formation. *Neurosci Biobehav Rev*, v. 26, n. 4, p. 471-83, Jun 2002.
34. NOVACHECK, T. F.; GAGE, J. R. Orthopedic management of spasticity in cerebral palsy. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, v. 23, n. 9, p. 1015–1031, 2007.
35. PRUT L, BELZUNG C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur J Pharmacol* 2003; 463(1-3):3-33.
36. RUSSO-NEUSTADT A, BEARD RC COTMAN CW Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Nov;21(5):679-82.
37. SILVA KO, PEREIRA SDA C, PORTOVEDO M, MILANSKI M, GALINDO LC, GUZMÁN-QUEVEDO O, MANHÃES-DE-CASTRO R, TOSCANO AE. Effects of maternal low-protein diet on parameters of locomotor activity in a rat model of cerebral palsy. *Int J Dev Neurosci*. 2016 Aug;52:38-45.
38. STIGGER F, DO NASCIMENTO PS, DUTRA MF, COUTO GK, ILHA J, ACHAVAL M, MARCUZZO S. Treadmill training induces plasticity in spinal motoneurons and sciatic nerve after sensorimotor restriction during early postnatal period: new insights into the clinical approach for children with cerebral palsy. *Int J Dev Neurosci*. 2011 Dec;29(8):833-8.
39. STIGGER F, LOVATEL G, MARQUES M, BERTOLDI K, MOYSÉS F, ELSNER V, ET AL. Inflammatory response and oxidative stress in developing rat brain and its consequences on motor behavior following maternal administration of LPS and perinatal anoxia. *Int J Dev Neurosci*. 2013; 31:820-27.
40. STIGGER F, PATRÍCIA S, DUTRA MF, COUTO GK, ILHA J, ACHAVAL M, ET AL. International Journal of Developmental Neuroscience Treadmill training induces plasticity in spinal motoneurons and sciatic nerve after sensorimotor restriction during early postnatal period : New insights into the clinical approach for children with cerebral palsy. *Int J Dev Neurosci* 2011;29:833–8. doi:10.1016/j.ijdevneu.2011.09.002.
41. TIBANA RA, FRANCO OL, CUNHA G V. The Effects of Resistance Training Volume on Skeletal Muscle Proteome n.d.;l.

42. TONG L, SHEN H, PERREAU VM, BALAZS R, COTMAN CW Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus. *Neurobiol Dis.* 2001 Dec;8(6):1046-56.
43. VILELA TC, MULLER AP, DAMIANI AP, MACAN TP, SILVA S, CANTEIRO PB, et al. Strength and Aerobic Exercises Improve Spatial Memory in Aging Rats Through Stimulating Distinct Neuroplasticity Mechanisms. *Mol Neurobiol* 2016. doi:10.1007/s12035-016-0272-x.
44. WINGERT JR, BURTON H, SINCLAIR RJ, BRUNSTROM JE, DAMIANO DL. Tactile sensory abilities in cerebral palsy: deficits in roughness and object discrimination. *Dev Med Child Neurol.* 2008 Nov;50(11):832-8.
45. YEARGIN-ALLSOPP M, VAN NAARDEN BRAUN K, DOERNBERG NS, BENEDICT RE, KIRBY RS, DURKIN MS. Prevalence of cerebral palsy in 8-year-old children in three areas of the United States in 2002: a multisite collaboration. *Pediatrics*,200.

Apêndice C- Submissão do artigo

Developmental Medicine & Child Neurology - Manuscript ID DMCN-SRE-19-02-0076

De: Developmental Medicine & Child Neurology (onbehalfof@manuscriptcentral.com)

Para: aeltoscano@yahoo.com.br

Data: sábado, 2 de fevereiro de 2019 18:41 BRT

02-Feb-2019

Dear Dr Toscano:

Your manuscript entitled "Effect of physical resistance training on the mobility of children and adolescents with spastic diplegic cerebral palsy: a systematic review" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in Developmental Medicine & Child Neurology.

Your manuscript ID is DMCN-SRE-19-02-0076.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc.manuscriptcentral.com/dmcn> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/dmcn>.

Thank you for submitting your manuscript to Developmental Medicine & Child Neurology.

Yours sincerely,

Developmental Medicine & Child Neurology Editorial Office

ANEXO A – PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA E USO DE ANIMAIS



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife - PE - Brasil
Fones: (55 81) 2126 8840 | 2126 8351
fax: (55 81) 2126 8350
www.ccb.ufpe.br

Recife, 09 de agosto de 2017.

Ofício nº 72/17

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE

Para: **Prof. Raul Manhães de Castro**

Departamento de Nutrição

Centro de Ciências da Saúde

Universidade Federal de Pernambuco

Processo nº 0014/2017

Certificamos que a proposta intitulada **“Modelo experimental de paralisia cerebral: Implicações do treinamento físico de resistência sobre atividade locomotora, coordenação motora e força muscular em ratos”**, registrada com o nº 0014/2017 sob a responsabilidade de **Prof. Raul Manhães de Castro** que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 02/08/2017.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	Até março/2019
Espécie/ Linhagem/raça	Ratos heteroqênicos/Wistar
Nº de animais	120
Peso/idade	220-250g / 90-120 dias
Sexo	90 machos e 30 fêmeas
Origem	Bioterio do Departamento de Nutrição - CCS/UFPE

Atenciosamente,


Prof. Sebastião R. F. Silva
Vice-Presidente CEUA/UFPE
SIAPE 2345891