

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

BERNARDO ASSUMPCÃO DE MONACO

**Análise comparativa clínica e de morfometria cortical
em crianças com paralisia cerebral espástica submetidas
ao melhor tratamento clínico *versus* rizotomia dorsal seletiva**

São Paulo

2023

BERNARDO ASSUMPCÃO DE MONACO

**Análise comparativa clínica e de morfometria cortical
em crianças com paralisia cerebral espástica submetidas
ao melhor tratamento clínico *versus* rizotomia dorsal seletiva**

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira

Coorientador: Dr. Eduardo Joaquim Lopes Alho

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Assumpção de Monaco, Bernardo
Análise comparativa clínica e de morfometria
cortical em crianças com paralisia cerebral
espástica submetidas ao melhor tratamento clínico
versus rizotomia dorsal seletiva / Bernardo
Assumpção de Monaco. -- São Paulo, 2023.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientador: Manoel Jacobsen Teixeira .
Coorientador: Eduardo Joaquim Lopes Alho.

Descritores: 1.Espasticidade muscular
2.Plasticidade neuronal 3.Rizotomia 4.Paralisia
cerebral 5.Fardo do cuidador 6.Neurociências

USP/FM/DBD-221/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

À minha esposa, Aline, pela parceria e apoio incondicional em todos os momentos e decisões. Às minhas filhas, Eva e Constance, por motivarem a me superar a cada dia por um futuro melhor.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, por todos os ensinamentos, pelo exemplo de dedicação profissional e institucional, por ter me direcionado ao tratamento da espasticidade e pelo fundamental apoio no projeto como primeiro orientador.

Ao Dr. Eduardo Joaquim Lopes Alho, pelo seu estado de espírito contagiante que me ajudou a seguir meu caminho de forma mais suave, por todo o tempo e paciência dedicados ao projeto, por ensinar, estar sempre disponível e seu insubstituível desempenho como co-orientador.

A meus pais, Rubens e Nádía, e a meus irmãos, Fabrízio e Paolo, por todos os esforços realizados para que eu conquistasse a posição em que estou hoje, sempre com apoio incondicional.

À toda a equipe da CDF – Clínica de Dor e Funcional, por todo o suporte profissional e competência, em especial à Enfa. Alessandra Alves Du Rocher Cândido, que sempre esteve pronta para ajudar.

Aos Dr. Wellingson S. Paiva, Dr. Eduardo S.C. Ribas e Dr. Carlos Alberto Santos pelas valiosas sugestões durante o processo de qualificação do doutorado.

À Dra. Jessie Navarro, por estar ao meu lado desde minha residência médica, e pelo brilhante trabalho na área de neurofisiologia e monitorização intraoperatória.

Aos funcionários da Divisão de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, pelo carinho e apoio integral sempre que foi necessário.

À toda a equipe de profissionais da AACD – SP, com quem sempre pude contar, e pelo cuidado e carinho com que tratam os pacientes.

À equipe do Grupo de Paralisias do Instituto de Ortopedia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, que me permitiram aprender um pouco sobre a visão ortopédica de como tratar pacientes com paralisia cerebral.

À equipe de Neurocirurgia Funcional do *Jackson Memorial Hospital/ University of Miami*, em especial ao Dr. Jonathan R. Jagid e Dr. Joacir Graciolli Cordeiro, pela compreensão e apoio para que eu concluísse a tese.

À todas as equipes multidisciplinares de terapias especializadas em paralisia cerebral, pela dedicação aos pacientes e integração de cuidados com a neurocirurgia funcional.

Em especial, à todas as crianças com paralisia cerebral, seus pais e seus cuidadores, pela confiança e por me permitir fazer parte da equipe de tratamento em busca de melhorias e pela participação no estudo.

**“Nos perigos grandes, o temor é
maior muitas vezes que o perigo.”**

Luís Vaz de Camões (1524-1580)

Resumo

Assumpção de Monaco B. *Análise comparativa clínica e de morfometria cortical em crianças com paralisia cerebral espástica submetidas ao melhor tratamento clínico versus rizotomia dorsal seletiva* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: O tratamento da espasticidade em crianças com paralisia cerebral (PC) está associado a melhoras funcionais e de qualidade de vida. Crianças submetidas à rizotomia dorsal seletiva (RDS) apresentam importante ganho funcional após o procedimento, não apenas quanto à espasticidade dos membros inferiores, mas também, quanto a outros ganhos, como a marcha, o equilíbrio, a coordenação motora, a deglutição, a atenção, a fala, entre outros. **Objetivo Primário:** Estudo de coorte observacional retrospectivo para comparar a morfometria cerebral (volume e espessura cortical) de crianças com PC espástica submetidas ao melhor tratamento clínico disponível (grupo PC), com crianças com o mesmo diagnóstico submetidas à RDS (grupo RDS) e grupo CONTROLE constituído de crianças sem PC. Como objetivo secundário, foram comparadas as avaliações das crianças dos grupos PC e RDS com a Escala de Ashworth Modificada (EAM), a Escala de Espasmos de Penn e o Sistema de Classificação de Função Motora Grossa (GMFCS) e o fardo do cuidador dos grupos utilizando o questionário *Burden Interview*. **Método:** Foram analisadas morfometrias encefálicas de 3 crianças do grupo RDS, 4 do grupo PC e 12 do grupo CONTROLE. As morfometrias de espessura e volume corticais do grupo PC foram significativamente menores em relação ao grupo CONTROLE, incluindo regiões como córtex pré-central bilateral, giro do cíngulo entre outros. Não houve diferença significativa entre o grupo RDS e o demais grupos. Os dados clínicos analisados incluíram 78 crianças do grupo PC e 99 do grupo RDS. Houve melhora significativa da espasticidade dos membros superiores (MMSS) e inferiores (MMII) das crianças submetidas à RDS ($p < 0,001$). Houve discreta piora da espasticidade dos MMII nas crianças do grupo PC ($p = 0,002$), mas não em relação aos MMSS. Houve diminuição do GMFCS no grupo RDS ($p < 0,001$), mas não no grupo PC. Não houve diferença entre grupos quanto à ocorrência dos espasmos ou à sobrecarga dos cuidadores. As crianças com PC espástica submetidas ao melhor tratamento clínico apresentaram menores valores nas morfometrias encefálicas quando comparadas às do grupo CONTROLE, mas o mesmo não ocorreu nas crianças submetidas à RDS. Houve uma melhora na espasticidade de MMSS e MMII das crianças do grupo RDS, enquanto as do grupo PC apresentaram piora em MMII durante o seguimento.

Descritores: Espasticidade muscular, Plasticidade neuronal, Rizotomia, Paralisia cerebral, Fardo do cuidador, Neurociências

Abstract

Assumpção de Monaco B. *Clinical analysis and cortical morphometry in cerebral palsy children submitted to the best medical therapy versus selective dorsal rhizotomy* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2023.

Introduction: The treatment of spasticity is essential for the function and quality of life of cerebral palsy (CP) children improvement. Those submitted to selective dorsal rhizotomy (SDR) present functional gains, aiming the lower limbs treatment of spasticity and improve also indirect neurological achievements, such as improvement in gait, balance, coordination, swallowing, attention, speech, between others.

Method: A retrospective observational cohort study to compare cerebral morphometry (cortical volume and thickness) of spastic CP children who underwent the best available clinical treatment (CP group), with spastic CP children treated with SDR (SDR group), and also CONTROL group with children without disabilities. Secondary objective was the comparison of CP and SDR groups' Modified Ashworth Scale (MAS), Penn Spasm Scale, Gross Motor Function Classification System (GMFCS) and Caregiver Burden scores with the Burden Interview. Brain morphometry was evaluated in 3 children in SDR group, in 4 of CP group and in 12 of CONTROL group. The brain cortex thickness and volume morphometries of the CP children group were smaller than in the CONTROL group, including the bilateral precentral cortex and the cingulate gyrus, but not between the SDR and CP groups. The clinical data analyses were based in the evaluation of 78 CP group and 99 SDR group children. There was a significant improvement in the spasticity of the upper and lower limbs in SDR children ($p < 0.001$), and slight worsening of the lower limbs' spasticity in children in the CP group ($p = 0.002$), but there was no change in the upper limbs. There was a decrease in GMFCS in the SDR group ($p < 0.001$), but not in the PC group. There was no difference in the occurrence of spasms or in caregiver burden into the SDR and CP group patients. Cerebral palsy children showed smaller indexes in brain morphometry when compared to the CONTROL group, but not in relation to SDR group. The spasticity of the upper and lower limbs of the children of the SDR group improved, while those in the CP group worsened spasticity of the lower limbs during the follow-up period.

Descriptors: Muscle spasticity, Neuronal plasticity, Rhizotomy, Cerebral palsy, Caregiver burden, Neurosciences

Listas

FIGURAS

- Figura 1 -** Ilustra a ocorrência do clônus de Aquileu (seta amarela indica o movimento), um sinal positivo da síndrome do neurônio motor superior muito comumente encontrado nas crianças com PC espástica..... 31
- Figura 2 -** A espasticidade do músculo tríceps sural faz dificultar o contato do calcanhar com o solo, reduz a superfície do apoio, torna o equilíbrio e a marcha mais difíceis..... 32
- Figura 3 -** A espasticidade dos músculos adutores da coxa induz o desenvolvimento da marcha em tesoura, ou seja, ao cruzamento das pernas ao caminhar..... 33
- Figura 4 -** Adolescente com paralisia cerebral espástica sob anestesia geral com espasticidade não tratada precocemente, apresenta deformidades articulares fixas e diversas outras complicações. As retrações fixas geralmente não melhoram após a rizotomia dorsal seletiva 34
- Figura 5 -** Número de publicações por ano com palavra chave Rizotomia Dorsal Seletiva – PubMed (pesquisa feita em dezembro de 2022)..... 41
- Figura 6 -** Fotografia de um paciente onde se evidencia a monitorização neurofisiológica realizada com inserção de agulhas hipodérmicas nos diferentes grupamentos musculares de interesse, ou seja, região dos adutores das coxas, do tríceps sural e dos esfínteres..... 45
- Figura 7 -** Fotografia do painel do equipamento de eletrofisiologia evidenciando a utilização de frequência baixa (2 a 5Hz) e a classificação de Fasano adaptada para o cone medular para selecionar as radículas que devem ser seccionadas (radículas que evocam maior espraçamento, têm menor latência de reação e maior amplitude de resposta)..... 46
- Figura 8 -** **A:** Identificação do cone medular realizada com o aparelho de ultrassonografia na posição transversa, para que através dos espaços interlaminares visibilize-se o cone medular e sua. **B:** Visibilização do cone medular com a ultrassonografia. **C:** Evidenciação de gordura epidural (cor amarela), cone medular (marrom), raiz dorsal (laranja) e raiz ventral (seta azul). **D:** Sombra acústica da lâmina vertebral. **E:** Visibilização do interior do canal raquidiano via espaço distal ao cone medular,

	evidenciando o componente líquórico e as raízes da cauda equina e ausência de estruturas sólidas na região central como visibilizado na imagem C em marrom.....	46
Figura 9 -	Fotografia do campo operatório destacando-se a exposição do cone medular após a abertura de um nível da lâmina na coluna vertebral.....	47
Figura 10 -	A: Fotografia do momento de estimulação radicular com eletródio monopolar. B: Estimulação com eletródio bipolar.....	48
Figura 11 -	Fotografia do momento de dissecação das radículas selecionadas para secção.....	49
Figura 12 -	Fotografia das radículas selecionadas	49
Figura 13 -	Fotografia do campo operatório destacada a sutura de dura-máter com pontos contínuos não-ancorados, evidenciando-se extravazamento de líquido cefalorraquidiano (LCR) após a sutura, deve-se utilizar um selante dural e/ou uma membrana substituta de dura-máter	50
Figura 14 -	Uma placa reta é moldada sobre o processo espinhoso e as lâminas, fixação óssea após fechamento da dura-máter. A: Fragmento ósseo de lâmina com placa reta longa moldada. B: Lâmina reimplantada com duas placas laterais	51
Figura 15 -	Fechamento da pele com sutura intradérmica com fio reabsorvível (A) e/ou cola biológica (B).....	53
Figura 16 -	Fotografias de imagem de RM em T1 (A) e com a desidentificação facial utilizando a ferramenta DeFace (B).....	64
Figura 17 -	Imagens de segmentação automática pelo CAT12 em substância cinzenta, branca e líquido cefalorraquidiano.....	70
Figura 18 -	Imagens de ressonância magnética ponderadas em T1 (volumétrico) pelo CAT12	71
Figura 19 -	Fotografia da tela do computador exibindo dados sobre qualidade da resolução da imagem, ruído e nível automatizado de viés pelo CAT12. O programa também calculou o índice de ponderação médio fornecendo métricas para a superfície média (número de Euler para a superfície) e média do tamanho da topologia dos defeitos. O tempo gasto pelo programa para esses cálculos também foi exibido no relatório	72
Figura 20 -	Fotografia da tela do computador em que se apresenta o relatório do CAT12 mostrando o volume dos compartimentos segmentados previamente, atribuindo valor em cm ³ para cada compartimento (CSF – líquido cefalorraquidiano; GM – substância cinzenta e WM – substância branca). A seguir calcula a proporção dos volumes relativos e o volume total (TIV). A espessura cortical média é exibida com desvio padrão em milímetros.....	73

Figura 21 -	Apresentação do mapa cortical tridimensional com índice de cores variando conforme a espessura de cada região. Quanto mais azul, menor a espessura, quanto mais próximo do vermelho, maior a espessura da região. No caso ilustrado, o valor médio da espessura cortical foi de $3,06 \pm 0,92$ mm	74
Figura 22 -	Exibição do relatório com erros no processamento do CAT12 por conta de alto grau de ruído (exame de baixa qualidade). O córtex não foi identificado pela segmentação automática, gerando uma grande distorção na análise morfométrica, totalmente incorreta. Notar que no caso o ruído foi classificado em nível F (muito alto), replicado no índice de ponderação média, mesmo estando em alta resolução (nível B)	76
Figura 23 -	Imagem de exame de RM de paciente do Grupo RDS evidenciando a múltipla presença de cistos encefálicos, tendo sido excluído da análise morfométrica	77
Figura 24 -	Figura expondo as superfícies encefálicas após segmentação de Destrieux. A: Visão superior. B: Visão frontal. C: Visão medial (hemisfério direito). D: Visão medial (hemisfério esquerdo)	79
Figura 25 -	Figura do artigo de Desikan-Killiany et al., expondo as regiões segmentadas em visão pial (lado esquerdo) e insuflada (lado direito)	80
Figura 26 -	Fotografia do artigo original de Park et al., ilustrando como é realizada a segmentação do cerebelo para análise comparativa do volume cortical entre os grupos.....	81
Figura 27 -	Imagem reproduzindo como o atlas do CoBrALab os segmenta os núcleos da base, estriado, globo pálido e tálamo. O valor dos volumes dessas segmentações é apresentado juntamente com os dados do VGM	82
Figura 28 -	Ilustração de como se realiza a segmentação hipocampal com o atlas do CoBrALab	82
Figura 29 -	Imagem da segmentação em ressonância magnética baseada no Atlas Neuromorphometrics	83
Figura 30 -	Representação artística das medianas da EAM nas crianças na avaliação inicial (mediana similar nas crianças dos grupos PC e RDS) e ao final do período do acompanhamento. Os valores de p em vermelho revelam ter havido piora significativa e os valores de p em azul de que não houve alteração estatisticamente significativa e os de p em verde de que ocorreu melhora estatisticamente significativa.....	95
Figura 31 -	Representação gráfica da distribuição das crianças quanto ao sexo do grupo PC.....	103

Figura 32 -	Representação gráfica da distribuição das crianças do grupo PC de acordo com o GMFCS na avaliação inicial e ao final do acompanhamento (n=78).....	110
Figura 33 -	Representação gráfica da distribuição das crianças do grupo RDS de acordo com os sexos	113
Figura 34 -	Representação gráfica dos escores do GMFCS nas avaliações iniciais e ao final do período de acompanhamento das crianças do grupo RDS	120
Figura 35 -	Imagem de RM de criança do grupo controle representando a segmentação do VBM	129
Figura 36 -	Imagem de RM de criança do grupo PC representando a segmentação do VBM	129
Figura 37 -	Mapeamento da espessura cortical calculada com o CAT12 de uma criança do grupo PC à esquerda e de criança do grupo controle à direita. As cores quentes representam áreas com maior espessura cortical e regiões em cores frias representam áreas com menor espessura	130
Figura 38 -	Mapeamento do encéfalo revelando densidades de espessura cortical da criança (paciente número 28) do grupo RDS com 1 ano de idade, antes da realização cirurgia. Essa criança ao ser avaliada quando apresentava 4 anos de idade, teve seu escore do GMFCS de II, e era capaz de deambular sem auxílio	131
Figura 39 -	Representação das espessuras corticais de criança de 4 anos de idade com PC que foi avaliada clinicamente quando tinha 6 anos de idade e apresentava GMFCS V.....	132
Figura 40 -	Imagens do exame de RM de criança com PC sem registro das fatias de corte do vértice.....	133
Figura 41 -	Imagens das segmentações que apresentaram defeitos ou em que a anatomia não possibilitou a segmentação adequada para comparação, excluídas do estudo. A: Criança em que parte do seu lobo occipital esquerdo não foi reconhecida na segmentação; B: Várias formações císticas em toda a região supratentorial, impossibilitando a realização da segmentação cortical; C: A segmentação não reconheceu parte do lobo frontal esquerdo, assim como a região mesial temporal bilateral e gerou distorções morfométricas e valores incorretos; D: Criança com importante dilatação ventricular, que gerou distorção da segmentação cortical ao se utilizar <i>template</i> sem hidrocefalia e assim impossibilitou as análises métricas; E: A baixa qualidade do exame de RM destacando o baixo contraste entre a substância cinzenta e branca, gerando métrica anormais; F: Exame de RM revelando cisto periventricular que impossibilitou que o programa reconhecesse os parâmetros anatômicos e gerasse morfometria; G: Programa segmentou erroneamente a	

- substância cinzenta e gerou valores anormais e não compatíveis com o observado na RM; **H**: A baixa contrastação e a baixa qualidade das imagens não possibilitou a segmentação adequada... 134
- Figura 42** - Criança do grupo RDS (caso 43) com dilatação do corno occipital do lado esquerdo gerando erro na segmentação e nas mensurações morfométricas corticais. Na imagem **A**, evidenciase erro completo no processamento da RM (pré-operatória). A análise foi possível com a imagem **B** (após a RDS), porém, com erros grosseiros, não sendo possível sua inclusão na análise de imagem morfológica..... 135
- Figura 43** - Imagens da segmentação utilizando-se o CAT12 de criança com PC revelando variações anatômicas leves 136
- Figura 44** - Imagem de exame de RM com alto índice de ruído (*Noise* 20,68%, classificado como F). A conferência visual revelou que a segmentação esteve satisfatória, assim e poderia ser analisada morfometricamente..... 137
- Figura 45** - Imagens do mapeamento da espessura cortical de uma criança do grupo PC, RDS e CONTROLE. Na primeira linha apresenta-se o mapeamento de criança do grupo PC (submetida ao melhor tratamento clínico), na segunda, de criança do grupo RDS (criança com PC que foi submetida à rizotomia dorsal seletiva) e na terceira, de criança do grupo controle..... 155
- Figura 46** - Imagens de RM pré e pós-operatória de uma criança com PC submetida à RDS. **A**: RM do período pré-operatório da criança com 1 ano e 9 meses de idade. A resolução da imagem foi considerada ótima (92,80%, nível A-), com ruído intenso (57,38%, nível E+), baixo viés (94,11%, nível A) e com baixa média ponderada (61,33%, D-). **B**: RM após a RDS, quando a criança tinha 8 anos de idade. A resolução da imagem foi considerada ótima (95,14%, nível A), com ruído médio (73,97%, nível C), baixo viés (94,90%, nível A) e com média ponderada (76,54%, C)..... 181
- Figura 47** - **A**: Imagem pré-operatória de RM de menina com PC com 10 anos de idade e GMFCS IV com boa resolução (86,33%, nível B), ruído alto (49,21%, nível F), baixo viés (92,73%, nível A) e média ponderada baixa (53,84%, C). **B**: Imagem de RM realizada aos 12 anos de idade, 2 anos após a RDS com boa resolução (87,02%, nível B+), ruído alto (42,28%, nível F), alto viés (35,31%, nível F) e média ponderada baixa (47,49%, F) 182
- Figura 48** - **A**: exame de RM de criança com PC com 4 anos de idade. **B**: exame de RM da mesma criança com 8 anos de idade, um ano e meio após ser submetida à RDS. As qualidades do registro de ambas as RMs foram boas, com resolução, viés, ruído e média ponderada todas acima de C+ 183

QUADROS

Quadro 1 -	Sistema de Classificação de Função Motora Grossa - Gross Motor Function Classification System – GMFCS.....	36
Quadro 2 -	Escala de Ashworth Modificada (EAM) para quantificação do tônus muscular.	36
Quadro 3 -	Escala de Espasmos de Penn (EEP) para quantificação da frequência de espasmos.	36
Quadro 4 -	Fardo do Cuidador, a Escala Burden Interview validada para o português	66

GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Representação gráfica das variações das idades entre os grupos PC e RDS ($p=0,76$).....	87
Gráfico 2 -	Representação gráfica da distribuição dos pacientes de acordo com as faixas etárias.....	88
Gráfico 3 -	Grau inicial da espasticidade dos MMII inicial nos pacientes dos grupos PC (mediana 4, com $Q1=3$ e $Q3=4$) e RDS (mediana 4, com $Q1=4$ e $Q3=5$). As crianças do grupo RDS apresentavam espasticidade significativamente mais intensa na avaliação inicial em relação às do grupo PC ($p<0,001$ de acordo com o teste de Kruskal-Wallis).....	89
Gráfico 4 -	Representação gráfica dos valores na avaliação inicial da espasticidade dos MMII de acordo com a EAM nos grupos PC e RDS.....	90
Gráfico 5 -	Representação gráfica do grau de espasticidade nos MMII de acordo com a EAM entre grupos PC e RDS ao final do período de acompanhamento.....	91
Gráfico 6 -	Representação gráfica do grau de espasticidade nos MMII entre os pacientes dos grupos PC e RDS ao final do período de acompanhamento.....	92
Gráfico 7 -	Representação gráfica dos graus de espasticidade nos MMSS de acordo com a EAM nos pacientes dos grupos PC e RDS.....	93
Gráfico 8 -	Representação gráfica dos graus de espasticidade dos MMSS entre os pacientes dos grupos PC e RDS ao final do período de acompanhamento.....	94
Gráfico 9 -	Representação gráfica dos resultados da avaliação com a EEP na avaliação inicial dos pacientes dos grupos PC e RDS.....	96
Gráfico 10 -	Representação gráfica dos resultados da avaliação com a EEP ao final do acompanhamento nas crianças dos grupos PC e RDS.....	97
Gráfico 11 -	Representação gráfica das medidas dos escores do GMFCS na avaliação inicial nas crianças dos grupos PC e RDS.....	98
Gráfico 12 -	Representação gráfica das medidas dos escores do GMFCS ao final do período de acompanhamento entre as crianças dos grupos PC e RDS.....	99
Gráfico 13 -	Representação gráfica da duração dos períodos de acompanhamento dos grupos PC e RDS.....	100
Gráfico 14 -	Representação artística da distribuição entre os sexos das crianças dos grupos PC e RDS.....	101
Gráfico 15 -	Representação artística da distribuição das crianças dos grupos PC e RDS quanto aos sexos.....	102

Gráfico 16 - Histograma das idades das crianças do grupo PC	104
Gráfico 17 - Representação gráfica dos escores de espasticidade dos MMII de acordo com a EAM dos 78 pacientes do grupo PC	105
Gráfico 18 – Representação gráfica dos escores de EAM dos MMII na avaliação inicial e ao final do acompanhamento das crianças do grupo PC	107
Gráfico 19 - Representação gráfica do grau de espasticidade de MMII das crianças no grupo PC (melhor tratamento clínico). No eixo x representam-se os escores analisados de acordo com a EAM iniciais, as colunas os números de crianças e a coloração corresponde à escala ao final do período de acompanhamento. Embora algumas crianças tenham apresentado melhora, a maioria sofreu piora, diferença estatisticamente significativa (p=0,020)	108
Gráfico 20 - Representação gráfica dos escores de EAM dos MMSS das crianças do grupo PC (melhor tratamento clínico) na avaliação inicial e ao final do período de acompanhamento (p=0,616)	109
Gráfico 21 - Representação da análise das modificações dos escores do GMFCS (teste pareado bicaudal de Wilcoxon) das crianças do grupo PC (p=0,527)	111
Gráfico 22 - Representação gráfica dos escores da EEP de 26 crianças do grupo PC avaliadas inicial e ao final do período de acompanhamento, apenas uma apresentou piora e uma melhora.....	112
Gráfico 23 - Histograma das medianas das idades das crianças do grupo RDS...	114
Gráfico 24 - Representação gráfica das modicações dos escores da EAM dos MMII ao final do período de acompanhamento	115
Gráfico 25 - Representação gráfica dos escores da espasticidade dos MMII de acordo com a EAM nas crianças do grupo RDS, na avaliação inicial e ao final do período de seguimento	116
Gráfico 26 - Histograma representando a evolução dos escores da espasticidade dos MMII de acordo com a EAM nas crianças do grupo RDS na avaliação inicial e ao final do período de acompanhamento. No eixo x representa-se os escores na avaliação inicial e no eixo y o número de crianças ao final do período de acompanhamento com os escores representados com cores (p<0,001)	117
Gráfico 27 - Representação gráfica dos escores da EAM dos MMSS nas crianças do grupo RDS	118
Gráfico 28 - Representação gráfica dos escores da EAM dos MMSS antes e ao final do período de acompanhamento	119
Gráfico 29 - Representação gráfica dos níveis do GMFCS (em frequência) das crianças quando da avaliação inicial e ao final do seguimento	121

Gráfico 30 - Representação gráfica dos níveis do GMFCS (em frequência) nas crianças do grupo RDS na avaliação inicial e ao final do acompanhamento	122
Gráfico 31 - Representação gráfica das diferenças dos escores da EEP (em porcentagens) das crianças submetidas à RDS na avaliação inicial e ao final do período de acompanhamento	123
Gráfico 32 - Representação gráfica das frequências dos escores da EEP na avaliação inicial e ao final do período de acompanhamento	124
Gráfico 33 - Representação gráfica dos resultados da avaliação com a Escala de <i>Burden Interview</i> das crianças do grupo RDS avaliadas no início e ao final do período de acompanhamento	125
Gráfico 34 - Representação gráfica dos escores da Escala de <i>Burden Interview</i> avaliada inicial e ao final do período de acompanhamento das crianças do grupo RDS	126
Gráfico 35 - Representação gráfica dos escores da Escala de <i>Burden Interview</i> nas crianças do grupo PC na avaliação inicial e ao final do período de acompanhamento.....	127
Gráfico 36 - Representação gráfica dos escores de BIQ para avaliar a sobrecarga dos cuidadores na avaliação inicial e ao final do período de seguimento das crianças do grupo PC	128
Gráfico 37 - No córtex da região dos arredores do sulco temporal superior do lado esquerdo das crianças do grupo PC evidenciou-se diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle, não se evidenciou diferença estatisticamente significativa entre as crianças do grupo RDS e as do grupo controle	143
Gráfico 38 - Apresentação gráfica da comparação do córtex dos arredores do sulco temporal superior do lado esquerdo pareada entre os grupos. A linha azul evidencia diferença significativa e a verde a ausência de diferença significativa. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as crianças do grupo RDS e as do grupo controle, mas sim entre as do grupo controle em relação ao grupo PC.....	144
Gráfico 39 - Representação gráfica da comparação entre espessura do córtex do cíngulo anterior caudal esquerdo das crianças dos grupos PC, RDS e CONTROLE (em mm)	146
Gráfico 40 - Representação gráfica da comparação pareada da espessura do córtex do cíngulo anterior caudal esquerdo entre os grupos do estudo. A linha azul expressa diferença significativa e a verde a ausência de diferença significativa. Ocorreu diferença estatisticamente significativa entre as crianças dos grupos controle e RDS e controle e PC, mas não entre as dos grupos PC e RDS.....	147

- Gráfico 41** - Houve diferença estatisticamente significativa da espessura do córtex entorrinal esquerdo entre as crianças do grupo RDS em relação às do grupo CONTROLE, mas não entre as dos grupos PC e CONTROLE ou grupos PC e RDS..... 148
- Gráfico 42** - Representação gráfica da comparação pareada da espessura do córtex entorrinal esquerdo entre os grupos do estudo A linha azul expressa diferença significativa e a verde a ausência de diferença significativa. Ocorreu diferença estatisticamente significativa entre as crianças dos grupos controle e RDS, mas não entre controle e as do grupo PC e PC e RDS..... 149
- Gráfico 43** - Não houve uma diferença estatisticamente significativa quanto à espessura do giro fusiforme esquerdo entre os grupos, após ajuste pela correção de Bonferroni ($p=1,00$ para RDS x PC; $p=0,880$ para PC x CONTROLE e $p=0,171$ para RDS x CONTROLE). Sem a correção estatística, haveria uma diferença entre as crianças do grupo PC x CONTROLE ($p=0,029$), mas não entre as do grupo RDS e CONTROLE ($p=0,057$)..... 150
- Gráfico 44** - Representação gráfica das diferenças das espessuras corticais entre as crianças dos grupos PC, RDS e CONTROLE. Houve diferença estatisticamente significativa entre as crianças dos grupos PC e CONTROLE ($p=0,008$), mas não entre as dos grupos RDS e CONTROLE ($p=0,110$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as crianças dos grupos RDS e PC ($p=1,000$) 151
- Gráfico 45** - Representação gráfica das diferenças de espessuras corticais entre as crianças dos grupos PC, RDS e CONTROLE. Houve diferença significativa entre as crianças dos grupos PC e CONTROLE ($p=0,007$), mas não entre as dos grupos RDS e CONTROLE ($p=0,083$) entre as dos grupos RDS e PC ($p=1,000$) 152
- Gráfico 46** - Representação gráfica das espessuras do córtex pós-central esquerdo das crianças dos grupos PC, RDS e CONTROLE. Houve diferença estatisticamente significativa entre as crianças dos grupos PC e CONTROLE ($p=0,010$), mas não entre as dos grupos RDS e CONTROLE ($p=0,244$) e as dos grupos RDS e PC ($p=1,000$) 153
- Gráfico 47** - Representação gráfica das medidas das espessuras do córtex pós-central lado direito 154
- Gráfico 48** - Representação gráfica das diferenças na morfometria guiada por Voxels (VGM) do tálamo esquerdo entre os 3 grupos do estudo..... 160
- Gráfico 49** - Representação gráfica da comparação pareada do volume talâmico esquerdo nas crianças avaliadas. A linha azul refere-se à existência de diferença estatisticamente significativa entre as crianças dos grupos PC x CONTROLE e na linha verde a

	ausência de diferença estatisticamente significativa, entre as crianças dos grupos PC x RDS e RDS x CONTROLE	161
Gráfico 50	- Representação gráfica das medidas morfométricas do tálamo direito guiada por Voxels (VGM) entre os três grupos analisados ..	162
Gráfico 51	- Representação gráfica dos volumes da substância branca cerebelar esquerda nos grupos PC, RDS e CONTROLE	163
Gráfico 52	- Representação gráfica dos volumes da substância branca do cerebelo. A sinalização com a linha azul indica diferença estatisticamente significativa entre as crianças dos grupos PC x CONTROLE e RDS x CONTROLE. A sinalização com linha verde indica ausência de diferença estatisticamente significativa entre as crianças dos grupos PC x RDS.....	164
Gráfico 53	- Representação artística das médias dos volumes do terceiro ventrículo em voxels das crianças dos grupos PC, RDS e CONTROLE.....	170
Gráfico 54	- Representação gráfica dos VGM do núcleo acumbens direito nas crianças dos três grupos de estudo.....	171
Gráfico 55	- Representação gráfica dos volumes do tronco encefálico em voxels dos doentes dos três grupos de estudo	172
Gráfico 56	- Representação gráfica da média dos VGMs nas crianças dos três grupos do estudo.....	173
Gráfico 57	- Representação gráfica do volume da substância branca do hemisfério esquerdo das crianças dos grupos PC, RDS e CONTROLE.....	174
Gráfico 58	- Representação gráfica da análise dos VGMs do putâmen direito das crianças dos três grupos de estudo	175
Gráfico 59	- Representação gráfica das médias dos volumes do giro angular direito das crianças dos três grupos de estudo 1	176
Gráfico 60	- Representação gráfica das médias dos volumes do opérculo frontal direito das crianças dos três grupos de estudo	177
Gráfico 61	- Representação gráfica das médias dos volumes do giro cíngulo esquerdo das crianças dos três grupos de estudo	178
Gráfico 62	- Representação gráfica das médias dos volumes do giro frontal superior direito das crianças dos três grupos de estudo.....	179
Gráfico 63	- Representação gráfica das médias dos volumes do giro supramarginal direito das crianças dos três grupos de estudo.....	180

TABELAS

Tabela 1 -	Autores, anos e casuísticas sobre a melhora de espasticidade dos membros inferiores após a rizotomia dorsal seletiva	43
Tabela 2 -	Dados demográficos da população dos grupos PC (n=78) e RDS (n=99)	86
Tabela 3 -	Dados demográficos do grupo PC (n=78)	86
Tabela 4 -	Dados demográficos do grupo RDS (n=99)	86
Tabela 5 -	Distribuição dos escores da EAM dos MMII na avaliação inicial e ao final do período de seguimento nas crianças do grupo PC	106
Tabela 6 -	Distriuição dos cruzamentos de dados dos escores do EAM nas avaliações inicial e ao final do acompanhamento das crianças do grupo RDS	117
Tabela 7 -	Distribuição das crianças de acordo com os números de série, idade e sexo em que as análises morfométricas foram realizadas em cada hemisfério. Foram analisados seis hemisférios encefálicos nas crianças do grupo RDS, oito do grupo PC e 24 do grupo controle.....	138
Tabela 8 -	Segmentações das imagens de RM das crianças dos grupos PC, RDS e CONTROLE conforme a terminologia do DK40 e seus graus de significância para cada região	140
Tabela 9 -	Terminologia utilizada no DK40 – nome da região anatômica em língua portuguesa (nome da região anatômica em inglês)	142
Tabela 10 -	Volumes corticais de acordo com a segmentação do Atlas CoBrALab	156
Tabela 11 -	Terminologias utilizadas pelo Atlas CoBrALab com sua correspondência anatômica em Língua Portuguesa	158
Tabela 12 -	Valores do VGM baseados na segmentação do atlas <i>Neuromorphometrics</i>	165
Tabela 13 -	Comparação longitudinal da segmentação de SPM utilizando o atlas DK40.....	184
Tabela 14 -	Comparação das segmentações longitudinais dos VGMs pela segmentação com o Atlas CoBrALab	188
Tabela 15 -	Análise dos VGMs dos casos longitudinais utilizando a segmentação <i>Neuromorphometrics</i>	190

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

BDNF -	Fator neurotrófico derivado do cérebro
BIQ -	Entrevista de Sobrecarga
CAT12 -	Ferramenta de Anatomia Computacional - <i>Computational Anatomy Toolbox</i>
CoBrA -	<i>The Computational Brain Anatomy</i>
CoBrALab -	<i>The Computational Brain Anatomy Laboratory</i>
CSV -	Arquivo computadorizado em formato <i>comma-separated values</i>
DK40 -	Segmentações descritas por Desikan-Killiany
EAM -	Escala de Ashworth Modificada
EEP -	Escala de Espasmos de Penn
FMRIB -	Ressonância Magnética Funcional do Encéfalo
FSL -	Biblioteca do Software FMRIB
fRNM -	Ressonância Magnética Funcional
GABA -	Ácido gama-aminobutírico
GLM -	Modelo geral linear
GM -	Substância cinzenta
GMA -	Avaliação dos Movimentos Gerais
GMFCS -	Sistema de Classificação de Função Motora Grosseira
GMFM -	Medida da Função Motora Grosseira
IQR -	Intervalo interquartil
LCR -	Líquido Cefalorraquidiano
MMII -	Membros Inferiores
MMSS -	Membros Superiores
PBT -	Espessura baseada em projeção
PC -	Paralisia Cerebral
RDS -	Rizotomia Dorsal Seletiva
SBM -	Morfometria baseada em superfície
SPM -	Mapeamentos Paramétricos Estatísticos - <i>Statistical Parametric Mapping</i>
SPSS -	Programa estatístico de computador - <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
RM -	Ressonância Magnética

RMf -	Ressonância Magnética funcional
SNC -	Sistema Nervoso Central
SINASC -	Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos
TIV -	Volume intracraniano total
TMS -	Estimulação magnética transcraniana
VBM -	Morfometria baseada em voxel
VGM -	Morfometria guiada por voxel
WM -	Substância branca
XML -	Arquivo computadorizado em formato <i>Extensible Markup Language</i>

Sumário

1 INTRODUÇÃO	25
1.1 Fisiopatologia da espasticidade	30
1.2 Classificação clínica da espasticidade	35
1.3 Tratamento conservador da espasticidade	37
1.4 Tratamento cirúrgico da espasticidade	38
1.5 Neuroplasticidade	54
2 HIPÓTESE	57
3 OBJETIVOS	59
3.1 Objetivo primário	60
3.2 Objetivos secundários	60
4 METODOLOGIA	61
4.1 Análise Estatística	84
5 RESULTADOS	85
5.1 Comparação de dados clínicos entre os Grupos PC e RDS	87
5.1.1 Idade	87
5.1.2 Avaliação da intensidade de espasticidade em membros inferiores	89
5.1.3 Avaliação da intensidade de espasticidade em membros superiores	93
5.1.4 Avaliação da ocorrência de espasmos entre os grupos	96
5.1.5 Avaliação de nível funcional com o Sistema de Classificação Motora Grosseira (GMFCS) comparativa entre os grupos PC e RDS	98
5.1.6 Duração do seguimento	100
5.1.7 Sexo	101
5.1.8 Resultados das avaliações das crianças do grupo PC	103
5.1.9 Espasticidade dos membros inferiores nas crianças do grupo PC	105
5.1.10 Espasticidade em membros superiores no grupo PC	109
5.1.11 Classificação da Função Motora Grosseira (GMFCS) nas crianças do Grupo PC	110
5.1.12 Espasmos nas Crianças do Grupo PC	112
5.1.13 Resultados clínicos das crianças do grupo RDS	113

5.1.14 Idade das crianças do grupo RDS.....	114
5.1.15 Espasticidade dos membros inferiores das crianças do grupo RDS	115
5.1.16 Espasticidade dos membros superiores das crianças do grupo RDS	118
5.1.17 Avaliação de nível funcional com o Sistema de Classificação Motora Grosseira (GMFCS) das crianças submetidas à rizotomia dorsal seletiva	120
5.1.18 Avaliação da ocorrência de espasmos nas crianças submetidas à rizotomia dorsal seletiva.....	123
5.1.19 Morfometria Encefálica.....	129
5.1.20 Análises de Espessura Cortical.....	139
5.1.21 Análise de volumes corticais	156
6 DISCUSSÃO.....	194
7 LIMITAÇÕES.....	201
8 CONCLUSÕES.....	203
9 REFERENCIAS.....	205
10 ANEXOS.....	226

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A paralisia cerebral (PC) foi descrita pelo médico ortopedista Willian Little em 1861 e ganhou seu nome como epônimo, tornando-se conhecida como Doença de Little. Há muitas outras denominações para a PC, sendo as mais divulgadas as relacionadas à síndrome neurológica associada, como “encefalopatia anóxica perinatal não-progressiva”. Bax definiu PC como “espasticidade designa um grupo de anormalidades do desenvolvimento dos movimentos e da postura que limitam as atividades e são atribuídas a afecções não progressivas ocorridas no desenvolvimento fetal ou no cérebro imaturo. As anormalidades motoras em pessoas com PC são frequentemente acompanhadas por alteração da sensibilidade, cognição, comunicação, percepção e/ou comportamento, e/ou de epilepsia ^(1, 2). É a causa mais comum de deficiência física infantil; sua prevalência varia de 1,5 a 2,5 por 1000 nascidos vivos ^(3, 4). No Brasil, de acordo com o Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos (SINASC), no ano de 2020, foram registrados 2.737.151 nascidos vivos, sendo 1,6% prematuros com menos de 32 semanas de gestação (43.437 nascidos vivos), dentre os quais 57,2% (24.839) apresentaram Apgar menor ou igual a 7 no primeiro minuto de vida. Dentre os nascidos vivos, 11,6% apresentaram Apgar menor ou igual a 7 e os nascidos de termo, 8,3% ⁽⁵⁾. Os dados não correspondem à incidência ou prevalência de PC no Brasil, mas permitem uma reflexão, já que a incidência de PC aumenta 81 vezes nas crianças com Apgar variando de 0 a 3 no primeiro minuto de vida ⁽⁶⁾ e seis vezes em crianças nascidas antes das 37 semanas de gestação ⁽⁴⁾. Com base nestes dados, estima-se que no Brasil haja 320.000 a 640.000 pessoas com PC, considerando-se uma população total de 212,6 milhões de habitantes, de acordo com o censo de 2020. Os dados sobre incidência e prevalência de PC disponíveis na literatura médica são mais numerosos em estudos realizados em países desenvolvidos, como Canadá, Austrália ou da Europa ^(3, 4, 7, 8). Em países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos a prevalência tende a ser maior ^(9, 10). Há carência de publicações sobre a prevalência da PC em

países subdesenvolvidos ⁽¹¹⁾. As crianças com PC nascidas prematuras, criadas em regiões com privação socioeconômica apresentam menor desempenho intelectual e motor quando em relação às criadas em regiões desenvolvidas ⁽¹²⁾. A prevenção do nascimento precoce tende a minimizar as consequências relacionadas à PC ⁽¹³⁾.

O acometimento do sistema nervoso central (SNC) responsável pelo desenvolvimento da PC pode ocorrer antes, durante ou após o nascimento. A alteração estrutural neurológica mais comum é a leucomalácia periventricular, ou seja, lesão na substância branca encefálica, presumidamente consequente à período prolongado de hipóxia e/ou isquemia, durante o terceiro trimestre da gestação; apenas 10% dos casos relacionam-se à anomalias congênitas ⁽¹⁴⁾. Outras anormalidades estruturais podem ocorrer, como a lesão difusa da substância cinzenta encefálica, infartos localizados nos gânglios da base e/ou malformações encefálicas que podem somar-se a essa condição. Cumpre salientar que em 11,1% dos casos o exame de ressonância magnética (RM) é considerado normal ⁽¹⁵⁾. Lesões encefálicas difusas durante o segundo semestre de gestação geralmente evoluem com necrose por liquefação, que por sua vez gera cistos porencefálicos, período em que a autorregulação de fluxo sanguíneo encefálico do feto é limitada. A reação astrocítica à hipóxia encefálica aumenta de acordo com o desenvolvimento fetal e resulta em cistos em que há proliferação astrogliosa e septações no segundo trimestre de gestação e posteriormente a cicatrizes decorrentes de astrogliose sem cistos no terceiro trimestre ^(16, 17).

O diagnóstico da PC baseia-se na história clínica, exame físico geral ou direcionado, como os exames neurológicos de Hammersmith e avaliação dos movimentos gerais (GMA - *General Movement Assessment*) associados ^(18, 19). Geralmente requer realização de exames de imagem, como a RM ⁽¹⁴⁾ ou outros (ultrassonografia transfontanela ou tomografia computadorizada). Exames mais específicos, como a análise completa do exoma, permite diagnósticos de apresentações diferentes da PC, como síndromes genéticas raras, cujos sintomas assemelham-se às síndromes do comprometimento do neurônio motor superior.

Existem diferentes tipos de acometimentos motores em pessoas com PC, sendo a espasticidade o mais comum, manifestando-se em 85% a 91% dos casos, e é

seguido pela apresentação discinética, incluindo a atetose e distonia (4%-7%), a atáxica (4%-6%) e a hipotônica (2%). Nas pessoas com PC espástica, um ou mais segmentos corpóreos pode ser mais acometido, possibilitando a classificação hemiplégica (unilateral) como 38% dos casos, diplégica espástica em 37%, condição em que comumente os membros inferiores são mais afetados do que os superiores e quadriplégica, presente em 24% dos casos, quando os quatro membros e o tronco são acometidos ⁽²⁰⁾. O termo plegia utilizado na classificação não se refere à ausência, mas sim, diminuição dos movimentos. O termo plegia tem sido substituído por paresia, ou seja, PC hemiparética, PC diparética ou PC tetraparética ou generalizada.

Ainda sobre a terminologia, o termo paralisia cerebral não pode ser interpretado como sinônimo de estar o cérebro paralisado, já que a encefalopatia é consequência de lesões prévias e o cérebro permanece em contínuo desenvolvimento e possibilita o aprendizado e a aquisição de várias habilidades ⁽²⁾. O conceito de progressividade da condição deve ser interpretado em níveis biológicos, já que os sintomas relacionados à PC, como a espasticidade, comumente agravam-se ao longo dos anos de vida, assim como suas consequências, como as contraturas e a dor ⁽²¹⁾. Há evidências de que os primeiros dois anos de vida são críticos, ou seja, as intervenções nas crianças com hemiparesia espástica podem ser mais eficazes do que na vida adulta ⁽²²⁾. Entretanto, pode ocorrer melhora mesmo em crianças mais velhas, decorrentes da neuroplasticidade após o aprendizado, terapias e/ou procedimentos terapêuticos ^(23, 24).

Nem sempre a espasticidade nas crianças com PC implica na necessidade de tratamento. Algumas crianças podem eventualmente utilizar a espasticidade como complemento da força para executar a marcha funcional, embora, evento mais comum em crianças com espasticidade decorrente da lesão espinal.

Dentre os diversos tratamentos para a espasticidade, das crianças com PC, a rizotomia dorsal seletiva é o mais utilizado, pois preserva a função motora e sensitiva e possibilita a melhora da qualidade de vida e da mobilidade ⁽²⁵⁻²⁸⁾. O procedimento visa a melhora da espasticidade dos membros inferiores, tal como é observado na quase totalidade dos operados ⁽²⁹⁾. Adicionalmente, cerca de 70% das crianças apresenta melhora que não podem ser justificadas apenas pela diminuição do tônus

nos membros inferiores, como a melhora do equilíbrio do tronco, da cognição, da motricidade dos membros superiores, da fala, da deglutição, da atenção, etc ⁽²⁹⁾, achados que sugerem que a cirurgia modifica a plasticidade de circuitos neuronais em várias regiões do SNC.

A neuroplasticidade refere-se à capacidade de o sistema nervoso reorganizar-se e modificar suas conexões neurais como resposta à estímulos. Permite que o cérebro se adapte e modifique-se ao longo da vida das pessoas como reação a experiências. É importante mecanismo subjacente ao aprendizado, memória e recuperação das lesões neurológicas ^(23, 24, 30, 31). Pode ser induzida de diversos modos, sendo os mais utilizados os treinamentos repetitivos, como a atividade física e os exercícios. A atividade física aumenta a neuroplasticidade ao promover a produção do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que ajuda a induzir o crescimento e a sobrevivência neuronal ^(24, 31). O aprendizado e as atividades cognitivas desafiadoras, como quebra-cabeças, jogos e aprendizado de novas habilidades (línguas, malabarismo), podem também estimular a neuroplasticidade ^(23, 32-34). A neuroplasticidade também pode ser desencadeada com estimulação magnética transcraniana (TMS), método que se baseia na indução de um campo magnético para gerar corrente elétrica e estimular áreas específicas do encéfalo. A TMS é usada para tratar várias condições neurológicas e psiquiátricas ⁽³⁵⁾, para mensurar a neuroplasticidade induzida ^(36, 37) e mapear funcionalmente o encéfalo. Alguns medicamentos, como os antidepressivos, inibidores da recaptação da serotonina, psicoestimulantes e algumas medicações psicodélicas também apresentam potencialidade de modular a plasticidade encefálica, como inibidores da receptação de serotonina e algumas medicações psicodélicas ^(38, 39). Entretanto, a neuroplasticidade pode manifestar-se positiva ou negativamente, pois as alterações funcionais e morfológicas também podem gerar alterações negativas da função neurológica. Não é claro o exato mecanismo pelo qual a plasticidade neural modela a morfologia e fisiologia encefálica ⁽³⁴⁾. Crianças com PC apresentam neuroplasticidade após a reabilitação direcionada ^(22, 40). A possibilidade de as crianças com PC adquirirem habilidades relacionadas à neuroplasticidade relaciona-se às morbidades associadas, como déficit de atenção, da visão, da concentração e aprendizado e a epilepsia ⁽⁴¹⁾. Entretanto, não há estudos direcionados à indução de

neuroplasticidade em crianças com PC submetidas à RDS, embora tenham sido descritas melhoras funcionais além da espasticidade, o que sugere que possa ocorrer algum tipo de neuroplasticidade nas crianças tratadas com essa cirurgia ^(28, 42-45).

1.1 FISIOPATOLOGIA DA ESPASTICIDADE

A espasticidade pode ser definida como “anormalidade motora caracterizada por aumento dos reflexos tônicos dependente da velocidade do movimento (tono muscular), resultando em hiperreflexia miotática em decorrência de hiperatividade reflexa como componente da síndrome do neurônio de motor superior” ⁽⁴⁶⁾. De acordo com Wiesendanger (1991), espasticidade é uma anormalidade do movimento que se instala gradualmente como reação ao comprometimento parcial ou completo do controle supraespinal das funções da medula espinal ⁽⁴⁷⁾. As Figuras 1, 2 e 3 ilustram achados típicos em crianças com PC espástica.



FONTE: acervo do autor

Figura 1 - Ilustra a ocorrência do clônus de Aquileu (seta amarela indica o movimento), um sinal positivo da síndrome do neurônio motor superior muito comumente encontrado nas crianças com PC espástica



FONTE: acervo do autor

Figura 2 - A espasticidade do músculo tríceps sural faz dificultar o contato do calcanhar com o solo, reduz a superfície do apoio, torna o equilíbrio e a marcha mais difíceis



FONTE: acervo do autor

Figura 3 - A espasticidade dos músculos adutores da coxa induz o desenvolvimento da marcha em tesoura, ou seja, ao cruzamento das pernas ao caminhar

Diversas complicações podem decorrer da espasticidade, como amiotrofia e contratura muscular, retrações tendíneas, úlceras por pressão (de decúbito), deformidades físicas, ossificação heterotópica, desconfiguração, enrijecimento articular, luxações e sub-luxações, disfunções vesicais, intestinais e sexuais, dor, fadiga, risco de quedas, sobrecarga do cuidador, espasmos musculares, dificuldade para deslocamento e acomodamento e isolamento social (29). Algumas das complicações que ocorrem em pessoas com espasticidade grave não tratada precocemente podem ser observadas na Figura 4. Por esse motivo deve-se detectar a presença de espasticidade disfuncional e tratá-la adequadamente.



FONTE: acervo do autor

Figura 4 - Adolescente com paralisia cerebral espástica sob anestesia geral com espasticidade não tratada precocemente, apresenta deformidades articulares fixas e diversas outras complicações. As retrações fixas geralmente não melhoram após a rizotomia dorsal seletiva

Quando a espasticidade é intensa, não melhora satisfatoriamente com o tratamento medicamentoso associado ou não ao intervencionista, o tratamento cirúrgico neuromodulatório, como a infusão intratecal de miorrelaxantes, ou cirurgias ablativas, como a RDS podem ser eficazes ⁽⁴⁸⁾.

A espasticidade é um sintoma, não uma doença. Ela ocorre em doenças onde há lesão do sistema nervoso superior, como: diversas encefalopatias, incluindo-se a PC e as mielopatias, decorrentes de vasculopatias (acidentes vasculares encefálicos), traumatismos cranianos ou raquimedulares, lesão hipóxica, infecções, parasitoses, inflamações, doenças desmielinizantes (esclerose múltipla), malformações congênitas, neoplasias, doenças neurodegenerativas, etc⁽⁴⁹⁾. A causa mais comum de espasticidade em adultos são as lesões da medula espinal decorrentes do traumatismo raquimedular ^(49, 50).

A execução inadequada dos movimentos com reflexos de estiramento anormais e hiperativos, aumento do tono e fraqueza muscular, alentecimento dos movimentos e incoordenação motora são os principais sinais e queixas dos doentes espásticos.

1.2 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA ESPASTICIDADE

Crianças com PC podem ser submetidas a vários tratamentos da espasticidade, tendo com base o Sistema de Classificação de Função Motora Grossa - *Gross Motor Function Classification System* – GMFCS (Quadro 1) ⁽⁵¹⁾. Existem diversas escalas que quantificam a espasticidade e suas repercussões funcionais. Além da GMFCS, as duas escalas mais utilizadas são: a Escala de Ashworth Modificada (EAM) para avaliar a espasticidade em cada segmento e a Escala de Espasmos de Penn (EEP), que avalia a frequência dos espasmos (Quadros 2 e 3) ⁽⁵²⁾. Crianças classificadas de acordo com a GMFCS como graus III, IV ou V apresentam maior declínio funcional ao longo da vida, do que as classificadas com graus I e II ⁽⁵³⁾.

Quadro 1 - Sistema de Classificação de Função Motora Grossa - Gross Motor Function Classification System – GMFCS

Nível GMFCS	Característica Motora
I	Marcha independente e sem limitações. Pula só com um pé. Corre. Vence obstáculos sem apoio. Pode haver diminuição da velocidade e/ou da coordenação.
II	Anda com limitações mesmo em superfícies planas, mas sem necessidade de apoio. Engatinha. Tem dificuldade para pular e/ou correr. Precisa de apoio para vencer obstáculos.
III	Anda com auxílio de muletas ou andador. Sobe escadas segurando o corrimão. Consegue tocar a cadeira de rodas com os membros superiores.
IV	Utiliza cadeira adaptada. Faz transferências com auxílio de terceiros. Anda com andador por curtas distâncias com dificuldade para alterar a direção voluntariamente. Pode adquirir autonomia para cadeira de rodas.
V	Necessita de adaptações para sentar-se. É totalmente dependente para todas as atividades do cotidiano e para locomoção. Pode manipular cadeira de rodas motorizada e treinar marcha terapêutica com o auxílio de terceiros em ambientes monitorados.

Quadro 2 - Escala de Ashworth Modificada (EAM) para quantificação do tônus muscular

Escore	Característica
0	Tônus normal
1	Tônus discretamente aumentado – resistência leve ou fugaz
1+	Tônus discretamente aumentado – tensão abrupta seguida de resistência mínima
2	Tônus aumentado e mobilização fácil
3	Tônus aumentado e mobilização difícil
4	Tônus aumentado com limitação de movimento em extensão ou flexão

Quadro 3 - Escala de Espasmos de Penn (EEP) para quantificação da frequência de espasmos

Escore	Característica
0	Sem espasmos
1	Espasmos fracos, induzidos por estímulos
2	Espasmos raros, menos de um espasmo espontâneo por hora
3	Mais de um espasmo espontâneo por hora
4	Mais de dez espasmos espontâneos por hora

1.3 TRATAMENTO CONSERVADOR DA ESPASTICIDADE

O tratamento da espasticidade propriamente dita deve ser baseado em medidas conservadoras e a eliminação de sua causa. Quando isso não é possível ou as complicações relacionadas à espasticidade estão na iminência de se instalar, deve-se utilizar medicações específicas, executar programas de reabilitação orientados por médicos fisiatras e equipe multidisciplinar (neurologistas, neurocirurgiões, ortopedistas, urologistas, psiquiatras, cirurgiões plásticos, psicológicos enfermeiros, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, etc), preferencialmente em centros de referência para reabilitação⁽⁵⁴⁾. O tratamento deve ser iniciado com a eliminação da condição causal quando possível (tumores, inflamações, esclerose múltipla, infecções, doenças vasculares, hidrocefalia)⁽⁵⁵⁾, estabilização clínica, resolução das condições relacionadas à progressão ou agravamento da espasticidade (eliminação de condições nocivas de natureza inflamatória ou infecciosa, como infecções urinárias, úlceras de pressão, cicatrizes, unhas encravadas, ossificação heterotópica, resolução das disfunções viscerais e da obstipação, tratamento das escaras, redução dos estímulos dolorosos e de outros estímulos sensitivos estimuladores, estresses psicológicos e outras anormalidades psíquicas e comportamentais)^(48, 56, 57).

O tratamento farmacológico da espasticidade consiste na utilização de miorrelaxantes, principalmente com ação central, como baclofeno, agonista GABA-b. O baclofeno atua tanto nos receptores pré como nos pós-sinápticos na região do corno dorsal da medula espinal, diminuindo a hiperreflexia e a hipertonia associadas à espasticidade⁽²⁹⁾. Além do baclofeno, outras medicações também são utilizadas para o tratamento da espasticidade, como os agonistas adrenérgicos alfa-2, que bloqueiam a liberação de neurotransmissores excitatórios na substância cinzenta da medula espinal, assim como a prograbida, a morfina, a idrocilamida e a glicina. Pode também melhorar ao se inibir a atividade excitatória das vias facilitatórias rostrocaudais com fenotiazinas. Outros fármacos como o piracetam, os gabapentinóides, os canabinóides e a ziconotida também parecem exercer atividade antiespástica. Entretanto, a eficácia destas substâncias não foram adequadamente determinadas^(29, 48, 58).

Além do tratamento farmacológico, deve-se realizar terapia física e ocupacional e, quando necessário, utilizar órteses e andadores ou muletas. Efeitos adversos das medicações utilizadas por via oral podem limitar seu uso em crianças com PC, como a sonolência diurna e o aumento de crises epiléticas ⁽²⁹⁾. A reabilitação no manejo da espasticidade visa a diminuir o tono muscular, controlar a dor, proporcionar assistência biomecânica preventiva, corretiva, facilitar o posicionamento mais anatômico do membro acometido, assim como mobilidade com ou sem meios auxiliares e facilitar o manejo de condições associadas como a insuficiência respiratória, prevenir as sincinesias e outras complicações. O alívio dos sintomas, a redução ou o bloqueio da progressão da espasticidade e de suas consequências, a melhora da coordenação motora e da funcionalidade devem ser proporcionados em conjunto com outros tratamentos. A terapia ocupacional, a psicoterapia e a reintegração social dos doentes, também exercem papel essencial no programa terapêutico. A reabilitação preventiva diminui muito as complicações da espasticidade ^(48, 58).

A aplicação de toxina botulínica é eficaz para tratamento da espasticidade localizada, mas quando acomete diversos grupamentos musculares, sua aplicação torna-se insuficiente, pois limita-se a poucos músculos, ou as doses não são satisfatórias para tratar grupamentos musculares volumosos ou difusos. Sua eficácia é mais evidente em MMII do que nos MMSS ^(59, 60). É comum que após aplicações sequenciais ocorra habituação e tolerância a toxina botulínica, ou seja, seu efeito torna-se progressivamente menor, havendo aumento de doses até ocorrer o momento em que os resultados passam a ser insatisfatórios e as durações duração do efeito mais curtas.

1.4 TRATAMENTO CIRÚRGICO DA ESPASTICIDADE

As opções cirúrgicas são a rizotomia dorsal seletiva, a terapia com infusão intratecal de miorrelaxantes, a lesão do corno dorsal e do tracto de Lissauer da medula espinal entre outros. Existem autores que defendem a realização de rizotomia

dorsal seletiva para crianças com espasticidade mesmo quando esta não é muito limitante ⁽⁶¹⁾.

Em 1898 C.S. Sherrington realizou secção das raízes dorsais em gatos descerebrados e observou diminuição de hipertonia ^(62, 63). No final do século XIX, Abbe e Dana desenvolveram a secção das raízes dorsais para tratar dor ⁽⁶⁴⁾ e em 1908, Foerster ⁽⁶⁵⁾ descreveu a rizotomia sensitiva para o tratamento da espasticidade. É possível que no mesmo ano, Cushing tenha realizado a rizotomia sensitiva para tratar a espasticidade de três doentes ⁽⁶⁶⁾. A rizotomia sensitiva tem a finalidade de reduzir as aferências exteroceptivas e proprioceptivas facilitatórias, especialmente as oriundas dos fusos musculares que mantem ou agravam a espasticidade, sem alterar o trofismo muscular e/ou comprometer a possibilidade de recuperação da motricidade voluntária. Foerster (1913) ⁽⁶⁷⁾ realizou rizotomias sensitivas de L2 a S1, preservando a raiz L4 de 157 doentes, sendo 88 crianças com PC e observou que o procedimento proporcionou redução marcante da espasticidade, mas às custas de intensa hipotonia e de ataxia. Realizou também, a secção das raízes posteriores de C4 a T2 poupando a raiz C6 para tratar pessoas com espasticidade dos MMSS.

Gros (1967) ⁽⁶⁸⁾ observou que ocorreram menos complicações quando preservou-se 20% das radículas nervosas na rizotomia sensitiva seletiva, técnica que tornou-se um marco no tratamento das crianças com PC. Privat et al. (1976) sugeriu a preservação da espasticidade boa mantendo a inervação dos músculos responsáveis pelo tono útil (músculos quadríceps, abdominais e glúteos) e secção preferencial das raízes relacionados à espasticidade disfuncional ⁽⁶⁹⁾. Em 1977, Fraioli e Guidetti ⁽⁷⁰⁾ desenvolveram a técnica da rizotomia sensitiva parcial que consistia em seccionar as radículas dorsais alguns milímetros antes de sua penetração no sulco dorsolateral. Em 1978, Fasano et al. ⁽⁷¹⁾ descreveram a rizotomia sensitiva funcional, baseada na estimulação bipolar intraoperatória das radículas dorsais concomitantemente à observação das reações clínicas e eletroneuromiográficas dos membros a serem tratados seguida da seleção de 20% a 25% das radículas mais relacionadas à reatividade muscular evocada no local de sua penetração na medula espinal. Observou-se que o procedimento proporcionou melhora significativa da espasticidade sem comprometer de modo importante a propriocepção ou a sensibilidade regional. Descreveu dois grupos de radículas, denominando-as de A e

B. As do grupo A apresentam respostas uniformes em um grupamento muscular de modo constante com as variações da frequência e limiar de reatividade com estímulos a cerca de 0,5V. Subdividiu as do grupo B em três tipos diferentes de repostas à estimulação bipolar: 1) contração de uma unidade muscular com estímulos de 50Hz durante todo o período da estimulação, ou além; 2) contrações de mais de um grupamento muscular podendo ser distante da radícula estimulada, como tronco, membros superiores, regiões cervical ou contra-laterais; 3) Elevado limiar de excitabilidade que pode alcançar até 10V. Isto significa que há quatro tipos diferentes de reações baseada nesta classificação, sendo que as mais anormais pertencem ao grupo B. Estas radículas devem ser preferencialmente seccionadas, principalmente as do subgrupo B2.

Peacock e Arens (1982) ⁽⁷²⁾ descreveram a técnica de rizotomia junto ao forâmen de conjugação, método bastante utilizado para a RDS, apesar de requerer extensa exposição das raízes de L2 a S2, via laminotomia ou laminectomia de várias vértebras.

A rizotomia das raízes ventrais revelou-se eficaz para tratar espasticidade, mas às custas de muitas complicações. Munro ⁽⁷³⁾ (1945) submeteu 42 pacientes com espasticidade intensa dos MMII à rizotomia anterior não seletiva bilateral das raízes de T11 a S1, tendo como foco a lesão das radículas ventrais correspondentes ao componente motor do arco reflexo. Apesar dos resultados bons quanto à resolução da espasticidade, o procedimento implicava em desnervação irreversível dos músculos, interferia no processo de recuperação da motricidade voluntária e induzia alterações tróficas e úlceras ⁽⁷⁴⁾.

A RDS passou a ser um método consagrado para tratar a espasticidade de crianças com PC ^(25, 75). A redução da aferência sensitiva proporciona diminuição da hiperreflexia involuntária, relaxamento muscular e conseqüente melhora da espasticidade, sem perda da função. Diversas publicações documentam seus benefícios principalmente em crianças com espasticidade decorrente de encefalopatia anóxica perinatal não-progressiva. Além da melhora da espasticidade dos MMII, outros ganhos funcionais foram descritos, como a melhora da motricidade dos MMSS, a melhora de postura e do equilíbrio de tronco, dentre outras, além da

melhora segmentar ⁽⁷⁶⁾. Na Figura 5 apresentada a seguir, copiada do PubMed, apresenta número de publicações anuais ao se referir a chave “*Selective Dorsal Rhizotomy*”



FONTE: PubMed, dezembro de 2022

Figura 5 - Número de publicações por ano com palavra chave Rizotomia Dorsal Seletiva

A magnitude do efeito antiespástico após a RDS é bastante variável. Engsborg et al. (1999) ⁽⁷⁷⁾ observaram que o tono do tornozelo pode tornar-se quase normal após a rizotomia. Engsborg et al. (2002) ⁽⁷⁸⁾ observaram que a espasticidade do quadril também melhorava. Nordmark et al. (2008) ⁽⁷⁶⁾ seccionaram 40% das radículas S2 a L2 e observaram redução imediata do tono muscular dos músculos adutores, isquiotibiais e dorsiflexores, sem recorrência da espasticidade em cinco anos de acompanhamento pós-operatório. Ocorreu também melhora significativa da amplitude dos movimentos passivos da abdução do quadril, do ângulo poplíteo, da dorsiflexão do tornozelo, da capacidade geral da função motora, do desempenho para as habilidades funcionais e independência para autocuidado e mobilidade. A relação entre a redução da espasticidade a melhora funcional não é algo linear. Melhorar a

espasticidade não necessariamente significa melhorar a função. Não há preditores para melhoras funcionais além da melhora da espasticidade dos MMII de crianças com PC, embora algumas morbidades associadas possam relacionar-se a piores desfechos ⁽²²⁾. A grande maioria dos trabalhos publicados sobre a aplicação da RDS disponíveis versam sobre resultados do procedimento realizado em crianças, em sua grande maioria com PC. Em geral, o tratamento com a RDS é realizado em crianças com 3 a 8 anos de idade ⁽⁷⁹⁾. A Medida da Função Motora Grosseira - *Gross Motor Function Measure* - GMFM é um instrumento de avaliação quantitativo desenvolvido para avaliar as alterações da função motora grosseira de crianças com PC. A GMFM-88 é constituída de 88 itens, divididos em cinco diferentes tarefas: deitar e rolar; sentar; engatinhar e ajoelhar; em pé; andar, correr e pular; já a GMFM-66 consiste de 66 itens divididos de forma similar, mas usada apenas para PC e sem determinar a dimensão ^(80, 81). De acordo com a meta-análise publicada por McLaughlin et al. (1998) ⁽⁷⁹⁾, quanto maior a percentagem de radículas seccionadas, maior é o ganho nas pontuações da GMFM. Em dois ensaios clínicos randomizados, observou-se que a rizotomia acompanhada de fisioterapia intensa foi mais eficaz do que apenas a fisioterapia em relação às pontuações do GMFM ^(82, 83). McLaughlin et al. (1998) ⁽⁷⁹⁾ seccionaram 25% das radículas lombossacrais e observaram redução mais significativa da espasticidade quando a cirurgia foi complementada com fisioterapia em relação aos pacientes tratados apenas com fisioterapia. Wright et al. (1998) ⁽⁸⁰⁾ seccionaram 50% das radículas e observaram ganhos de 7,7 pontos na pontuação da GMFM 12 meses após a rizotomia.

Reynolds et al. ⁽⁸⁵⁾ publicou um trabalho sobre o procedimento realizado em três crianças com lesões da medula espinal. Em 2011, Dr. Park et al. publicaram os resultados do tratamento série de casos de 21 pacientes com PC que foram submetidos RDS e observaram que os resultados foram bons e não ocorreram complicações ⁽⁸⁶⁾. Na Tabela 1 apresenta-se os resultados publicados por vários autores sobre o tratamento com RDS ^(67, 79, 80, 87-108).

Tabela 1 - Autores, anos e casuísticas sobre a melhora de espasticidade dos membros inferiores após a rizotomia dorsal seletiva

Autores e anos	Número de casos (n)	Frequência da melhora da espasticidade
Foerster 1911 ⁽⁸⁷⁾	38	73,7%
Groves 1911 ⁽⁸⁸⁾	3	33%
Schijman et al. 1993 ⁽⁸⁹⁾	30	100%
Park et al. 1993 ⁽⁹⁰⁾	66	100%
Abbott et al. 1993 ⁽²⁷⁾	200	100%
Staudt e Peacock 1995 ⁽⁹¹⁾	110	100%
Thomas et al. 1996 ⁽⁹²⁾	26	100%
Huang et al. 1997 ⁽⁹³⁾	114	92%
Steinbok et al. 1997 ⁽⁹⁴⁾	14	100%
Wright et al. 1998 ⁽⁸³⁾	12	100%
McLaughlin et al. 1998 ⁽⁸²⁾	21	100%
Mittal et al. 2002 ⁽⁹⁵⁾	41	100%
Engsberg et al. 2006 ⁽⁴³⁾	37	100%
Cole et al. 2007 ⁽⁹⁶⁾	19	100%
Nordmark et al. 2008 ⁽⁷⁶⁾	35	100%
Trost et al. 2008 ⁽⁹⁷⁾	136	100%
Langerak et al. 2009 ⁽⁹⁸⁾	20	93%
Oki et al. 2010 ⁽⁹⁹⁾	13	100%
Reynolds et al. 2011 ⁽⁸⁶⁾	21	100%
van Schie et al. 2011 ⁽¹⁰⁰⁾	33	100%
Josenby et al. 2012 ⁽¹⁰¹⁾	29	100%
Dudley et al. 2013 ⁽²⁸⁾	102	92,3%
Bolster et al. 2013 ⁽¹⁰²⁾	28	92,8%
Gigante et al. 2013 ⁽⁴⁴⁾	25	92%
Carraro et al. 2014 ⁽¹⁰³⁾	9	100%
Funk et al. 2015 ⁽¹⁰⁴⁾	54	100%
Tedroff et al. 2015 ⁽¹⁰⁵⁾	18	100%
Ailon et al. 2015 ⁽²⁶⁾	44	84,1%
Ingale et al. 2016 ⁽¹⁰⁶⁾	10	100%
D'Aquino et al. 2017 ⁽¹⁰⁷⁾	54	100%
Munger et al. 2017 ⁽¹⁰⁸⁾	24	100%
Summers et al. 2019 ⁽²⁵⁾	137	99,3%

A tendência atual é a tentativa de se tratar a espasticidade com o mínimo de invasibilidade, para minimizar as complicações, biomecânicas da coluna vertebral e a dor pós-operatória, reduzir a duração do período de internação hospitalar e a perda sanguínea e possibilitar a reabilitação precocemente entre outras. A técnica descrita por Peacock ⁽⁷²⁾, consiste da exposição das raízes de L2 a S2, em seus forâmens, correspondentes via vários níveis de laminectomia ou laminotomia. Foram relatadas complicações biomecânicas em crianças submetidas a extensas laminectomias, como a hiperlordose pós-operatória e aumento de escoliose, dentre outras ⁽¹⁰⁹⁻¹¹³⁾. Sindou e Georgoulis ⁽¹¹⁴⁾ descreveram a técnica de *keyhole* (buraco de fechadura) para realizar a RDS, que consiste de acessos pelos espaços interlaminares estendidos para as lâminas quando necessário, sem a necessidade de laminectomia ou secção dos ligamentos supra e interespinhosos a processos espinhosos. Os autores não relatam complicações como fistula liquórica, mas dificuldade para suturar a dura-máter. Os resultados do tratamento de seis crianças com a aplicação do procedimento foram bons, mas a avaliação durante o pode esclarecer a incidência de complicações biomecânicas na coluna vertebral.

O tratamento da espasticidade é importante para evitar danos secundários e melhorar a reabilitação e a inclusão da criança na sociedade. O tratamento da espasticidade envolve várias esferas de ação, desde a eliminação da etiologia até a execução de procedimentos cirúrgicos para suas consequências ⁽⁵⁴⁾.

Técnica Operatória

A técnica utilizada para realizar a RDS para executar o presente estudo consiste de acesso ao cone medular via nível único (laminotomia) e ulterior laminoplastia osteoplástica e alocação da lâmina ⁽¹¹⁵⁾. A monitorização neurofisiológica intraoperatória auxilia a identificar as radículas mais envolvidas na espasticidade e que deverão ser seletivamente seccionadas e possibilita monitorizar a função motora e sensitiva graças à análise dos potenciais evocados intraoperatórios (Figuras 6 e 7). A ultrassonografia intraoperatória (Figura 8) possibilita identificar o cone medular e assim minimizar a dimensão da incisão e o descolamento dos planos musculares.



Figura 6 - Fotografia de um paciente onde se evidencia a monitorização neurofisiológica realizada com inserção de agulhas hipodérmicas nos diferentes grupamentos musculares de interesse, ou seja, região dos adutores das coxas, do tríceps sural e dos esfinceteres

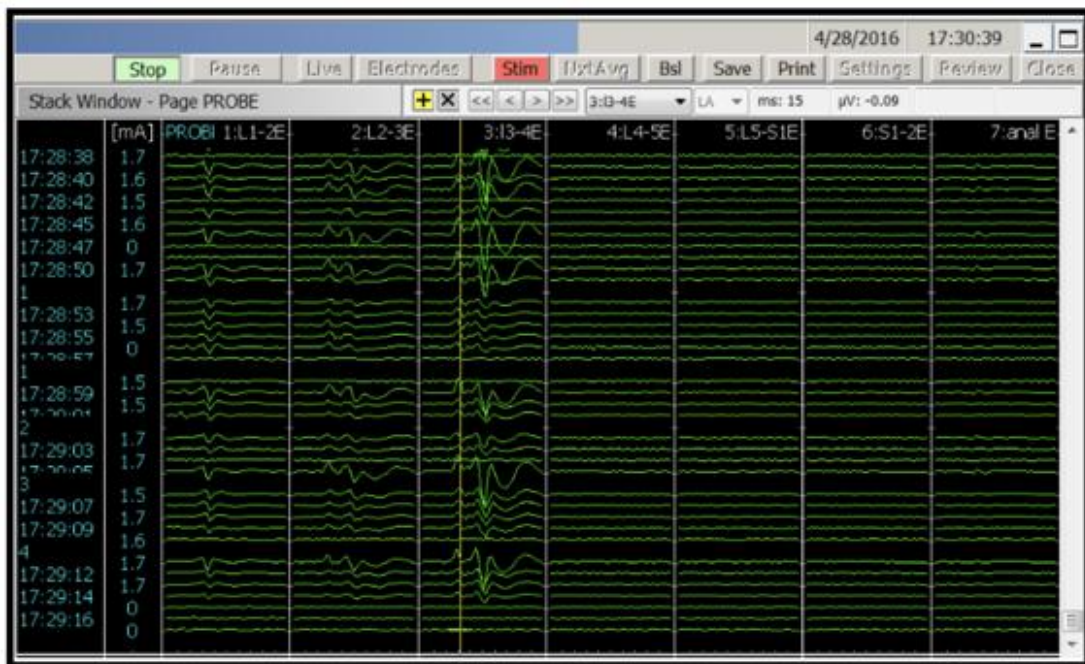


Figura 7 - Fotografia do painel do equipamento de eletrofisiologia evidenciando a utilização de frequência baixa (2 a 5Hz) e a classificação de Fasano ⁽¹⁰²⁾ adaptada para o cone medular para selecionar as radículas que devem ser seccionadas (radículas que evocam maior espriamento, têm menor latência de reação e maior amplitude de resposta)

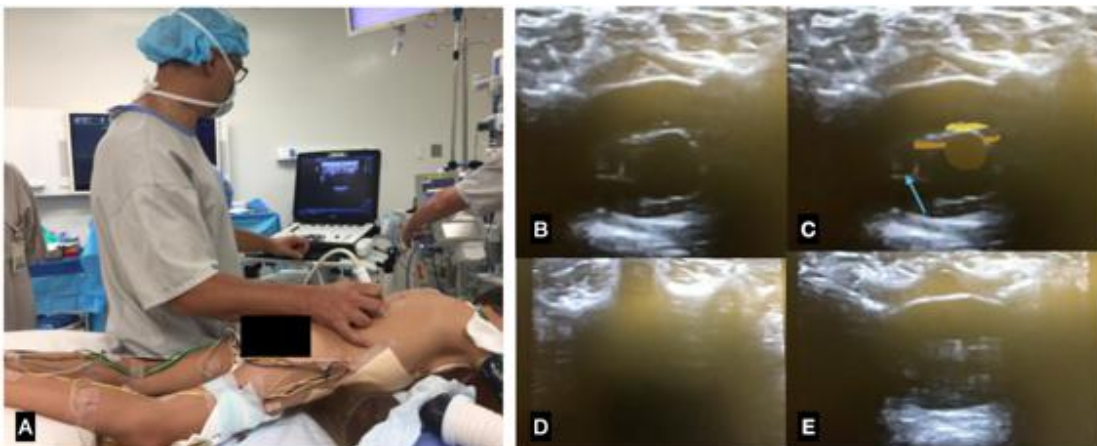


Figura 8 - **A:** Identificação do cone medular realizada com o aparelho de ultrassonografia na posição transversa, para que através dos espaços interlaminares visibilize-se o cone medular e sua. **B:** Visibilização do cone medular com a ultrassonografia. **C:** Evidenciação de gordura epidural (cor amarela), cone medular (marrom), raiz dorsal (laranja) e raiz ventral (seta azul). **D:** Sombra acústica da lâmina vertebral. **E:** Visibilização do interior do canal raquidiano via interespaço distal ao cone medular, evidenciando o componente liquórico e as raízes da cauda equina e ausência de estruturas sólidas na região central como visibilizado na imagem C em marrom

Com o auxílio do microscópio cirúrgico, realiza-se a incisão da pele, a dissecação por planos e a laminotomia de apenas um nível. Após a abertura da dura-máter, visibiliza-se o cone medular (Figura 9).

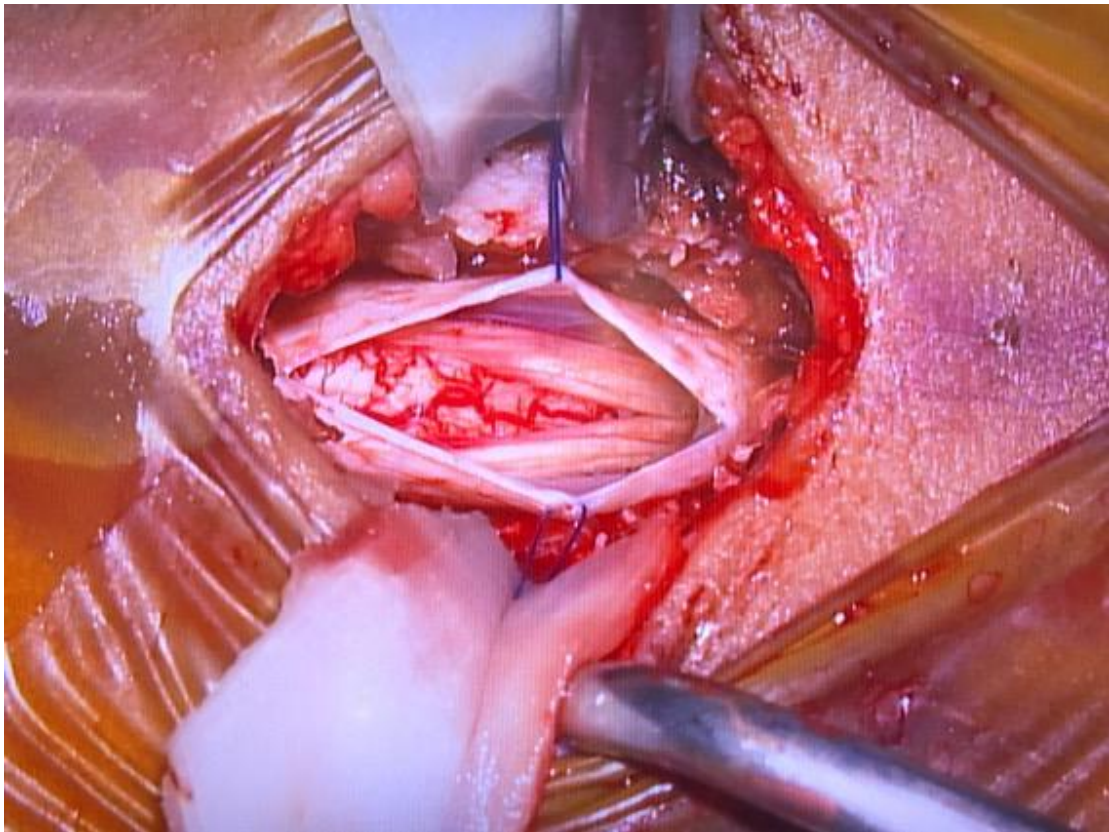


Figura 9 - Fotografia do campo operatório destacando-se a exposição do cone medular após a abertura de um nível da lâmina na coluna vertebral

Após exposição do cone medular, identifica-se a primeira raiz no forame vertebral do nível de abertura. Neste local é possível diferenciar-se a raiz dorsal da ventral e auxiliar a monitorização neurofisiológica intraoperatória. A estimulação radicular é realizada com eletrodos bi ou monopolares (Figura 10).

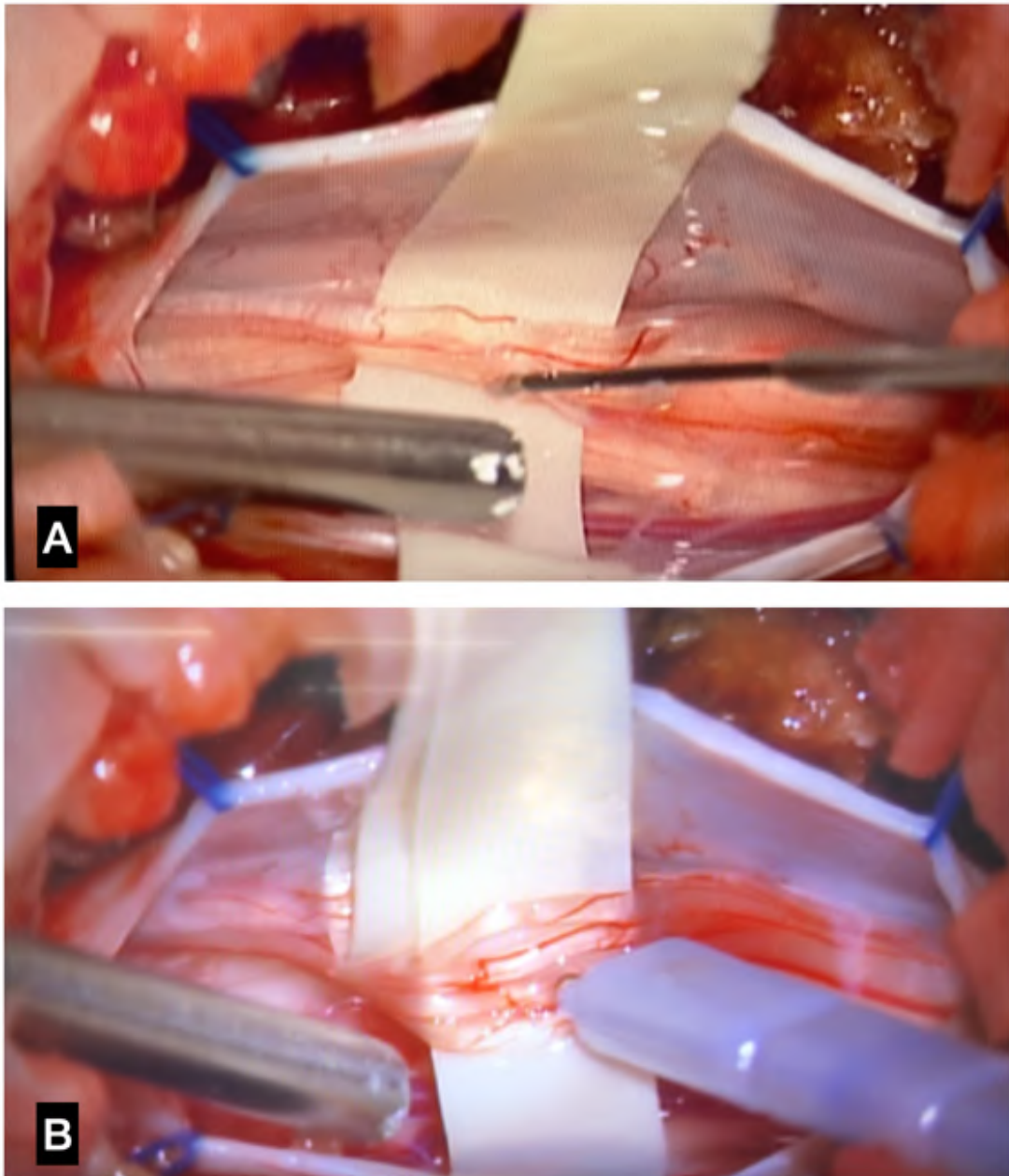


Figura 10 - A: Fotografia do momento de estimulação radicular com eletródio monopolar. **B:** Estimulação com eletródio bipolar

As porcentagens da raiz dorsal a serem seccionadas variam para cada criança na dependência do exame físico e avaliações dos terapeutas. Após a seleção das radículas (Figura 11) que apresentam reações neurofisiológica mais anômalas (critérios de Fasano ⁽¹¹⁶⁾, mas modificado para a técnica de um nível de abertura) realiza-se sua secção (Figura 12), de acordo com a porcentagem pré-estabelecida e que pode sofrer modificações na dependência das reações intraoperatórias.

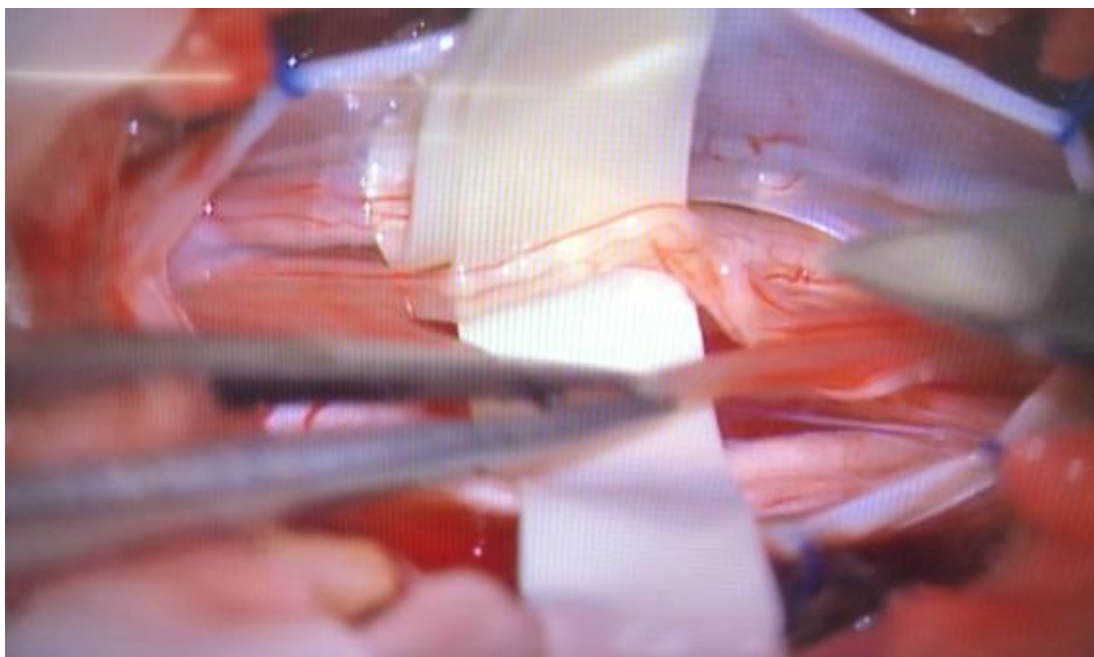


Figura 11 - Fotografia do momento de dissecação das radículas selecionadas para secção



Figura 12 - Fotografia das radículas selecionadas

O fechamento de dura-máter é feito com sutura em chuleio simples (Figura 13), com fio monofilamentado não-reabsorvível. Pequenas fissuras na dura-máter em decorrência da tração realizada para a exposição do cone medular e as radículas durante a cirurgia podem ocasionar fistula liquórica, mesmo quando o fechamento é satisfatório. Ocorre fistula liquórica em cerca de 11% dos operados no curto prazo ^(76, 117).

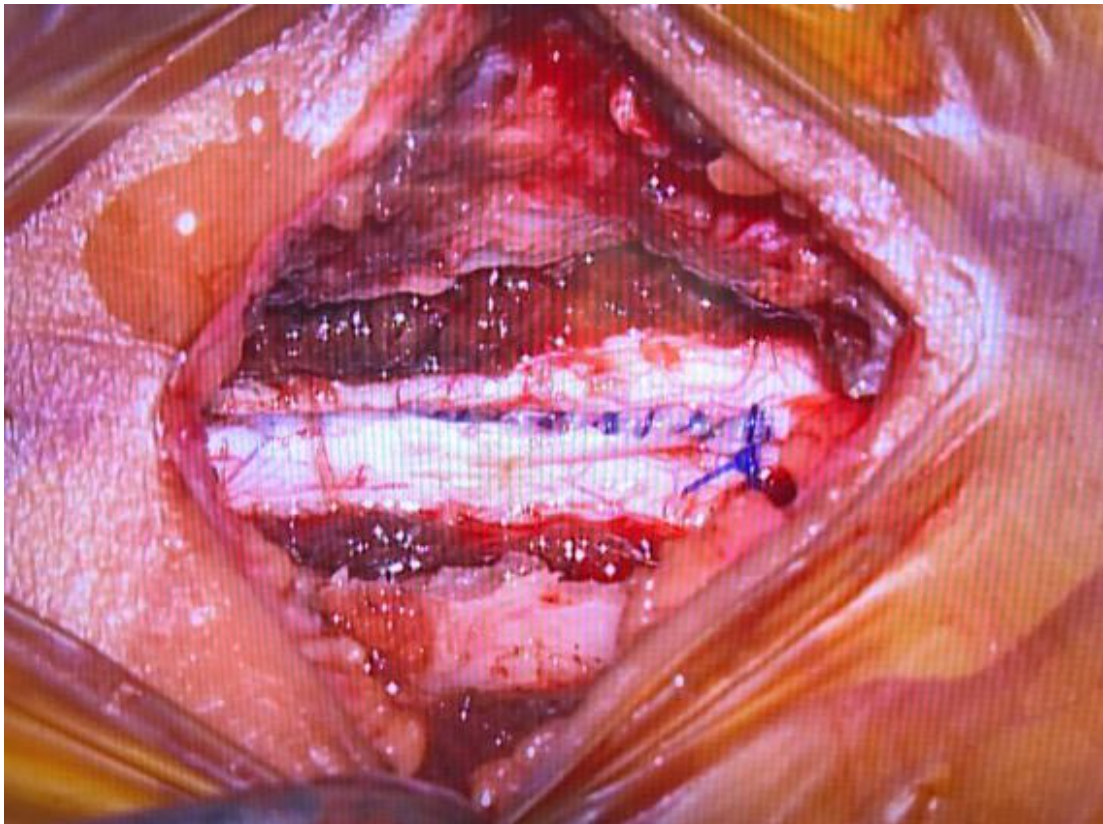


Figura 13 - Fotografia do campo operatório destacada a sutura de dura-máter com pontos contínuos não-ancorados, evidenciando-se extravazamento de líquido cefalorraquidiano (LCR), após a sutura, deve-se utilizar um selante dural e/ou uma membrana substituta de dura-máter

Após o fechamento do compartimento intradural, realiza-se o re-implante da lâmina removida previamente e armazenada em solução salina com antibiótico. Em crianças, recomenda-se o uso de pequenas placas reabsorvíveis (Figura 14) que sofrem reintegração.

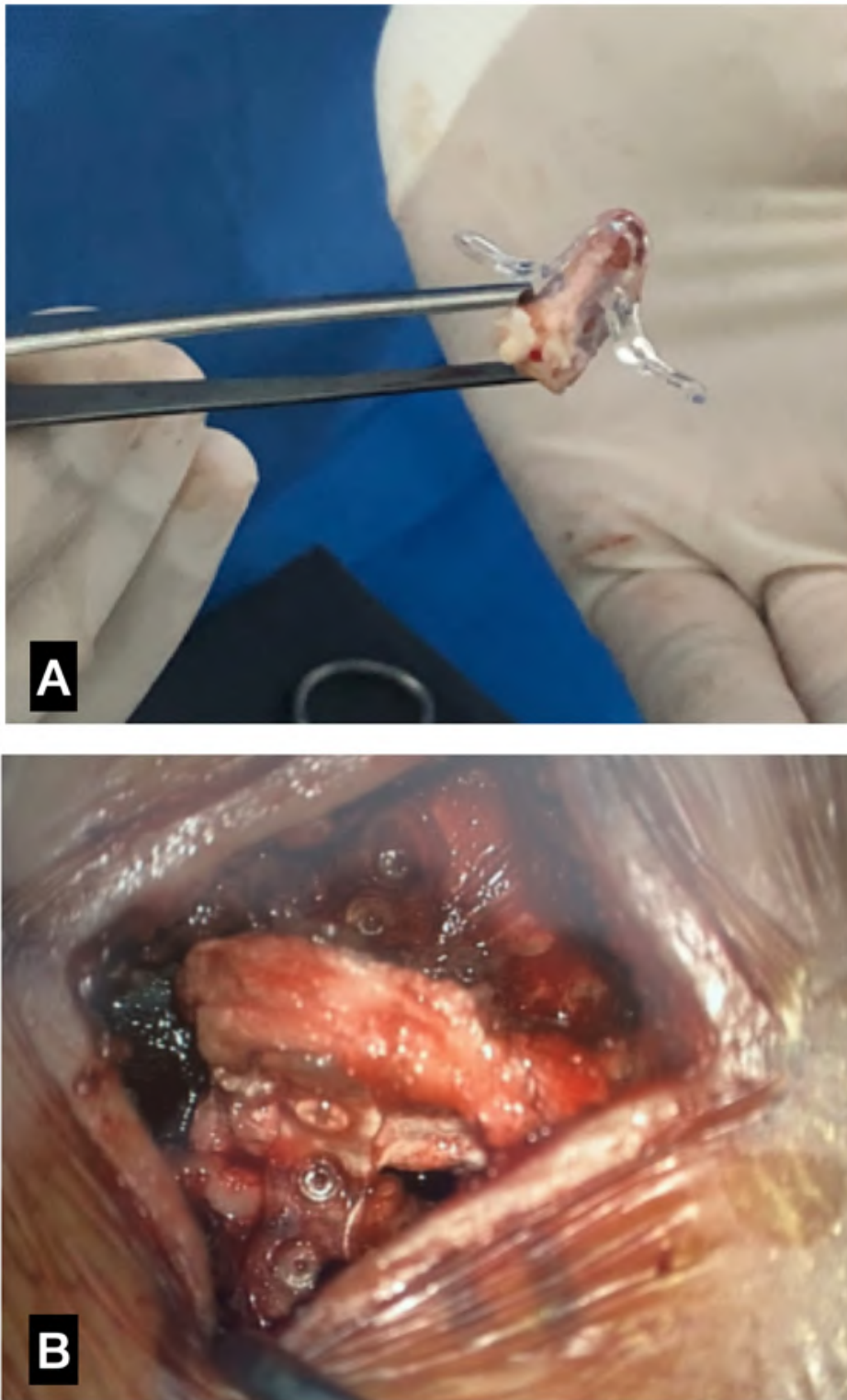


Figura 14 - Uma placa reta é moldada sobre o processo espinhoso e as lâminas, fixação óssea após fechamento da dura-máter. **A:** Fragmento ósseo de lâmina com placa reta longa moldada. **B:** Lâmina reimplantada com duas placas laterais

Possivelmente o presente fechamento seja eficaz contra a ocorrência de fistula liquórica ao reduzir a expansão dural durante a mudança de decúbito ou manobras que aumentam a pressão do LCR. Os pacientes podem apresentar dificuldade manterem-se deitados após o procedimento, especialmente quando o mesmo é pouco invasivo, onde a dor é fraca ou ausente. O fechamento descrito possibilita a mobilização, a realização precoce da fisioterapia e sentar no mesmo dia em que a cirurgia foi realizada. A incisão na pele, com 3 a 5cm de comprimento, deve ser suturada com fios reabsorvíveis ou com cola biológica para evitar o desconforto com a retirada dos pontos (Figura 15).

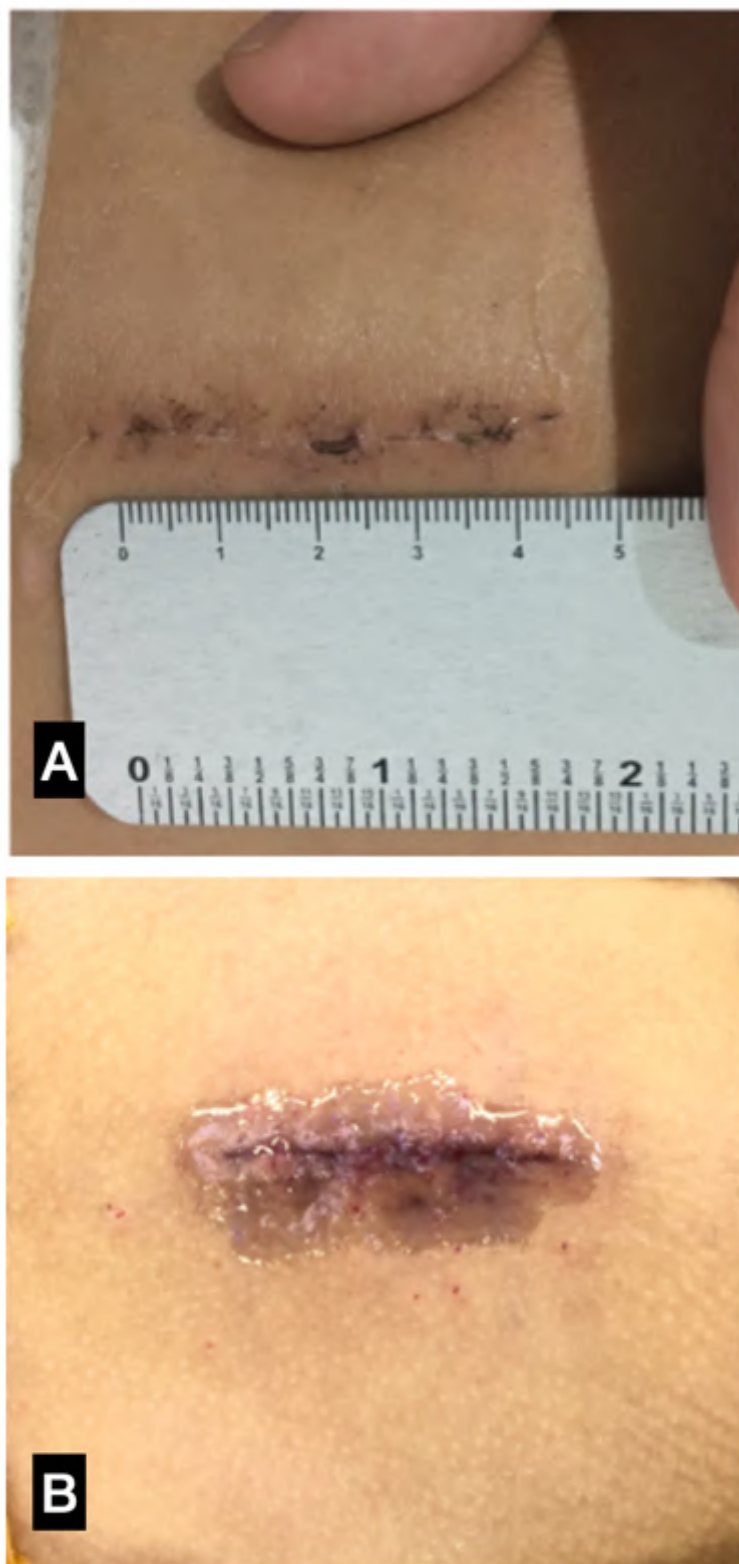


Figura 15 - Fechamento da pele com sutura intradérmica com fio reabsorvível (A) e/ou cola biológica (B)

1.5 NEUROPLASTICIDADE

O conceito de neuroplasticidade refere-se à capacidade de o sistema nervoso modificar e adaptar-se funcional e estruturalmente a novas condições fisiológicas ou anormais do meio externo. O termo plasticidade foi utilizado inicialmente por William James, em 1890, e então reproduzido como plasticidade neural por Jerzy Konorski em 1948 ⁽¹¹⁸⁾. Este processo permite que o sistema nervoso ajuste-se e recupere-se de diversos tipos de lesão. A plasticidade neural pode ser observada em múltiplas dimensões, tendo o comportamento adaptativo, o aprendizado e a memória no topo da sua hierarquia. Há vários meios de se avaliar a plasticidade neuronal, não somente com avaliações clínicas, mas também, com exames de imagem e até mesmo estimulação magnética transcraniana não-invasiva ⁽¹¹⁹⁾.

A Síndrome de Rasmussen, em que é tratada cirurgicamente com a hemisferectomia, é um bom exemplo da plasticidade cortical adaptativa pós-operatória. Boatman et al. (1999) examinaram seis pacientes com 7 e 14 anos de idade submetidos à hemisferectomia esquerda e evidenciou que as funções receptivas superaram as habilidades pré-cirúrgicas um ano após o procedimento, embora a nomenclatura permanecesse prejudicada e a linguagem limitada a poucas palavras, o que demonstrou que a plasticidade neural do hemisfério direito estendeu-se além do período habitual para a aquisição e lateralização da linguagem ⁽¹²⁰⁾.

A plasticidade neural é maior no encéfalo em desenvolvimento e é geralmente adaptativa e benéfica, mas também pode ser desadaptativa e responsável por anormalidades neurológicas em algumas situações. A plasticidade neural desadaptativa é exemplificada pela espasticidade que ocorre no lesado medular, em que há aumento da população neuronal no corno dorsal da medula espinal que contribui para a atividade segmentar, a hiperreflexia e as co-contrações, dentre outras anormalidades relacionadas, que concorrem para comprometer as funções.

Os mecanismos básicos envolvidos na plasticidade envolvem os processos dinâmicos de criação e modificações sinápticas em nível molecular. O equilíbrio entre estes dois processos depende da atividade neural ⁽¹²¹⁾, da neurogênese e da morte celular programada que, por sua vez, possibilita as redes neuronais que devem

permanecer ativas e contribuir para o aprendizado. A reorganização dos canais iônicos e das membranas sinápticas ocorre em um nível micro e submicroscópico, difícil de ser mensurada. Havendo estímulos persistentes a reorganização passa a refletir mudanças da conectividade encefálica verificáveis macroscopicamente por meio de ressonância magnética funcional (RMf), análise da conectividade com a eletroencefalografia de alta resolução e as análises da conectividade estrutural. Nos estágios adaptativos mais avançados, podem ser detectadas alterações da volumetria e da espessura corticais, que remodelam estruturalmente o córtex cerebral. Alguns estudos demonstraram as alterações da espessura cortical relacionada às atividades motoras. Angels et al. (2002) observaram que o exercício intenso, além do aprendizado das habilidades, altera a espessura do córtex motor de ratos ⁽¹²²⁾. De acordo com um estudo da análise da morfometria baseada em voxel (VBM), ocorre alteração estrutural, seletiva e transitória, na espessura cortical de áreas associadas ao processamento e armazenamento dos movimento visuais mais complexos ⁽¹²³⁾. O aumento depende de estímulos ambientais externos, ou seja, o aprendizado de uma atividade motora depende dos movimentos visuais complexos como os experimentados por malabaristas. A descoberta de que estímulos externos podem modificar a estrutura cerebral de modo mensurável com as análises de morfometria encefálica levou à reconsideração de que a plasticidade neural ocorria apenas em nível funcional microscópico. Nesse estudo o intervalo entre as RMs foram de pelo menos 3 meses e as pessoas avaliadas eram adultos.

A análise morfométrica do desenvolvimento encefálico das crianças foi pouco estudada. De acordo com um seguimento longitudinal de 285 crianças chinesas em idades pré-escolares, sem déficits neurológicos, a espessura cortical da maioria das regiões encefálicas reduziu-se com a idade, mas as regiões entorrinais e parahipocampais não seguiram esse padrão ⁽¹²⁴⁾. O volume normalizado das regiões subcorticais foi mais divergente, havendo regiões que aumentaram e outras que diminuíram e algumas passaram a exibir tendência com a em forma de U invertido.

O uso das novas tecnologias de processamento de imagem, como os métodos de morfometria encefálica baseados nas imagens de RM, como da morfometria baseada em voxels ⁽¹²⁵⁾, contribuíram para demonstrar a plasticidade estrutural no encéfalo humano ⁽¹²⁶⁾. A morfometria depende apenas da realização de uma sequência

volumétrica estrutural ponderada em T1, o que a torna especialmente acessível a pessoas não cooperativas, como crianças com PC. A anestesia geral pode ser necessária em alguns casos. Embora outros métodos de avaliação da neuroplasticidade sejam interessantes, a natureza de muitas crianças com PC torna-as menos adequadas para este propósito, pois podem demandar sedação para os exames.

De acordo com a avaliação clínica pós-operatória das crianças com PC e espasticidade submetidas à RDS, ocorre melhora clínica global, não apenas motora, com aumento da movimentação e melhora do desempenho motor. O tratamento da espasticidade promoveu melhoras funcionais, não apenas após tratamento cirúrgico, mas também a longo prazo, o que sugere haver reorganização neural e neuroplasticidade nestas crianças, sejam elas microscópicas em nível sináptico, ou macroscópicas, de modo a alterar a morfometria cerebral de regiões específicas. Estas alterações cerebrais adaptativas que ocorrem nas crianças espásticas submetidas à RDS não são conhecidas e são a razão do presente estudo.

2 HIPÓTESE

2 HIPÓTESE

A hipótese é de que há reorganização cortical adaptativa nas crianças com paralisia cerebral espástica submetidas à RDS visando a tratar a espasticidade que pode ser documentada com análise morfométrica encefálica de modo mais evidente que em relação às crianças com anormalidades semelhantes, mas submetidas ao melhor tratamento clínico.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar as métricas de morfometria encefálica baseada nas imagens de RM de crianças sem PC (CONTROLES), crianças com PC espástica submetidas ao melhor tratamento clínico disponível (grupo PC) e em crianças com PC espástica submetidas à RDS (grupo RDS).

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- 1) Avaliar clinicamente as crianças submetidas à RDS (grupo RDS) e as crianças com o melhor tratamento clínico (grupo PC), com as escalas de Ashworth Modificada (EAM) e escala de espasmos de Penn (EEP);
- 2) Avaliar o grau de sobrecarga do cuidador utilizando-se a escala Entrevista de Sobrecarga (BIQ) validada para língua portuguesa (*Burden Interview*) entre os grupos RDS e PC;
- 3) Analisar as alterações da morfometria encefálica longitudinalmente.

4 METODOLOGIA

4 METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo a partir de prontuários eletrônicos de crianças atendidas na CDF – Clínica de Dor e Funcional (São Paulo – SP) entre os anos de 2016 a 2023 (busca realizada pelo prontuário eletrônico iClinic). Foram incluídas no estudo crianças com PC espástica e idades entre 3 e 17 anos. As crianças foram divididas em dois grupos: as submetidas ao melhor tratamento clínico (Grupo PC) e as submetidas à RDS (Grupo RDS). Fatores de exclusão foram: grau de espasticidade menor que 1 ponto na Escala de Ashworth Modificada; ocorrência de outra etiologia de encefalopatia associada ou não, como as metabólicas, progressivas e adquiridas ou com diagnóstico incerto; predomínio distônico, discinético, atáxico ou coreoatetóico; ter sido submetida previamente a cirurgia para infusão de fármacos intratecal ou cirurgias neurológicas ablativas que não a RDS. Crianças com marcantes deformidades estruturais encefálicas foram excluídas da análise morfométrica, quando o reconhecimento automatizado das estruturas encefálicas não tenha sido possível ou o índice de erro tenha sido muito grande.

Foi considerado o melhor tratamento clínico disponível o uso otimizado de medicações orais (ou via gastrostomia), com a melhor dose tolerada de pelo menos uma medicação anti-espástica, como agonistas GABA-B ou agonistas GABA-A ou agonistas alfa-2 ou outros, realização de terapia física regular (no mínimo semanal), realização, quando indicadas, de intervenções (como aplicação periódica de toxina botulínica ou agentes neurolíticos), uso de órteses, dor controlada e ausência de doença associada não compensada. O grupo cirúrgico (grupo RDS) foi composto por crianças que realizaram cirurgia de RDS entre os anos de 2015 a 2023. Idealmente deve-se aguardar um mínimo 3 meses para se obter efeitos mensuráveis de alterações estruturais corticais após uma mudança do paradigma neurofisiológico⁽¹²³⁾ no exame de RM. Cirurgias ortopédicas haviam sido realizadas nos pacientes dos dois grupos e não foram motivo de exclusão e não foram quantificadas e nem discriminadas.

Foram coletados dados para quantificar o grau de espasticidade (Escala de Ashworth Modificada – Quadro 2), grau de espasmos (Escala de Espasmos de Penn

– Quadro 3), Sistema de Classificação Funcional Motora Grosseiro (GMFCS – Quadro 1) dos prontuários dos pacientes e comparandos os achados entre início do tratamento e no final do período do acompanhamento, sendo o mínimo utilizado para inclusão de pelo menos duas avaliações realizadas com o intervalo mínimo de um mês.

As medidas morfométricas encefálicas foram analisadas e comparadas nas crianças submetidas a exames de RM encefálica realizados durante as avaliações. Houve grande dificuldade para a obtenção das imagens de RM, pois muitas crianças não dispunham de exames prévios, ou quando os dispunha, nem sempre disponibilizaram a sequência volumétrica ponderada em T1 disponível em DICOM para análise computacional. Crianças com espasticidade geralmente demandam sedação ou anestesia para realização de RM, o que torna o exame não isento de riscos, o que limita sua realização sem indicações médicas específicas.

O grupo controle para análise morfométrica (mas não para análises de dados clínicos) foi constituído de crianças sem deficiências neurológicas com 3 a 12 anos de idade (grupo CONTROLE) pareadas pela idade e com RM em T1 volumétrica, disponibilizada nos bancos de imagens abertos (<https://openneuro.org/datasets/ds000228/versions/1.1.0> e <https://osf.io>) e imagens em nifti obtidas a partir do banco de dados OpenfMRI com número de acesso *ds000228*, em que as crianças realizaram exame de RM com a sequência T1 volumétrica para análise da RM funcional e avaliação do desenvolvimento social do encéfalo ⁽¹²⁷⁾. No banco de imagens da OSF, foram obtidos exames de RM de crianças com menos de 3 anos de idade para eventual comparação pareada por idades. Foram utilizadas apenas as sequências volumétricas em T1 dessas crianças para análise comparativa com as crianças com PC dos grupos de tratamento clínico (grupo PC) e cirúrgico (grupo RDS). Crianças com exames de RM danificados pelo algoritmo de desidentificação, que elimina a face da sequência volumétrica (Figura 16), foram excluídas do grupo CONTROLE. Cumpre salientar que o mecanismo de deleção da face pode deletar parte da base do crânio incluindo parte do córtex do giro reto e induzir erro na interpretação do exame.

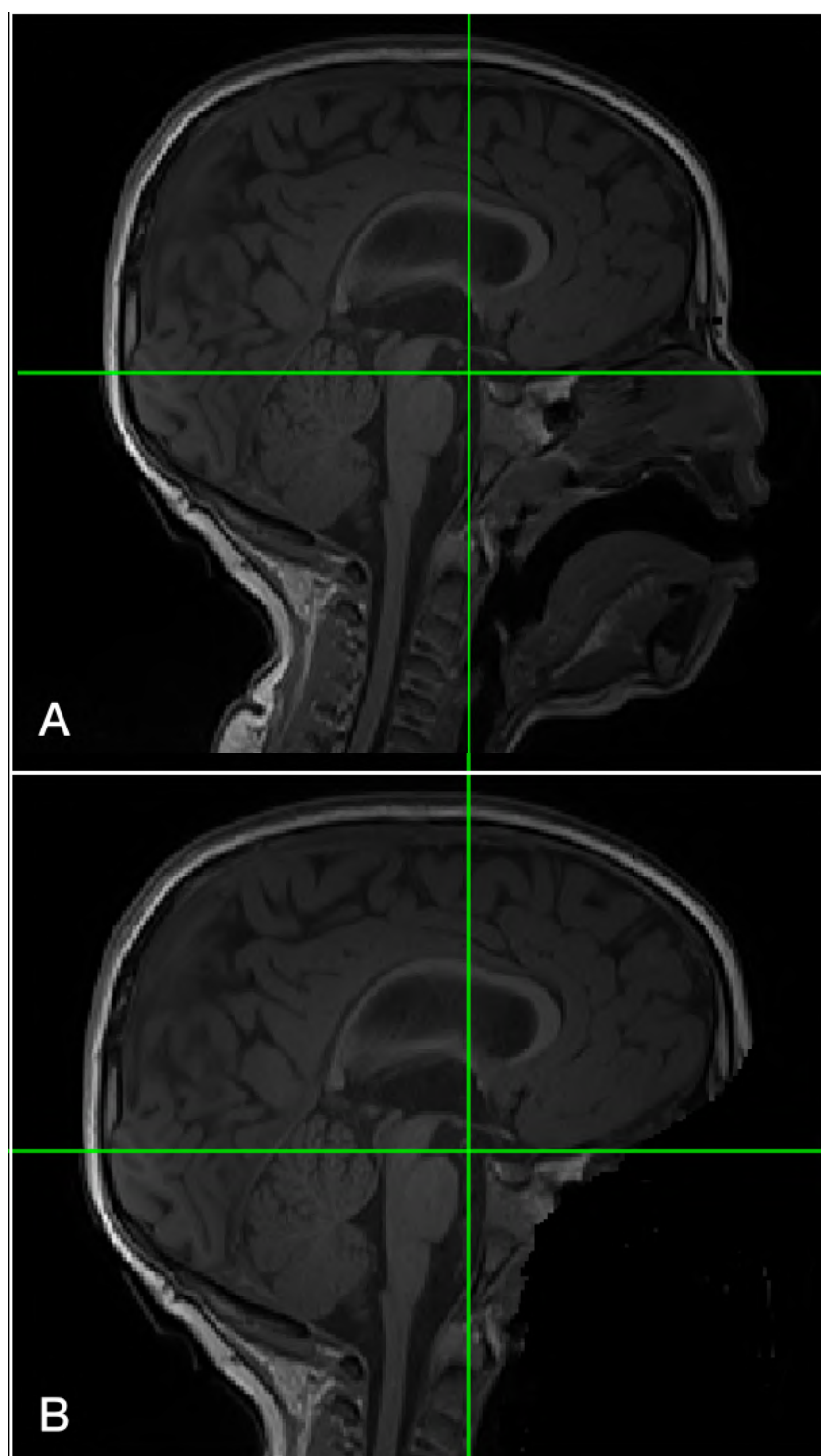


Figura 16 – Fotografias de imagem de RM em T1 (A) e com a desidentificação facial utilizando a ferramenta DeFace (B)

Foram excluídas as crianças sem deficiência e com exames de RM disponíveis, mas com parte comprometido pela desfiguração facial (faltando parte do córtex fronto-basal ou parte do córtex frontal). Foram aleatoriamente selecionadas 12 destas crianças, pareadas por idades, utilizando-se a função *randi* do Matlab:

$$r = \text{randi}([70 \ 120], 1, 12)$$

Os exames do banco de dados com os números de registro 70 a 120 pertenciam a 50 crianças sem deficiência neurológica, com idades pareadas, que foram randomicamente selecionados e que constituiu o grupo CONTROLE. Após a busca no prontuário eletrônico, foram selecionadas 153 crianças com PC submetidas ao melhor tratamento clínico disponível (Grupo PC). Destas, foram incluídas 78, sendo excluídas as que estavam fora da faixa etária para avaliação clínica ou as que não tinham seguimento. Das crianças que haviam sido submetidas à RDS, foram selecionadas 109, sendo 99 incluídas. As excluídas estavam fora da faixa etária ou não tinham seguimento registrado (Grupo RDS).

Os crianças também foram analisadas em relação às variações da espasticidade dos membros inferiores e superiores em exames clínicos com utilização das escalas de avaliação supracitadas ⁽⁸²⁾. Foi realizada avaliação da sobrecarga do cuidador das crianças com PC (Escala *Burden Interview*, validada para Língua Portuguesa - Quadro 4), A escala consiste de 22 perguntas direcionadas aos cuidadores e/ou pais das crianças com PC para se avaliar o grau de sobrecarga a que são submetidos ⁽¹²⁸⁾. Para cada pergunta, há 5 possibilidades de resposta: nunca (0), raramente (1), algumas vezes (2), frequentemente (3) ou sempre (4). Ao final do questionário, somam-se os valores obtidos e o total pode variar de 0 a 88. A classificação dos resultados é feita por faixas: 0-20: pouca ou nenhuma sobrecarga; 21-40: sobrecarga leve a moderada; 41-60: sobrecarga moderada a grave e 61-88: sobrecarga intensa ^(128, 129).

Quadro 4 - Fardo do Cuidador, a Escala Burden Interview validada para o português ^(128, 129)

Fardo do Cuidador	
1	O Sr/Sra sente que S pede mais ajuda do que ele (ela) necessita?
2	O Sr/Sra sente que por causa do tempo que o Sr/Sra gasta com S, o Sr/Sra não tem tempo suficiente para si mesmo(a)?
3	O Sr/Sra se sente estressado (a) entre cuidar de S* e suas outras responsabilidades com a família e o trabalho?
4	O Sr/Sra se sente envergonhado (a) com o comportamento de S?
5	O Sr/Sra se sente irritado (a) quando S está por perto?
6	O Sr/Sra sente que S afeta negativamente seus relacionamentos com outros membros da família ou amigos?
7	O Sr/Sra sente receio pelo futuro de S?
8	O Sr/Sra sente que S depende do Sr/Sra?
9	O Sr/Sra se sente tenso (a) quando S esta por perto?
10	O Sr/Sra sente que a sua saúde foi afetada por causa do seu envolvimento com S?
11	O Sr/Sra sente que o Sr/Sra não tem tanta privacidade como gostaria, por causa de S?
12	O Sr/Sra sente que a sua vida social tem sido prejudicada porque o Sr/Sra está cuidando de S?
13	O Sr/Sra não se sente à vontade de ter visitas em casa, por causa de S?
14	O Sr/Sra sente que S espera que o Sr/Sra cuide dele/dela, como se o Sr/Sra fosse a única pessoa de quem ele/ela pode depender?
15	O Sr/Sra sente que não tem dinheiro suficiente para cuidar de S, somando-se as suas outras despesas?
16	O Sr/Sra sente que será incapaz de cuidar de S por muito mais tempo?
17	O Sr/Sra sente que perdeu o controle da sua vida desde a doença de S?
18	O Sr/Sra gostaria de simplesmente deixar que outra pessoa cuidasse de S?
19	O Sr/Sra se sente em dúvida sobre o que fazer por S?
20	O Sr/Sra sente que deveria estar fazendo mais por S?
21	O Sr/Sra sente que poderia cuidar melhor de S?
22	De uma maneira geral, quanto o Sr/Sra se sente sobrecarregado (a) por cuidar de S?

* No texto, S refere-se a quem é cuidado pelo entrevistado. Durante a entrevista, o entrevistador usa o nome desta pessoa.

FONTE: extraída do artigo original de Scazufca M. et al: Brazilian version of the Burden Interview scale for the assessment of burden of care in carers of people with mental illnesses. *Braz J Psychiatry*. 2002 Mar;24(1):12-7. ⁽¹²⁸⁾

Os resultados da avaliação de cada membro separadamente com a EAM contemplaram a pontuação mais elevada de cada membro e do agrupamento dos membros (MMSS avaliados distintamente dos MMII). Assim, foram avaliadas as EAM para MMSS envolvendo a flexo-extensão do braço, antebraço, punho e dedos e adução/ abdução do braço e dedos. O valor considerado para o membro foi o maior obtido, em casos de medidas assimétricas. Por exemplo, quando a EAM foi de 2 para flexo-extensão do antebraço e EAM 3 para o punho, o membro foi classificado como EAM 3. Para membros inferiores foram avaliados adução-abdução de coxas, flexo-extensão de perna, coxa e pé. Do mesmo modo dos MMSS, foi considerada a pontuação maior na escala de EAM dos MMII. Por exemplo: quando a pontuação da EAM foi de 3 para abdução de coxas e 2 para flexo-extensão de perna e pé, o membro foi classificado como EAM 3.

A análise de morfometria encefálica foi realizada com o processamento computacional de imagens volumétricas de RM ponderadas em T1. A imagem bruta foi obtida em DICOM e foi utilizado o MatLab para transformação de toda a série T1 em um arquivo nifti, utilizando a ferramenta *dicm2nii*. Com os arquivos em nifti para cada criança, foi utilizado o programa SPM12 (*Statistical Parametric Mapping* – em tradução livre: Mapeamento Paramétrico Estatístico - www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/), com a ferramenta CAT12 (Ferramenta de Anatomia Computacional - *Computational Anatomy Toolbox* - <http://www.neuro.uni-jena.de/cat/index.html>)⁽¹³⁰⁾, executado no MatLab.

Existem dois métodos consagrados de realização destas medidas, a morfometria baseada em voxels (VBM), também chamada de morfometria guiada por voxel (VGM) e a morfometria baseada em superfície (SBM). Foram realizadas ambas as linhas de processamento. O VBM fornece a estimativa baseada em voxel da quantidade ou volume local de um compartimento de tecido específico^(125, 131). O VBM é mais frequentemente aplicado para investigar a distribuição localizada da substância cinzenta, mas embora tenha menos eficácia, pode também ser usada para examinar a substância branca, apesar de existirem métodos mais apropriados para cumprir tal finalidade, como a tractografia e análise conectômica.

O conceito de VBM incorpora diferentes etapas de pré-processamento: (a) registro espacial para um cérebro de referência (modelo); (b) classificação dos tecidos (segmentação) em matéria cinzenta e branca e LCR e (c) correção de viés de não uniformidade de intensidade. Finalmente, as segmentações são moduladas por escala com a quantidade de modificações do volume decorrente do registro espacial, de modo que a quantidade total de matéria cinzenta na imagem modulada permaneça a mesma que seria na imagem original.

A SBM do CAT12 inclui adicionalmente a estimativa da espessura cortical e da superfície central dos hemisférios esquerdo e direito com base no método de espessura baseada em projeção (PBT) ⁽¹³²⁾. Além disso, o *pipeline* da superfície usa a correção de topologia ⁽¹³³⁾ e mapeamento esférico ⁽¹³⁴⁾. A morfometria baseada em superfície apresenta várias vantagens sobre o uso de dados volumétricos isoladamente. Foi demonstrado que as malhas da superfície cerebral aumentam a precisão do registro do cérebro em comparação com o registro de Talairach ⁽¹³⁵⁾. As malhas da superfície do cérebro também permitem novos modos de análise, como índices de girificação que medem a complexidade da superfície tridimensionalmente ⁽¹³⁶⁾, girificação local ⁽¹³⁷⁾ ou espessura cortical. Além disso, a inflação ou o mapeamento esférico da malha da superfície cortical eleva os sulcos aprofundados na superfície de modo que a atividade funcional mapeada nessas regiões possa ser facilmente visualizada.

O CAT12 usa um método automatizado que permite a medição da espessura cortical e reconstruções da superfície central em passo único. Utiliza segmentação de tecido para estimar a distância da substância branca e, em seguida, projeta os máximos locais (que é igual à espessura cortical) para outros voxels de substância cinzenta usando uma relação vizinha descrita pela distância da substância branca. Essa PBT permite o manuseio de informações de volume parcial, desfoque de sulco e assimetrias de sulco sem reconstrução explícita do sulco ⁽¹³²⁾. Para correção dos defeitos topológicos, utiliza-se um método que se baseia em harmônicas esféricas ⁽¹³³⁾. Primeiro, os valores originais de intensidade de RM são usados como base para selecionar uma operação de 'preenchimento' ou 'corte' para cada defeito topológico. O mapa esférico da malha da superfície do cérebro não corrigida é então modificado, de modo que certos triângulos sejam favorecidos enquanto o triângulo delimitador é

determinado durante a reparametrização. Em seguida, uma reconstrução alternativa filtrada grosseiramente com base em harmônicos esféricos é corrigida na superfície reconstruída nas áreas que previamente continham defeitos.

Um mapa esférico da superfície cortical é geralmente necessário para reparameterizar a malha de superfície em um sistema de coordenadas comuns para permitir a análise intersujeitos. O CAT12 usa um algoritmo rápido para reduzir a distorção da área, resultando em melhor reparametrização da malha da superfície cortical ⁽¹³⁴⁾. O algoritmo Dartel difeomórfico baseado em volume para a superfície ⁽¹³⁸⁾ é utilizado para trabalhar com mapas esféricos ⁽¹³⁴⁾. É aplicado um método com vários graus que usa valores reparametrizados de profundidade sulcal e índice de modo definido na esfera para estimar um campo de fluxo que permite deformar uma grade esférica. Esse parâmetro permite que se projete em um exame a superfície provável, seja ela faltante ou alterada por decorrência de lesão. Não utilizamos esse tipo de ajuste para os casos analisados na presente tese.

Para a avaliação do VBM, as imagens T1 dos indivíduos são normalizadas espacialmente para um espaço estereotático espacial comum. Em estudos com adultos utiliza-se frequentemente o template do *Montreal Neurological Institute - ICBM152*, com segmentações individuais de substância branca, cinzenta e LCR (Figuras 17 e 18).

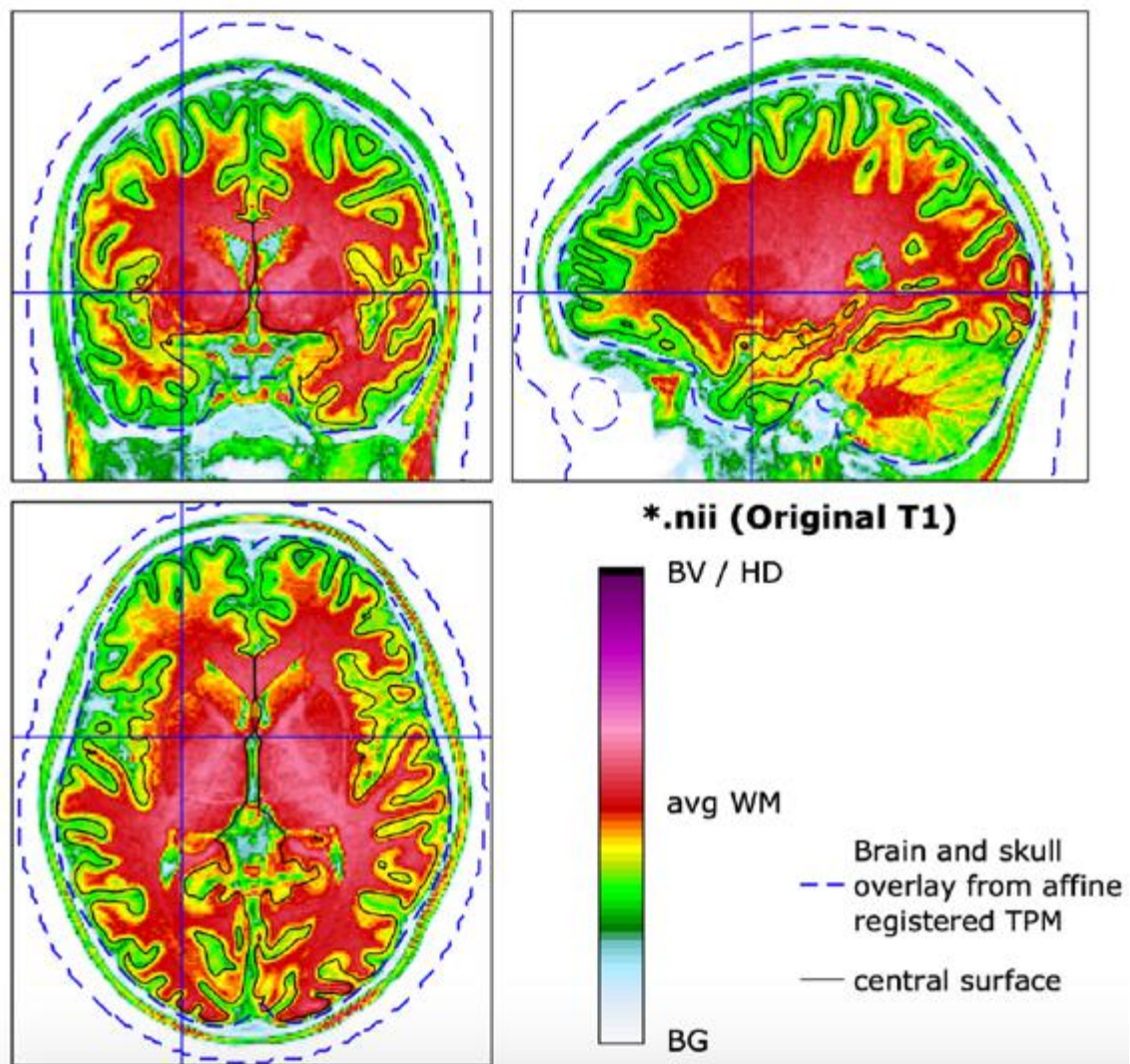


Figura 17 - Imagens de segmentação automática pelo CAT12 em substância cinzenta, branca e líquido cefalorraquidiano

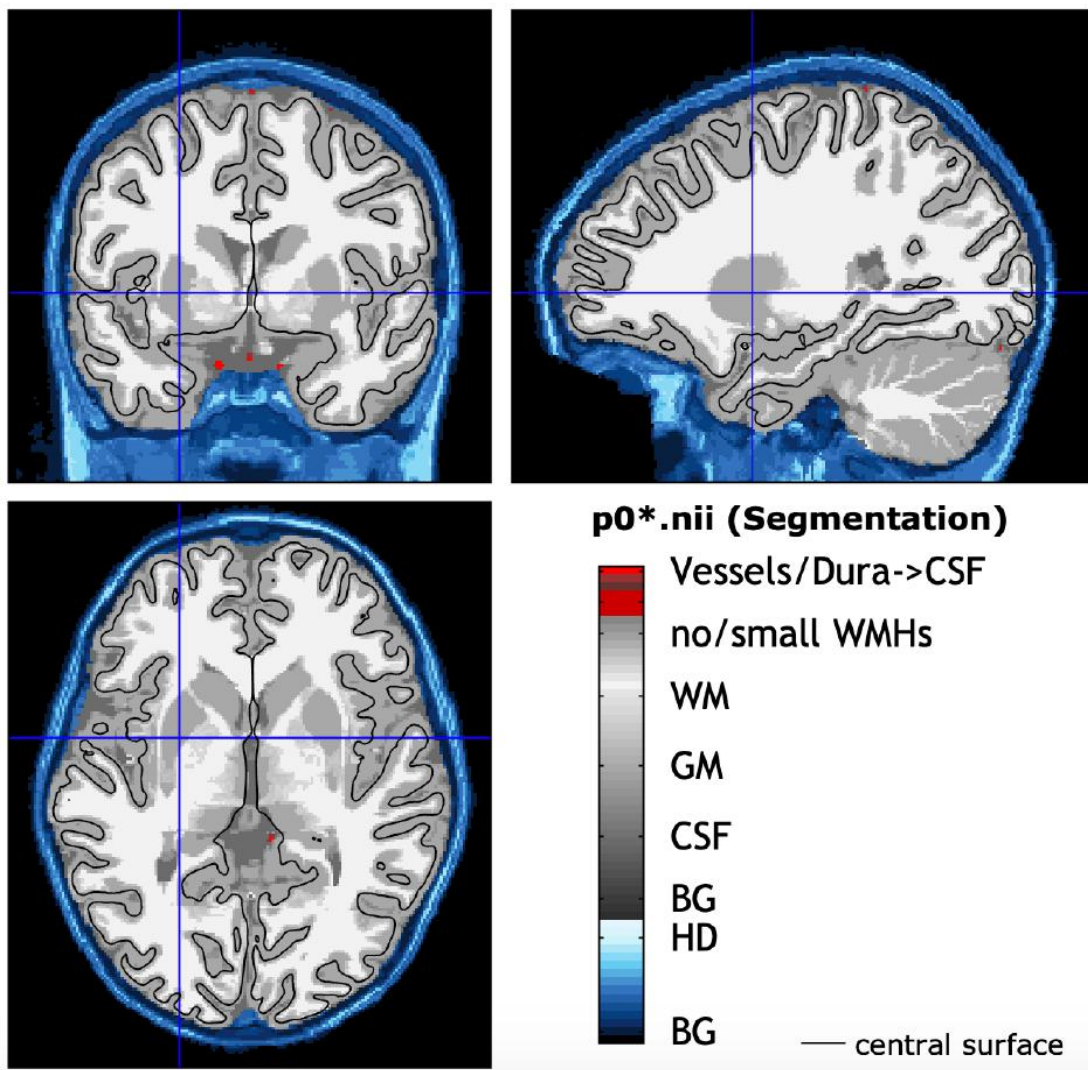


Figura 18 - Imagens de ressonância magnética ponderadas em T1 (volumétrico) pelo CAT12

Para cada segmentação de imagem da RM foi atribuída uma classificação da qualidade do processamento realizado, gerada automaticamente pelo programa, dependendo do quanto de correção foi necessária para se obter a imagem final. Assim, são informados dados sobre qualidade da resolução da imagem, ruído e nível automatizado de viés numa graduação de A à F. O programa também calculou o índice de ponderação médio fornecendo métricas para superfície média (número de Euler para a superfície) e média do tamanho da topologia dos defeitos. A duração do tempo consumido pelo programa para esses cálculos também é exibido foi relatório (Figura 19).

Image and Preprocessing Quality:	
Resolution:	85.00% (B)
Noise:	88.72% (B+)
Bias:	93.18% (A-)
Weighted average (IQR):	86.25% (B)
Mean surface Euler number:	24
Mean size of topology defects:	0.59%
Processing time:	44:12 min

Figura 19 - Fotografia da tela do computador exibindo dados sobre qualidade da resolução da imagem, ruído e nível automatizado de viés pelo CAT12. O programa também calculou o índice de ponderação médio fornecendo métricas para a superfície média (número de Euler para a superfície) e média do tamanho da topologia dos defeitos. O tempo gasto pelo programa para esses cálculos também foi exibido no relatório

Para cada segmentação gerada a partir do exame de RM, a ferramenta *Computational Anatomy Toolbox* - CAT12, que roda dentro do programa SPM12, calculou-se o volume dos compartimentos segmentados previamente, atribuindo um valor em cm^3 para cada compartimento (CSF – líquido cefalorraquidiano; GM – substância cinzenta e WM – substância branca). A seguir calcula a proporção dos volumes relativos e o volume intracraniano total (TIV). A espessura cortical média foi exibida com desvio padrão em milímetros. Vale ressaltar que até essa etapa, tanto o volume cortical como a espessura cortical não foram segmentados, havendo um valor global para todo o volume estudado (Figura 20). A segmentação ocorreu em outra etapa descrita a seguir.

Volumes:	CSF	GM	WM
Absolute volume:	147	850	512 cm^3
Relative volume:	9.8	56.3	33.9 %
TIV:	1509 cm^3		
Thickness:	3.06 \pm 0.92 mm		

Figura 20 - Fotografia da tela do computador em que se apresenta o relatório do CAT12 mostrando o volume dos compartimentos segmentados previamente, atribuindo valor em cm^3 para cada compartimento (CSF – líquido cefalorraquidiano; GM – substância cinzenta e WM – substância branca). A seguir calcula a proporção dos volumes relativos e o volume total (TIV). A espessura cortical média é exibida com desvio padrão em milímetros

Como resultado final dessa etapa, criou-se um mapa cortical tridimensional com representação em cores conforme a espessura cortical em cada região, como em uma cartografia, onde diferentes relevos ganham diferentes tonalidades (Figura 21).

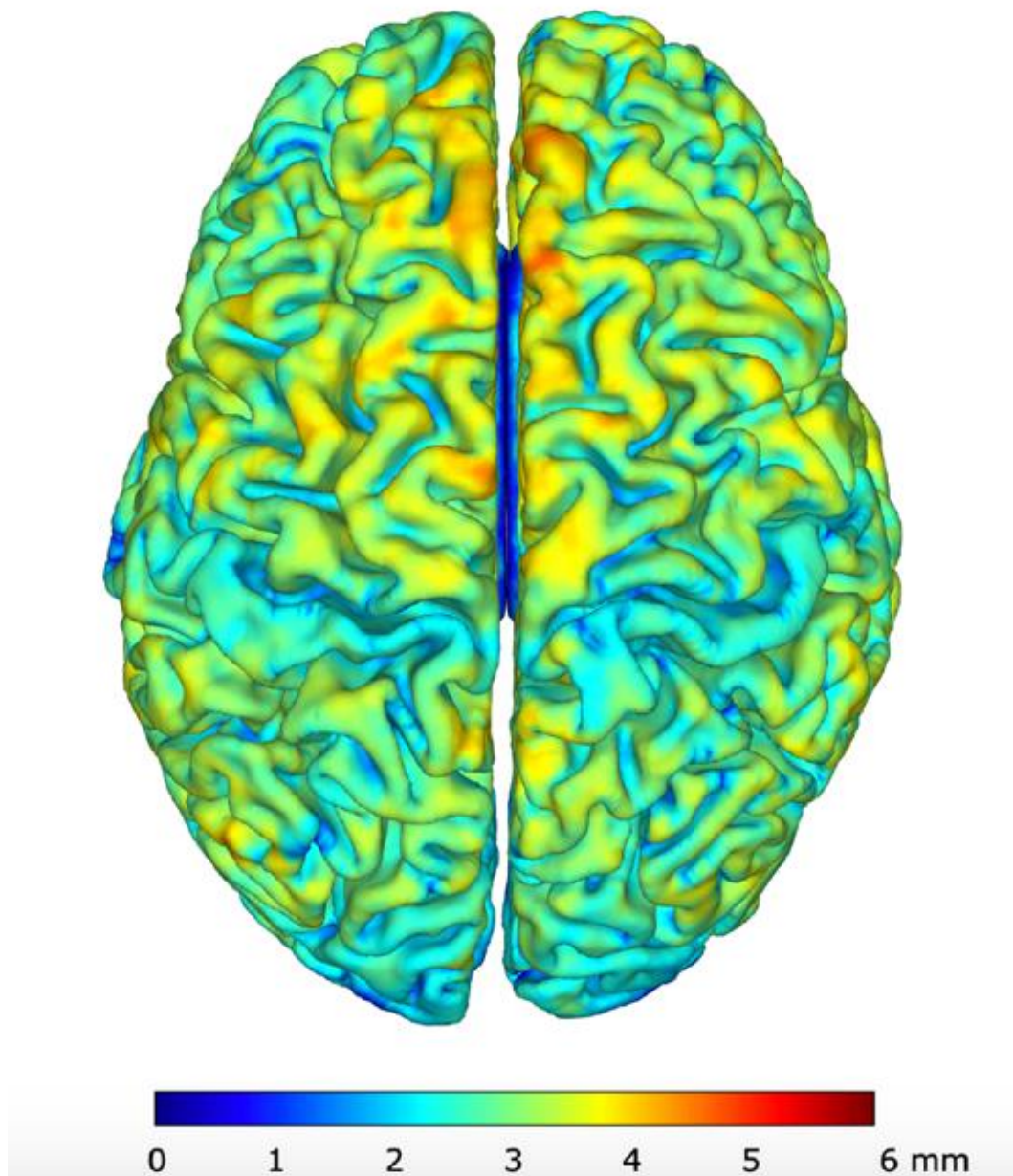


Figura 21 - Apresentação do mapa cortical tridimensional com índice de cores variando conforme a espessura de cada região. Quanto mais azul, menor a espessura, quanto mais próximo do vermelho, maior a espessura da região. No caso ilustrado, o valor médio da espessura cortical foi de $3,06 \pm 0,92$ mm

Para realizar o presente estudo, por se tratar de crianças e população com potencial alteração morfológica encefálica decorrente da encefalopatia de base (PC), utilizou-se um *template* para criança disponível online e aberto para o público que pode ser obtido no website: <http://phi-group.top/resources.html>⁽¹²⁴⁾. Poucas RMs de crianças com menos de 3 anos sem alterações neurológicas estão disponíveis para comparação na base de dados de RM de Calgary (*Calgary Preschool MRI Dataset*)⁽¹³⁹⁾, disponíveis para download a partir do portal da OSF (osf.io).

Os exames das crianças com PC que apresentavam RMs de baixa qualidade ou grande alteração anatômica não puderam ser processados com a ferramenta CAT12. Na Figura 22 apresenta-se um dos casos onde não foi possível realizar o mapeamento cortical utilizando o CAT12.

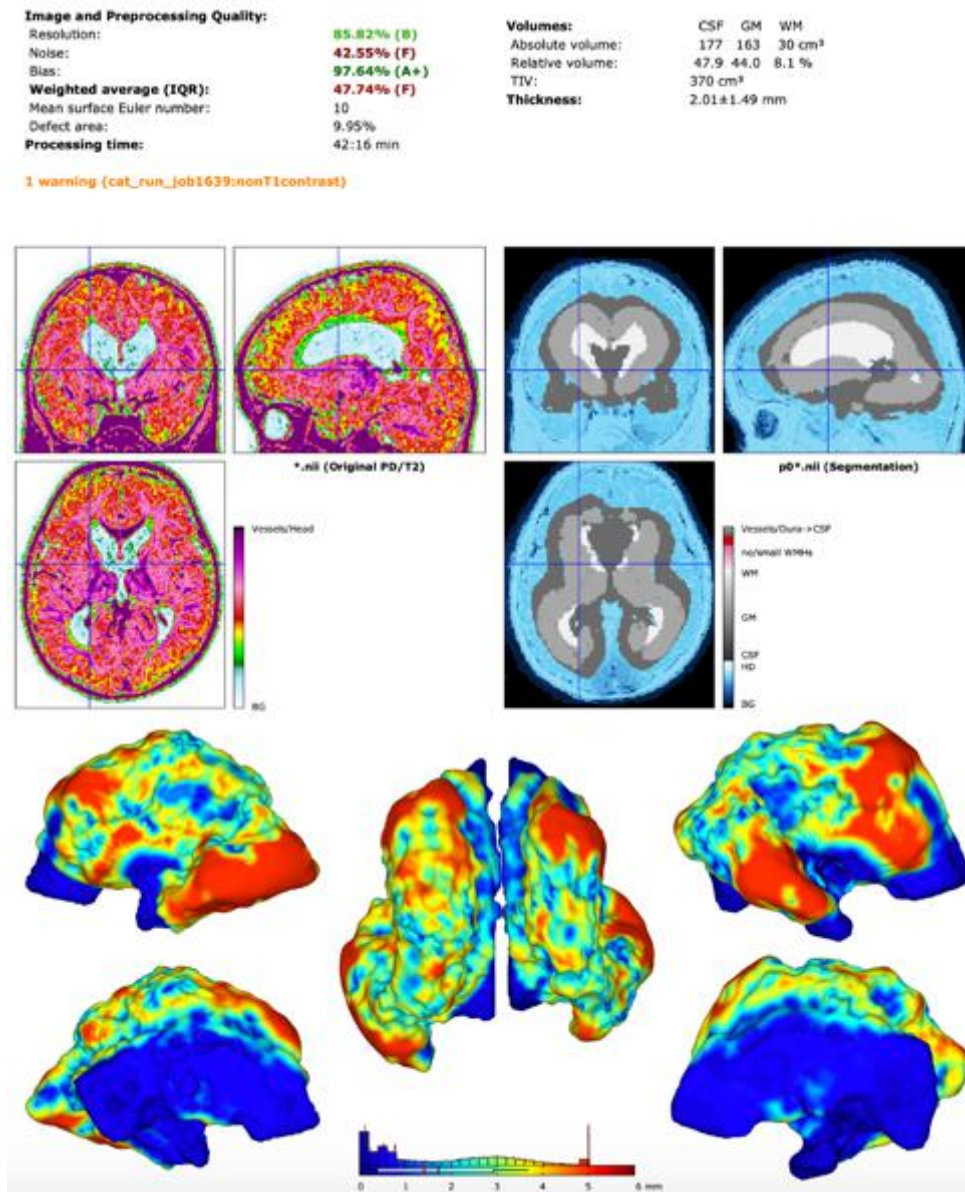


Figura 22 - Exibição do relatório com erros no processamento do CAT12 por conta de alto grau de ruído (exame de baixa qualidade). O córtex não foi identificado pela segmentação automática, gerando uma grande distorção na análise morfométrica, totalmente incorreta. Notar que no caso o ruído foi classificado em nível F (muito alto), replicado no índice de ponderação média, mesmo estando em alta resolução (nível B)

Na Figura 23, consta um exemplo de criança com GMFCS V, com grave lesão encefálica, onde o parênquima cerebral foi substituído por cistos, tornando o exame inviável para realização de segmentação utilizando a ferramenta CAT12. Os casos com RM encefálica com grandes alterações morfológica foram excluídos das análises de morfometria, mas não foram excluídos das análises clínicas e fardo do cuidador.

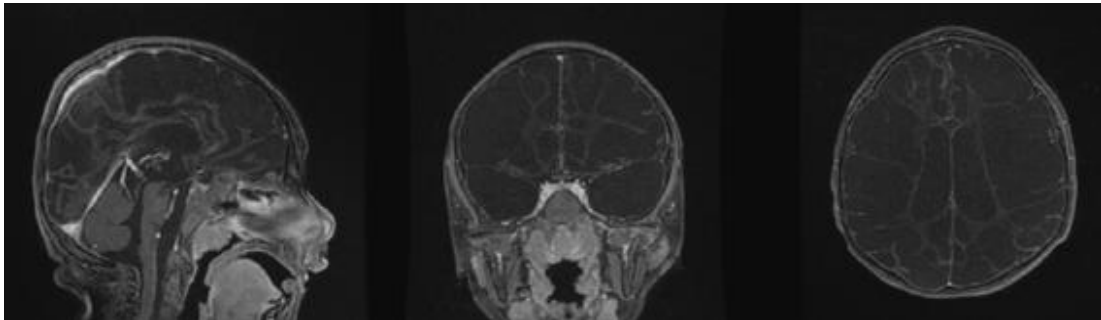


Figura 23 - Imagem de exame de RM de paciente do Grupo RDS evidenciando a múltipla presença de cistos encefálicos, tendo sido excluído da análise morfométrica

A substância cinzenta passou por um processo de suavização nos casos processados corretamente. Em VBM, existem 2 quantidades utilizadas para medir as propriedades morfométricas, que são o volume e a concentração. O volume é contabilizado com o número de voxels pertencentes àquela classe tecidual. Entretanto, uma vez que o volume de tecido é proporcional ao tamanho global do cérebro, se dividirmos este volume da classe tecidual pelo TIV, teremos a concentração. Para se realizar o estudo VBM das crianças, foi também utilizado o software SPM12 com o toolbox CAT12. Os valores foram sujeitos a uma análise estatística para gerar um mapa de correlação com as variáveis que analisamos, com métricas para região encefálica. Isso foi realizado através da extração das tabelas com valores gerados por segmento. Assim, após processamento das imagens das crianças para ambos os hemisférios, os dados foram comparados de forma pareada, permitindo identificação das eventuais alterações morfométricas em cada grupo, e, quando possível, da análise longitudinal em cada sujeito, em cada região encefálica e em cada parâmetro.

Uma opção ao processamento de imagens utilizando o CAT12 é o programa FMRIB Software Library (FSL, sendo FMRIB abreviação de *Functional MRI of the Brain*, ou seja, RM funcional do encéfalo), mas o seu processamento de imagens é mais complexo, com muitos algoritmos e demanda muito mais tempo. Um estudo demonstrou que o grau de confiabilidade das segmentações para processamento de SPM e VBM utilizando o FSL e o CAT12 foram semelhantes, sendo o CAT12 processado mais rapidamente ⁽¹⁴⁰⁾. Assim, o presente estudo utilizou o CAT12 para a análise das imagens. Pela heterogeneidade das populações pediátricas, ocorrem comumente erros de processamento utilizando tanto o FSL como o CAT12 ^(141, 142).

As medidas morfométricas derivam de modelos geométricos da superfície cortical. A normalização para um espaço comum foi realizada e as medidas de espessura e volumes corticais e subcorticais foram analisadas. Realizou-se a análise estatística comparando-se as medidas exportadas a partir de um arquivo XML convertido para CSV utilizando-se a ferramenta conversora do CAT12. A demonstração gráfica dessas diferenças demonstra em quais regiões aumentaram ou diminuíram o volume, a área ou a espessura cortical.

A segmentação em regiões padronizadas foi obtida após processamento dos casos pelo CAT12. A figura apresentada (Figura 24) a seguir demonstra as diferentes regiões segmentadas de acordo com os parâmetros de Destrieux ⁽¹⁴³⁾, feitas com o FSL.

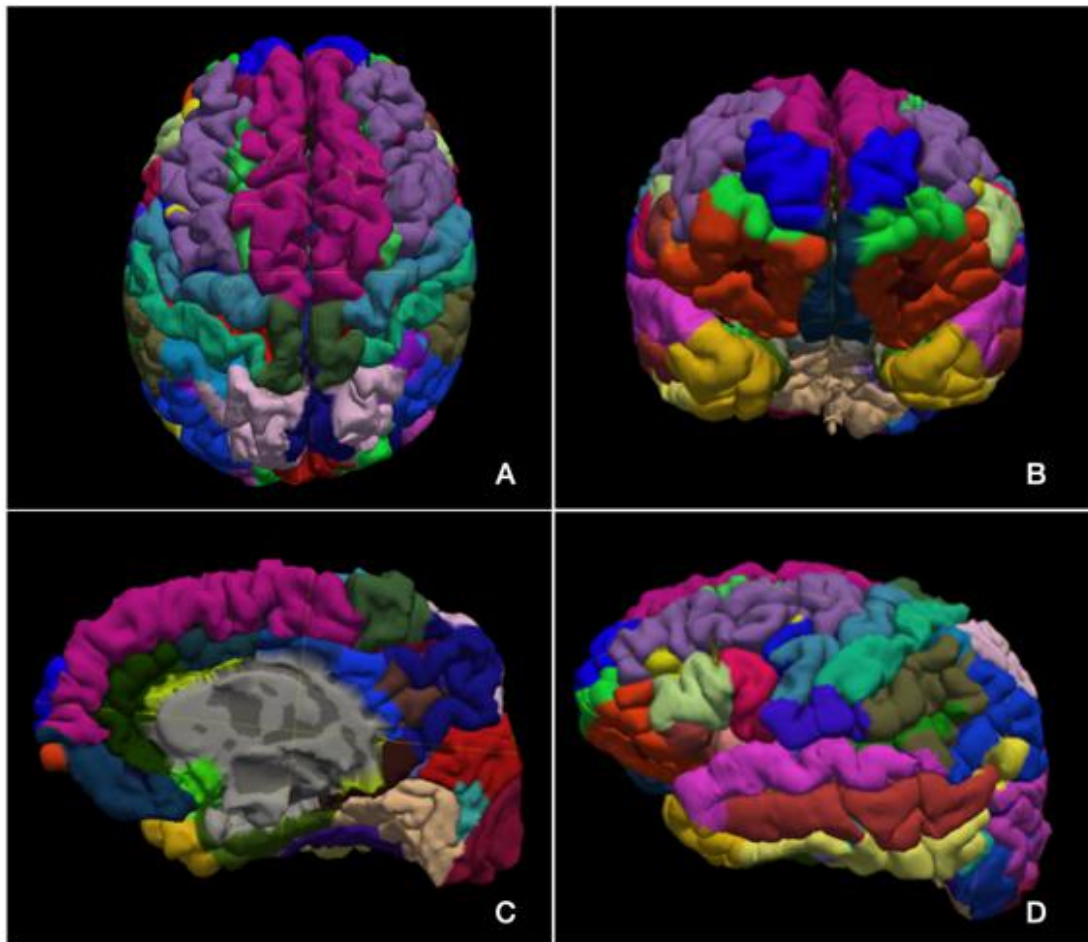
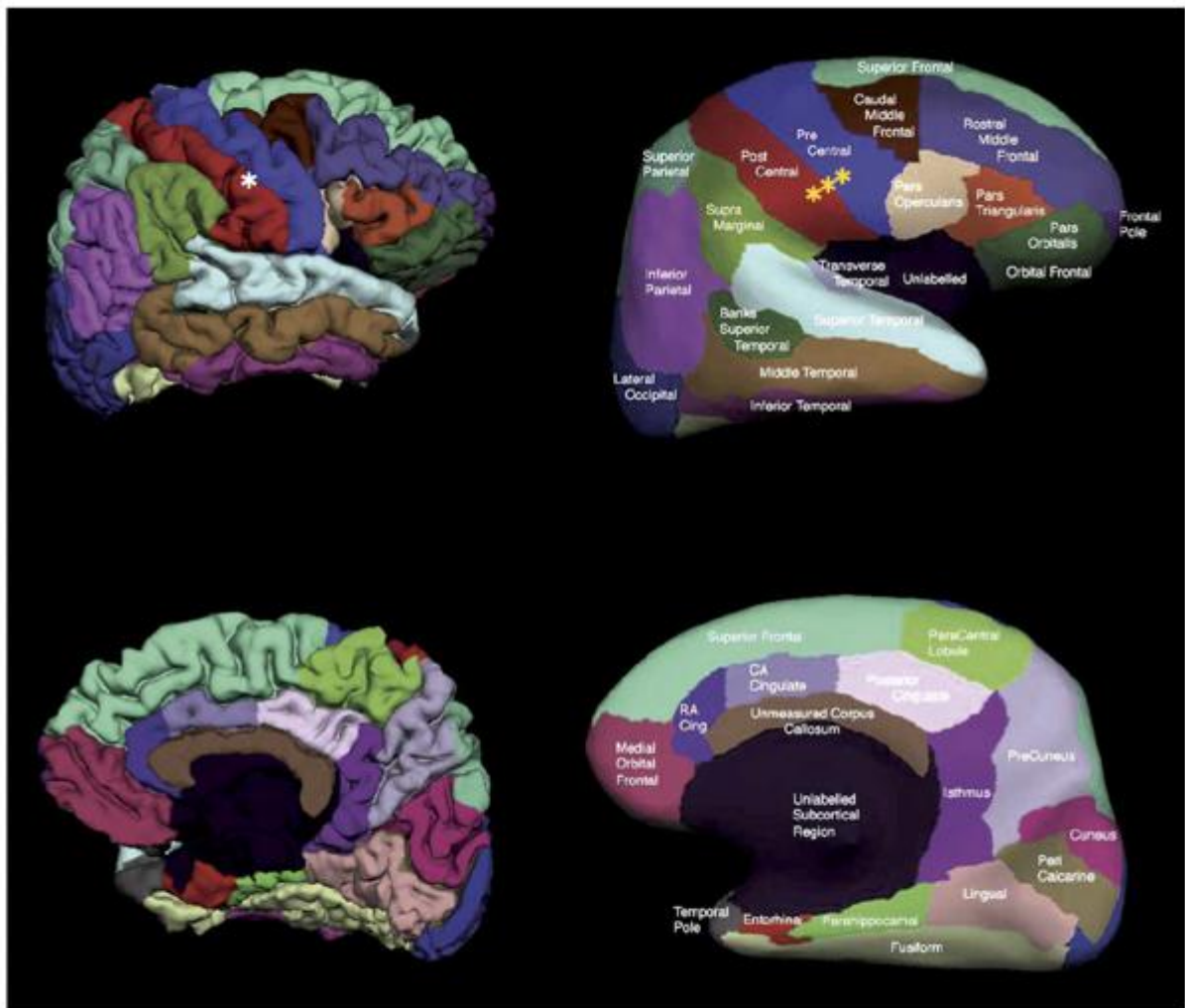


Figura 24 - Figura expando as superfícies encefálicas após segmentação de Destrieux. **A:** Visão superior. **B:** Visão frontal. **C:** Visão medial (hemisfério direito). **D:** Visão medial (hemisfério esquerdo)

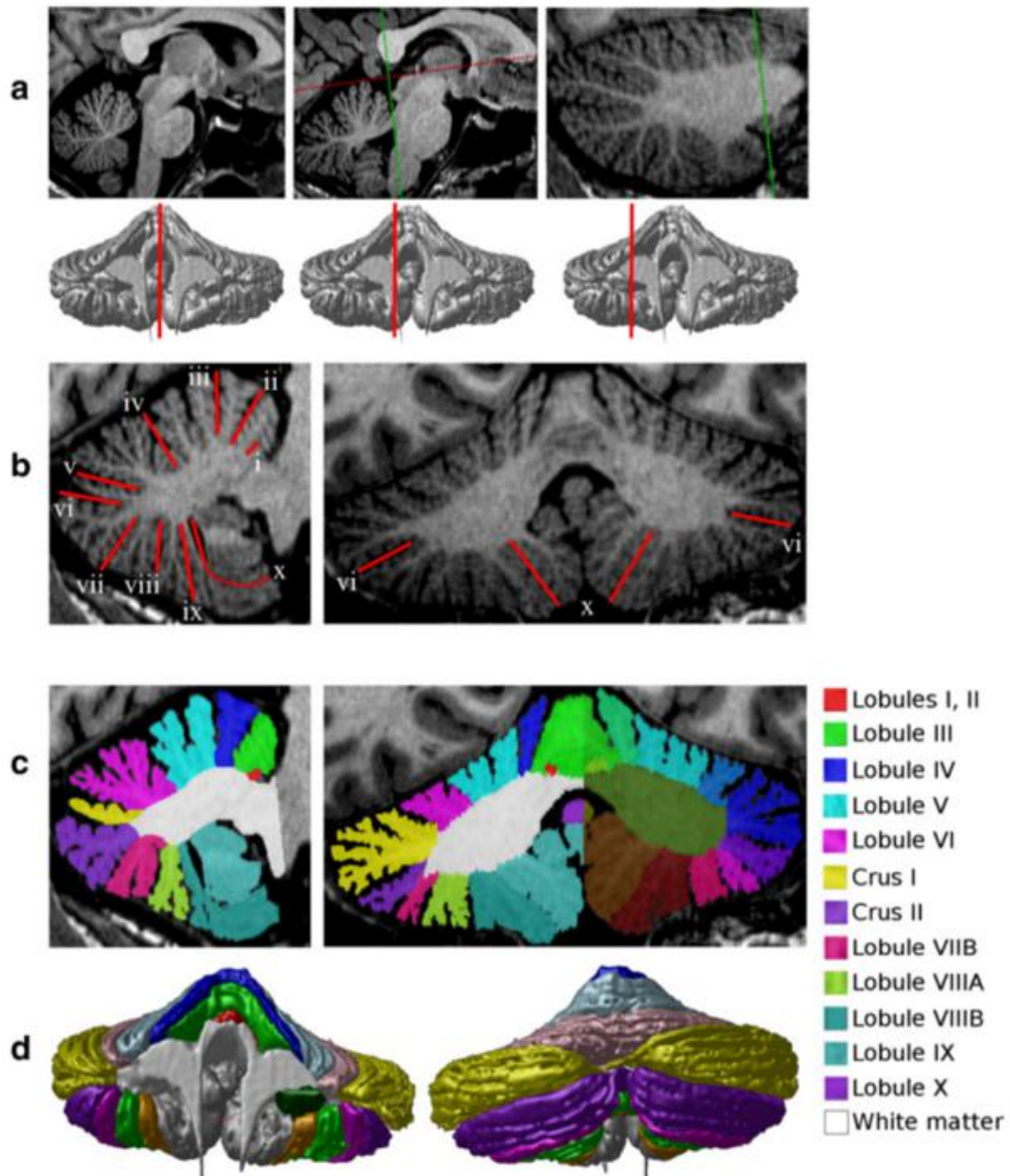
Após o processamento das RMs, extraiu-se uma tabela contendo os valores do volume e da espessura de cada região segmentada, divididas conforme os grupos: CONTROLE, PC e RDS. As comparações foram realizadas utilizando-se o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*). A seguir, os valores foram agrupados conforme a segmentação para comparação entre os grupos. Para análise de superfície cortical foram utilizadas as medidas segmentadas conforme Desikan-Killiany ⁽¹⁴⁴⁾ (DK40), como apresentado na Figura 25. Para mensurar o volume cortical foram utilizadas as segmentações do *The Computational Brain Anatomy Laboratory* (CoBrALab) ⁽¹⁴⁵⁾ para analisar-se as estruturas cerebelares e da fossa posterior (Figuras 26, 27 e 28) e o atlas Neuromorphometrics para estruturas supratentoriais, ambos disponíveis na ferramenta CAT12 do SPM12.



FONTE: extraída do artigo original: Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006 Jul 1;31(3):968–80.

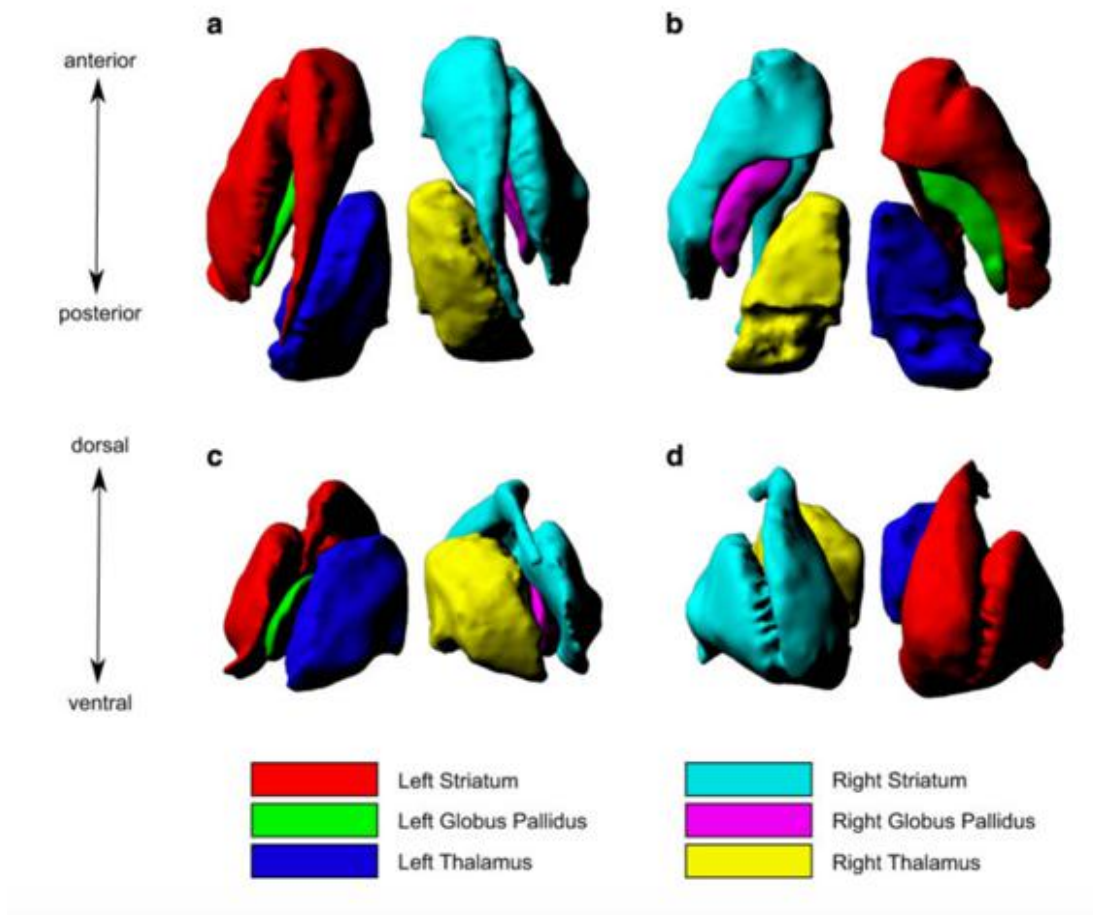
Figura 25 - Figura do artigo de Desikan-Killiany et al. ⁽¹⁴⁴⁾, expondo as regiões segmentadas em visão pial (lado esquerdo) e insuflada (lado direito)

Na imagem apresentada a seguir, ilustra-se como foi avaliado o volume das estruturas da fossa posterior de acordo com Park et al. ⁽¹⁴⁶⁾, a partir do CoBrALab ⁽¹⁴⁵⁾.



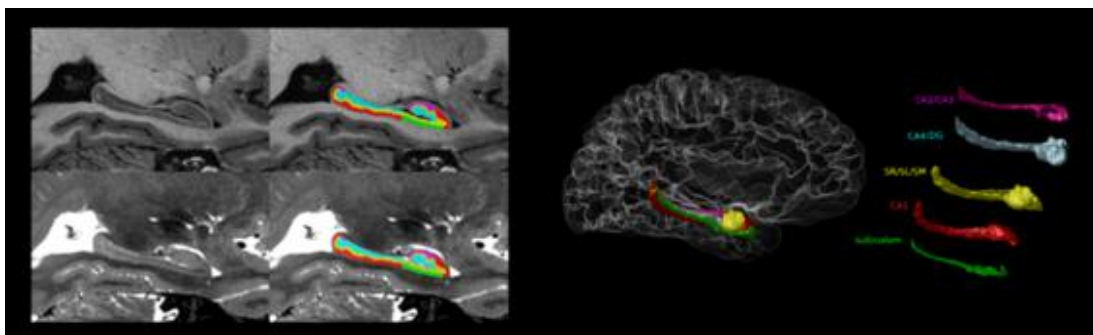
FONTE: extraída do website do CoBrALab ⁽¹⁴⁵⁾

Figura 26 - Fotografia do artigo original de Park et al. ⁽¹⁴⁶⁾, ilustrando como é realizada a segmentação do cerebelo para análise comparativa do volume cortical entre os grupos



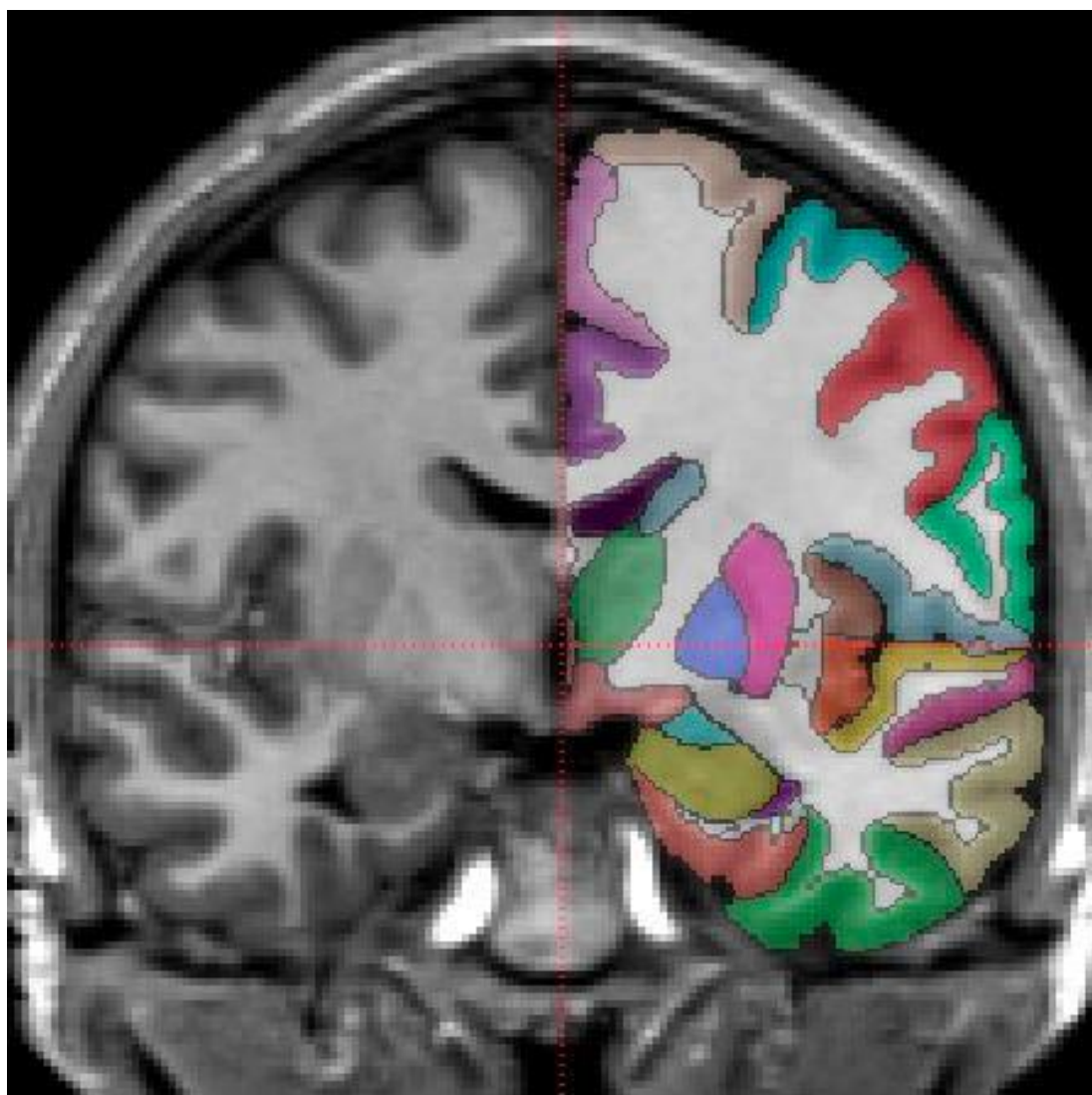
FONTE: Imagem foi extraída do artigo original de Tullo et al. ⁽¹⁴⁷⁾

Figura 27 - Imagem reproduzindo como o atlas do CoBrALab os segmenta os núcleos da base, estriado, globo pálido e tálamo. O valor dos volumes dessas segmentações é apresentado juntamente com os dados do VGM



FONTE: Imagem extraída do artigo original de Winterburn et al. ⁽¹⁴⁸⁾

Figura 28 - Ilustração de como se realiza a segmentação hipocampal com o atlas do CoBrALab



FONTE: extraída do website www.neuromorphometrics.com ⁽¹⁴⁹⁾

Figura 29 - Imagem da segmentação em ressonância magnética baseada no Atlas Neuromorphometrics

4.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística foi utilizado o aplicativo IBM SPSS para Mac, versão 28.0.0.0. Inicialmente foram realizados os testes de Kolgomorov-Smirnov e de Shapiro-Wilk para verificar as variáveis paramétricas ou não. Para variáveis não-paramétricas, foram utilizadas análises comparativas com os testes de Wilcoxon para avaliar as amostras relacionadas de modo bicaudal, assim como o teste de Friedman. Para análise entre os grupos foram realizados os testes de Mann-Whitney (para análise entre dois grupos) e de Kruskal-Wallis (análise de dois ou mais grupos), pois todas as variáveis estudadas foram não-paramétricas. Os valores intergrupos foram ajustados com a correção de Bonferroni. Os resultados dos valores não-paramétricos foram apresentados com valores em mediana \pm intervalo interquartil (IQR).

Após a normalização de todas as RM das crianças para o espaço estereotático específico para a idade, foram realizadas as análises morfométricas e geradas as segmentações dos volumes intracranianos totais da substância branca, cinzenta e do LCR, etapas comuns às duas linhas de processamento. A partir destas medidas, realizou-se a análise baseada em voxels e na superfície. Após o processamento básico (normalização, segmentação e suavização), aplicou-se um modelo geral linear (GLM) ⁽¹⁵⁰⁾ e inferiu-se a existência de diferenças sistemáticas entre os dados processados ⁽¹⁵¹⁾ e incluíram-se as covariáveis (sexo, idade, GMFCS, EAM e EEP), para estabelecer o desenho do estudo para corrigir as comparações múltiplas.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

O total de crianças analisadas clinicamente foi de 78 do grupo PC e 99 no grupo RDS. Para as análises morfométricas encefálicas, foram analisadas três crianças do grupo RDS, quatro do grupo PC e 12 do grupo CONTROLE.

Na Tabela 2 apresenta-se os dados demográficos de todas as crianças dos grupos PC e RDS estudadas. As Tabelas 3 e 4 apresentam os dados separada e respectivamente.

Tabela 2 - Dados demográficos da população dos grupos PC (n=78) e RDS (n=99)

Dados demográficos das crianças analisadas clinicamente nos grupos PC e RDS														
	Sexo	Grupo	Idade_ anos	GMFCS_ Inicial	EAM_ MMSS_ Inicial	EAM_ MMIL_ Inicial	GMFCS_ final	Tempo_ Seguimento_ meses	EAM_ MMSS_ Final	EAM_ MMIL_ Final	Penn_ Inicial	Penn_ Final	Sexo	
N	Válidos	177	177	177	177	171	177	177	177	171	177	70	64	177
	Faltando	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	107	113	0
	Mediana		1,00	6,00	4,00	2,00	4,00	13,00	2,00	2,00	1,00	1,00	1,0000	
	Variância		0,248	8,669	0,937	1,816	0,653	1,058	260,648	1,501	2,928	0,898	0,547	0,225
	25		0,00	5,00	3,00	1,00	4,00	7,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,0000	
	Percentis		1,00	6,00	4,00	2,00	4,00	13,00	2,00	2,00	1,00	1,00	1,0000	
	75		1,00	8,00	5,00	3,00	5,00	26,00	3,00	4,00	2,00	1,00	1,0000	

Tabela 3 - Dados demográficos do grupo PC (n=78)

Dados Demográficos Grupo PC													
	Sexo	Grupo	Idade_ anos	GMFCS_ Inicial	EAM_ MMSS_ Inicial	EAM_ MMIL_ Inicial	GMFCS_ final	Tempo_ Seguimento_ meses	EAM_ MMSS_ Final	EAM_ MMIL_ Final	Penn_ Inicial	Penn_ Final	Sexo
N	Válidos	78	78	78	77	78	78	78	78	77	78	33	28
	Faltando	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	45	50
	Mediana		0,00	6,00	4,00	2,00	4,00	13,00	2,00	2,00	1,00	1,00	
	Variância		0	12	3	5	4	3	50	5	3	3	2
	25		0,00	5,00	3,00	1,00	3,00	7,75	1,00	1,00	3,75	0,00	0,00
	Percentis		0,00	6,00	4,00	2,00	4,00	13,00	2,00	2,00	4,00	1,00	1,00
	75		0,00	8,00	5,00	3,00	4,00	21,25	3,00	4,00	2,00	2,00	

Tabela 4 - Dados demográficos do grupo RDS (n=99)

Dados Demográficos do Grupo RDS													
	Sexo	Grupo	Idade_ anos	GMFCS_ Inicial	EAM_ MMSS_ Inicial	EAM_ MMIL_ Inicial	GMFCS_ final	Tempo_ Seguimento_ meses	EAM_ MMSS_ Final	EAM_ MMIL_ Final	Penn_ Inicial	Penn_ Final	Sexo
N	Válido	99	99	99	94	99	99	99	99	94	99	37	36
	Faltando	0	0	0	5	0	0	0	5	0	62	63	
	Mediana		1,00	6,00	4,00	2,00	4,00	13,00	2,00	1,00	1,00	1,00	
	Variância		0	16	3	5	2	4	73	5	3	3	2
	25		1,00	5,00	3,00	1,00	4,00	7,00	1,00	0,00	1,00	0,00	
	Percentis		1,00	6,00	4,00	2,00	4,00	13,00	2,00	1,00	1,00	1,00	
	75		1,00	8,00	5,00	3,00	5,00	38,00	3,00	2,00	2,00	2,00	

5.1 COMPARAÇÃO DOS DADOS CLÍNICOS ENTRE OS GRUPOS PC E RDS

5.1.1 Idade

Não houve significativa diferença quanto às idades entre os pacientes pertencentes aos grupos RDS e PC ($p=0,76$ de acordo com o teste de Mann-Whitney), como representados nos Gráficos 1 e 2. A média das idades das crianças pertencentes aos grupos PC e RDS foi de 6 ± 3 anos em ambos os grupos.

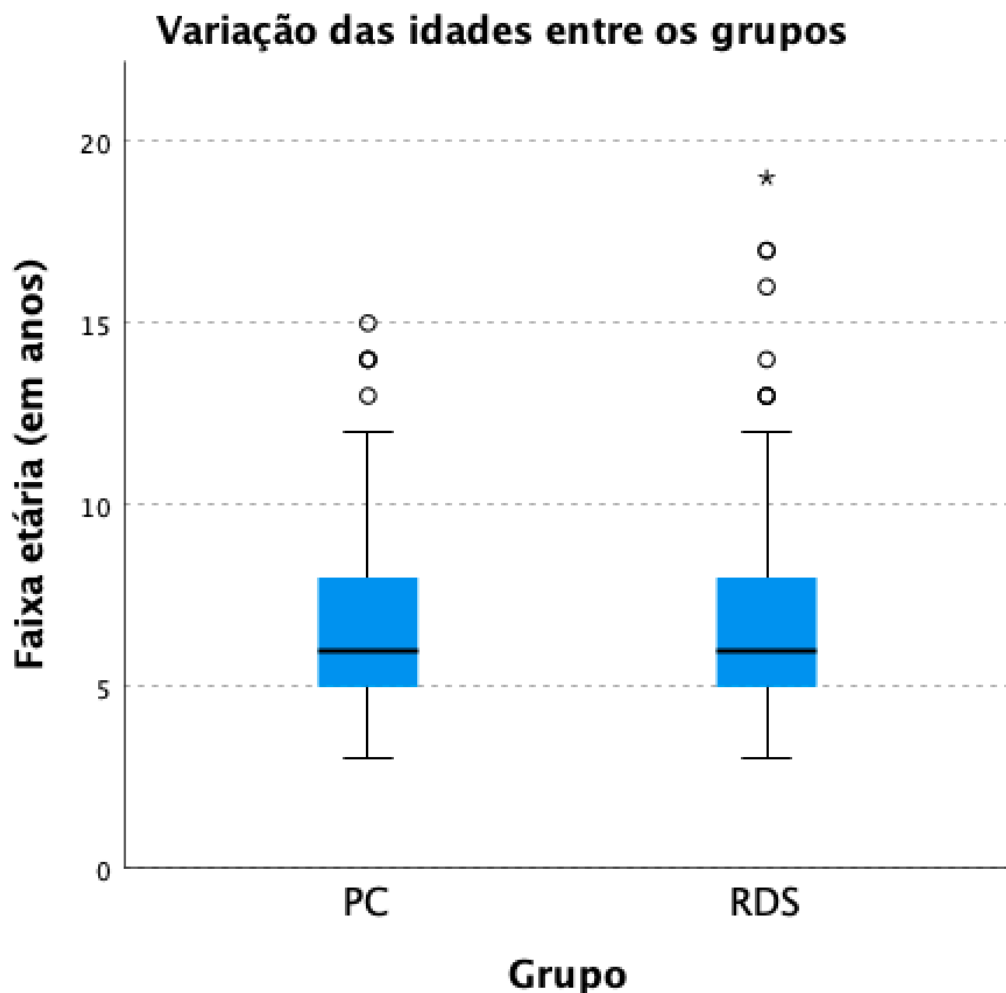


Gráfico 1 - Representação gráfica das variações das idades entre os grupos PC e RDS ($p=0,76$)

Comparação das idades entre os grupos PC e RDS

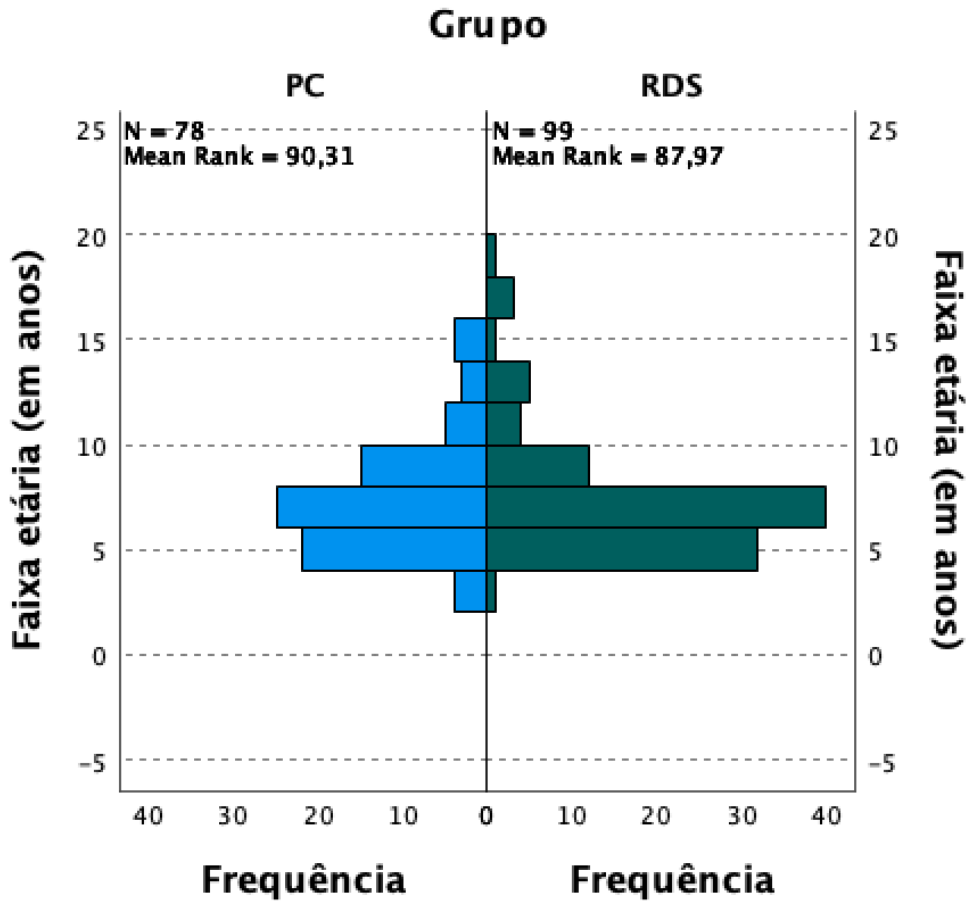


Gráfico 2 - Representação gráfica da distribuição dos pacientes de acordo com as faixas etárias

5.1.2 Avaliação da intensidade da espasticidade dos membros inferiores

O grau de espasticidade inicial dos MMII de acordo com a EAM foi significativamente menor nos pacientes submetidos ao melhor tratamento clínico (PC), conforme apresentado no Gráfico 3.

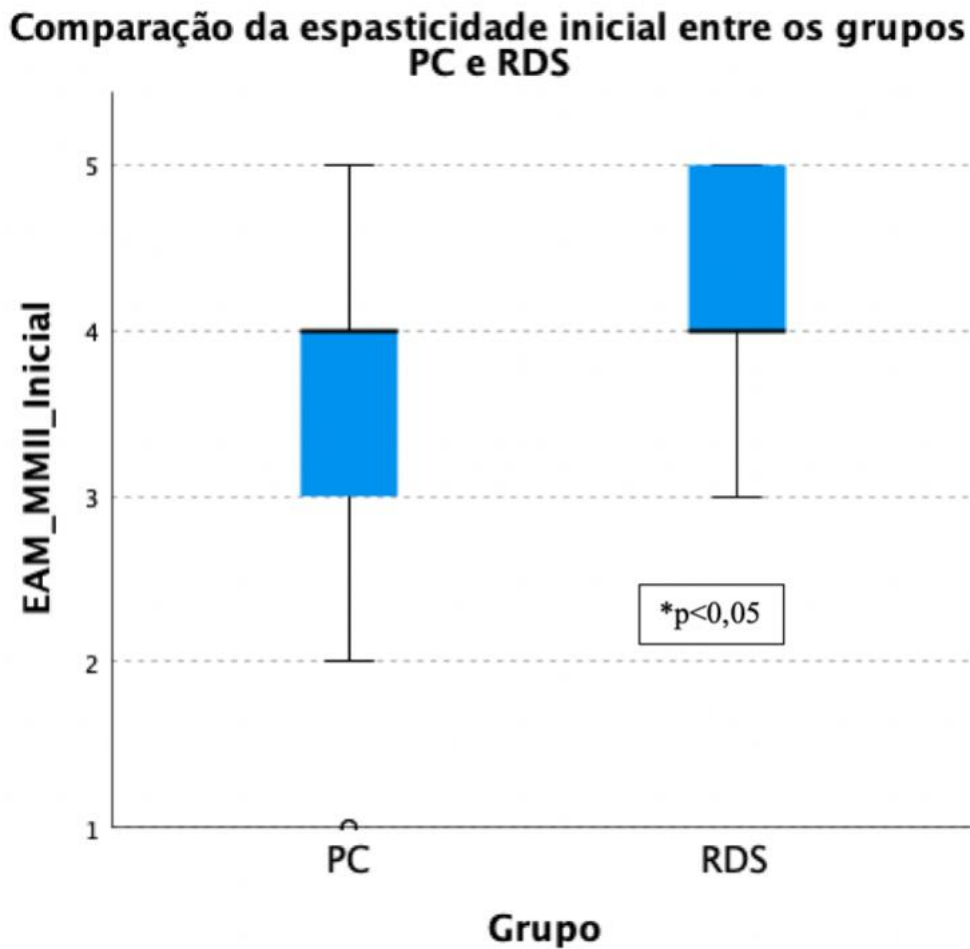


Gráfico 3 - Grau inicial da espasticidade dos MMII inicial nos pacientes dos grupos PC (mediana 4, com Q1=3 e Q3=4) e RDS (mediana 4, com Q1=4 e Q3=5). As crianças do grupo RDS apresentavam espasticidade significativamente mais intensa na avaliação inicial em relação às do grupo PC ($p < 0,001$ de acordo com o teste de Kruskal-Wallis)

Pacientes do grupo PC apresentavam menos espasticidade antes do tratamento que os do grupo RDS conforme mostra o Gráfico 4, diferença esta estatisticamente significativa, ($p < 0,001$).

Comparação entre a espasticidade de MMII entre os grupos PC e RDS antes do tratamento

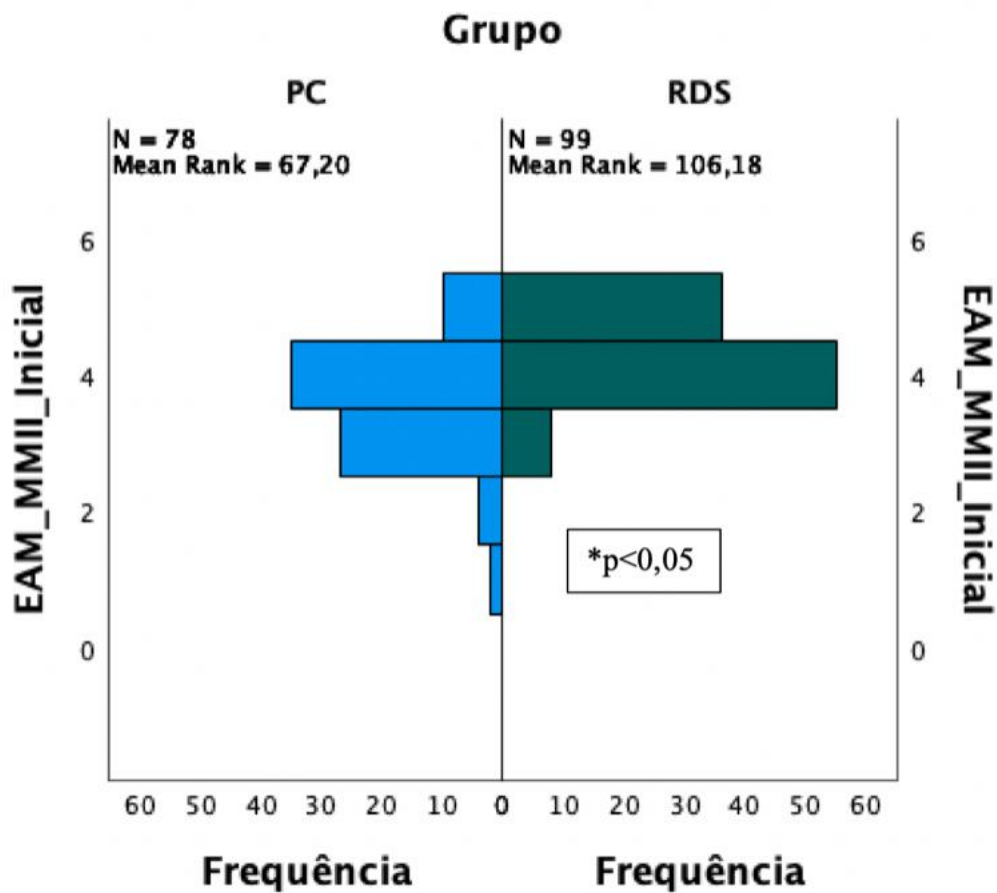


Gráfico 4 - Representação gráfica dos valores na avaliação inicial da espasticidade dos MMII de acordo com a EAM nos grupos PC e RDS

Durante o período de seguimento, a espasticidade dos MMII dos pacientes do grupo RDS reduziu marcadamente em relação aos do grupo PC, diferença esta estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Os pacientes do grupo RDS passaram a apresentar menos espasticidade nos MMII após o tratamento em relação aos pacientes do grupo sob melhor tratamento medicamentoso, diferença esta estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Comparação entre a espasticidade dos MMII nas crianças dos grupos PC e RDS final

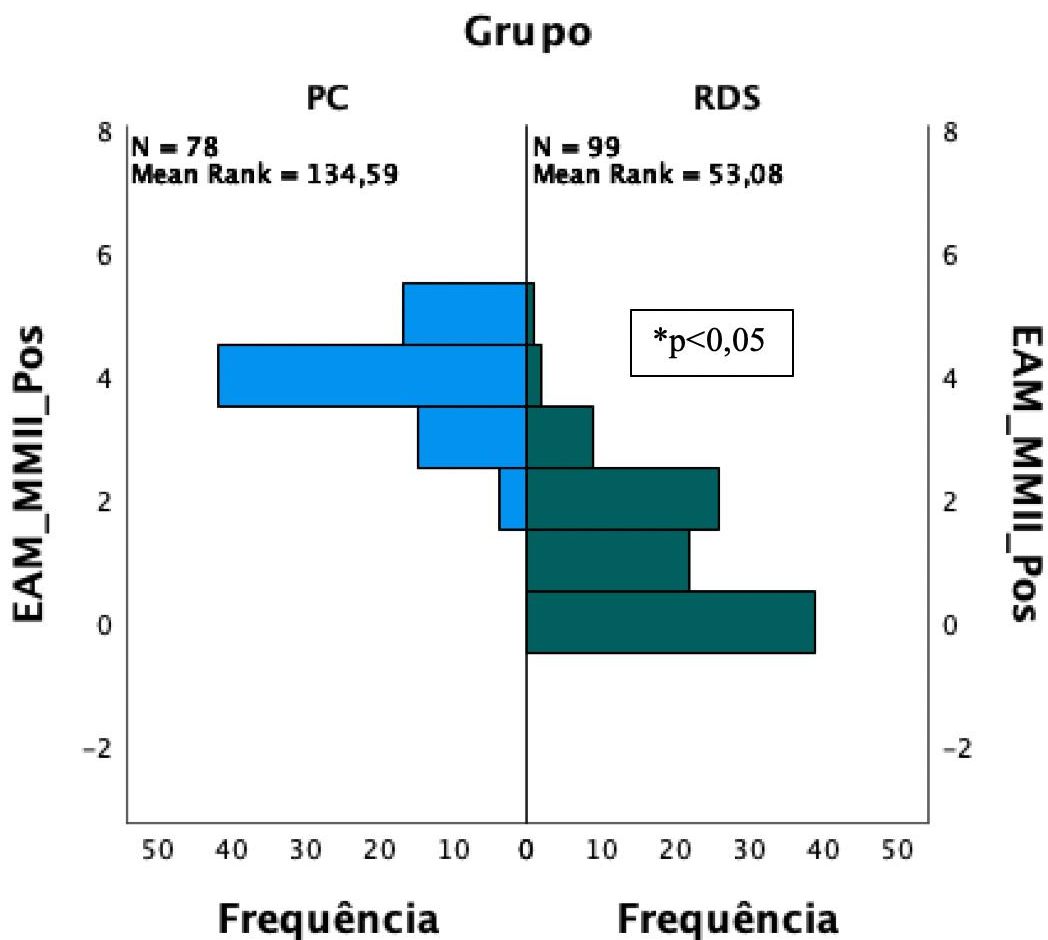


Gráfico 5 - Representação gráfica do grau de espasticidade nos MMII de acordo com a EAM entre grupos PC e RDS ao final do período de acompanhamento

A diferença do grau de espasticidade dos MMII nos pacientes dos grupos PC e RDS foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$) ao final do período de acompanhamento (Gráfico 6).

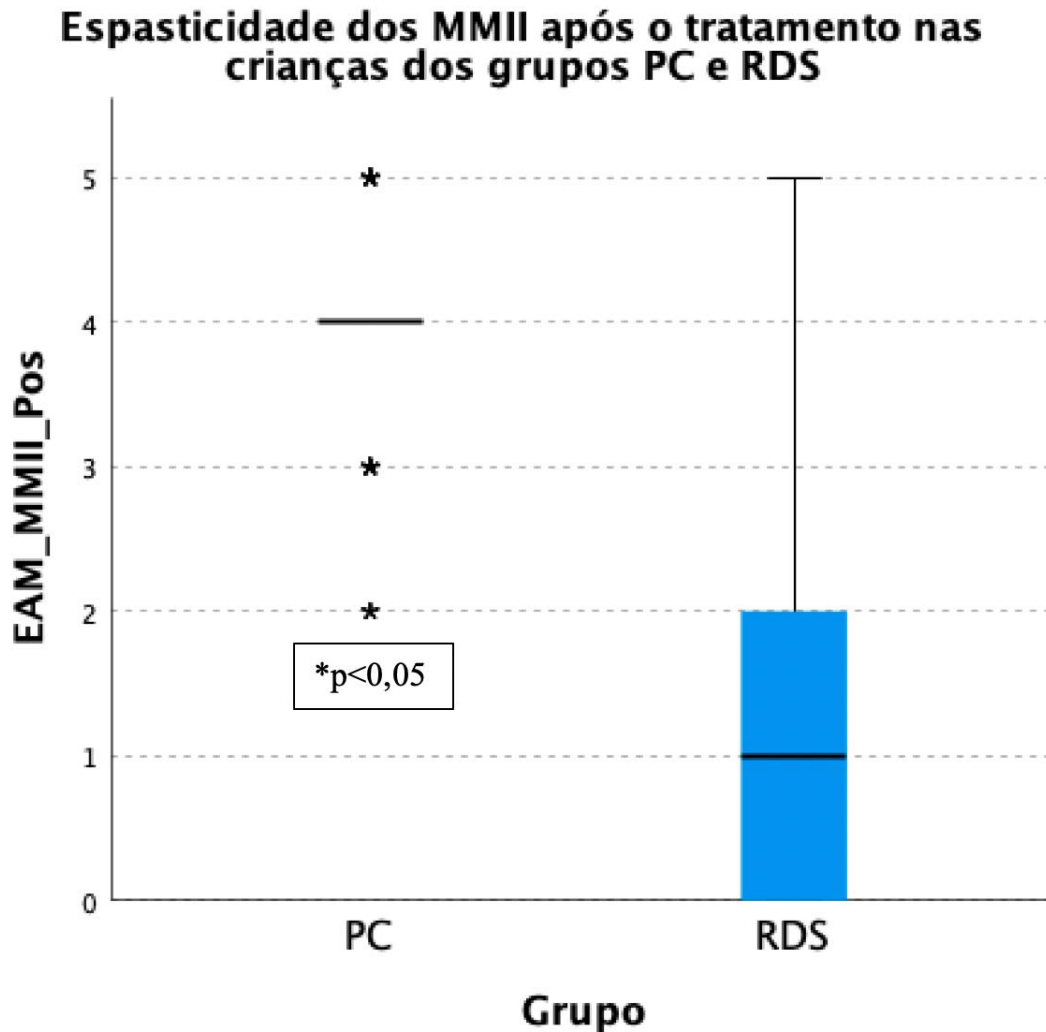


Gráfico 6 - Representação gráfica do grau de espasticidade nos MMII entre os pacientes dos grupos PC e RDS ao final do período de acompanhamento

5.1.3 Avaliação da intensidade da espasticidade nos membros superiores

O grau da espasticidade inicialmente nos MMSS era significativamente menor ($p=0,039$) nos pacientes do grupo PC em relação aos do grupo RDS (Gráfico 7).

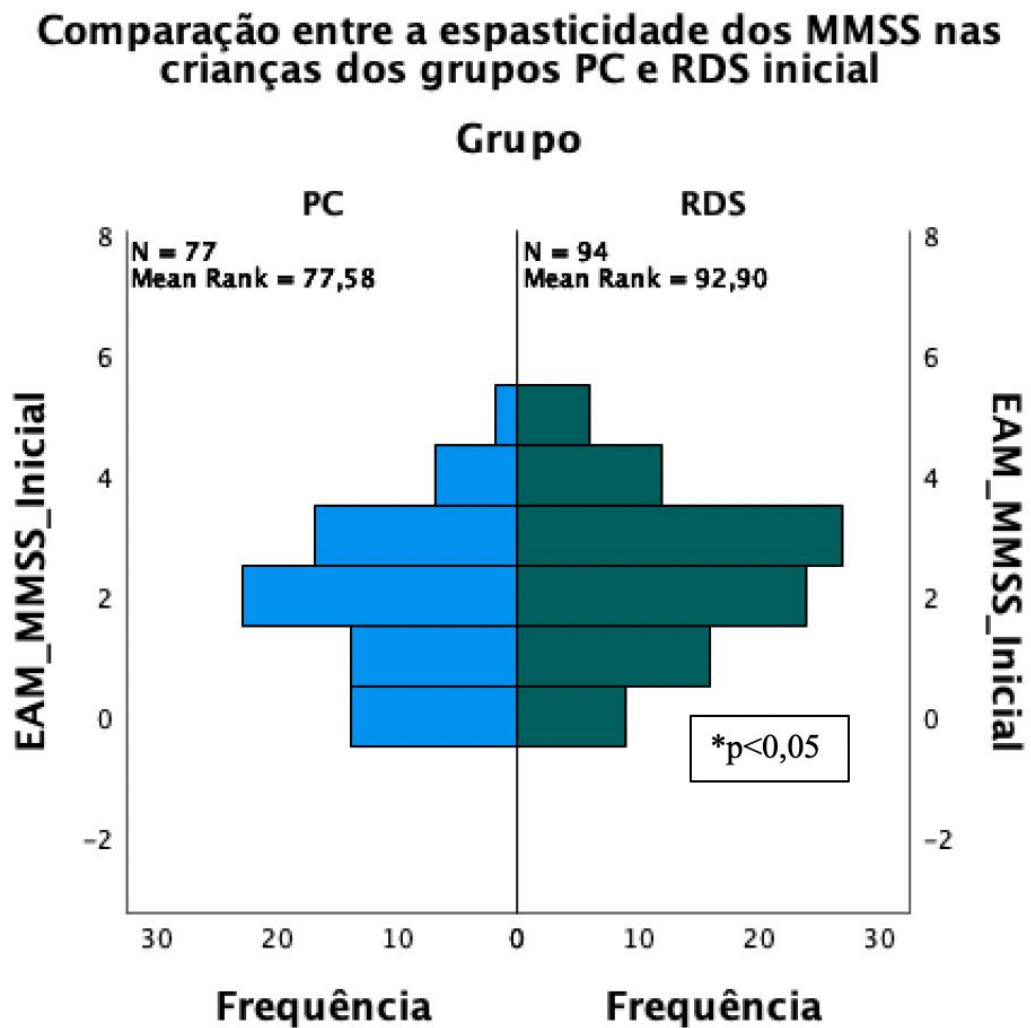


Gráfico 7 - Representação gráfica dos graus de espasticidade nos MMSS de acordo com a EAM nos pacientes dos grupos PC e RDS

Ao final do acompanhamento, os pacientes do grupo RDS apresentaram melhora da espasticidade nos MMSS, desaparecendo a diferença estatisticamente significativa que havia em relação aos do grupo PC ($p=0,08$). A espasticidade nos pacientes do grupo PC não melhorou significativamente ($p=0,616$), enquanto que nos do grupo RDS a melhora foi estatisticamente significativa em relação ao momento pré cirurgia ($p<0,001$) (Gráfico 8).

Comparação entre espasticidade dos MMSS das crianças dos grupos PC e RDS final

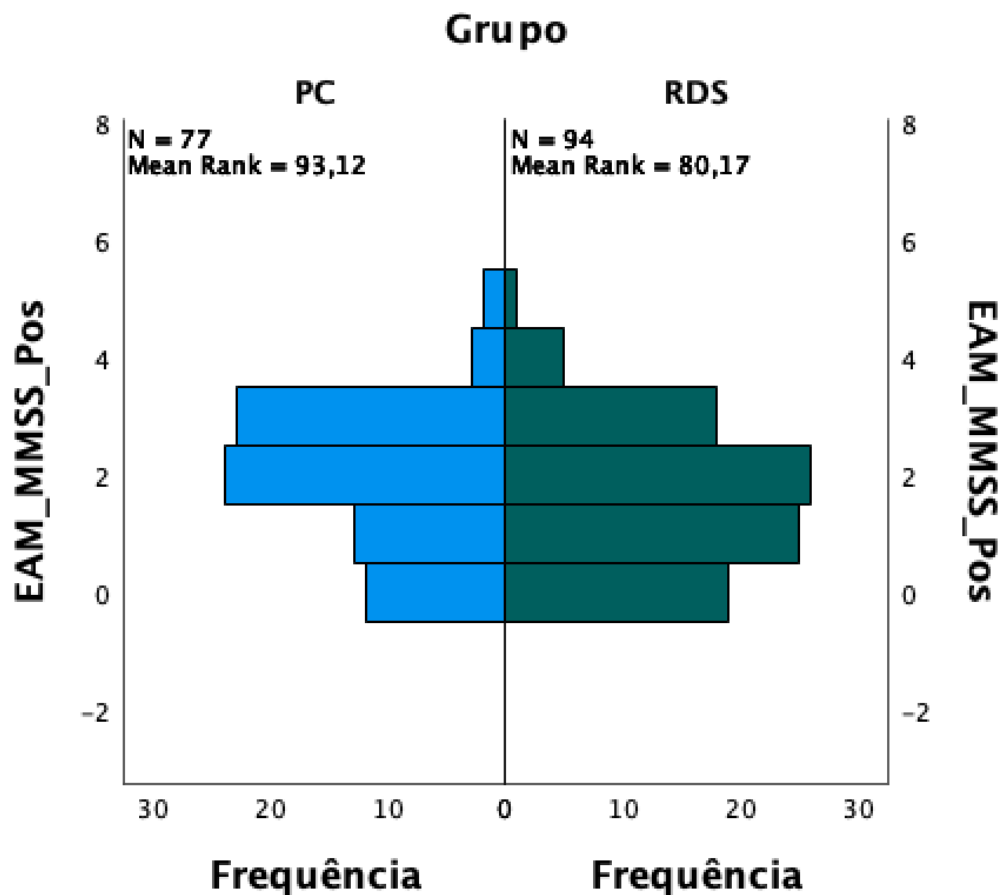


Gráfico 8 - Representação gráfica dos graus de espasticidade dos MMSS entre os pacientes dos grupos PC e RDS ao final do período de acompanhamento

Na Figura 30 ilustram-se as diferenças em escala de cores das intensidades da espasticidade nos MMSS e MMII de acordo com a EAM nas crianças dos grupos PC e RDS antes do tratamento e ao final do período de acompanhamento, sinalizando-se os valores de p dos graus de significância. As medianas das intensidades na avaliação inicial foram similares nos dois grupos. Houve diferença nos IQR.

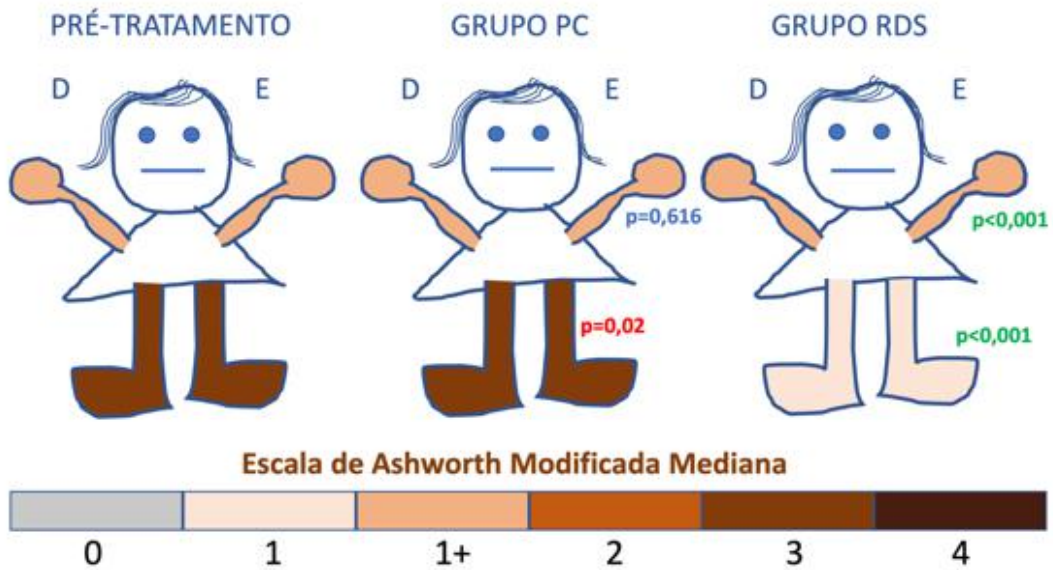


Figura 30 - Representação artística das medianas da EAM nas crianças na avaliação inicial (mediana similar nas crianças dos grupos PC e RDS) e ao final do período do acompanhamento. Os valores de p em vermelho revelam ter havido piora significativa e os valores de p em azul de que não houve alteração estatisticamente significativa e os de p em verde de que ocorreu melhora estatisticamente significativa

5.1.4 Avaliação da ocorrência de espasmos entre os grupos

Os espasmos foram avaliados com a EEP em 33 crianças do grupo PC e 37 do grupo RDS. Não houve diferença entre grupos em relação à EEP, tanto na avaliação inicial como ao final do período de acompanhamento (respectivamente $p=0,092$ e $p=0,311$) (Gráficos 9 e 10).

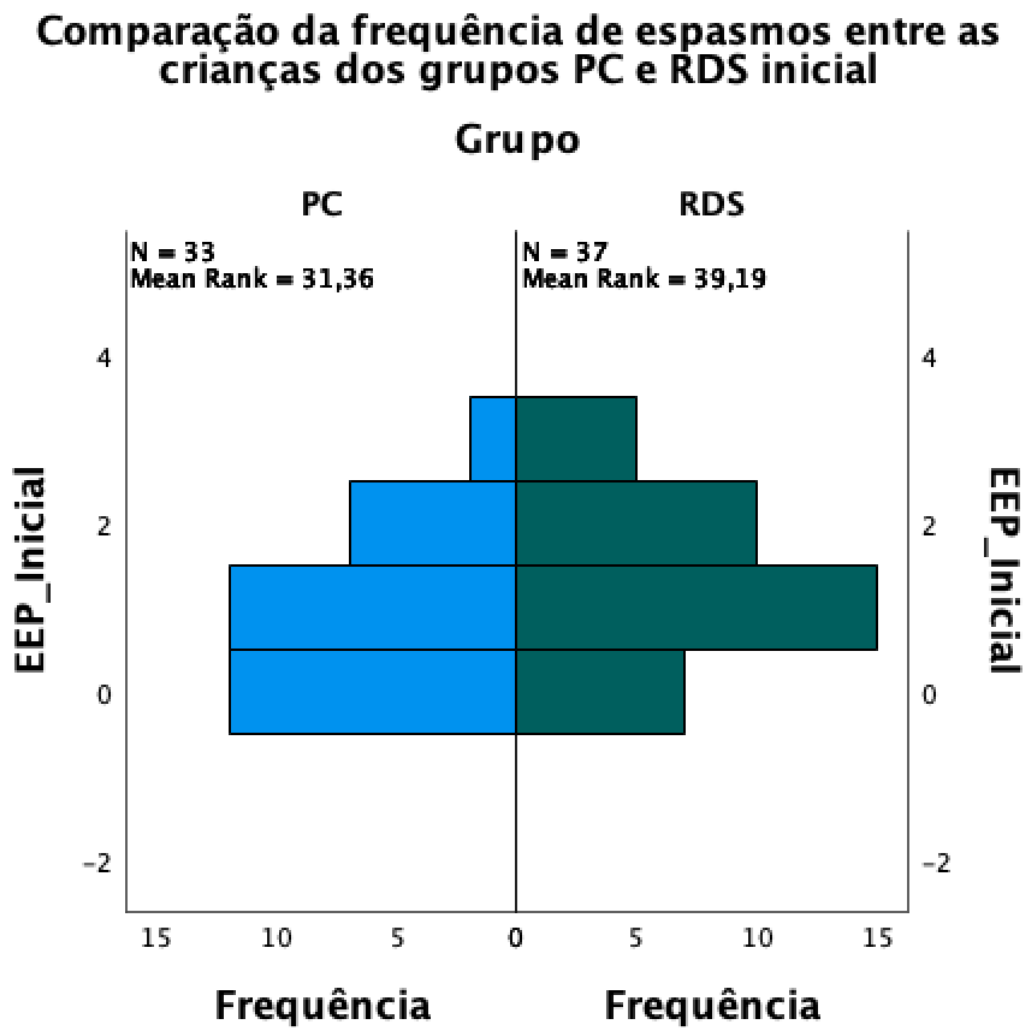


Gráfico 9 - Representação gráfica dos resultados da avaliação com a EEP na avaliação inicial dos pacientes dos grupos PC e RDS

Comparação da frequência de espasmos entre as crianças dos grupos PC e RDS final

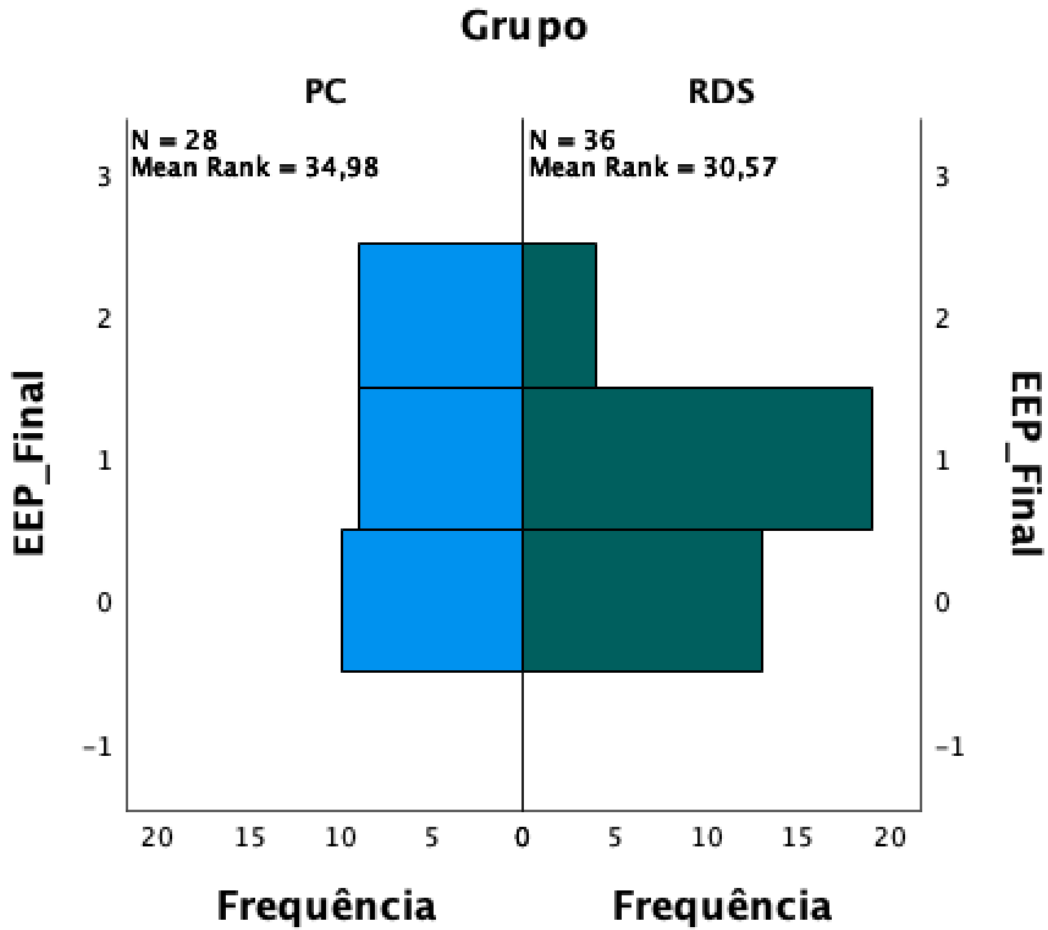


Gráfico 10 - Representação gráfica dos resultados da avaliação com a EEP ao final do acompanhamento nas crianças dos grupos PC e RDS

5.1.5 Avaliação de grau funcional com o Sistema de Classificação Motora Grosseira (GMFCS) nas crianças dos grupos PC e RDS

Não houve diferença significativa entre as crianças pertencentes aos grupos PC e RDS em relação aos escores da GMFCS tanto na avaliação inicial ($p=0,451$), como ao final do acompanhamento ($p=0,696$) (Gráficos 11 e 12).

Escores do GMFCS no início do seguimento das crianças dos grupos PC e RDS

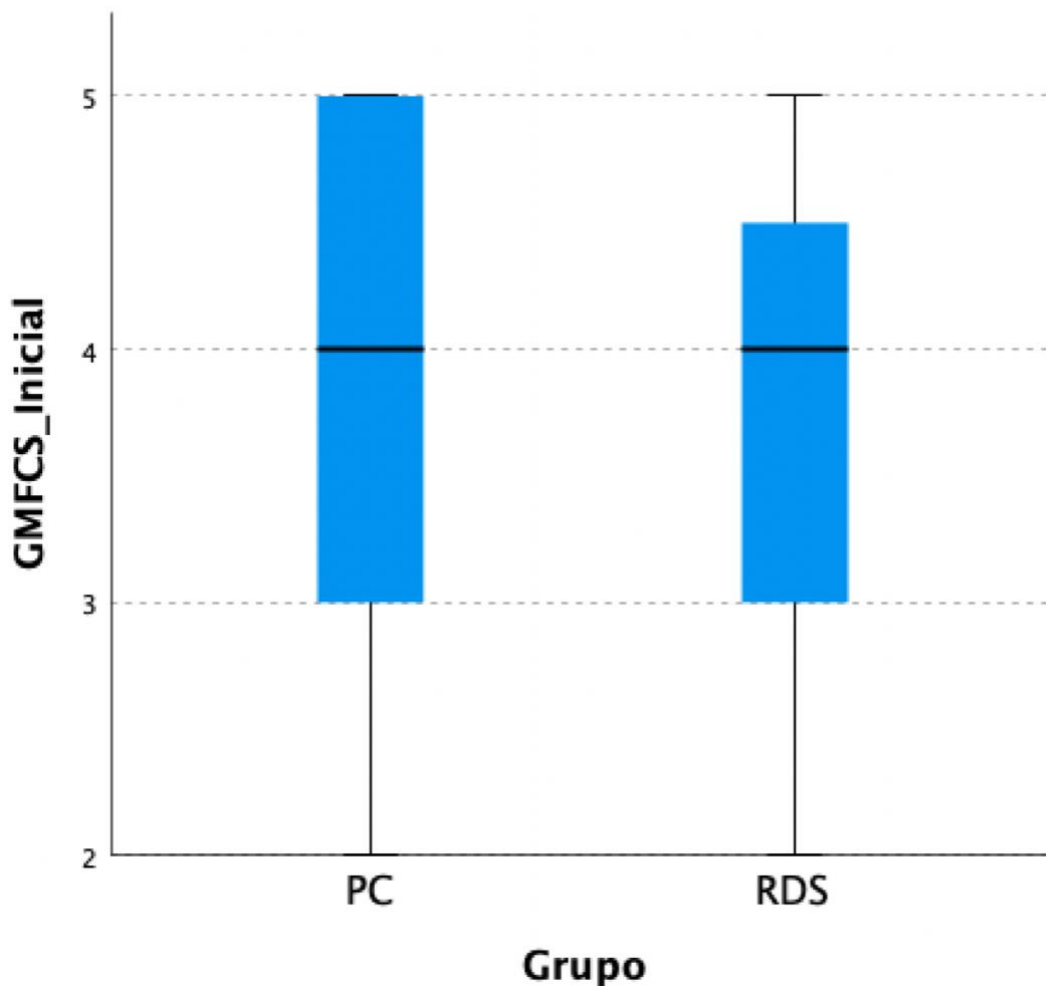


Gráfico 11 - Representação gráfica das medidas dos escores do GMFCS na avaliação inicial nas crianças dos grupos PC e RDS

Escores do GMFCS ao final do seguimento das crianças dos grupos PC e RDS

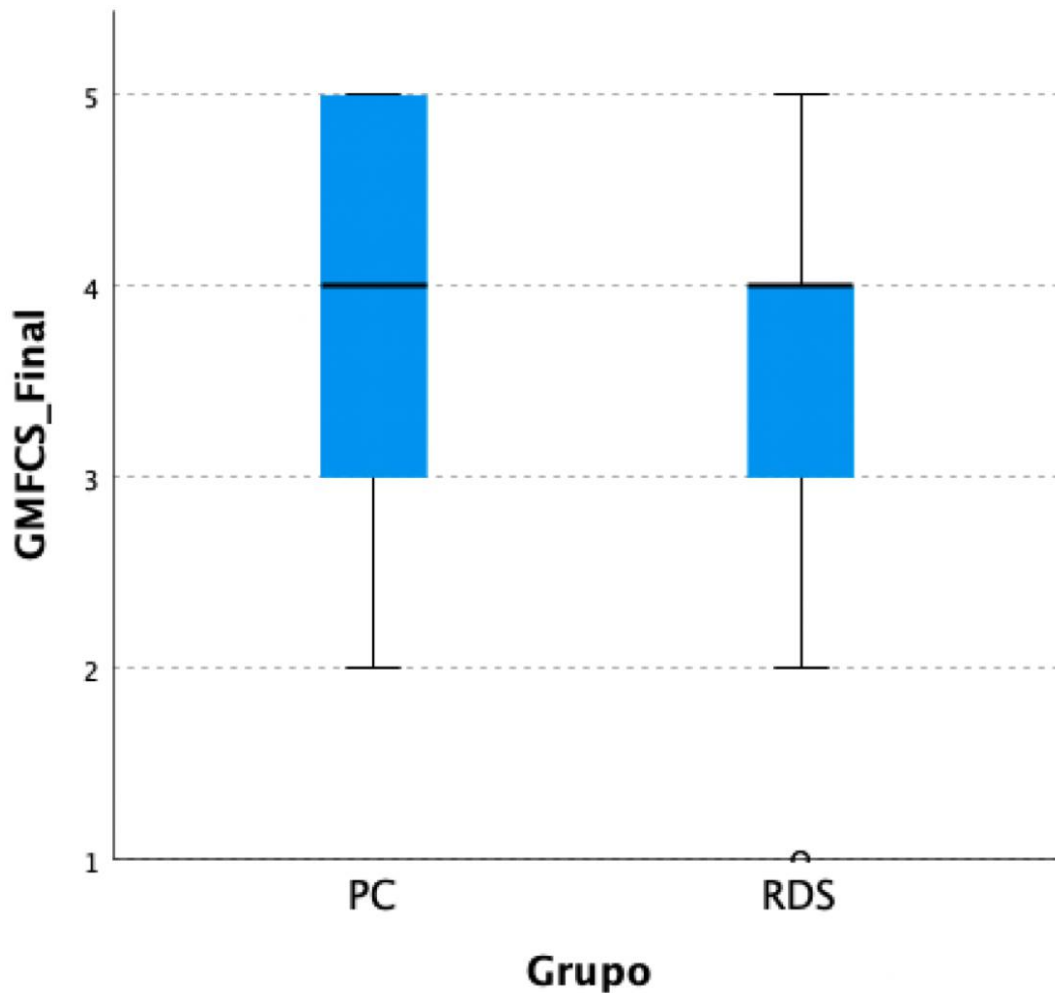


Gráfico 12 - Representação gráfica das medidas dos escores do GMFCS ao final do período de acompanhamento entre as crianças dos grupos PC e RDS

Não ocorreu alteração estatisticamente significativa do GMFCS nas crianças das grupo PC, mas houve melhora estatisticamente significativa nas crianças do grupo RDS ao final do período de acompanhamento ($p < 0,001$).

5.1.6 Duração do seguimento

O período de seguimento foi pouco maior dentre as crianças grupo RDS, sem diferença estatisticamente significativa em relação aos pacientes do grupo PC ($p=0,080$) (Gráfico 13).

Duração do seguimento (em meses) das crianças dos grupos PC e RDS

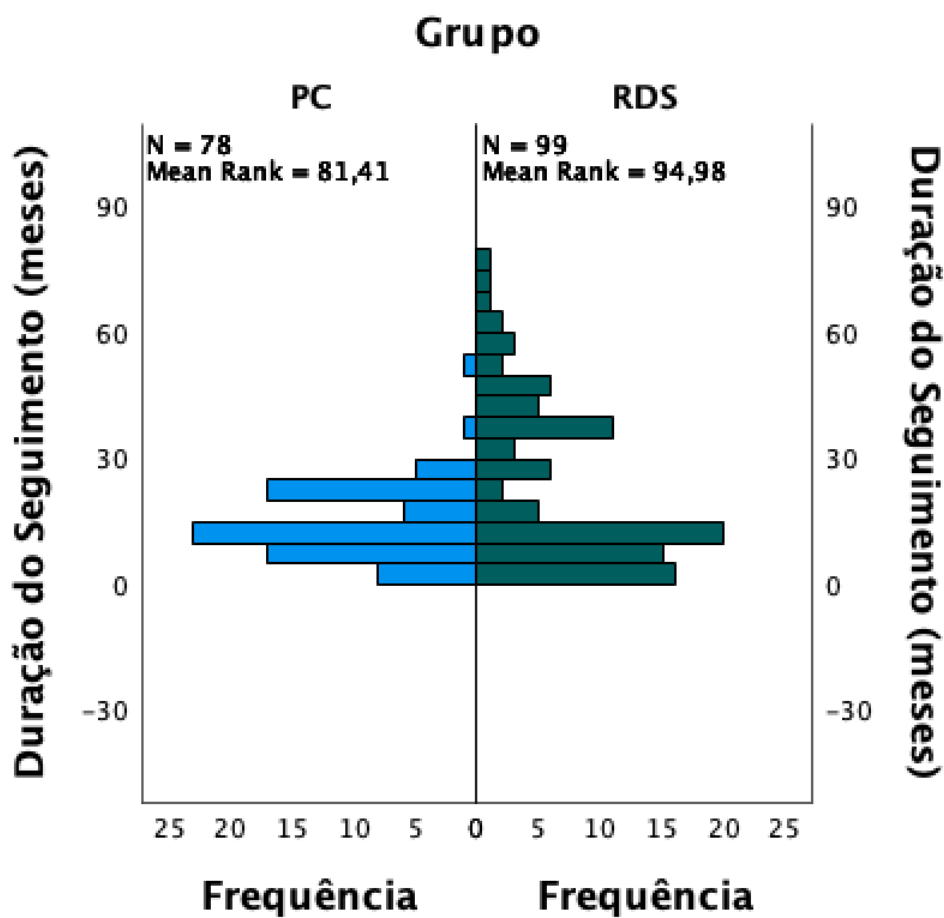


Gráfico 13 - Representação gráfica da duração dos períodos de acompanhamento dos grupos PC e RDS

5.1.7 Sexo

Houve predomínio de pacientes do sexo masculino, mas sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos PC e RDS ($p=0,436$) (Gráficos 14 e 15).

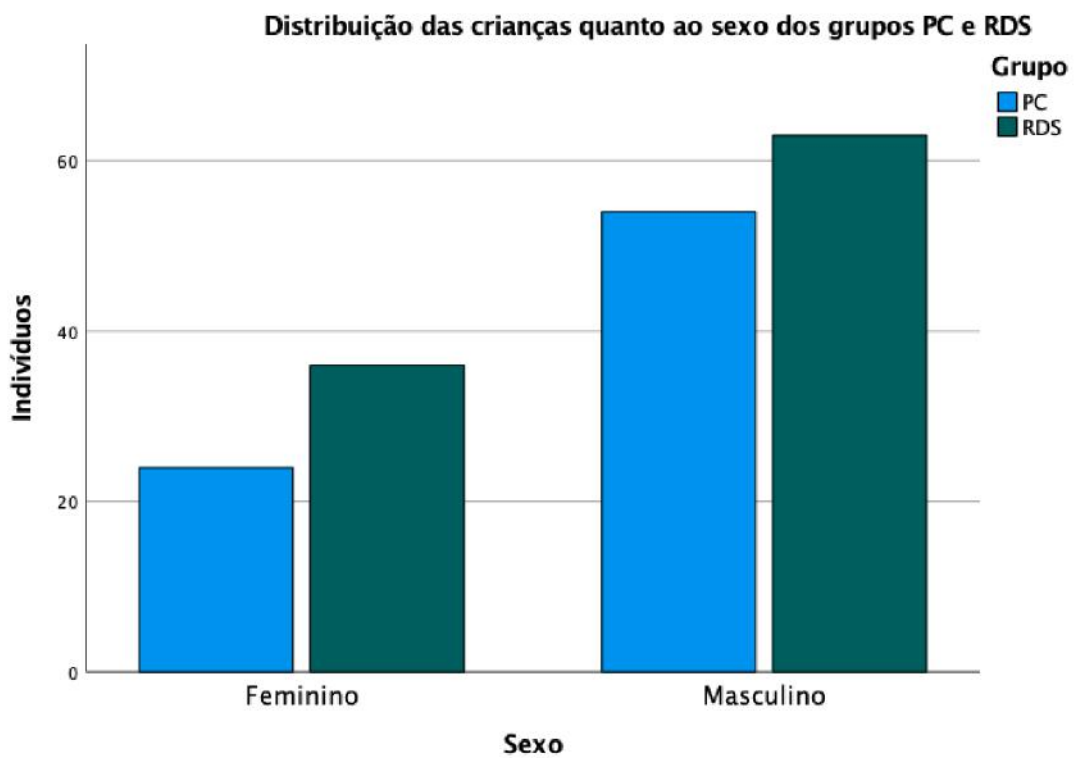


Gráfico 14 - Representação artística da distribuição entre os sexos das crianças dos grupos PC e RDS

Distribuição das crianças quanto ao sexo dos grupos PC e RDS

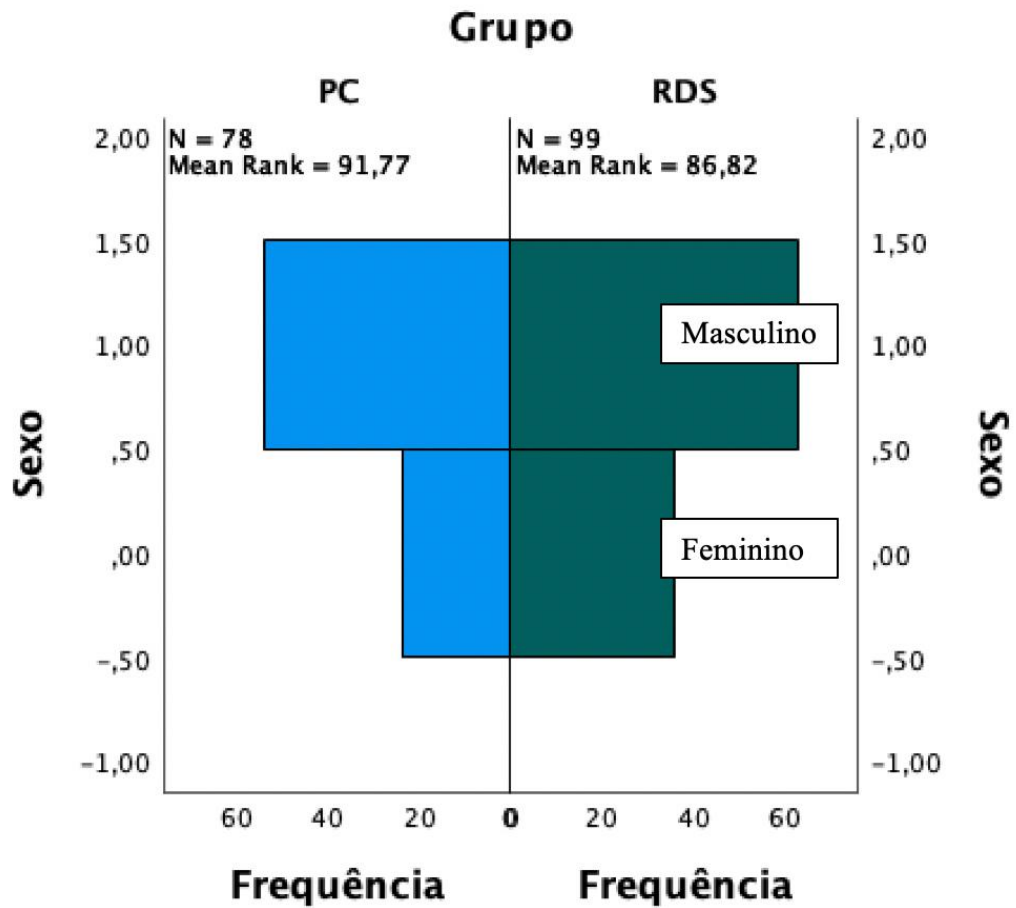


Gráfico 15 - Representação artística da distribuição das crianças dos grupos PC e RDS quanto aos sexos

5.1.8 Resultados das avaliações das crianças do grupo PC

Eram do sexo feminino 24 (30,77%) das crianças do grupo PC e 54 (69,23%) do masculino (Figura 31).

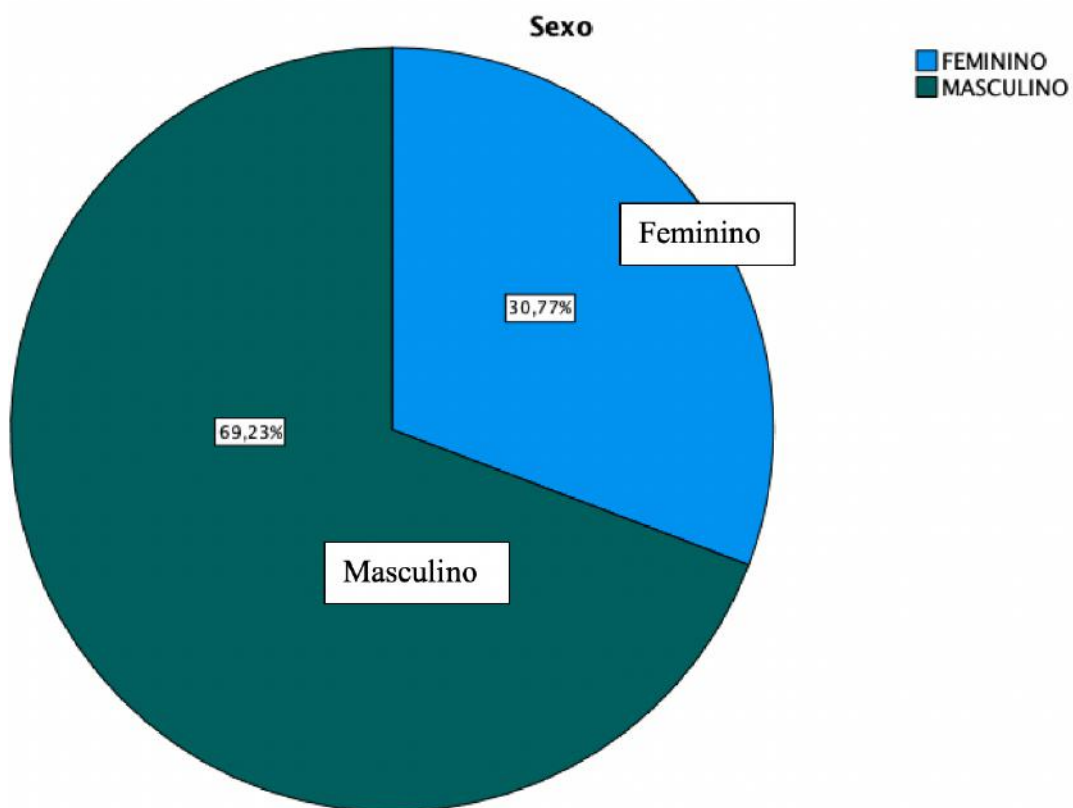


Figura 31 - Representação gráfica da distribuição das crianças quanto ao sexo do grupo PC

A mediana das idades das crianças do grupo PC foi de 6 ± 3 anos. No Gráfico 16 apresenta-se o histograma da distribuição das crianças do grupo PC de acordo com as faixas etárias. A duração do período de seguimento das crianças do grupo PC foi de $13 \pm 13,5$ meses (mediana \pm IQR).

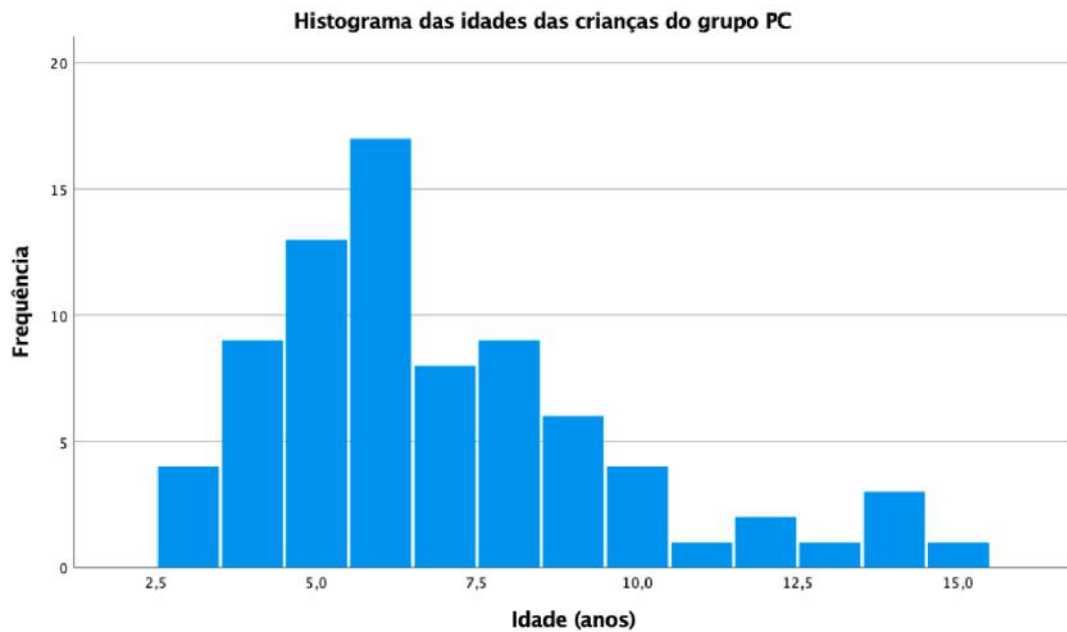


Gráfico 16 - Histograma das idades das crianças do grupo PC

5.1.9 Espasticidade dos membros inferiores nas crianças do grupo PC

Ocorreu piora estatisticamente significativa ao final do período de acompanhamento dos escores da EAM dos MMII ($p=0,002$; *Wilcoxon Signed Rank Test*). Ocorreu piora da espasticidade dos MMII ao final do período de acompanhamento em 25 (32,0%) das crianças do grupo PC, melhora em 11 (14,1%) e 42 (53,8%) mantiveram-se inalteradas (Gráfico 17).

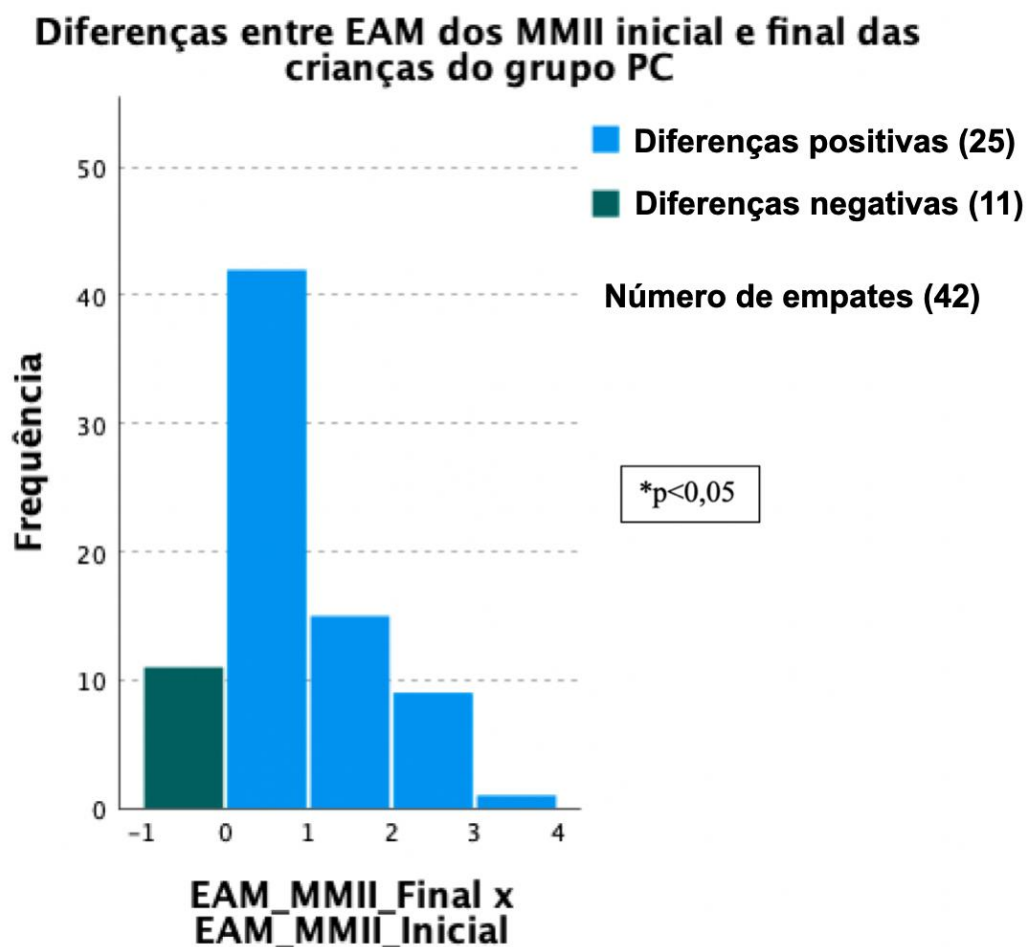


Gráfico 17 - Representação gráfica dos escores de espasticidade dos MMII de acordo com a EAM dos 78 pacientes do grupo PC

Foi estatisticamente significativo ($p=0,002$) o o número de crianças que sofreu modificação do grau da espasticidade. A análise dos escores da EAM para a espasticidade dos MMII nas crianças do grupo PC na avaliação inicial e ao final do período de acompanhamento está apresentada na Tabela 5.

Tabela 5 - Distribuição dos escores da EAM dos MMII na avaliação inicial e ao final do período de seguimento nas crianças do grupo PC

		Tabela de Intersecção entre EAM_MMII_Inicial * EAM_MMII_Final					
Count		EAM_MMII_Final					
		1+	2	3	4	Total	
EAM_MMII_Inicial	1	0	1	1	0	2	
	1+	0	0	4	0	4	
	2	4	11	8	4	27	
	3	0	3	25	7	35	
	4	0	0	4	6	10	
Total		4	15	42	17	78	

No Gráfico 18 representa-se os escores da EAM no início e ao final do período de acompanhamento das crianças do grupo PC.

Comparação entre EAM dos MMII inicial e ao final do período de acompanhamento das crianças do grupo PC

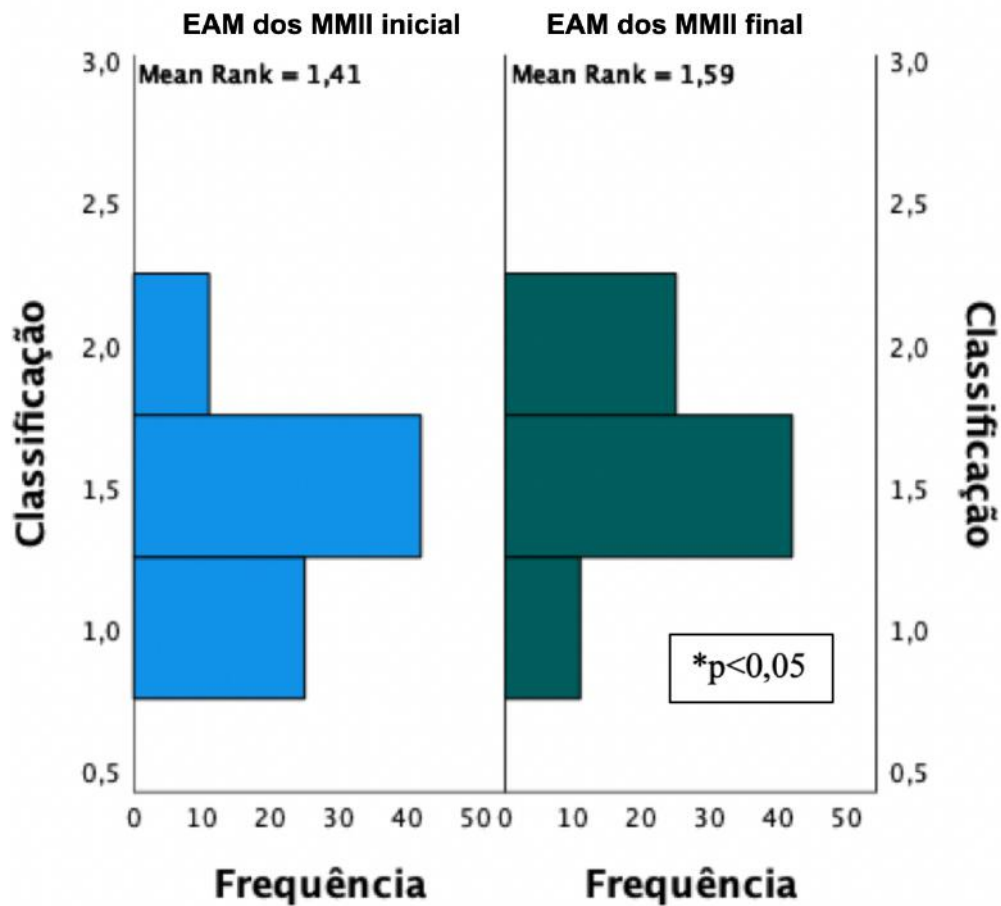


Gráfico 18 – Representação gráfica dos escores de EAM dos MMII na avaliação inicial e ao final do acompanhamento das crianças do grupo PC

No Gráfico 19 representa-se a evolução da espasticidade dos MMII de acordo com a EAM nas crianças do grupo PC a partir da avaliação inicial. O valor inicial dos escores da EAM foi de 4 ± 1 e ao final do período de acompanhamento de $4 \pm 0,25$ (considerando-se variação de 0-5 de EAM) ($p=0,020$, teste de Friedman).

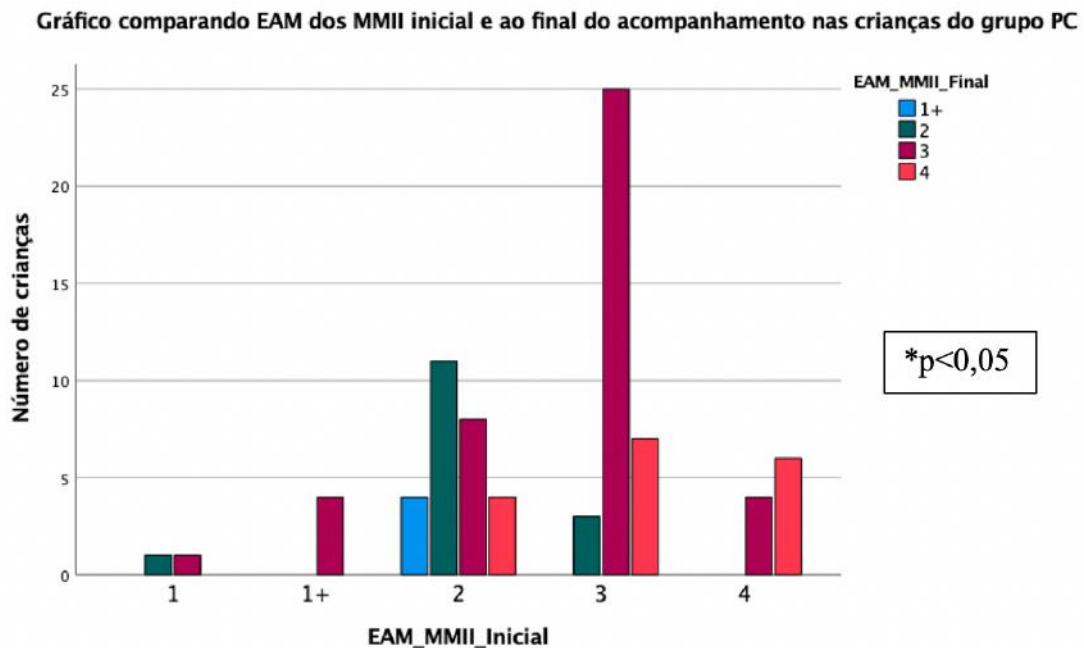


Gráfico 19 - Representação gráfica do grau de espasticidade de MMII das crianças no grupo PC (melhor tratamento clínico). No eixo x representam-se os escores analisados de acordo com a EAM iniciais, as colunas os números de crianças e a coloração corresponde à escala ao final do período de acompanhamento. Embora algumas crianças tenham apresentado melhora, **a maioria sofreu piora, diferença estatisticamente significativa ($p=0,020$)**

5.1.10 Espasticidade dos membros superiores nas crianças do grupo PC

Não ocorreu modificação estatisticamente significativa da espasticidade dos MMSS nas crianças do grupo PC durante o período de acompanhamento, apesar da aplicação do melhor tratamento clínico ($p=0,616$). No Gráfico 20 representa-se o grau da espasticidade dos MMSS de acordo com a EAM na avaliação inicial e final do período de acompanhamento.

Comparação entre EAM dos MMSS inicial e ao final do período de acompanhamento das crianças do grupo PC

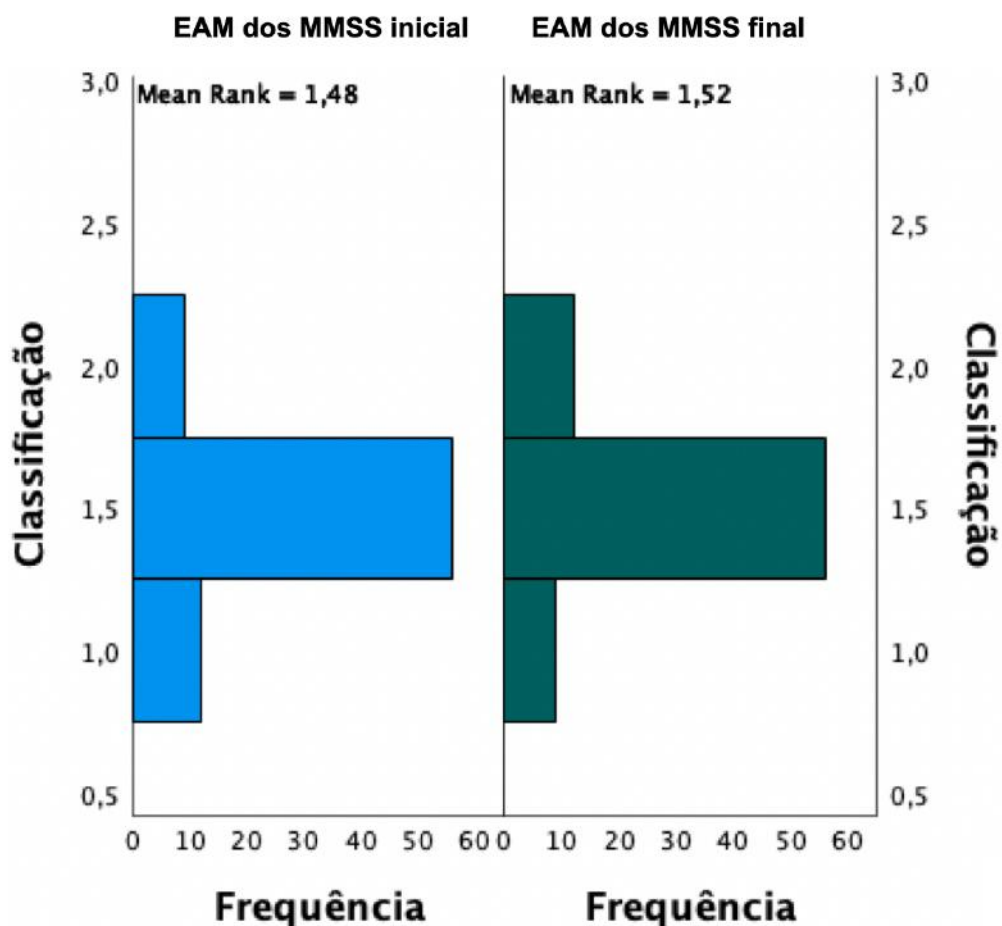


Gráfico 20 - Representação gráfica dos escores de EAM dos MMSS das crianças do grupo PC (melhor tratamento clínico) na avaliação inicial e ao final do período de acompanhamento ($p=0,616$)

5.1.11 Classificação da Função Motora Grosseira (GMFCS) nas Crianças do Grupo PC

Dez (12,8%) das 78 crianças do grupo PC apresentaram modificações dos escores GMFCS); quatro (40%) dessas crianças apresentou melhora e seis (60%) piora (Gráfico 21). As diferenças não foram estatisticamente significativas ($p=0,527$). Na Figura 32, representa-se a distribuição por nível do GMFCS antes e após o tratamento clínico das crianças do grupo PC.

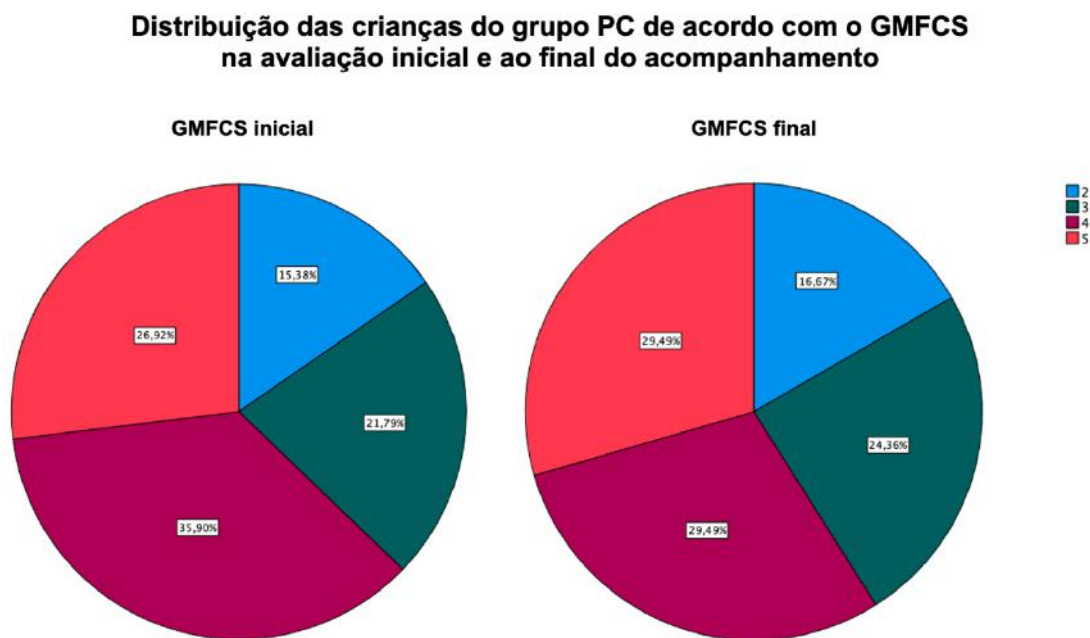


Figura 32 - Representação gráfica da distribuição das crianças do grupo PC de acordo com o GMFCS na avaliação inicial e ao final do acompanhamento (n=78)

Diferenças entre GMFCS inicial e final das crianças do grupo PC

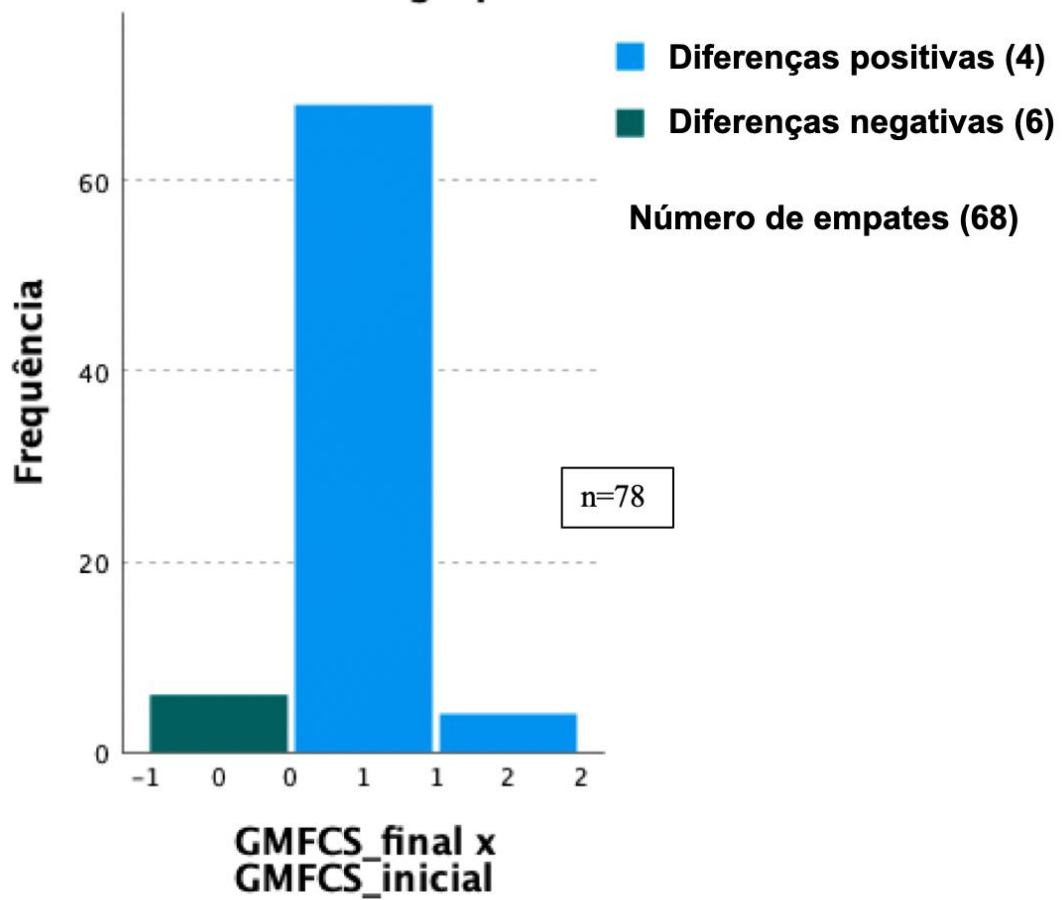


Gráfico 21 - Representação da análise das modificações dos escores do GMFCS (teste pareado bicaudal de Wilcoxon) das crianças do grupo PC ($p=0,527$)

5.1.12 Espasmos nas Crianças do Grupo PC

Não houve diferença entre as médias dos números de espasmos nas crianças do grupo PC entre a avaliação inicial e ao final do período de acompanhamento. De 28 crianças avaliadas com a EEP, uma apresentou piora e outra e as demais permaneceram sem alterações ($p = 1,00$; teste de Wilcoxon) (Gráfico 22).

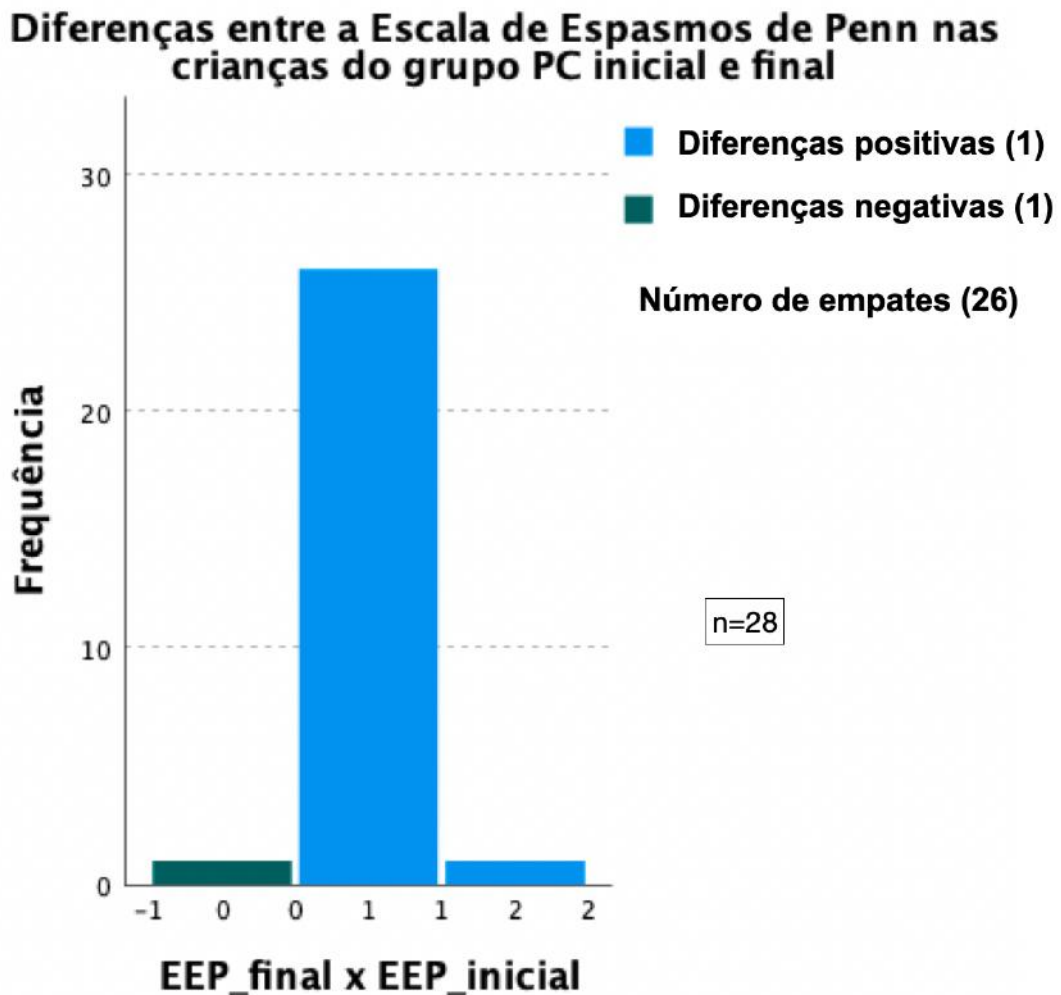


Gráfico 22 - Representação gráfica dos escores da EEP de 26 crianças do grupo PC avaliadas inicial e ao final do período de acompanhamento, apenas uma apresentou piora e uma melhora

5.1.13 Resultados clínicos das crianças do grupo RDS

Eram do sexo feminino 36 (36,36%) crianças do grupo RDS (n=99) e 64 (63,64%) do masculino (Figura 33). A duração mediana do período de seguimento foi de $13,0 \pm 31,0$ meses (mediana \pm IQR).

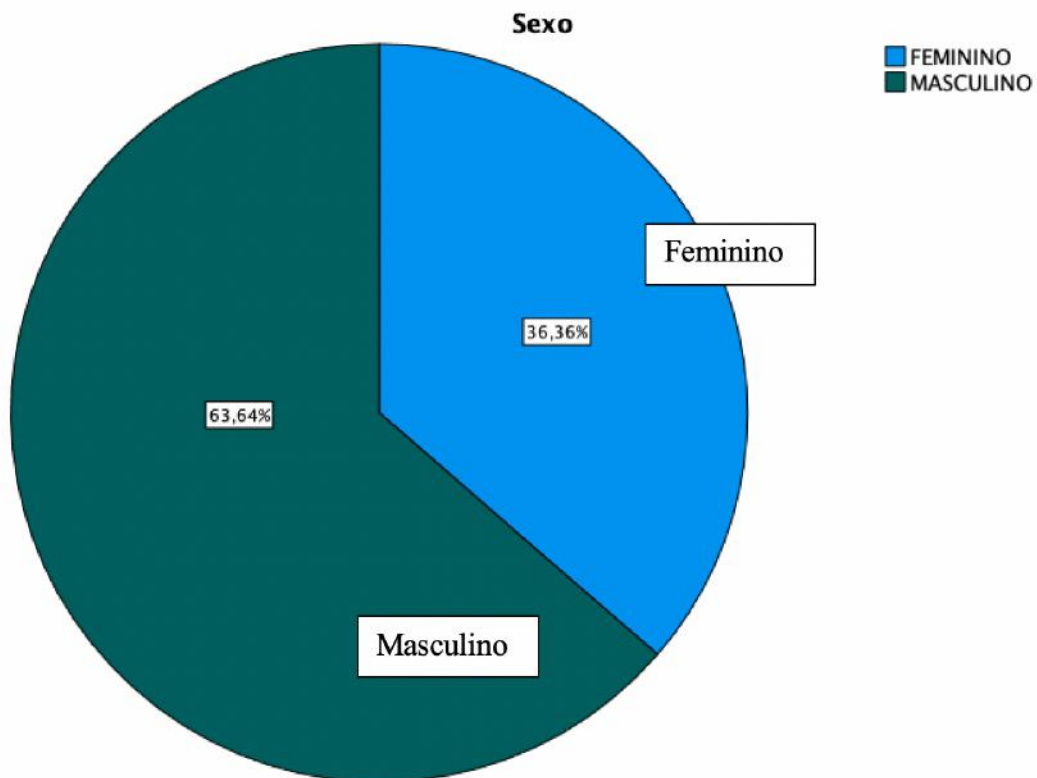


Figura 33 - Representação gráfica da distribuição das crianças do grupo RDS de acordo com os sexos

5.1.14 Idade das crianças do grupo RDS

A mediana das idades das crianças foi de 6 ± 3 anos (mediana \pm IQR). O histograma no Gráfico 23 representa a distribuição das idades das crianças do grupo RDS.

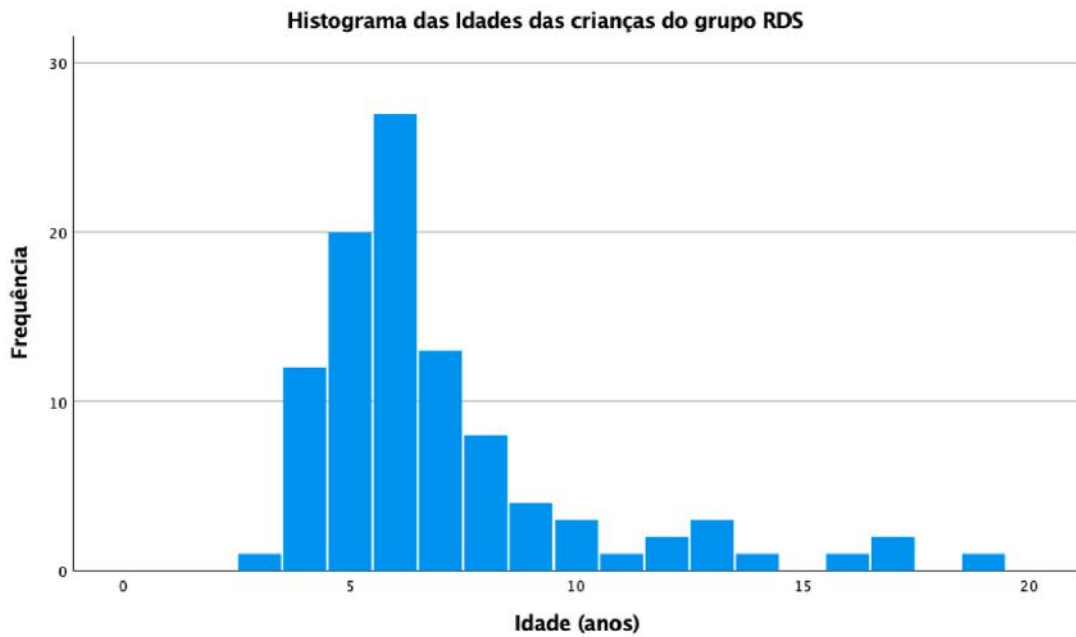


Gráfico 23 - Histograma das medianas das idades das crianças do grupo RDS

5.1.15 Espasticidade dos membros inferiores das crianças do grupo RDS

Os valores dos escores da EAM dos MMII na avaliação inicial melhoraram ao final do período de acompanhamento nas crianças do grupo RDS, diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$; teste de Wilcoxon). Das 99 crianças do grupo RDS acompanhadas após a rizotomia, apenas uma apresentou piora da espasticidade dos MMII após o procedimento e 98 apresentaram melhora (Gráfico 24).

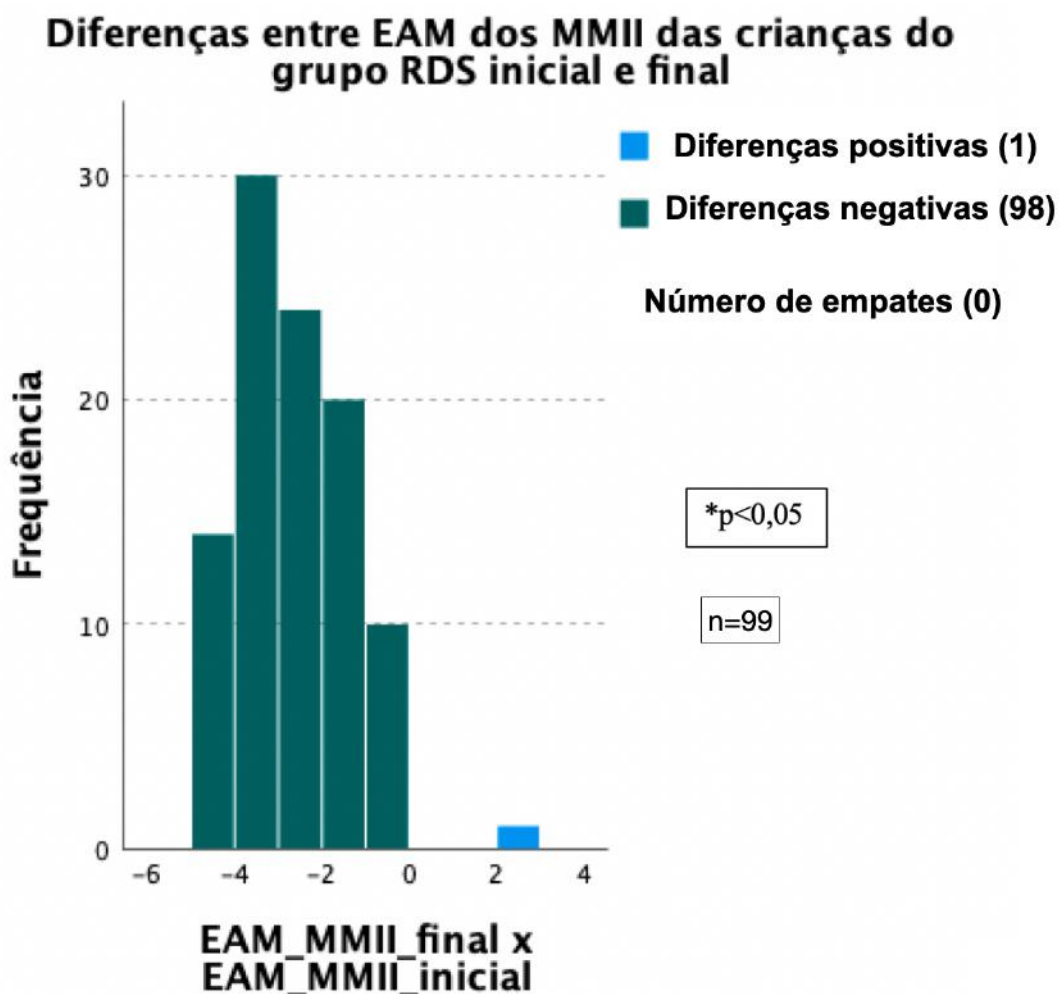


Gráfico 24 - Representação gráfica das modificações dos escores da EAM dos MMII ao final do período de acompanhamento

Houve melhora estatisticamente significativa da espasticidade dos MMII das crianças submetidas à RDS ($p < 0,001$; teste bicaudal de Friedman) (Gráfico 25). O cruzamento dos escores das EAM inicial e ao final do período de acompanhamento estão representados na Tabela 6.

Comparação entre EAM dos MMII inicial e ao final do período de acompanhamento das crianças do grupo RDS

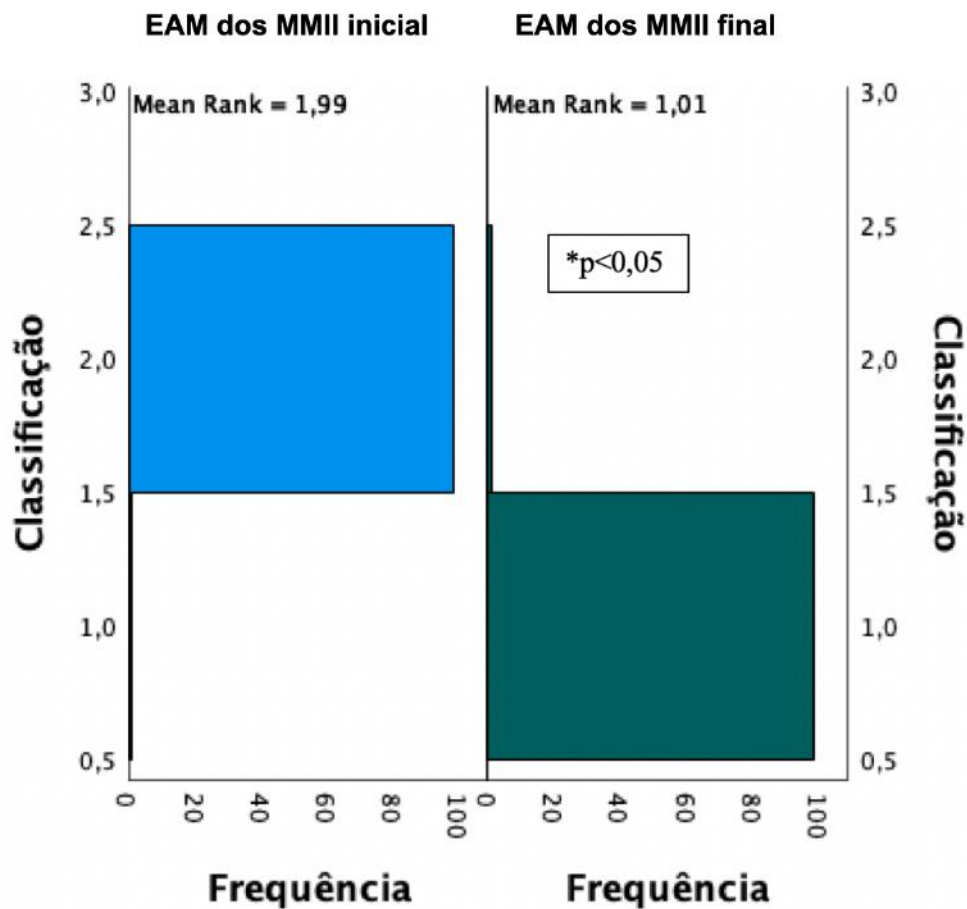


Gráfico 25 - Representação gráfica dos escores da espasticidade dos MMII de acordo com a EAM nas crianças do grupo RDS, na avaliação inicial e ao final do período de seguimento

Tabela 6- Distriuição dos cruzamentos de dados dos escores do EAM nas avaliações inicial e ao final do acompanhamento das crianças do grupo RDS

		Tabela de Intersecção entre EAM_MMII_Inicial * EAM_MMII_Final						
Count		EAM_MMII_Final						
		0	1	1+	2	3	4	Total
EAM_MMII_Inicial	2	4	0	3	0	0	1	8
	3	21	13	16	5	0	0	55
	4	14	9	7	4	2	0	36
Total		39	22	26	9	2	1	99

No Gráfico 26 representa-se as alterações dos escores da EAM dos MMII ao final do período de acompanhamento em relação ao inicial. Ocorreu marcante diminuição da espasticidade dos MMII após a cirurgia.

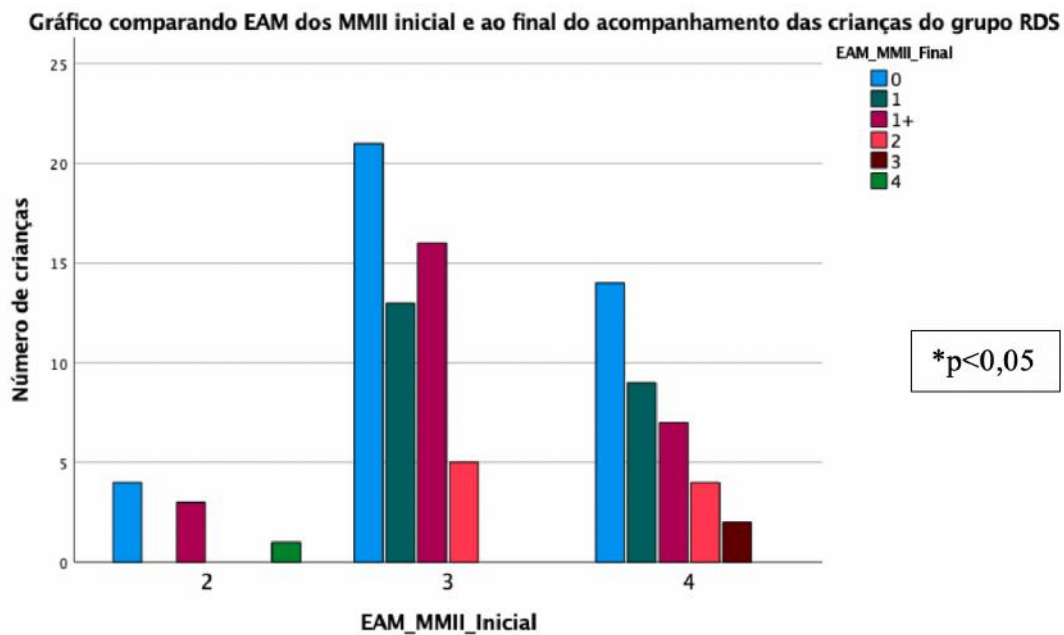


Gráfico 26 - Histograma representando a evolução dos escores da espasticidade dos MMII de acordo com a EAM nas crianças do grupo RDS na avaliação inicial e ao final do período de acompanhamento. No eixo x representa-se os escores na avaliação inicial e no eixo y o número de crianças ao final do período de acompanhamento com os escores representados com cores ($p < 0,001$)

5.1.16 Espasticidade dos membros superiores das crianças do grupo RDS

Houve melhora dos escores da EAM dos MMSS ao final do período de seguimento nas crianças do grupo RDS em relação à avaliação inicial, diferença esta estatisticamente significativa ($p < 0,001$; teste de Wilcoxon). Nenhuma criança apresentou piora da espasticidade dos MMSS após a RDS e 46 (51,1%) apresentaram melhora (Gráficos 27 e 28).

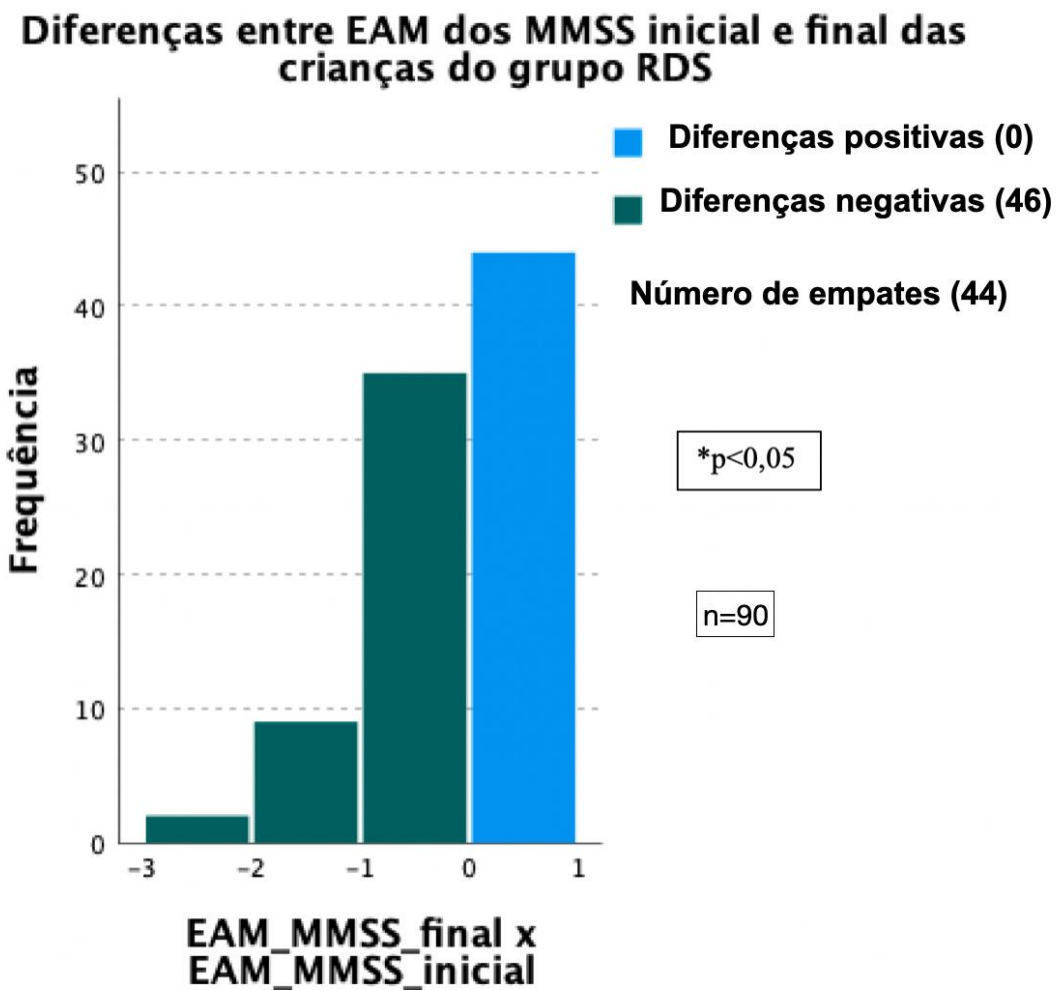


Gráfico 27 - Representação gráfica dos escores da EAM dos MMSS nas crianças do grupo RDS

Houve uma melhora significativa na espasticidade dos MMSS das crianças do grupo RDS ($p < 0,001$; teste de bicaudal de Friedman) (Gráfico 28).

Comparação entre EAM dos MMSS inicial e ao final do período de acompanhamento das crianças do grupo RDS

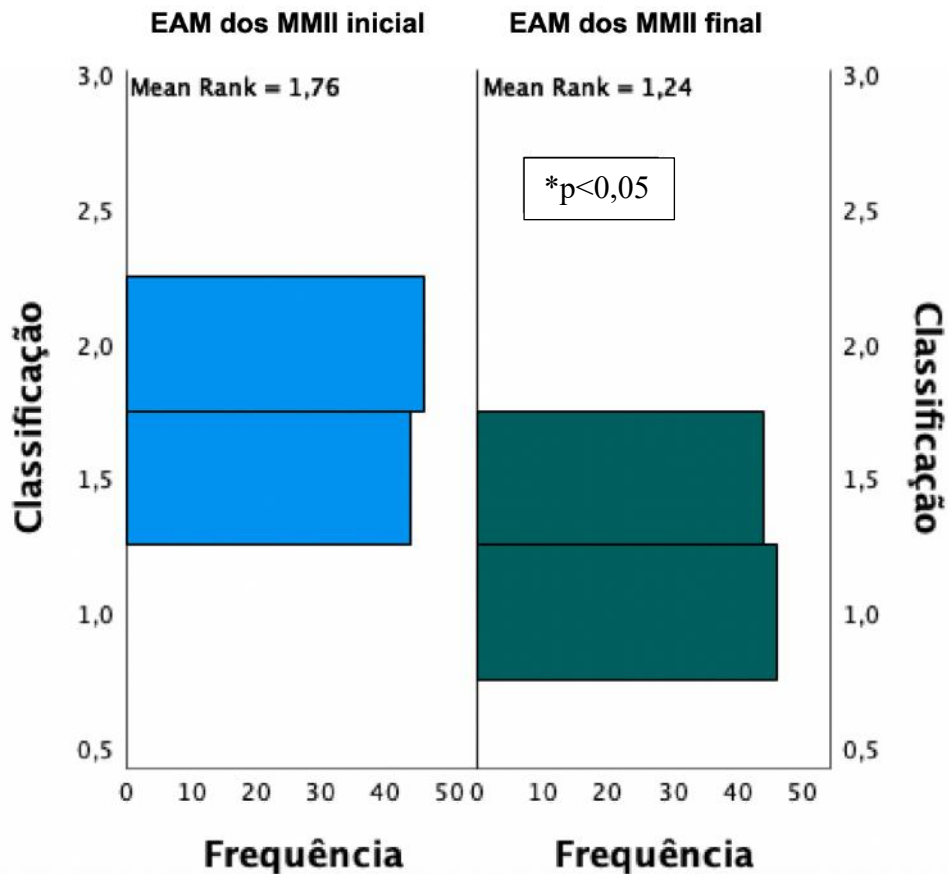


Gráfico 28 - Representação gráfica dos escores da EAM dos MMSS antes e ao final do período de acompanhamento

5.1.17 Avaliação do grau funcional com o Sistema de Classificação Motora Grosseira (GMFCS) das crianças submetidas à rizotomia dorsal seletiva

Houve melhora estatisticamente significativa dos escores da GMFCS nas crianças do grupo RDS de acordo com a avaliação ao final do período de acompanhamento ($p < 0,001$; teste de Wilcoxon) (Figura 34)

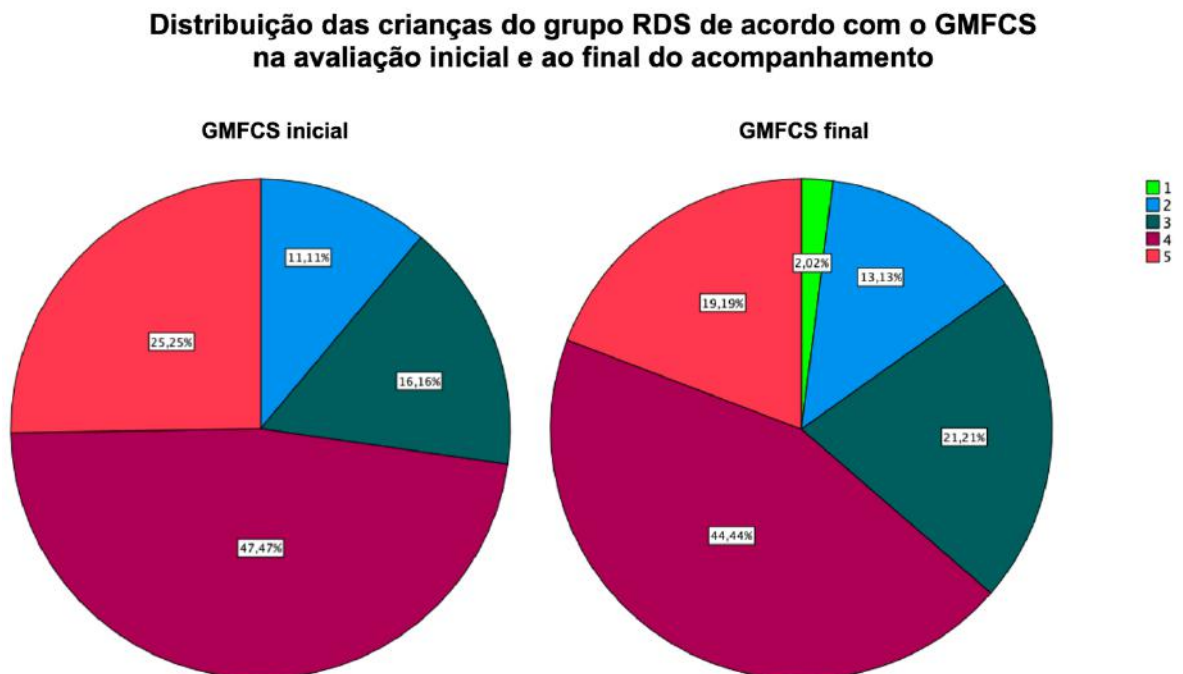


Figura 34 - Representação gráfica dos escores do GMFCS nas avaliações iniciais e ao final do período de acompanhamento das crianças do grupo RDS

Em 20 (20,2%) das 99 crianças do grupo RDS, ocorreu melhora do GMFCS e nenhuma piorou ($p < 0,001$; teste de Wilcoxon) (Gráfico 29).

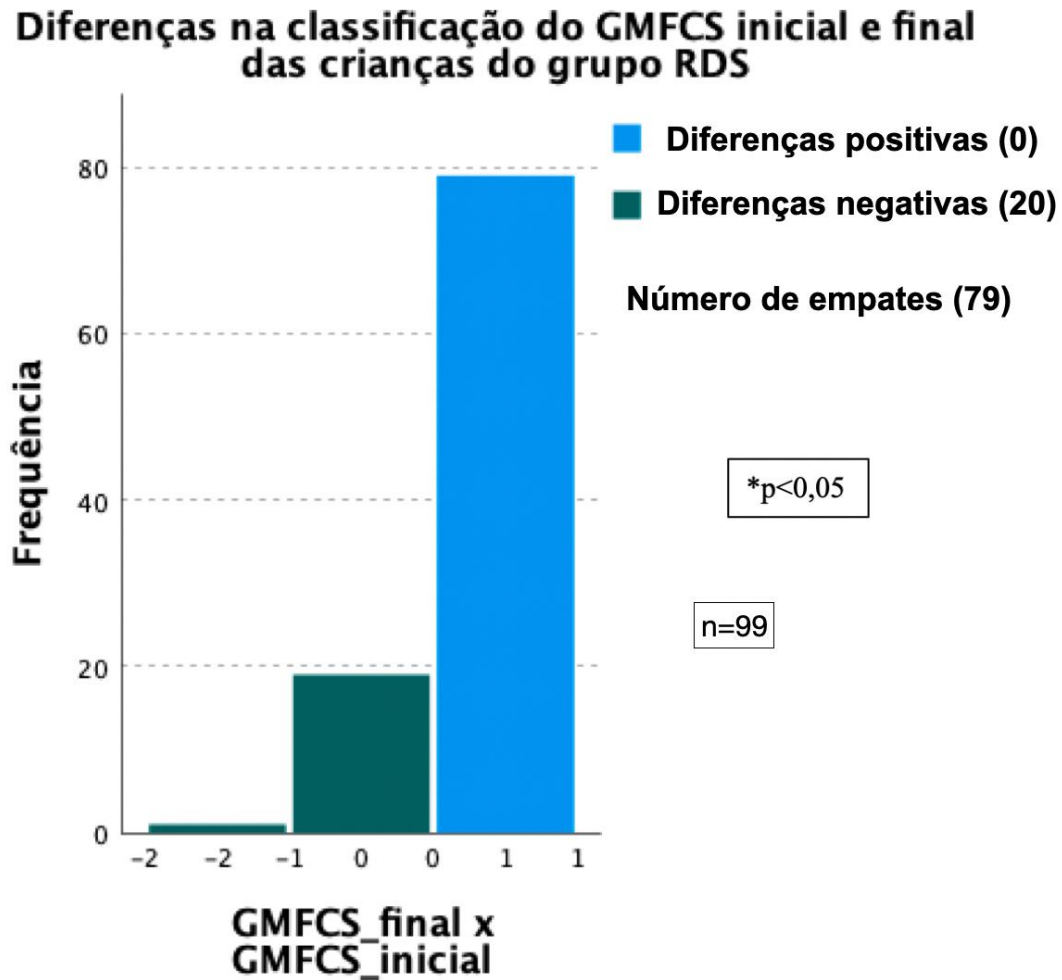


Gráfico 29 - Representação gráfica dos níveis do GMFCS (em frequência) das crianças quando da avaliação inicial e ao final do seguimento

Ocorreu melhora significativa dos níveis do GMFCS das crianças do grupo RDS ($p < 0,001$; teste bicaudal de Friedman) (Gráfico 30).

Comparação do GMFCS inicial e ao final do período de acompanhamento das crianças do grupo RDS

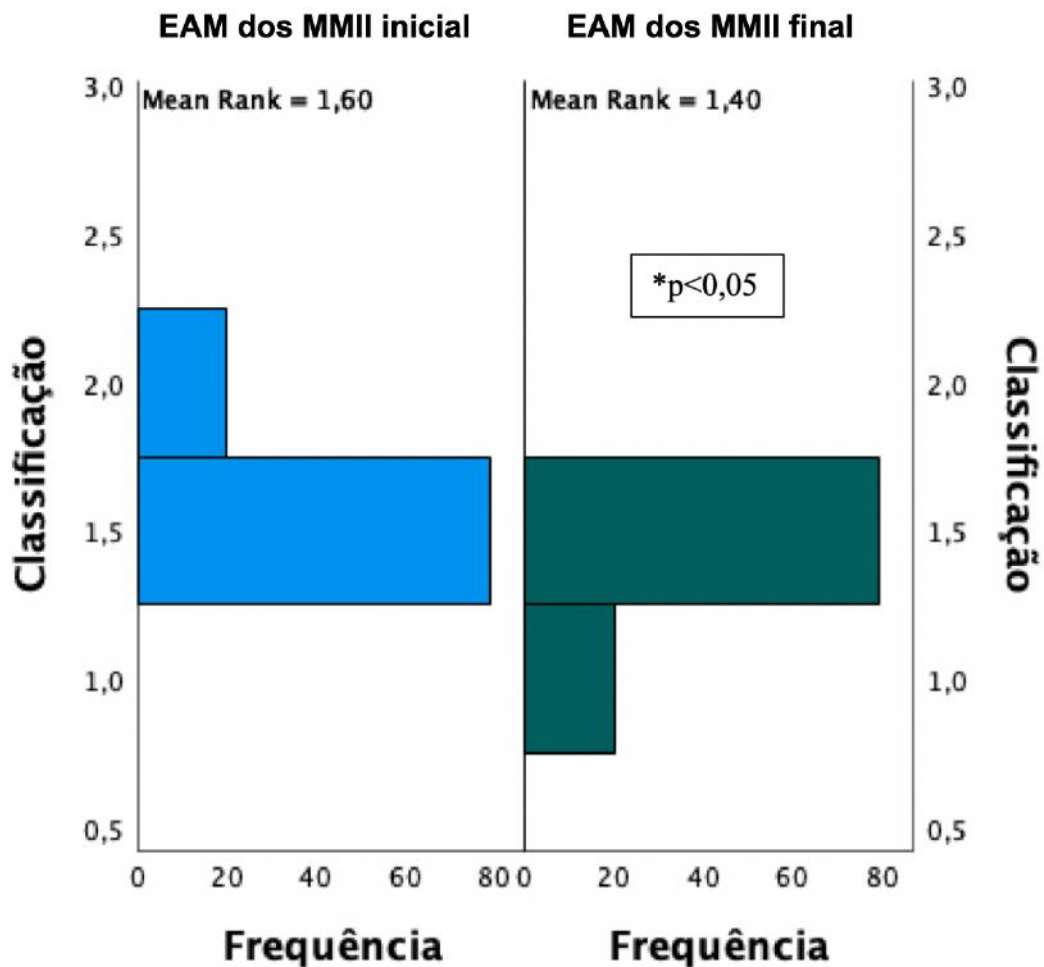


Gráfico 30 - Representação gráfica dos níveis do GMFCS (em frequência) nas crianças do grupo RDS na avaliação inicial e ao final do acompanhamento

5.1.18 Avaliação da ocorrência de espasmos nas crianças submetidas à rizotomia dorsal seletiva

Nenhuma das 36 crianças do grupo RDS avaliadas quanto à ocorrência de espasmos com a EEP sofreu piora e 18 apresentaram melhora, diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$; teste de Wilcoxon) (Gráfico 31)

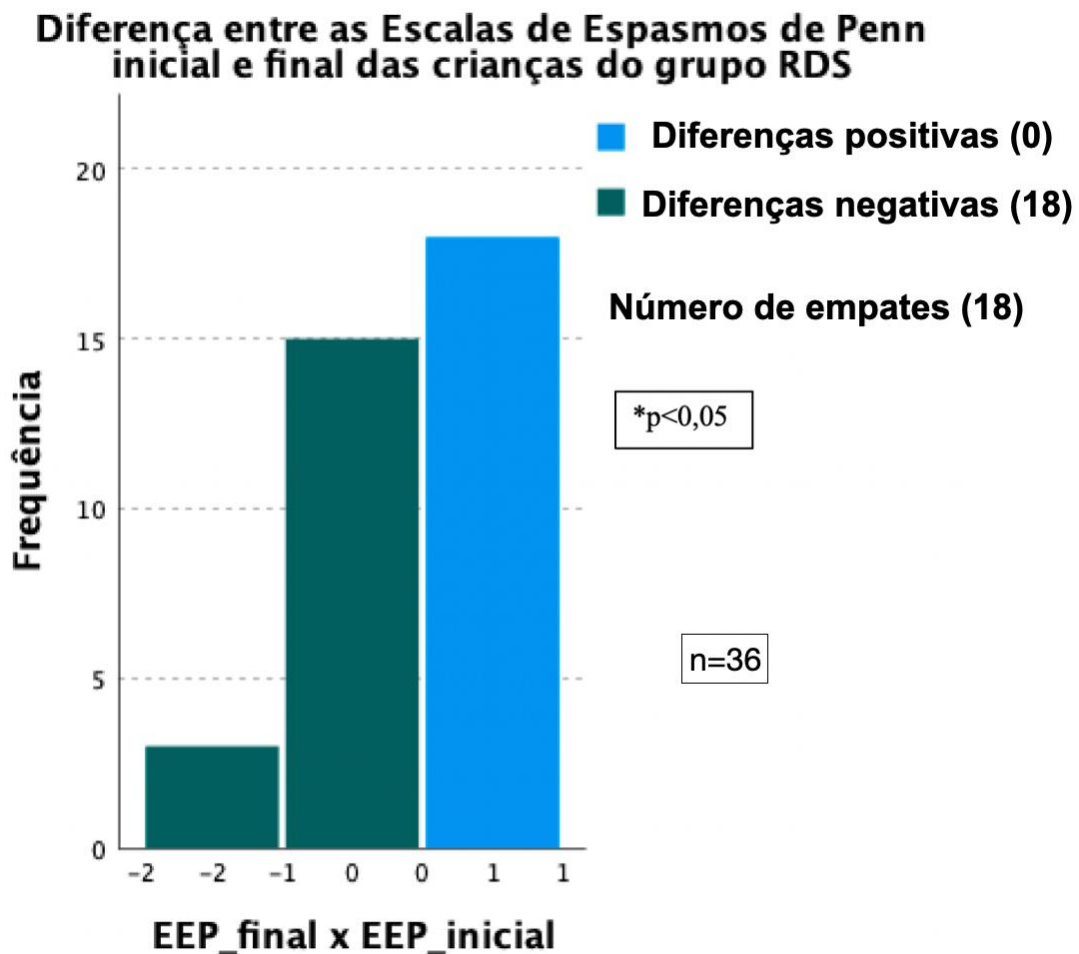


Gráfico 31 - Representação gráfica das diferenças dos escores da EEP (em porcentagens) das crianças submetidas à RDS na avaliação inicial e ao final do período de acompanhamento

Ocorreu melhora estatisticamente significativa nos escores da EEP após a RDS ($p < 0,001$; teste bicaudal de Friedman); (Gráfico 32).

Comparação entre as Escalas de Espasmos de Penn inicial e final das crianças do grupo RDS

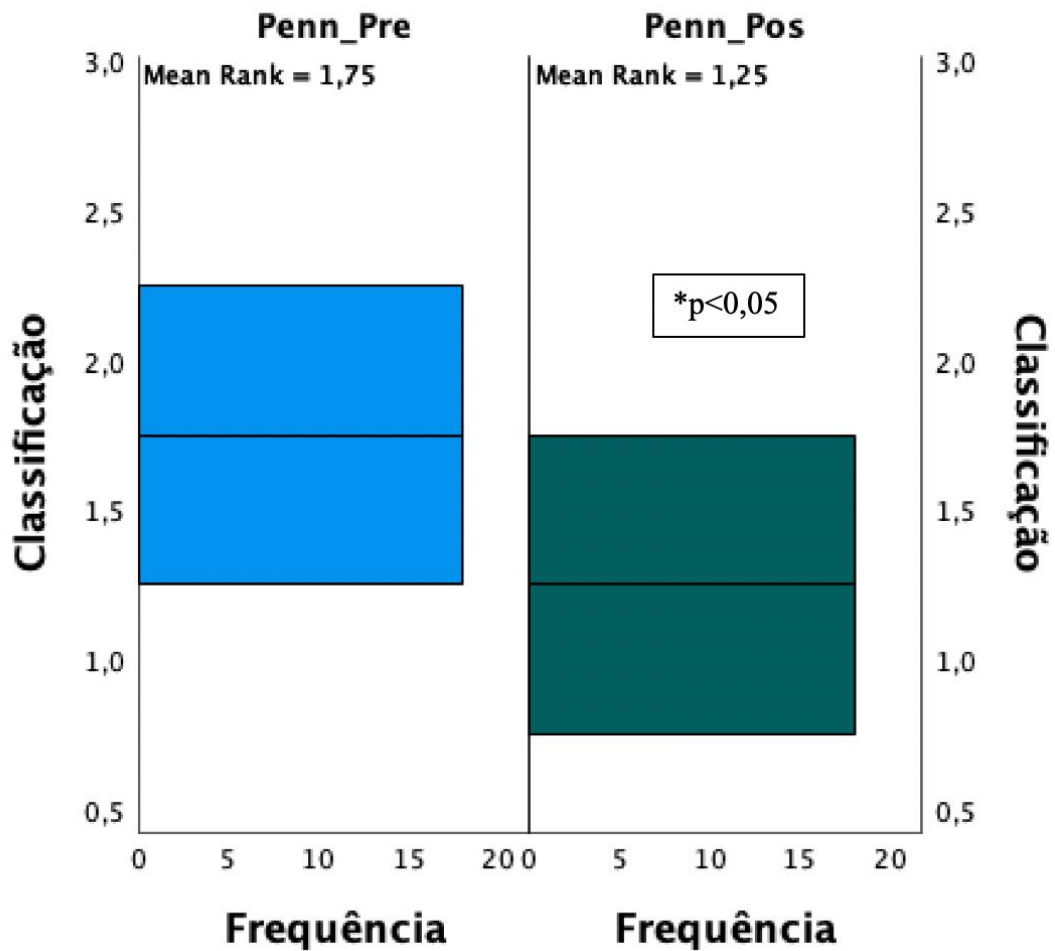


Gráfico 32 - Representação gráfica das frequências dos escores da EEP na avaliação inicial e ao final do período de acompanhamento

Sobrecarga do cuidador

Poucos pais e/ou cuidadores das crianças atenderam às entrevistas sobre a sobrecarga do cuidador nas avaliações iniciais e ao final do acompanhamento. Houve 11 questionários preenchidos dentre as crianças do grupo PC e 9 do grupo RDS. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nem quanto a questões individualizadas ou escores finais ou na classificação final do BIQ. A somatória dos escores do BIQ antes do tratamento nas crianças do grupo PC e do RDS foi de 37 ± 24 e $41 \pm 16,5$ (mediana \pm IQR), respectivamente. Após o tratamento, os valores tornaram-se 40 ± 25 e 39 ± 20 , respectivamente e não diferiu significativamente na variação do índice intra-grupos, grupo PC ($p=0,599$) e RDS ($p=0,79$). O Gráfico 33 apresenta a classificação do BIQ na avaliação inicial e ao final do período de acompanhamento das crianças do grupo RDS e no Gráfico 34 a comparação dos valores da somatória do BIQ. No Gráfico 35 representa-se a variação na classificação do BIQ na avaliação inicial e ao final do período de acompanhamento do grupo PC e no Gráfico 36, os valores finais do BIQ.

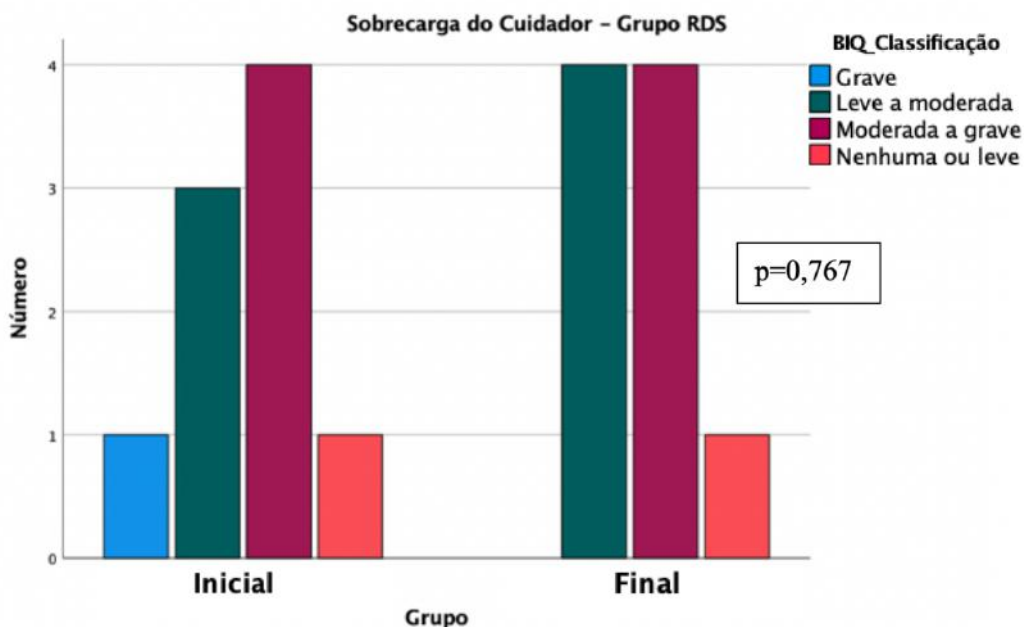


Gráfico 33 - Representação gráfica dos resultados da avaliação com a Escala de *Burden Interview* das crianças do grupo RDS avaliadas no início e ao final do período de acompanhamento

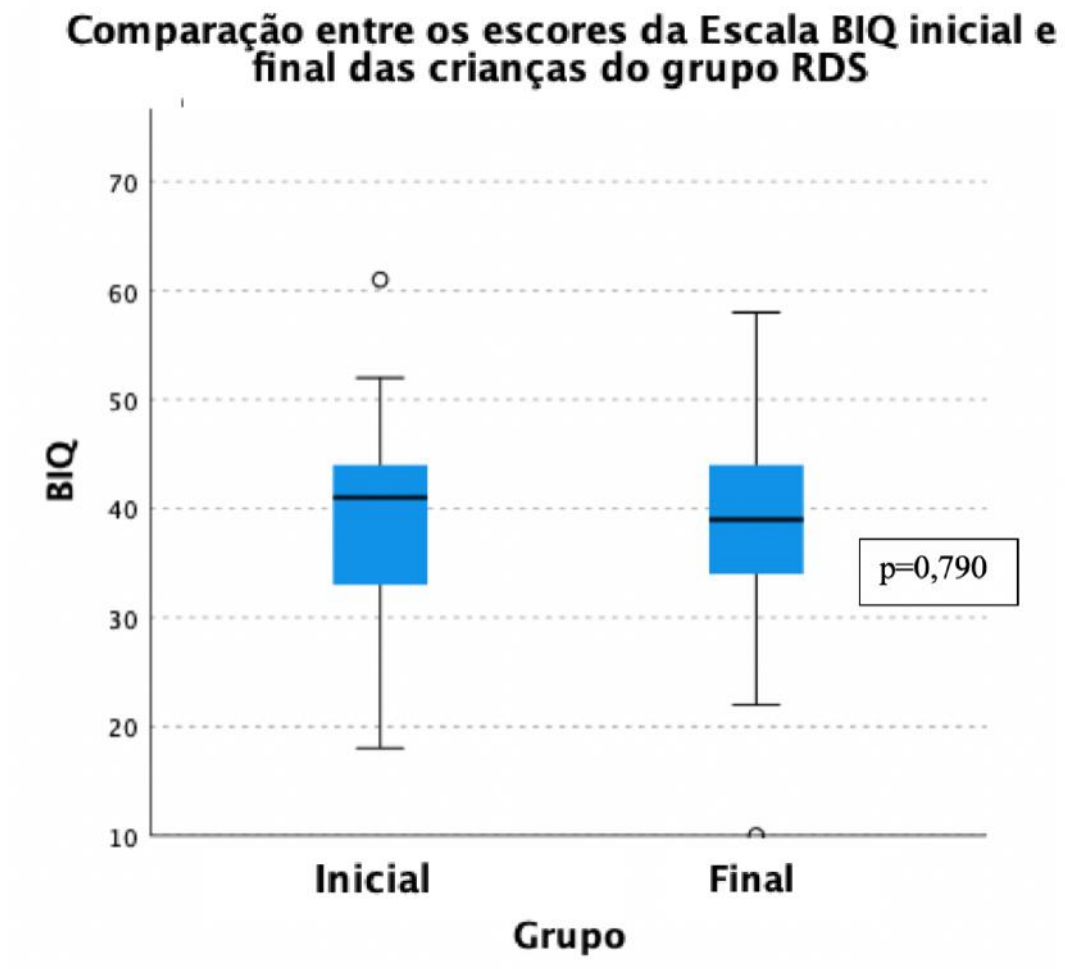


Gráfico 34 - Representação gráfica dos escores da Escala de *Burden Interview* avaliada inicial e ao final do período de acompanhamento das crianças do grupo RDS

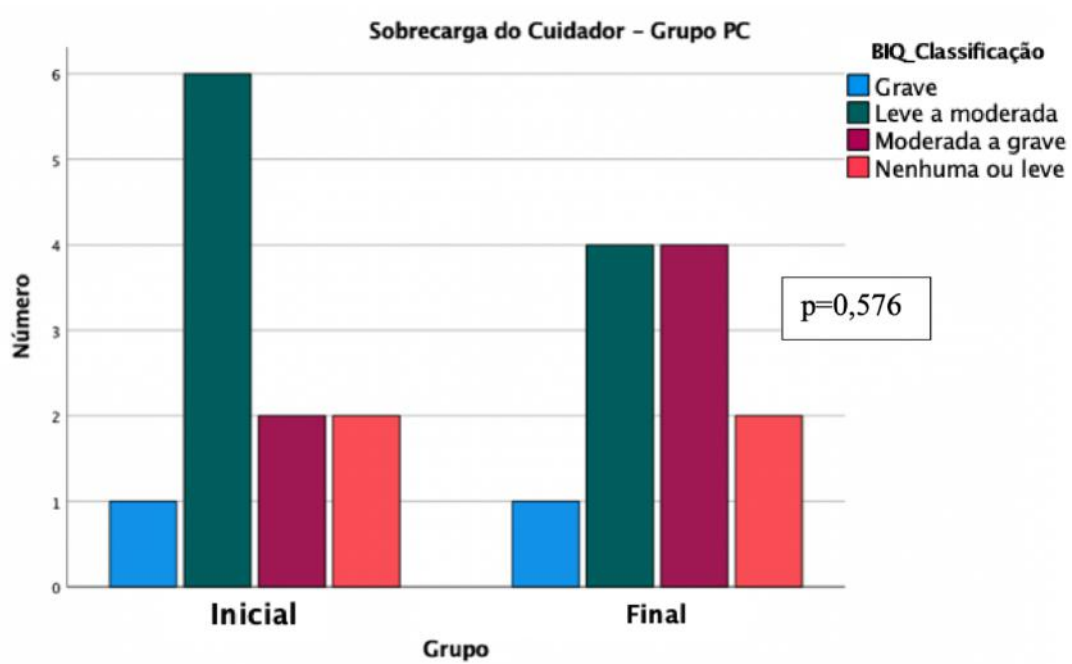


Gráfico 35 - Representação gráfica dos escores da Escala de *Burden Interview* nas crianças do grupo PC na avaliação inicial e ao final do período de acompanhamento

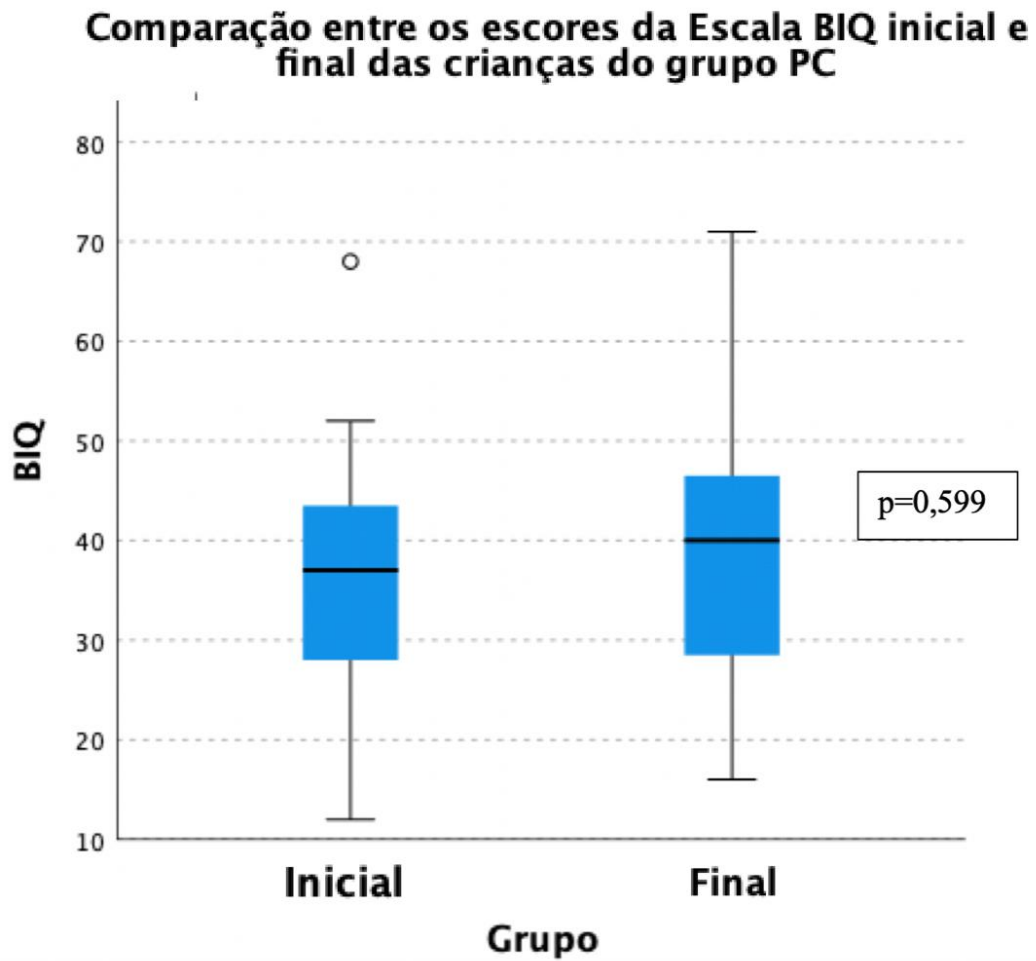


Gráfico 36 - Representação gráfica dos escores de BIQ para avaliar a sobrecarga dos cuidadores na avaliação inicial e ao final do período de seguimento das crianças do grupo PC

5.1.19 Morfometria Encefálica

As avaliações de morfometrias encefálicas foram realizadas nas crianças dos grupos PC, CONTROLE e RDS que apresentavam exame de RM em formato digital disponíveis com resolução adequada para processamento com o programa SPM12.

As imagens apresentadas a seguir ilustram parte da segmentação automática para identificação do encéfalo (algoritmo BET – *skull stripping*) utilizando o programa FSL de uma criança do grupo controle e uma do grupo PC (Figuras 35 e 36).

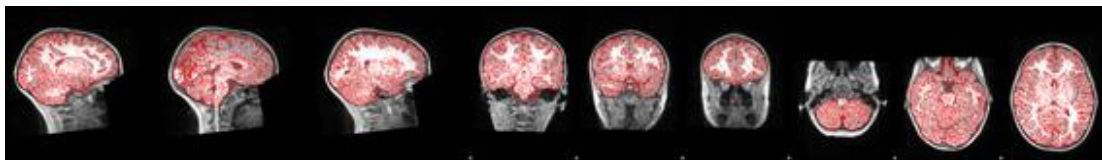


Figura 35 - Imagem de RM de criança do grupo controle representando a segmentação do VBM



Figura 36 - Imagem de RM de criança do grupo PC representando a segmentação do VBM

As análises da espessura e dos volumes corticais foram realizadas após a segmentação das imagens com a ferramenta CAT12, que executa no programa SPM12, por sua vez é executado no MatLab.

A imagem apresentada a seguir (Figura 37) ilustra as diferenças entre as imagens da RM de uma criança do grupo PC e anatomia relativamente preservada à esquerda e uma criança sem deficiência do grupo controle à direita. O mapa de relevo da espessura cortical está representado em cores, quanto mais azul, menor a espessura cortical, quanto mais vermelho, maior, sendo a cor verde sinalizadora da faixa média.

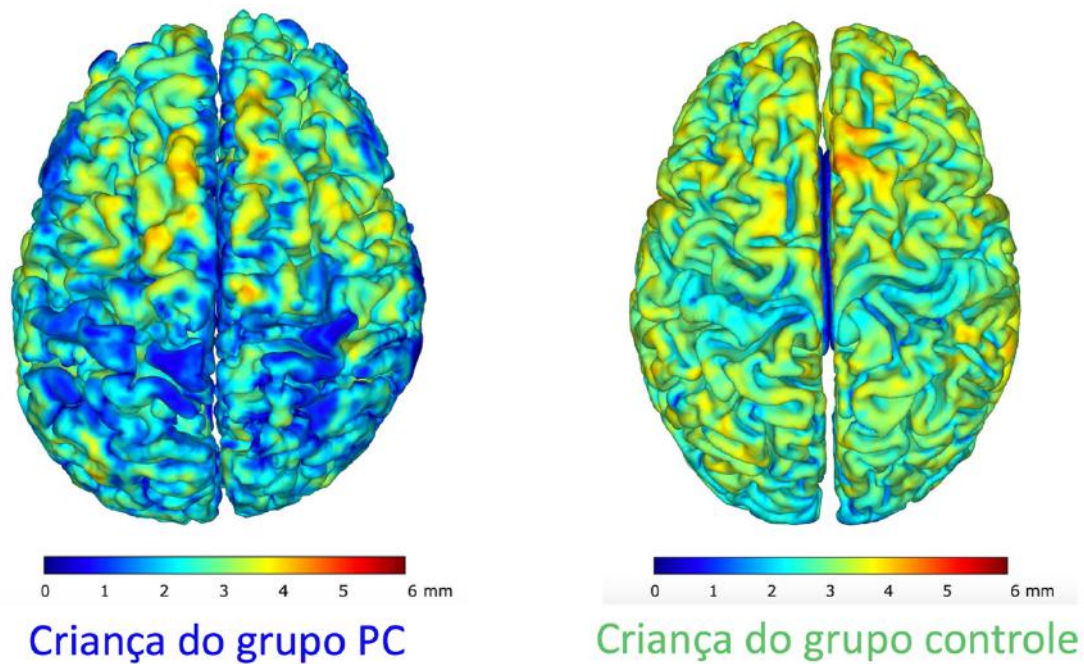


Figura 37 - Mapeamento da espessura cortical calculada com o CAT12 de uma criança do grupo PC à esquerda e de criança do grupo controle à direita. As cores quentes representam áreas com maior espessura cortical e regiões em cores frias representam áreas com menor espessura

Não necessariamente níveis funcionais maiores apresentam alterações morfológicas mais significativas, conforme ilustrado nas imagens apresentadas a seguir. Na Figura 38 apresentada a seguir, representa-se o mapa da espessura cortical em uma criança do grupo PC com um ano de idade, com espessura pequena.

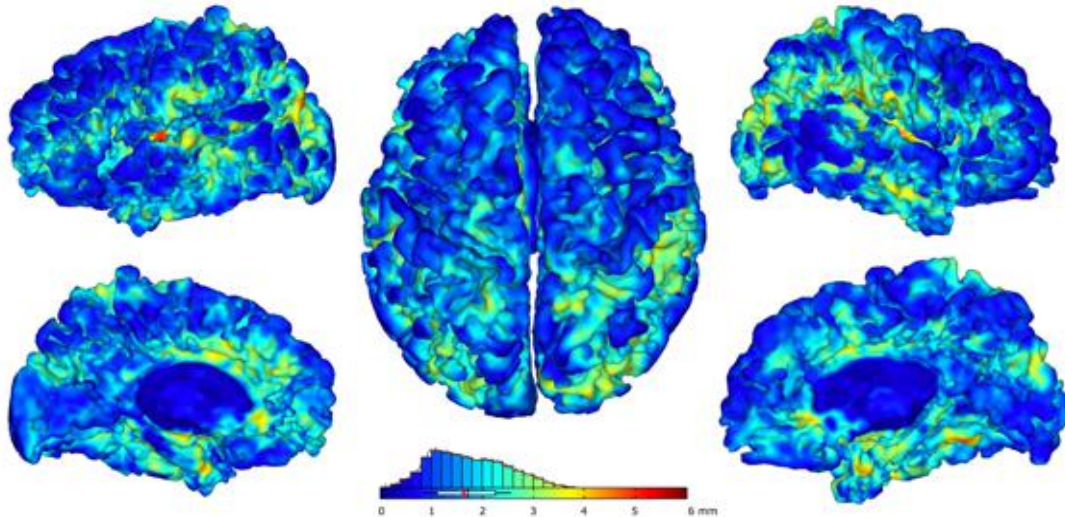


Figura 38 - Mapeamento do encéfalo revelando densidades de espessura cortical da criança (paciente número 28) do grupo RDS com 1 ano de idade, antes da realização cirurgia. Essa criança ao ser avaliada quando apresentava 4 anos de idade, teve seu escore do GMFCS de II, e era capaz de deambular sem auxílio

Na figura apresentada a seguir (Figura 39) representa-se a imagem da RM de outra criança do grupo PC com 4 anos idade com escore do GMFCS V evidenciando menor tendência de apresentar faixas próximas do azul em relação à imagem apresentada na figura prévia, sugerindo que sua anatomia assemelha-se a de uma criança sem deficiência.

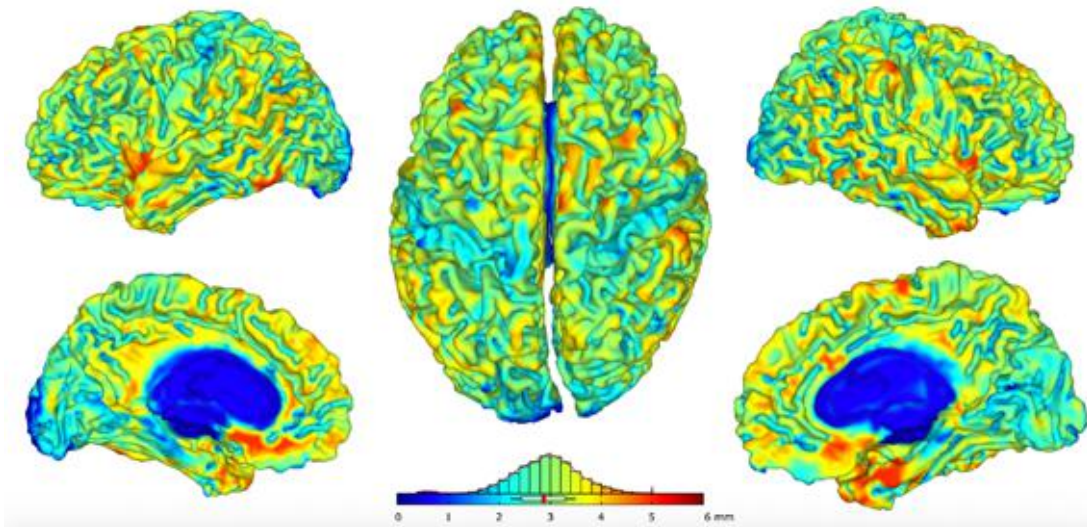


Figura 39 - Representação das espessuras corticais de criança de 4 anos de idade com PC que foi avaliada clinicamente quando tinha 6 anos de idade e apresentava GMFCS V

Algumas das crianças apresentavam exames de RM incompatíveis com o modelo de análise utilizado para executar o presente estudo, justificando sua exclusão das análises morfométricas. A criança do grupo PC (número 217) disponibilizou sua primeira RM com fatias do corte sem registro do vértice, o que impossibilitou sua análise (Figura 40), que também já havia sido excluída das análises clínicas por não atender o seguimento clínico.

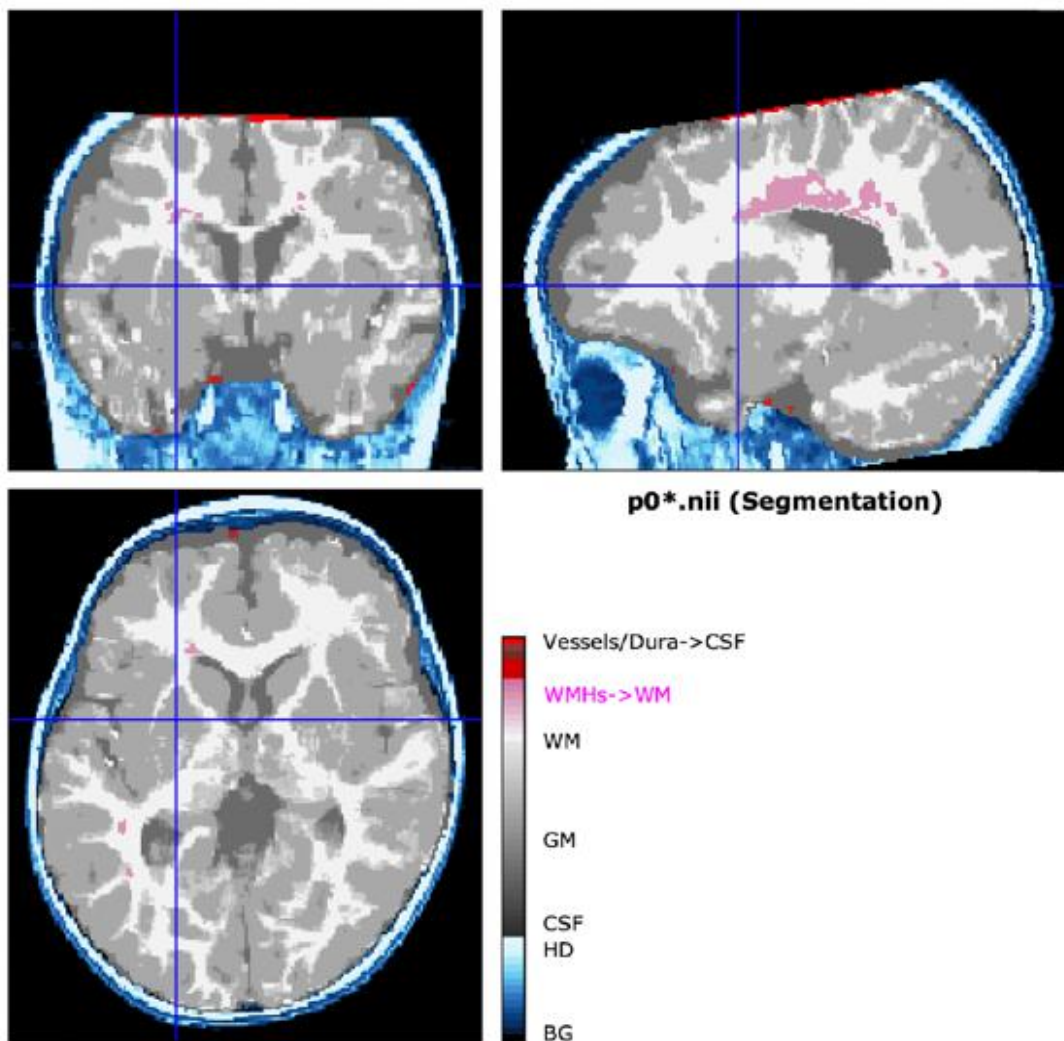


Figura 40 - Imagens do exame de RM de criança com PC sem registro das fatias de corte do vértice

Algumas crianças potencialmente elegíveis para análises morfométricas foram ser excluídas após a realização da segmentação, porque apresentaram distorções anatômicas, como não-reconhecimento estrutural e leituras inadvertidas do mapeamento cortical ou mensurações errôneas da espessura cortical, o que tornou as métricas inválidas. Os exames de RM com baixa contrastação e baixa qualidade geram erros na segmentação entre a substância cinzenta e a substância branca, do que são gerados métricas imprecisas. Na Figura 41 ilustram-se algumas imagens que foram excluídas após a segmentação cortical inadequada.

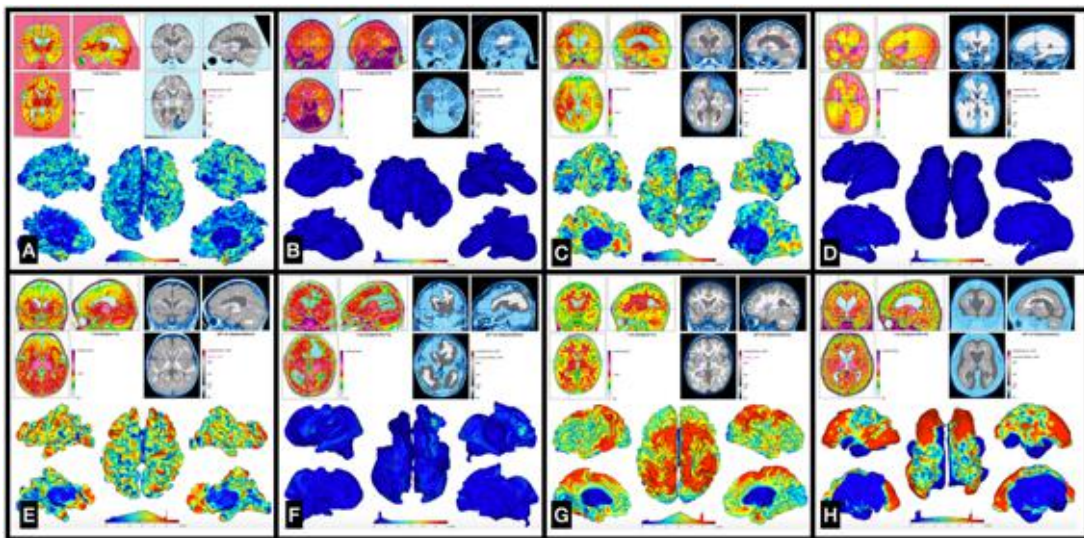


Figura 41 - Imagens das segmentações que apresentaram defeitos ou em que a anatomia não possibilitou a segmentação adequada para comparação, excluídas do estudo. **A:** Criança em que parte do seu lobo occipital esquerdo não foi reconhecida na segmentação; **B:** Várias formações císticas em toda a região supratentorial, impossibilitando a realização da segmentação cortical; **C:** A segmentação não reconheceu parte do lobo frontal esquerdo, assim como a região mesial temporal bilateral e gerou distorções morfométricas e valores incorretos; **D:** Criança com importante dilatação ventricular, que gerou distorção da segmentação cortical ao se utilizar *template* sem hidrocefalia e assim impossibilitou as análises métricas; **E:** A baixa qualidade do exame de RM destacando o baixo contraste entre a substância cinzenta e branca, gerando métrica anormais; **F:** Exame de RM revelando cisto periventricular que impossibilitou que o programa reconhecesse os parâmetros anatômicos e gerasse morfometria; **G:** Programa segmentou erroneamente a substância cinzenta e gerou valores anormais e não compatíveis com o observado na RM; **H:** A baixa contrastação e a baixa qualidade das imagens não possibilitou a segmentação adequada

Em uma criança do grupo RDS que possuía um exame de RM pré e outro pós-operatório, evidenciou-se importante desproporção ventricular e cisto no lado esquerdo, o que gerou erros da análise e exclusão do procedimento.

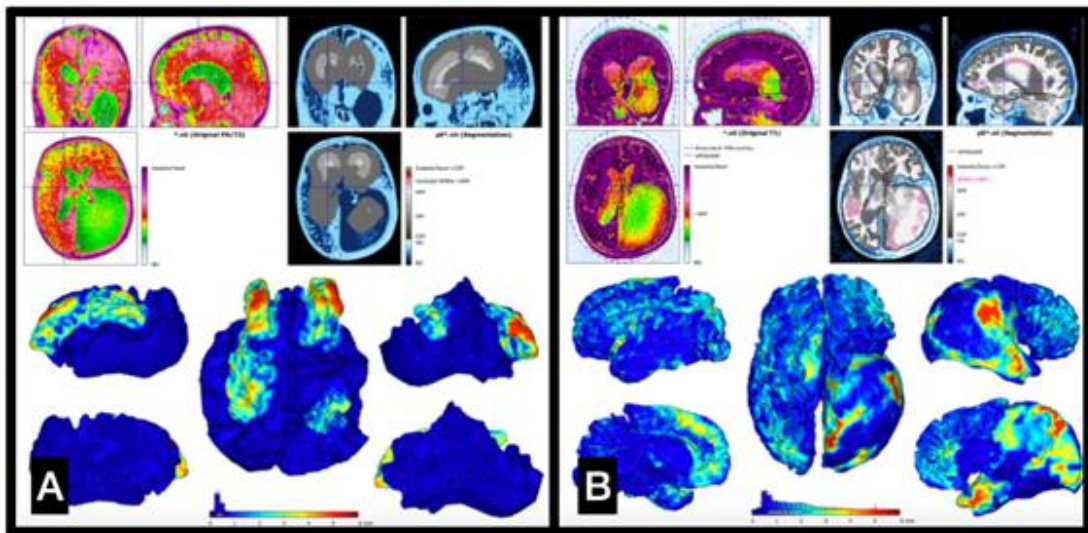


Figura 42 - Criança do grupo RDS (caso 43) com dilatação do corno occipital do lado esquerdo gerando erro na segmentação e nas mensurações morfométricas corticais. Na imagem **A**, evidencia-se erro completo no processamento da RM (pré-operatória). Análise foi possível com a imagem **B** (após a RDS), porém, com erros grosseiros, não sendo possível sua inclusão na análise de imagem morfológica

Nas imagens de uma criança com PC apresentadas a seguir (Figuras 43 e 44), evidencia-se leves alterações morfológicas encefálicas, que possibilitam a segmentação adequada.

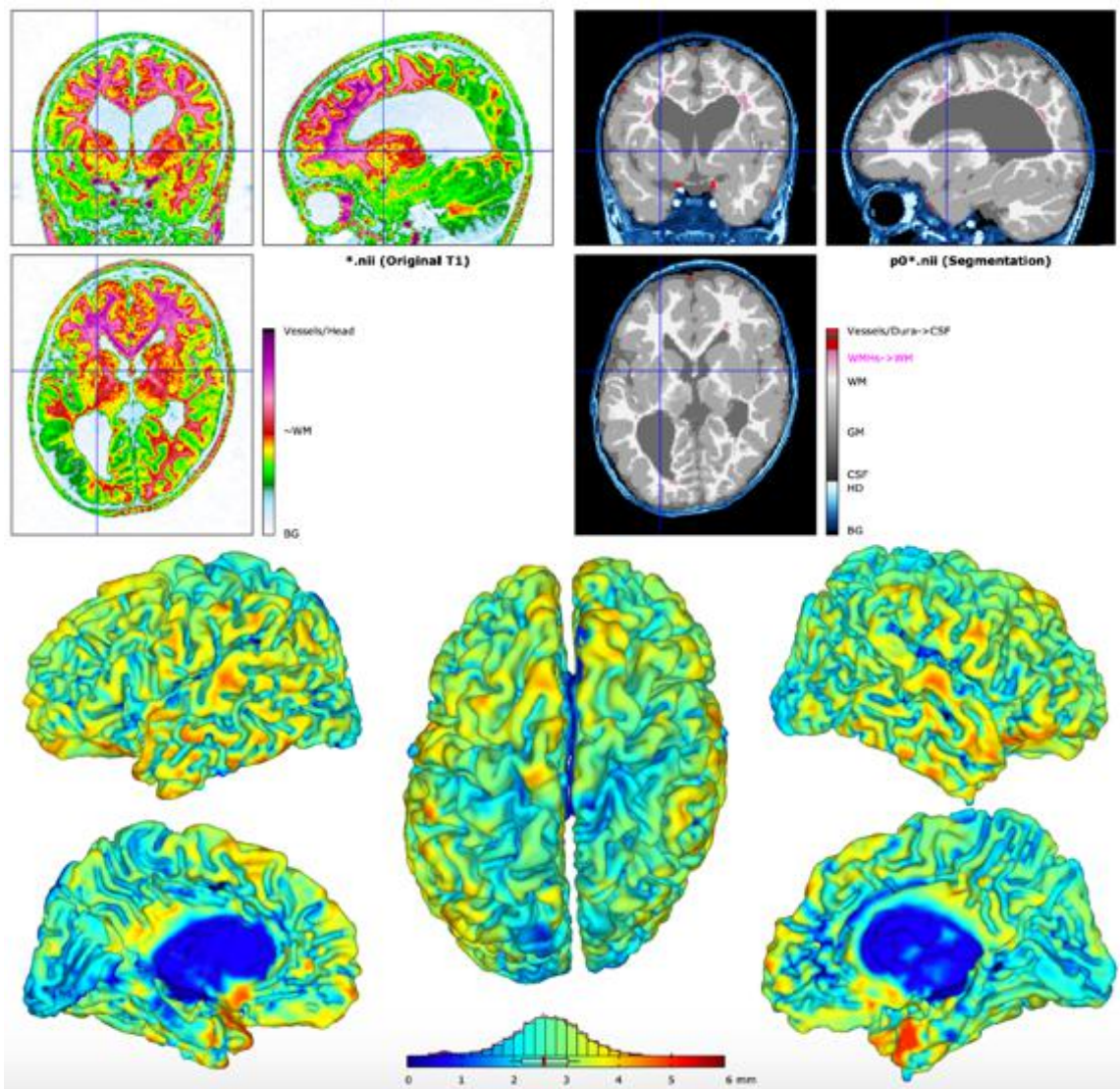


Figura 43 - Imagens da segmentação utilizando-se o CAT12 de criança com PC revelando variações anatômicas leves

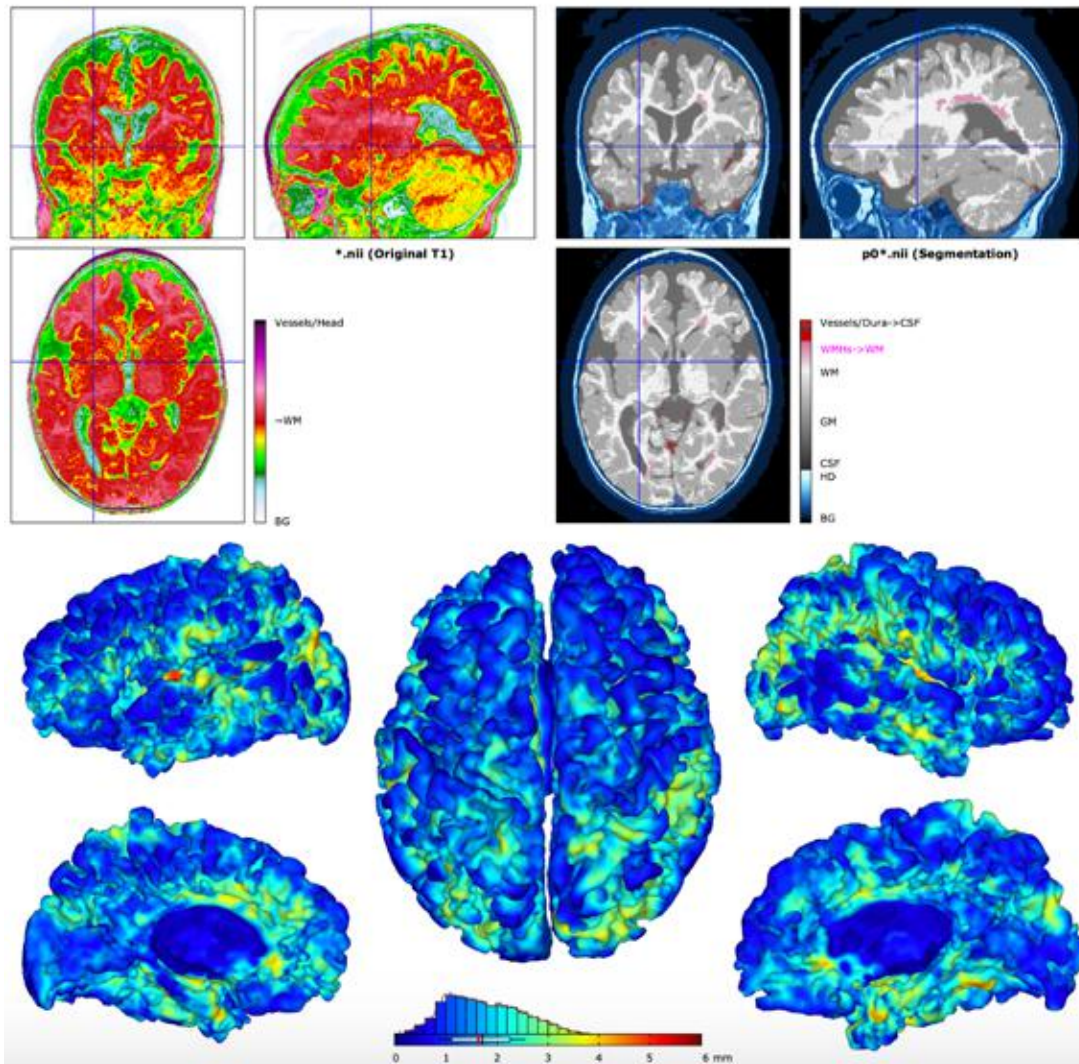


Figura 44 - Imagem de exame de RM com alto índice de ruído (*Noise* 20,68%, classificado como F). A conferência visual revelou que a segmentação esteve satisfatória, assim e poderia ser analisada morfometricamente

Após a segmentação das RMs, foram geradas tabelas com valores por segmento encefálico, sendo o mapa de espessuras segmentado de acordo com o atlas de Desikan⁽¹⁴⁴⁾, e os mapas volumétricos de acordo com o atlas do CoBrALab⁽¹⁴⁵⁾ para fossa posterior e Neuromorphometrics⁽¹⁴⁹⁾ para os volumes supratentoriais, todos disponíveis na ferramenta CAT12 do SPM12. Para geração das tabelas foi utilizada a ferramenta conversora de XML para CSV do CAT12. As tabelas foram importadas no SPSS para análise estatística.

Após ajustes por sexo e idade, foram realizadas as análises morfométricas de 4 crianças (8 hemisférios encefálicos) do grupo PC e 3 crianças (6 hemisférios) do grupo RDS para o grupo RDS, com RM realizada pelo menos 6 meses após a RDS. As 12 crianças do grupo CONTROLE foram selecionadas do banco de imagens (<https://openneuro.org/datasets/ds000228/versions/1.1.0>) de modo randômico e ajustas de acordo com as idades e sexos. Na Tabela 7 são apresentados o sexo e a idade das crianças dos grupos PC, RDS e controle em que as segmentações foram executadas satisfatoriamente e puderam ser analisadas e comparadas.

Tabela 7 - Distribuição das crianças de acordo com os números de série, idade e sexo em que as análises morfométricas foram realizadas em cada hemisfério. Foram analisados seis hemisférios encefálicos nas crianças do grupo RDS, oito do grupo PC e 24 do grupo controle

Caso	Grupo	Idade no exame	Sexo
PC27	PC	10	F
RDS27	RDS	12	F
PC24	PC	7	M
RDS46	RDS	7	M
RDS34	RDS	7	M
PC162	PC	7	F
PC258	PC	13	M
C77	CONTROLE	9	M
C78	CONTROLE	8	F
C79	CONTROLE	7	M
C82	CONTROLE	9	F
C85	CONTROLE	9	F
C87	CONTROLE	7	M
C98	CONTROLE	10	M
C103	CONTROLE	9	M
C108	CONTROLE	11	F
C112	CONTROLE	12	M
C113	CONTROLE	10	F
C120	CONTROLE	11	F

5.1.20 Análises da Espessura Cortical

A análise de espessura cortical foi comparada entre grupos para cada uma das segmentações utilizando o atlas DK40 do CAT12. A comparação dos valores intergrupos foi realizada com o SPSS, utilizando a análise não-paramétrica de Kruskal-Wallis. As comparações entre os grupos PC, RDS e CONTROLE estão resumidas na Tabela 8, sendo o valor da significância ajustado pelo fator de Bonferroni.

Análise das espessuras corticais

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as análises morfométricas entre os sexos ($p=0,875$) e as idades ($p=0,842$) entre os grupos de crianças.

Em diversas regiões segmentadas pelo DK40 foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, ou seja, nos arredores do sulco temporal superior bilateral, córtex do cíngulo anterior caudal bilateral, giro frontal médio caudal bilateral, córtex do cúneo esquerdo, córtex entorrinal bilateral, giro fusiforme esquerdo, córtex parietal inferior bilateral, córtex cingulado – istmo bilateral, giro lingual bilateral, córtex frontal orbital medial bilateral, giro temporal medial bilateral, giro para-hipocampal bilateral, lóbulo paracentral bilateral, *pars opercularis* bilateral, *pars orbitalis* esquerda, *pars triangularis* bilateral, córtex pericalcarino bilateral, giro pós-central direito, giro pré-central bilateral, córtex do pré-cúneo bilateral, córtex cingulado anterior rostral bilateral, giro frontal médio rostral bilateral, giro frontal superior bilateral, giro temporal superior bilateral, giro supramarginal bilateral, polo temporal esquerdo e córtex temporal transversal direito.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as regiões cúneo direito, giro fusiforme direito, giro pós-central direito, córtex parietal superior bilateral, polo temporal direito, córtex temporal transversal esquerdo e ínsula bilateral (Tabela 8). A terminologia utilizada no DK40 é apresentada na Tabela 9.

Tabela 8 - Segmentações das imagens de RM das crianças dos grupos PC, RDS e CONTROLE conforme a terminologia do DK40 e seus graus de significância para cada região

	Variável analisada	Significância ^{a,b}
1	Sexo	,875
2	Idade	,842
3	lbankssts	,020*
4	rbankssts	,013*
5	lcaudalantteriorcingulate	,007*
6	rcaudalantteriorcingulate	,003*
7	lcaudalmiddlefrontal	,002*
8	rcaudalmiddlefrontal	,003*
9	lcuneus	,026*
10	rcuneus	,110
11	lensorhinal	,014*
12	rentorhinal	,012*
13	lfusiform	,032*
14	rfusiform	,107
15	linferiorparietal	,029*
16	rinferiorparietal	,040*
17	linferiortemporal	,089
18	rinferiortemporal	,110
19	listhmuscingulate	,016*
20	risthmuscingulate	,034*
21	llateraloccipital	,087
22	rlateraloccipital	,122
23	llateralorbitofrontal	,168
24	rlateralorbitofrontal	,107
25	llingual	,003*
26	rlingual	,011*
27	lmedialorbitofrontal	,034*
28	rmedialorbitofrontal	,024*
29	lmiddletemporal	,048*
30	rmiddletemporal	,045*
31	lparahippocampal	,019*
32	rparahippocampal	,008*
33	lparacentral	,009*
34	rparacentral	,005*
35	lparsopercularis	,017*

continua

Tabela 8 - Segmentações das imagens de RM das crianças dos grupos PC, RDS e CONTROLE conforme a terminologia do DK40 e seus graus de significância para cada região (conclusão)

	Variável analisada	Significância ^{a,b}
36	rparsopercularis	,016*
37	lparsorbitalis	,122
38	rparsorbitalis	,005*
39	lparstriangularis	,034*
40	rparstriangularis	,016*
41	lpericalcarine	,022*
42	rpericalcarine	,008*
43	lpostcentral	,007*
44	rpostcentral	,272
45	lposteriorcingulate	,002*
46	rposteriorcingulate	,002*
47	lprecentral	,004*
48	rprecentral	,003*
49	lprecuneus	,032*
50	rprecuneus	,024*
51	lrostralanteriorcingulate	,018*
52	rrostralanteriorcingulate	,015*
53	lrostralmiddlefrontal	,009*
54	rrostralmiddlefrontal	,007*
55	lsuperiorfrontal	,007*
56	rsuperiorfrontal	,006*
57	lsuperiorparietal	,068
58	rsuperiorparietal	,121
59	lsuperiortemporal	,032*
60	rsuperiortemporal	,026*
61	lsupramarginal	,024*
62	rsupramarginal	,022*
63	lfrontalpole	,001*
64	rfrontalpole	,010*
65	ltemporalpole	,003*
66	rtemporalpole	,066
67	ltransversetemporal	,089
68	rtransversetemporal	,040*
69	linsula	,375
70	rinsula	,264

a. Grau de significância de 0,05 representado com * quando houve diferença significativa;

b. Apresenta-se a significância assintótica

Letra **l**: lado esquerdo

Letra **r**: lado direito

Tabela 9 - Terminologia utilizada no DK40 – nome da região anatômica em língua portuguesa (nome da região anatômica em inglês)

Terminologia no DK40	Nome da região anatômica em Língua Inglesa	Nome da região anatômica em Língua Portuguesa
bankssts	<i>Banks superior temporal sulcus</i>	Arredores do sulco temporal superior
caudalanteriorcingulate	<i>Caudal anterior- cingulate cortex</i>	Córtex do cíngulo anterior caudal
caudalmiddlefrontal	<i>Caudal middle frontal gyrus</i>	Giro frontal médio caudal
cuneus	<i>Cuneus cortex</i>	Córtex cuneiforme
entorhinal	<i>Entorhinal cortex</i>	Córtex entorrinal
frontalpole	<i>Frontal pole</i>	Polo frontal
fusiform	<i>Fusiform gyrus</i>	Giro fusiforme
inferiorparietal	<i>Inferior parietal cortex</i>	Córtex parietal inferior
inferiortemporal	<i>Inferior temporal gyrus</i>	Giro temporal inferior
isthmuscingulate	<i>Isthmus- cingulate cortex</i>	Córtex cingulado – istmo
lateraloccipital	<i>Lateral occipital cortex</i>	Córtex occipital lateral
lateralorbitofrontal	<i>Lateral orbital frontal cortex</i>	Córtex frontal orbital lateral
lingual	<i>Lingual gyrus</i>	Giro lingual
medialorbitofrontal	<i>Medial orbital frontal cortex</i>	Córtex frontal orbital medial
middletemporal	<i>Middle temporal gyrus</i>	Giro temporal medial
parahippocampal	<i>Parahippocampal gyrus</i>	Giro parahipocampal
paracentral	<i>Paracentral lobule</i>	Lobulo paracentral
parsopercularis	<i>Pars opercularis</i>	<i>Pars opercularis</i>
parsorbitalis	<i>Pars orbitalis</i>	<i>Pars orbitalis</i>
parstriangularis	<i>Pars triangularis</i>	<i>Pars triangularis</i>
pericalcarine	<i>Pericalcarine cortex</i>	Córtex pericalcarino
postcentral	<i>Postcentral gyrus</i>	Giro pós-central
posteriorcingulate	<i>Posterior-cingulate cortex</i>	Córtex cingulado posterior
precentral	<i>Precentral gyrus</i>	Giro pré-central
precuneus	<i>Precuneus cortex</i>	Córtex do pré-cuneus
rostralanteriorcingulate	<i>Rostral anterior cingulate cortex</i>	Córtex cingulado anterior rostral
rostralmiddlefrontal	<i>Rostral middle frontal gyrus</i>	Giro frontal médio rostral
superiorfrontal	<i>Superior frontal gyrus</i>	Giro frontal superior
superiorparietal	<i>Superior parietal cortex</i>	Córtex parietal superior
superiortemporal	<i>Superior temporal gyrus</i>	Giro temporal superior
supramarginal	<i>Supramarginal gyrus</i>	Giro supramarginal
temporalpole	<i>Temporal pole</i>	Polo temporal
transversetemporal	<i>Transverse temporal cortex</i>	Córtex temporal transverso
insula	<i>Insula</i>	Ínsula

Nos Gráficos 37 e 38 representam-se os valores das diferenças entre a espessura cortical nos grupos de estudo quanto aos arredores do sulco temporal superior esquerdo.

Espessura do sulco temporal superior esquerdo

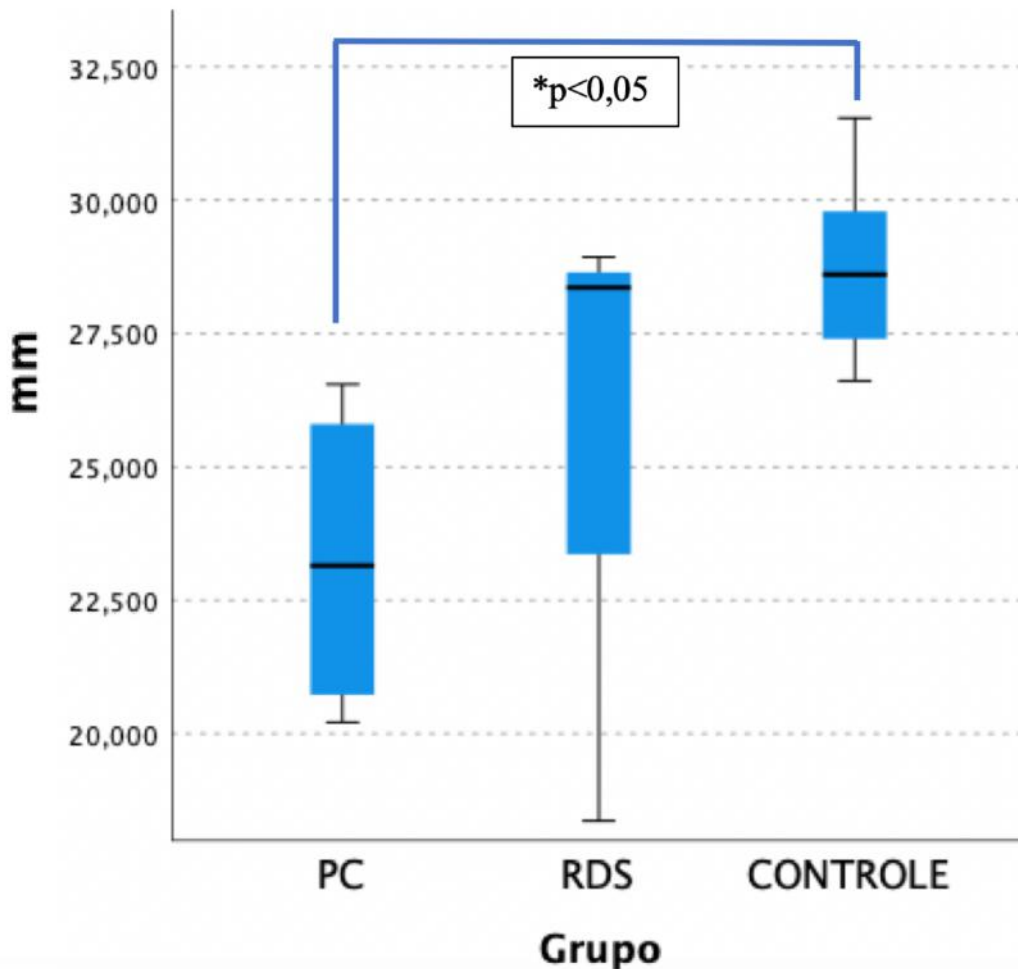
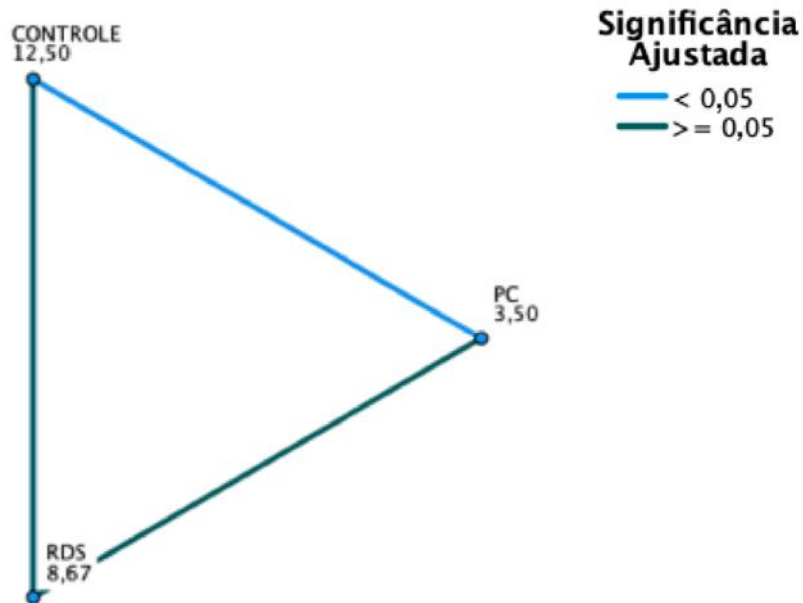


Gráfico 37 - No córtex da região dos arredores do sulco temporal superior do lado esquerdo das crianças do grupo PC evidenciou-se diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle, não se evidenciou diferença estatisticamente significativa entre as crianças do grupo RDS e as do grupo controle

Comparação pareada das espessuras córtex dos arredores do sulco temporal superior esquerdo



Cada ponto mostra o valor mediano encontrado em cada grupo

Gráfico 38 - Apresentação gráfica da comparação do córtex dos arredores do sulco temporal superior do lado esquerdo pareada entre os grupos. A linha azul evidencia diferença significativa e a verde a ausência de diferença significativa. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as crianças do grupo RDS e as do grupo controle, mas sim entre as do grupo controle em relação ao grupo PC

O mesmo padrão de correlação representados nos Gráficos 37 e 38 foi evidenciada em outras regiões corticais, como nos arredores do sulco temporal superior direito, córtex do cíngulo anterior caudal bilateral, córtex do cíngulo anterior caudal direito, cúneo esquerdo, córtex parietal inferior bilateral, córtex cingulado – istmo bilateral, giro lingual bilateral, córtex frontal orbital medial bilateral, giro temporal medial bilateral, lóbulo paracentral bilateral, *pars operculares* bilateral, *pars orbitalis* direita, *pars triangularis* bilateral, córtex pericalcarino direito, córtex pós-central esquerdo, córtex pré-central bilateral, pré-cúneo bilateral, córtex cingulado anterior rostral direito, giro frontal médio rostral bilateral, giro frontal superior bilateral, giro temporal superior bilateral, giro supramarginal bilateral, polo frontal bilateral, polo temporal esquerdo e córtex temporal transversal direito.

Para o córtex do cíngulo anterior caudal esquerdo, houve diferença estaticamente significativa entre as espessuras do córtex nas crianças dos grupos PC e RDS em relação às do grupo CONTROLE, mas não entre as dos grupos PC e RDS (Gráficos 39 e 40).

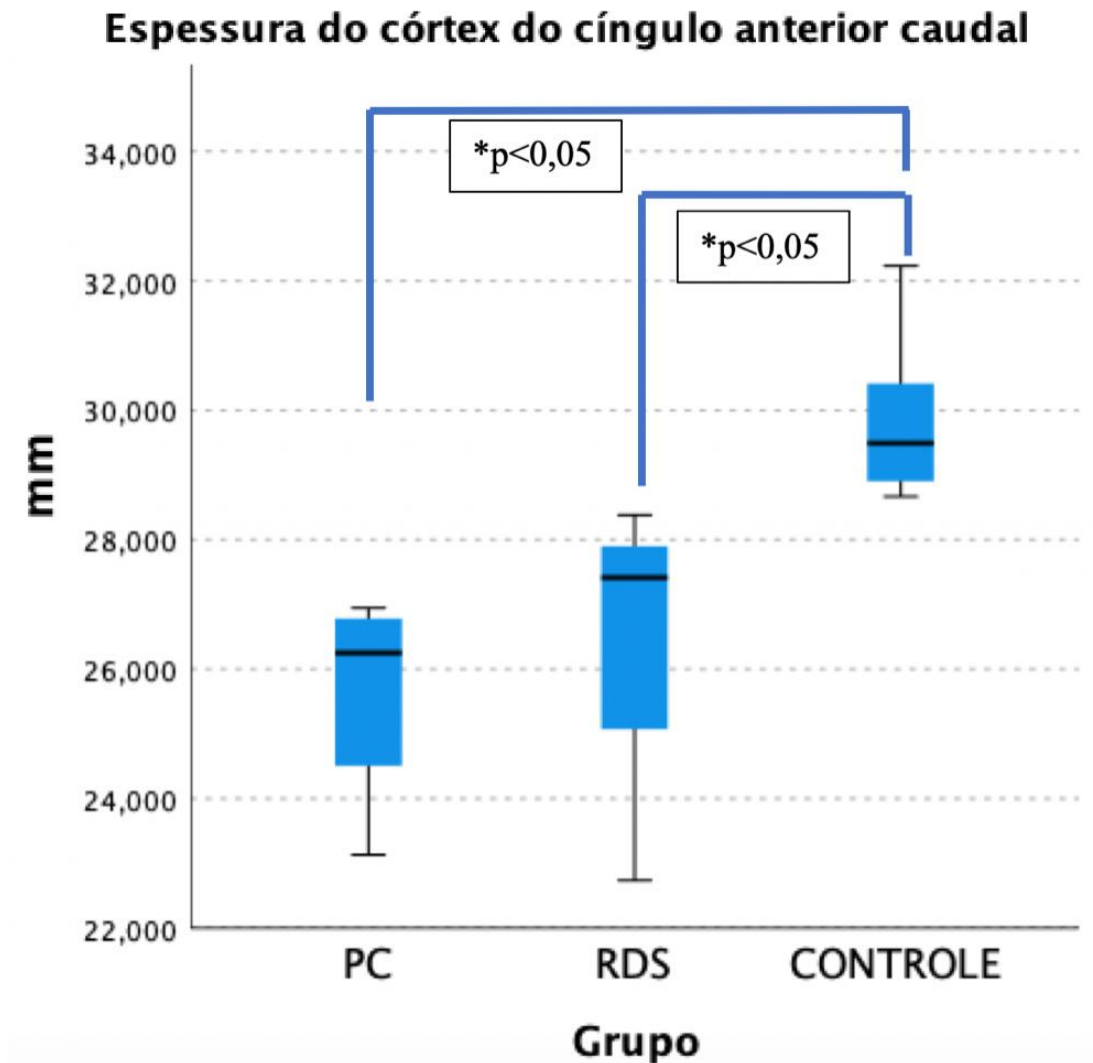


Gráfico 39 - Representação gráfica da comparação entre espessura do córtex do cíngulo anterior caudal esquerdo das crianças dos grupos PC, RDS e CONTROLE (em mm)

Comparação pareada da espessura do córtex do cíngulo anterior caudal esquerdo entre os grupos de estudo

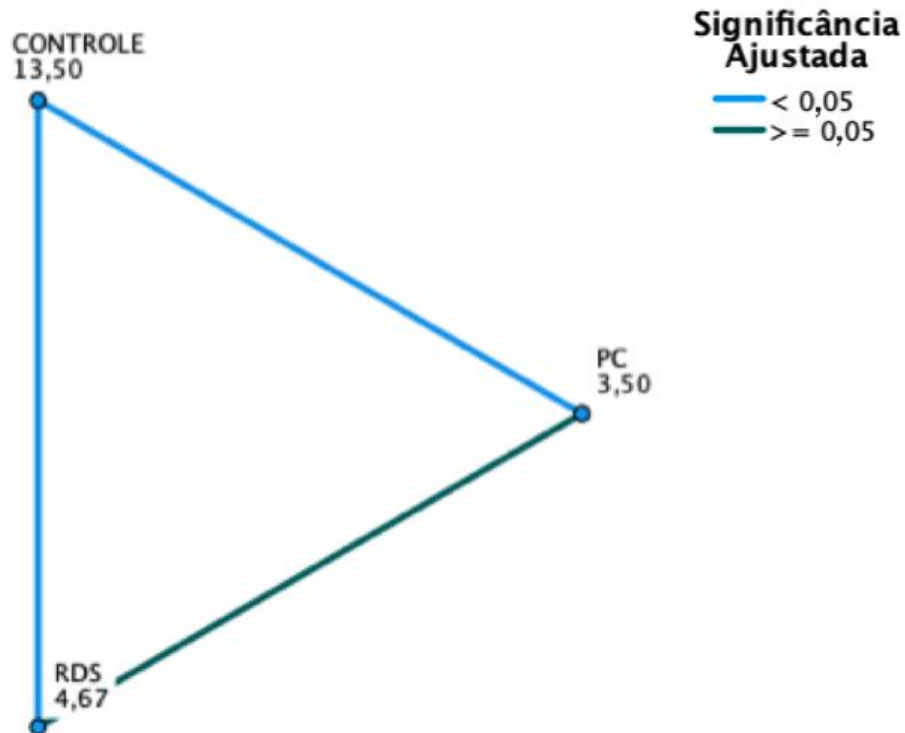


Gráfico 40 - Representação gráfica da comparação pareada da espessura do córtex do cíngulo anterior caudal esquerdo entre os grupos do estudo. A linha azul expressa diferença significativa e a verde a ausência de diferença significativa. Ocorreu diferença estatisticamente significativa entre as crianças dos grupos controle e RDS e controle e PC, mas não entre as dos grupos PC e RDS

O mesmo padrão foi observado no córtex cingulado posterior bilateral. Houve diferença estatisticamente significativa na avaliação do córtex entorrinal esquerdo entre as crianças do grupo RDS e do grupo controle, mas não entre as do grupo PC e do grupo controle (Gráficos 41 e 42).

Espessura do córtex entorrinal esquerdo

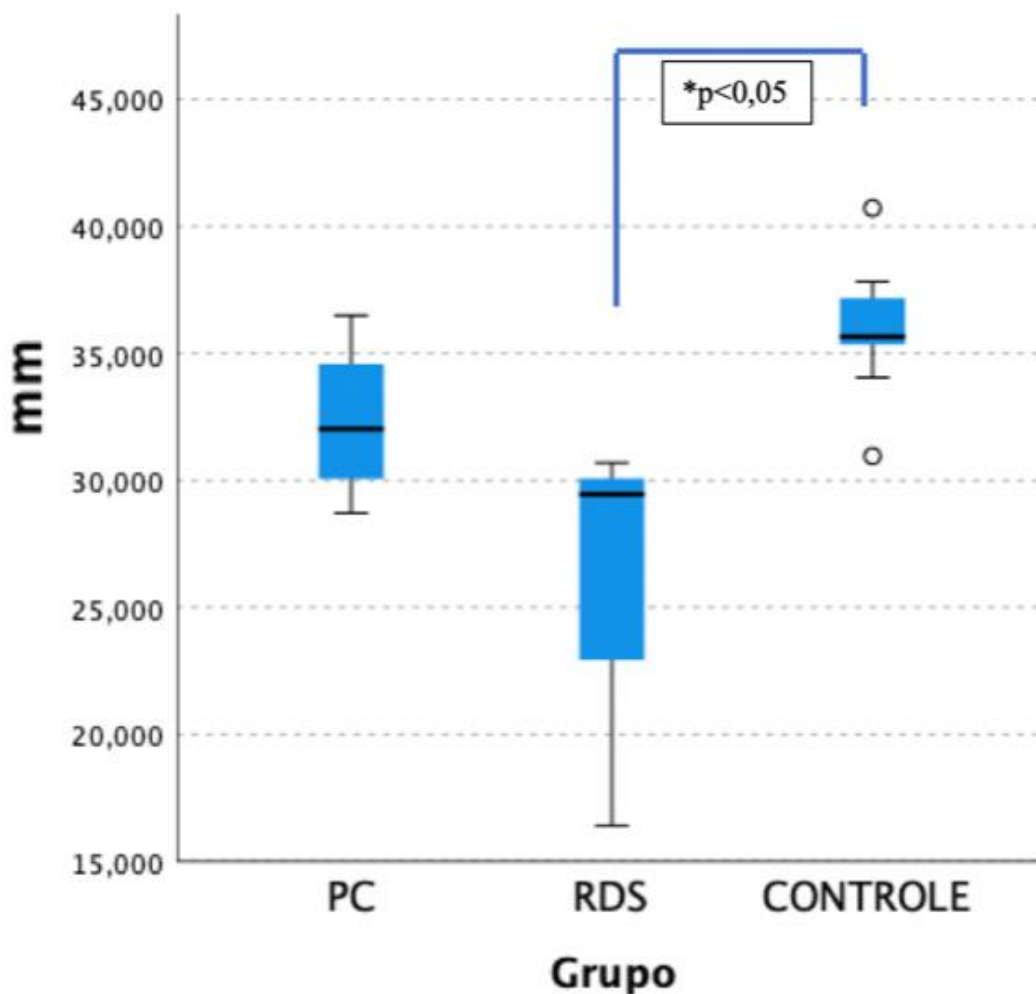


Gráfico 41 - Houve diferença estatisticamente significativa da espessura do córtex entorrinal esquerdo entre as crianças do grupo RDS em relação às do grupo CONTROLE, mas não entre as dos grupos PC e CONTROLE ou grupos PC e RDS

Comparação pareada da espessura do córtex entorrinal esquerdo entre os grupos de estudo

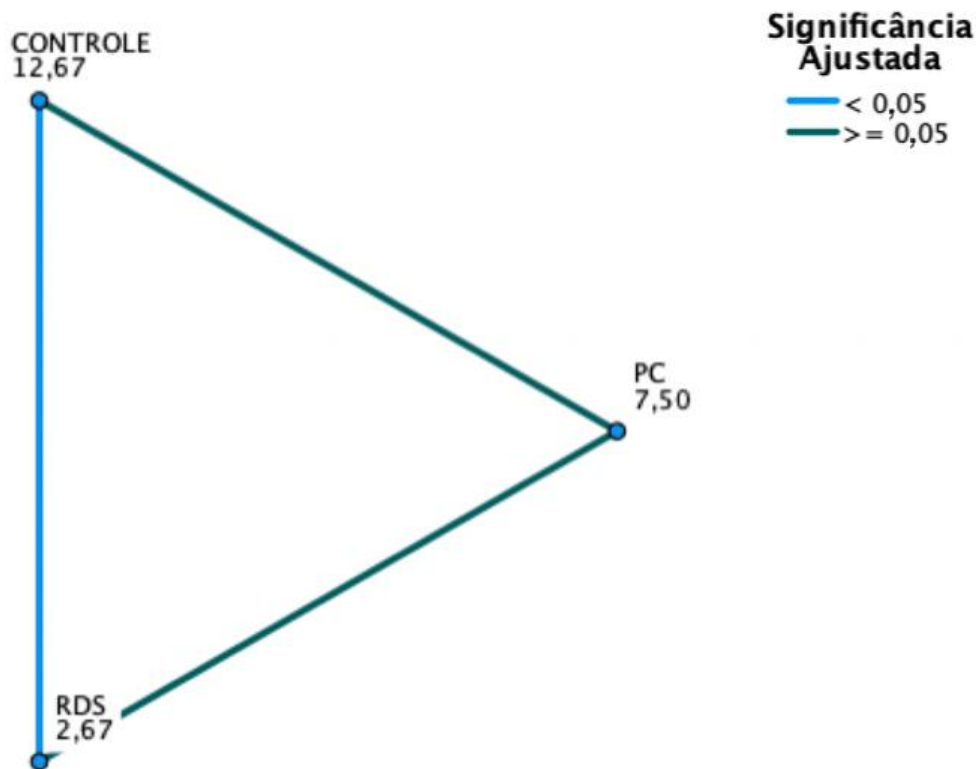


Gráfico 42 - Representação gráfica da comparação pareada da espessura do córtex entorrinal esquerdo entre os grupos do estudo. A linha azul expressa diferença significativa e a verde a ausência de diferença significativa. Ocorreu diferença estatisticamente significativa entre as crianças dos grupos controle e RDS, mas não entre controle e as do grupo PC e PC e RDS.

O mesmo padrão foi observado no córtex entorrinal direito. Nas crianças do grupo RDS a espessura do córtex entorrinal foi bilateralmente menor em relação ao grupo controle. O mesmo padrão foi observado de diferença estatística no córtex para-hipocampal bilateralmente, que foi menor nas crianças do grupo RDS em relação às do grupo controle, mas não em relação às crianças do grupo PC. O córtex pericalcarino esquerdo e o córtex cingulado anterior rostral esquerdo também apresentaram o mesmo modelo de diferença.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as crianças de nenhum dos grupos em relação ao giro fusiforme esquerdo (Gráfico 43).

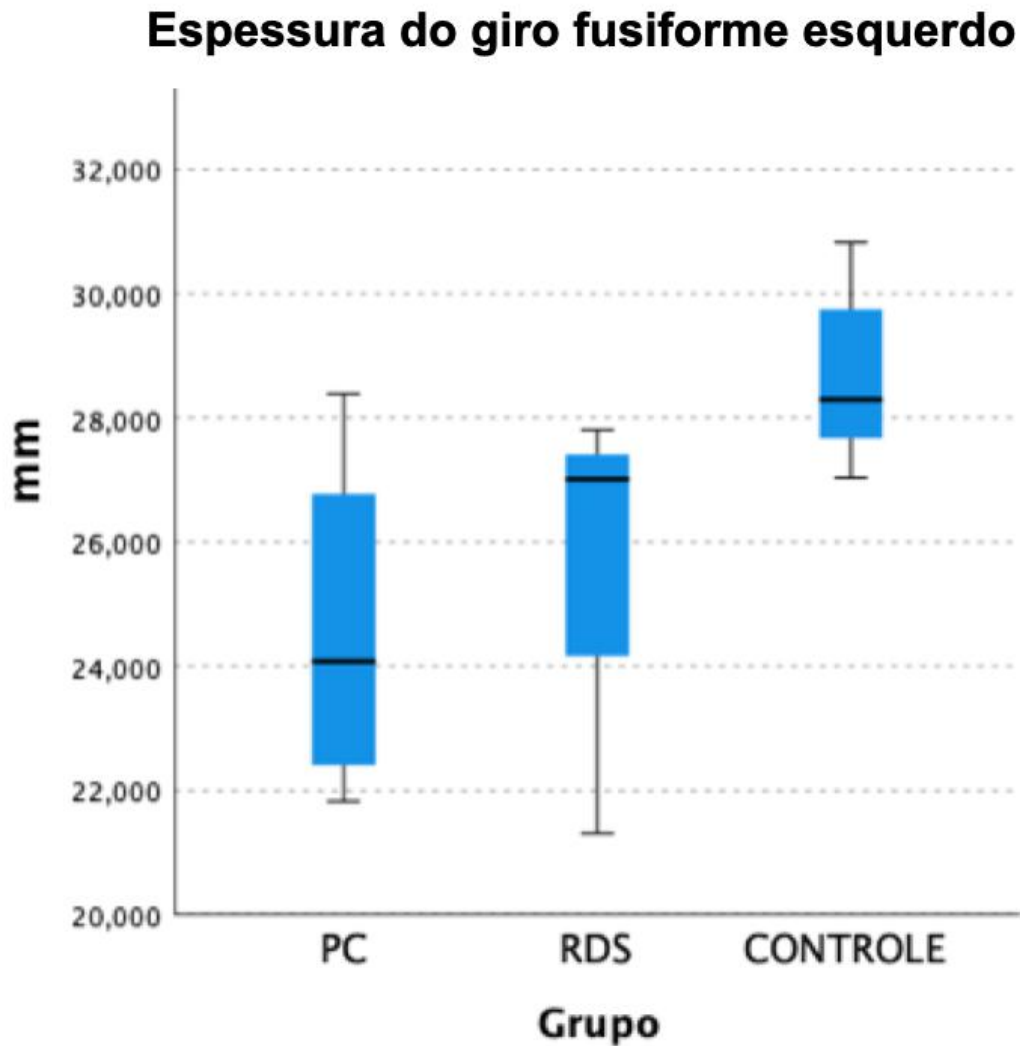


Gráfico 43 - Não houve uma diferença estatisticamente significativa quanto à espessura do giro fusiforme esquerdo entre os grupos, após ajuste pela correção de Bonferroni ($p=1,00$ para RDS x PC; $p=0,880$ para PC x CONTROLE e $p=0,171$ para RDS x CONTROLE). Sem a correção estatística, haveria uma diferença entre as crianças do grupo PC x CONTROLE ($p=0,029$), mas não entre as do grupo RDS e CONTROLE ($p=0,057$)

Não houve diferença estatística entre os grupos em relação ao giro fusiforme direito.

Nos Gráficos 44, 45, 46 e 47 ilustram-se as diferenças evidenciadas entre os giros pré e pós-central, respectivamente, áreas motora e sensitiva primárias, entre as crianças dos grupos PC, RDS e CONTROLE.

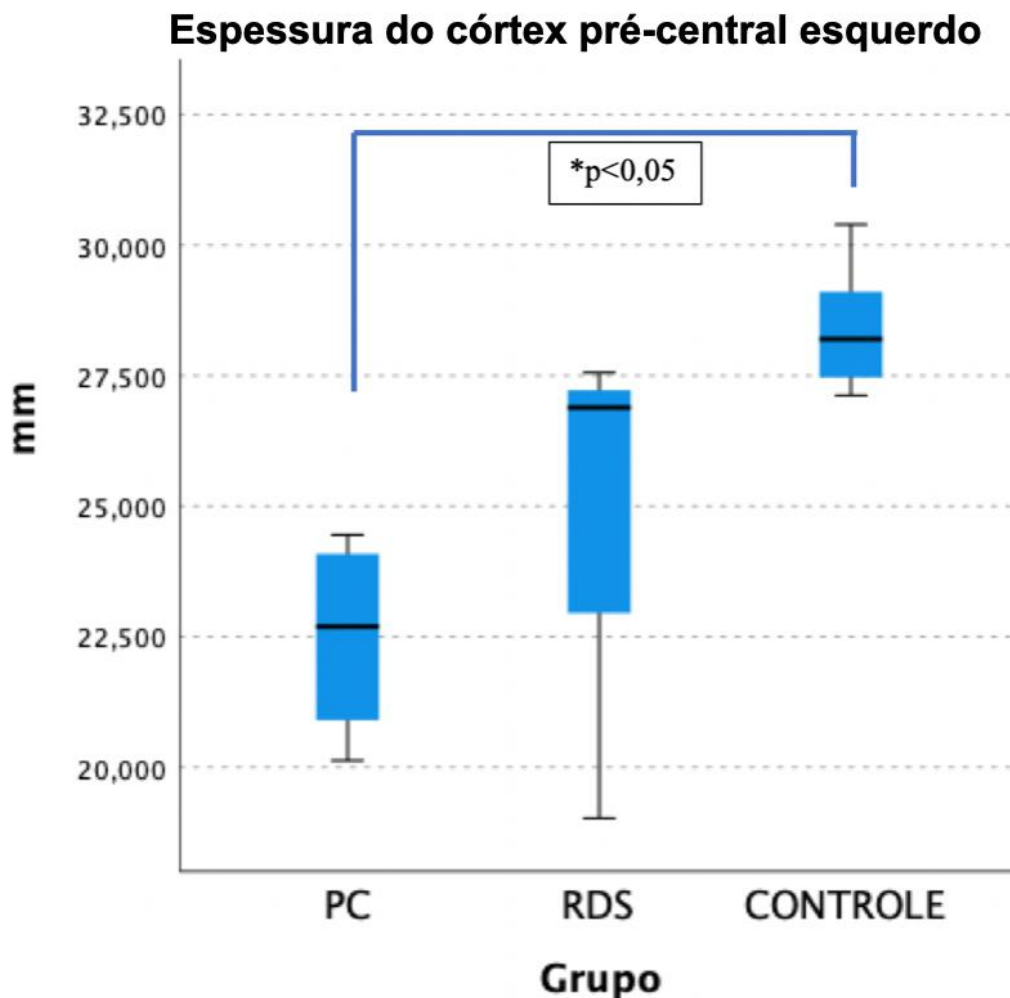


Gráfico 44 - Representação gráfica das diferenças das espessuras corticais entre as crianças dos grupos PC, RDS e CONTROLE. Houve diferença estatisticamente significativa entre as crianças dos grupos PC e CONTROLE ($p=0,008$), mas não entre as dos grupos RDS e CONTROLE ($p=0,110$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as crianças dos grupos RDS e PC ($p=1,000$)

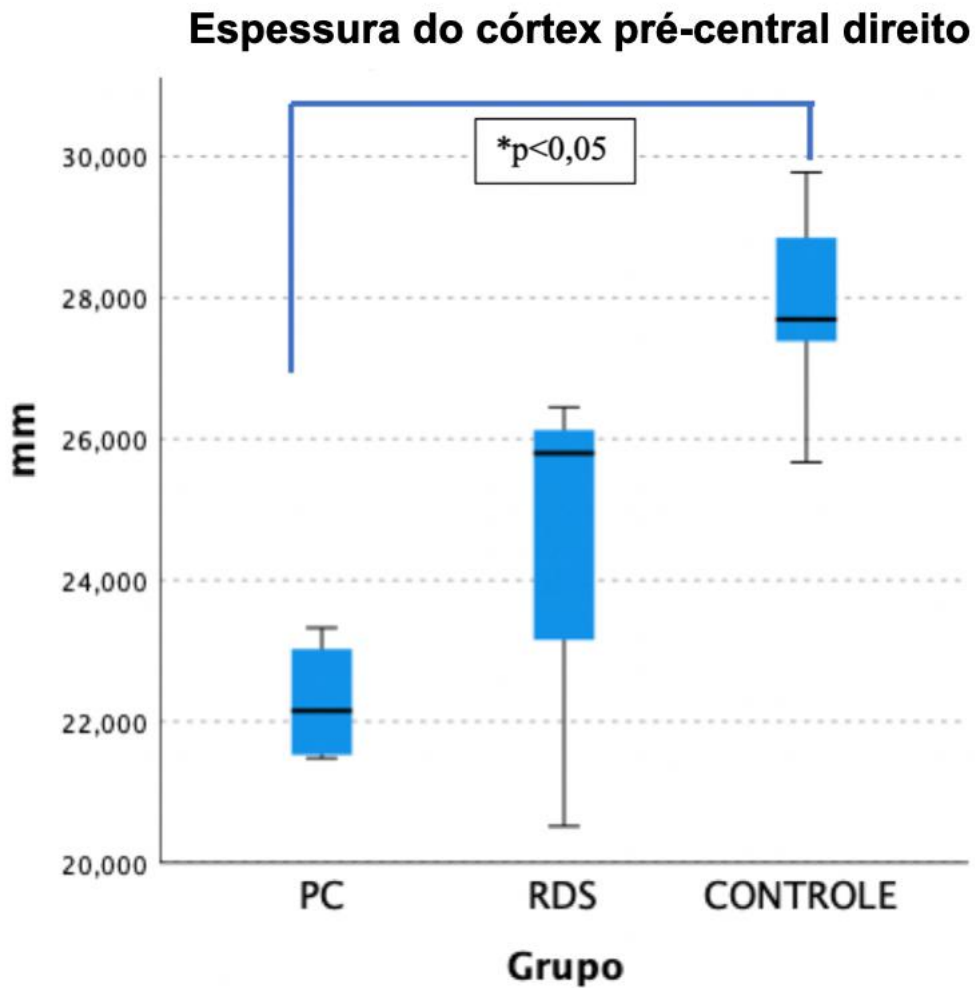


Gráfico 45 - Representação gráfica das diferenças de espessuras corticais entre as crianças dos grupos PC, RDS e CONTROLE. Houve diferença significativa entre as crianças dos grupos PC e CONTROLE ($p=0,007$), mas não entre as dos grupos RDS e CONTROLE ($p=0,083$) entre as dos grupos RDS e PC ($p=1,000$)

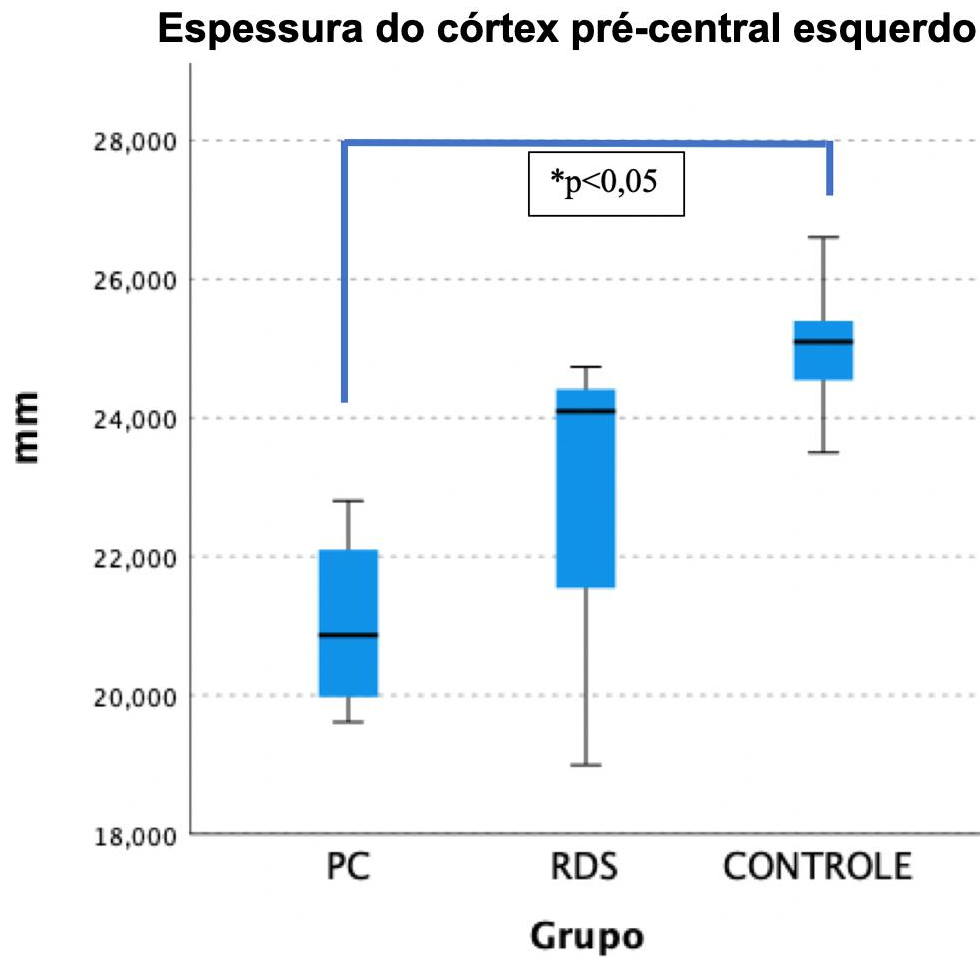


Gráfico 46 - Representação gráfica das espessuras do córtex pós-central esquerdo das crianças dos grupos PC, RDS e CONTROLE. Houve diferença estatisticamente significativa entre as crianças dos grupos PC e CONTROLE ($p=0,010$), mas não entre as dos grupos RDS e CONTROLE ($p=0,244$) e as dos grupos RDS e PC ($p=1,000$)

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as crianças dos grupos PC, RDS e CONTROLE nas espessuras do córtex pós-central lado direito ($p=0,272$; teste de Kruskal-Wallis) (Gráfico 47).

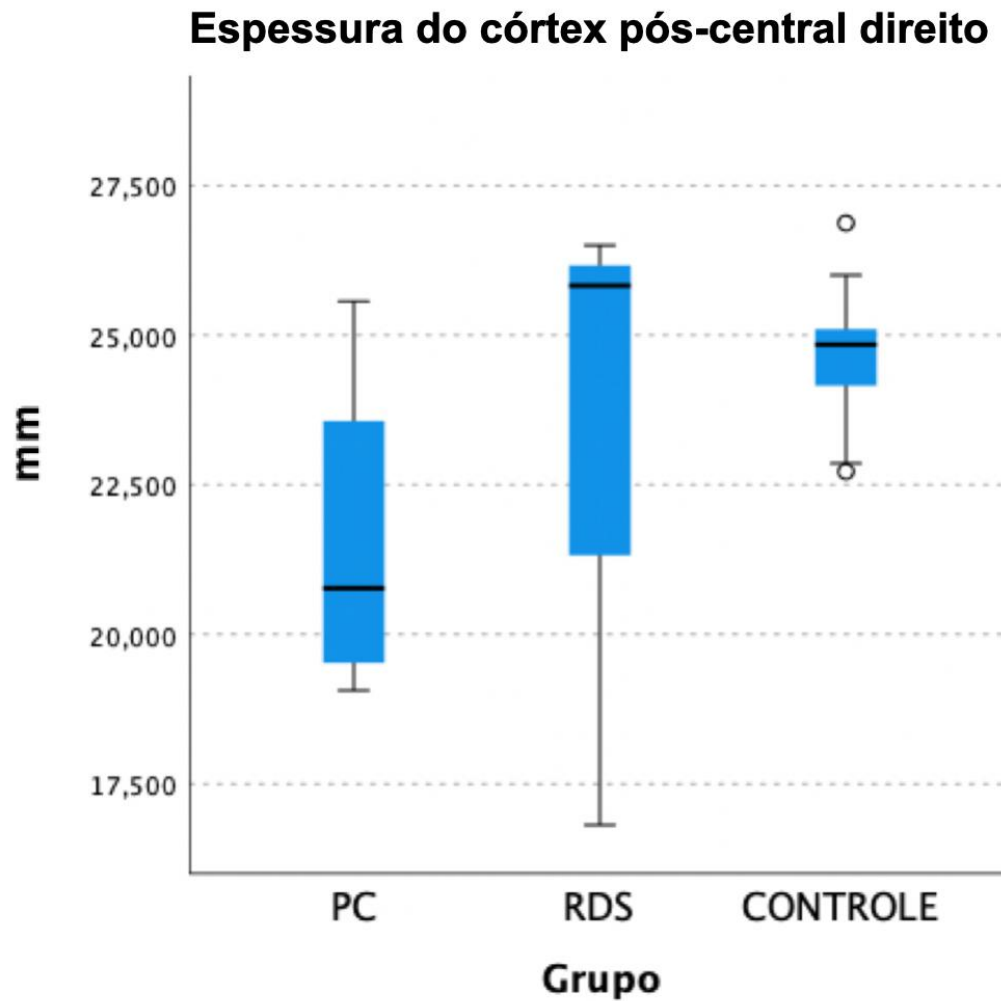


Gráfico 47 - Representação gráfica das medidas das espessuras do córtex pós-central lado direito

Na Figura 45 representam-se os exames da densidade cortical de três crianças, sendo uma de cada grupo. As diferenças apresentadas nos gráficos precedentes podem ser evidenciadas na comparação anatômica de cada região.

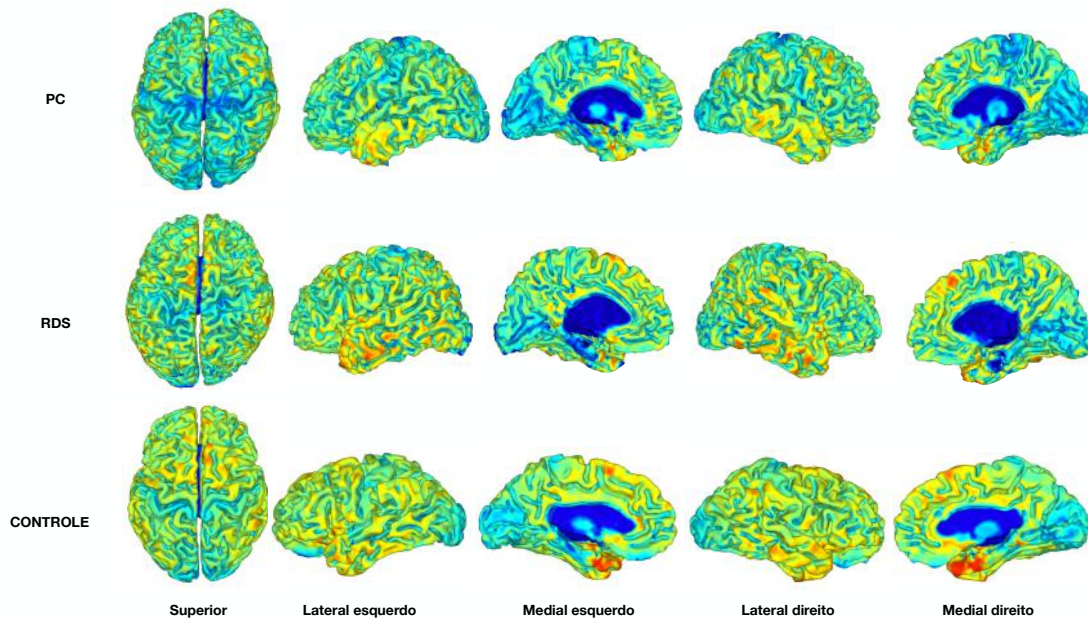


Figura 45 - Imagens do mapeamento da espessura cortical de uma criança do grupo PC, RDS e CONTROLE. Na primeira linha apresenta-se o mapeamento de criança do grupo PC (submetida ao melhor tratamento clínico), na segunda, de criança do grupo RDS (criança com PC que foi submetida à rizotomia dorsal seletiva) e na terceira, de criança do grupo controle

5.1.21 Análise de volumes corticais

Foi realizada análise da segmentação proposta por Park et al. ⁽¹⁴⁶⁾, de acordo com o mapa disponível na ferramenta CAT12 do SPM12, denominado de CoBrA, ou seja, de ferramenta incorporada do CoBrALab ⁽¹⁴⁵⁾. Na Tabela 10 apresenta-se as variáveis analisadas e a significância ajustada para cada segmento, conforme análise não-paramétrica de Kruskal-Wallis com correção de Bonferroni. A terminologia utilizada pelo Atlas CoBrALab está apresentada em Língua Portuguesa na Tabela 11.

Tabela 10 - Volumes corticais de acordo com a segmentação do Atlas CoBrALab

Variável analisada	Significância ^{a,b}	Variável analisada	Significância ^{a,b}
1 Sexo	,875	21 lSub	,033*
2 Idade	,842	22 lFor	,515
3 lStriatum	,056	23 ICA4	,105
4 lGloPal	,384	24 ICA2_3	,177
5 lTha	,039*	25 lStratum	,154
6 lAntCerebLI_II	,730	26 lFimbra	,749
7 lAntCerebLIII	,689	27 lMamBody	,179
8 lAntCerebLIV	,374	28 lAlveus	,195
9 lAntCerebLV	,293	29 rStriatum	,056
10 lSupPostCerebLVI	,546	30 rGloPal	,198
11 lSupPostCerebCI	,560	31 rTha	,004*
12 lSupPostCerebCII	,451	32 rAntCerebLI_II	,828
13 lSupPostCerebLVIIIB	,424	33 rAntCerebLIII	,995
14 lInfPostCerebLVIIIA	,541	34 rAntCerebLIV	,696
15 lInfPostCerebLVIIIB	,365	35 rAntCerebLV	,469
16 lInfPostCerebLIX	,336	36 rSupPostCerebLVI	,714
17 lInfPostCerebLX	,140	37 rSupPostCerebCI	,793
18 lAntCerebWM	,003*	38 rSupPostCerebCII	,422
19 lAmy	,087	39 rSupPostCerebLVIIIB	,239
20 IHCA1	,066	40 rInfPostCerebLVIIIA	,439

continua

continua

Variável analisada	Significância ^{a,b}	Variável analisada	Significância ^{a,b}
41 rInfPostCerebLVIII B	,275	48 rFor	,794
42 rInfPostCerebLIX	,336	49 rCA4	,128
43 rInfPostCerebLX	,325	50 rCA2_3	,306
44 rAntCerebWM	,004*	51 rStratum	,132
45 rAmy	,071	52 rFimbra	,914
46 rHCA1	,154	53 rMamBody	,043*
47 rSub	,034*	54 rAlveus	,195

continua

a. Nível de significância de 0,05 representado com * quando apresentou diferença significativa

b. É apresentada significância assintótica

Letra l: lado esquerdo

Letra r: lado direito

A Tabela 11 apresenta as terminologias utilizadas pelo Atlas CoBrALab com sua correspondência anatômica em Língua Portuguesa

Tabela 11 - Terminologias utilizadas pelo Atlas CoBrALab com sua correspondência anatômica em Língua Portuguesa

Terminologia do Atlas CoBrALab	Região anatômica em Língua Portuguesa
Striatum	Estriado
GloPal	Globo pálido
Tha	Tálamo
AntCerebLI_II	Lóbulo anterior do cerebelo I e II
AntCerebLIII	Lóbulo anterior do cerebelo III
AntCerebLIV	- Lóbulo anterior do cerebelo IV
AntCerebLV	Lóbulo anterior do cerebelo V
SupPostCerebLVI	Lóbulo supero-posterior do cerebelo VI
SupPostCerebCI	Lóbulo supero-posterior do cerebelo I
SupPostCerebCII	Lóbulo supero-posterior do cerebelo II
SupPostCerebLVIIIB	Lóbulo supero-posterior do cerebelo VIIIB
InfPostCerebLIX	Lóbulo ífero-posterior do cerebelo IX
InfPostCerebLX	Lóbulo ífero-posterior do cerebelo X
AntCerebWM	Substância branca do cerebelo anterior
Amy	Amígdala
HCA1	Hipocampo área CA1
Sub	Subículo
For	Fornix
CA4	Hipocampo – área CA4
CA2_3	Hipocampo – áreas CA2 e CA3
Stratum	<i>Stratum</i>
Fimbra	Fimbria do cerebelo
MamBody	Corpos mamilares
Alveus	<i>Alveus</i>
Striatum	Núcleo Estriado
GloPal	Globo pálido
Tha	Tálamo
AntCerebLI_II	Lóbulo anterior do cerebelo I e II
AntCerebLIII	Lóbulo anterior do cerebelo III
AntCerebLIV	Lóbulo anterior do cerebelo IV
AntCerebLV	Lóbulo anterior do cerebelo V
SupPostCerebLVI	Lóbulo supero-posterior do cerebelo VI
SupPostCerebCI	Lóbulo supero-posterior do cerebelo I
SupPostCerebCII	Lóbulo supero-posterior do cerebelo II
SupPostCerebLVIIIB	Lóbulo supero-posterior do cerebelo VIIIB

continua

Tabela 11 - Terminologias utilizadas pelo Atlas CoBrALab com sua correspondência anatômica em Língua Portuguesa (conclusão)

Terminologia do Atlas CoBrALab	Região anatômica em Língua Portuguesa
InfPostCerebLIX	Lóbulo ífero-posterior do cerebelo IX
InfPostCerebLX	Lóbulo ífero-posterior do cerebelo X
AntCerebWM	Substância branca do cerebelo anterior
Amy	Amígdala
HCA1	Hipocampo área CA1
Sub	Subículo
For	Fornix
CA4	Hipocampo – área CA4
CA2_3	Hipocampo – áreas CA2 e CA3
Stratum	Stratum
Fimbra	Fimbria do cerebelo
MamBody	Corpos mamilares

Ocorreram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos entre os volumes corticais das seguintes estruturas analisadas na segmentação: tálamo bilateral, substância branca do cerebelo anterior bilateral, subículo bilateral e corpos mamilares à direita. Nos Gráficos 48, 49, 50, 51 e 52 representa-se as comparações entre as regiões onde ocorreram diferenças estatisticamente significativas.

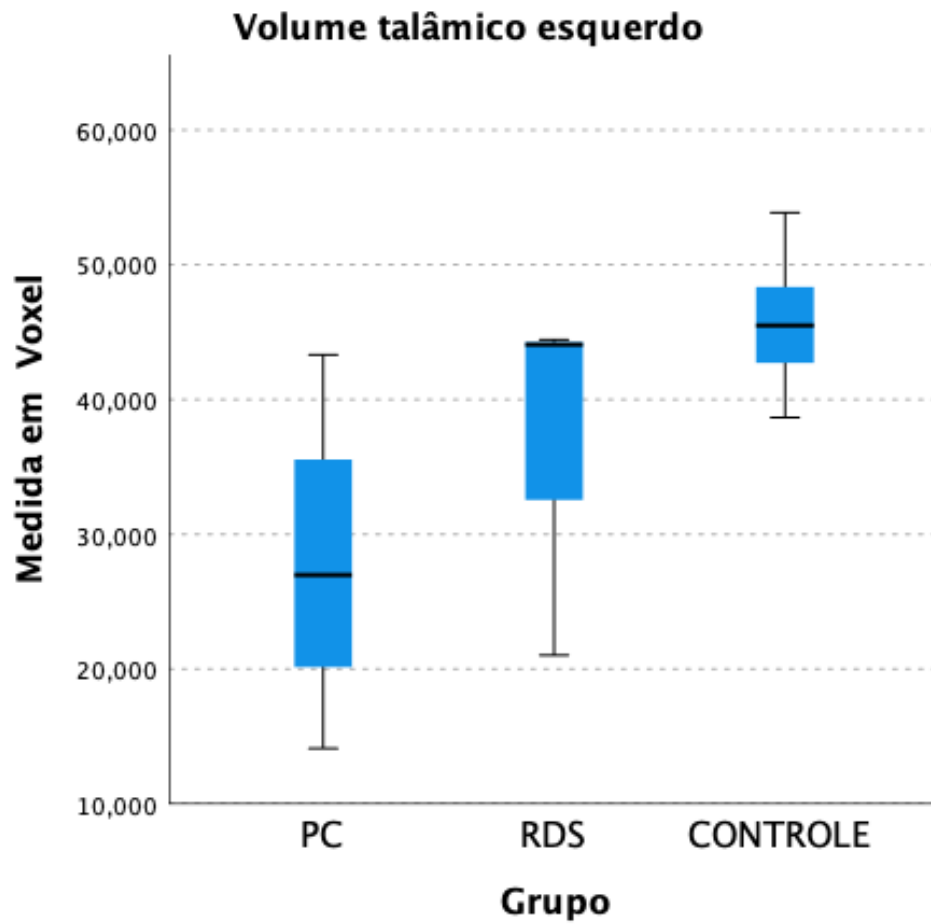


Gráfico 48 - Representação gráfica das diferenças na morfometria guiada por Voxels (VGM) do tálamo esquerdo entre os 3 grupos do estudo

Comparação pareada entre os VGMs do tálamo esquerdo entre os grupos do estudo

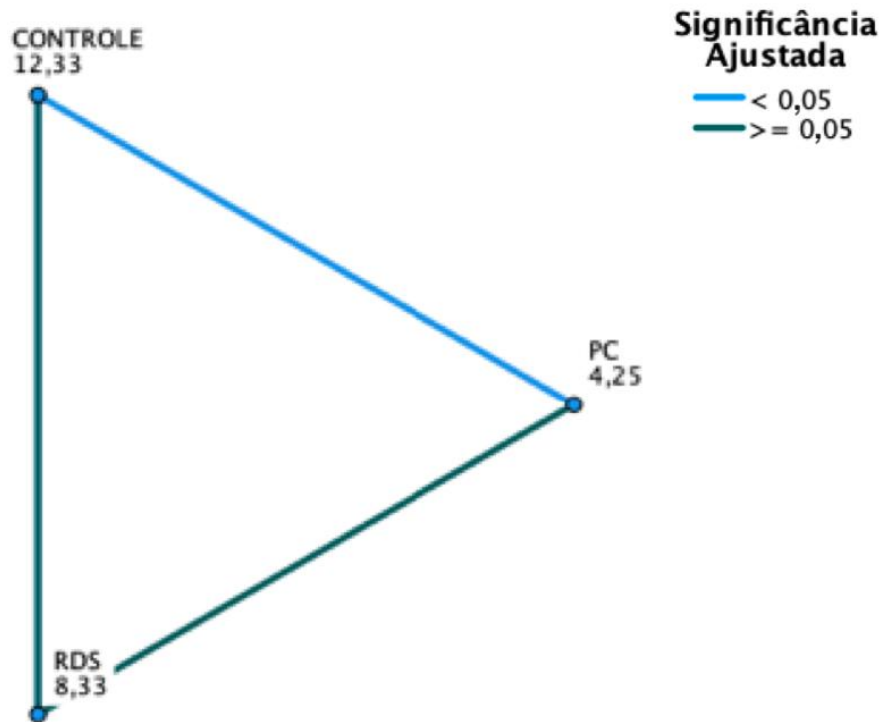


Gráfico 49 - Representação gráfica da comparação pareada do volume talâmico esquerdo nas crianças avaliadas. A linha azul refere-se à existência de diferença estatisticamente significativa entre as crianças dos grupos PC x CONTROLE e na linha verde a ausência de diferença estatisticamente significativa, entre as crianças dos grupos PC x RDS e RDS x CONTROLE

Houve diferença estatisticamente significativa na VGM do tálamo direito entre as crianças dos grupos PC e CONTROLE, mas não entre os demais (Gráfico 50). Foi evidenciado padrão de diferença intergrupos similar para o subículo bilateral e para os corpos mamilares do lado direito.

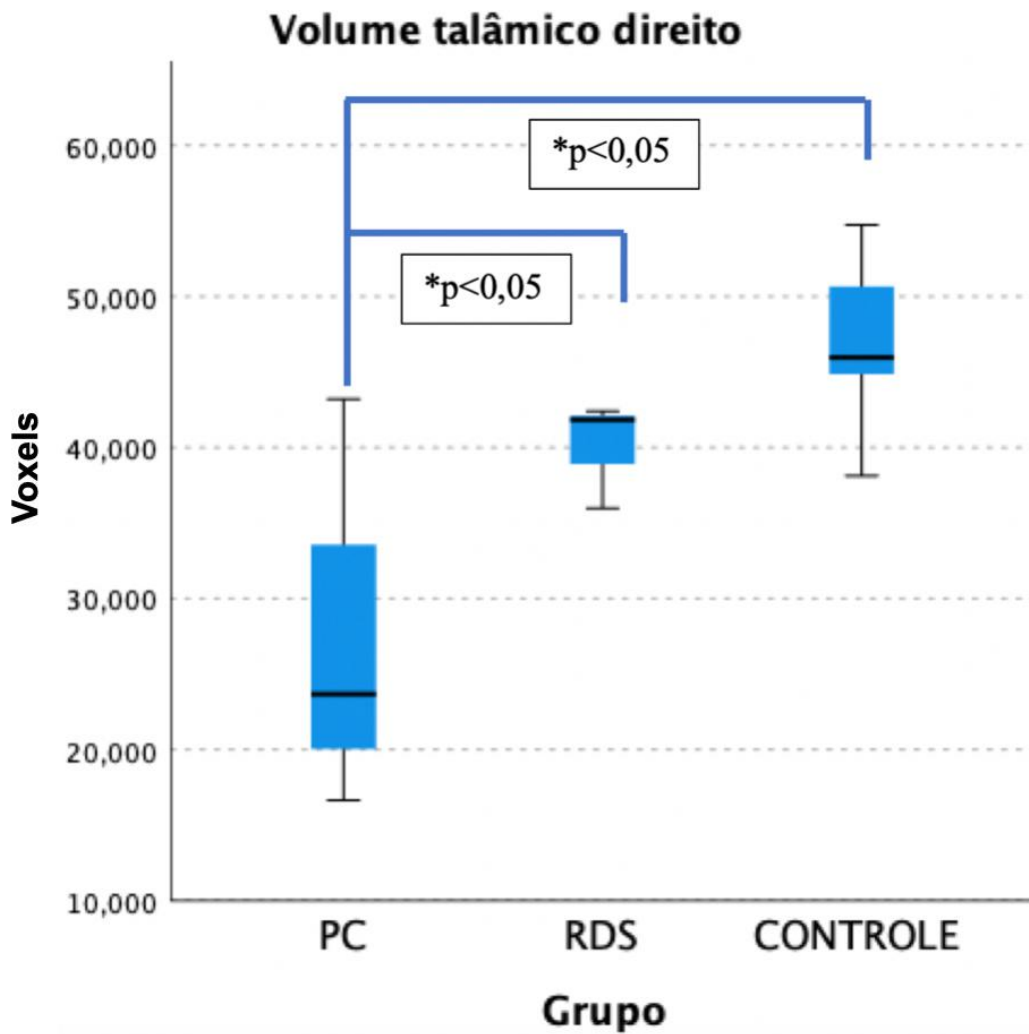


Gráfico 50 - Representação gráfica das medidas morfométricas do tálamo direito guiada por Voxels (VGM) entre os três grupos analisados

Os volumes da substância branca cerebelar foram maiores nas crianças dos grupos PC e RDS em relação às do grupo CONTROLE (Gráfico 51).

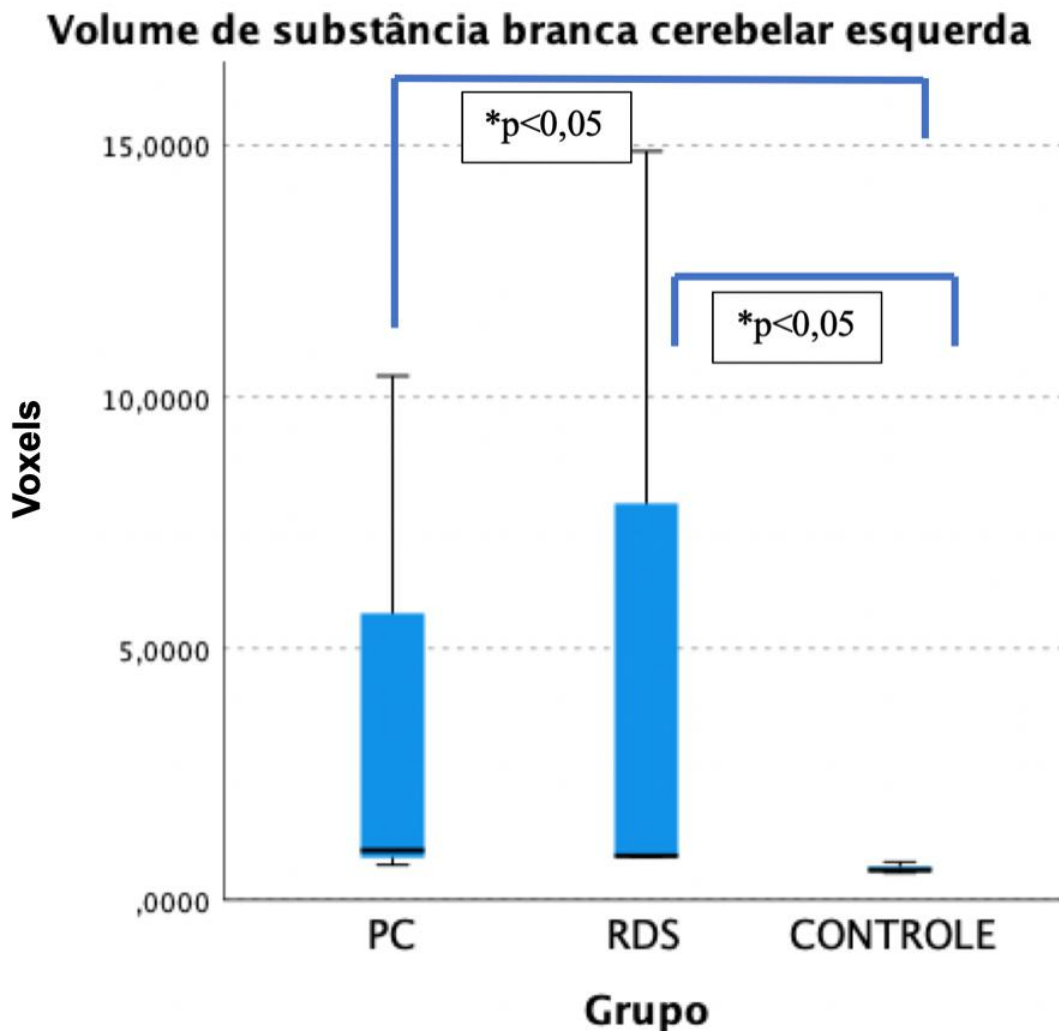


Gráfico 51 - Representação gráfica dos volumes da substância branca cerebelar esquerda nos grupos PC, RDS e CONTROLE

Os volumes da substância branca da região anterior do cerebelo foram maiores nas crianças dos grupos PC e RDS em relação as do grupo controle, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre eles (Gráfico 52).

Comparação pareada entre os VGMs da substância branca do cerebelo esquerdo entre os grupos do estudo

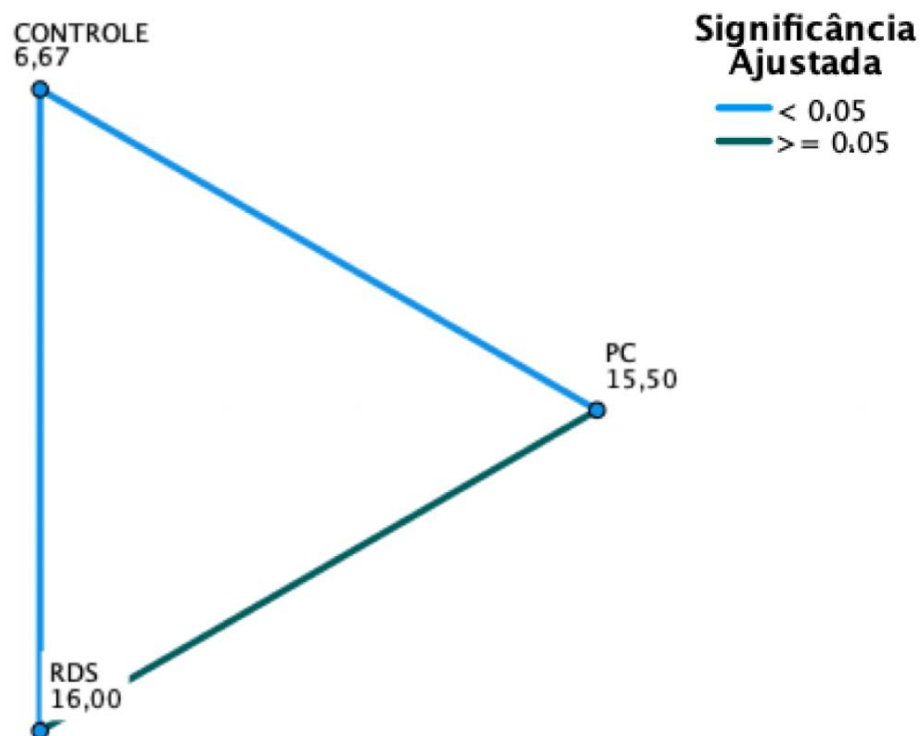


Gráfico 52 - Representação gráfica dos volumes da substância branca do cerebelo. A sinalização com a linha azul indica diferença estatisticamente significativa entre as crianças dos grupos PC x CONTROLE e RDS x CONTROLE. A sinalização com linha verde indica ausência de diferença estatisticamente significativa entre as crianças dos grupos PC x RDS

O mesmo padrão de diferença também foi encontrado na substância branca cerebelar anterior direita.

Utilizando a análise do VGM com segmentação baseada no atlas *Neuromorphometrics*, gerou-se a Tabela 12 onde se apresenta cada região segmentada e o grau de significância entre os grupos.

Tabela 12 - Valores do VGM baseados na segmentação do atlas *Neuromorphometrics*

	Variável analisada	Sig. ^{a,b}
1	Sexo	,875
2	Idade	,842
3	Terceiro Ventrículo	,016*
4	Quarto Ventrículo	,991
5	Núcleo Accumbens Direito	,025*
6	Núcleo Accumbens Esquerdo	,043*
7	Amígdala direita	,089
8	Amígdala Esquerda	,089
9	Tronco cerebral	,006*
10	Cauda direita	,082
11	Esquerda Caudada	,077
12	Parte Externa do Cerebelo Direito	,591
13	Cerebelo Esquerdo Externo	,479
14	Substância Branca do Cerebelo Direito	,007*
15	Substância Branca do Cerebelo Esquerdo	,014*
16	Substância Branca Cerebral Direita	,193
17	Substância Branca Cerebral Esquerda	,113
18	líquido cefalorraquidiano	,797
19	hipocampo direito	,108
20	hipocampo esquerdo	,085
21	Ventrículo lateral inferior direito	,054
22	Ventrículo lateral inferior esquerdo	,097
23	Ventrículo Lateral Direito	,089
24	Ventrículo Lateral Esquerdo	,177
25	Globo Pálido Direito	,198
26	Globo Pálido Esquerdo	,481
27	Putamen direito	,026*
28	Putamen esquerdo	,056
29	Tálamo Direito	,005*
30	Tálamo Esquerdo	,052
31	Diencefalo Ventral Direito	,129
32	Diencefalo Ventral Esquerdo	,521

continua

Tabela 12 - Valores de VGM baseados na segmentação por *Neuromorphometrics* (continuação)

	Variável analisada	Sig. ^{a,b}
33	Vasos sanguíneos à direita	1,000
34	Vasos sanguíneos à esquerdo	1,000
35	Quiasma óptico	,955
36	Lóbulos do Vermis Cerebelar IV	,656
37	Lóbulos do Vermis Cerebelar VI-VII	,474
38	Lóbulos do Vermis Cerebelar VIII-X	,456
39	Prosencéfalo Basal Esquerdo	,400
40	Prosencéfalo Basal Direito	,168
41	Giro cingulado anterior direito	,161
42	Giro cingulado anterior esquerdo	,163
43	Insula anterior direita	,134
44	Insula anterior esquerda	,232
45	Giro orbital anterior direito	,205
46	Giro orbital anterior esquerdo	,174
47	Giro Angular Direito	,043*
48	Giro Angular Esquerdo	,174
49	Córtex calcarino direito	,414
50	Córtex calcarino esquerdo	,714
51	Opérculo central direito	,072
52	Opérculo central esquerdo	,082
53	Cuneus direito	,163
54	Cuneus esquerdo	,223
55	Área entorrinal direita	,105
56	Área entorrinal esquerda	,068
57	Opérculo frontal direito	,018*
58	Opérculo frontal esquerdo	,083
59	Polo frontal direito	,107
60	Polo frontal esquerdo	,050
61	Giro fusiforme direito	,269
62	Giro fusiforme esquerdo	,239
63	Giro reto direito	,345
64	Giro reto esquerdo	,639
65	Giro occipital inferior direito	,081
66	Giro occipital inferior esquerdo	,299
67	Giro temporal inferior direito	,164
68	Giro temporal inferior esquerdo	,183
69	Giro lingual direito	,572
70	Giro lingual esquerdo	,481

continua

Tabela 12 - Valores de VGM baseados na segmentação por *Neuromorphometrics* (continuação)

	Variável analisada	Sig. ^{a,b}
71	Giro orbital lateral direito	,275
72	Giro orbital lateral esquerdo	,110
73	Giro cingulado médio direito	,156
74	Giro cingulado médio esquerdo	,010*
75	Córtex frontal medial direito	,177
76	Córtex frontal medial esquerdo	,083
77	Giro frontal médio direito	,198
78	Giro frontal médio esquerdo	,356
79	Giro occipital médio direito	,177
80	Giro occipital médio esquerdo	,122
81	Giro orbital medial direito	,154
82	Giro orbital medial esquerdo	,355
83	Segmento medial do giro pós-central direito	,054
84	Segmento medial do giro pós-central esquerdo	,205
85	Segmento medial do giro pré-central direito	,056
86	Segmento medial do giro pré-central esquerdo	,323
87	Segmento medial do giro frontal superior direito	,145
88	Segmento medial do giro frontal superior esquerdo	,558
89	Giro temporal médio direito	,132
90	Giro temporal médio esquerdo	,154
91	Polo occipital direito	,333
92	Polo occipital esquerdo	,863
93	Giro fusiforme occipital direito	,122
94	Giro fusiforme occipital esquerdo	,529
95	Parte opercular direita do giro frontal inferior	,479
96	Parte opercular esquerda do giro frontal inferior	,182
97	Parte orbital direita do giro frontal inferior	,323
98	Parte orbital esquerda do giro frontal inferior	,083
99	Giro cingulado posterior direito	,163
100	Giro cingulado posterior esquerdo	,191
101	Precúneo direito	,110
102	Precúneo esquerdo	,191
103	Giro para-hipocampal direito	,233
104	Giro para-hipocampal esquerdo	,110
105	Insula posterior direita	,100
106	Insula posterior esquerda	,216
107	Opérculo parietal direito	,098
108	Opérculo parietal esquerdo	,292
109	Giro pós-central direito	,066

Tabela 12 - Valores de VGM baseados na segmentação por *Neuromorphometrics* (conclusão)

	Variável analisada	Sig. ^{a,b}
110	Giro pós-central esquerdo	,089
111	Giro orbital posterior direito	,515
112	Giro orbital posterior esquerdo	,205
113	Plano polar direito	,174
114	Plano polar esquerdo	,119
115	Giro pré-central direito	,073
116	Giro pré-central esquerdo	,375
117	Plano temporal direito	,089
118	Plano temporal esquerdo	,367
119	Área subcalosa direita	,088
120	Área subcalosa esquerda	,323
121	Giro frontal superior direito	,014*
122	Giro frontal superior esquerdo	,248
123	Córtex motor suplementar direito	,109
124	Córtex motor suplementar esquerdo	,481
125	Giro supramarginal direito	,032*
126	Giro supramarginal esquerdo	,053
127	Giro occipital superior direito	,059
128	Giro occipital superior esquerdo	,132
129	Lóbulo parietal superior direito	,098
130	Lóbulo parietal superior esquerdo	,041*
131	Giro temporal superior direito	,041*
132	Giro temporal superior esquerdo	,095
133	Polo temporal direito	,195
134	Polo temporal esquerdo	,154
135	Pars triangularis do giro frontal inferior direito	,174
136	Pars triangularis do giro frontal inferior esquerdo	,071
137	Giro temporal transversal direito	,095
138	Giro temporal transversal esquerdo	,372

a. Nível de significância é ,050. São representados com * os locais onde ocorreram diferença estatisticamente significativa

b. É exibida a significância assintótica

De acordo com a Tabela 12, ocorreram diferenças estatisticamente significativas dos VGMs conforme o atlas *Neuromorphometrics* ⁽¹⁴⁹⁾ no terceiro ventrículo, núcleo acumbens bilateralmente, tronco encefálico, substância branca do cerebelo bilateralmente, putâmen direito, tálamo direito, opérculo frontal direito, giro cingulado médio esquerdo, giro frontal superior direito, giro supramarginal direito, lóbulo parietal superior esquerdo e giro temporal superior direito.

Houve diferença estatisticamente significativa com a aplicação de ambos os métodos (segmentação de acordo com o atlas do CoBrALab e com o Atlas *Neuromorphometrics*) no tálamo direito. Com o CoBrALab houve diferença no tálamo bilateralmente e com o *Neuromorphometrics* apenas no lado direito. Na substância branca bilateral do cerebelo ocorreu também diferenças significativas com os dois métodos de segmentação.

Nos Gráficos de 53 a 63 representam-se as diferenças entre os grupos de estudo. O volume do terceiro ventrículo nas crianças do grupo RDS foi menor de acordo com o VGM em relação aos do grupo CONTROLE ($p=0,019$). Não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre os valores do terceiro ventrículo das crianças dos grupos RDS x PC ($p=0,711$) e entre as dos grupos PC x CONTROLE ($p=0,711$); (Gráfico 53).

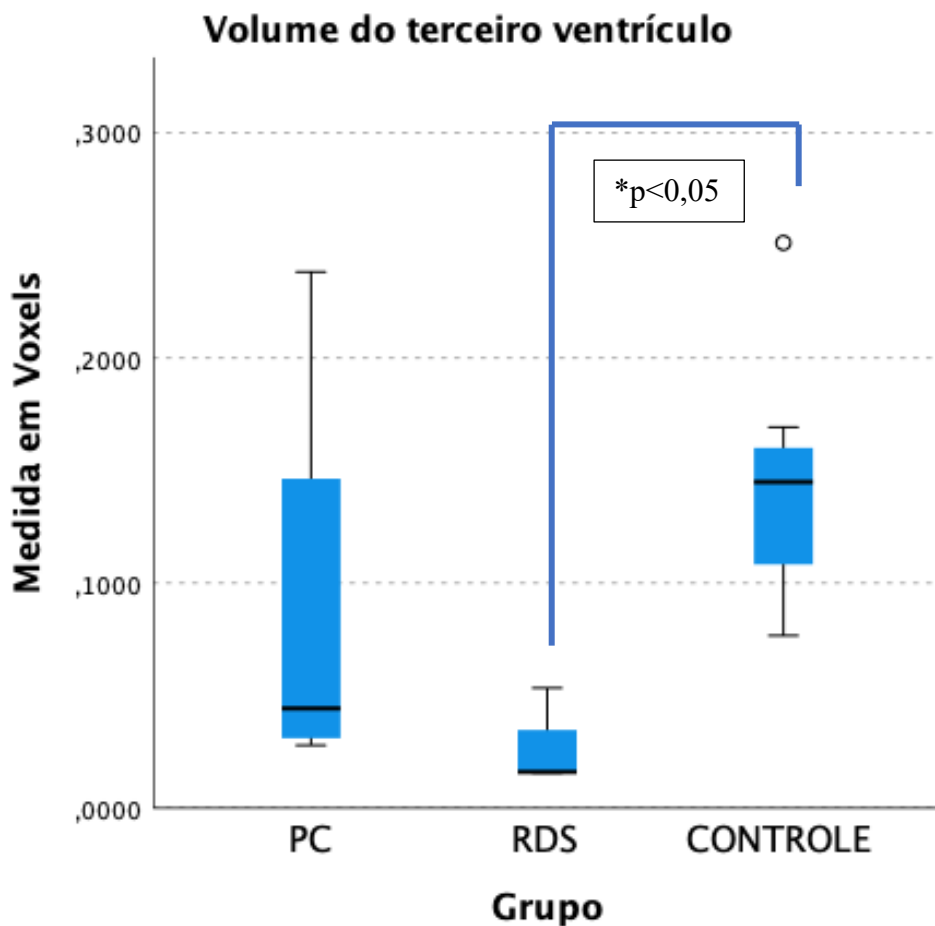


Gráfico 53 - Representação artística das médias dos volumes do terceiro ventrículo em voxels das crianças dos grupos PC, RDS e CONTROLE

O volume do núcleo acumbens direito das crianças do grupo CONTROLE foi superior, diferença estatisticamente significativa em relação às crianças do grupo PC ($p=0,031$), mas não em relação às crianças do grupo RDS ($p=0,085$); (Gráfico 54). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as crianças dos grupos PC x CONTROLE ($p=0,051$) em relação ao volume do núcleo acumbens do lado esquerdo.

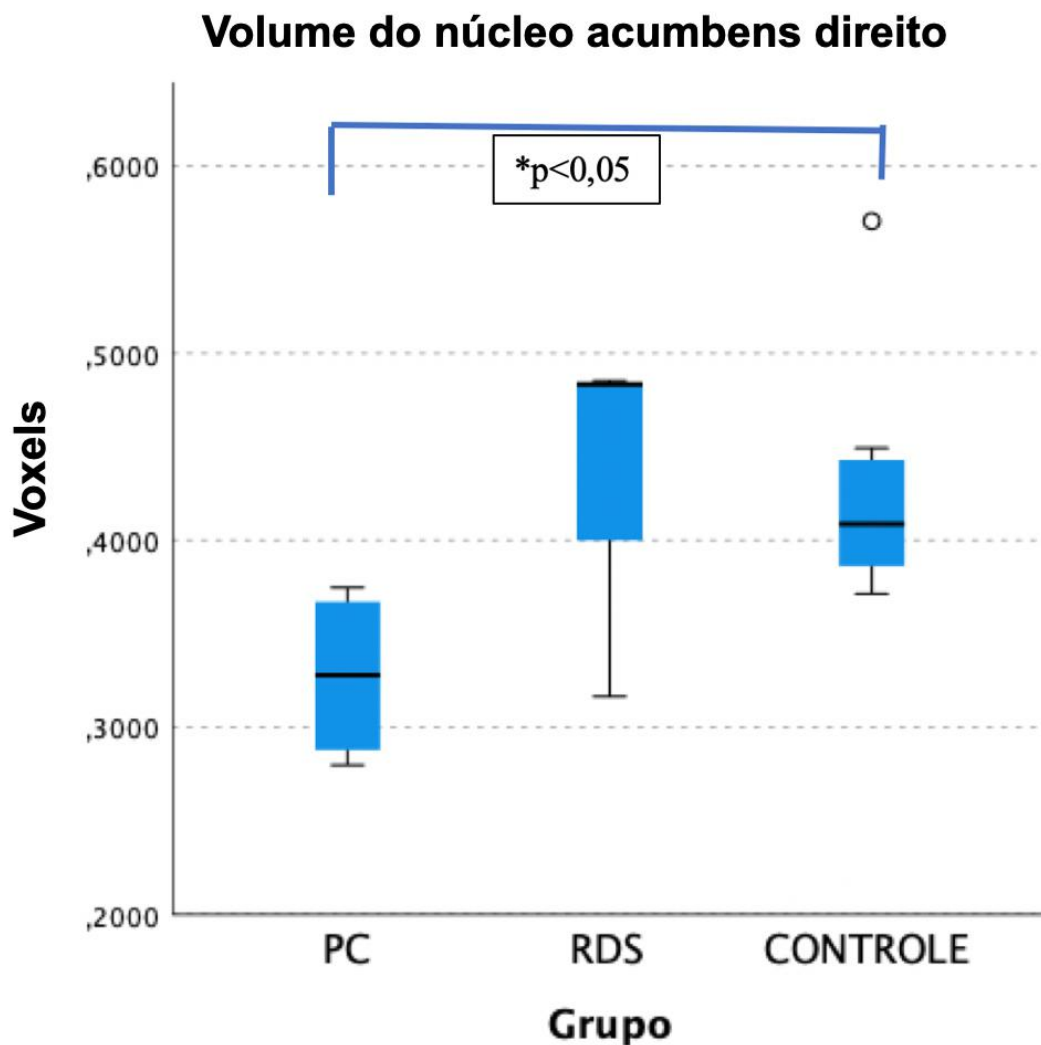


Gráfico 54 - Representação gráfica dos VGM do núcleo acumbens direito nas crianças dos três grupos de estudo

O VGM do tronco encefálico das crianças dos grupos PC ($p=0,036$) e RDS ($p=0,035$) foi maior em relação aos do grupo CONTROLE, sendo as diferenças estatisticamente significativas. Não houve diferença entre as crianças dos grupos RDS e PC ($p=1,00$). (Gráfico 55).

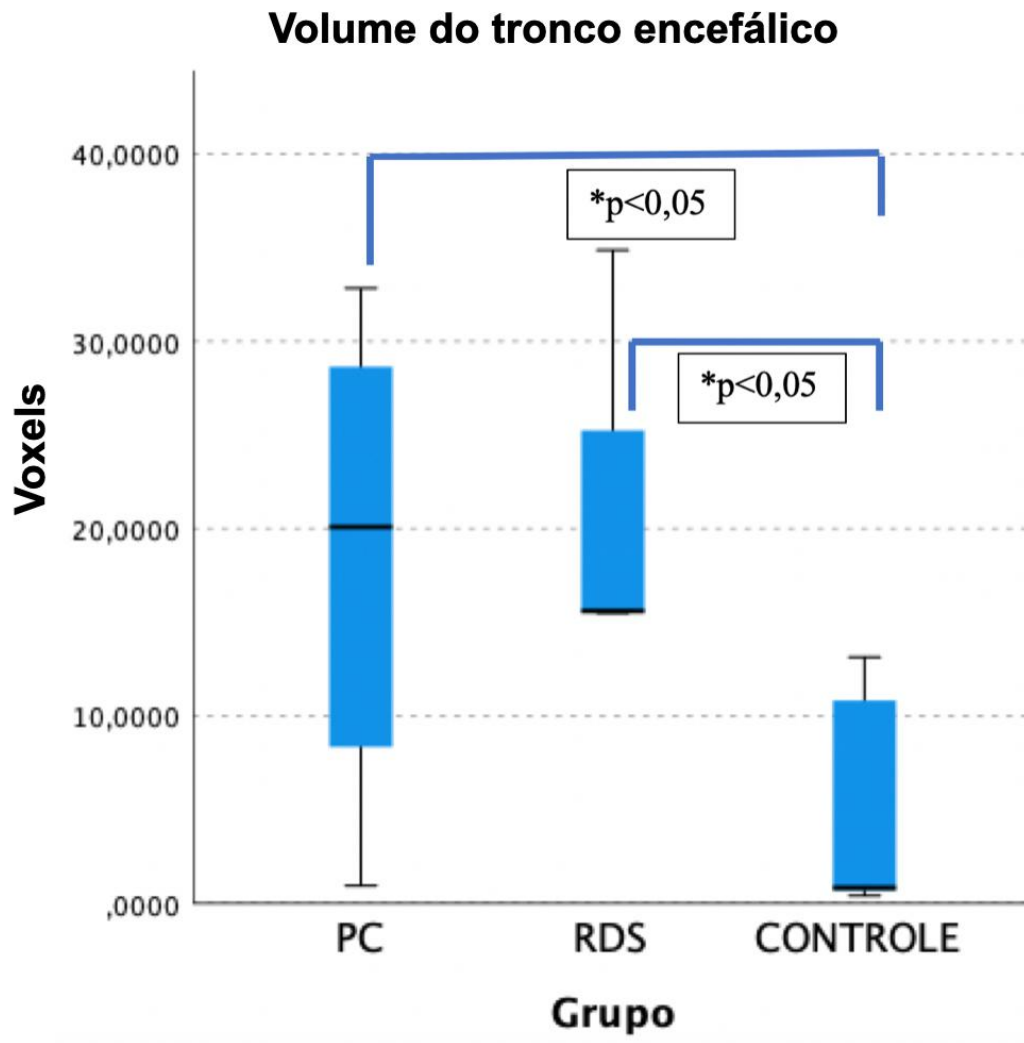


Gráfico 55 - Representação gráfica dos volumes do tronco encefálico em voxels dos doentes dos três grupos de estudo

O volume da substância branca do hemisfério direito das crianças dos grupos PC e RDS foi maior em relação às do grupo CONTROLE, as diferenças foram estatisticamente significativas ($p= 0,048$ e $p= 0,037$ respectivamente). Não houve diferença nos VGMs entre as crianças dos grupos PC e RDS ($p=1,00$); (Gráfico 56).

Volume da substância branca cerebelar direita

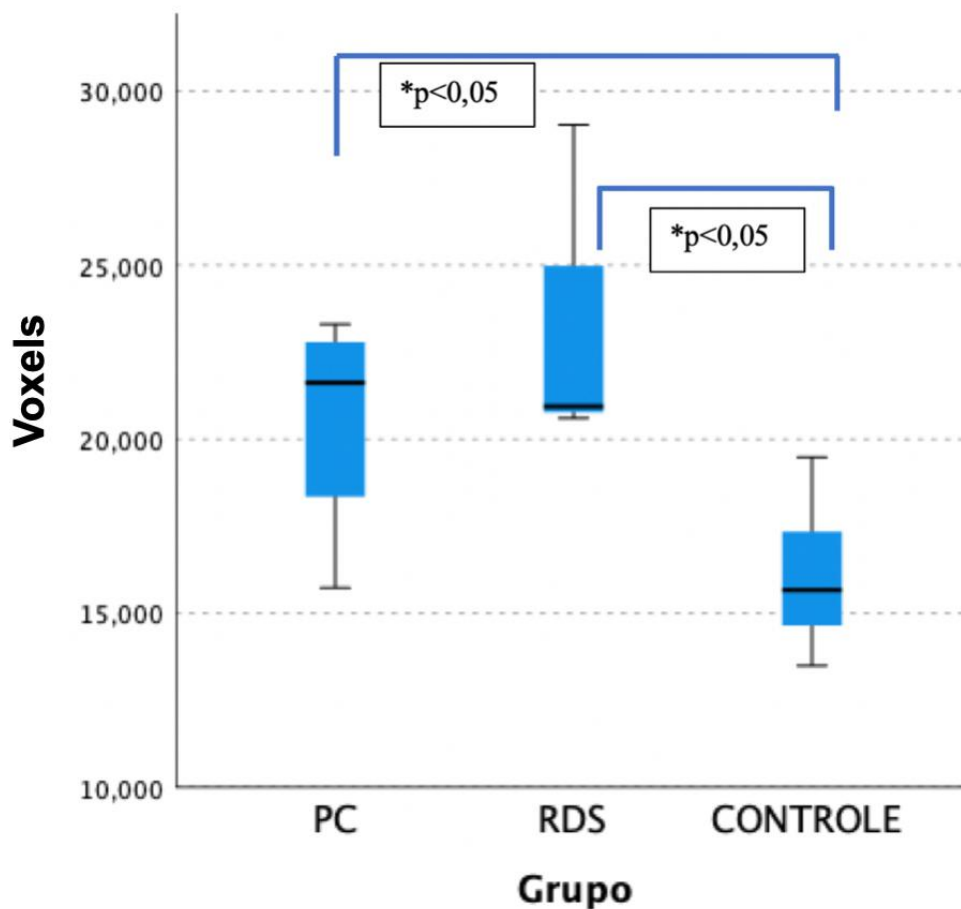


Gráfico 56 - Representação gráfica da média dos VGMs nas crianças dos três grupos do estudo

Ocorreu diferença estatisticamente significativa entre os valores do VGM da substância branca do hemisfério esquerdo das crianças do grupo RDS e CONTROLE ($p= 0,045$) mas não entre os grupos PC e CONTROLE ($p= 0,106$) e PC e RDS ($p= 1,00$); (Gráfico 57).

Volume da substância branca cerebelar esquerda

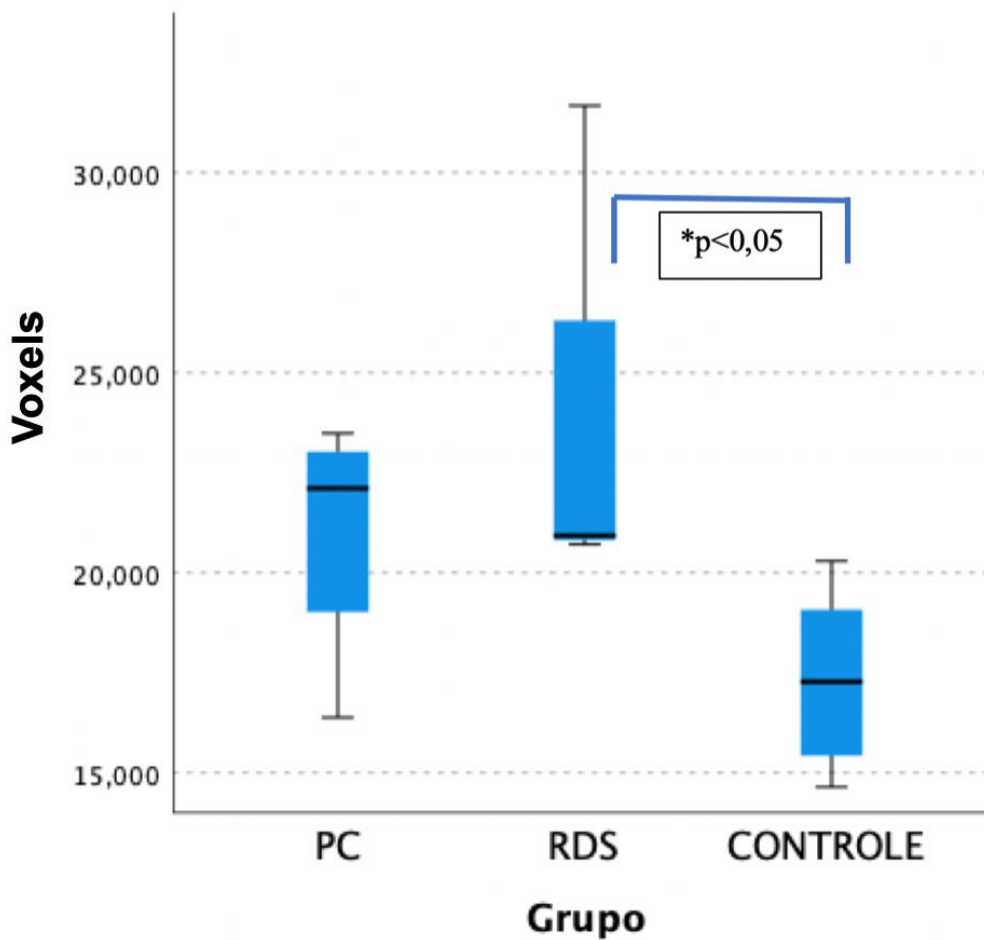


Gráfico 57 - Representação gráfica do volume da substância branca do hemisfério esquerdo das crianças dos grupos PC, RDS e CONTROLE

Evidenciou-se diferença estatisticamente significativa entre os volumes do putâmen direito das crianças dos grupos PC e CONTROLE ($p= 0,023$), mas não entre os volumes das crianças dos grupos PC e RDS ($p=0,180$) e RDS e CONTROLE ($p=1,000$); (Gráfico 58).

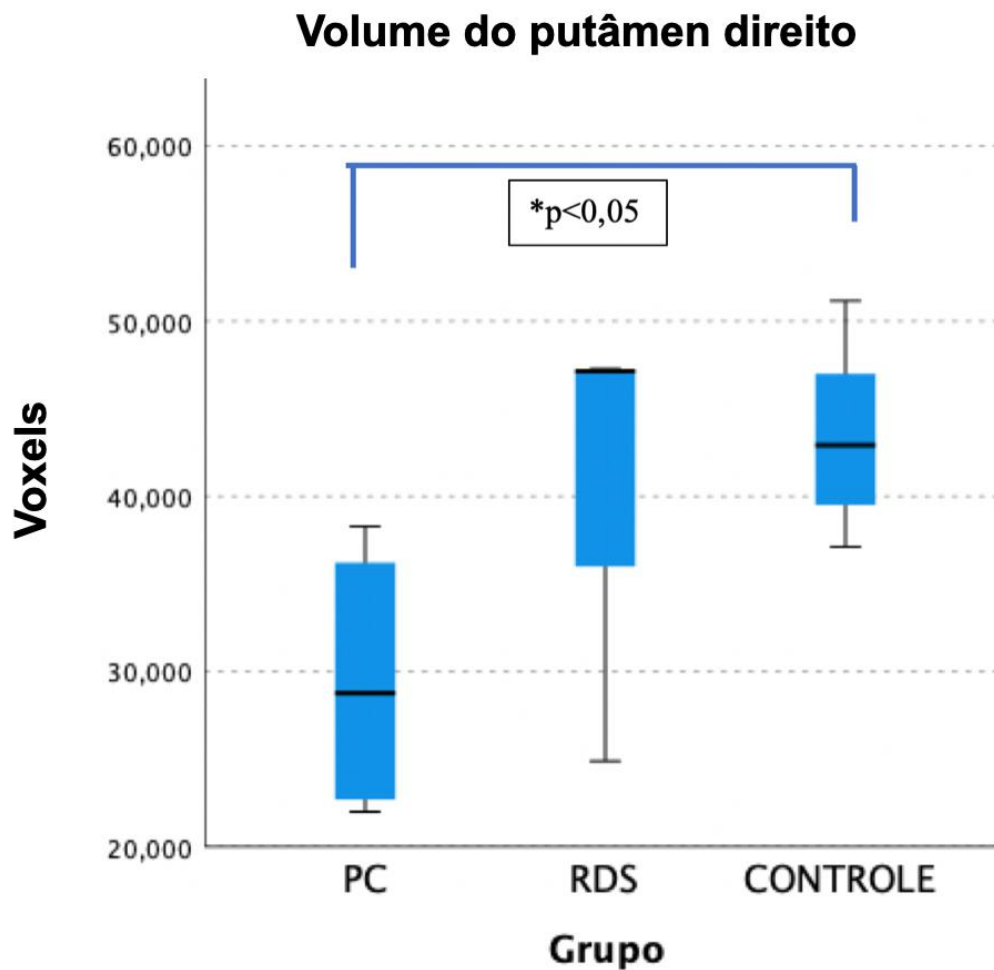


Gráfico 58 - Representação gráfica da análise dos VGMs do putâmen direito das crianças dos três grupos de estudo

No tálamo direito, as diferenças foram semelhantes às apresentadas no Gráfico 58 e ocorreu diferença estatisticamente significativa apenas entre as crianças do grupo PC e CONTROLE ($p=0,011$) e nas medidas dos VGMs do tálamo esquerdo não ocorreram diferenças estatisticamente significativas.

Ocorreu significância assintótica entre grupos ($p=0,043$) na análise dos VGMs do giro angular direito. De acordo com a análise de significância pareada entre os grupos com a correção de Bonferroni, não se evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos PC x CONTROLE ($p= 0,051$); (Gráfico 59).

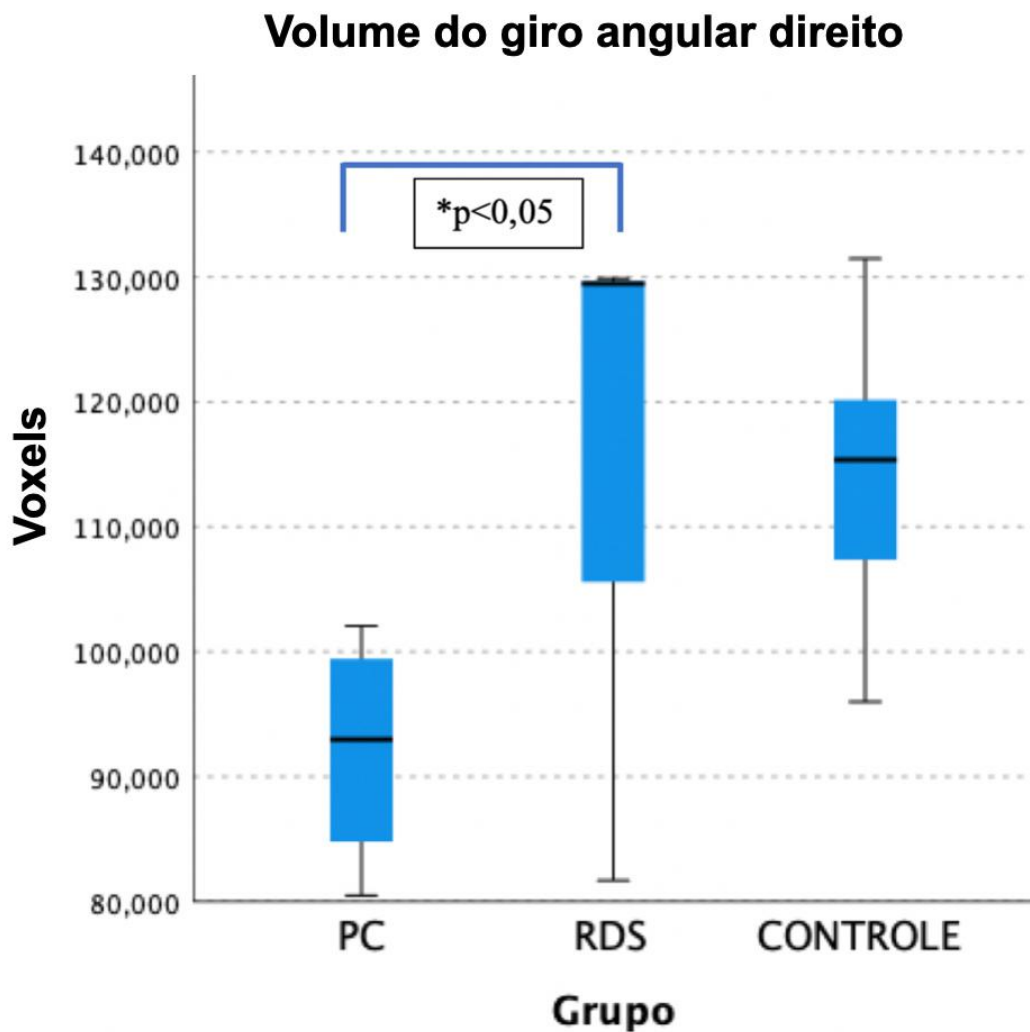


Gráfico 59 - Representação gráfica das médias dos volumes do giro angular direito das crianças dos três grupos de estudo

Ocorreu diferença estatisticamente significativa entre as crianças do grupo RDS e CONTROLE ($p= 0,031$), mas não entre as dos grupos RDS e PC ou PC e CONTROLE em relação ao VGM do opérculo frontal direito (Gráfico 60).

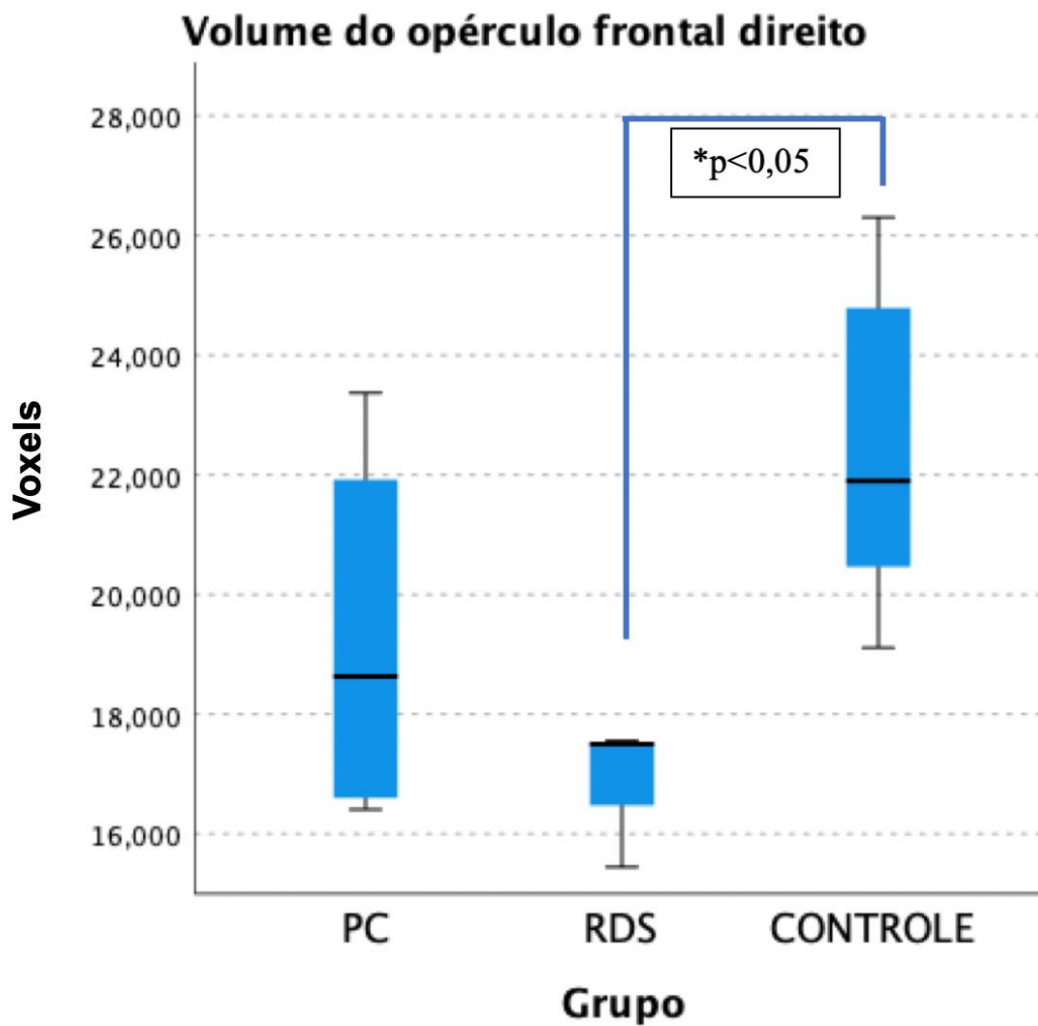


Gráfico 60 - Representação gráfica das médias dos volumes do opérculo frontal direito das crianças dos três grupos de estudo

Ocorreu diferença estatisticamente significativa na comparação dos VGMs do giro cingulado esquerdo entre grupos de estudo ($p=0.010$; Kruskal-Wallis). Entretanto não houve diferença estatisticamente significativa na comparação pareada e corrigida entre as crianças do grupo PC e CONTROLE ($p=0,051$); assim como do grupo PC e RDS ($p=0,051$) e RDS e PC ($p=1,00$); (Gráfico 61). Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação dos VGMs do giro cingulado direito ($p=0,156$).

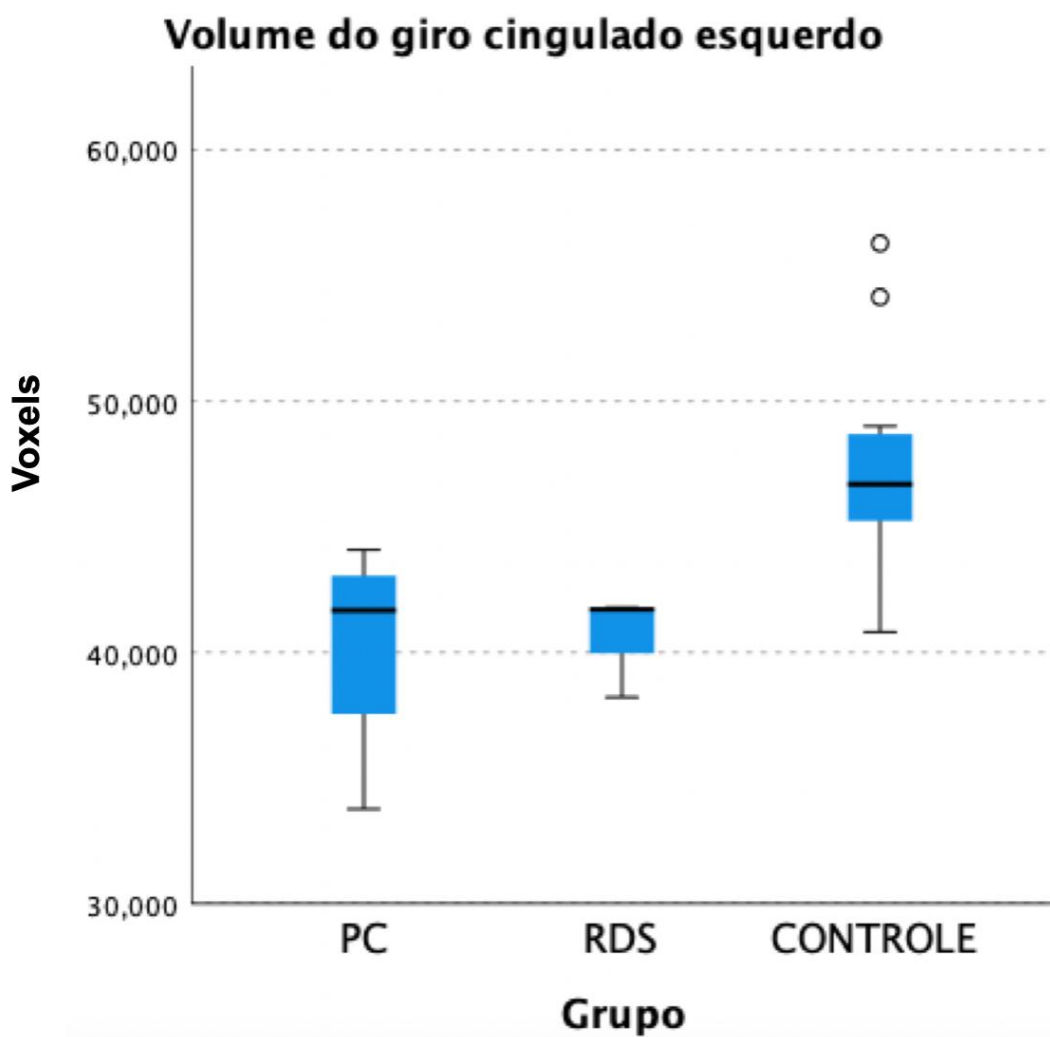


Gráfico 61 - Representação gráfica das médias dos volumes do giro cingulado esquerdo das crianças dos três grupos de estudo

Ocorreu uma diferença estatisticamente significativa do VGM do giro frontal superior direito entre as crianças do grupo PC e do grupo CONTROLE ($p=0,018$), mas não entre os grupos PC e RDS ($p=0,51$), RDS e CONTROLE ($p=1,00$), assim como no giro frontal superior esquerdo ($p=0,248$); (Gráfico 62). O mesmo padrão foi observado no giro supramarginal direito.

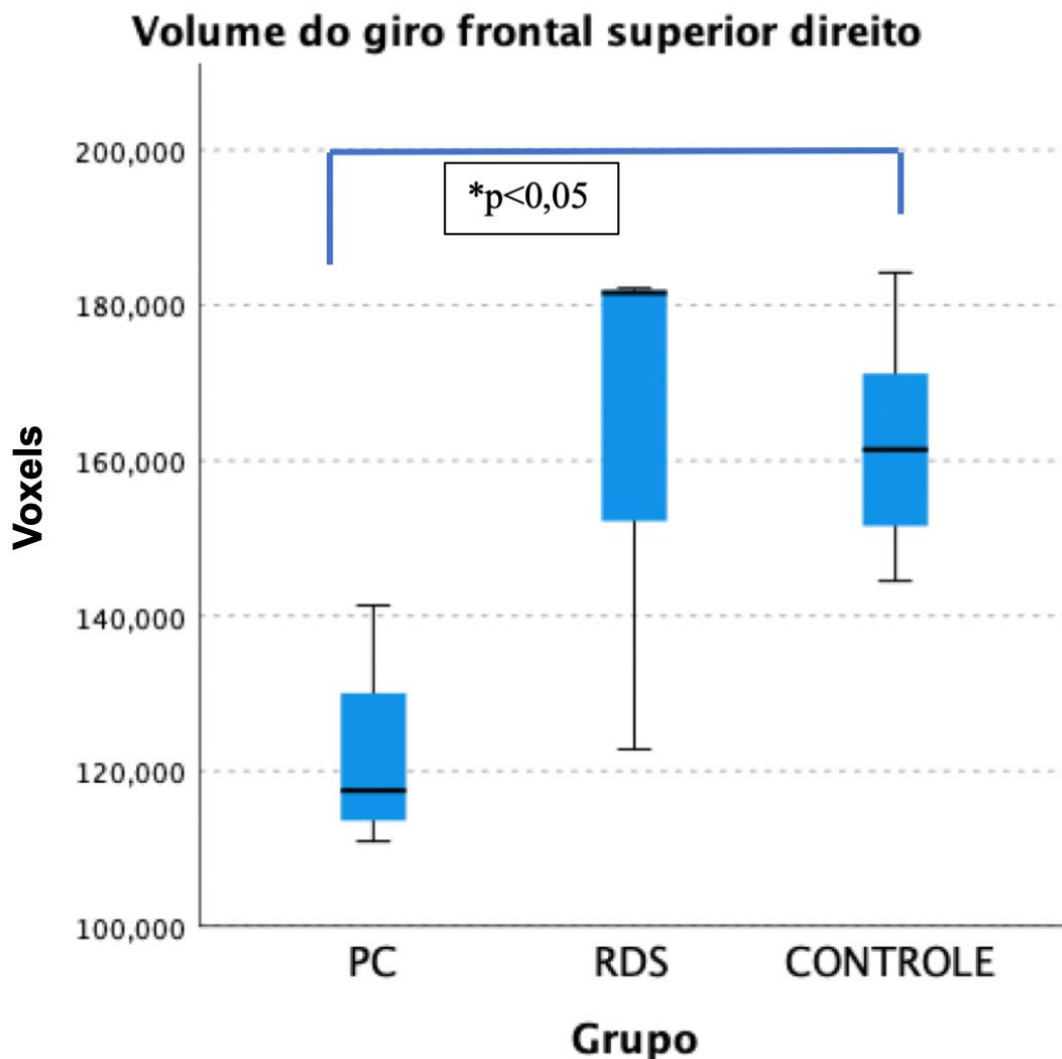


Gráfico 62 - Representação gráfica das médias dos volumes do giro frontal superior direito das crianças dos três grupos de estudo

Na análise pareada e corrigida ocorreu diferença estatisticamente significativa entre os grupos PC e CONTROLE ($p=0,027$), mas não entre os grupos RDS e PC ($p=0,286$) e RDS e CONTROLE ($p=1,000$), assim como no giro supramarginal esquerdo ($p=0,053$); (Gráfico 63).

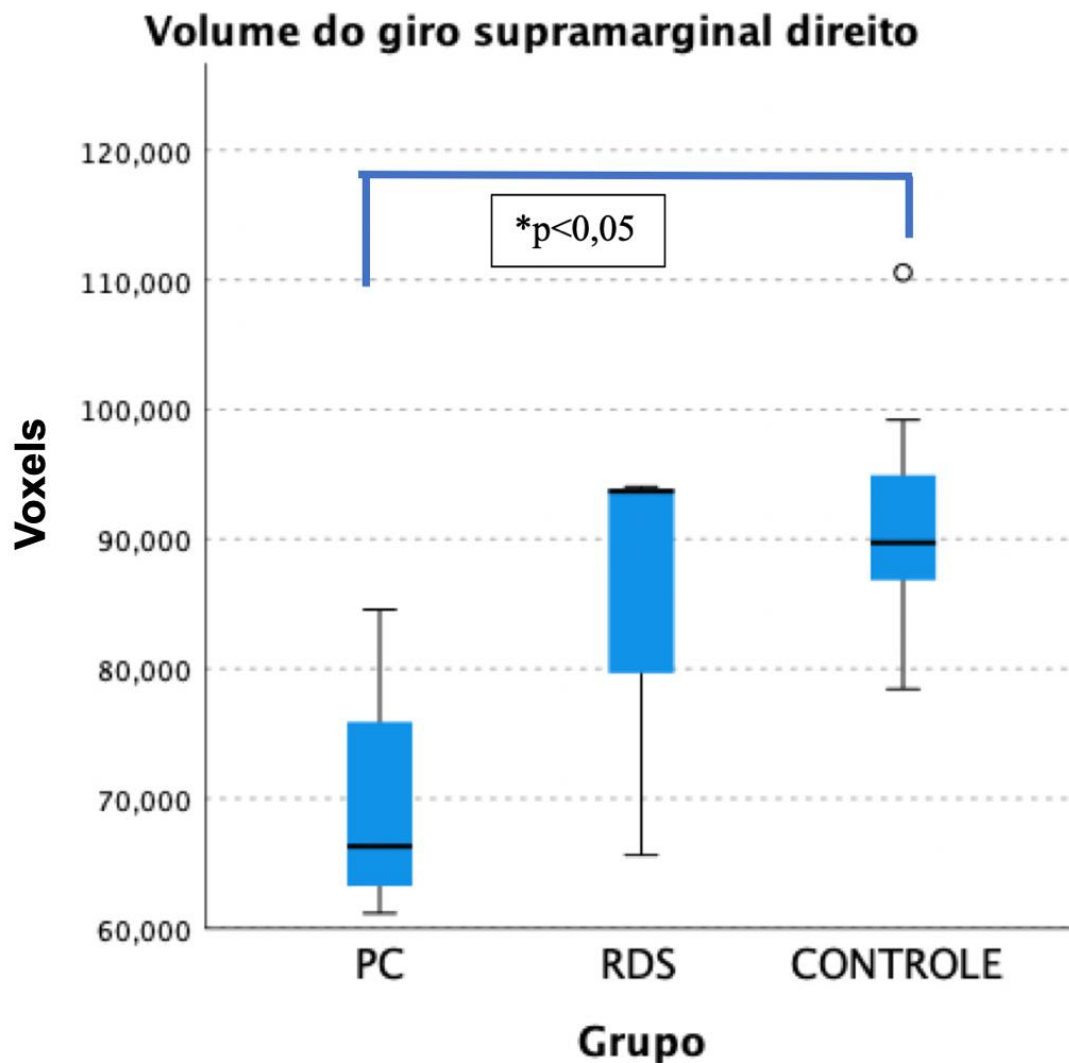


Gráfico 63 - Representação gráfica das médias dos volumes do giro supramarginal direito das crianças dos três grupos de estudo

Houve diferença estatisticamente significativa quanto ao VGM do lóbulo parietal superior bilateralmente entre as crianças dos grupos de estudo ($p=0,041$; Kruskal-Wallis). Porém, nas análises pareadas entre grupos, não houve diferença estatisticamente significativa entre as crianças do grupo PC e CONTROLE ($p=0,55$), RDS e CONTROLE ($p=1,000$) e RDS e PC ($p=0,114$) para os dois lados.

Os exames de RM de três crianças do grupo RDS realizados antes da RDS e após a cirurgia, possibilitou a comparação longitudinal entre elas.

Na Figura 46 representam-se as imagens de RM de uma criança com 1 ano e 9 meses de idade, antes da realização da RDS (Figura 46 A) e um ano após a cirurgia (Figura 46 B).

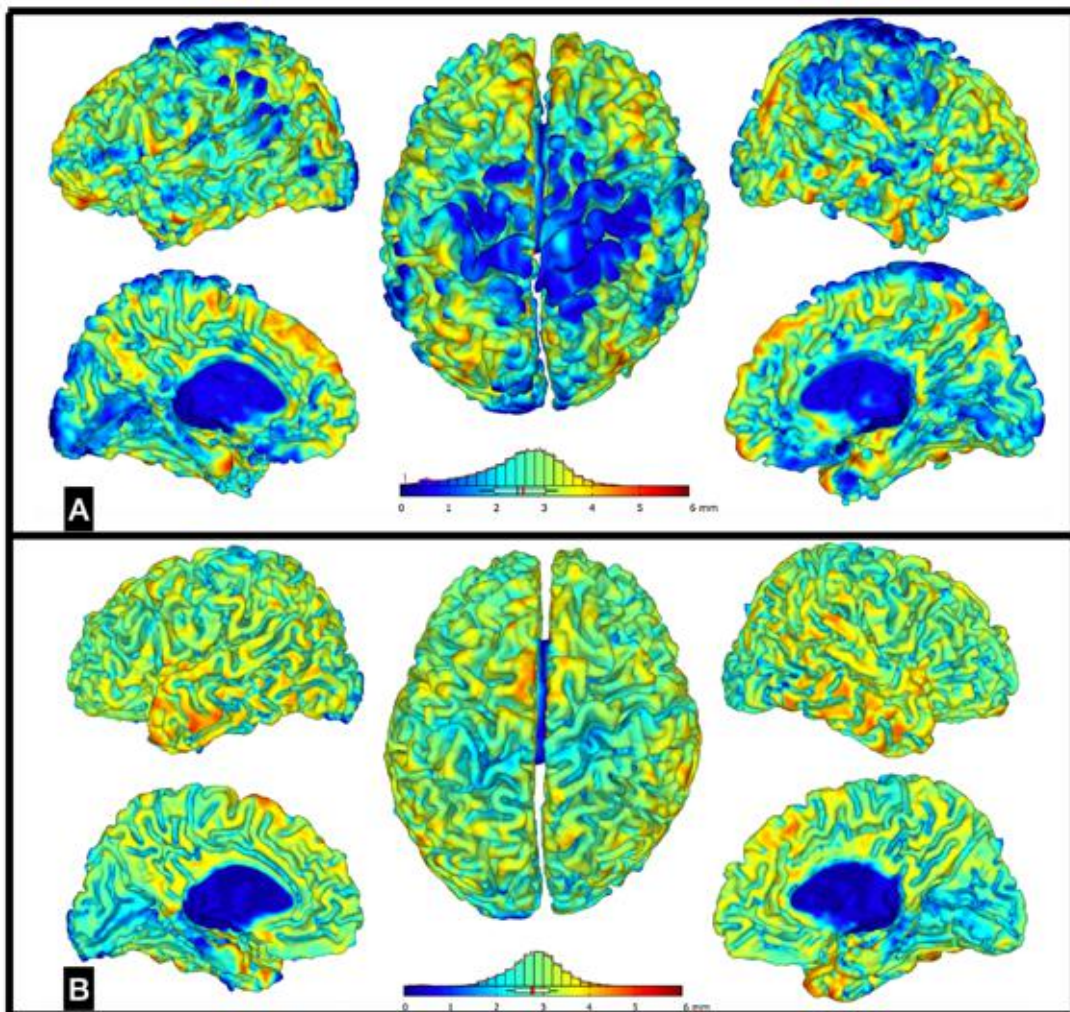


Figura 46 - Imagens de RM pré e pós-operatória de uma criança com PC submetida à RDS. **A:** RM do período pré-operatório da criança com 1 ano e 9 meses de idade. A resolução da imagem foi considerada ótima (92,80%, nível A-), com ruído intenso (57,38%, nível E+), baixo viés (94,11%, nível A) e com baixa média ponderada (61,33%, D-). **B:** RM após a RDS, quando a criança tinha 8 anos de idade. A resolução da imagem foi considerada ótima (95,14%, nível A), com ruído médio (73,97%, nível C), baixo viés (94,90%, nível A) e com média ponderada (76,54%, C)

Na Figura 47 representa-se o mapa morfométrico de uma criança do grupo RDS que apresentava GMFCS IV, operada quando tinha 10 anos de idade. Após a RDS, manteve o mesmo funcional GMFCS IV, e a RM foi realizada 2 anos após a cirurgia.

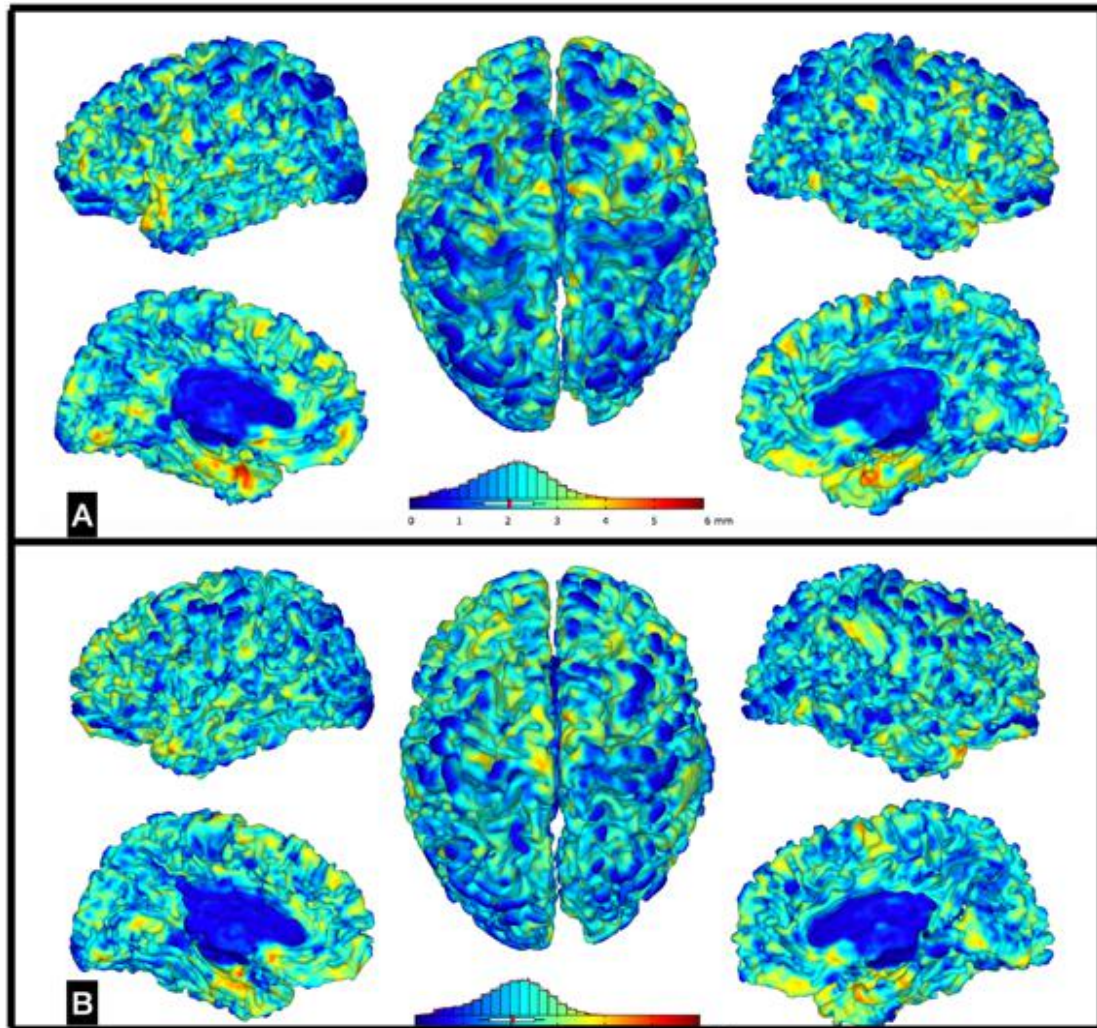


Figura 47 - A: Imagem pré-operatória de RM de menina com PC com 10 anos de idade e GMFCS IV com boa resolução (86,33%, nível B), ruído alto (49,21%, nível F), baixo viés (92,73%, nível A) e média ponderada baixa (53,84%, C). B: Imagem de RM realizada aos 12 anos de idade, 2 anos após a RDS com boa resolução (87,02%, nível B+), ruído alto (42,28%, nível F), alto viés (35,31%, nível F) e média ponderada baixa (47,49%, F)

Na Figura 48 apresenta-se a imagem do exame de RM de criança com 4 anos de idade e submetida à RDS aos 6 anos de idade com GMFCS V. Realizou outro exame de RM aos 7 anos de idade, um ano após a cirurgia, que resultou em melhora funcional no exame realizado um ano após o procedimento, de modo que o escore do GMFCS reduziu-se para o valor IV.

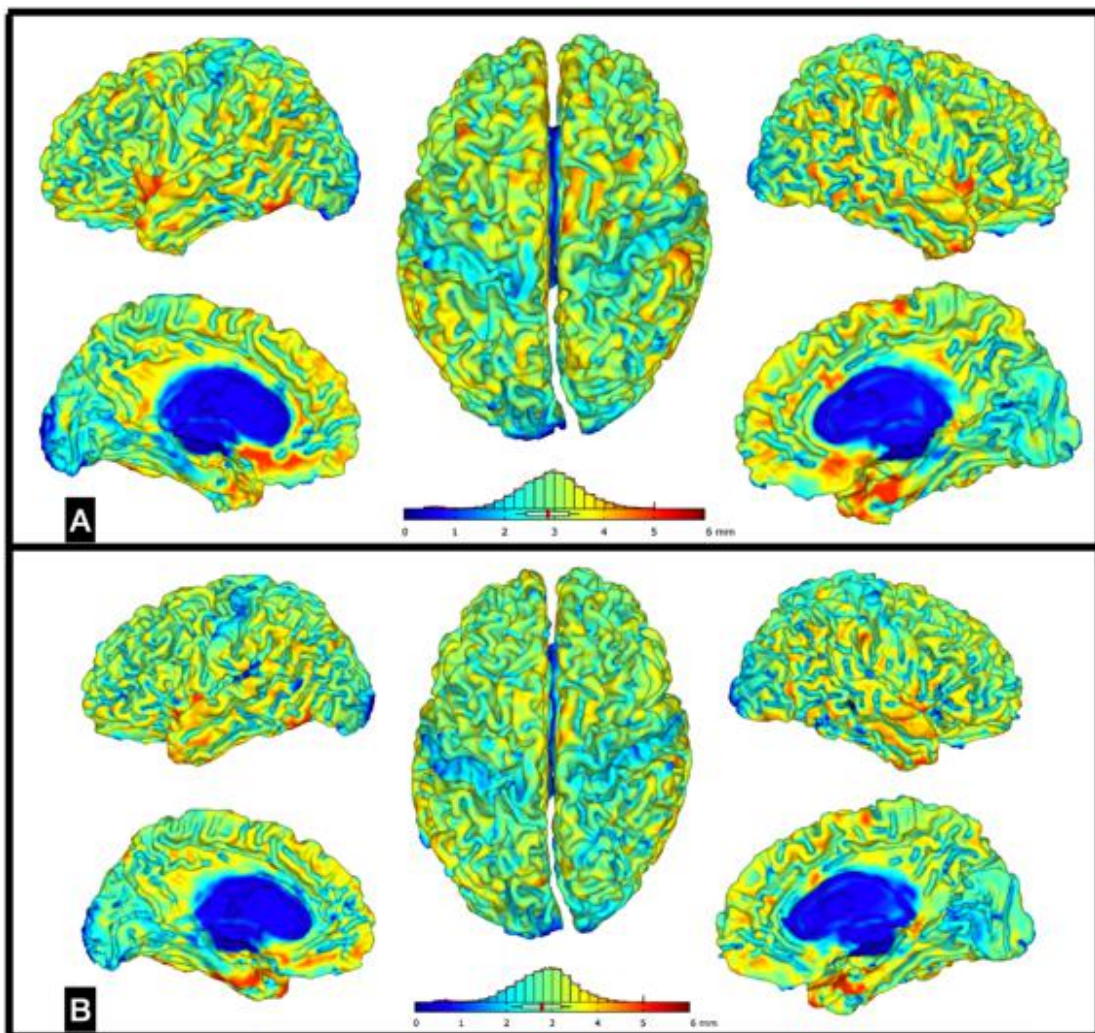


Figura 48 - A: exame de RM de criança com PC com 4 anos de idade. B: exame de RM da mesma criança com 8 anos de idade, um ano e meio após ser submetida à RDS. As qualidades do registro de ambas as RMs foram boas, com resolução, viés, ruído e média ponderada todas acima de C+

Embora seja possível observar que as medidas de espessura cortical tenham apresentado um leve desvio para a direita, alcançando valores superiores em relação ao período pré-operatório, a análise estatística entre os exames de RM e pré e pós RDS não revelou alterações estatisticamente significativas, tal como a Tabela 13 compara os valores médios das observações das crianças antes e após a RDS, com a segmentação dos Mapeamentos Paramétricos Estatísticos (*Statistical Parametric Mapping – SPM*) com o Atlas DK40.

Tabela 13 - Comparação longitudinal da segmentação de SPM utilizando o atlas DK40

	Variável	Significância ^{a,b}
1	lbankssts	,700 ^c
2	lbankssts	,513
3	rbankssts	1,000 ^c
4	rbankssts	,827
5	lcaudalanteriorcingulate	,700 ^c
6	lcaudalanteriorcingulate	,513
7	rcaudalanteriorcingulate	,700 ^c
8	rcaudalanteriorcingulate	,513
9	lcaudalmiddlefrontal	1,000 ^c
10	lcaudalmiddlefrontal	,827
11	rcaudalmiddlefrontal	1,000 ^c
12	rcaudalmiddlefrontal	,827
13	lcuneus	1,000 ^c
14	lcuneus	,827
15	rcuneus	1,000 ^c
16	rcuneus	,827
17	lensorhinal	1,000 ^c
18	lensorhinal	,827
19	rentorhinal	,700 ^c
20	rentorhinal	,513
21	lfusiform	,700 ^c
22	lfusiform	,513
23	rfusiform	,400 ^c
24	rfusiform	,275
25	linferiorparietal	,700 ^c
26	linferiorparietal	,513
27	rinferiorparietal	1,000 ^c

continua

Tabela 13 - Comparação longitudinal da segmentação de SPM utilizando o atlas DK40 (continuação)

	Variável	Significância ^{a,b}
28	rinferiorparietal	,827
29	linferiortemporal	,700 ^c
30	linferiortemporal	,513
31	rinferiortemporal	,700 ^c
32	rinferiortemporal	,513
33	listhmuscingulate	1,000 ^c
34	listhmuscingulate	,827
35	risthmuscingulate	1,000 ^c
36	risthmuscingulate	,827
37	llateraloccipital	,700 ^c
38	llateraloccipital	,513
39	rlateraloccipital	1,000 ^c
40	rlateraloccipital	,827
41	llateralorbitofrontal	1,000 ^c
42	llateralorbitofrontal	,827
43	rlateralorbitofrontal	,700 ^c
44	rlateralorbitofrontal	,513
45	llingual	,700 ^c
46	llingual	,513
47	rlingual	1,000 ^c
48	rlingual	,827
49	lmedialorbitofrontal	1,000 ^c
50	lmedialorbitofrontal	,827
51	rmedialorbitofrontal	1,000 ^c
52	rmedialorbitofrontal	,827
53	lmiddletemporal	,400 ^c
54	lmiddletemporal	,275
55	rmiddletemporal	,700 ^c
56	rmiddletemporal	,513
57	lparahippocampal	1,000 ^c
58	lparahippocampal	,827
59	rparahippocampal	1,000 ^c
60	rparahippocampal	,827
61	lparacentral	1,000 ^c
62	lparacentral	,827
63	rparacentral	1,000 ^c
64	rparacentral	,827
65	lparsopercularis	1,000 ^c
66	lparsopercularis	,827

continua

Tabela 13- Comparação longitudinal da segmentação de SPM utilizando o atlas DK40 (continuação)

	Variável	Significância ^{a,b}
67	rparsopercularis	1,000 ^c
68	rparsopercularis	,827
69	lparsorbitalis	1,000 ^c
70	lparsorbitalis	,827
71	rparsorbitalis	,700 ^c
72	rparsorbitalis	,513
73	lparstriangularis	,700 ^c
74	lparstriangularis	,513
75	rparstriangularis	1,000 ^c
76	rparstriangularis	,827
77	lpericalcarine	1,000 ^c
78	lpericalcarine	,827
79	rpericalcarine	1,000 ^c
80	rpericalcarine	,827
81	lpostcentral	1,000 ^c
82	lpostcentral	,827
83	rpostcentral	1,000 ^c
84	rpostcentral	,827
85	lposteriorcingulate	1,000 ^c
86	lposteriorcingulate	,827
87	rposteriorcingulate	1,000 ^c
88	rposteriorcingulate	,827
89	lprecentral	1,000 ^c
90	lprecentral	,827
91	rprecentral	1,000 ^c
92	rprecentral	,827
93	lprecuneus	1,000 ^c
94	lprecuneus	,827
95	rprecuneus	1,000 ^c
96	rprecuneus	,827
97	lrostralanteriorcingulate	,700 ^c
98	lrostralanteriorcingulate	,513
99	rrostralanteriorcingulate	,700 ^c
100	rrostralanteriorcingulate	,513
101	lrostralmiddlefrontal	,700 ^c
102	lrostralmiddlefrontal	,513
103	rrostralmiddlefrontal	,700 ^c
104	rrostralmiddlefrontal	,513
105	lsuperiorfrontal	1,000 ^c

continua

Tabela 13 - Comparação longitudinal da segmentação de SPM utilizando o atlas DK40 (conclusão)

	Variável	Significância. ^{a,b}
106	lsuperiorfrontal	,827
107	rsuperiorfrontal	1,000 ^c
108	rsuperiorfrontal	,827
109	lsuperiorparietal	1,000 ^c
110	lsuperiorparietal	,827
111	rsuperiorparietal	1,000 ^c
112	rsuperiorparietal	,827
113	lsuperiortemporal	1,000 ^c
114	lsuperiortemporal	,827
115	rsuperiortemporal	1,000 ^c
116	rsuperiortemporal	,827
117	lsupramarginal	1,000 ^c
118	lsupramarginal	,827
119	rsupramarginal	1,000 ^c
120	rsupramarginal	,827
121	lfrontalpole	1,000 ^c
122	lfrontalpole	,827
123	rfrontalpole	,700 ^c
124	rfrontalpole	,513
125	ltemporalpole	1,000 ^c
126	ltemporalpole	,827
127	rtemporalpole	1,000 ^c
128	rtemporalpole	,827
129	ltransversetemporal	1,000 ^c
130	ltransversetemporal	,827
131	rtransversetemporal	,200 ^c
132	rtransversetemporal	,127
133	linsula	1,000 ^c
134	linsula	,827
135	rinsula	1,000 ^c
136	rinsula	,827

a. Nível de significância = 0,050

b. Significância assintótica apresentada

c. Significância exata apresentada para esse teste

Não se identificaram diferenças estatisticamente significativas na segmentação longitudinal do VGM com o atlas do CoBrALab (Tabela 14).

Tabela 14 - Comparação das segmentações longitudinais dos VGMs pela segmentação com o Atlas CoBrALab

	Variável	Significância ^{a,b}
1	lStriatum	,275
2	lGloPal	,827
3	lTha	,827
4	lAntCerebLI_II	,275
5	lAntCerebLIII	,827
6	lAntCerebLIV	,513
7	lAntCerebLV	,275
8	lSupPostCerebLVI	,827
9	lSupPostCerebCI	,275
10	lSupPostCerebCII	,275
11	lSupPostCerebLVIIIB	,275
12	lInfPostCerebLVIIIA	,827
13	lInfPostCerebLVIIIB	,513
14	lInfPostCerebLIX	,513
15	lInfPostCerebLX	,275
16	lAntCerebWM	,827
17	lAmy	,513
18	lHCA1	,827
19	lSub	,827
20	lFor	,513
21	lCA4	,827
22	lCA2_3	,827
23	lStratum	,827
24	lFimbra	,827
25	lMamBody	,827
26	lAlveus	,827
27	rStriatum	,513
28	rGloPal	,827
29	rTha	,827
30	rAntCerebLI_II	,827
31	rAntCerebLIII	,513
32	rAntCerebLIV	,275
33	rAntCerebLV	,275

continua

Tabela 14 - Comparação das segmentações longitudinais dos VGMs pela segmentação com o Atlas CoBrALab (conclusão)

	Variável	Significância ^{a,b}
34	rSupPostCerebLVI	,827
35	rSupPostCerebCI	,275
36	rSupPostCerebCII	,513
37	rSupPostCerebLVIIIB	,827
38	rInfPostCerebLVIIIA	,827
39	rInfPostCerebLVIIIB	,513
40	rInfPostCerebLIX	,513
41	rInfPostCerebLX	,275
42	rAntCerebWM	,513
43	rAmy	,275
44	rHCA1	,513
45	rSub	,275
46	rFor	,275
47	rCA4	,275
48	rCA2_3	,127
49	rStratum	,513
50	rFimbra	,827
51	rMamBody	,827
52	rAlveus	,275

a. O nível de significância é de 0,050

b. A significância assintótica está sendo mostrada

Não se identificaram diferenças estatisticamente significativas entre a segmentação dos VGMs das imagens longitudinais de acordo com o Atlas *Neuromorphometrics* (Tabela 15).

Tabela 15 - Análise dos VGMs dos casos longitudinais utilizando a segmentação *Neuromorphometrics*

	Variável	Significância ^{a,b}
1	3rd Ventricle	,827
2	4th Ventricle	,275
3	Right Accumbens Area	,275
4	Left Accumbens Area	,827
5	Right Amygdala	,513
6	Left Amygdala	,513
7	Brain Stem	,827
8	Right Caudate	,275
9	Left Caudate	,275
10	Right Cerebellum Exterior	,513
11	Left Cerebellum Exterior	,513
12	Right Cerebellum White Matter	,275
13	Left Cerebellum White Matter	,513
14	Right Cerebral White Matter	,513
15	Left Cerebral White Matter	,513
16	CSF	,827
17	Right Hippocampus	,275
18	Left Hippocampus	,827
19	Right Inf Lat Vent	,513
20	Left Inf Lat Vent	,275
21	Right Lateral Ventricle	,513
22	Left Lateral Ventricle	,513
23	Right Pallidum	,827
24	Left Pallidum	,827
25	Right Putamen	,827
26	Left Putamen	,275
27	Right Thalamus Proper	,513
28	Left Thalamus Proper	,827
29	Right Ventral DC	,827
30	Left Ventral DC	,127
31	Optic Chiasm	,513
32	Cerebellar Vermal Lobules I-V	,275
33	Cerebellar Vermal Lobules VI-VII	,275
34	Cerebellar Vermal Lobules VIII-X	,275
35	Left Basal Forebrain	,827

continua

Tabela 15 - Análise dos VGMs dos casos longitudinais utilizando a segmentação *Neuromorphometrics* (continuação)

	Variável	Significância ^{a,b}
36	Right Basal Forebrain	,827
37	Right ACgG anterior cingulate gyrus	,275
38	Left ACgG anterior cingulate gyrus	,513
39	Right AIns anterior insula	,827
40	Left AIns anterior insula	,513
41	Right AOrG anterior orbital gyrus	,513
42	Left AOrG anterior orbital gyrus	,275
43	Right AnG angular gyrus	,827
44	Left AnG angular gyrus	,513
45	Right Calc calcarine cortex	,827
46	Left Calc calcarine cortex	,827
47	Right CO central operculum	,513
48	Left CO central operculum	,827
49	Right Cun cuneus	,513
50	Left Cun cuneus	,513
51	Right Ent entorhinal area	,513
52	Left Ent entorhinal area	,513
53	Right FO frontal operculum	,827
54	Left FO frontal operculum	,275
55	Right FRP frontal pole	,827
56	Left FRP frontal pole	,513
57	Right FuG fusiform gyrus	,275
58	Left FuG fusiform gyrus	,513
59	Right GRe gyrus rectus	,513
60	Left GRe gyrus rectus	,827
61	Right IOG inferior occipital gyrus	,827
62	Left IOG inferior occipital gyrus	,513
63	Right ITG inferior temporal gyrus	,275
64	Left ITG inferior temporal gyrus	,513
65	Right LiG lingual gyrus	,827
66	Left LiG lingual gyrus	,275
67	Right LOrG lateral orbital gyrus	,827
68	Left LOrG lateral orbital gyrus	,275
69	Right MCgG middle cingulate gyrus	,513
70	Left MCgG middle cingulate gyrus	,827

continua

Tabela 15- Análise dos VGMs dos casos longitudinais utilizando a segmentação *Neuromorphometrics* (continuação)

	Variável	Significância ^{a,b}
71	Right MFC medial frontal cortex	,827
72	Left MFC medial frontal cortex	,513
73	Right MFG middle frontal gyrus	,827
74	Left MFG middle frontal gyrus	,513
75	Right MOG middle occipital gyrus	,827
76	Left MOG middle occipital gyrus	,513
77	Right MOrg medial orbital gyrus	,513
78	Left MOrg medial orbital gyrus	,827
79	Right MPoG postcentral gyrus medial segment	,513
80	Left MPoG postcentral gyrus medial segment	,513
81	Right MPrG precentral gyrus medial segment	,513
82	Left MPrG precentral gyrus medial segment	,827
83	Right MSFG superior frontal gyrus medial segment	,513
84	Left MSFG superior frontal gyrus medial segment	,513
85	Right MTG middle temporal gyrus	,513
86	Left MTG middle temporal gyrus	,275
87	Right OCP occipital pole	,513
88	Left OCP occipital pole	,513
89	Right OFuG occipital fusiform gyrus	,827
90	Left OFuG occipital fusiform gyrus	,827
91	Right OpIFG opercular part of the inferior frontal gyrus	,513
92	Left OpIFG opercular part of the inferior frontal gyrus	,513
93	Right OrIFG orbital part of the inferior frontal gyrus	,513
94	Left OrIFG orbital part of the inferior frontal gyrus	,513
95	Right PCgG posterior cingulate gyrus	,827
96	Left PCgG posterior cingulate gyrus	,513
97	Right PCu precuneus	,827
98	Left PCu precuneus	,827
99	Right PHG parahippocampal gyrus	,513
100	Left PHG parahippocampal gyrus	,513
101	Right PIns posterior insula	,513
102	Left PIns posterior insula	,513
103	Right PO parietal operculum	,275
104	Left PO parietal operculum	,513
105	Right PoG postcentral gyrus	,513
106	Left PoG postcentral gyrus	,513
107	Right POrg posterior orbital gyrus	,827
108	Left POrg posterior orbital gyrus	,275

continua

Tabela 15- Análise dos VGMs dos casos longitudinais utilizando a segmentação *Neuromorphometrics* (conclusão)

	Variável	Significância ^{a,b}
109	Right PP planum polare	,275
110	Left PP planum polare	,275
111	Right PrG precentral gyrus	,827
112	Left PrG precentral gyrus	,513
113	Right PT planum temporale	,513
114	Left PT planum temporale	,513
115	Right SCA subcallosal area	,827
116	Left SCA subcallosal area	,827
117	Right SFG superior frontal gyrus	,513
118	Left SFG superior frontal gyrus	,827
119	Right SMC supplementary motor cortex	,827
120	Left SMC supplementary motor cortex	,513
121	Right SMG supramarginal gyrus	,275
122	Left SMG supramarginal gyrus	,827
123	Right SOG superior occipital gyrus	,827
124	Left SOG superior occipital gyrus	,827
125	Right SPL superior parietal lobule	,827
126	Left SPL superior parietal lobule	,513
127	Right STG superior temporal gyrus	,513
128	Left STG superior temporal gyrus	,513
129	Right TMP temporal pole	,275
130	Left TMP temporal pole	,275
131	Right TrIFG triangular part of the inferior frontal gyrus	,275
132	Left TrIFG triangular part of the inferior frontal gyrus	,275
133	Right TTG transverse temporal gyrus	,513
134	Left TTG transverse temporal gyrus	,275

a. Nível de significância = 0,050

b. Revelada a significância assintótica

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Esse é o primeiro trabalho que compara plasticidade cortical em crianças com PC submetidas ao melhor tratamento clínico em comparação com crianças que foram submetidas à RDS. As crianças sem deficiência neurológica do grupo CONTROLE serviram como parâmetro de comparação e sem alterações estruturais próprias das crianças com PC. Foram avaliados mais de 300 prontuários eletrônicos de crianças com PC com base na interface eletrônica iClinic. Atenderam os critérios de inclusão 78 crianças para o grupo PC e 99 para o grupo RDS.

Apesar do baixo número de participantes nas análises morfométricas, foi possível identificar-se alterações significativas, principalmente em relação às crianças do grupo CONTROLE. Sugeriu-se que as crianças submetidas à RDS apresentaram grau maior de neuroplasticidade em relação às crianças submetidas ao melhor tratamento clínico. É possível que havendo maior número de participantes, as diferenças observadas nas crianças dos grupos PC e RDS poderiam apresentar poder estatístico. As alterações morfométricas evidenciadas nas crianças com PC espástica submetidas ao melhor tratamento assemelham-se às descritas por Kulak et al. (2016) que compararam 90 crianças sem deficiência com 82 crianças com PC em relação à morfometria encefálica utilizando o programa *Analyze 11 Biomedical Imaging Software* (AnalyzeDirect, Overland Park, KS, USA) ⁽¹⁵²⁾. Adicionalmente observaram haver relação estatisticamente significativa entre a idade e o volume encefálico, ou seja, quanto maior a idade, maior o volume encefálico. Este foi o motivo dos casos incluídos na presente pesquisa terem sido corrigidos inclusive pelo TIV (volume total), além das correções e pareações pelas idades entre os grupos. Observaram que quanto maiores os ventrículos laterais, maiores eram os prejuízos motores e intelectuais nas crianças com PC. Na presente casuística não se identificou diferença no tamanho dos ventrículos laterais entre as crianças dos grupos de estudo, exceto do terceiro ventrículo, que foi menor no grupo RDS em relação às do grupo CONTROLE. Na presente pesquisa, observou-se que não necessariamente as imagens em que havia maiores alterações morfométricas pertenciam às crianças com

mais comprometimento funcional. Entretanto, quando as alterações nos exames de RM eram muito intensas, não foi possível realizar a segmentação automática para análise morfométrica.

O mapa encefálico da espessura cortical revelou redução difusa da espessura cortical nas crianças com PC dos grupos PC e RDS em relação às crianças do grupo CONTROLE, como era esperado, pois muitas crianças com diagnóstico de PC sofrem lesões anóxicas perinatais, que induzem morte neuronal e apoptose, que resultam em redução difusa do tecido encefálico.

De acordo com um estudo norueguês em que se compararam exames de RM de 37 crianças nascidas prematuras com peso muito baixo (<1500g) com 104 crianças nascidas de termo, avaliou-se as alterações nos testes de QI, sendo excluídas crianças com alterações que sugerissem leucomalácia periventricular ou outras lesões que pudessem induzir ao diagnóstico de PC no exame de ultrassom do encéfalo. Observou-se que houve relação positiva entre o QI e a área da superfície em ambos os grupos de crianças, embora significativa apenas no grupo controle em que havia maior número de sujeitos para análise. No grupo das crianças de termo, o QI reduzido foi associado ao espessamento cortical frontal e adelgaçamento temporoparietal. As alterações nas espessuras corticais foram relacionadas com as alterações cognitivas ⁽¹⁵³⁾. Pesquisadores da Bulgária avaliaram os exames de RM funcional de crianças com PC unilateral e compararam os achados entre os hemisférios cerebrais. Notaram que as crianças que apresentavam pequenas lesões periventriculares mantiveram as funções de linguagem, motora e sensitivas. Crianças com lesões em substância branca alocadas no hemisfério esquerdo apresentavam variações na reorganização das funções ipsilaterais, contralaterais ou bilaterais, revelando a potencialidade da capacidade funcional de plasticidade cortical nessas crianças. Observaram também que as crianças conseguem preservar as suas funções ipsilateralmente às lesões, aparentam ter anormalidades menos graves em relação às que apresentam reorganização contralateral ou bilateral ⁽¹⁵⁴⁾.

No presente estudo evidenciou-se que há alterações significativas bilateralmente no encéfalo quando comparadas as crianças com PC com as sem deficiência. As crianças submetidas à RDS apresentaram menos diferenças em

relação às crianças do grupo CONTROLE do que as crianças do grupo PC. É possível que a melhora clínica observada de modo significativo nas crianças operadas traduza a maior reorganização neuronal e maior neuroplasticidade que nas crianças submetidas apenas ao melhor tratamento clínico. Não se inferiu que as crianças com PC espástica tratadas com as terapias não cirúrgicas não sofram neuroplasticidade. Sabe-se que as terapias de reabilitação e de aprendizado motor promovem neuroplasticidade ^(32, 33, 126). Mas foi observado clinicamente que as crianças submetidas à RDS sofreram neuroplasticidade mais rápida e mais intensamente e foi traduzida pelo fato de as morfometrias encefálicas serem mais similares às do grupo CONTROLE do que as das crianças do grupo PC não operadas.

De acordo com um outro estudo em que se compararam crianças com PC e controle quanto à morfologia da substância branca, com a técnica de tractografia regular baseada em voxel, ocorre gradiente posterior-anterior regional reduzido na anisotropia fracionada dos tratos de associação corticais visuais longitudinais (fascículo fronto-occipital inferior, fascículo longitudinal inferior, radiação óptica, radiação talâmica posterior) correlacionado com gradiente posterior-anterior reduzido das métricas intra-regionais (eficiência nodal) com preservação relativa das regiões frontal e temporal. Revelou também que ocorria redução da anisotropia fracionada regional nas vias da substância branca fronto-talamo-estriatal (membro anterior / radiação talâmica anterior, fascículo longitudinal superior e trato espinal cortical) correlacionada com alteração na centralidade do vetor próprio, coeficiente de agrupamento (inter-regional) e coparticipação em alterações eficientes (intermodulares) das vias fronto-estriatal e fronto-límbica, sugerindo reorganização dessas vias nas crianças com PC ⁽¹⁵⁵⁾. Os autores concluíram que as alterações de conectividade da rede neuronal póstero-anterior seletivas das crianças prematuras com PC provavelmente contribuem para a patogênese do comprometimento neurosensitivo e cognitivo. Entretanto, não foram realizados exames com tractografia durante o presente estudo, assim como mapas conectômicos.

Crianças com PC submetidas à RDS apresentam melhora imediata e tardiamente, não apenas da espasticidade regional, mas também de outras funções, sugerindo que a cirurgia interfira na reorganização das unidades corticais. Foi

observada melhora da espasticidade de MMSS em 51% das crianças incluídas no presente estudo. É válido observar que não necessariamente as demais crianças (49%) não apresentaram melhora. O método utilizado para avaliação considerou apenas a maior medida da EAM avaliada bilateralmente, de modo que uma criança que hipoteticamente apresenta um membro superior com EAM com escore 4 e no outro membro com EAM = 3 e após a RDS passasse a apresentar EAM = 4 (sem alteração) e no outro lado EAM de 1+ (redução do escore); não seria considerada melhora de acordo com a regra estabelecida para realizar a presente pesquisa, pois foi considerado apenas o maior valor, ou seja, EAM = 4 nos períodos pré e pós-tratamento. Outros autores, como efeito plástico adaptativo, também reportaram quantitativamente a melhora da espasticidade dos MMSS após a RDS realizada para melhorar a espasticidade dos MMII ^(42, 44).

Não há estudos sobre a comparação dos achados da morfometria encefálica de crianças submetidas à RDS em relação às com PC submetidas ao melhor tratamento clínico. A RDS é um procedimento cirúrgico consagrado e efetivo para tratar a espasticidade ^(25, 75, 78, 80, 81). Nas crianças do grupo PC do presente estudo, que foram submetidas ao melhor tratamento clínico disponível, não sofreram modificações significativas da espasticidade de MMSS ao longo do período de acompanhamento e apresentaram piora significativa da espasticidade dos MMII. Não necessariamente a piora da espasticidade representa piora funcional, pois não houve uma modificação dos níveis do GMFCS após o período de seguimento nas crianças do grupo PC.

Nas crianças submetidas à RDS houve significativa melhora da intensidade de espasticidade dos MMII e MMSS ($p < 0,001$). D'Aquino et al. (2018) também relataram melhora de 2,8 pontos na EAM das crianças com GMFCS IV e 2,9 das crianças com GMFCS V ⁽¹⁰⁷⁾. Postulamos que a melhora observada em MMSS após a RDS decorra da reestruturação do SNC. A cirurgia reduz a hiperreflexia medular dos segmentos operados (L1 a S2), condição que pode induzir alterações no sistema nervoso à montante, de modo adaptativo, com ganho de função neuronal, e não com perda de neurônios que se observa quando há lesão e degeneração walleriana.

Alguns autores acreditam que lesões medulares promovem alterações da reorganização cortical, entretanto há controvérsias, entre não haver alteração e haver aumento ou diminuição das representatividades corticais ⁽¹⁵⁶⁾.

De acordo com um estudo realizado por Batschelett et al. (2022) sobre a plasticidade induzida após lesão no sistema nervoso, fatores como o momento, o tamanho e a localização da lesão podem afetar a capacidade de um hemisfério adquirir representação motora bilateral ⁽¹⁵⁷⁾. A representação motora bilateral de origem em um único hemisfério provavelmente ocorre quando a lesão encefálica ocorre antes dos dois anos de idade. Utilizando a técnica de TMS, notaram que havia um efeito significativo da etiologia da lesão no tipo de reorganização motora, observada em 60,7% dos indivíduos com lesões adquiridas e em 15,8% dos com distúrbios do desenvolvimento e que havia reorganização motora inter-hemisférica. Projetando ipsi e contralateralmente os centros de gravidade do córtex motor da mão sobrepostos, demonstrou-se reorganização motora inter-hemisférica, indicando que ocorre representação motora cortical compartilhada. Notaram também prevalência significativamente maior da representação motora bilateral de um único hemisfério em casos de lesões adquiridas em comparação com aquelas de origem relacionada ao desenvolvimento. O resultado funcional foi comprometido negativamente por lesões adquiridas e reorganização motora inter-hemisférica em relação às suas respectivas contrapartes com lesões do desenvolvimento e reorganização motora intra-hemisférica ⁽¹⁵⁷⁾.

Além da melhora secundária da espasticidade dos membros superiores, pais de crianças submetidas à RDS relataram diversos outros ganhos dificilmente mensurados, como melhora em equilíbrio de tronco e da dicção, da deglutição, cognição e dor, dentre outros. A avaliação da sobrecarga dos cuidadores foi realizada com o uso das escalas *Burden Interview*. Apenas 20 pais ou cuidadores atenderam o questionário BIQ e não foram evidenciadas modificações significativas na sobrecarga do cuidador nos grupos analisados. De acordo com um estudo realizado convocando pais e/ou cuidadores de crianças de todo o país pela internet para preencher o questionário BIQ *online*, observou-se diferenças ao se comparar crianças com PC espástica que foram submetidas à RDS com crianças não operadas (material submetido para publicação na *Child's Nervous System* com referência 363a388c-

cfef-4a7b-ae24-3b558b74682d). Cuidadores das crianças com PC espástica à RDS referiram sofrer menor sobrecarga relacionada à sensação da quantidade dos cuidados prestados do que das crianças sem cirurgia prévia. A gravidade da PC e baixo nível econômico foram relacionados a mais carga em ambos os grupos. Esse achado corrobora o de outros autores cujos estudos constataram haver relação destes fatores com maior sobrecarga do cuidador ^(49, 128, 158, 159).

Com base nos achados encontrados em nosso estudo, pode-se afirmar que as crianças com PC apresentam alterações morfométricas encefálicas, tanto de SPM como de VGM que se diferenciam estatisticamente das crianças sem deficiência. As crianças com PC espástica submetidas à RDS tendem a apresentar menos diferenças morfométricas corticais em relação às ao grupo CONTROLE do que àquelas não operadas.

7 LIMITAÇÕES

7 LIMITAÇÕES

A seleção dos pacientes que foram submetidos à RDS ou ao melhor tratamento clínico não foi randomizada. Foram selecionadas crianças acompanhadas em consultório privado via acesso a prontuários eletrônicos. Não foram realizados exames de RM especificamente para o presente estudo, o que limitou o número de crianças com exames sequenciais para serem segmentados. Foram levantadas todas as crianças que possuíam algum exame de RM que permitisse processamento pela ferramenta CAT12. Entretanto, a qualidade dos exames de RM realizados foi muito variável, sendo boa parte com baixa qualidade e inúteis para realizar a pesquisa e foram excluídos das análises morfométricas, que possuiu número reduzido de crianças. Foram analisadas as RMs de quatro crianças do grupo PC, três do grupo RDS e 12 do grupo CONTROLE. O baixo número de participantes nos grupos PC e RDS pode ter contribuído para comprometer as análises estatísticas, principalmente entre as crianças dos grupos PC e RDS e subestimar possíveis diferenças.

Como apenas poucas crianças possuíam exames de RM após a RDS, foi realizada seleção pareada pela idade para possibilitar a comparação entre os grupos do estudo. Houve dificuldade para realizar o trabalho como planejado inicialmente, em parte devido à pandemia de COVID, que dificultou principalmente a realização dos exames de RM, tal como observado em todo o mundo ⁽¹⁶⁰⁾.

8 CONCLUSÕES

8 CONCLUSÕES

- 1) Crianças com PC espástica submetidas à RDS apresentaram melhora significativa na espasticidade dos MMII e MMSS;
- 2) Crianças com PC espástica submetidas à RDS apresentaram menor diferença morfométrica encefálica em relação às crianças sem deficiência do que as tratadas clinicamente;
- 3) Crianças com PC espástica submetidas à RDS apresentaram melhora nos índices de GMFCS, enquanto às do grupo PC não apresentaram mudança;
- 4) Crianças com PC espástica submetidas ao melhor tratamento clínico apresentaram piora significativa da espasticidade dos MMII com o decorrer do tempo e não sofreram modificações no padrão da espasticidade dos MMSS;
- 5) Houve diferenças significativas na morfometria encefálica das crianças com PC submetidas ao melhor tratamento clínico e às do grupo CONTROLE, mais dos que das crianças do grupo RDS;
- 6) Na comparação direta entre as morfometrias encefálicas das crianças dos grupos PC e RDS, não se identificaram diferenças significativas na maioria das regiões segmentadas.
- 7) Crianças com PC espástica submetidas à RDS apresentaram melhora significativa dos espasmos, enquanto às do grupo PC não apresentaram mudança.

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, Jacobsson B, Damiano D; Executive Committee for the Definition of Cerebral Palsy. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol.* 2005 Aug;47(8):571-6.
2. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, Dan B, Jacobsson B. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007 Feb;109:8-14.
3. Van Naarden Braun K, Doernberg N, Schieve L, Christensen D, Goodman A, Yeargin-Allsopp M. Birth prevalence of cerebral palsy: a population-based study. *Pediatrics.* 2016 Jan;137(1):1-9.
4. Ahmed A, Rosella LC, Oskoui M, Watson T, Yang S. Prevalence and temporal trends of cerebral palsy in children born from 2002 to 2017 in Ontario, Canada: Population-based cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2023 Feb;65(2):243-253.
5. SINASC - Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos- Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde - Brasil [Internet]. Available from: <http://svs.aids.gov.br/dantps/centrais-de-conteudos/dados-abertos/sinasc/>
6. Moster D, Lie RT, Irgens LM, Bjerkedal T, Markestad T. The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: A population-based study in term infants. *J Pediatr.* 2001 Jun;138(6):798-803.
7. Mckinnon CT, Meehan EM, Harvey AR, Antolovich GC, Morgan PE. Prevalence and characteristics of pain in children and young adults with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2019 Mar;61(3):305-14.

8. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol.* 2002 Sep;44(9):633-40.
9. Chang MJ, Ma HI, Lu TH. Estimating the prevalence of cerebral palsy in Taiwan: A comparison of different case definitions. *Res Dev Disabil.* 2015 Jan;36C:207-12.
10. El-Tallawy HN, Farghaly WM, Shehata GA, Rageh TA, Metwally NA, Badry R, Sayed MA, Abd El Hamed M, Abd-Elwarth A, Kandil MR. Cerebral palsy in Al-Quseir City, Egypt: prevalence, subtypes, and risk factors. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Jul 8;10:1267-72.
11. King AR, Al Imam MH, McIntyre S, Morgan C, Khandaker G, Badawi N, Malhotra A. Early Diagnosis of Cerebral Palsy in Low- and Middle-Income Countries. *Brain Sci.* 2022 Apr 23;12(5):539.
12. Delobel-Ayoub M, Ehlinger V, Klapouszczak D, Duffaut C, Arnaud C, Sentenac M. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy according to socioeconomic status of areas of residence in a French department. *PLoS One.* 2022 May 19;17(5):e0268108.
13. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, Kinney M, Lawn J; Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013;10 Suppl 1(Suppl 1):S2.
14. Bax M, Tydeman C, Flodmark O. Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European Cerebral Palsy Study. *JAMA.* 2006 Oct 4;296(13):1602-8.
15. Towsley K, Shevell MI, Dagenais L; REPACQ Consortium. Population-based study of neuroimaging findings in children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011 Jan;15(1):29-35.

16. Raybaud C. Destructive lesions of the brain. *Neuroradiology*. 1983;25(4):265-91.
17. Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, Dan B, Lin JP, Damiano DL, Becher JG, Gaebler-Spira D, Colver A, Reddihough DS, Crompton KE, Lieber RL. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jan 7;2:15082.
18. Harpster K, Merhar S, Priyanka Illapani VS, Peyton C, Kline-Fath B, Parikh NA. Associations between early structural magnetic resonance imaging, hammersmith infant neurological examination, and general movements assessment in infants born very preterm. *J Pediatr*. 2021 May;232:80-86.e2.
19. Prechtl HF. General movement assessment as a method of developmental neurology: new paradigms and their consequences. The 1999 Ronnie MacKeith lecture. *Dev Med Child Neurol*. 2001 Dec;43(12):836-42.
20. Novak I, Morgan C, Adde L, Blackman J, Boyd RN, Brunstrom-Hernandez J, Cioni G, Damiano D, Darrah J, Eliasson AC, de Vries LS, Einspieler C, Fahey M, Fehlings D, Ferriero DM, Fethers L, Fiori S, Forssberg H, Gordon AM, Greaves S, Guzzetta A, Hadders-Algra M, Harbourne R, Kakooza-Mwesige A, Karlsson P, Krumlinde-Sundholm L, Latal B, Loughran-Fowlds A, Maitre N, McIntyre S, Noritz G, Pennington L, Romeo DM, Shepherd R, Spittle AJ, Thornton M, Valentine J, Walker K, White R, Badawi N. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: advances in diagnosis and treatment. *JAMA Pediatr*. 2017 Sep 1;171(9):897-907.
21. Rosenbaum P. Is cerebral palsy progressive? Why do we ask? *Dev Med Child Neurol*. 2022 Jun;64(6):672.
22. Reid LB, Rose SE, Boyd RN. Rehabilitation and neuroplasticity in children with unilateral cerebral palsy. *Nat Rev Neurol*. 2015 Jul;11(7):390-400.

23. Li P, Legault J, Litcofsky KA. Neuroplasticity as a function of second language learning: anatomical changes in the human brain. *Cortex*. 2014 Sep;58:301-24.
24. de Sousa Fernandes MS, Ordônio TF, Santos GCJ, Santos LER, Calazans CT, Gomes DA, Santos TM. Effects of physical exercise on neuroplasticity and brain function: a systematic review in human and animal studies. *Neural Plast*. 2020 Dec 14;2020:8856621.
25. Summers J, Coker B, Eddy S, Elstad M, Bunce C, Bourmpaki E, Pennington M, Aquilina K, Cawker S, Edwards R, Goodden J, Hawes S, McCune K, Pettorini B, Smith J, Sneade C, Vloeberghs M, Patrick H, Powell H, Verity C, Peacock JL; Selective Dorsal Rhizotomy Steering Committee. Selective dorsal rhizotomy in ambulant children with cerebral palsy: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019 Jul;3(7):455-462.
26. Ailon T, Beauchamp R, Miller S, Mortenson P, Kerr JM, Hengel AR, Steinbok P. Long-term outcome after selective dorsal rhizotomy in children with spastic cerebral palsy. *Childs Nerv Syst*. 2015 Mar;31(3):415-23.
27. Abbott R, Johann-Murphy M, Shiminski-Maher T, Quartermain D, Forem SL, Gold JT, Epstein FJ. Selective dorsal rhizotomy: outcome and complications in treating spastic cerebral palsy. *Neurosurgery*. 1993 Nov;33(5):851-7; discussion 857.
28. Dudley RW, Parolin M, Gagnon B, Saluja R, Yap R, Montpetit K, Ruck J, Poulin C, Cantin MA, Benaroch TE, Farmer JP. Long-term functional benefits of selective dorsal rhizotomy for spastic cerebral palsy. *J Neurosurg Pediatr*. 2013 Aug;12(2):142-50.
29. Monaco BA de, Franceschini PR, Teixeira MJ. Espasticidade. In: *Tratado de neurologia clínica e cirúrgica* [Internet]. 1st ed. São Paulo: Atena Editora; 2022 [cited 2022 May 10]. p. 653–65. Available from: <https://www.atenaeditora.com.br/post-ebook/5011>

30. Chang CY, Chen YH, Yen NS. Nonlinear neuroplasticity corresponding to sports experience: A voxel-based morphometry and resting-state functional connectivity study. *Hum Brain Mapp.* 2018 Nov;39(11):4393-4403.
31. Dayan E, Cohen LG. Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron.* 2011 Nov 3;72(3):443-54.
32. Araneda R, Sizonenko SV, Newman CJ, Dinomais M, Le Gal G, Nowak E, Guzzetta A, Riquelme I, Brochard S, Bleyenheuft Y; Early HABIT-ILE group. Functional, neuroplastic and biomechanical changes induced by early Hand-Arm Bimanual Intensive Therapy Including Lower Extremities (e-HABIT-ILE) in pre-school children with unilateral cerebral palsy: study protocol of a randomized control trial. *BMC Neurol.* 2020 Apr 14;20(1):133.
33. Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature.* 2004 Jan 22;427(6972):311-2.
34. Mateos-Aparicio P, Rodríguez-Moreno A. The impact of studying brain plasticity. *Front Cell Neurosci.* 2019 Feb 27;13:66.
35. Pascual-Leone A, Tarazona F, Keenan J, Tormos JM, Hamilton R, Catala MD. Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity. *Neuropsychologia.* 1999 Feb;37(2):207-17.
36. Turco CV, Nelson AJ. Transcranial magnetic stimulation to assess exercise-induced neuroplasticity. *Frontiers in Neuroergonomics* [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 27];2. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnrgo.2021.679033>
37. Jannati A, Oberman LM, Rotenberg A, Pascual-Leone A. Assessing the mechanisms of brain plasticity by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychopharmacology.* 2023 Jan;48(1):191-208.

-
38. Aleksandrova LR, Phillips AG. Neuroplasticity as a convergent mechanism of ketamine and classical psychedelics. *Trends Pharmacol Sci.* 2021 Nov;42(11):929-42.
39. Kraus C, Castrén E, Kasper S, Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity - Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017 Jun;77:317-26.
40. Reid LB, Pagnozzi AM, Fiori S, Boyd RN, Dowson N, Rose SE. Measuring neuroplasticity associated with cerebral palsy rehabilitation: An MRI based power analysis. *Int J Dev Neurosci.* 2017 May;58:17-25.
41. Novak I, Hines M, Goldsmith S, Barclay R. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. *Pediatrics.* 2012 Nov;130(5):e1285-312.
42. Buckon CE, Sienko Thomas S, Aiona MD, Piatt JH. Assessment of upper-extremity function in children with spastic diplegia before and after selective dorsal rhizotomy. *Dev Med Child Neurol.* 1996 Nov;38(11):967-75.
43. Engsberg JR, Ross SA, Collins DR, Park TS. Effect of selective dorsal rhizotomy in the treatment of children with cerebral palsy. *J Neurosurg.* 2006 Jul;105(1 Suppl):8-15.
44. Gigante P, McDowell MM, Bruce SS, Chirelstein G, Chiriboga CA, Dutkowsky J, Fontana E, Hyman J, Kim H, Morgan D, Pearson TS, Roye BD, Roye DP Jr, Ryan P, Vitale M, Anderson RC. Reduction in upper-extremity tone after lumbar selective dorsal rhizotomy in children with spastic cerebral palsy. *J Neurosurg Pediatr.* 2013 Dec;12(6):588-94.
45. Langerak NG, Tam N, Vaughan CL, Fiegehen AG, Schwartz MH. Gait status 17-26 years after selective dorsal rhizotomy. *Gait Posture.* 2012 Feb;35(2):244-9.

46. Lance J. Spasticity: disordered motor control. In: Symposium Synopsis. Chicago: Young R; Feldman RG; Kaella WP; 1980. p. 485-94.
47. Wiesendager M. Neurosurgery for spasticity: a multidisciplinary approach. In: Neurophysiological bases of spasticity. New York: Abbott R, Sindou M, Keravel Y; 1991. p. 15-9.
48. Fonoff ET, Oliveira YSA de, Teixeira MJ, Monaco BA de. Bases do tratamento cirúrgico da espasticidade. In: Figueiredo EG, Teixeira MJ. Manual de Clínica Neurocirúrgica. São Paulo: Thieme Revinter; 2015.
49. Martin A, Abogunrin S, Kurth H, Dinet J. Epidemiological, humanistic, and economic burden of illness of lower limb spasticity in adults: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Jan 23;10:111-22.
50. Davis R. Spasticity following spinal cord injury. *Clin Orthop Relat Res*. 1975 Oct;(112):66-75.
51. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997 Apr;39(4):214-23.
52. Pierson SH. Outcome measures in spasticity management. *Muscle Nerve Suppl*. 1997;6:S36-60.
53. Hanna SE, Rosenbaum PL, Bartlett DJ, Palisano RJ, Walter SD, Avery L, Russell DJ. Stability and decline in gross motor function among children and youth with cerebral palsy aged 2 to 21 years. *Dev Med Child Neurol*. 2009 Apr;51(4):295-302.
54. Teixeira, MJ, Fonoff, ET. Tratamento cirúrgico da espasticidade. *Rev Med (São Paulo)*. 2004;83(1-2):17-27.

-
55. Chatley A, Jaiswal AK, Jain M, Behari S. Congenital irreducible atlantoaxial dislocation associated with cervical intramedullary astrocytoma causing progressive spastic quadriplegia. *Neurol India*. 2008 Oct-Dec;56(4):477-9.
56. Behari M. Spasticity. *Neurol India*. 2002 Sep;50(3):235-7.
57. Khot A, Sloan S, Desai S, Harvey A, Wolfe R, Graham HK. Adductor release and chemodenervation in children with cerebral palsy: a pilot study in 16 children. *J Child Orthop*. 2008 Aug;2(4):293-9.
58. Teixeira MJ, Yeng LT, Monaco BA de, Teixeira WGJ. Tratamento da espasticidade com procedimentos ablativos. In: Siqueira MG, editor. *Tratado de Neurocirurgia*. 1st ed. Barueri: Manole; 2016. p. 1246-72.
59. Hoare BJ, Wallen MA, Imms C, Villanueva E, Rawicki HB, Carey L. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy (UPDATE). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;2010(1):CD003469.
60. Lukban MB, Rosales RL, Dressler D. Effectiveness of botulinum toxin A for upper and lower limb spasticity in children with cerebral palsy: a summary of evidence. *J Neural Transm (Vienna)*. 2009 Mar;116(3):319-31.
61. Park TS, Joh S, Walter DM, Meyer NL. Parent-reported outcomes of early childhood selective dorsal rhizotomy for the treatment of spastic diplegia. *Cureus*. 2021 Jun 8;13(6):e15530.
62. Sherrington CS. Decerebrate rigidity, and reflex coordination of movements. *J Physiol*. 1898 Feb 17;22(4):319-32.
63. Enslin JMN, Langerak NG, Fieggen AG. The evolution of selective dorsal rhizotomy for the management of spasticity. *Neurotherapeutics*. 2019 Jan;16(1):3-8.

64. Abbe RD. Intradural section of the spinal nerves for neuralgia. *Boston Med Surg J*. Available from <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM189610011351401>. Massachusetts Medical Society; 2010.
65. Foerster O. Über eine neue operative methode der behandlung spastischer lähmungen mittels resektion hinterer rüchenmark- swurzeln. *Z Orthop Chir*. 1908;22:203-23.
66. Dasenbrock HH, Pendleton C, McGirt MJ, Sciubba DM, Gokaslan ZL, Quiñones-Hinojosa A, Bydon A. "Fulfilling the chief of his duties as a physician": Harvey Cushing, selective dorsal rhizotomy and elective spine surgery for quality of life. *J Neurosurg Spine*. 2011 Mar;14(3):421-7.
67. Foerster O. On the indications and results of the excision of post spinal nerve roots in men. *Surg. gynecol. a. obstetr*. 1913;16: S. 463.
68. Gros C, Ouaknine G, Vlahovitch B, Frèrebeau P. La radicotomie sélective postérieure dans le traitement neuro-chirurgical de l'hypertonie pyramidale [Selective posterior radicotomy in the neurosurgical treatment of pyramidal hypertension]. *Neurochirurgie*. 1967 Jul-Aug;13(4):505-18.
69. Privat JM, Benezech J, Frerebeau P, Gros C. Sectorial posterior rhizotomy, a new technique of surgical treatment for spasticity. *Acta Neurochir (Wien)*. 1976;35(1-3):181-95.
70. Fraioli B, Guidetti B. Posterior partial rootlet section in the treatment of spasticity. *J Neurosurg*. 1977 May;46(5):618-26.
71. Fasano VA, Broggi G, Barolat-Romana G, Sguazzi A. Surgical treatment of spasticity in cerebral palsy. *Childs Brain*. 1978;4(5):289-305.
72. Peacock WJ, Arens LJ. Selective posterior rhizotomy for the relief of spasticity in cerebral palsy. *S Afr Med J*. 1982 Jul 24;62(4):119-24.

73. Munro D. The rehabilitation of patients totally paralyzed below the waist, with special reference to making them ambulatory and capable of earning their living. *N Engl J Med.* 1947 Feb 13;236(7):223-35.
74. Munro D. Anterior-rootlet rhizotomy; a method of controlling spasm with retention of voluntary motion. *N Engl J Med.* 1952 Jan 31;246(5):161-6.
75. Park TS, Dobbs MB, Cho J. Evidence supporting selective dorsal rhizotomy for treatment of spastic cerebral palsy. *Cureus.* 2018 Oct 19;10(10):e3466.
76. Nordmark E, Josenby AL, Lagergren J, Andersson G, Strömblad LG, Westbom L. Long-term outcomes five years after selective dorsal rhizotomy. *BMC Pediatr.* 2008 Dec 14;8:54.
77. Engsberg JR, Ross SA, Park TS. Changes in ankle spasticity and strength following selective dorsal rhizotomy and physical therapy for spastic cerebral palsy. *J Neurosurg.* 1999 Nov;91(5):727-32.
78. Engsberg JR, Ross SA, Wagner JM, Park TS. Changes in hip spasticity and strength following selective dorsal rhizotomy and physical therapy for spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2002 Apr;44(4):220-6.
79. McLaughlin JF, Bjornson KF, Astley SJ, Graubert C, Hays RM, Roberts TS, Price R, Temkin N. Selective dorsal rhizotomy: efficacy and safety in an investigator-masked randomized clinical trial. *Dev Med Child Neurol.* 1998 Apr;40(4):220-32.
80. Wright FV, Sheil EM, Drake JM, Wedge JH, Naumann S. Evaluation of selective dorsal rhizotomy for the reduction of spasticity in cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol.* 1998 Apr;40(4):239-47.
81. McLaughlin J, Bjornson K, Temkin N, Steinbok P, Wright V, Reiner A, Roberts T, Drake J, O'Donnell M, Rosenbaum P, Barber J, Ferrel A. Selective dorsal

rhizotomy: meta-analysis of three randomized controlled trials. *Dev Med Child Neurol.* 2002 Jan;44(1):17-25.

82. Palisano RJ, Hanna SE, Rosenbaum PL, Russell DJ, Walter SD, Wood EP, Raina PS, Galuppi BE. Validation of a model of gross motor function for children with cerebral palsy. *Phys Ther.* 2000 Oct;80(10):974-85.

83. Russell DJ, Leung KM, Rosenbaum PL. Accessibility and perceived clinical utility of the GMFM-66: evaluating therapists' judgements of a computer-based scoring program. *Phys Occup Ther Pediatr.* 2003;23(2):45-58.

84. Steinbok P. Selective dorsal rhizotomy for spastic cerebral palsy: a review. *Childs Nerv Syst.* 2007 Sep;23(9):981-90.

85. Reynolds RM, Morton RP, Walker ML, Massagli TL, Browd SR. Role of dorsal rhizotomy in spinal cord injury-induced spasticity. *J Neurosurg Pediatr.* 2014 Sep;14(3):266-70.

86. Reynolds MR, Ray WZ, Strom RG, Blackburn SL, Lee A, Park TS. Clinical outcomes after selective dorsal rhizotomy in an adult population. *World Neurosurg.* 2011 Jan;75(1):138-44.

87. Foerster O. Resection of the posterior nerve roots of spinal cord. *The Lancet.* 1911 Jul 8;178(4584):76-9.

88. Groves EWH. On the Resection of the Posterior Spinal Nerve Roots. *Bristol Med Chir J (1883).* 1911 Jun;29(112):105-109.

89. Schijman E, Erro MG, Meana NV. Selective posterior rhizotomy: experience of 30 cases. *Childs Nerv Syst.* 1993 Dec;9(8):474-7.

90. Park TS, Gaffney PE, Kaufman BA, Molleston MC. Selective lumbosacral dorsal rhizotomy immediately caudal to the conus medullaris for cerebral palsy spasticity. *Neurosurgery*. 1993 Nov;33(5):929-33; discussion 933-4.
91. Staudt LA, Nuwer MR, Peacock WJ. Intraoperative monitoring during selective posterior rhizotomy: technique and patient outcome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995 Dec;97(6):296-309.
92. Thomas SS, Aiona MD, Pierce R, Piatt JH 2nd. Gait changes in children with spastic diplegia after selective dorsal rhizotomy. *J Pediatr Orthop*. 1996 Nov-Dec;16(6):747-52.
93. Huang JC, Deletis V, Vodusek DB, Abbott R. Preservation of pudendal afferents in sacral rhizotomies. *Neurosurgery*. 1997 Aug;41(2):411-5.
94. Steinbok P, Reiner AM, Beauchamp R, Armstrong RW, Cochrane DD, Kestle J. A randomized clinical trial to compare selective posterior rhizotomy plus physiotherapy with physiotherapy alone in children with spastic diplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997 Mar;39(3):178-84.
95. Mittal S, Farmer JP, Al-Atassi B, Montpetit K, Gervais N, Poulin C, Benaroch TE, Cantin MA. Functional performance following selective posterior rhizotomy: long-term results determined using a validated evaluative measure. *J Neurosurg*. 2002 Sep;97(3):510-8.
96. Cole GF, Farmer SE, Roberts A, Stewart C, Patrick JH. Selective dorsal rhizotomy for children with cerebral palsy: the Oswestry experience. *Arch Dis Child*. 2007 Sep;92(9):781-5.
97. Trost JP, Schwartz MH, Krach LE, Dunn ME, Novacheck TF. Comprehensive short-term outcome assessment of selective dorsal rhizotomy. *Dev Med Child Neurol*. 2008 Oct;50(10):765-71.

- 98 Langerak NG, Lamberts RP, Fieggan AG, Peter JC, Peacock WJ, Vaughan CL. Functional status of patients with cerebral palsy according to the International Classification of Functioning, Disability and Health model: a 20-year follow-up study after selective dorsal rhizotomy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009 Jun;90(6):994-1003.
- 99 Oki A, Oberg W, Siebert B, Plante D, Walker ML, Gooch JL. Selective dorsal rhizotomy in children with spastic hemiparesis. *J Neurosurg Pediatr.* 2010 Oct;6(4):353-8.
- 100 van Schie PE, Schothorst M, Dallmeijer AJ, Vermeulen RJ, van Ouwkerk WJ, Strijers RL, Becher JG. Short- and long-term effects of selective dorsal rhizotomy on gross motor function in ambulatory children with spastic diplegia. *J Neurosurg Pediatr.* 2011 May;7(5):557-62.
- 101 Josenby AL, Wagner P, Jarnlo GB, Westbom L, Nordmark E. Motor function after selective dorsal rhizotomy: a 10-year practice-based follow-up study. *Dev Med Child Neurol.* 2012 May;54(5):429-35.
- 102 Bolster EA, van Schie PE, Becher JG, van Ouwkerk WJ, Strijers RL, Vermeulen RJ. Long-term effect of selective dorsal rhizotomy on gross motor function in ambulant children with spastic bilateral cerebral palsy, compared with reference centiles. *Dev Med Child Neurol.* 2013 Jul;55(7):610-6.
- 103 Carraro E, Zeme S, Ticcinelli V, Massaroni C, Santin M, Peretta P, Martinuzzi A, Trevisi E. Multidimensional outcome measure of selective dorsal rhizotomy in spastic cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014 Nov;18(6):704-13.
- 104 Funk JF, Panthen A, Bakir MS, Gruschke F, Sarpong A, Wagner C, Lebek S, Haberl EJ. Predictors for the benefit of selective dorsal rhizotomy. *Res Dev Disabil.* 2015 Feb;37:127-34.

- 105 Tedroff K, Löwing K, Åström E. A prospective cohort study investigating gross motor function, pain, and health-related quality of life 17 years after selective dorsal rhizotomy in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2015 May;57(5):484-90.
- 106 Ingale H, Ughratdar I, Muquit S, Moussa AA, Vloeberghs MH. Selective dorsal rhizotomy as an alternative to intrathecal baclofen pump replacement in GMFCS grades 4 and 5 children. *Childs Nerv Syst*. 2016 Feb;32(2):321-5.
- 107 D'Aquino D, Moussa AA, Ammar A, Ingale H, Vloeberghs M. Selective dorsal rhizotomy for the treatment of severe spastic cerebral palsy: efficacy and therapeutic durability in GMFCS grade IV and V children. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018 Apr;160(4):811-821.
108. Munger ME, Aldahondo N, Krach LE, Novacheck TF, Schwartz MH. Long-term outcomes after selective dorsal rhizotomy: a retrospective matched cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2017 Nov;59(11):1196-1203.
- 108 Kai M, Yongjie L, Ping Z. Long-term results of selective dorsal rhizotomy for hereditary spastic paraparesis. *J Clin Neurosci*. 2014 Jan;21(1):116-20.
- 109 Langerak NG, Vaughan CL, Hoffman EB, Figaji AA, Fieggen AG, Peter JC. Incidence of spinal abnormalities in patients with spastic diplegia 17 to 26 years after selective dorsal rhizotomy. *Childs Nerv Syst*. 2009 Dec;25(12):1593-1603.
- 110 Li Z, Zhu J, Liu X. Deformity of lumbar spine after selective dorsal rhizotomy for spastic cerebral palsy. *Microsurgery*. 2008;28(1):10-2.
- 111 Golan JD, Hall JA, O'Gorman G, Poulin C, Benaroch TE, Cantin MA, Farmer JP. Spinal deformities following selective dorsal rhizotomy. *J Neurosurg*. 2007 Jun;106(6 Suppl):441-9.

- 112 Steinbok P, Hicdonmez T, Sawatzky B, Beauchamp R, Wickenheiser D. Spinal deformities after selective dorsal rhizotomy for spastic cerebral palsy. *J Neurosurg*. 2005 May;102(4 Suppl):363-73.
- 113 Spiegel DA, Loder RT, Alley KA, Rowley S, Gutknecht S, Smith-Wright DL, Dunn ME. Spinal deformity following selective dorsal rhizotomy. *J Pediatr Orthop*. 2004 Jan-Feb;24(1):30-6.
- 114 Sindou M, Georgoulis G. Keyhole interlaminar dorsal rhizotomy for spastic diplegia in cerebral palsy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015 Jul;157(7):1187-96.
- 115 Teixeira MP dos S, Monaco BA de, Navarro JM de, Vazquez EA, Lopes AJM, Melo TC de S, Teixeira MJ. Surgical treatment for spasticity: selective dorsal rhizotomy – technique and literature review. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery*. 2021 Sep;40(3):238–44.
- 116 Fasano VA, Barolat-Romana G, Zeme S, Squazzi A. Electrophysiological assessment of spinal circuits in spasticity by direct dorsal root stimulation. *Neurosurgery*. 1979 Feb;4(2):146-51.
- 117 Tedroff K, Hägglund G, Miller F. Long-term effects of selective dorsal rhizotomy in children with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2020 May;62(5):554-62.
- 118 Gulyaeva NV. Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe. *Biochemistry (Mosc)*. 2017 Mar;82(3):237-242.
- 119 de Almeida CC, Neville IS, Hayashi CY, Gomes Dos Santos A, Brunoni AR, Teixeira MJ, Paiva WS. Quantification of tumor induced motor cortical plasticity using navigated transcranial magnetic stimulation in patients with adult-type diffuse gliomas. *Front Neurosci*. 2023 Mar 15;17:1143072.

- 120 Boatman D, Freeman J, Vining E, Pulsifer M, Miglioretti D, Minahan R, Carson B, Brandt J, McKhann G. Language recovery after left hemispherectomy in children with late-onset seizures. *Ann Neurol.* 1999 Oct;46(4):579-86.
- 121 Johnston MV. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev.* 2009;15(2):94-101.
- 122 Anderson BJ, Eckburg PB, Relucio KI. Alterations in the thickness of motor cortical subregions after motor-skill learning and exercise. *Learn Mem.* 2002 Jan-Feb;9(1):1-9.
- 123 Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature.* 2004 Jan 22;427(6972):311-2.
- 124 Zhang H, Li J, Su X, Hu Y, Liu T, Ni S, Li H, Zuo XN, Fu J, Yuan TF, Yang Z. Growth charts of brain morphometry for preschool children. *Neuroimage.* 2022 Jul 15;255:119178.
- 125 Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage.* 2000 Jun;11(6 Pt 1):805-21.
- 126 Dayan E, Cohen LG. Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron.* 2011 Nov 3;72(3):443-54.
- 127 Richardson H, Lisandrelli G, Riobueno-Naylor A, Saxe R. Development of the social brain from age three to twelve years. *Nat Commun.* 2018 Mar 12;9(1):1027.
- 128 Sczufca M. Brazilian version of the Burden Interview scale for the assessment of burden of care in carers of people with mental illnesses. *Braz J Psychiatry.* 2002 Mar;24(1):12-7.

- 129 Camargos ACR, Lacerda TTB de, Viana SO, Pinto LRA, Fonseca MLS. Avaliação da sobrecarga do cuidador de crianças com paralisia cerebral através da escala Burden Interview. *Rev Bras Saúde Mater Infant*. 2009 Mar;9(1):31–7.
- 130 Gaser C, Dahnke R, Thompson PM, Kurth F, Luders E, Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. CAT – A Computational Anatomy Toolbox for the Analysis of Structural MRI Data [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 8]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.06.11.495736>
- 131 Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage*. 2005 Jul 1;26(3):839-51.
- 132 Dahnke R, Yotter RA, Gaser C. Cortical thickness and central surface estimation. *Neuroimage*. 2013 Jan 15;65:336-48.
- 133 Yotter RA, Dahnke R, Thompson PM, Gaser C. Topological correction of brain surface meshes using spherical harmonics. *Hum Brain Mapp*. 2011 Jul;32(7):1109-24.
- 134 Yotter RA, Thompson PM, Gaser C. Algorithms to improve the reparameterization of spherical mappings of brain surface meshes. *J Neuroimaging*. 2011 Apr;21(2):e134-47.
- 135 Desai R, Liebenthal E, Possing ET, Waldron E, Binder JR. Volumetric vs. surface-based alignment for localization of auditory cortex activation. *Neuroimage*. 2005 Jul 15;26(4):1019-29.
- 136 Yotter RA, Nenadic I, Ziegler G, Thompson PM, Gaser C. Local cortical surface complexity maps from spherical harmonic reconstructions. *Neuroimage*. 2011 Jun 1;56(3):961-73.

- 137 Luders E, Thompson PM, Narr KL, Toga AW, Jancke L, Gaser C. A curvature-based approach to estimate local gyrification on the cortical surface. *Neuroimage*. 2006 Feb 15;29(4):1224-30.
- 138 Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*. 2007 Oct 15;38(1):95-113.
- 139 Reynolds JE, Long X, Paniukov D, Bagshawe M, Lebel C. Calgary Preschool magnetic resonance imaging (MRI) dataset. *Data Brief*. 2020 Jan 31;29:105224.
- 140 Seiger R, Ganger S, Kranz GS, Hahn A, Lanzenberger R. Cortical Thickness Estimations of FreeSurfer and the CAT12 Toolbox in Patients with Alzheimer's Disease and Healthy Controls. *J Neuroimaging*. 2018 Sep;28(5):515-523.
- 141 Wilke M, Holland SK, Altaye M, Gaser C. Template-O-Matic: a toolbox for creating customized pediatric templates. *Neuroimage*. 2008 Jul 1;41(3):903-13.
- 142 Dias M de FM, Carvalho P, Castelo-Branco M, Valente Duarte J. Cortical thickness in brain imaging studies using FreeSurfer and CAT12: A matter of reproducibility. *Neuroimage: Reports*. 2022 Dec 1;2(4):100137.
- 143 Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage*. 2010 Oct 15;53(1):1-15.
- 144 Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Buckner RL, Dale AM, Maguire RP, Hyman BT, Albert MS, Killiany RJ. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006 Jul 1;31(3):968-80.

- 145 Accueil [Internet]. CoBrALab Computational Brain Anatomy Laboratory. [cited 2023 Mar 19]. Available from: <https://www.cobralab.ca>
- 146 Park MT, Pipitone J, Baer LH, Winterburn JL, Shah Y, Chavez S, Schira MM, Lobaugh NJ, Lerch JP, Voineskos AN, Chakravarty MM. Derivation of high-resolution MRI atlases of the human cerebellum at 3T and segmentation using multiple automatically generated templates. *Neuroimage*. 2014 Jul 15;95:217-31.
- 147 Tullo S, Devenyi GA, Patel R, Park MTM, Collins DL, Chakravarty MM. Warping an atlas derived from serial histology to 5 high-resolution MRIs. *Sci Data*. 2018 Jun 19;5:180107.
- 148 Winterburn JL, Pruessner JC, Chavez S, Schira MM, Lobaugh NJ, Voineskos AN, Chakravarty MM. A novel in vivo atlas of human hippocampal subfields using high-resolution 3 T magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2013 Jul 1;74:254-65.
- 149 Neuromorphometrics, Inc. | Building a Model of the Living Human Brain [Internet]. [cited 2023 Mar 19]. Available from: <http://www.neuromorphometrics.com/>
- 150 Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*. 1994;2(4):189–210.
- 151 Worsley KJ, Marrett S, Neelin P, Vandal AC, Friston KJ, Evans AC. A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Hum Brain Mapp*. 1996;4(1):58-73.
- 152 Kułak P, Maciorkowska E, Gościk E. Volumetric magnetic resonance imaging study of brain and cerebellum in children with cerebral palsy. *Biomed Res Int*. 2016;2016:5961928.

- 153 Sølsnes AE, Grunewaldt KH, Bjuland KJ, Stavnes EM, Bastholm IA, Aanes S, Østgård HF, Håberg A, Løhaugen GC, Skranes J, Rimol LM. Cortical morphometry and IQ in VLBW children without cerebral palsy born in 2003-2007. *Neuroimage Clin.* 2015 Apr 14;8:193-201.
- 154 Gaberova K, Pacheva I, Timova E, Petkova A, Velkova K, Ivanov I. An Individualized Approach to Neuroplasticity After Early Unilateral Brain Damage. *Front Psychiatry.* 2019 Nov 19;10:747.
- 155 Ceschin R, Lee VK, Schmithorst V, Panigrahy A. Regional vulnerability of longitudinal cortical association connectivity: Associated with structural network topology alterations in preterm children with cerebral palsy. *Neuroimage Clin.* 2015 Sep 6;9:322-37.
- 156 Melo MC, Macedo DR, Soares AB. Divergent findings in brain reorganization after spinal cord injury: a review. *J Neuroimaging.* 2020 Jul;30(4):410-427.
- 157 Batschelett M, Gibbs S, Holder CM, Holcombe B, Wheless JW, Narayana S. Plasticity in the developing brain: neurophysiological basis for lesion-induced motor reorganization. *Brain Commun.* 2021 Dec 21;4(1):fcab300.
- 158 Marrón EM, Redolar-Ripol D, Boixadós M, Nieto R, Guillamón N, Hernández E, Gómez B. Burden on caregivers of children with cerebral palsy: predictors and related factors. *Universitas Psychologica.* 2013 Sep;12(3):767-77.
- 159 Vadivelan K, Sekar P, Sruthi SS, Gopichandran V. Burden of caregivers of children with cerebral palsy: an intersectional analysis of gender, poverty, stigma, and public policy. *BMC Public Health.* 2020 May 8;20(1):645.
- 160 Tsermoulas G, Zisakis A, Flint G, Belli A. Challenges to Neurosurgery during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *World Neurosurg.* 2020 Jul;139:519-525.

10 ANEXOS

Anexo 1.

Tabelas de dados clínicos das crianças recrutados para o estudo

Criança	Sexo	Grupo	Idade_anos	GMFCS_Inicial	EAM_MMSS_Inicial	EAM_MMII_Inicial	GMFCS_final	Seguimento_meses	EAM_MMSS_Final	EAM_MMII_Final	Penn_Inicial	Penn_Final
1	F	RDS	6	5	3	3	5	41	3	0	1	1
2	M	RDS	4	4	3	5	4	12	2	0	1	0
3	F	RDS	4	5	3	4	4	22	3	0	2	1
5	M	RDS	5	5	4	5	5	13	4	1	3	1
6	F	RDS	5	3	1	4	2	38	1	1	1	1
7	M	RDS	5	5	2	4	5	37	1	0	2	1
8	M	RDS	4	3	0	4	3	7	0	3	1	1
9	M	RDS	5	2	2	5	2	40	1	2	1	1
10	M	RDS	5	4	3	5	3	14	1	1	2	1
11	M	RDS	4	4	2	4	4	12	1	0	1	1
12	M	RDS	5	3	2	5	3	35	2	2	1	1
13	M	RDS	6	4	4	4	4	6	3	2	2	1
14	M	RDS	4	4	2	5	3	57	2	2	1	1
15	F	RDS	5	4	2	5	3	5	2	0	1	1
16	M	RDS	6	5	3	4	3	21	3	2	2	1
17	M	RDS	5	5	4	4	5	2	2	0	3	2
18	M	RDS	5	3	1	3	3	63	0	2	0	0
19	M	RDS	7	4	3	4	3	10	2	2		
20	F	RDS	7	4	3	4	3	8		1		
21	M	RDS	6	4		4	4	57		1		
22	M	RDS	6	4	3	4	4	57	1	0	2	0
23	F	RDS	6	4		4	4	26	0	0		
24	M	RDS	6	5	3	5	5	35	3	4		

continua

Tabelas de dados clínicos das crianças recrutados para o estudo (continuação)

Criança	Sexo	Grupo	Idade_anos	GMFCS_Inicial	EAM_MMSS_Inicial	EAM_MMII_Inicial	GMFCS_final	Seguimento_meses	EAM_MMSS_Final	EAM_MMII_Final	Penn_Inicial	Penn_Final
25	M	RDS	13	5	5	5	5	5	3	2		
26	M	RDS	7	5	2	4	4	28	1	3	1	1
27	F	RDS	10	4	4	5	4	31	2	2	3	2
28	M	RDS	4	2	3	5	2	29	3	4	0	0
29	F	RDS	13	4	5	5	4	61	4	1		
30	F	RDS	6	2	0	4	2	33	0	0	0	0
31	F	RDS	5	4	1	4	3	34	0	1	1	0
32	M	RDS	5	4	2	3	3	43	2	2	1	0
33	F	RDS	6	5	1	4	5	35	1	2	2	1
34	M	RDS	6	5	3	4	4	35	3	2	3	2
35	M	RDS	16	4	3	5	4	36	2	0		
36	F	RDS	7	3	1	4	2	37	1	2		
38	M	RDS	6	3	3	4	3	38	2	0		
40	F	RDS	9	4	4	4	4	39	3	2		
41	M	RDS	7	4	1	4	3	49	0	0	1	1
42	F	RDS	5	4	3	4	4	48	0	0		
43	F	RDS	6	4	2	4	4	44	2	2	2	1
44	F	RDS	7	3	0	4	3	48	0	0	0	0
45	M	RDS	12	5	3	4	5	3	3	0		
46	M	RDS	6	4	2	5	4	29	2	3	1	0
47	F	RDS	14	4	3	5	4	47	2	0		
48	F	RDS	10	5	3	4	5	48	2	1		
49	M	RDS	9	2	1	4	2	44	1	2		
50	M	RDS	19	2	3	4	2	52	2	1		

continua

Tabelas de dados clínicos das crianças recrutados para o estudo (continuação)

Criança	Sexo	Grupo	Idade_anos	GMFCS_Inicial	EAM_MMSS_Inicial	EAM_MMII_Inicial	GMFCS_final	Seguimento_meses	EAM_MMSS_Final	EAM_MMII_Final	Penn_Inicial	Penn_Final
56	M	RDS	6	5	5	4	5	2	3	0		
59	F	RDS	5	4	2	5	4	2		0		
60	M	RDS	13	5	4	5	5	4		1		
61	M	RDS	8	3	1	4	2	13	1	2		
62	M	RDS	4	4	3	4	4	11	1	1		
63	M	RDS	8	4	3	5	4	16	2	0		
64	M	RDS	6	4	2	4	4	12	1	3		
65	M	RDS	4	3	1	4	3	9	0	0		
66	M	RDS	4	2	3	5	2	3		0		
67	F	RDS	6	5	3	3	5	5	2	0		
68	M	RDS	5	4	3	4	4	15	3	2	2	
69	M	RDS	7	2	0	4	1	7	0	1		
70	M	RDS	6	4	0	5	4	17	0	0		
71	M	RDS	4	2	0	5	2	11	0	3	0	0
72	M	RDS	5	5	4	5	4	9	1	1		
73	M	RDS	6	4	2	5	4	13	1	3		
74	M	RDS	5	3	2	4	2	11	1	2		
75	M	RDS	10	4	1	5	4	3	1	1		
76	M	RDS	6	3	2	4	3	69	1	2		
77	M	RDS	9	5	3	4	5	9	3	0		
78	F	RDS	7	3	0	4	3	13	0	2		
79	F	RDS	12	5	4	4	4	75	3	0		
80	F	RDS	8	4		5	4	49	1	2		

continua

Tabelas de dados clínicos das crianças recrutados para o estudo (continuação)

Criança	Sexo	Grupo	Idade_anos	GMFCS_Inicial	EAM_MMSS_Inicial	EAM_MMII_Inicial	GMFCS_final	Seguimento_meses	EAM_MMSS_Final	EAM_MMII_Final	Penn_Inicial	Penn_Final
81	M	RDS	7	4	2	3	4	26	0	2		
82	M	RDS	5	3	1	5	3	2	1	2		
83	F	RDS	6	2	0	5	2	7	0	0		
84	M	RDS	11	4	3	4	4	10	3	3		
85	M	RDS	3	4	2	4	4	10	2	0		
86	F	RDS	5	2	0	5	1	74	0	1	0	0
87	F	RDS	7	5	2	4	5	4	1	1		
88	F	RDS	17	4	5	3	4	19	5	5		
89	F	RDS	5	4	2	4	4	13	2	1		
90	F	RDS	7	5	3	4	5	6	2	3		
91	M	RDS	4	3	1	4	3	13	0	1		
92	M	RDS	6	4	2	3	4	10	2	0		
93	F	RDS	6	5	4	5	5	12	3	0		
94	F	RDS	4	4	1	4	4	3	1	0	1	1
96	F	RDS	6	4	3	4	4	4	2	1	2	0
97	M	RDS	6	4		5	4	4	1	1		
98	M	RDS	8	2	1	5	2	11	0	0	0	0
99	M	RDS	5	4	2	4	4	38	2	0		
100	M	RDS	6	3	2	5	3	6	1	0		
101	M	RDS	7	4		5	4	3	2	0		
102	F	RDS	6	4	1	4	4	12	0	0		
103	M	RDS	7	4	2	3	4	26	2	0		
104	M	RDS	8	4	2	4	4	5	2	2		

continua

Tabelas de dados clínicos das crianças recrutados para o estudo (continuação)

Criança	Sexo	Grupo	Idade_anos	GMFCS_Inicial	EAM_MMSS_Inicial	EAM_MMII_Inicial	GMFCS_final	Seguimento_meses	EAM_MMSS_Final	EAM_MMII_Final	Penn_Inicial	Penn_Final
105	M	RDS	8	5	5	5	5	4	3	0	3	2
106	M	RDS	8	5	5	5	5	3	4	3		
107	F	RDS	9	4	4	4	4	7	3	2		
108	F	RDS	6	4	4	4	4	50	4	1		
109	F	RDS	8	3	1	4	3	17	1	0		
110	M	RDS	17	5	4	5	5	3	4	1		
111	F	PC	5	5	3	4	5	11	3	4	2	2
112	F	PC	6	5	2	3	5	6	2	5	1	1
113	M	PC	6	3	2	2	3	12	3	4	0	0
115	M	PC	5	4	2	3	4	13	3	4	1	2
116	M	PC	6	3	1	3	3	6	1	2	2	2
117	M	PC	6	5	1	3	5	4	2	3	2	2
118	M	PC	6	5	3	3	5	8	3	4	1	1
119	M	PC	5	3	0	1	3	13	2	4	0	0
120	M	PC	6	4	1	3	4	22	1	4	0	0
121	F	PC	5	5	2	1	5	23	3	3	1	1
122	M	PC	3	4	3	5	4	7	3	5	1	
123	M	PC	6	3	1	5	3	25	1	5	0	
124	M	PC	3	2	2	4	2	13	2	5	0	0
125	M	PC	6	5	2	3	5	19	2	3	0	
126	M	PC	4	4	4	5	4	22	3	4	3	
129	F	PC	4	3	0	3	3	14	1	4	0	0
130	M	PC	7	2	0	4	2	9	0	4		

continua

Tabelas de dados clínicos das crianças recrutados para o estudo (continuação)

Criança	Sexo	Grupo	Idade_anos	GMFCS_Inicial	EAM_MMSS_Inicial	EAM_MMII_Inicial	GMFCS_final	Seguimento_meses	EAM_MMSS_Final	EAM_MMII_Final	Penn_Inicial	Penn_Final
131	M	PC	4	5	2	5	5	4	2	5		
132	M	PC	4	4	1	3					0	
133	F	PC	5	4	2	4	3	16	2	4		
137	M	PC	4	4	0	3	4	23	2	3	0	0
138	M	PC	5	2	0	4	2	7	0	5	0	0
139	F	PC	3	3	3	4	3	24	2	4	1	1
142	F	PC	4	4	1	2	4	14	1	4	1	1
148	M	PC	3	3	0	2	3	8	0	4	1	1
149	F	PC	5	3	2	4	3	13	1	4	0	0
150	M	PC	8	5	3	5	5	5	3	4	2	2
152	M	PC	7	5	2	4	5	6	2	4	1	
153	M	PC	4	4	2	4	4	7	2	4	1	1
156	M	PC	4	4	1	4	4	20	2	4	1	1
157	F	PC	6	2	0	4	2	23	0	5	0	0
158	M	PC	6	2	0	4	2	22	0	5	1	1
161	M	PC	6	5	3	4	5	4	3	4		
165	M	PC	8	3	2	2	3	14	2	4		
167	M	PC	8	4	3	4	4	20	3	4		
169	M	PC	8	5	4	4	5	11	3	4		
170	M	PC	5	5	3	4	5	11	3	4		
171	M	PC	10	5	4	5	5	6	3	5		
173	M	PC	10	4	3	3	4	13	2	3		
174	M	PC	6	2	0	3	2	3	0	2		
176	M	PC	12	5	3	3	5	29	3	5		

continua

Tabelas de dados clínicos das crianças recrutados para o estudo (continuação)

Criança	Sexo	Grupo	Idade_anos	GMFCS_Inicial	EAM_MMSS_Inicial	EAM_MMII_Inicial	GMFCS_final	Seguimento_meses	EAM_MMSS_Final	EAM_MMII_Final	Penn_Inicial	Penn_Final
179	M	PC	5	4	2	3	3	11	2	3		
180	M	PC	7	4	1	3	3	15	1	3	2	2
181	F	PC	8	4	4	4	4	8	4	4		
182	F	PC	10	5	3	3	5	3	3	3	3	2
184	F	PC	5	2	1	4	2	13	1	4		
185	F	PC	9	5	4	5	5	26	4	5	2	2
187	M	PC	5	3		3	4	24		5		
188	M	PC	6	4	2	4	4	12	2	4		
190	M	PC	6	4	1	5	4	11	2	4		
191	M	PC	8	4	1	4	4	11	1	5		
192	F	PC	14	4	3	4	5	22	3	5		
196	F	PC	5	3	3	4	4	16	3	4		
198	F	PC	14	5	3	4	5	8	3	4	2	2
205	M	PC	7	3	0	4	3	4	0	4		
207	M	PC	9	3	3	4	3	8	3	3		
211	M	PC	4	4	2	4	4	13	2	4		
212	F	PC	7	5	1	4	5	6	2	4		
213	F	PC	15	4	4	3	4	20	4	5		
214	F	PC	11	4	2	3	4	4	1	3		
222	M	PC	5	4	4	3	4	21	2	4		
229	M	PC	8	3	1	4	3	6	1	4		
230	M	PC	8	4	2	4	5	14	3	4		
231	M	PC	9	3	3	3	3	22	3	4		
232	M	PC	9	4	2	4	4	16	2	4		

continua

Tabelas de dados clínicos das crianças recrutados para o estudo (conclusão)

Criança	Sexo	Grupo	Idade_anos	GMFCS_Inicial	EAM_MMSS_Inicial	EAM_MMII_Inicial	GMFCS_final	Seguimento_meses	EAM_MMSS_Final	EAM_MMII_Final	Penn_Inicial	Penn_Final
234	M	PC	7	2	2	4	2	26	2	3		
240	M	PC	6	4	0	3	3	14	0	2		
242	F	PC	8	4	0	4	3	14	0	3		
243	M	PC	7	2	1	5	2	10	1	4	0	0
244	F	PC	6	5	5	5	5	4	5	5		
245	F	PC	9	4	2	3	4	20	0	3		
246	F	PC	7	2	2	3	2	37	2	3		
249	M	PC	9	2	0	3	2	23	0	2		
255	M	PC	10	3	0	3	3	25	0	3		
258	M	PC	12	4	3	3	4	10	3	4		
259	F	PC	13	5	2	4	5	19	2	4		
263	M	PC	14	3	1	3	2	53	1	4		
264	M	PC	6	5	5	4	5	7	5	4		
265	M	PC	4	2	2	4	2	24	3	5		