

CAPÍTULO 19

IMPLICAÇÕES FISIOTERAPÊUTICAS NA PRÁTICA CLÍNICA NO MANEJO DA ESPASTICIDADE COM O USO DE TERAPIAS ALTERNATIVAS

Giovanna Melissa dos Santos Chaparim

Fisioterapeuta

Universidade Metodista de Piracicaba

Ronny Rodrigues Correia

Fisioterapeuta

Especialista em Unidade de Terapia Intensiva Adulto

Mestrado e Doutorado em Cirurgia e Medicina Translacional, Universidade

Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Faculdade de Medicina de

Botucatu (FMB)

Pesquisador Mestrado Profissional Associado a Residência Médica
(MEPAREM) – Faculdade de Medicina de Botucatu

Docente do Curso de Fisioterapia da Universidade Metodista de

Piracicaba (UNIMEP)

RESUMO

INTRODUÇÃO: A paralisia cerebral é um grupo de transtornos motores não progressivos que afetam o cérebro em desenvolvimento, causando diversos sintomas e problemas musculoesqueléticos secundários, como a espasticidade. A espasticidade trata-se de uma forma de hipertonia muscular que, se não tratada, pode levar a dor, contraturas, deformidades e diminuição da qualidade de vida. Muitas intervenções cirúrgicas tem sido estudadas para melhora da espasticidade, no entanto, algumas podem apresentar custos elevados e efeitos adversos. Nesse cenário, canabinoides são componentes que vêm sendo estudados como possíveis agentes terapêuticos na melhora da dor e espasticidade. **OBJETIVO:** Analisar as implicações fisioterapêuticas na prática clínica no manejo da espasticidade com o uso de terapias alternativas. **MÉTODOS:** Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados desenvolvida com base nas diretrizes PRISMA. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, PeDRO, Scopus, Lilacs, Scielo, Cochrane e os estudos foram selecionados por dois pesquisadores independentes com base nos critérios de inclusão. **RESULTADOS:** A busca identificou 62 estudos no total. Destes, dez duplicatas foram excluídas, resultando em 52 referências. Após a leitura de título e resumo, 48 estudos

foram excluídos sendo 29 revisões, 2 estudos experimentais em modelo animal, 1 comentário, 1 editorial, 11 artigos não estudaram qualquer componente canabinoide e 6 artigos não relacionaram o uso de canabinoides com a PC. No total, 2 estudos foram selecionados para a leitura na íntegra e preencheram os critérios de inclusão do estudo. RESULTADOS: Foram incluídos 2 estudos, com um total de 97 participantes, o tempo de duração variou de 12 semanas a 5 meses e os tipos de intervenção foram óleo enriquecido a 5% de cannabis e medicamento canabinoide nabiximol em spray. Os resultados dos estudos foram conflitantes, com uma das pesquisas apresentando melhora enquanto a outra mostrou não ter havido diferença entre os grupos intervenção e controle. CONCLUSÃO: Não há evidências científicas suficientes que permitam afirmar o real benefício da intervenção à base de canabinoides no tratamento da espasticidade em pacientes neurológicos com paralisia cerebral.

Palavras-chave: Paralisia Cerebral, Espasticidade, Canabinoides, Canabidiol.

REFERENCIAL TEÓRICO

Definição de paralisia cerebral

A paralisia cerebral (PC) designa um grupo de transtornos motores não progressivos, que podem variar desde dificuldades no controle motor fino à espasticidade severa (Descritores em Ciências da Saúde, 2023).

Etiologia da paralisia cerebral

Considerada a causa mais comum de deficiência motora na infância. Ocorre por uma lesão ou anormalidade não progressiva no cérebro em desenvolvimento, período que abrange desde o pré-natal até os primeiros cinco anos de vida, e apesar de permanente, não é imutável, podendo alterar-se ao longo da vida de um indivíduo (Graham *et al.*, 2016; Morris, 2007).

Os fatores de risco relacionados à PC são divididos nas fases do desenvolvimento em que podem afetar o sistema nervoso central (SNC), sendo eles: fatores preconcepção, fatores pré-natais, fatores perinatais e fatores pós-natais (Paul *et al.*, 2022).

Fatores preconcepção são relacionados às condições de saúde da mãe antes da concepção. A exemplo tem-se doença sistêmica materna, uso de drogas estimulantes, distúrbios do sistema imunológico anteriores à gravidez, etc. Condições pré-natais podem levar ao dano cerebral durante a gestação e incluem nascimento prematuro, baixo peso ao nascer, malformação do SNC, entre outros. Já as razões relacionadas ao momento do nascimento são denominadas perinatais, dentre essas tem-se o parto

premature, parto assistido por vácuo e trabalho de parto prolongado, por exemplo. Fatores de risco pós-natais são relacionados ao período após o nascimento, a se citar encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal, infecção do SNC, entre outros (Paul *et al.*, 2022).

Apesar da identificação dos fatores de risco para PC, estima-se que 80% dos casos não possuem causa clara e são considerados idiopáticos (Vitrikas, 2020).

Prevalência da paralisia cerebral

A prevalência da PC é estimada com uma variação entre 1 a quase 4 crianças a cada 1000 nascidos vivos (Centers for Disease Control and Prevention, 2022).

Uma das razões para tal variação se dá por conta de fatores socioeconômicos que diferem de país para país, com a maior prevalência sendo indicada em países de baixa e média renda, enquanto países de alta renda possuem menor prevalência (Mcintyre *et al.*, 2022).

Diagnóstico da paralisia cerebral

O diagnóstico ou a identificação para o risco de PC pode ocorrer antes dos 6 meses de idade corrigida da criança. De maneira geral, o diagnóstico se dá através de três critérios: sinais clínicos combinados a exames de neuroimagem, como a ressonância magnética, anamnese sobre fatores de risco e ferramentas de avaliações motoras padronizadas (Novak *et al.*, 2017).

Classificação da paralisia cerebral

Por se tratar de um grupo de transtornos motores, possui grande heterogeneidade, devido a isso, é classificada com base em fatores como topografia funcional, nível funcional do indivíduo acometido e sintomas (Mathewson; Lieber, 2015; Wimalasundera; Stevenson, 2016).

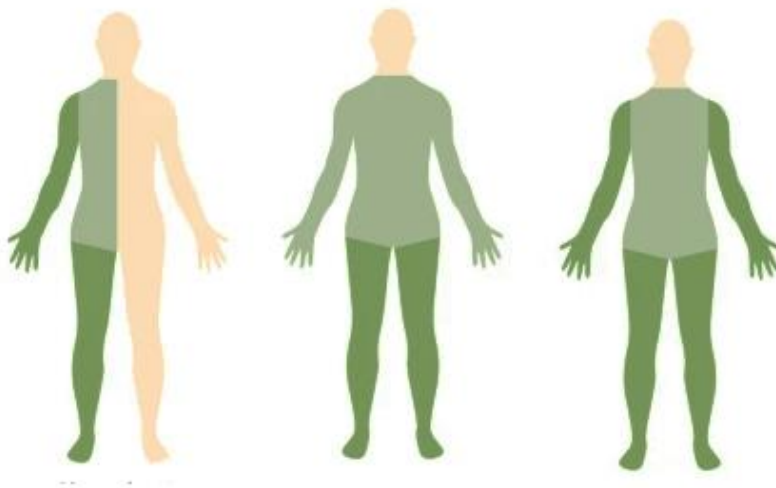
Topografia funcional da paralisia cerebral

A classificação topográfica da PC é descrita pelo envolvimento anatômico do transtorno motor e três padrões comumente são utilizados, são eles hemiplegia, diplegia e quadriplegia. Em quadros de hemiplegia, existe um envolvimento regional do corpo, no qual o membro superior e inferior de um hemicorpo é afetado (Upadhyay; Tiwari; Ansari, 2020).

Na diplegia os quatro membros são afetados, destes, os membros superiores apresentam um envolvimento leve enquanto membros inferiores apresentam envolvimento severo. Na quadriplegia, há o envolvimento

funcional de todo o corpo, correspondendo aos quatro membros e o tronco (Upadhyay; Tiwari; Ansari, 2020). A ilustração gráfica da topografia funcional da PC é apresentada a seguir (Figura 1).

Figura 1 - Topografia funcional da PC



Legenda: Descrição topográfica na paralisia cerebral. Da esquerda para a direita, hemiplegia, diplegia e quadriplegia. Na hemiplegia, um lado do corpo é afetado. Na diplegia, todos os membros são afetados, porém os membros inferiores tem acometimento maior. Na quadriplegia, ocorre o envolvimento dos quatro membros e tronco.

Fonte: Graham *et al.* (2016).

Nível funcional

Devido à sua etiologia diversa e múltipla, pode afetar diferentes partes do cérebro, o que contribui para uma grande variedade de achados clínicos distintos entre os indivíduos acometidos (Vitrikas, 2020). Trata-se de um transtorno que pode ser acompanhado por distúrbios de percepção, cognição, comunicação, comportamento, epilepsia ou problemas musculoesqueléticos secundários (Morris, 2007).

Devido a isso, o nível funcional dos pacientes é heterogêneo, acarretando diferentes tipos de prejuízos na função motora grossa, postura, habilidade manual ou limitação de atividades funcionais (Piscitelli *et al.*, 2023). Nesse contexto, a classificação funcional destes pacientes é importante pois nem sempre a classificação de topografia funcional ou tipo motor podem revelar a atividade e participação do indivíduo nas atividades de vida diária (Wimalasundera; Stevenson, 2016).

Por essa razão, diversos instrumentos avaliativos foram

desenvolvidos para classificar diferentes aspectos do nível funcional de crianças e adolescentes com PC, como a *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS), uma escala funcional reconhecida como padrão ouro para classificar a função motora em crianças de até doze anos que busca examina o desempenho funcional cotidiano da criança, durante transferências, mobilidade e postura sentada (Mathewson; Lieber, 2015; Wimalasundera; Stevenson, 2016; Piscitelli *et al.*, 2021).

Outras escalas como a *Manual Ability Classifications System* (MACS) e a *Communication Function Classification System* (CFCS) foram desenvolvidas com o objetivo de avaliar diversos aspectos da funcionalidade, como a habilidade manual e a comunicação da criança, respectivamente (Piscitelli *et al.*, 2023).

Tipos de paralisia cerebral

Os tipos de PC se devem à área e extensão da lesão durante o desenvolvimento do SNC, e são comumente descritos como espástico, discinético, atáxico e misto, quando pacientes são classificados com mais de duas formas motoras (Rethlefsen; Ryan; Kay, 2010; Seyyar; Aras; Aras, 2019). Cada um dos tipos motores de PC será descrito a seguir.

A PC do tipo espástica é o subtipo motor mais comum, representando cerca de 80% dos casos (Paul *et al.*, 2022). Normalmente relacionada à lesão de regiões do córtex motor e da substância branca subjacente (Zhou; Butler; Rose, 2017). Pacientes com esse tipo apresentam sinais de lesão do neurônio motor superior, tais como hiperreflexia (clônus) e resposta extensora plantar (Gulati; Sondhi, 2018). O aprofundamento dos sinais clínicos e fisiopatologia da espasticidade serão abordados na próxima seção.

A PC discinética, também conhecido como atetóide, é o segundo subtipo mais comum e está associada a lesões em gânglios da base e tálamo, caracterizada por posturas e movimentos anormais relacionados ao tônus muscular prejudicado, prejuízo do controle de movimento e na coordenação (Li; Arya, 2022; Monbaliu *et al.*, 2017).

Indivíduos com esse tipo de PC podem possuir atraso no desenvolvimento motor e diminuição de movimentos espontâneos durante a infância, e podem apresentar distonia (contrações musculares involuntárias sustentadas ou intermitentes que causam movimentos repetitivos e torção involuntária ou posturas anormais) e coreoatetose (coreia - contrações rápidas, involuntárias e espasmódicas; atetose - movimentos lentos em constante mudança e contorção das extremidades distais) como dois tipos de padrões principais de movimentos involuntários (Li; Arya, 2022; Monbaliu *et al.*, 2017; Rethlefsen; Ryan; Kay, 2010).

A PC atáxica é o subtipo motor menos frequente de PC e ocorre pelo dano no cerebelo e suas projeções, caracterizada por padrões anormais de postura e de coordenação muscular, anormalidades na força e ritmo muscular, o que prejudica a precisão e trajetória de movimentos voluntários

típicos. Além disso, indivíduos com esse tipo apresentam ataxia da marcha, falta de equilíbrio, controle de tronco prejudicado, movimentos oculares anormais como o nistagmo e hipotonia (Descritores em ciências da saúde, 2023; Seyyar; Aras; Aras, 2019).

Espasticidade

De acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (2023), a espasticidade muscular é uma forma de hipertonia muscular associada a danos nos neurônios motores superiores. Normalmente acompanhada de hiperreflexia e graus variados de debilidade muscular, clônus (contrações musculares rápidas), espasmos musculares e contraturas (Descritores em ciências da saúde, 2023; Lance, 1990).

Se não tratada, a espasticidade pode levar à dor, insônia induzida por dor, contraturas, deformidades, comprometimento da mobilidade, aumento do risco de quedas, imobilidade severa e desenvolvimento de úlceras de pressão por conta de tensão muscular sobre proeminências ósseas, conseqüentemente, afetando a qualidade de vida (Bhimani; Anderson, 2014).

Fisiopatologia da espasticidade

O tônus muscular é a tensão constante do músculo em repouso necessário para manter atividades básicas do corpo como a postura (Berne; Levy, 2009). A espasticidade é reconhecida como o aumento patológico velocidade dependente desse tônus, determinada por uma doença do neurônio motor superior (Bhimani; Anderson, 2014).

Há diversos mecanismos excitatórios e inibitórios relacionados ao tônus muscular, que incluem o funcionamento de neurônios espinhais e sistemas motores, bem como sistemas supraespinhais e suprassgmentares (Sáinz-Pelayo *et al.*, 2020). Não se tem certeza sobre qual é o mecanismo exato responsável pela fisiopatologia da espasticidade. No entanto, acredita-se que o desequilíbrio dos processos inibitórios e excitatórios nos reflexos de estiramento muscular (Mukherjee; Chakravarty, 2010).

Por exemplo, um dos possíveis mecanismos causadores da espasticidade pode se dar através da perda do controle inibitório do reflexo espinhal. Quando isso ocorre, o desequilíbrio pende em favor da excitação, o que resulta na hiperexcitabilidade dos reflexos (Mukherjee; Chakravarty, 2010).

Muitos outros tipos de mecanismos fisiopatológicos têm sido estudados como possíveis contribuintes da espasticidade, e apesar de não ser bem definido seu mecanismo causal exato, acredita-se que diversas alterações interdependentes contribuam para o desenvolvimento do quadro (Mukherjee; Chakravarty, 2010; Sáinz-Pelayo *et al.* 2020).

Intervenções convencionais para tratamento da espasticidade

Tendo em vista a importância e complexidade da espasticidade, há uma variedade de métodos para o seu manejo e incluem desde métodos convencionais como fisioterapia, terapia ocupacional, uso de órteses, intervenções farmacológicas orais e toxina botulínica até intervenções mais invasivas como procedimentos ortopédicos e neurocirúrgicos, infusão intratecal de baclofeno (relaxante muscular) e rizotomia dorsal (Ismail *et al.*, 2022; Peck *et al.*, 2020).

Algumas dessas intervenções podem apresentar efeitos adversos, como no caso de injeção focal de toxina botulínica nos músculos afetados por espasticidade, que podem gerar fraqueza ou atrofia em alguns casos, outras intervenções possuem custo elevado, como no caso da infusão intratecal de baclofeno (Kaya; Keles; Ates, 2022; Shih *et al.*, 2018).

Medicina canabinoide

A cannabis é um gênero de plantas da família *canabaceae*, encontrada em habitats e altitudes variadas (Elsohly *et al.*, 2017) que pode ser classificada quanto à intenção de uso, podendo ser recreativa ou medicinal (Ebbert; Scharf; Hurt, 2018).

Usada e cultivada há milênios por povos no Egito e na Ásia para obtenção de fibras para cordas e redes, acredita-se que sua disseminação pelos continentes ocorreu através de sementes levadas por povos nômades e trocas comerciais (Crocq, 2020). A planta possui caules verticais e ramificados em sua base, com folhas ligadas por um pecíolo e possui bordas em forma de lança e serradas (Medeiros *et al.*, 2020).

Taxonomia

Taxonomicamente, a cannabis é constituída de duas espécies principais, sendo elas, cannabis indica e sativa. Destas, a cannabis sativa é uma espécie economicamente importante e difundida, sendo principal alvo de pesquisas de seus possíveis usos medicinais (Elsohly *et al.*, 2017).

O uso da cannabis de forma medicinal pode ser conceituado como um grupo de agentes farmacológicos derivados de plantas desse gênero, que pode ser administrada de várias formas (inalação, ingestão, aplicação tópica na pele ou mucosa bucal), consumida com a intenção de aliviar um sintoma ou doença (Ebbert; Scharf; Hurt, 2018).

A cannabis possui mais de 500 compostos naturais, destes, pouco mais de 100 canabinoides foram isolados até o momento (Elsohly *et al.*, 2017; Lafaye *et al.*, 2017).

Tetraidrocanabidiol (THC) e Canabidiol (CBD)

Dois desses canabinoides foram estudados com maior afinco, sendo eles o tetraidrocanabinol (THC), componente psicoativo da cannabis (substância responsável pelos efeitos psicotrópicos da planta), e o canabidiol (CBD), principal substância responsável pelos efeitos terapêuticos da cannabis medicinal (Amin; Ali, 2019; Lafaye *et al.*, 2017).

A ampla variedade de quimiotipos é especialmente pertinente para formas medicinais de cannabis, onde os produtores visam criar fenótipos químicos específicos com alto teor de CBD e baixo teor de THC, a fim de minimizar seus efeitos psicotrópicos indesejados (Amin; Ali, 2019).

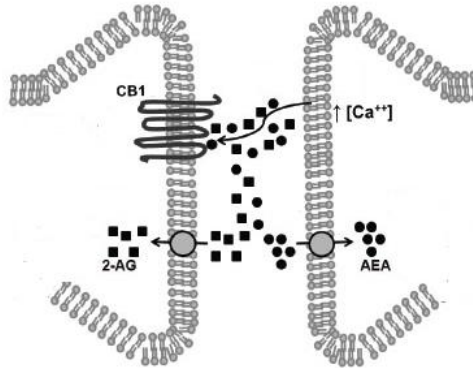
Para a compreensão dos mecanismos através dos quais os componentes canabinoides afetam o organismo, é necessário, em primeiro lugar, elucidar sobre o sistema endocanabinoide.

O sistema endocanabinoide recebe seu nome por ter sido investigado a primeira vez através da observação da interação entre o componente THC e células de mamíferos (Lu; Mackie, 2021).

Trata-se de um sistema composto por dois receptores acoplados à proteína G da membrana celular, denominados receptor canabinoide tipo 1 (CB1) e receptor canabinoide tipo 2 (CB2), capazes inibir canais de cálcio ou estimular canais de potássio retificadores internos (Chayasirisobhon, 2020; Lu; Mackie, 2021).

O funcionamento do sistema endocanabinoide ocorre através da sinalização retrógrada: os canabinoides endógenos (sintetizados dentro do corpo), N-araquidonoiletanolamina (AEA) ou anandamida e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), são sintetizados na membrana celular do neurônio pós-sináptico após influxo de cálcio e posteriormente fluem em direção ao terminal pré-sináptico para interagir com os receptores CB1 e CB2. A ativação desses receptores gera diminuição do influxo de cálcio nos terminais axônicos, diminuindo sua liberação pelo neurônio pré-sináptico, o que modula as sinapses e diminui a excitabilidade do neurônio (Crocq, 2020; Saito; Wotjak; Moreira, 2010). A ilustração esquemática do funcionamento do sistema endocanabinoide é apresentada a seguir (Figura 2).

Figura 2 - Ilustração do funcionamento do sistema endocanabinoide.



Legenda: Representação do funcionamento do sistema endocanabinoide. Após o influxo de cálcio no interior da célula pós-sináptica, os endocanabinoides anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) são sintetizados a partir dos fosfolípidios da membrana do neurônio pós-sináptico. Eles são liberados no espaço sináptico e fluem em direção ao neurônio pré-sináptico para se ligarem ao receptor CB1 dessa célula. A ativação desse receptor acarreta diminuição da liberação do neurotransmissor pelo neurônio pré-sináptico, conseqüentemente, modulando a sinapse.

Fonte: adaptado de Ferretjans *et al.* (2012).

Acredita-se que a função endocanabinoide é diminuída em vários distúrbios como enxaqueca, fibromialgia, epilepsia, esclerose múltipla e doença de Parkinson. Nesses casos, o THC e CBD também são capazes de se ligar aos receptores CB1 e CB2, desempenhando o papel terapêutico para tratar tais distúrbios (Chayasirisobhon, 2020).

Vários instrumentos farmacológicos foram desenvolvidos para interferir no sistema endocanabinoide (Saito; Wotjak; Moreira, 2010). Os canabinoides produzidos em laboratório são projetados com base no THC, o que pode acarretar efeitos adversos como palpitações, paranoia, ansiedade, náuseas ou vômitos, confusão e convulsões (Chayasirisobhon, 2020).

Apesar disso, devido ao seu potencial terapêutico, pesquisas sobre as possíveis aplicações desses componentes cresceram nos últimos anos (Islas-Andrade *et al.*, 2023) e sugerem aplicação terapêutica em diversas áreas, como no manejo de dor neuropática (dano nervoso que resulta de doenças, genética, inflamação ou toxina) (Lee *et al.*, 2018), doenças reumáticas (Boehnke; Häuser; Fitzcharles, 2022), ansiedade, depressão e desordens psicóticas (García-Gutiérrez *et al.*, 2020), epilepsia (Oshiro; Castro, 2022), câncer (Nahler, 2022), melhora da dor e espasticidade em pacientes com esclerose múltipla e pacientes pós-AVC (Cristino; Bisogno; Di Marzo, 2020; Filippini *et al.*, 2022).

Justificativa

Fisioterapeutas tem a obrigação de saber sobre os diferentes métodos de tratamento alternativos, atualmente muito comuns. Sendo assim, é necessário saber quais as implicações terapêuticas do uso de terapias alternativas nas lesões do moto neurônio superior que levam a espasticidade com disfunção incapacitante nos indivíduos acometidos.

OBJETIVO

Analisar as implicações fisioterapêuticas na prática clínica no manejo da espasticidade com o uso de terapias alternativas.

PERGUNTA CLÍNICA

O uso de canabinoides é mais efetivo quando comparada a outras intervenções em pacientes com paralisia cerebral para melhora da espasticidade?

Hipótese nula

Não há diferença nos resultados entre o uso de canabinoides quando comparada a quaisquer outras formas de tratamento na melhora da espasticidade.

Não há diferença nos resultados entre o uso de canabinoides quando comparada a nenhuma intervenção ativo na melhora da espasticidade.

Hipótese alternativa

A utilização de canabinoides é mais eficaz quando comparada a outras formas de tratamento na melhora da espasticidade.

A utilização de canabinoides é mais eficaz quando comparada a nenhuma intervenção ativa na melhora da espasticidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi desenvolvido com base nas diretrizes fornecidas do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e seguiu as recomendações Cochrane para elaboração de revisões sistemáticas.

Tipo de estudo

Revisão sistemática.

Local

O estudo foi desenvolvido na Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP), Piracicaba – São Paulo, curso de fisioterapia.

Amostra

Ensaio clínico randomizado e outros tipos de estudos que não sejam revisões, mas contemplem a temática abordada.

Critérios de inclusão

- Ensaio clínico randomizado;
- Participantes – Indivíduos com paralisia cerebral;
- Tipo de intervenção – CBD ou THC;
- Grupo comparação – Nenhum tratamento ativo; toxina botulínica A; Fármacos; tratamentos complementares.

Desfechos clínicos estudados

- Melhora da espasticidade;
- Melhora da qualidade de vida;
- Melhora dos sinais clínicos de dor;
- Melhora da marcha e função motora.

Estratégia de busca para identificação dos estudos

Os estudos foram obtidos por meio da busca nas bases de dados PubMed, PeDRO, Scopus, Lilacs, Scielo, Cochrane.

A estratégia de busca utilizada foi composta pelas seguintes palavras-chave: “Cerebral Palsy” AND “cannabinoids” OR “cannabidiol” OR “tetrahydrocannabinol” OR “THC”

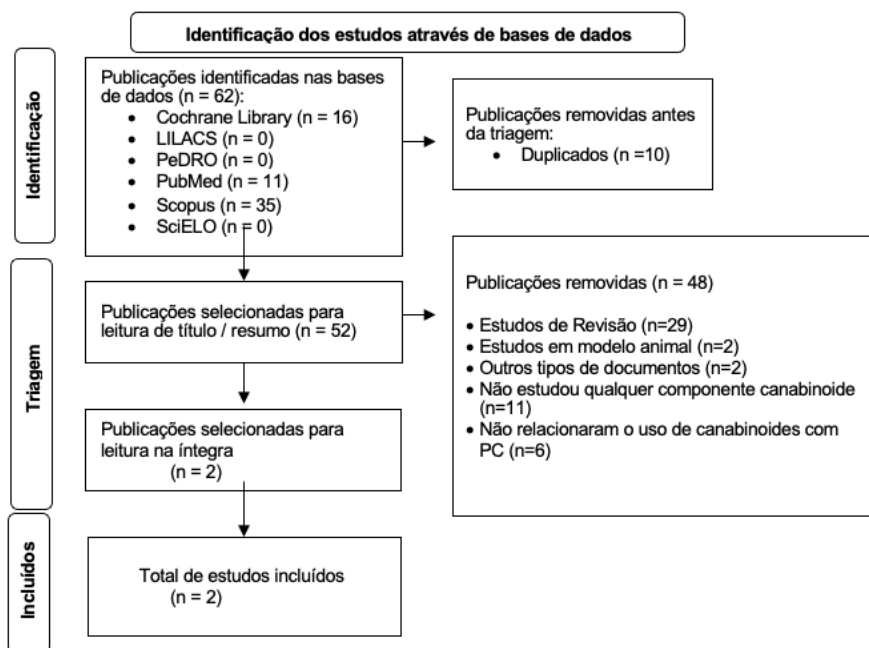
Seleção dos estudos

Os estudos identificados na busca das bases de dados foram analisados por dois revisores independentes (G.M.C) e (L.F.O) e selecionados com base nos critérios de inclusão. Sem restrições quanto ao ano de publicação ou idioma.

RESULTADOS

A estratégia de busca identificou 62 estudos, dos quais, 16 foram identificados pela Cochrane, 11 foram identificados pelo PubMed e 35 pela Scopus, as demais bases de dados não retornaram resultados. Inicialmente, foram excluídos dez títulos duplicados, resultando em 52 referências. Após a leitura de título e resumo, 48 estudos foram excluídos, sendo 29 revisões, 2 estudos experimentais em modelo animal, 1 comentário, 1 editorial, 11 artigos não estudaram qualquer componente canabinoide e 6 artigos não relacionaram o uso de canabinoides com a PC. No total, 2 estudos foram selecionados para a leitura na íntegra e preencheram os critérios de inclusão do estudo, sendo selecionados para a análise final. O fluxograma da seleção dos estudos encontra-se na Figura 3.

Figura 3 - Fluxograma de seleção dos estudos avaliados nas diferentes bases de dados.



Foram incluídos 2 estudos (Fairhurst *et al.*, 2020; Libzon *et al.*, 2018). Ambos os estudos se trataram de ensaios clínicos randomizados. A tabela 1 apresenta as principais características dos estudos incluídos na pesquisa.

Autor (Ano)	Participantes	Duração do estudo	Tipo de intervenção	Principais resultados	Efeitos colaterais observados
Fairhurst <i>et al.</i> (2020)	Total = 72 GI = 47 GC = 25	12 semanas	GI = Nabiximol em Spray GC = Placebo	Não houve diferença no escore de espasticidade entre o grupo intervenção e grupo placebo e nenhuma diferença significativa foi encontrada nos desfechos secundários investigados entre os grupos.	Regurgitações, vômitos, nasofaringite e baixa qualidade do sono foram efeitos em alguns pacientes do GI. Constipação intestinal foi um efeito colateral encontrado em alguns pacientes do GC.
Libzon <i>et al.</i> (2018)	Total = 25 G1 = 14 G2 = 11	5 meses	G1 = Óleo enriquecido a 5% de cannabis 6:1 (razão CBD/THC) G2: Óleo enriquecido a 5% de cannabis 20:1 (razão CBD/THC)	Houve uma melhora significativa na espasticidade e qualidade de vida na população de ambos os grupos em comparação ao início da pesquisa. O grupo 6:1 também apresentou melhorias na função motora grossa na posição deitada e na qualidade do sono, enquanto o grupo 20:1 apresentou melhorias na distonia e funcionamento intestinal.	Alterações comportamentais e agravamento de convulsões em indivíduos com convulsões parcialmente controladas no início da intervenção, no entanto, não houve agravamento na atividade epilética no EEG

Legenda: GI = Grupo Intervenção; GC = Grupo controle; EEG = Eletroencefalograma

Fonte: Autoria própria

No total, participaram 97 indivíduos, os quais 25 eram do estudo de Libzon *et al.* (2018) e 72 do estudo de Fairhurst *et al.* (2020).

Quanto ao tempo de seguimento dos estudos, o estudo de Fairhurst *et al.* (2020) teve uma duração de 12 semanas, enquanto o estudo de Libzon *et al.* (2018) teve a duração de 5 meses.

Em relação à intervenção dos estudos, o estudo de Libzon *et al.* (2018) procurou comparar a eficácia de duas formulações de óleo 5% com concentrações diferentes de THC e CBD, para isso, os participantes foram divididos em dois grupos que receberam uma das formulações. O primeiro produto possuía uma proporção de canabidiol para THC de 6:1 (quantidade mais elevada de THC), enquanto o segundo produto possuía uma proporção de canabidiol para THC de 20:1 (quantidade mínima de THC).

Por outro lado, o estudo de Fairhurst *et al.* (2020) buscou investigar a eficácia de medicamento canabinoide nabiximol em spray comparado a placebo em seus participantes.

Quanto aos desfechos avaliados dos estudos, o artigo de Fairhurst *et*

al. (2020) avaliou a espasticidade, qualidade de sono, dor musculoesquelética, conforto, qualidade de vida, depressão e habilidades funcionais dos pacientes. No estudo de Libzon *et al.* (2018) foram avaliados a distonia, espasticidade, funcionalidade, humor, sono, apetite, constipação, dor, bem como resultados de eletrocardiogramas, eletroencefalograma e exames sanguíneos.

Os resultados do estudo de Fairhurst *et al.* (2018) mostraram não haver diferença entre os pacientes do grupo intervenção e grupo controle no quesito de espasticidade, nem houve diferença significativa em relação aos desfechos secundários de dor, qualidade do sono, qualidade de vida e conforto dos pacientes do estudo.

Por outro lado, o estudo de Libzon *et al.* (2018) mostrou diferenças entre os grupos de intervenção, com melhora significativa no aspecto da espasticidade e qualidade de vida em ambos os grupos, além de outros desfechos secundários avaliados como função motora grossa na posição deitada e qualidade de sono que aumentaram no grupo 6:1 e melhora na distonia e funcionamento intestinal no grupo 20:1.

Por outro lado, os estudos relataram ter havido efeitos colaterais na utilização do medicamento, dentre os quais, Fairhurst *et al.* (2020) relatou regurgitações, vômitos, nasofaringite e baixa qualidade do sono em alguns pacientes do GI, assim como constipação intestinal foi um efeito colateral encontrado em alguns pacientes do GC.

Libzon *et al.* (2018), por sua vez, encontraram efeitos colaterais relacionados a alterações comportamentais e agravamento de convulsões em indivíduos com convulsões parcialmente controladas no início da intervenção, no entanto, não houve agravamento na atividade epilética no EEG.

As tabelas 2 e 3 representam as tabelas originais de características dos participantes dos estudos de Fairhurst *et al.* (2020) e Libzon *et al.* (2018), respectivamente.

Quanto à caracterização dos participantes, ambos os estudos contaram com a participação de crianças de ambos os sexos de até 18 anos, Libzon *et al.* (2018) incluiu crianças de 1 a 18 anos diagnosticadas com distúrbios motores complexos com predominância de distonia, espasticidade ou ambos, enquanto Fairhurst *et al.* (2020) incluíram crianças de 8 a 18 anos com espasticidade devido a paralisia cerebral ou lesão traumática não progressiva do sistema nervoso central.

Tabela 1 - Tabela traduzida de características dos participantes originais do estudo de Fairhurst *et al.* (2020)

Característica	Nabiximols (n=47)	Placebo (n=25)
Sexo, n (%)		
Masculino	29 (61.7)	15 (60.0)
Feminino	18 (38.3)	10 (40.0)
Etnia, n (%)		
Branco	42 (89.4)	21 (84.0)
Negro	1 (2.1)	1 (4.0)
Asiático	1 (2.1)	2 (8.0)
Outros	3 (6.4)	1 (4.0)
Idade (a:me)	12:7 (3.4)	11:11 (2.5)
Altura (m)	1.34 (0.185)	1.34 (0.160)
Peso (kg)	34.0 (14.6)	31.3 (10.2)
IMC (kg/m ²)	18.2 (4.78)	17.1 (3.55)
Paralisia cerebral, n (%)	43 (91.5)	21 (84.0)
Lesão traumática SCN, n (%)	4 (8.5)	4 (16.0)
Tempo desde o diagnóstico (a:me)	10:4 (4:3)	10:6 (3:7)
Nível GMFCS, n (%)		
III	1 (2.1)	0
IV	10 (21.3)	10 (40.0)
V	36 (76.6)	15 (60.0)

índice de massa corporal; SNC, sistema nervoso central; GMFCS, Sistema de Classificação da Função Motora Grossa.

Fonte: adaptado de Fairhurst *et al.* (2020).

Tabela 2 - Tabela traduzida de características dos participantes originais do estudo de Libzon *et al.* (2018)

Medida	Grupo 6:1	Grupo 20:1	Valor P
Idade	7.15+4.63	5.71+4.97	.46
Média THC, mg/d (visita 7)	6.27+7.20	3.67+3.61	.32
Média CBD, mg/d (visita 7)	38+43.67	91.75+69.11	.06
Média THC, mg/kg/d (visita 7)	0.61+0.69	0.28+0.24	.22
Média CBD, mg/kg/d (visita 7)	3.73+4.18	5.53+4.85	.42
THC absoluto, mg/d	14.85	10.50	
CBD absoluto, mg/d	90	210	
THC máximo, mg/kg/d	1.78	0.76	
CBD máximo, mg/kg/d	10.79	15.22	
Sexo feminino, %	35.7	36.4	.97
Diagnóstico, %, PC/G	71.4/28.6	81.8/18.2	.55
GMFCS, %			.51
3	7.10	0.00	
4	21.40	36.40	
5	71.40	63.60	
TA, %	21.4	27.3	.73

Legenda: CBD = cannabidiol; THC = d-9-tetrahydrocannabinol; PC = Paralisia Cerebral; TA = Tubo de alimentação; G= Síndrome neurogenética; GMFCS = Sistema de Classificação da Função Motora Grossa.

Fonte: adaptado de Libzon *et al.* (2018).

DISCUSSÃO

A paralisia cerebral é um transtorno motor não progressivo que se origina no cérebro em desenvolvimento, que pode levar à espasticidade nos indivíduos acometidos. A espasticidade, por sua vez, se não tratada, pode levar à diminuição da qualidade de vida do indivíduo, devido a diversos fatores que são comprometidos concomitantemente, tais como o comprometimento da mobilidade, contraturas, deformidades, dor, entre outros (Bhimani; Anderson, 2014; Lance, 1990). Assim, a busca por possíveis tratamentos para a espasticidade tem sido intensa para melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

A utilização de canabinoides como tratamento para a espasticidade vem sendo estudada desde o início da década de 80 (Petro; Ellenberger, 1979 apud Petersen, 1980). No entanto, a concentração das áreas de pesquisa vem sendo focadas em indivíduos com espasticidade em indivíduos adultos com desordens neurológicas de origem espinal ou relacionadas à esclerose múltipla (Petro; Ellenberger, 1981). A utilização desse medicamento como intervenção para espasticidade em pacientes com PC foi pouco estudada até então. De fato, mesmo que os estudos incluídos na pesquisa tenham tido a intervenção em pacientes com PC, ambos apresentaram o objetivo de verificar medicamentos à base de canabinoides na espasticidade em desordens de movimento pediátricas de maneira geral, não focando exclusivamente na paralisia cerebral.

Outro fator marcante é que mesmo que o foco do presente estudo não tenha sido em pacientes pediátricos, os estudos encontrados focaram em crianças até dezoito anos.

Assim, o presente estudo buscou analisar a eficácia dos resultados obtidos por tratamento de canabinoides em espasticidade em indivíduos com paralisia cerebral.

A teoria para a diminuição da espasticidade através de medicamentos à base de canabinoides se dá através da estimulação do sistema endocanabinoide, que é responsável por uma sinalização retrógrada que se inicia do neurônio pós-sináptico em direção aos terminais pré-sinápticos, capaz de inibir canais de cálcio sensíveis à voltagem e estimular canais de potássio retificadores internos, fazendo um papel de feedback negativo na condução nervosa (Lu; Mackie, 2021).

Os resultados dos estudos encontrados foram conflitantes, com uma das pesquisas (Libzon *et al.*, 2018) apresentando melhora enquanto a outra (Fairhurst *et al.*, 2020) mostrou não ter havido diferença entre os grupos

intervenção e controle. Diversos fatores podem estar envolvidos com a diferenças nos resultados.

Primeiramente, apesar de ambas as pesquisas serem um ensaio clínico randomizado, o estudo de Libzon *et al.* (2018) não apresentou nenhum grupo controle para comparação, o que consistiu em dois grupos intervenção com formulações distintas em concentração de componentes de CBD/THC entre os grupos. Por outro lado, a pesquisa de Fairhurst *et al.* (2020) contou com participantes em um grupo intervenção e um grupo controle que recebeu placebo. De forma geral, essas diferenças no desenho dos estudos podem ter sido responsáveis pelos diferentes resultados, como a primeira pesquisa supracitada não apresentava um grupo controle para comparação, não se pode descartar o tempo ou o efeito placebo como causa da melhora dos sintomas dos pacientes.

Em segundo lugar, os canabinoides possuem um perfil farmacocinético altamente variável, que difere entre as formulações, portanto, uma variável importante para a eficácia do medicamento é a via de ingestão. O Nabiximol é um extrato derivado de cannabis em formato de spray que contém quantidades quase iguais de THC e CBD, no qual, em 100 µL são fornecidos aproximadamente 2,7 mg de THC, 2,5 mg de CBD e componentes canabinóides e não canabinóides adicionais para a mucosa sublingual ou oral. Este medicamento foi a forma de intervenção do estudo de Fairhurst *et al.* (2020), no qual os indivíduos não poderiam ultrapassar 12 borrifadas por dia.

Já no estudo de Libzon *et al.* (2018), a administração foi feita a base de óleo, que deveria ser ingerido com um conta gotas inicialmente 3 vezes por dia, isso foi gradualmente aumentado até atingir uma dose máxima de 15 mg de THC por dia. Do ponto de vista terapêutico, a ingestão oral a base de óleo pode acarretar efeitos medicamentosos mais duradouros e com baixa toxicidade, por conta de uma absorção mais lenta, demonstrando maior biodisponibilidade nesse tipo de formulação (Poyatos *et al.*, 2020).

Em terceiro lugar, uma das dificuldades desse sistema pode se dar pela necessidade de encontrar a quantidade de formulação correta do THC e CBD, visando oferecer o melhor efeito terapêutico possível e diminuir efeitos colaterais indesejados, assim, as diversas possibilidades de concentrações diferentes desses componentes nas formulações de produtos de cannabis medicinal podem acarretar diferenças nas suas propriedades farmacológicas (Bilbao; Spanagel, 2022).

Isso fica exemplificado através do estudo de Libzon *et al.* (2018), que buscou comparar a utilização de duas diferentes formulações de óleo a base de cannabis, com concentrações de CBD/THC diferentes entre si. Dentro do mesmo estudo, houveram desfechos secundários diferentes entre os pacientes que receberam cada tipo de medicamento, no qual, o grupo que ingeriu maior concentração de THC (Grupo 6:1) apresentou melhorias na função motora grossa na posição deitada e na qualidade do sono, enquanto

o grupo que ingeriu menor quantidade de THC (Grupo 20:1) apresentou melhoria nos questionários e escalas de distonia e funcionamento intestinal.

Dentre os achados dos estudos, a utilização de canabidiol não apresentou melhorias em relação a nenhum desfecho, seja ele a espasticidade ou possíveis desfechos secundários investigados no estudo de Fairhurst *et al.*, (2020). Em adição aos achados, a utilização de medicamento em spray a base de cannabis acarretou efeitos colaterais a alguns participantes como regurgitações, vômitos, nasofaringite e baixa qualidade de sono. Por outro lado, indivíduos alocados no grupo placebo também tiveram a apresentação de alguns desses efeitos adversos, mas principalmente apresentaram constipação intestinal. Devido ao exposto, não se pode, portanto, descartar a hipótese da possibilidade de efeitos nocivos nos participantes da pesquisa (Rodrigues *et al.*, 2022).

Em contrapartida, no estudo de Libzon *et al.* (2018), houve a melhora de aspectos relacionados à espasticidade e qualidade de vida na população de ambos os grupos da pesquisa, além de melhorias específicas em cada grupo. De maneira geral, os efeitos adversos relatados foram principalmente relacionados a alterações comportamentais, além de agravamento de convulsões em dois indivíduos com convulsões parcialmente controladas no início da intervenção, no entanto, não foi encontrado agravamento da atividade epilética no eletroencefalograma desses pacientes ao comparar o final e início da pesquisa.

Dentro do explicitado, não se pode descartar a hipótese de que a diferente farmacocinética e biodisponibilidade dos componentes dos medicamentos à base de cannabis que ainda têm sido investigados, através de diferentes formulações e vias de ingestão, são responsáveis pelos diferentes desfechos da espasticidade, bem como desfechos secundários e efeitos colaterais dos pacientes.

CONCLUSÃO

Não há evidências científicas suficientes que permitam afirmar o real benefício da intervenção à base de canabinoides no tratamento da espasticidade em pacientes neurológicos com paralisia cerebral. Faz-se então necessário que haja novos estudos para se definir fatores como a real dosagem, tempo de intervenção e tempo para o início da terapia, para que seja de fato possível obter uma boa análise clínica do ponto de vista funcional e prognóstico a longo prazo nesses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMIN, M. R.; ALI, D. W. Pharmacology of Medical Cannabis. **Advances in experimental medicine and biology**, [s.l.], v. 1162, p. 151–165, 2019.

BERNE, R. M.; LEVY, M. N. (Ed.). **Fisiologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

BHIMANI, R.; ANDERSON, L. Clinical Understanding of Spasticity: Implications for Practice. **Rehabilitation Research and Practice**, United States, v. 2014, p. 1–10, 2014.

BILBAO, A.; SPANAGEL, R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. **BMC medicine**, v. 20, n. 1, p. 259, 2022.

BOEHNKE, K. F.; HÄUSER, W.; FITZCHARLES, M. A. Cannabidiol (CBD) in Rheumatic Diseases (Musculoskeletal Pain). **Current Rheumatology Reports**, United States, v. 24, n. 7, p. 238-246, 2022.

Centers for Disease Control and Prevention. **Cerebral Palsy**, 2022. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/ncbddd/cp/index.html>>. Acesso em: 18 de abr. 2023

CHAYASIRISOBHON, S. Mechanisms of Action and Pharmacokinetics of Cannabis. **The Permanente journal**, United States, v. 25, p. 1–3, 2020.

CRISTINO, L.; BISOGNO, T.; DI MARZO, V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. **Nature Reviews Neurology**, England, v. 16, n. 1, p. 9-29, 2020.

CROCQ, M. A. History of cannabis and the endocannabinoid system. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, England, v. 22, n. 3, p. 223–228, 2020.

Descritores em Ciências da Saúde: **Descritores em Ciências da Saúde**. 2023. ed. rev. e ampl. São Paulo: BIREME / OPAS / OMS, 2017. Disponível em: <http://Descritores em Ciências da Saúde.bvsalud.org>. Acesso em: 02 de maio 2023.

EBBERT, J. O.; SCHARF, E. L.; HURT, R. T. Medical Cannabis. **Mayo Clinic Proceedings**, England, v. 93, n. 12, p. 1842-1847, 2018.

ELSOHLY, M. A. *et al.* Phytochemistry of Cannabis sativa L. **Progress in the chemistry of organic natural products**, Austria, v. 103, p. 1-36, 2017.

FAIRHURST, C. *et al.* Efficacy and safety of nabiximols cannabinoid medicine for paediatric spasticity in cerebral palsy or traumatic brain injury: a randomized controlled trial. **Developmental medicine and child neurology**, [s.l.], v. 62, n. 9. p. 1031–1039, 2020.

FILIPPINI, G. *et al.* Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. **Cochrane Database of Systematic**, England, v. 5, n. 5, p. CD013444, 2022.

GARCÍA-GUTIÉRREZ, M. S. *et al.* Cannabidiol: A potential new alternative for the treatment of anxiety, depression, and psychotic disorders. **Biomolecules**, Switzerland, v. 10, n. 11, p. 1–34, 2020.

GRAHAM, H. K. *et al.* Cerebral palsy. **Nature Reviews Disease Primers** Nature Publishing Group, England, v. 2, p. 150827, 2016.

GULATI, S.; SONDHI, V. Cerebral Palsy: An Overview. **Indian Journal of Pediatrics**, India, 85, 1006–1016, 2018.

ISLAS-ANDRADE, S. *et al.* Cannabinoids and their therapeutic use. **Gaceta de México**, Mexico, v. 159, n. 1, p. 1-2, 2023.

ISMAIL, A. *et al.* The economic burden and determinant factors of parents/caregivers of children with cerebral palsy in malaysia: A mixed methods study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Switzerland, v. 19, n. 1, p. 475, 2022.

JACQUELIN, P. B. *et al.* Interventional Approaches to Pain and Spasticity Related to Cerebral Palsy, **Psychopharmacology bulletin**, United States, v. 50, p. 108-120, 2020.

KELES, K. C. S.; ATES, F. Botulinum Toxin Intervention in Cerebral Palsy-Induced Spasticity Management: Projected and Contradictory Effects on Skeletal Muscles. **Toxins**, Switzerland, v. 14, n. 11, p. 772, 2022.

LAFAYE, G. *et al.* Cannabis, cannabinoids, and health. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, England, v. 19, n. 3, p. 309–316, 2017.

LANCE, J. W. What is spasticity? **The Lancet**, England, v. 335, n. 8689, 1990.

LEE, G. *et al.* Medical Cannabis for Neuropathic Pain. **Current Pain and Headache Reports**, United States, v. 22, n. 1, 2018.

LI, X.; ARYA, K. **Athetoid Cerebral Palsy**. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563160/>. Acesso em: 28 de abr. 2023.

LIBZON, S. *et al.* Medical Cannabis for Pediatric Moderate to Severe Complex Motor Disorders. **Journal of child neurology**, United States, v. 33, n. 9, p. 565–571, 2018.

LU, H. C.; MACKIE, K. Review of the Endocannabinoid System. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, United States, v. 6, n. 6, p. 607–615, 2021.

LUCAS, C. J.; GALETTIS, P.; SCHNEIDER, J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. **British Journal of Clinical Pharmacology**, England, v. 84, n. 11, p. 2477–2482, 2018.

MATHEWSON, M. A.; LIEBER, R. L. Pathophysiology of Muscle Contractures in Cerebral Palsy. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America**, England, v. 26, n. 1, p. 57–67, 2015.

MCINTYRE, S. *et al.* Global prevalence of cerebral palsy: A systematic analysis. **Developmental Medicine and Child Neurology**, England, v. 64, n. 12, p. 1494–1506, 2022.

MONBALIU, E. *et al.* Clinical presentation and management of dyskinetic cerebral palsy. **The Lancet Neurology**, England, v. 16, n. 9, p. 741–749, 2017.

MORRIS, C. Definition and classification of cerebral palsy: A historical perspective. **Developmental Medicine and Child Neurology Supplement**, England, v. 109, p. 3–7, 2007.

MUKHERJEE, A.; CHAKRAVARTY, A. Spasticity mechanisms - for the clinician. **Frontiers in Neurology**, Switzerland, v. 1, p. 149, 2010.

NOVAK, I. *et al.* Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: Advances in diagnosis and treatment. **JAMA Pediatrics**, United States, v. 171, n. 9, p. 897–907, 2017.

OSHIRO, C. A.; CASTRO, L. H. M. Cannabidiol and epilepsy in Brazil: a current review. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, Brasil, v. 80, p. 182–192, 2022.

PAUL, S. *et al.* A Review on Recent Advances of Cerebral Palsy. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, United States, v. 2022, 2022.

PETERSEN, R. C. **Marijuana Research Findings**, 1980. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute on Drug Abuse, Division of Research, 1980.

PETRO, D. J.; ELLENBERGER, C. Treatment of human spasticity with delta 9-tetrahydrocannabinol. **Journal of clinical pharmacology**, [s.], n. 21, v. S1, p. 413S–416S, 1981.

PISCITELLI, D. *et al.* Measurement properties of the Gross Motor Function Classification System, Gross Motor Function Classification System-Expanded & Revised, Manual Ability Classification System, and Communication Function Classification System in cerebral palsy: A systematic review with meta-analysis. **Developmental Medicine & Child Neurology**, England, v. 63, n. 11, p. 1251–1261, 2023.

POYATOS, L. *et al.* Oral Administration of Cannabis and Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) Preparations: A Systematic Review. **Medicina**, Switzerland, v. 56, n. 6, p. 309, 23 jun. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/medicina56060309>>.

RETHLEFSEN, S. A.; RYAN, D. D.; KAY, R. M. Classification systems in cerebral palsy. **Orthopedic Clinics of North America**, United States, v. 41, n. 4, p. 457-467, 2010.

RODRIGUES, B. A. *et al.* Nocebo effect in health communication: how to minimize it?. **Revista CEFAC**, Brasil, v. 24, n. 4, p. e3022, 2022.

SÁINZ-PELAYO, M. P. *et al.* Espasticidad en la patología neurológica. Actualización sobre mecanismos fisiopatológicos, avances en el diagnóstico y tratamiento. **Revista de neurologia**, Barcelona, v. 70, n. 12, p. 453-460, 2020.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? **Brazilian Journal of Psychiatry**, Brasil, v. 32, p. 57–514, 2010.

SEYYAR, G. K.; ARAS, B.; ARAS, O. Trunk Control in Children With Ataxic Cerebral Palsy. **Perceptual and Motor Skills**, United States, v. 126, n. 5, p. 815–827, 2019.

SHIH, S. T. F. *et al.* Economic evaluation and cost of interventions for cerebral palsy: a systematic review. **Developmental Medicine and Child Neurology**, England, v. 60, n. 6, p.543-558, 2018.

TROMPETTO, C. *et al.* Pathophysiology of spasticity: Implications for neurorehabilitation. **BioMed Research International**, United States, v. 2014, 2014.

UPADHYAY, J.; TIWARI, N.; ANSARI, M. N. Cerebral palsy: Aetiology, pathophysiology and therapeutic interventions. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, Australia, v. 47, n. 12, p. 1891–1901, 2020.

VITRIKAS, K.; D. H. Cerebral palsy: An Overview. **American Family Physician**, United States, v. 101, n. 4, p. 213–220, 2020.

WIMALASUNDERA, N.; STEVENSON, V. L. Cerebral palsy. **Practical Neurology**, England, v. 16, n. 3, p. 184–194, 2016.

ZHOU, J.; BUTLER, E. E.; ROSE, J. Neurologic correlates of gait abnormalities in cerebral palsy: implications for treatment. **Frontiers in Human Neuroscience**, [s./], v.11, n.103, p. 1-20, 2017.