BRUNA ANTINORI VIGNOLA DA FONSECA

Posturografia dinâmica e tempo de marcha: marcadores de declínio funcional em
pacientes com esclerose múltipla e leve incapacidade

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. Dagoberto Callegaro

São Paulo

2017

BRUNA ANTINORI VIGNOLA DA FONSECA

Posturografia dinâmica e tempo de marcha: marcadores de declínio funcional em
pacientes com esclerose múltipla e leve incapacidade

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. Dagoberto Callegaro

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Fonseca, Bruna Antinori Vignola da
Posturografia dinâmica e tempo de marcha :
marcadores de declínio funcional em pacientes com
esclerose múltipla e leve incapacidade / Bruna
Antinori Vignola da Fonseca. -- São Paulo, 2017.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientador: Dagoberto Callegaro.

Descritores: 1.Esclerose múltipla 2.Progressão
da doença 3.Equilíbrio postural 4.Marcha 5.Avaliação
da deficiência 6.Evolução clínica

USP/FM/DBD-507/17

Ao João Paulo, pelo apoio incondicional, respeito e confiança que foram essenciais para a realização desse trabalho.

Aos meus pais, Mônica e Claudio, por terem fornecido toda a base para que eu valorizasse cada oportunidade de crescimento e aprendizado. Aos meus familiares e amigos, que nos momentos mais difíceis, sempre me confortaram com palavras de incentivo. Minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Dagoberto Callegaro**, responsável pelo Ambulatório de Doenças Desmielinizantes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, minha eterna gratidão por todos esses anos de incentivo que me possibilitaram crescer como profissional e ser humano.

À **Dra. Cristiana Borges Pereira**, responsável pelo Ambulatório de distúrbios vestibulares e do equilíbrio do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, meu eterno agradecimento pela valiosa participação em todas as etapas desse projeto e pela confiança, sempre demonstrada, em todo o meu trabalho.

Aos colegas, **Dra. Samira Apóstolos, Dra. Renata Simm, Dr. Frederico Haidar e à todos os residentes que estiveram neste período no** Ambulatório de Doenças Desmielinizantes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo suporte durante o recrutamento dos pacientes envolvidos na pesquisa e pelo apoio durante todas as fases do projeto.

Às queridas colegas do Departamento de Neurologia, **Reiko, Sueli e Thaís**, que sempre muito gentis, me auxiliaram em todas as etapas necessárias realização desse trabalho.

Aos **pacientes e voluntários** do estudo, um agradecimento especial pela confiança e respeito a este trabalho, que foi desenvolvido com o objetivo de melhorar a prática de atendimento e cuidado aos pacientes com esclerose múltipla

À **FAPESP** (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), pelo apoio financeiro (processo nº – 2014/05218-7).

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação;2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de gráficos e figuras

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Objetivos.....	5
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	6
2.1. Esclerose múltipla.....	6
2.2. Controle do equilíbrio postural.....	11
2.3. Posturografia computadorizada.....	18
2.4. Evidências das alterações de equilíbrio na esclerose múltipla.....	22
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	29
3.1. Casuística.....	29
3.2. Critérios de seleção dos sujeitos da pesquisa.....	29
3.3. Fluxo de avaliação de pacientes e controles.....	31
3.4. Descrição das ferramentas utilizadas no estudo.....	34
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	39
5. RESULTADOS	41
5.1. Características clínicas e demográficas dos sujeitos da pesquisa.....	41
5.2. Alterações longitudinais observadas na posturografia, teste de marcha e grau de incapacidade.....	42
5.3. Correlações entre o aumento do grau de incapacidade e declínio na posturografia e tempo de marcha.....	51
5.4. Declínio funcional de acordo com o aumento do grau de incapacidade.....	53
6. DISCUSSÃO.....	55

6.1. Alterações longitudinais do equilíbrio postural e do tempo de marcha em paciente com EMRR e incapacidade leve.....	55
6.2. Declínio no controle do equilíbrio e da marcha correlacionados ao aumento da incapacidade.....	61
6.3. Primeiro sinal de declínio postural em pacientes com incapacidade leve....	63
6.4. Limitações do estudo.....	67
7. CONCLUSÕES.....	69
8. ANEXOS.....	70
ANEXO I – Termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE.....	70
ANEXO II – Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS).....	74
ANEXO III – Multiple Sclerosis Walking Scale -12 (MSWS-12).....	79
9. REFERÊNCIAS.....	80
10. APÊNDICE.....	86
APÊNDICE A – Termo de aprovação da Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq).....	86
APÊNDICE B – Dados clínicos e demográficos dos pacientes na avaliação inicial.....	88

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de variância
ABC	Escala de confiança no equilíbrio
CMC	Centro de massa corporal
DGI	Índice de marcha dinâmico
DHI	Inventário de vertigem
DMD	Droga modificadora da doença
DSS	Escala do estado de incapacidade
EEG	Equações de estimação generalizadas
EDSS	Escala expandida do estado de incapacidade
EM	Esclerose múltipla
EMG	Eletroneuromiografia
EMRR	Esclerose múltipla remitente-recorrente
EMPP	Esclerose múltipla primária progressiva
EMSP	Esclerose múltipla secundária progressiva
Gd+	Gadolínio positiva
IRM	imagem de ressonância magnética
MSWS-12	Multiple sclerosis walking scale-12
PDC	Posturografia dinâmica computadorizada
SF	Sistemas funcionais
SNC	Sistema nervoso central
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TOS	Teste de organização sensorial
TOSm	Teste de organização sensorial modificado
TUG	Timed up and go test
T25FW	Teste de caminhada dos 25 pés

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Descrição das condições do Teste de Organização Sensorial modificado (TOSm).....	36
Tabela 2. Descrição das características demográficas e clínicas nos grupos de pacientes e controles.....	41
Tabela 3. Descrição das DMDs utilizadas pelos pacientes nos momentos de avaliação inicial e reavaliação após 18 meses.....	42
Tabela 4. Resultado dos testes comparativos entre as avaliações iniciais e finais do EDSS, tempo do T25FW, escore do MSWS-12 e condições do TOSm, de acordo com os eventos clínicos ocorridos entre os pacientes.....	44
Tabela 5. Resultado das comparações múltiplas dos EDSS e do teste T25FW entre os momentos de avaliação e do MSWS-12 entre os grupos de pacientes.....	45
Tabela 6. Resultado dos testes comparativos entre as avaliações iniciais e finais dos escores de EDSS, tempo do T25FW, MSWS-12 e condições do TOSm, considerando as lesões novas observadas entre os momentos da avaliação.....	48
Tabela 7. Resultado das comparações múltiplas entre os grupos dos escores da EDSS, do tempo de desempenho do T25WS e das condições 1 e 4 do TOSm.....	51
Tabela 8. Resultado das correlações entre as alterações no EDSS e as alterações nos testes de equilíbrio e marcha observados no grupo de pacientes com EM, após 18 meses.....	52
Tabela 9. Resultado das correlações entre as alterações no EDSS e as alterações nos testes de equilíbrio e marcha observados em grupos de pacientes de acordo com as novas lesões observadas na IRM, após 18 meses.....	52
Tabela 10. Descrição da variação do T25FW e condições do TOSm entre as subcategorias de EDSS e controles no momento da avaliação inicial.....	53
Tabela 11. Resultado das comparações múltiplas do teste T25FW e das condições do TOSm entre os grupos avaliados.....	54

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Perfis médios e respectivos erros padrões das mudanças observadas nos escores de EDSS após 18 meses, de acordo com o aparecimento de novas lesões na IRM.....46

Gráfico 2. Perfis médios e respectivos erros padrões das mudanças observadas no tempo de caminhada do T25FW após 18 meses, de acordo com o aparecimento de novas lesões na IRM.....47

Gráfico 3. Perfis médios e respectivos erros padrões das alterações do Índice de equilíbrio do TOSm, entre os momentos basal e após 18 meses, de acordo com o surgimento de novas lesões na IRM.....47

Gráfico 4. Perfis médios e respectivos erros padrões das alterações da condição 1 do TOSm, entre os momentos basal e após 18 meses, de acordo com o surgimento de novas lesões na IRM.....49

Gráfico 5. Perfis médios e respectivos erros padrões das alterações da condição 2 do TOSm, entre os momentos basal e após 18 meses, de acordo com o surgimento de novas lesões na IRM.....49

Gráfico 6. Perfis médios e respectivos erros padrões das alterações da condição 4 do TOSm, entre os momentos basal e após 18 meses, de acordo com o surgimento de novas lesões na IRM.....50

Gráfico 7. Perfis médios e respectivos erros padrões das alterações da condição 5 do TOSm, entre os momentos basal e após 18 meses, de acordo com o surgimento de novas lesões na IRM.....50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Adaptada de Nashner, 1976³⁵. Ajustes antecipatórios após distúrbios posturais podem ser aprendidos. Análise através de uma plataforma de força e eletroneuromiografia (EMG) de gastrocnêmios.

A. Durante o movimento de translação posterior da plataforma, o corpo é projetado para frente, provocando um estiramento do músculo gastrocnêmio, seguido pela sua contração para manter o equilíbrio. Após repetições sucessivas, a resposta muscular de contração do gastrocnêmio é aumentada e a latência reduzida, com diminuição da oscilação corporal.

B. Quando a plataforma provoca uma inclinação posterior, o gastrocnêmio também sofre o estiramento, porém, a sua ativação acentuaria a projeção do corpo para trás. Após repetições sucessivas, a resposta muscular diminui, correspondendo a diminuição da oscilação posterior do corpo.....12

Figura 2. Adaptado de Horak FB,2006 ³⁶. Recursos necessários para a manutenção da estabilidade postural e orientação. Alterações em qualquer um desses recursos pode causar distúrbios do equilíbrio e aumentar os riscos de quedas.....13

Figura 3. Ilustração do fluxo de inclusão dos pacientes no início do estudo e fluxo de avaliação do equilíbrio no protocolo inicial.....33

Figura 4. Ilustração do fluxo de reavaliação dos pacientes após 18 meses da avaliação inicial.....34

Figura 5. Imagem ilustrando a Posturografia dinâmica computadorizada, modelo Pro Balance Master® da NeuroCom/USA (www.onbalance.com).....36

RESUMO

Fonseca BAV. Posturografia dinâmica e tempo de marcha: marcadores de declínio funcional em pacientes com esclerose múltipla e leve incapacidade [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: As alterações do equilíbrio postural e da marcha são frequentes em pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla (EM) e podem estar presentes tanto em indivíduos com incapacidades mínimas ou sem sinais clínicos de comprometimento, tornando-se mais pronunciados naqueles com progressão significativa da doença. No entanto, pouco se sabe sobre o declínio do controle do equilíbrio em pacientes com incapacidade leve. A posturografia é considerada uma ferramenta objetiva padrão ouro para medir o equilíbrio postural na EM. Portanto, nosso objetivo foi verificar se a posturografia dinâmica detecta as alterações do equilíbrio postural longitudinalmente, caracterizando o declínio funcional de pacientes com EM e leve incapacidade.

MÉTODOS: Foram avaliados pacientes com EM remitente-recorrente com baixa incapacidade de acordo com a Escala expandida do estado de incapacidade (EDSS 0 - 3,5). Após 18 meses, os pacientes foram reconvocados para a avaliação final. Avaliamos o controle do equilíbrio postural através do Teste de organização sensorial modificado (TOSm), da Posturografia dinâmica, e o tempo de marcha através do Teste de caminhada cronometrado dos 25 pés (T25FW). Todos os pacientes foram devidamente avaliados por neurologistas especialistas em EM nos dois momentos de análise do estudo. Nós comparamos todas as medidas considerando o desempenho basal e após 18 meses para cada paciente e analisamos as mudanças no controle postural ao longo da evolução da doença, de acordo com subgrupos de EDSS.

RESULTADOS: 89 pacientes foram incluídos na avaliação inicial e 79 completaram o estudo. 40 sujeitos saudáveis foram incluídos no grupo controle. Não observamos diferenças significativas de idade e gênero entre os grupos. O tempo médio de doença foi de 4,9 anos ($DP \pm 3$), o escore médio do EDSS inicial de todo o grupo de pacientes com EM foi de 1,21 ($DP \pm 0,93$). Observamos diferenças significativas entre os momentos basal e 18 meses considerando as seguintes variáveis: pacientes que tiveram surtos durante o estudo ou trocaram a medicação, aumentaram o EDSS em 0,34 pontos ($p=0,016$) e o tempo de marcha em 0,34 segundos ($p=0,012$); pacientes que apresentaram novas lesões gadolínio positivas antes da reavaliação aumentaram o EDSS em 0,94 pontos ($p=0,001$), aumentaram o tempo de marcha em 0,99 segundos ($p<0,001$), pioraram o controle do equilíbrio estático e dinâmico no TOSm ($p<0,001$). Nós também observamos fortes correlações entre o aumento do EDSS e aumento do tempo de marcha ($\rho=0,760$, $p=0,001$), piora do controle do equilíbrio estático ($\rho=-0,536$, $p=0,032$) e piora do controle do equilíbrio dinâmico ($\rho=-0,660$, $p=0,005$). Nós verificamos que à medida que o grau de incapacidade aumenta (EDSS), o desempenho em todos os testes de equilíbrio e marcha pioram ($0<0,001$).

CONCLUSÕES: O desempenho de pacientes com EM na Posturografia e tempo de marcha piora à medida que a doença evolui, mesmo em pacientes com

incapacidade leve. Essas alterações caracterizam o declínio funcional e estão relacionados à atividade da doença. As avaliações utilizadas no nosso estudo podem ser complementares para caracterizar o acúmulo de incapacidades em estágios iniciais. Por essa razão, a avaliação através da Posturografia e o tempo de marcha podem ser considerados marcadores de declínio funcional em pacientes com esclerose múltipla.

Descritores: esclerose múltipla; progressão da doença; equilíbrio postural; marcha; avaliação da deficiência; evolução clínica.

ABSTRACT

Fonseca BAV. Dynamic posturography and gait time: markers of functional decline in patients with multiple sclerosis and mild disability [tesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

BACKGROUND: Balance and gait disorders are common in people with multiple sclerosis (MS) and appears even in MS individuals with minimal impairment or without clinical signs, becoming more pronounced in those with significant disease progression. However, little is known about the decline in balance control in patients with mild disability. Posturography is the gold standard objective measure of postural balance in MS, being able to detect even minimal impairments. Therefore, our aim was to examine if dynamic posturography detect longitudinal postural balance decline. **METHODS:** We evaluated relapsing-remitting MS patients with mild disability, according to Expanded disability status scale (EDSS 0-3,5). After 18 months, all patients was contacted to return to the final evaluation. Postural balance control was evaluated through the Modified Sensorial Organization Test (mSOT), at Dynamic Posturography and the walking time was measured by Timed 25 foot walk test (T25FW). All patients were properly evaluated by MS neurologists at both moments of study analysis. We compared all measures at the baseline and after 18 months, individually. We also analyzed the postural control changes according to the EDSS subgroups. **RESULTS:** 89 MS patients was evaluated at baseline and 79 completed the study. 40 healthy subjects was included in control group. We did not find differences between age and sex in both groups. Median time of the disease was 4.9 years ($SD\pm 3$) and the median score of EDSS was 1,21 ($SD\pm 0,93$). We found significant differences between baseline and after 18 months considering some variables: patients that had relapse during the period or changed the medication worsened the EDSS score in 0.34 points ($p= 0.006$), increased the walking time in 0.34 seconds ($p=0,012$); patients with new positive gadolinium lesions between sessions increased EDSS score in 0.94 points ($p=0.001$), increased the walking time in 0.99 seconds ($p<0.001$) and worsened static and dynamic balance control mSOT ($p<0,001$). We also observed strong correlations between increased EDSS and increased gait time ($\rho 0.760$, $p=0.001$), worse static balance control ($\rho= -0,536$, $p=0,032$) and worse dynamic balance control ($\rho= -0.660$, $p=0.005$). As the degree of disability increases (EDSS), performance in all balance and gait tests worsens ($0 <0.001$). **CONCLUSIONS:** MS patient's performance at Posturography and gait tests worsened as the disease progresses, even patients with mild disability. These changes characterize functional decline and are related to disease activity. The evaluations used in our study may be complementary to characterize the accumulation of disabilities in the early stages of the disease. For this reason, Posturography evaluation and gait timed tests may be considered markers of functional decline in patients with multiple sclerosis.

Descriptors: multiple sclerosis; disease progression; postural balance; gait; disability evaluation; clinical evolution.

1. INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica, inflamatória e imuno-mediada que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC). É caracterizada por desmielinização e perda axonal, disseminados pelo SNC.¹⁻³

A doença é caracterizada por dois fenômenos clínicos: os surtos e a progressão, sendo o prognóstico bastante heterogêneo. A forma mais comum da doença é definida como esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR), caracterizada por episódios de surtos, que são exacerbações dos sintomas neurológicos, seguidos por remissões totais ou parciais dos sintomas. Em parte dos pacientes com o EMRR a doença evolui para esclerose múltipla secundária progressiva (EMSP), caracterizada por progressão das incapacidades sem episódios de surtos. A doença também pode apresentar-se na forma progressiva desde seu início, sendo que a na esclerose múltipla primária progressiva (EMPP) não ocorrem surtos sobrepostos à progressão, diferente da forma.^{1,3-5}

As manifestações neurológicas são muito distintas entre cada caso devido à grande variabilidade de localizações das lesões, volume e sequência de tempo em que surgem. Sendo assim, a atividade da doença e as incapacidades impostas por ela variam desde casos mais leves, ou mesmo assintomáticos, até os casos mais graves. No entanto, o prognóstico, em geral, é conhecido. Após aproximadamente 8 anos de doença a maior parte dos pacientes apresentará limitações irreversíveis na marcha, após 20 anos será necessário o apoio de uma bengala ou muletas para a marcha e aproximadamente após 30 anos, poderá ser necessário o uso de cadeira de rodas para locomoção.¹

O acúmulo de incapacidades neurológicas pode surgir após episódios de surtos sem recuperação completa ou através da progressão contínua da doença. Portanto,

identificar aspectos clínicos precocemente, que possam prever o desfecho a longo prazo, é altamente desejável.^{3,4}

A ferramenta mais utilizada para avaliação da incapacidade na EM é a Escala expandida do estado de incapacidade (EDSS). A EDSS avalia o grau de disfunção e comprometimento neurológico através do exame clínico de 9 sistemas funcionais (SF), correspondentes ao exame clínico neurológico, sendo eles: sistemas piramidal, cerebelar, tronco encefálico, sensorial, vesical, intestinal, visual, mental e outros. Os escores da escala são obtidos de acordo com a quantidade de sistemas funcionais comprometidos, porém, também leva-se em conta a distância máxima capaz de ser percorrida pelo paciente e a necessidade do uso de meios auxiliares para a marcha.^{4,6}

Apesar de a EDSS ser considerada padrão ouro para definir a progressão de incapacidade na EM, diversos trabalhos já destacaram que é uma ferramenta insensível para identificar mudanças funcionais em pacientes menos acometidos. Dados atuais da literatura já mostram que pacientes com baixos escores na EDSS já apresentam limitações funcionais relacionadas à dificuldade de manter o equilíbrio postural, aumento do risco de quedas e alterações no tempo de marcha. Além disso, a EDSS não valoriza outros sintomas incapacitantes e frequentes da doença, como as alterações cognitivas e a fadiga.^{4,7-9}

O desequilíbrio e as alterações da marcha estão entre os sintomas mais incapacitantes na EM. Aproximadamente 75% dos pacientes irão se queixar de déficits de equilíbrio durante o curso da doença, inclusive pacientes com comprometimento funcional leve ou sem sinais clínicos ao exame neurológico. As queixas de desequilíbrio em pacientes com incapacidade leve são frequentes, porém pouco detectadas pelos testes clínicos convencionais. Por essa razão, identificar anormalidades no equilíbrio e na

marcha em estágios iniciais da doença, antes do aparecimento de incapacidades mais severas, pode oferecer maior embasamento para intervenções precoces.⁹⁻¹¹

Os desequilíbrios e quedas na população com EM resultam geralmente do acúmulo de múltiplos comprometimentos. Devido à variada distribuição de lesões no SNC, o controle do equilíbrio pode ser prejudicado pelo comprometimento de um ou mais sistemas sensoriomotores, causando dificuldades para determinar suas causas principais.¹²⁻¹⁴

Apesar de várias avaliações clínicas de marcha e equilíbrio terem sido desenvolvidas para avaliar tais alterações em pacientes com doenças neurológicas, elas não abrangem todos os contextos associados aos comprometimentos de pacientes com EM. Além disso, as escalas clínicas de equilíbrio tem baixa sensibilidade, entre 40% a 65%, para detectar essas alterações em pacientes com incapacidades leves.^{15,16}

A sensibilidade das avaliações clínicas do equilíbrio são prejudicadas pela variabilidade na execução dos testes e subjetividade das suas pontuações. Em contrapartida, as avaliações computadorizadas, são mais sensíveis e específicas para capturar déficits e evoluções funcionais, mesmo em pacientes levemente comprometidos.¹¹

Por essa razão, a avaliação do equilíbrio na EM através de equipamentos computadorizados, como as posturografias, pode fornecer informações sobre o início da instalação de limitações motoras e ainda identificar as mudanças nos padrões de controle do equilíbrio após condutas terapêuticas.¹⁷

A posturografia é um instrumento considerado padrão ouro para medir o controle do equilíbrio postural. Nas últimas duas décadas, essas ferramentas têm se mostrado mais sensíveis para identificar os déficits sutis de desequilíbrios, indetectáveis através de escalas clínicas qualitativas. Apresentam ainda como característica, a capacidade de

suprir as principais desvantagens das escalas clínicas tradicionais, como a variabilidade na realização dos testes (intra e inter-examinadores), a subjetividade das pontuações finais e a falta de sensibilidade frente às pequenas alterações.¹⁸

Essa ferramenta já foi utilizada por diversos pesquisadores para quantificar o grau de desequilíbrio na EM, tanto para compará-los aos indivíduos saudáveis quanto para comparar as diferenças entre diferentes graus de incapacidade da própria doença. Estes estudos têm destacado que existem respostas anormais durante a manutenção do equilíbrio estático em diferentes condições sensoriais e atraso nos ajustes posturais após perturbações.^{17,19,20}

Adicionalmente, a posturografia tem condições de evidenciar de maneira objetiva que os déficits do equilíbrio na EM existem tanto em indivíduos com incapacidade aparente, quanto naqueles sem incapacidade observada clinicamente. Sendo assim, esses achados sugerem que enquanto o paciente parece ter o controle postural normal no exame clínico, as alterações já podem estar presentes de maneira mais sutil, causando impacto na funcionalidade.^{17,21}

Sendo assim, considerando que as alterações no equilíbrio postural podem estar presentes logo no início da doença e progridem ao longo do tempo, a hipótese que originou este estudo foi de que a avaliação do equilíbrio postural através da Posturografia dinâmica pode identificar quadros iniciais de desequilíbrio em pacientes com EMRR e incapacidade leve e que o uso dessa ferramenta pode ser útil para caracterizar a evolução dessas incapacidades funcionais.

1.1 Objetivos

Objetivo geral

O objetivo principal deste trabalho foi determinar se a posturografia dinâmica e um teste de marcha cronometrado detectam o declínio funcional de pacientes com EMRR e incapacidade leve, através de uma análise longitudinal

Objetivos específicos:

- 1) Verificar se existe correlação entre alterações no escore da EDSS e alterações observadas no controle do equilíbrio postural e no tempo de marcha após um período de 18 meses.
- 2) Verificar se existe um declínio no controle do equilíbrio e aumento do tempo de marcha à medida que o grau de incapacidade (EDSS) aumenta.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Esclerose múltipla

A EM é a doença neurológica crônica mais comum e incapacitante entre adultos jovens. Foi descrita pela primeira vez pelo neurologista francês Jean-Martin Charcot em 1868, após a observação de células inflamatórias na substância branca do cérebro e medula de pacientes com episódios de disfunções neurológicas transitórias. A observação de Charcot deu origem ao termo *sclérose en plaques*. Hoje, sabe-se que a EM é uma doença autoimune, caracterizada pela infiltração de células imunológicas no SNC que destroem a bainha de mielina, causando desmielinização e destruição de axônios sensitivos e motores. O diagnóstico é baseado na avaliação clínica e por imagem de ressonância magnética (IRM), onde são avaliados parâmetros de disseminação no tempo e espaço das lesões.^{2,3,22-24}

Existe uma grande variação de incidência e prevalência da EM no mundo, sendo que são estimados aproximadamente 2,5 milhões de casos.²⁵ A maior incidência é encontrada em países da Europa e América do Norte. Os primeiros estudos sobre a epidemiologia da EM relacionam a prevalência ao gradiente latitudinal, sendo que a menor prevalência é encontrada em países próximos à linha do Equador. A classificação de prevalência segue a seguinte categoria: prevalência muito alta (≥ 130 casos por 100.000 habitantes), prevalência alta (80-129 casos por 100.000 habitantes), prevalência média (30-79 casos por 100.000 habitantes), baixa prevalência (5-29 casos por 100.000 habitantes) e muito baixa (0-4 casos por 100.000 habitantes).²⁶

A América do Sul é considerada uma região de baixa a média prevalência. No Brasil, dados epidemiológicos regionais mostram que existem diferenças entre as regiões

geográficas. Na região Nordeste (área mais próxima da linha do Equador) a prevalência é de 10 casos por 100.000 habitantes. Na região centro-oeste varia desde 4,41 para 100.000 habitantes até 19 para 100.000 habitantes. Já na região Sudeste (dados de São Paulo, Santos, Belo Horizonte, Uberaba, Botucatu e Sorocaba) a prevalência aumenta para 12 a 18 por 100.000 habitantes. A região Sul é a que apresenta a maior prevalência do país, entre 14 a 27, para 100.000 habitantes.²⁶⁻²⁹

Estudos apontam para um aumento global na prevalência e incidência da doença, sendo que, de uma maneira geral, existe uma maior incidência entre as mulheres. O aumento da incidência no sexo feminino pode estar relacionado às mudanças no estilo de vida, ocupação, tabagismo, obesidade, controle de natalidade e gravidez tardia.³⁰

O curso da EM pode ser caracterizado por dois fenômenos clínicos: os surtos e a progressão, no entanto, essas definições não oferecem informações temporais sobre o curso da doença. Os surtos são clinicamente definidos pela ocorrência de sintomas neurológicos agudos por pelo menos 24 horas, que terminam em remissão parcial ou completa. Fadiga e febre transitória não são caracterizadas como surtos. Sintomas que ocorrem dentro de um mesmo mês são considerados como parte do mesmo surto. A progressão ou fase progressiva é definida como piora irreversível, sustentada, dos sinais e sintomas por mais de 6 meses.³

As evidências de atividade da doença e progressão clínica de incapacidade refletem os processos inflamatórios e neurodegenerativos, podendo impactar no prognóstico, decisões terapêuticas assim como desfechos de estudos clínicos. Algumas evidências revelam que os surtos são a principal expressão de episódios agudos, focais, disseminados e da inflamação recorrente do SNC. Os surtos seriam, portanto, a expressão clínica da inflamação. Há também evidências que revelam que a progressão e o

acúmulo de incapacidade se correlacionam com a perda axonal progressiva, crônica e difusa.^{1,3,24}

A EM pode cursar com padrões distintos de evolução e taxas variadas de acúmulo de incapacidades, portanto, é uma única doença com fenótipos clínicos diferentes. De acordo com a classificação de Lublin e Reingold⁵ (1996) são consideradas quatro categorias distintas de evolução da doença: remitente-recorrente, secundária progressiva, primária progressiva e progressiva em surtos. Em 85% dos pacientes, os surtos são a única expressão da doença durante as fases iniciais, sendo definida nesses casos como esclerose múltipla do tipo remitente-recorrente (EMRR). Parte desses pacientes que tiveram o início da doença com episódios surtos e remissões, podem converter para a forma progressiva, caracterizando a forma de esclerose múltipla secundária progressiva (EMSP). A taxa de conversão da forma EMRR para EMSP é de 2-3% ao ano, levando em média 19 anos para ocorrer. Em aproximadamente 15% dos pacientes a doença pode ser progressiva desde o início, não sendo precedida pela fase com surtos, sendo definida como esclerose múltipla primária progressiva (EMPP). A quarta forma, menos frequente, é descrita como progressiva com surtos, onde a fase progressiva apresenta-se desde o início da doença, sobreposta por episódios de surtos e exacerbações de sintomas neurológicos.^{1,3,31}

Apesar de as quatro formas serem distintas no seu padrão de evolução e acúmulo de incapacidades, dados sobre a história natural da doença revelam que essas formas compartilham algumas similaridades. Confavreux e Vukusic³, descreveram algumas semelhanças entre as formas EMRR e EMSP: idade no início da doença, sintomas iniciais, grau de recuperação após o primeiro surto e o tempo para o segundo surto. Algumas diferenças também foram descritas entre essas duas formas: proporção maior de mulheres na forma EMRR e o tempo mais longo de duração da doença na forma EMSP.

Ao comparar as formas progressivas desde o início com a forma secundária progressiva, os autores descreveram similaridades em relação ao gênero, sintomas no início da fase progressiva e idade no início da progressão. No entanto, as formas diferiram em relação ao tempo para instalação de incapacidades irreversíveis, sendo maior na EMSP e no tempo de duração da doença, também mais longo na forma secundária progressiva.³

Estudos observacionais sobre a história natural da EM, também sugerem algumas variáveis clínicas que podem ser avaliadas precocemente como preditoras para o início da incapacidade irreversível, são elas: gênero, idade, sintomas iniciais e curso da doença, grau de recuperação do primeiro surto, tempo até o segundo surto, número de surtos nos primeiros cinco anos da doença e o tempo até atingir o EDSS 4, que caracteriza o início das limitações na marcha. Uma vez atingido EDSS de 4, essas variáveis deixam de ser preditivas para a progressão das incapacidades.^{1,4}

As manifestações neurológicas são muito distintas entre cada caso devido à grande variabilidade de localizações das lesões, volume e sequência de tempo em que surgem. As incapacidades neurológicas podem resultar de episódios de surtos com remissão incompleta ou da progressão contínua da doença. Por essa razão, a necessidade de identificar precocemente os fatores clínicos que caracterizam a progressão de incapacidades durante o curso da doença é de extrema importância.^{3,4}

A primeira ferramenta criada para mensurar o grau de incapacidade na EM e posteriormente utilizada em estudos clínicos foi a EDSS. Elaborada por John Kurtzke em 1955, inicialmente conhecida por Escala do estado de incapacidade (DSS), foi a primeira a ser utilizada em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado na EM. Em 1965 a versão original passou por pequenas mudanças, ao serem adicionados novos critérios dentro da avaliação do sistema sensorial e sistema vesical. Em 1983 foi publicada a versão final da EDSS, utilizada até os dias atuais.⁶

A EDSS avalia o grau de disfunção e comprometimento neurológico através do exame de 9 sistemas funcionais (SF), correspondentes ao exame clínico neurológico: sistemas piramidal, cerebelar, tronco encefálico, sensorial, vesical, intestinal, visual, mental e outras funções. É uma escala ordinal não-linear, que varia de 0 (normal) a 10 (morte por consequências da EM). O escore final depende de quantos SF estão comprometidos e em qual magnitude. Cada SF recebe uma graduação de 0 (normal) à 5 ou 6 (máximo comprometimento). A avaliação também leva em consideração a distância máxima capaz de ser percorrida pelo paciente e a necessidade do uso de meios auxiliares para a marcha.⁶

A EDSS é considerada padrão ouro para definir a progressão de incapacidade na EM e respostas aos tratamentos medicamentosos, no entanto, diversos trabalhos já destacaram suas falhas. Embora os escores sejam fortemente correlacionados às disfunções funcionais nos níveis moderados à graves, eles são insensíveis para detectar alterações funcionais sutis nos escores mais baixos. Essa variação de sensibilidade da escala reside no fato de que, escores mais baixos da EDSS são estabelecidos de acordo com o número de sistemas funcionais afetados, enquanto que os escores entre 4 e 7,5 baseiam-se principalmente na distância que o paciente é capaz de deambular. Outro ponto negativo da avaliação, é não considerar os sinais de comprometimento cognitivo ou fadiga, sintomas frequentes na doença. A aplicação da escala também está sujeita à grande variabilidade intra e inter-examinadores.^{7,8}

Ao mensurar a progressão da incapacidade na EMRR através da EDSS, define-se por progressão quando há o aumento de 1 ponto, sustentado durante o período de 6 meses. Segundo estudos anteriores, a confirmação de progressão da incapacidade poderia ser feita após 3 meses do surto, porém notou-se que considerável proporção de pacientes continua melhorando após esse período.^{7,8,32}

A sensibilidade para detectar a progressão da doença é a principal característica de qualquer ferramenta desejável para se avaliar pacientes com EM, já que medir a progressão da incapacidade é indispensável para avaliar a eficácia do tratamento. A busca pela ferramenta ideal de avaliação tem estimulado pesquisadores a criarem novos testes e escalas, no entanto, acredita-se que nenhuma ferramenta isolada será capaz de suprir todos os sistemas que devem ser avaliados nessa população.⁷

2.2. Controle do equilíbrio postural

O primeiro estudo sobre controle postural foi realizado por Charles Sherrington, neurofisiologista e patologista Britânico, em 1908. Através de pesquisas com animais descerebrados, Sherrington descreveu pela primeira vez a postura como um processo resultante da cooperação de um grande número de reflexos. Descreveu ainda que, muitas partes do SNC estariam envolvidas no controle da postura, destacando a medula espinal e tronco encefálico como os principais envolvidos. Em seus experimentos, ele observou nesses animais descerebrados, contrações reflexas principalmente dos músculos extensores dos membros. Sherrington demonstrou um fenômeno conhecido como rigidez descerebrada, caracterizada pela contração tônica reflexa dos músculos anti-gravitacionais.^{33,34}

Os experimentos de Sherrington tiveram continuidade com seus dois alunos, Magnus e Rademaker, que continuaram descrevendo a manutenção da postura estática como uma somatória de reflexos e os ajustes posturais como atitudes reflexas e hierárquicas.³⁴

Na década de 70, o modelo reflexo e hierárquico do controle postural foi questionado e investigado por Lew Nashner. Através de seus experimentos ele provou que as respostas posturais são flexíveis, descrevendo o que conhecemos atualmente como

ajustes antecipatórios. Nesse experimento ele demonstrou que existem padrões de antecipação de ativações musculares e respostas motoras quando realizamos tarefas já conhecidas e que esses padrões variam de acordo com a atividade e aprendizado. A antecipação depende principalmente de experiências prévias que possibilitam planejar o movimento a ser realizado. Pela primeira vez falou-se na importância da memória e componentes cognitivos no controle postural. Dessa forma, Nashner descreve que os ajustes posturais variam de acordo com o ambiente e a tarefa e que dependem de experiências anteriores e do aprendizado (Figura 1).³⁵

Figura 1. Adaptada de Nashner, 1976³⁵. Ajustes antecipatórios após distúrbios posturais podem ser aprendidos. Análise através de uma plataforma de força e eletro-neuromiografia (EMG) de gastrocnêmios.

A. Durante o movimento de translação posterior da plataforma, o corpo é projetado para frente, provocando um estiramento do músculo gastrocnêmio, seguido pela sua contração para manter o equilíbrio. Após repetições sucessivas, a resposta muscular de contração do gastrocnêmio é aumentada e a latência reduzida, com diminuição da oscilação corporal.

B. Quando a plataforma provoca uma inclinação posterior, o gastrocnêmio também sofre o estiramento, porém, a sua ativação acentua a projeção do corpo para trás. Após repetições sucessivas, a resposta muscular diminui, correspondendo a diminuição da oscilação posterior do corpo.

Atualmente, sabe-se que o controle postural é atingido através de uma integração complexa de informações provenientes de múltiplos sistemas sensoriais e motores, além das conexões com áreas do SNC. Durante a manutenção postural as informações provenientes dos sistemas sensoriais são interpretadas no SNC formando uma representação interna do esquema corporal e a partir disso as respostas motoras podem ser elaboradas, através de contrações musculares sinérgicas de diversos segmentos corporais. Dessa forma, garante-se o controle da postura e do equilíbrio durante qualquer atividade motora.^{34,36}

Portanto, a manutenção do equilíbrio é uma tarefa complexa que depende de aprendizado, é uma atividade proativa, adaptativa e centralmente organizada, baseada em experiências anteriores e intenções. Seis recursos são necessários para a manutenção do equilíbrio postural: funções biomecânicas, estratégias de movimento, funções sensoriais, orientação espacial, controle dinâmico e funções cognitivas. (Figura 2)^{18,34,36}

Figura 2. Adaptado de Horak FB,2006³⁶. Recursos necessários para a manutenção da estabilidade postural e orientação. Alterações em qualquer um desses recursos pode causar distúrbios do equilíbrio e aumentar os riscos de quedas.

- Funções biomecânicas:

A característica biomecânica mais importante no controle do equilíbrio é a qualidade da base de suporte, ou seja, dos pés. Qualquer limitação no tamanho, força, amplitude de movimento ou dor vai prejudicar o equilíbrio. A função biomecânica envolve o controle do centro de massa corporal (CMC) dentro da base de suporte. Na posição estática em pé, os limites de estabilidade relacionam-se à área da base de suporte. Sendo assim, manter o controle do equilíbrio não é permanecer em uma posição específica, e sim mover-se dentro da base de suporte com estabilidade.^{36,37}

- Estratégias de movimento:

Três estratégias de movimento podem ser utilizadas para recuperar o equilíbrio. Em duas delas os pés mantêm-se no chão e em outra estratégia os pés se movem para aumentar a base de suporte. A estratégia de tornozelo ocorre quando o corpo se move ao redor dessa articulação como um pêndulo invertido, é ideal para manter o equilíbrio após pequenas perturbações e sobre superfícies estáveis. A estratégia de quadril ocorre através de movimentos mais amplos, quando a base de suporte é menor, a superfície de apoio mais instável ou quando é necessário mover-se rapidamente. A estratégia do passo, para a recuperação do equilíbrio durante a marcha ou após grandes perturbações que projetam o CMC além da base de suporte. Esses movimentos ocorrem tanto em ajustes antecipatórios como em ajustes compensatórios.^{36,38}

Os ajustes antecipatórios, já descritos por Nashner em 1976, preparam o corpo para uma perturbação conhecida, ativando contrações musculares sinérgicas antes da tarefa motora. Ou seja, são ajustes que ocorrem apenas quando são aprendidos. Já os ajustes compensatórios, dependem de respostas mais rápidas após perturbações

inesperadas, evitando assim o desequilíbrio e a queda. Estes dependem mais de respostas reflexas, no entanto, podem ser aprimorados com o aprendizado. Mesmo quando não se conhece a perturbação imposta, experiências prévias de situações semelhantes, melhoram o padrão de resposta.^{18,36}

Para que os ajustes sejam adequados, as informações sensoriais periféricas devem ser conduzidas em velocidade adequada ao SNC pelas vias sensoriais aferentes. Já nas áreas de integração sensorial, principalmente no cerebelo, ocorre uma função importante de modulação das respostas motoras e ativação sinérgica da musculatura de tronco e membros. O cerebelo também tem uma importante função em relação ao aprendizado motor, promovendo mecanismos de adaptação às tarefas previamente conhecidas. Esses mecanismos serão responsáveis por desencadear respostas motoras rápidas e eficazes com o objetivo de manter a estabilidade postural.^{18,36,39}

- Estratégias sensoriais:

As estratégias sensoriais dependem de três sistemas sensoriais principais, somatossensorial, vestibular e visual. Para que ocorra o controle do equilíbrio, o sistema somatossensorial, através de receptores superficiais e profundos, detecta o tipo de superfície de apoio e a posição dos membros inferiores em relação ao piso. O sistema vestibular é responsável por detectar a posição da cabeça em relação a vertical gravitacional. E o sistema visual deve detectar a orientação relativa da cabeça e do corpo em relação ao ambiente. Todas essas informações sensoriais são combinadas e pequenos erros de percepção são ajustados em regiões do SNC.^{36,40}

Para estudar a contribuição de cada uma das informações sensoriais no controle do equilíbrio postural, Peterka em 2002, avaliou as oscilações posturais em uma plataforma de força adicionando estímulos que perturbariam o equilíbrio. Esses estímulos

tiveram como objetivo causar conflitos das informações sensoriais dos sistemas somatossensorial (instabilidade da plataforma), sistema visual (conflitos visuais), sistema vestibular (estimulação vestibular galvânica). Através desse estudo, Peterka observou que em condições normais, considerando uma superfície de apoio estável, boa iluminação e sem conflitos visuais, um indivíduo saudável utiliza 70% das informações somatossensoriais, 20% vestibulares e 10% visuais, para a manutenção do equilíbrio. No entanto, quando essas condições são alteradas através de conflitos sensoriais, o indivíduo é capaz de realizar a repesagem sensorial, dando maior importância para as informações sensoriais mais confiáveis.^{36,40}

A repesagem sensorial é um recurso compensatório, crucial para a manutenção do equilíbrio, já que as atividades cotidianas frequentemente estão associadas às situações de conflitos sensoriais. Ela depende da integridade das diversas áreas do SNC que recebem todas essas aferências. No SNC, principalmente em regiões como cerebelo, tálamo e algumas regiões corticais, essas informações são analisadas, comparadas e selecionadas de acordo com a situação e tarefa motora que será realizada. Até o momento, não foi descrita uma única área no SNC responsável por essa integração.^{34,36,40}

- Orientação espacial:

A percepção da orientação do corpo no espaço em relação às forças gravitacionais, base de suporte, ambiente visual e referências internas são essenciais para o controle postural. Indivíduos saudáveis são capazes de reconhecer inclinações em relação à vertical gravitacional a partir de 0,5 graus. As representações de verticalidade e alinhamento corporal tem múltiplas representações neurais. A orientação espacial depende da percepção visual de verticalidade e da percepção postural de verticalidade.

Essa capacidade de reconhecer o alinhamento do corpo no espaço é crucial para realizar as respostas posturais adequadamente. ^{36,41}

- Controle dinâmico:

Essa função relaciona-se ao controle do equilíbrio durante a marcha e durante trocas posturais, quando ocorrem movimentos do CMC além da base de suporte e a necessidade de constantes ajustes. Durante a marcha, por exemplo, sucessivas repetições de instabilidade e estabilidade ocorrem, pois o CMC é projetado durante cada passo para fora dos limites da base de suporte, possibilitando que o indivíduo desloque-se para frente. Dessa forma, podemos entender que a marcha depende de fases de desequilíbrios e ajustes posturais constantemente. ^{36,42}

- Processamento cognitivo:

Muitos recursos cognitivos são necessários para o controle postural. Quanto mais difícil a tarefa postural, maior a demanda cognitiva. Portanto, a performance em tarefas cognitivas diminui à medida que a tarefa postural torna-se mais difícil. O desempenho nas tarefas posturais também pode ser prejudicado quando mais de uma tarefa cognitiva é associada. ^{36,43}

Considerando todos os subcomponentes descritos acima, o controle do equilíbrio postural depende de duas funções principais: a orientação postural e o equilíbrio postural. A orientação postural envolve o controle ativo para o alinhamento corporal e do tônus em relação às forças gravitacionais, base de suporte, ambiente visual e referências internas. Além disso, a orientação espacial é baseada na interpretação das informações sensoriais convergentes dos sistemas somatossensorial, vestibular e visual. Já o equilíbrio postural, envolve a coordenação de estratégias motoras para estabilizar o CMC dentro da base de

suporte durante atividades voluntárias, assim como em respostas às perturbações não previstas.³⁶

Dessa forma, considerando a complexidade dos sistemas envolvidos no controle do equilíbrio, sabe-se que nenhuma ferramenta isolada será capaz de avaliar essa função por completo. No entanto, ferramentas objetivas como as posturografias, são capazes de avaliar de maneira mais sensível a contribuição dos subcomponentes envolvidos no equilíbrio, além de oferecerem resultados objetivos e mais confiáveis.^{19,34}

2.3. Posturografia computadorizada

O termo posturografia refere-se, literalmente, à postura, que pode ser interpretada pela posição relativa de cada parte do corpo, uma em relação à outra. No entanto, as técnicas da Posturografia não são utilizadas apenas para avaliar o alinhamento de segmentos corporais, e sim, para investigar o controle ativo do equilíbrio em uma variedade de condições sensoriais. As características principais da maioria das posturografias incluem a capacidade de manipular a postura e o equilíbrio e avaliar as respostas dos indivíduos após perturbações corporais.¹⁹

Para avaliar o equilíbrio de forma quantitativa, as posturografias são constituídas de plataformas com receptores que medem a força de reação ao solo. Essas forças de reação são traduzidas em medidas de velocidade de deslocamento do CMC e áreas de oscilação do CMC, ou medidas comerciais que podem ser chamadas de índices de equilíbrio, índices de estabilidade postural, ou qualquer outra nomenclatura de acordo com o fabricante do equipamento. Durante a execução de qualquer teste, o sujeito avaliado

deverá permanecer em pé sobre a plataforma de força e todos os movimentos realizados sobre os receptores serão quantificados.⁴⁴

Essas ferramentas tem a capacidade de suprir as principais desvantagens dos exames e escalas clínicas do equilíbrio, que são: a variabilidade na aplicação dos testes (intra e inter-examinador); a subjetividade dos escores; a incapacidade de revelar detalhes sobre a fisiopatologia envolvida nos casos de desequilíbrio e o efeito teto.¹⁹ Comparado à essas escalas, as posturografias apresentam vantagens significativas como a objetividade, alta sensibilidade e ausência de efeito teto, oferecendo resultados lineares.⁴⁵ Adicionalmente, devido à característica quantitativa, as posturografias podem ser utilizadas para avaliar eficácia terapêutica, pois são sensíveis para capturar pequenas alterações ao longo do tempo.¹⁸

As posturografias podem ser divididas em duas grandes categorias: posturografias estáticas e posturografias dinâmicas. A posturografia estática avalia a capacidade de um indivíduo permanecer estável sobre uma superfície fixa. No entanto, mesmo sobre superfícies imóveis é esperado que façamos pequenas oscilações corporais para mantermos a estabilidade contra as forças gravitacionais e auto ajustes. Esses equipamentos permitem que o controle do equilíbrio seja avaliado de olhos abertos, olhos fechados ou adicionando tarefas cognitivas.¹⁹

A posturografia dinâmica, por sua vez, envolve o uso de perturbações do equilíbrio. A condição mais comum é utilizar plataformas com superfícies de apoio móveis, que geralmente deslocam-se em alguma direção. Dessa forma, o equilíbrio é perturbado quando a superfície é movida subitamente e as reações posturais são mensuradas. O equilíbrio dinâmico também é avaliado através de posturografias que possuem suas plataformas de força “auto-orientadas”, ou seja, movem-se quando o indivíduo avaliado oscila o corpo, sendo que a movimentação ocorre na mesma direção da oscilação.^{19,20,46}

Em ambos equipamentos várias manipulações podem ser feitas para tornar o controle postural mais desafiador, por exemplo reduzindo a base de suporte, eliminando a informação visual (olhos fechados), reduzindo a informação proprioceptiva (tornando a superfície de apoio instável), ou ainda inserindo tarefas cognitivas enquanto o indivíduo tenta manter-se estável.¹⁹

Foi através de estudos com posturografias que a importância das três principais aferências sensoriais para a manutenção do controle postural foram conhecidas: somatossensorial, visual e vestibular. Através da manipulação de informações sensoriais foi possível quantificar o quanto um indivíduo depende de cada um desses sistemas sensoriais para manter o equilíbrio. Por exemplo, ao fecharmos os olhos, aumentamos a dependência dos sistemas somatossensorial e vestibulares para mantermos o equilíbrio. Em contrapartida, ao andarmos sobre uma superfície muito instável, aumentamos a dependência dos sistemas visual e vestibular. Conforme descrito por Peterka⁴⁰, esta capacidade de se adaptar em diferentes condições foi chamada de repesagem sensorial.^{19,40}

Para avaliar a repesagem sensorial através desses equipamentos, foi criado o teste de organização sensorial (TOS). No TOS, o sujeito deve permanecer em pé, com a cabeça voltada para frente e geralmente com os pés distanciados entre 10 e 15 centímetros. O equilíbrio postural é então avaliado sob 6 condições sensoriais diferentes. A condição 1 é considerada a condição controle, quando todas as informações sensoriais estão disponíveis para a manutenção do equilíbrio. Na condição 2 o sujeito permanece de olhos fechados, com a cabeça voltada para frente, sobre a superfície estável, nessa situação ocorre maior dependência dos sistemas somatossensorial e vestibular para a manutenção do equilíbrio. Na condição 3, ainda sobre a superfície estável, o sujeito deve permanecer de olhos abertos, porém o ambiente visual começa a movimentar-se (dependência

somatossensorial e vestibular). Nas condições 4, 5 e 6 as manipulações das informações visuais ocorrem na mesma ordem que nas condições 1, 2 e 3, porém, com a superfície de apoio instável ou “auto-orientada”. A condição 4 avalia a dependência visual e vestibular e as condições 5 e 6 avaliam a manutenção do equilíbrio através da dependência do sistema vestibular.^{47,48}

Essas modificações impostas pelo TOS criam condições onde as informações visual, proprioceptiva ou ambas são alternadamente minimizadas, forçando o indivíduo a utilizar o sistema sensorial não perturbado para compensar a falta dos outros sistemas e assim, manter o controle postural.¹⁹

O TOS leva em conta várias situações que prejudicam o controle postural. As variações de condições sensoriais ocorrem com frequência no dia-a-dia de todos nós. Em atividades de vida diária, dentro ou fora de casa, é comum que nos deparemos com alterações abruptas de estabilidade das superfícies de apoio, situações de conflitos visuais ou estímulos cognitivos que prejudicam o controle do equilíbrio.⁴⁴

Muitos estudos têm sido direcionados para o uso da posturografia como complemento ou mesmo substituto de testes clínicos. Muitas técnicas têm sido estudadas para o acompanhamento de várias doenças. A maior parte dos resultados ainda é inconsistente, no entanto, algumas evidências para o uso clínico da posturografia como ferramenta de avaliação de respostas terapêuticas em doenças como Acidente vascular encefálico e Doença de Parkinson, têm sido promissoras. O valor da avaliação posturográfica é maior quando os testes são conduzidos longitudinalmente, mostrando os benefícios das intervenções em cada caso.^{19,20}

Portanto, apesar de ainda existirem relatos controversos sobre os valores da posturografia como ferramenta de auxílio diagnóstico e prognóstico, podemos notar que para algumas populações as avaliações através da posturografia e do teste de organização

sensorial são de grande importância para avaliar o equilíbrio de maneira individual e evolutiva, analisando respostas terapêuticas e progressões de quadros clínicos.²⁰

2.4. Evidências das alterações de equilíbrio na esclerose múltipla

O desequilíbrio e as alterações da marcha estão entre os sintomas mais incapacitantes na EM. Estudos prévios já demonstraram que as alterações do equilíbrio não estão presentes apenas em pacientes com incapacidades significativas, pois tanto pacientes com incapacidades leves quanto àqueles sem sinais clínicos no exame neurológico já apresentam déficits iniciais. Além disso, os déficits de equilíbrio geralmente persistem e se tornam mais pronunciados à medida que a doença evolui.^{13,49-51}

Os déficits de equilíbrio podem prejudicar tanto a manutenção da postura estática em pé, quanto a realização de atividades dinâmicas como, por exemplo, mover-se de uma postura para outra, realizar atividades de alcance e caminhar. A instabilidade em todas essas situações aumenta o risco de desequilíbrio e predisposição às quedas, além de reduzir a qualidade de vida.^{9,12,13}

Durante a manutenção da postura em pé, pacientes com EM oscilam mais o corpo quando comparados à sujeitos saudáveis. Um aumento oscilação postural ocorre quando os olhos são fechados ou quando a base de suporte é reduzida. A maior oscilação corporal também já foi relacionada ao maior grau de incapacidade, medido pelo EDSS, e às formas progressivas da doença.^{12,13,50,51}

O desequilíbrio durante as atividades dinâmicas ocorre devido à limitação para realizar movimentos que ultrapassem os limites de estabilidade corporal. Ao tentar alcançar um objeto ou dar um passo, por exemplo, pacientes movem-se com menor amplitude e menor velocidade.^{10,12,50,52} Karst et al.⁵² observaram que, durante atividades como alcances ou inclinações, pacientes com EM apresentam redução do deslocamento

do CMC. Dessa forma, os deslocamentos anteriores e mudanças do CMC durante a marcha também são prejudicados.

Em relação as quedas, autores já demonstraram seu impacto negativo na qualidade de vida. Além das lesões, que podem provocar um grande prejuízo à mobilidade, o medo de que um novo evento ocorra pode reduzir a independência nas atividades de vida diárias. Estudos prévios mostram que pacientes com EM tem alta incidência de quedas. Em um período de 3 a 6 meses 50% dos pacientes sofrem uma queda, enquanto que aproximadamente 30% a 50 % relatam episódios múltiplos, dentro do mesmo período. O impacto das quedas na independência dos pacientes foi mostrado por Cattaneo et al.⁹, quando observaram que os pacientes que caem realizam menos atividades externas como atravessar ruas, caminhar no shopping ou utilizar transportes públicos.^{9,53,54}

Através de uma revisão sistemática, Gianni et al.⁵⁵, observaram algumas características clínicas e demográficas comuns aos pacientes que caem: formas progressivas da EM; EDSS >3; uso de dispositivos para auxílio da marcha; maior tempo da marcha medido pelo teste cronometrado dos 25 pés (T25FW- 6,9 seg. versus 5,8seg., entre caidores e não caidores, respectivamente); pior performance nos testes de equilíbrio (Escala de equilíbrio de Berg, Timed “up and go” e Posturografia). Além desses, outros fatores como as alterações cognitivas, fadiga e o medo de quedas também estão relacionados ao maior índice.

Como já discutido anteriormente, o controle do equilíbrio postural depende da integração das aferências somatossensoriais, vestibulares e visuais, além de um sistema motor, eferente, adequado. Em pacientes com EM o equilíbrio pode ser prejudicado pelo comprometimento de qualquer um desses sistemas. O sistema visual pode ser prejudicado por lesões no nervo óptico, causando visão turva ou diplopia. O sistema vestibular pode ser afetado por lesões nos tratos vestibulares, causando vertigem e nistagmo. E as lesões

no cordão medular posterior causam déficits sensoriais. Já a fraqueza muscular, a espasticidade e a fadiga podem comprometer a eficácia das respostas musculares. Além do comprometimento das vias aferentes e eferentes, as lesões na EM podem prejudicar a integridade dos componentes de processamento central e das vias neurais, responsáveis pela integração de todas as informações sensoriais.^{11,12,21,50}

Sendo assim, devido à variada distribuição de lesões no SNC, o controle do equilíbrio na EM pode ser prejudicado pelo comprometimento de um ou mais sistemas sensoriomotores, e a contribuição de cada um desses fatores pode variar entre os indivíduos. No entanto, alguns estudos já relacionaram as causas de desequilíbrio na EM ao acometimento de algumas regiões específicas do SNC.^{12,13,14,56}

Com o objetivo de melhorar a compreensão sobre as causas do desequilíbrio em pacientes com leve incapacidade, Cameron et al.⁵⁶, avaliaram as respostas posturais de pacientes com EDSS entre 1 e 4, comparando-os aos sujeitos saudáveis. Nesse estudo foi avaliada a relação entre a latência do potencial evocado somatossensorial, avaliando a musculatura de membros inferiores, ao o tempo de início da resposta postural durante movimentos de translação de uma plataforma de força. O estudo indicou que pacientes com desequilíbrio apresentaram grande atraso de respostas posturais devido à latência de condução somatossensorial. Concluindo que, após uma perturbação postural a informação somatossensorial é percebida com atraso e por essa razão, pacientes com EM respondem de maneira tardia às situações de desequilíbrio.

Em uma posterior revisão de literatura, Cameron e Lord¹³ atribuíram dois mecanismos principais envolvidos no desequilíbrio da EM: a redução da condução somatossensorial, que causa atraso das respostas posturais automáticas durante os testes de translação de plataformas de força, associados à avaliação de potencial evocado somatossensorial; e o déficit da integração sensorial, responsável por dificultar a

manutenção do controle postural quando informações sensoriais são removidas, ou seja, a incapacidade de realizar a repesagem sensorial.^{13,17}

De maneira geral, considerando o impacto que as alterações do equilíbrio provocam na independência e qualidade de vida de pacientes com EM, na última década diversos autores têm se dedicado a encontrar ferramentas capazes de mensurar tal alteração de forma sensível, específica e de fácil reprodução. Enquanto que muitas medidas subjetivas e objetivas têm sido utilizadas para mensurar o desequilíbrio na EM, a melhor ferramenta ainda não foi estabelecida.¹⁷

Sabemos que as ferramentas objetivas e subjetivas capturam aspectos diferentes dos problemas do equilíbrio. Enquanto que as medidas objetivas refletem o equilíbrio no momento específico da avaliação, as medidas subjetivas, como as escalas de auto-percepção, refletem o impacto do equilíbrio nas atividades diárias.¹⁷

O primeiro estudo comparativo utilizando medidas objetivas e subjetivas de avaliação do equilíbrio aplicadas na EM foi realizado por Cattaneo et al.⁵⁷. Os pacientes foram avaliados através de 6 ferramentas gerais para medir o desequilíbrio, no entanto, nenhuma delas havia sido desenvolvida especificamente para a EM. Cattaneo descreveu a sensibilidade e especificidade de escalas para discriminar pacientes caídores de não caídores. A Escala de equilíbrio de Berg, o Índice de marcha dinâmico (DGI) e o Inventário de vertigem (DHI) e a escala de confiança no equilíbrio (ABC) mostraram uma sensibilidade entre 40 e 65% e especificidade entre 74 e 90%. Já nas avaliações relacionadas à marcha, timed “up and go” (TUG) e o Índice de deambulação de Hauser (DI), não mostraram diferenças significativas entre os grupos de pacientes.

Corroborando com os resultados encontrados por Cattaneo et al.⁵⁷, Kasrt et al.⁵² também demonstraram que escala do equilíbrio de Berg e a escala de mobilidade de

Tinetti não são sensíveis o suficiente para detectar déficits de equilíbrio em pacientes minimamente comprometidos.

Uma grande variedade de ferramentas clínicas e de auto avaliação têm sido utilizadas para avaliar os déficits de mobilidade em pacientes com EM. Mais frequentes do que os testes de equilíbrio, os testes de marcha são muito utilizados na prática clínica para verificar a presença de limitações. Esses testes são divididos em: testes curtos de caminhada (T25FW, teste de caminhada dos 10 metros e teste de caminhada dos 30 metros), que representam boas medidas sobre a capacidade geral da marcha e são sensíveis para utilizar na prática clínica e os testes longos de caminhada (teste dos 100 metros, teste de caminhada de 6 minutos e teste de caminhada dos 2 minutos), que são melhores para avaliar o impacto da fadiga durante a marcha, limitações em distâncias máximas e capacidade funcional. Há ainda escalas de auto avaliação sobre o impacto do desequilíbrio ou na marcha nas atividades diárias. O MSWS-12 é atualmente a única ferramenta de auto avaliação sobre o impacto do desequilíbrio e da marcha na EM.^{58,59}

Dentre todas as ferramentas que avaliam a função de marcha, o teste de caminhada cronometrado dos 25 pés (T25FW) é considerado uma das melhores medidas de incapacidade na EM e está ganhando popularidade dentro dos estudos clínicos. A pontuação é obtida após o indivíduo percorrer por duas vezes uma distância de 7,26 metros, medida em segundos. Pesquisas já suportam que uma mudança de 20% no tempo de desempenho no teste representa alteração clínica significativa. Mudanças no T25FW são preditivas de progressão da incapacidade.⁶⁰⁻⁶¹

Mesmo que as mudanças de 20% sejam consideradas significativas na prática clínica, uma extensa análise de vida real mostrou que existem marcos específicos no impacto do tempo de marcha na qualidade de vida de pacientes com EM. Os autores observaram que o tempo de caminhada maior do que 6 e 8 segundos representam

mudanças clínicas na performance das atividades diárias. Pacientes que realizam o T25FW entre 6 e 7,99 segundos são mais propensos a ficarem desempregados, apresentam maiores chances de mudar de ocupação, usam dispositivos auxiliares como a bengala e precisam de algum tipo de auxílio para realizar as atividades diárias. Já os pacientes que realizam o teste acima de 8 segundos, estão desempregados, necessitam de assistência do governo, são divorciados, utilizam andador para caminhar e mais de 70% é incapaz de realizar atividades de vida diárias.⁶²

Além das avaliações cronometradas de marcha, as avaliações do equilíbrio na EM através de equipamentos computadorizados, como as posturografias, podem fornecer informações importantes sobre limitações funcionais e ainda identificar mudanças nos padrões de controle do equilíbrio a longo prazo, principalmente no subgrupo de pacientes com EDSS baixo, antes que as alterações na marcha estejam instaladas.^{17,55}

A posturografia já foi utilizada diversas vezes para quantificar o grau de desequilíbrio na EM, comparando-os com indivíduos saudáveis ou entre diferentes graus de incapacidade da própria doença. Estes estudos têm destacado que existem respostas anormais durante a manutenção do equilíbrio estático em diferentes condições sensoriais e atraso nos ajustes posturais após perturbações.¹⁷

Adicionalmente, a posturografia tem condições de evidenciar de maneira objetiva que os problemas de equilíbrio na EM aparecem tanto em indivíduos com incapacidade aparente, quanto naqueles com mínima incapacidade ou sem incapacidade observada clinicamente. Esses achados sugerem que enquanto o paciente parece ter o controle postural normal no exame clínico, as alterações já podem estar presentes de maneira mais sutil, ou em estágios mais iniciais da doença.^{17,21}

Uma atual revisão de literatura sobre a relevância clínica dos dados da PDC em pacientes com EM demonstrou alta confiabilidade e sensibilidade da ferramenta para

detectar risco de quedas dentro de um curto intervalo de tempo. Além disso, um estudo publicado por Gianni et al.⁵⁵, evidenciou que os fatores clínicos como maior tempo de duração da doença, curso progressivo e maiores níveis de incapacidade estão relacionados ao maior grau de desequilíbrio e aos riscos de quedas detectados na posturografia.

Spain et al.⁶³, mostraram que os déficits de equilíbrio estático já existem, mesmo quando nenhuma diferença é observada nos testes de marcha cronometrados, como o T25FW. Já em um estudo mais recente de Fritz et al.⁶⁴ (2015), foi demonstrado que as alterações do equilíbrio encontradas em avaliações através de posturografia dinâmicas são mais associadas às alterações de velocidade da marcha, quando comparadas às avaliações de posturografia estática.

Solomon et al.⁵⁹, demonstraram que as medidas de oscilação corporal sobre superfícies instáveis são capazes de diferenciar indivíduos com EM e mínima incapacidade dos saudáveis, sendo que na EM observa-se maior velocidade de oscilação e maior amplitude médio-lateral de deslocamento. A avaliação do equilíbrio sobre superfícies instáveis, utilizando acelerômetros que quantificam a oscilação corporal, foi capaz de diferenciar pacientes e controles com especificidade de 85%, sensibilidade de 90% e acurácia de 87,5%.

Apesar de o uso da posturografia já estar bastante disseminado nos estudos de equilíbrio dos pacientes com EM, informações sobre o monitoramento longitudinal das alterações do equilíbrio são escassas.⁶⁴ Além disso, mesmo sabendo que o desequilíbrio provoca limitações na marcha, aumento do risco de quedas e piora da qualidade de vida, pouco se sabe sobre a utilização da posturografia para mensurar a progressão de incapacidades ou evolução da doença.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Casuística

Caracterização do local do estudo

O trabalho foi realizado no Ambulatório de doenças desmielinizantes do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), após a aprovação do projeto pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq).

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de EMRR acompanhados pela equipe do ambulatório, após consulta médica de rotina, caso preenchessem os critérios para inclusão no estudo.

Após 18 meses da avaliação inicial os pacientes foram convocados para realizar uma reavaliação, no mesmo dia que compareceram à consulta médica de rotina. Segundo o fluxo de atendimento do ambulatório, os pacientes são atendidos com intervalos aproximados de 6 meses entre as consultas. Quarenta sujeitos saudáveis também foram incluídos no estudo.

Todos os pacientes estavam devidamente registrados no Ambulatório de neurologia do HCFMUSP. Todos receberam explicações sobre os objetivos e etapas do estudo e foram incluídos aqueles que concordaram em participar, de acordo com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.2. Critérios de seleção dos sujeitos da pesquisa

Critérios de inclusão dos pacientes:

- Pacientes com diagnóstico de Esclerose Múltipla tipo remitante-recorrente (EMRR) e classificação no EDSS entre 0 e 3.5, com idade entre 18 e 55 anos.

- Para a reavaliação após 18 meses, pacientes com EDSS acima de 3,5 foram mantidos no estudo.
- Concordância em participar do estudo.

Critérios de exclusão dos pacientes:

- Outras doenças neurológicas;
- Doenças ortopédicas ou reumatológicas que comprometessem o equilíbrio;
- Deficiência de vitamina B12;
- Síndrome vestibular periférica;
- Déficit cognitivo grave;
- Déficit auditivo grave;
- Diplopia ou visão turva;
- Dependentes químicos e etilistas;
- Episódios de surto recente (inferior a 3 meses);
- Em uso de 4-aminopiridina.

Critérios de exclusão dos pacientes para avaliação final:

Foram mantidos todos os critérios de exclusão inicial, além de:

- Pacientes que se desligaram do serviço de acompanhamento;
- Pacientes que interromperam o tratamento sem consentimento do médico responsável;
- Surgimento de novo diagnóstico

Crterios de seleo dos sujeitos saudveis:

Foram includos acompanhantes de pacientes, funcionrios e residentes do Ambulatrio de neurologia do HC-FMUSP, com idade entre 18 e 55 anos, que concordassem em participar do estudo, sendo excludos caso preenchessem os seguintes critrios:

- Alguma doena neurolgica;
- Doenas ortopdicas ou reumatolgicas que comprometessem o equilbrio;
- Deficincia de vitamina B12;
- Sndrome vestibular perifrica;
- Dficit cognitivo grave;
- Dficit auditivo grave;
- Diplopia ou viso turva;
- Dependentes qumicos e etilistas;
- Histrico de vertigem ou tontura.

Mtodos**3.3. Fluxo de avaliao de pacientes e controles**

Todos os pacientes foram inicialmente avaliados pelo mdico neurologista, onde foram coletadas as seguintes informaes: histrico da doena, data do ltimo surto, uso de drogas modificadoras da doena (DMD), exame clnico neurolgico e EDSS (Figura 3).

Pacientes que preenchessem os critérios de inclusão e concordassem em participar da pesquisa, eram encaminhados para dar início à avaliação do equilíbrio, no mesmo dia da consulta médica.

A avaliação do equilíbrio seguiu a seguinte ordem: histórico da doença, aplicação do questionário de auto-avaliação sobre os impactos da EM no equilíbrio e na marcha (MSWS-12 - Multiple Sclerosis Walking Scale), avaliação do equilíbrio na Posturografia Dinâmica Computadorizada, utilizando o Teste de organização sensorial modificado (TOSm) e avaliação clínica da marcha, através do Teste de caminhada cronometrado dos 25 pés (T25FW - Timed 25 foot walk).

Após 18 meses da avaliação inicial, todos os pacientes que retornaram para a consulta de rotina com o neurologista foram novamente avaliados. Todos eles foram contatados por telefone para confirmar o retorno à consulta e a reavaliação final do equilíbrio (Figura 4). Um neurologista com grande experiência no atendimento de pacientes com EM forneceu as informações clínicas após consulta de rotina: surtos no período, necessidade de troca de medicações, aparecimento de novas lesões nas imagens de ressonância magnética (IRM- lesões novas em T2 e lesões novas gadolínio positivas). As informações referentes às IRM não eram necessárias para dar continuidade à reavaliação. Devido ao grande número de pacientes avaliados no estudo, não foi possível solicitar a realização de IRM no mesmo período. Apenas foram coletadas as informações de pacientes que realizaram o exame no período do estudo por solicitação do neurologista. Consideramos importante o armazenamento dessas informações para possíveis análises de subgrupos.

Inclusão e avaliação dos sujeitos saudáveis

Foram recrutados como voluntários a participar do estudo os acompanhantes dos pacientes incluídos, funcionários e residentes do Ambulatório de Neurologia do HCFMUSP. Todos aqueles que aceitaram participar do estudo e preencheram os critérios de inclusão, assinaram o TCLE.

Foram coletados dados de saúde: histórico de doenças prévias, queixa de desequilíbrio ou vertigem, histórico de quedas e uso de medicamentos.

O protocolo de avaliação para sujeitos saudáveis foi composto pelo Teste de organização sensorial e o Teste dos 25 passos, nessa respectiva ordem.

Figura 3. Ilustração do fluxo de inclusão dos pacientes no início do estudo e fluxo de avaliação do equilíbrio no protocolo inicial.

EDSS: escala expandida do estado de incapacidade; DMD: droga modificadora da doença; TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido; MSWS-12: multiple sclerosis walking scale-12; TOSm: teste de organização sensorial modificado; T25FW: teste de caminhada dos 25 pés.

Figura 4. Ilustração do fluxo de reavaliação dos pacientes após 18 meses da avaliação inicial.

EDSS: escala expandida do estado de incapacidade; DMD: droga modificadora da doença; IRM: imagem por ressonância magnética; Gd+: gadolínio positiva; MSWS-12: multiple sclerosis walking scale-12; TOSm: teste de organização sensorial modificado; T25FW: teste de caminhada dos 25 pés.

3.4. Descrição das ferramentas utilizadas no estudo

- **Escala expandida do estado de incapacidade - EDSS**

A classificação da EDSS foi definida pelo médico neurologista durante a consulta de rotina. O resultado foi entregue ao avaliador do protocolo de equilíbrio ao final da consulta, junto às outras informações do protocolo.

A EDSS quantifica as limitações e incapacidades na EM de acordo com a avaliação de 9 sistemas funcionais: piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensitivo, vesical, intestinal, visual, mental e outras funções (Anexo I). Baseado nos escores

atribuídos ao comprometimento de cada sistema funcional o paciente é classificado dentro do EDSS. A classificação varia entre 0 (exame neurológico normal) e 10 (morte devido à EM), com intervalo de 0,5 pontos. A partir do EDSS 4,0 a nota pode ser atribuída de acordo com a distância máxima capaz de ser percorrida sem auxílio ou de acordo com a necessidade de utilizar meios auxiliares de maneira intermitente.⁶

- **Posturografia Dinâmica Computadorizada (PDC)**

A PDC foi realizada através do aparelho Pró Balance Master®, desenvolvida pela NeuroCom International – USA (Figura 5). Durante a PDC o paciente permaneceu descalço, na posição ortostática e protegido por um cinto de segurança suspenso, em caso de desequilíbrio durante o teste.

A avaliação por meio da PDC seguiu os critérios estabelecidos pela empresa fabricante, NeuroCom. Foi aplicado o Teste de Organização Sensorial modificado (TOSm). O teste é chamado de modificado pois a versão completa envolve mais duas condições sensoriais para a avaliação do equilíbrio, através de um sistema que promove conflito visual. Por essa razão, o teste modificado é composto pelas condições 1 e 2, 4 e 5. No teste completo são adicionadas as condições 3 e 6, estabelecendo uma ordem para avaliação de cada condição sensorial.

- Teste de Organização Sensorial modificado (TOSm)

O TOSm avalia a contribuição das informações sensoriais para a manutenção do equilíbrio postural durante quatro condições distintas (Tabela 1). Em cada uma das condições sensoriais é estabelecida uma medida referente à velocidade e área de oscilação do indivíduo sobre a plataforma de força, caracterizando a qualidade de

manutenção do equilíbrio. São realizados três testes em cada condição, durante 20 segundos. A pontuação do teste varia de 0 a 100, sendo que 0 significa a incapacidade de permanecer em equilíbrio sem apoio e 100 significa que não houve nenhum desequilíbrio e oscilação durante o teste.

Figura 5. Imagem ilustrando a Posturografia dinâmica computadorizada, modelo Pro Balance Master® da NeuroCom/USA (www.onbalance.com)

Tabela 1. Descrição das condições do Teste de Organização Sensorial modificado (TOSm)

Condição	Descrição
	Sistema predominante para a manutenção do equilíbrio
Índice de equilíbrio	Somatória de todas as informações sensoriais
C1 - OA, SF	Predominância Somatossensorial
C2 - OF, SF	Predominância Somatossensorial
C4 - OA, SM	Predominância Visual
C5 - OF, SM	Predominância Vestibular

NOTA: OA: Olhos abertos, OF: Olhos fechados, SF: superfície fixa, SM: superfície móvel

Para cada registro de 20 segundos, a medida de estabilidade postural é calculada de acordo com a fórmula seguinte: $[12,5^0 - (\text{ângulo ant} - \text{ângulo post}) / 12,5^0] \times 100$,

sendo que, os ângulos anterior e posterior são as oscilações máximas do centro de gravidade nos dois sentidos dentro dos 20 segundos.

O ângulo de oscilação do centro de gravidade é obtido através da projeção de uma linha vertical imaginária partindo do centro de gravidade do indivíduo para o centro da área de suporte dos pés.

- **Teste de caminhada cronometrada de 25 pés (Timed 25 foot walk - T25FW)**

O Teste Caminhada Cronometrada de 25 pés foi realizado no corredor do ambulatório de Doenças desmielinizantes do HC-FMUSP, onde há uma faixa pintada no chão com a distância estabelecida para realização do teste, de 7,62 metros. Um cronômetro foi necessário para a medição do tempo, que é expresso em décimos de segundo (exemplo: 12,45” deve ser arredondado para 12,5” e 12,44 para 12,4”). São realizadas duas tentativas consecutivas, sendo o tempo máximo de 180 segundos por tentativa. O resultado final é expresso em segundos, no valor médio dos dois resultados. De acordo com a literatura, considera-se que variações > 20%, para mais ou para menos, no tempo de realização do teste, caracterizam alterações no desempenho da marcha ao longo do tempo.

Para realizar o teste, o sujeito da pesquisa deveria estar calçando sapatos confortáveis e não foi permitido carregar nenhum objeto durante a realização.

Instruções para teste: O sujeito foi encaminhado a uma das extremidades da faixa e orientado para aguardar a ordem para iniciar, sendo dada a seguinte instrução:

“Eu gostaria que você andasse 7,62m o mais rápido que puder. Não diminua o passo até passar a linha de chegada. Pronto? Agora!”. O cronômetro era acionado quando o pé cruzava a linha de partida e desligado após ultrapassar a linha de chegada. Para a segunda tentativa o sujeito era novamente posicionado e as instruções repetidas. ⁵⁸

- **Multiple Sclerosis Walking Scale – 12 (MSWS- 12)**

Hobart et al. desenvolveram essa escala que avalia o impacto que as alterações clínicas provocadas pela doença têm sobre a marcha. 12 itens foram gerados considerando entrevistas com pacientes, opinião de especialistas e revisão da literatura. O resultado das avaliações mostrou que a MSWS-12 é confiável, válida e responsiva às alterações da doença. A MSWS-12 tem potencial para ser utilizada em estudos clínicos que avaliam o impacto da EM na marcha, em estudos longitudinais para monitorar alterações na marcha ao longo do tempo e principalmente em ensaios clínicos para avaliar eficácia terapêutica do ponto de vista do paciente.

A MSWS-12 foi traduzida e adaptada para a população brasileira. A adaptação mostrou-se equivalente à original, sendo válida, confiável e reprodutível.

Os valores da escala variam entre 0 e 80, sendo que os valores mais altos indicam maior impacto da EM na realização das atividades. Os pacientes responderam o questionário individualmente, baseado nas limitações sentidas nas duas últimas semanas, conforme orientação do instrumento.^{65,66}

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As características demográficas e clínicas foram descritas nos grupos de pacientes e controles através de medidas resumo, para os dados quantitativos (médias, desvios padrões, medianas, mínimos e máximos), e frequências absolutas e relativas para o sexo. A comparação das idades entre os grupos foi realizada através do teste t-Student e a associação dos sexos através do teste qui-quadrado.⁶⁷

A normalidade de distribuição dos dados foi verificada através do teste Kolmogorov-Smirnov.⁶⁷

Para a avaliação das mudanças longitudinais (EDSS, condições do TOSm, T25FW e MSWS-12), consideramos avaliar os pacientes em subgrupos de acordo com eventos ocorridos no período de 18 meses (novos surtos, lesões novas em T2, lesões novas gadolínio positivas - Gd+, necessidade de troca de medicação). A análise considerou as medidas resumo (médias, desvios padrões, medianas, mínimos e máximos) para comparação entre grupos e entre os momentos (basal e 18 meses). Foi aplicada a análise de equações de estimação generalizadas (EEG) com distribuição marginal normal e função de ligação identidade ou logarítmica assumindo matriz de correlações auto-regressivas de primeira ordem entre os momentos de avaliação.⁶⁸ As análises foram seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni⁶⁹ para verificar onde ocorreram as diferenças entre grupos e momentos de avaliação, quando significativas. Os resultados foram ilustrados com uso de gráficos de perfis médios com os respectivos erros padrões.

As condições do TOSm e do tempo do T25FW foram comparadas entre os grupos controle e de pacientes no momento da avaliação inicial. Para esta análise, os pacientes foram divididos em subgrupos de acordo com a classificação na EDSS: pacientes com EDSS 0; pacientes com EDSS de 1 a 1,5; pacientes com EDSS de 2 a 2,5; pacientes com

EDSS de 3 a 3,5. Através de medidas resumo, a comparação entre os grupos foi feita através de análises de variâncias (ANOVA), seguidas de comparações múltiplas de Tukey, para verificar entre quais grupos houve diferença⁶⁹

Para avaliação da correlação entre mudanças de EDSS e avaliações das ferramentas do protocolo de equilíbrio, foram criadas as medidas de alterações de cada teste, subtraindo-se o resultado pós 18 meses do basal (ex: EDSS final - EDSS inicial), sendo assim verificada a existência de correlação entre as alterações de EDSS com as alterações das demais escalas e índices de equilíbrio. Para esta análise foram feitas correlações de Spearman.⁶⁷

As análises foram realizadas com uso do *software* IBM-SPSS *for Windows* versão 20.0 e tabulados com uso do *software* Microsoft-Excel 2003. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

5. RESULTADOS

5.1. Características clínicas e demográficas dos sujeitos da pesquisa

A análise estatística evidenciou normalidade de distribuição dos dados, de acordo com o teste Kolmogorov-Smirnov.

Na avaliação inicial, foram incluídos 89 pacientes com diagnóstico de EMRR. Todos foram selecionados e incluídos após a consulta de rotina no Ambulatório de doenças desmielinizantes da Divisão de neurologia do HC-FMUSP, entre janeiro e outubro de 2015. No mesmo período foram avaliados 40 sujeitos saudáveis. As características iniciais dos pacientes e controles estão descritas na tabela 2. (APÊNDICE B)

Tabela 2. Descrição das características demográficas e clínicas nos grupos de pacientes e controles no momento da avaliação inicial

Variável	Grupo		p
	Controle (N = 40)	EM (N = 89)	
Idade (anos)			0,542
média ± DP	31,9 ± 8,6	30,9 ± 7,5	
mediana (mín.; máx.)	29 (18; 50)	31 (18; 51)	
Sexo, n (%)			0,360*
Feminino	28 (70,0)	69 (77,5)	
Masculino	12 (30,0)	20 (22,5)	
EDSS (escore)			
média ± DP		1,21 ± 0,93	
mediana (mín.; máx.)		1 (0; 3,5)	
Tempo de doença (anos)			
média ± DP		4,9 ± 3,0	
mediana (mín.; máx.)		5 (0,5; 10)	

Teste t-Student; * Teste qui-quadrado. EM: esclerose múltipla; EDSS: Escala expandida do estado de incapacidade

No momento da avaliação inicial, 90% dos pacientes estavam em uso de alguma droga modificadora da doença (DMD). Em relação aos 10 % de pacientes sem tratamento, 6 deles não haviam iniciado nenhuma terapia medicamentosa (Naïves) e 3 pacientes não estavam em uso de nenhuma DMD no momento da avaliação, mas já haviam utilizado previamente.

Após 18 meses da avaliação inicial, entre julho de 2016 e abril de 2017, foram reavaliados 79 pacientes. Entre os 10 pacientes que não foram reavaliados, 6 foram por não comparecimento à reavaliação final e 4 por estarem em surto no momento da reavaliação. Em relação ao uso de DMD, ao final do estudo 96% dos pacientes estavam em uso de DMD, sendo que permaneceram 2 naïves e 1 permaneceu sem DMD tabela 3.

Tabela 3. Descrição das DMDs utilizadas pelos pacientes nos momentos de avaliação inicial e reavaliação após 18 meses

DMD	Pacientes em uso de DMD	
	Avaliação inicial (n= 89)	Após 18 meses (n=79)
Naïve	6	2
Betainterferonas	46	28
Acetato de glatirâmer	19	19
Fingolimode	8	11
Natalizumab	6	16
Dimetil Fumarato	1	2
Sem DMD	3	1

DMD: droga modificadora da doença

5.2. Alterações longitudinais observadas na postuografia, teste de marcha e grau de incapacidade

Para a avaliação de mudanças longitudinais ocorridas dentro do período de 18 meses, consideramos a ocorrência de eventos clínicos que poderiam interferir nos desfechos das avaliações. Para isso, esta análise foi realizada considerando os seguintes

subgrupos: episódios de surtos no período, necessidade de troca de DMD, novas lesões na IRM (T2 e Gd+).

No período do estudo, 8 pacientes apresentaram pelo menos 1 surto, 36 pacientes trocaram de DMD, 22 pacientes apresentaram novas lesões na IRM em T2 e 16 pacientes apresentaram novas lesões na gadolínio positivas (Gd+).

Ao avaliarmos longitudinalmente os pacientes que tiveram surtos ou necessidade de troca das DMS, observou-se que as condições de equilíbrio do TOSm não apresentaram estatisticamente qualquer alteração ao longo dos momentos, assim como não foram observadas diferença entre os grupos, ou seja, aqueles que apresentaram ou não algum evento ($p > 0,05$). Já os escores de EDSS e o tempo de desempenho do T25FW apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os momentos basal e após 18 meses (p momento = 0,021 e p momento = 0,012 respectivamente) para todos os grupos avaliados. No entanto, não foram observaram diferenças significativas entre os grupos, para tais eventos. O teste MSWS-12 apresentou, em média, diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes independente do momento de avaliação (p grupo= 0,050), tabela 4.

Apesar das diferenças estatisticamente significativas observadas entre os momentos (basal e 18 meses) para os escores de EDSS e T25FW, os resultados da análise das comparações múltiplas de Bonferroni mostram que as diferenças não são consideradas significativas do ponto de vista clínico (diferença média de 0,34 pontos para EDSS e diferença média de 0,34 segundos para o T25FW), tabela 5.

Tabela 4. Resultado dos testes comparativos entre as avaliações iniciais e finais do EDSS, tempo do T25FW, escore do MSWS-12 e condições do TOSm, de acordo com os eventos clínicos ocorridos entre os pacientes

Variável/Momento	Grupo			Total (N = 79)	p Grupo	p Momento	p Interação
	Sem eventos (N = 35)	Surtos no período (N = 8)	Troca de DMD (N = 36)				
EDSS Total*					0,135	0,021	0,475
Basal							
média ± DP	1,06 ± 0,86	1,25 ± 1,04	1,35 ± 0,94	1,21 ± 0,91			
mediana (mín.; máx.)	1 (0; 3)	1 (0; 3)	1,5 (0; 4)	1 (0; 4)			
18 meses							
média ± DP	1,17 ± 0,9	1,69 ± 0,46	1,88 ± 1,57	1,54 ± 1,26			
mediana (mín.; máx.)	1 (0; 3)	1,5 (1; 3)	1,8 (0; 6)	1,5 (0; 6)			
T25FW média (seg)					0,392	0,012	0,067
Basal							
média ± DP	5,2 ± 0,9	5,3 ± 1,1	5,3 ± 0,9	5,3 ± 0,9			
mediana (mín.; máx.)	5,1 (4,1; 8)	5 (4; 7,4)	5,2 (3,6; 7,8)	5,1 (3,6; 8)			
18 meses							
média ± DP	5,3 ± 1	5,7 ± 1,1	5,9 ± 1,8	5,6 ± 1,4			
mediana (mín.; máx.)	5,1 (4,1; 8,6)	5,7 (4,4; 7,5)	5,3 (3,8; 10,8)	5,2 (3,8; 10,8)			
MSWS-12 Total*					0,050	0,706	0,826
Basal							
média ± DP	10,8 ± 14	9,2 ± 16,4	19,1 ± 19,5	14,4 ± 17,3			
mediana (mín.; máx.)	6,6 (0; 52)	1,7 (0; 47)	13,3 (0; 63)	8,3 (0; 63)			
18 meses							
média ± DP	11,1 ± 14,5	9,4 ± 8,3	22,7 ± 23,9	16,2 ± 19,7			
mediana (mín.; máx.)	6,7 (0; 57)	9,2 (0; 23)	15 (0; 75)	8,3 (0; 75)			
Índice de equilíbrio					0,322	0,561	0,324
Basal							
média ± DP	76,3 ± 12	74 ± 13,3	72,5 ± 15,9	74,3 ± 14			
mediana (mín.; máx.)	81 (34; 87)	77,5 (49; 86)	77 (27; 90)	78 (27; 90)			
18 meses							
média ± DP	77,1 ± 12,4	76,9 ± 12,4	70,9 ± 18,6	74,3 ± 15,6			
mediana (mín.; máx.)	83 (32; 88)	81 (50; 87)	76,5 (18; 91)	80 (18; 91)			
Condição 1					0,460	0,146	0,372
Basal							
média ± DP	93,7 ± 5,2	92,6 ± 4,6	92,5 ± 3,5	93,1 ± 4,4			
mediana (mín.; máx.)	94,7 (67; 97,7)	94,5 (84,3; 97)	93,9 (84; 97)	94,3 (67; 97,7)			
18 meses							
média ± DP	92,6 ± 7,8	93,1 ± 4	90,7 ± 6,7	91,8 ± 7			
mediana (mín.; máx.)	94,7 (55,7; 97,3)	94 (84,3; 96,7)	93,2 (67; 96,3)	94 (55,7; 97,3)			
Condição 2					0,336	0,805	0,473
Basal							
média ± DP	90,5 ± 9,8	86,7 ± 15,3	85,3 ± 17,3	87,7 ± 14,3			
mediana (mín.; máx.)	93 (37,7; 96,3)	93,5 (52,7; 97)	91,2 (0; 95,7)	92,7 (0; 97)			
18 meses							
média ± DP	88,7 ± 10,7	89,3 ± 9,4	85,5 ± 12,8	87,3 ± 11,6			
mediana (mín.; máx.)	92,3 (39,7; 96,3)	93,9 (73; 95,3)	90,7 (37,7; 95,7)	91,7 (37,7; 96,3)			
Condição 4					0,327	0,371	0,158
Basal							
média ± DP	81,9 ± 10,3	77,5 ± 16,1	78,5 ± 16,5	79,9 ± 13,9			
mediana (mín.; máx.)	86,3 (47,7; 93,3)	83,3 (45; 91)	85 (19,3; 95)	85,3 (19,3; 95)			
18 meses							
média ± DP	83,5 ± 11,5	80,7 ± 9,2	76,9 ± 19,6	80,2 ± 15,7			
mediana (mín.; máx.)	87,3 (44,3; 93,3)	82 (61,7; 90)	84,3 (0; 94,3)	86 (0; 94,3)			
Condição 5					0,546	0,249	0,983
Basal							
média ± DP	60 ± 21,4	60,2 ± 19,2	55,2 ± 24,6	57,9 ± 22,6			
mediana (mín.; máx.)	67,7 (0; 81,7)	70,2 (22,3; 76,3)	62,3 (0; 82,7)	65,3 (0; 82,7)			
18 meses							
média ± DP	63,2 ± 19,5	63,5 ± 22,2	57,7 ± 25,8	60,7 ± 22,7			
mediana (mín.; máx.)	72,3 (0; 84,3)	72,7 (16,7; 79,3)	60,5 (0; 89,3)	71 (0; 89,3)			

EEG com distribuição Normal e função de ligação identidade; * EEG com distribuição Normal e função de ligação logarítmica. EDSS: escala expandida do estado de incapacidade; DMD: droga modificadora da doença; T25FW: teste de caminhada cronometrado dos 25 pés; MSWS-12: multiple sclerosis walking scale; TOSm: teste de organização sensorial modificado.

Tabela 5. Resultado das comparações múltiplas dos EDSS e do teste T25FW entre os momentos de avaliação e do MSWS-12 entre os grupos de pacientes

Variável	Comparação		Diferença média	Erro padrão	p	IC (95%)	
						Inferior	Superior
EDSS Total	Basal -	T18 meses	-0,34	0,14	0,016	-0,61	-0,06
T25FW média (segundos)	Basal -	T18 meses	-0,34	0,13	0,012	-0,60	-0,07
MSWS-12 Total	Sem eventos -	Surtos no período	1,67	6,53	>0,999	-13,95	17,29
	Sem eventos -	Troca de medicação	-9,88	3,96	0,038	-19,36	-0,40
	Surtos no período -	Troca de medicação	-11,55	6,51	0,228	-27,14	4,04

Comparações múltiplas de Bonferroni. EDSS:escala expandida do estado de incapacidade. T25FW: teste de caminhada cronometrado dos 25 pés. MSWS-12: multiple sclerosis walking scale.

Quando foram comparadas as alterações entre os momentos (basal e após 18 meses), considerando o aparecimento de novas lesões (em T2 ou Gd+), observou-se que tanto os escores da EDSS quanto o tempo de desempenho T25FW, apresentaram comportamentos médios estatisticamente diferentes ao longo dos momentos de avaliação e de interação entre os grupos (p interação = 0,025, gráfico 1 e p interação = 0,004, gráfico 2, respectivamente). Não foi encontrada diferença significativa entre as avaliações do MSWS-12. Já no TOSm, não observamos diferenças significativas entre os momentos do Índice de equilíbrio ($p=0,565$; gráfico 3); na condição 1, encontramos diferenças significativas entre os momentos e entre os grupos ($p<0,001$ e $p = 0,001$, gráfico 4 respectivamente); na condição 2, não foram observadas diferenças significativas ($p=0,698$; gráfico 5); na condição 4 observamos diferença da interação entre os grupos (p interação = 0,010, gráfico 6); e por fim, na condição 5 não foram observadas diferenças significativas ($p= 0,222$; gráfico 7), tabela 6.

Através da análise de comparações múltiplas, observou-se que o escore da EDSS e o tempo de desempenho do T25FW aumentaram somente no grupo de pacientes com lesões novas Gd+ (aproximadamente aumento de 1 ponto na EDSS, $p = 0,001$ e aproximadamente aumento de 1 segundo no T25FW, $p < 0,001$). Também foi observado

que após 18 meses o T25FW médio foi estatisticamente maior no grupo com lesão nova Gd+ em relação ao grupo sem nova lesão (aproximadamente aumento de 1,2 segundos, $p = 0,004$). Já no TOSm, observou-se que na condição 1 o equilíbrio também piorou estatisticamente do basal para 18 meses nos pacientes com lesões novas Gd+ (aproximadamente piora de 4 pontos no escore final, $p < 0,001$) e na condição 4 não foi possível identificar entre quais grupos ou momentos ocorreram as diferenças ($p > 0,05$), apesar de existirem, Tabela 7.

Gráfico 1. Perfis médios e respectivos erros padrões das mudanças observadas nos escores de EDSS após 18 meses, de acordo com o aparecimento de novas lesões na IRM

EDSS: escala expandida do estado de incapacidade; Gd+: gadolínio positiva

Gráfico 2. Perfis médios e respectivos erros padrões das mudanças observadas no tempo de caminhada do T25FW após 18 meses, de acordo com o aparecimento de novas lesões na IRM

T25FW: teste de caminhada dos 25 pés; Gd+: gadolínio positiva

Gráfico 3. Perfis médios e respectivos erros padrões das alterações do Índice de equilíbrio do TOSm, entre os momentos basal e após 18 meses, de acordo com o surgimento de novas lesões na IRM

Gd+: gadolínio positiva

Tabela 6. Resultado dos testes comparativos entre as avaliações iniciais e finais dos escores de EDSS, tempo do T25FW, MSWS-12 e condições do TOSm, considerando as lesões novas observadas entre os momentos da avaliação

Variável/Momento	Grupo			Total (N = 78)	p Grupo	p Momento	p Interação
	Sem lesão nova (N = 40)	Lesão nova em T2 (N = 22)	Lesão nova Gd+ (N = 16)				
EDSS Total*					0,650	0,001	0,025
Basal							
média ± DP	1,28 ± 0,82	1,14 ± 0,98	1,16 ± 1,11	1,21 ± 0,92			
mediana (mín.; máx.)	1,5 (0; 3)	1 (0; 3)	1 (0; 4)	1 (0; 4)			
18 meses							
média ± DP	1,3 ± 0,96	1,57 ± 0,96	2,09 ± 2,02	1,54 ± 1,27			
mediana (mín.; máx.)	1 (0; 4)	1,5 (0; 3)	1,5 (0; 6)	1,5 (0; 6)			
T25FW média (seg)					0,031	<0,001	0,004
Basal							
média ± DP	5,1 ± 0,7	5,5 ± 1	5,5 ± 1,1	5,3 ± 0,9			
mediana (mín.; máx.)	5 (4; 7,4)	5,3 (3,8; 8)	5,3 (3,6; 7,6)	5,1 (3,6; 8)			
18 meses							
média ± DP	5,2 ± 0,8	5,7 ± 1,4	6,5 ± 2,1	5,6 ± 1,4			
mediana (mín.; máx.)	5 (4,1; 7,5)	5,4 (4,1; 10,1)	6,2 (3,8; 10,8)	5,2 (3,8; 10,8)			
MSWS-12 Total*					0,542	0,111	0,079
Basal							
média ± DP	14,4 ± 16,5	14,4 ± 18,3	15 ± 19,4	14,5 ± 17,4			
mediana (mín.; máx.)	7,5 (0; 52)	9,2 (0; 63)	4,2 (0; 53)	8,3 (0; 63)			
18 meses							
média ± DP	13 ± 15,9	16,1 ± 19,7	24,6 ± 26,9	16,3 ± 19,8			
mediana (mín.; máx.)	8,3 (0; 67)	10,8 (0; 58)	18,3 (0; 75)	9,2 (0; 75)			
Índice de equilíbrio					0,240	0,565	0,215
Basal							
média ± DP	75,6 ± 12,1	74,2 ± 12,9	70,7 ± 19,6	74,2 ± 14			
mediana (mín.; máx.)	79 (34; 90)	77,5 (35; 88)	79,5 (27; 90)	78 (27; 90)			
18 meses							
média ± DP	77,3 ± 12,9	73,4 ± 14,8	68,1 ± 21,6	74,3 ± 15,7			
mediana (mín.; máx.)	82,5 (32; 91)	76,5 (25; 90)	77 (18; 90)	80 (18; 91)			
Condição 1					0,295	<0,001	0,001
Basal							
média ± DP	93,2 ± 5,1	92,7 ± 3,5	92,8 ± 3,8	93 ± 4,4			
mediana (mín.; máx.)	94,7 (67; 97,7)	93,7 (84,3; 97)	95 (84,3; 97)	94,3 (67; 97,7)			
18 meses							
média ± DP	92,9 ± 6,6	91,9 ± 5	88,3 ± 9,4	91,7 ± 7			
mediana (mín.; máx.)	94,3 (55,7; 97)	93,5 (76; 96)	93,9 (67; 96,3)	94 (55,7; 97)			
Condição 2					0,190	0,698	0,606
Basal							
média ± DP	89,5 ± 11,2	87,2 ± 10,7	83,8 ± 23,3	87,7 ± 14,3			
mediana (mín.; máx.)	93,2 (37,7; 97)	91,2 (50,7; 94,7)	92 (0; 94,7)	92,4 (0; 97)			
18 meses							
média ± DP	88,9 ± 10,2	88,4 ± 7,7	81,7 ± 17,3	87,3 ± 11,6			
mediana (mín.; máx.)	92,9 (39,7; 96,3)	90,7 (65; 95,7)	92,2 (37,7; 95,7)	91,9 (37,7; 96,3)			
Condição 4					0,394	0,441	0,010
Basal							
média ± DP	80,6 ± 11,8	79,7 ± 13	78,5 ± 20,2	79,9 ± 14			
mediana (mín.; máx.)	85 (47; 94,3)	85,4 (45; 91,7)	86,7 (19,3; 95)	85,3 (19,3; 95)			
18 meses							
média ± DP	83 ± 11,1	79,9 ± 14,5	73,6 ± 24,5	80,2 ± 15,8			
mediana (mín.; máx.)	87,2 (48,7; 93,7)	85,5 (37,3; 92,3)	81,9 (0; 94,3)	86,2 (0; 94,3)			
Condição 5					0,287	0,222	0,932
Basal							
média ± DP	59,9 ± 20,3	58,1 ± 21,1	51,2 ± 29,6	57,6 ± 22,6			
mediana (mín.; máx.)	68 (0; 82,3)	62,3 (0; 81,3)	64,2 (0; 82,7)	65,3 (0; 82,7)			
18 meses							
média ± DP	63,1 ± 20,4	61,6 ± 19,6	52,6 ± 31,1	60,5 ± 22,8			
mediana (mín.; máx.)	71 (0; 88)	71,2 (11; 89,3)	62 (0; 86,7)	71 (0; 89,3)			

EEG com distribuição Normal e função de ligação identidade; * EEG com distribuição Normal e função de ligação logarítmica. EDSS: escala expandida do estado de incapacidade; DMD: droga modificadora da doença; T25FW: teste de caminhada cronometrado dos 25 pés; MSWS-12: multiple sclerosis walking scale; TOSm: teste de organização sensorial modificado. Gd+: gadolínio positivo.

Gráfico 4. Perfis médios e respectivos erros padrões das alterações da condição 1 do TOSm, entre os momentos basal e após 18 meses, de acordo com o surgimento de novas lesões na IRM

TOSm: teste de organização sensorial modificado, condição 1; Gd+: gadolínio positiva

Gráfico 5. Perfis médios e respectivos erros padrões das alterações da condição 2 do TOSm, entre os momentos basal e após 18 meses, de acordo com o surgimento de novas lesões na IRM

TOSm: teste de organização sensorial modificado, condição 2; Gd+: gadolínio positiva

Gráfico 6. Perfis médios e respectivos erros padrões das alterações da condição 4 do TOSm, entre os momentos basal e após 18 meses, de acordo com o surgimento de novas lesões na IRM

TOSm: teste de organização sensorial modificado, condição 4; Gd+: gadolínio positiva

Gráfico 7. Perfis médios e respectivos erros padrões das alterações da condição 5 do TOSm, entre os momentos basal e após 18 meses, de acordo com o surgimento de novas lesões na IRM

TOSm: teste de organização sensorial modificado, condição 5; Gd+: gadolínio positiva

Tabela 7. Resultado das comparações múltiplas entre os grupos dos escores da EDSS, do tempo de desempenho do T25WS e das condições 1 e 4 do TOSm.

Variável	Grupo RM/Momento	Comparação	Diferença média	Erro padrão	p	IC (95%)	
						Inferior	Superior
EDSS Total	Sem lesão nova	Basal - 18 meses	-0,02	0,15	>0,999	-0,47	0,42
	Lesão nova em T2	Basal - 18 meses	-0,43	0,20	0,502	-1,03	0,16
	Lesão nova Gd+	Basal - 18 meses	-0,94	0,24	0,001	-1,64	-0,24
	Basal	Sem lesão nova - Lesão nova em T2	0,14	0,29	>0,999	-0,72	0,99
		Sem lesão nova - Lesão nova Gd+	0,12	0,33	>0,999	-0,83	1,07
		Lesão nova em T2 - Lesão nova Gd+	-0,02	0,36	>0,999	-1,08	1,04
	18 meses	Sem lesão nova - Lesão nova em T2	-0,27	0,29	>0,999	-1,12	0,59
		Sem lesão nova - Lesão nova Gd+	-0,79	0,33	0,217	-1,75	0,16
		Lesão nova em T2 - Lesão nova Gd+	-0,53	0,36	>0,999	-1,58	0,53
T25FW média (segundos)	Sem lesão nova	Basal - 18 meses	-0,10	0,14	>0,999	-0,52	0,33
	Lesão nova em T2	Basal - 18 meses	-0,26	0,20	>0,999	-0,83	0,31
	Lesão nova Gd+	Basal - 18 meses	-0,99	0,23	<0,001	-1,67	-0,32
	Basal	Sem lesão nova - Lesão nova em T2	-0,34	0,31	>0,999	-1,24	0,56
		Sem lesão nova - Lesão nova Gd+	-0,34	0,34	>0,999	-1,35	0,66
		Lesão nova em T2 - Lesão nova Gd+	0,00	0,38	>0,999	-1,12	1,11
	18 meses	Sem lesão nova - Lesão nova em T2	-0,51	0,31	>0,999	-1,41	0,39
		Sem lesão nova - Lesão nova Gd+	-1,24	0,34	0,004	-2,25	-0,24
		Lesão nova em T2 - Lesão nova Gd+	-0,74	0,38	0,793	-1,85	0,38
Condição 1	Sem lesão nova	Basal - 18 meses	0,29	0,61	>0,999	-1,50	2,08
	Lesão nova em T2	Basal - 18 meses	0,83	0,82	>0,999	-1,58	3,24
	Lesão nova Gd+	Basal - 18 meses	4,53	0,96	<0,001	1,70	7,36
	Basal	Sem lesão nova - Lesão nova em T2	0,56	1,54	>0,999	-3,96	5,07
		Sem lesão nova - Lesão nova Gd+	0,40	1,71	>0,999	-4,63	5,43
		Lesão nova em T2 - Lesão nova Gd+	-0,16	1,90	>0,999	-5,74	5,43
	18 meses	Sem lesão nova - Lesão nova em T2	1,10	1,54	>0,999	-3,41	5,61
		Sem lesão nova - Lesão nova Gd+	4,64	1,71	0,101	-0,39	9,67
		Lesão nova em T2 - Lesão nova Gd+	3,54	1,90	0,937	-2,04	9,13
Condição 4	Sem lesão nova	Basal - 18 meses	-2,40	1,28	0,933	-6,17	1,38
	Lesão nova em T2	Basal - 18 meses	-0,19	1,73	>0,999	-5,27	4,90
	Lesão nova Gd+	Basal - 18 meses	4,86	2,03	0,250	-1,10	10,82
	Basal	Sem lesão nova - Lesão nova em T2	0,88	3,96	>0,999	-10,74	12,50
		Sem lesão nova - Lesão nova Gd+	2,15	4,41	>0,999	-10,80	15,10
		Lesão nova em T2 - Lesão nova Gd+	1,27	4,90	>0,999	-13,12	15,66
	18 meses	Sem lesão nova - Lesão nova em T2	3,09	3,96	>0,999	-8,53	14,71
		Sem lesão nova - Lesão nova Gd+	9,41	4,41	0,494	-3,54	22,36
		Lesão nova em T2 - Lesão nova Gd+	6,32	4,90	>0,999	-8,07	20,71

Comparações múltiplas de Bonferroni. EDSS:escala expandida do estado de incapacidade. T25FW: teste de caminhada cronometrado dos 25 pés. MSWS-12: multiple sclerosis walking scale. Gd+: gadolínio positivo.

5.3. Correlações entre o aumento do grau de incapacidade e declínio na posturografia e tempo de marcha

Nossos resultados mostraram que houve correlação estatisticamente significativa entre a piora no EDSS e a piora dos testes clínicos aplicados: piora no desempenho dos testes de equilíbrio (condição 4 e 5), aumento no tempo do teste de caminhada (T25FW) e piora no escore da MSWS-12 ($P<0,05$), tabela 8.

Ao observarmos a correlação entre piora do escore da EDSS e piora nos testes clínicos de acordo com os eventos ocorridos no período entre as avaliações, encontramos correlações de moderadas à fortes principalmente no grupo de pacientes com lesões novas gadolínio positivas ($p < 0,05$). No grupo de pacientes com lesões novas em T2, observou-se correlação da piora do EDSS apenas com a piora do índice de equilíbrio e da condição 4 do TOSm ($r = 0,424$ e $p = 0,049$; $r = 0,490$ e $p = 0,020$ respectivamente), tabela 9.

Tabela 8. Resultado das correlações entre as alterações no EDSS e as alterações nos testes de equilíbrio e marcha observados no grupo de pacientes com EM, após 18 meses

Variável	Total pacientes (N =78)	
	Correlação	p
Alteração T25WS (segundos)	0,321	0,004
Alteração MSWS-12	0,240	0,035
Alteração Índice de equilíbrio	0,398	<0,001
Alteração Condição 1	0,210	0,064
Alteração Condição 2	0,212	0,062
Alteração Condição 4	0,383	0,001
Alteração Condição 5	0,245	0,031

Correlação de Spearman. EM: esclerose múltipla; T25FW: teste de caminhada cronometrado dos 25 pés; MSWS-12: multiple sclerosis walking scale.

Tabela 9. Resultado das correlações entre as alterações no EDSS e as alterações nos testes de equilíbrio e marcha observados nos subgrupos de pacientes após 18 meses

Subgrupos avaliados									
Variáveis	Surtos no período (N = 8)		Troca de medicação (N = 36)		Sem lesão nova (N = 40)		Lesão nova em T2 (N = 22)		Lesão nova Gd+ (N = 16)
	Correlação	p	Correlação	p	Correlação	p	Correlação	p	Correlação
Alteração T25WS (segun	0,491	0,217	0,564	<0,001	0,112	0,491	0,193	0,388	0,760
Alteração MSWS-12	0,795	0,018	0,296	0,080	0,312	0,050	0,100	0,659	0,341
Alteração Índice de equili	0,074	0,862	0,623	<0,001	0,143	0,379	0,424	0,049	0,714
Alteração Condição 1	0,798	0,018	0,263	0,121	0,032	0,846	0,102	0,650	0,536
Alteração Condição 2	0,393	0,336	0,298	0,078	0,298	0,061	-0,038	0,867	0,274
Alteração Condição 4	-0,068	0,872	0,487	0,003	0,140	0,390	0,490	0,020	0,660
Alteração Condição 5	0,135	0,750	0,417	0,011	0,050	0,758	0,179	0,426	0,681

Correlação de Spearman. EM: esclerose múltipla; T25FW: teste de caminhada cronometrado dos 25 pés; MSWS-12: multiple sclerosis walking scale.

5.4. Declínio funcional de acordo com o aumento do grau de incapacidade

Os resultados desse estudo mostram que tanto para as todas as condições do TOSm, quanto para o teste de caminhada cronometrado (T25FW), observam-se diferenças significativas entre os diferentes níveis de EDSS, assim como diferenças entre pacientes com EM e controles ($p < 0,001$), tabela 10.

No geral, tanto o tempo de marcha quanto o controle do equilíbrio em todas as condições apresentaram resultados estatisticamente iguais entre os grupos controle e pacientes com EDSS 0 ($p > 0,05$), no entanto, observou-se um aumento gradativo na piora do desempenho nos testes conforme ocorreu o acúmulo de incapacidades, de acordo com EDSS ($p < 0,05$), tabela 11.

Tabela 10. Descrição da variação do T25FW e condições do TOSm entre as subcategorias de EDSS e controles no momento da avaliação inicial

Variável	Grupo					p
	Controle (N = 40)	EDSS 0 (N = 24)	EDSS 1 e 1,5 (N = 40)	EDSS 2 e 2,5 (N = 20)	EDSS 3 e 3,5 (N = 5)	
T25FW média (segundos)						<0,001
média $\pm$ DP	4,5 $\pm$ 0,7	4,9 $\pm$ 0,6	5,1 $\pm$ 0,8	5,9 $\pm$ 1	6 $\pm$ 1,1	
mediana (mín.; máx.)	4,6 (3,4; 6,3)	4,9 (3,6; 5,9)	5 (3,6; 7,8)	5,8 (4,1; 8)	5,6 (4,6; 7,4)	
Índice de equilíbrio						<0,001
média $\pm$ DP	84,2 $\pm$ 4,5	81,3 $\pm$ 5,6	76,9 $\pm$ 10,3	65,7 $\pm$ 18,6	59,4 $\pm$ 13,7	
mediana (mín.; máx.)	85 (71; 92)	82 (70; 90)	80 (49; 90)	74,5 (27; 87)	59 (40; 77)	
Condição 1						<0,001
média $\pm$ DP	94,8 $\pm$ 1,5	94,6 $\pm$ 2,4	93,9 $\pm$ 2,8	91,2 $\pm$ 6,6	88,4 $\pm$ 3,8	
mediana (mín.; máx.)	94,7 (90; 98)	95 (84,3; 97)	94,9 (84; 97,7)	93,9 (67; 97)	86,7 (85; 94,7)	
Condição 2						<0,001
média $\pm$ DP	93,3 $\pm$ 1,8	92 $\pm$ 4,1	90,9 $\pm$ 4,7	85 $\pm$ 15,2	57,3 $\pm$ 34,7	
mediana (mín.; máx.)	93,3 (88,3; 97)	93,5 (75,3; 95)	92,7 (77,7; 97)	90,2 (37,7; 94,7)	66 (0; 87)	
Condição 4						<0,001
média $\pm$ DP	87,5 $\pm$ 6,1	85 $\pm$ 7,4	82,6 $\pm$ 9,6	70,9 $\pm$ 20,3	74,1 $\pm$ 9,1	
mediana (mín.; máx.)	89 (62,3; 95,3)	86,9 (64; 93,3)	85,3 (51,7; 94,3)	81,4 (19,3; 95)	72,3 (63; 87)	
Condição 5						<0,001
média $\pm$ DP	74,5 $\pm$ 7,6	69,4 $\pm$ 10,5	60,7 $\pm$ 19,6	45,2 $\pm$ 28	35,9 $\pm$ 23,4	
mediana (mín.; máx.)	77 (53,3; 86,7)	71,7 (44,7; 82,7)	68,7 (17,7; 82,3)	56,3 (0; 81,3)	40 (0; 57,3)	

Anova: Análise de variância; EDSS: escala expandida do estado de incapacidade; T25FW: teste de caminhada cronometrado dos 25 pés.

Tabela 11. Resultado das comparações múltiplas do teste T25FW e das condições do TOSm entre os grupos avaliados

Tukey HSD							
Variável	Comparação	Diferença média	Erro padrão	p	IC (95%)		
					Inferior	Superior	
T25WS média (segundos)	Controle - EDSS 0	-0,33	0,20	0,464	-0,89	0,22	
	Controle - EDSS 1 e 1,5	-0,61	0,17	0,006	-1,09	-0,12	
	Controle - EDSS 2 e 2,5	-1,34	0,21	<0,001	-1,92	-0,75	
	Controle - EDSS 3 e 3,5	-1,43	0,37	0,002	-2,45	-0,41	
	EDSS 0 - EDSS 1 e 1,5	-0,27	0,20	0,655	-0,83	0,28	
	EDSS 0 - EDSS 2 e 2,5	-1,00	0,24	<0,001	-1,65	-0,35	
	EDSS 0 - EDSS 3 e 3,5	-1,10	0,38	0,038	-2,15	-0,04	
	EDSS 1 e 1,5 - EDSS 2 e 2,5	-0,73	0,21	0,007	-1,32	-0,14	
	EDSS 1 e 1,5 - EDSS 3 e 3,5	-0,83	0,37	0,172	-1,85	0,20	
Índice de equilíbrio	EDSS 2 e 2,5 - EDSS 3 e 3,5	-0,10	0,39	0,999	-1,17	0,98	
	Controle - EDSS 0	2,90	2,64	0,808	-4,42	10,22	
	Controle - EDSS 1 e 1,5	7,30	2,29	0,015	0,96	13,64	
	Controle - EDSS 2 e 2,5	18,50	2,80	<0,001	10,74	26,26	
	Controle - EDSS 3 e 3,5	24,75	4,86	<0,001	11,31	38,19	
	EDSS 0 - EDSS 1 e 1,5	4,40	2,64	0,459	-2,92	11,72	
	EDSS 0 - EDSS 2 e 2,5	15,60	3,10	<0,001	7,02	24,18	
	EDSS 0 - EDSS 3 e 3,5	21,85	5,03	<0,001	7,92	35,78	
	EDSS 1 e 1,5 - EDSS 2 e 2,5	11,20	2,80	0,001	3,44	18,96	
Condição 1	EDSS 1 e 1,5 - EDSS 3 e 3,5	17,45	4,86	0,004	4,01	30,89	
	EDSS 2 e 2,5 - EDSS 3 e 3,5	6,25	5,12	0,739	-7,92	20,42	
	Controle - EDSS 0	0,16	0,87	>0,999	-2,26	2,57	
	Controle - EDSS 1 e 1,5	0,92	0,75	0,738	-1,17	3,01	
	Controle - EDSS 2 e 2,5	3,55	0,92	0,002	0,99	6,10	
	Controle - EDSS 3 e 3,5	6,37	1,60	0,001	1,93	10,80	
	EDSS 0 - EDSS 1 e 1,5	0,77	0,87	0,904	-1,65	3,18	
	EDSS 0 - EDSS 2 e 2,5	3,39	1,02	0,010	0,56	6,22	
	EDSS 0 - EDSS 3 e 3,5	6,21	1,66	0,003	1,62	10,80	
Condição 2	EDSS 1 e 1,5 - EDSS 2 e 2,5	2,62	0,92	0,042	0,06	5,18	
	EDSS 1 e 1,5 - EDSS 3 e 3,5	5,44	1,60	0,008	1,01	9,87	
	EDSS 2 e 2,5 - EDSS 3 e 3,5	2,82	1,69	0,456	-1,85	7,49	
	Controle - EDSS 0	1,23	2,38	0,985	-5,36	7,83	
	Controle - EDSS 1 e 1,5	2,37	2,06	0,781	-3,35	8,08	
	Controle - EDSS 2 e 2,5	8,25	2,53	0,012	1,25	15,25	
	Controle - EDSS 3 e 3,5	35,99	4,38	<0,001	23,87	48,11	
	EDSS 0 - EDSS 1 e 1,5	1,14	2,38	0,989	-5,46	7,73	
	EDSS 0 - EDSS 2 e 2,5	7,02	2,79	0,095	-0,72	14,75	
Condição 4	EDSS 0 - EDSS 3 e 3,5	34,76	4,54	<0,001	22,20	47,32	
	EDSS 1 e 1,5 - EDSS 2 e 2,5	5,88	2,53	0,143	-1,11	12,88	
	EDSS 1 e 1,5 - EDSS 3 e 3,5	33,62	4,38	<0,001	21,51	45,74	
	EDSS 2 e 2,5 - EDSS 3 e 3,5	27,74	4,61	<0,001	14,97	40,51	
	Controle - EDSS 0	2,52	2,79	0,896	-5,20	10,23	
	Controle - EDSS 1 e 1,5	4,90	2,41	0,259	-1,79	11,58	
	Controle - EDSS 2 e 2,5	16,67	2,96	<0,001	8,48	24,85	
	Controle - EDSS 3 e 3,5	13,46	5,12	0,072	-0,72	27,63	
	EDSS 0 - EDSS 1 e 1,5	2,38	2,79	0,913	-5,34	10,10	
Condição 5	EDSS 0 - EDSS 2 e 2,5	14,15	3,27	<0,001	5,10	23,20	
	EDSS 0 - EDSS 3 e 3,5	10,94	5,31	0,244	-3,75	25,63	
	EDSS 1 e 1,5 - EDSS 2 e 2,5	11,77	2,96	0,001	3,58	19,95	
	EDSS 1 e 1,5 - EDSS 3 e 3,5	8,56	5,12	0,456	-5,62	22,74	
	EDSS 2 e 2,5 - EDSS 3 e 3,5	-3,21	5,40	0,976	-18,16	11,74	
	Controle - EDSS 0	5,10	4,45	0,781	-7,21	17,42	
	Controle - EDSS 1 e 1,5	13,76	3,85	0,005	3,09	24,42	
	Controle - EDSS 2 e 2,5	29,24	4,72	<0,001	16,18	42,30	
	Controle - EDSS 3 e 3,5	38,53	8,17	<0,001	15,91	61,15	
	EDSS 0 - EDSS 1 e 1,5	8,66	4,45	0,299	-3,66	20,97	
	EDSS 0 - EDSS 2 e 2,5	24,14	5,22	<0,001	9,70	38,58	
	EDSS 0 - EDSS 3 e 3,5	33,43	8,47	0,001	9,99	56,88	
	EDSS 1 e 1,5 - EDSS 2 e 2,5	15,48	4,72	0,012	2,42	28,54	
	EDSS 1 e 1,5 - EDSS 3 e 3,5	24,78	8,17	0,024	2,15	47,40	
	EDSS 2 e 2,5 - EDSS 3 e 3,5	9,30	8,61	0,817	-14,55	33,14	

Comparações múltiplas de Tukey. EDSS: escala expandida do estado de incapacidade; T25FW: teste de caminhada cronometrado dos 25 pés; TOSm: teste de organização sensorial modificado.

6. DISCUSSÃO

Este trabalho teve como objetivo principal verificar se a avaliação através da posturografia dinâmica e a avaliação do tempo de marcha são capazes de detectar declínios funcionais em pacientes com EMRR e incapacidade leve, através de um estudo longitudinal. A hipótese do estudo originou-se devido a lacuna do conhecimento sobre a presença de declínio funcional em pacientes com incapacidade leve, que não são detectados por testes clínicos convencionais. Nossos resultados mostraram que ao longo de um período de 18 meses, ocorreram aumento do grau de incapacidade, aumento do tempo de marcha e redução no controle do equilíbrio postural, porém, estes achados estiveram relacionados aos eventos ocorridos no período entre as avaliações. Observamos ainda que, houve correlação entre o aumento no grau incapacidade com a piora nos testes de equilíbrio e aumento do tempo de marcha. Por fim, observamos que tanto o controle do equilíbrio postural, quanto o tempo de marcha pioram à medida que o grau de incapacidade aumenta, mesmo em pacientes com baixo EDSS. Dessa forma, demonstramos a importância do uso de avaliações mais sensíveis e objetivas que permitam detectar déficits funcionais precocemente, justificando a necessidade de que intervenções terapêuticas sejam iniciadas mesmo em pacientes com incapacidade leve, a fim de minimizar o impacto do declínio funcional.

6.1. Alterações longitudinais do equilíbrio postural e do tempo de marcha em paciente com EMRR e incapacidade leve

O resultado principal do nosso estudo evidenciou que o declínio funcional observado após 18 meses da avaliação inicial dependeu dos eventos clínicos ocorridos entre os períodos de avaliação (basal e após 18 meses). Esse achado foi possível devido à

análise de subgrupos que considerou os eventos ocorridos no período: episódios de surtos clínicos, necessidade de troca de medicação, novas lesões encontradas nas imagens ressonância magnética em T2 e novas lesões Gd+.

Observamos que tanto o grupo de pacientes com episódios de surto no período, quanto o grupo de pacientes que necessitou trocar de medicação, apresentaram piora nos escores da EDSS e aumento no tempo de marcha avaliado pelo T25FW, porém não apresentaram alterações no desempenho dos testes de equilíbrio. Tanto o escore da EDSS, quanto o tempo de marcha variaram em média 0,34 pontos e 0,34 segundos, respectivamente, no entanto, sabemos que do ponto de vista clínico, essas alterações não são consideradas do ponto de vista clínico. De acordo com a literatura, devemos considerar a progressão da doença quando há aumento de pelo menos 1 ponto no escore final da EDSS, sustentado em um período de 6 meses.^{3,6} Já em relação à marcha, conforme descrito por Goldman et al.⁶², considera-se que o aumento de 20% no tempo do teste seja preditivo de aumento da incapacidade. Sendo assim, considerando que o tempo médio de toda a nossa amostra avaliada foi de 5,3 segundos, a progressão de incapacidades seria considerada se houvesse aumento de 1 segundo no teste após 18 meses.

Em um estudo recente Spain et al.⁷⁰, pacientes com EM também foram avaliados longitudinalmente ao longo de 18 meses (avaliações a cada 6 meses), sendo analisadas as mudanças no escore da EDSS, no tempo do T25FW, assim como nos testes de equilíbrio estático com olhos abertos e fechados, avaliados por sensores de movimento. Os pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com a gravidade da doença, EM leve (EDSS 0 – 3,5) e EM moderada (EDSS 4,0 – 5,5), no entanto, foram incluídos somente se apresentassem velocidade de marcha normal (T25FW <5 segundos). Os autores observaram ao longo dos 18 meses uma variabilidade entre as avaliações, porém, sem

piora significativa em todos os testes, mesmo quando analisados em subgrupos (EM leve ou moderada). Os autores sugeriram algumas hipóteses para justificar a falta de piora observada nos grupos de pacientes: (1) medidas funcionais da marcha estão sujeitas à estratégias compensatórias que podem mascarar alguns déficits; (2) falta de sensibilidade dos testes escolhidos; (3) curto período de follow-up.

Sob o nosso ponto de vista, o estudo de Spain et al. apresentou outras limitações, como: o tamanho da amostra (27 pacientes com EMRR); a restrição do tempo de marcha para inclusão no estudo ($T25FW < 5$ seg), favorecendo provavelmente a inclusão de pacientes com quadro mais estável da doença; e a desconsideração de eventos clínicos que ocorreram no período (surto clínicos ou novas lesões). No nosso estudo o tempo de marcha não foi limitado para a inclusão dos pacientes, e pudemos observar que no momento de inclusão no estudo, os pacientes com incapacidade leve realizaram o T25FW, em média, acima de 5seg ($5,3 \pm 0,9$). Corroborando com Fritz et al.⁶⁴, que acompanharam ao longo de 32 meses 57 pacientes com EM (28 EMRR e 29 EMSP – EDSS 0 – 5,0) e observaram T25FW inicial médio de 5,1 segundos e piora em média de 0,48 segundos.

Comparado aos estudos de Spain⁷⁰ e Fritz⁶⁴, as diferenças da metodologia estabelecida no nosso estudo, nos permitiu observar diferenças significativas entre os testes, já que consideramos alguns eventos clínicos que são esperados, considerando a evolução da doença. Através da análise de subgrupos, observamos que pacientes que apresentaram episódios de surtos ou trocaram de medicação durante o período avaliado não modificaram o desempenho nos testes de equilíbrio e marcha. O fato de os episódios de surto não terem interferido no desfecho deve-se possivelmente ao fato de que todos foram reavaliados após um período de 6 meses do surto. Dessa forma, é possível que esse período tenha sido suficiente para recuperação dos sintomas clínicos que pudessem

alterar o equilíbrio, ou ainda, mesmo na permanência de um sintoma leve de desequilíbrio o paciente pode ter sido capaz de compensar algum déficit. Os estudos de história natural da doença mostram que um intervalo de 6 meses após um episódio de surto deve ser aguardado até que se estabeleça um novo escore do grau de incapacidade ^{1,6}. Em relação à troca de medicação, acreditamos que o evento não pode ser considerado relevante para a piora clínica já que a troca não foi realizada apenas em casos de falha terapêutica ou evolução da doença. Alguns pacientes mudaram o tratamento devido aos eventos adversos ou baixa aderência ao tratamento.

Ao realizar a análise de subgrupo, também consideramos importante avaliar as possíveis alterações radiológicas que ocorreram no período. Os pacientes que tiveram pelo menos 1 nova lesão captante (Gd+) antes da reavaliação, apresentaram aumento médio de 1 ponto no escore final da EDSS, aumento médio de 1 segundo no T25FW e piora nas condições 1 e 4 do TOSm. Essas mudanças foram significativas do ponto de vista estatístico, assim como do ponto de vista clínico. Pacientes com novas lesões em T2 na IRM não apresentaram desempenho diferente nos testes. Devido ao fato de nosso estudo não ter sido desenhado para analisar as IRM no período, tivemos acesso às imagens realizadas pelos pacientes por solicitação do neurologista, de acordo com a rotina clínica. Além disso, não avaliamos localizações específicas de lesões para correlacionar aos nossos dados. Apesar dessa limitação do estudo, todos os pacientes reavaliados tinham IRM do período entre as avaliações, permitindo que essa análise de subgrupos fosse realizada. Sendo assim, nossos achados nos permitiram inferir que durante a atividade radiológica da doença os pacientes apresentam declínio funcional.

Até o presente momento, nenhum estudo relacionou as mudanças no controle do equilíbrio e da marcha à atividade da doença, de maneira longitudinal. No entanto, alguns estudos já investigaram a relação entre topografias de lesões em IRM e as alterações no

controle do equilíbrio postural. Em uma série de estudos, Prosperini et al.^{15,72,73}, correlacionaram as alterações do controle postural, medidas por posturografias estáticas, às topografias das lesões no SNC. Em um primeiro estudo, os autores observaram que os pacientes com maior desequilíbrio e que sofreram quedas em até 6 meses anteriores à avaliação, apresentaram mais lesões evidenciadas na IRM em T2 nas regiões de tronco encefálico e pedúnculos cerebelares, comparado aos pacientes sem desequilíbrio. Também encontraram correlação entre as lesões em T2 no tronco encefálico e piora do controle postural avaliado na condição de olhos abertos e sobre superfície estática (condição 1 no TOSm). Dessa forma, os autores concluíram que pacientes com histórico de quedas apresentam maior carga lesional em tronco encefálico e pedúnculos cerebelares. Posteriormente, correlacionaram os déficits de equilíbrio aos piores parâmetros nas imagens por tensor de difusão ao longo das conexões cerebelares e supratentoriais, relacionando o desequilíbrio à desconexão entre os tratos sensoriais ascendentes, cerebelo e córtex.⁷²

Em nosso estudo, como mencionado anteriormente, não consideramos a localização de novas lesões, porém, comparando os subgrupos de pacientes sem lesões novas, com lesões novas em T2 e com lesões novas Gd+ no período, encontramos diferenças significativas em relação ao aumento do grau de incapacidade (EDSS), piora no tempo de marcha (T25FW) e piora nas condições 1 e 4 do TOSm.

Em pacientes com EM, o aumento do grau de incapacidade pode ocorrer devido à recuperação incompleta após um surto ou pela perda progressiva de funções neurológicas. Essas funções são avaliadas pela EDSS, já que é uma escala de avaliação baseada no exame clínico neurológico.⁶ No entanto, existem controvérsias sobre o significado clínico das progressões de incapacidade avaliadas pela EDSS, principalmente em pacientes com incapacidade leve (EDSS 0 -3,5), quando a escala é considerada

imprecisa.⁴ Por essa razão, incluir outros testes capazes de confirmar o declínio funcional nesse subgrupo de pacientes pode favorecer o reconhecimento de declínio funcional.

Em relação à piora da marcha e do equilíbrio postural podemos inferir que novas lesões localizadas em qualquer novo segmento, seja medular ou cortical, podem interferir no desempenho de ambas as funções, já que diversos sistemas sensorio-motores são necessários para a execução dessas tarefas. Estudos prévios já mostraram que o desequilíbrio e as alterações de marcha na EM estão relacionados principalmente à dois fatores: redução da condução somatossensorial e déficits de integração central. Além disso, a redução da velocidade da marcha já foi relacionada à alterações de força e sensibilidade, alterações da integração somatossensorial e no controle do equilíbrio estático. Por essa razão, tanto lesões nos segmentos medulares, quanto lesões em áreas centrais de integração das informações sensoriais, prejudicariam o desempenho de ambas as tarefas.^{15,56, 73,74}

O que pudemos observar através desses resultados, é que independentemente da localização de novas lesões gadolínio positivas, o controle do equilíbrio e da marcha foram prejudicados, sugerindo que as ferramentas utilizadas no nosso estudo são eficazes para mensurar o declínio funcional durante o momento de atividade inflamatória da doença. Tal achado nos permite sugerir que durante o processo inflamatório da doença, pode ocorrer um comprometimento maior de áreas adjacentes às novas lesões, interferindo em várias conexões que podem estar envolvidas no controle do equilíbrio e da marcha. Porém, tal inferência deve ser comprovada por estudos futuros.

O uso das posturografias, como instrumento de avaliação de evolução das doenças, tem se tornado mais acessível e alguns autores já sugerem que elas podem ser eficazes para medir a evolução clínica de pacientes ao longo do tempo. Além disso, podem ser consideradas para avaliar respostas terapêuticas, respostas à reabilitação ou

como medida de declínio funcional. Dessa forma, essa avaliação favorece a detecção e o início precoce dos tratamentos para melhora do controle postural.²⁰

Por fim, podemos concluir que as avaliações através da posturografia dinâmica e do tempo de marcha, podem ser consideradas marcadores de declínio funcional. E que, aliadas à avaliação da EDSS, podem traduzir o acúmulo de incapacidades que ocorrem em pacientes sem limitações funcionais aparentes. Nossos resultados também podem contribuir para o desenvolvimento de estratégias de intervenção direcionadas para melhorar o desempenho no equilíbrio e na marcha de pacientes com EM e incapacidade leve.

6.2. Declínio no controle do equilíbrio e da marcha correlacionados ao aumento da incapacidade

Nossos resultados mostraram que o aumento do grau de incapacidade (EDSS) está correlacionado à piora em testes de equilíbrio postural e piora no tempo de marcha. Essas correlações foram consideradas quando existiram mudanças clínicas significativas entre os momentos de avaliação (basal e após 18 meses).

As correlações foram mais expressivas quando consideramos o subgrupo de pacientes com novas lesões Gd+, ou seja, os pacientes que aumentaram pelo menos 1 ponto na EDSS, também aumentaram pelo menos 20% no tempo de marcha e pioraram o controle do equilíbrio nas condições 1 (olhos abertos e superfície fixa), 4 (olhos abertos, superfície móvel) e 5 (olhos fechados, superfície móvel) do TOSm.

Os relatos de estudos prévios não corroboram com os nossos achados. Cameron e Huisinga¹⁷, em 2013, também avaliaram o equilíbrio de pacientes com EM utilizando uma posturografia dinâmica semelhante à nossa, com a diferença de incluírem pacientes mais acometidos (EDSS 0 – 6,0). Nesse estudo os autores não encontraram correlação

entre o EDSS e as condições do TOS e atribuíram a isso a diferença de aspectos avaliados pela EDSS e pelo TOS, por exemplo, alterações no sistema funcional vesical avaliados pela EDSS não teriam interferência no controle postural. De fato, se analisarmos as correlações entre EDSS e TOS considerando o grupo total de pacientes com EM, encontramos correlações fracas ou inexistentes entre os testes. No entanto, se analisarmos por subgrupos, em pacientes com novas lesões gadolínio positivas foram encontradas fortes correlações entre EDSS e condições do TOSm. Através desse resultado podemos sugerir, porém não afirmar, de que no momento em que a lesão está ativa, uma maior área do SNC pode ser afetada pelo processo inflamatório da doença, prejudicando não só a região de origem da lesão, como também áreas adjacentes. Dessa maneira, seria mais provável que áreas responsáveis pelo equilíbrio postural e marcha fossem afetadas.

Não encontramos correlação entre a piora do grau de incapacidade e piora do auto-relato de comprometimento dos sintomas da EM em atividades funcionais, medido pelo MSWS-12. Uma forte correlação entre o escore da EDSS e as pontuações do MSWS-12 já foi mostrada em estudos prévios. A correlação entre as escalas foi explicada pelo simples fato de ambas considerarem, implicitamente, os sistemas sensorial, motor, cognitivo e fadiga. Alguns estudos já sugeriram que a avaliação através da MSWS-12 é mais sensível às mudanças após tratamentos do que o T25FW. Porém, esses relatos da literatura não foram reproduzidos pelo nosso estudo. Uma possível explicação seria termos incluído pacientes menos comprometidos funcionalmente. É possível que a MSWS-12 seja uma avaliação mais sensível para detectar declínios funcionais em pacientes com maiores graus de incapacidade.⁷⁶

6.3. Primeiro sinal de declínio postural em pacientes com incapacidade leve

Em nosso estudo, também foram observadas as diferenças entre subgrupos de pacientes, de acordo com o grau de incapacidade, no momento basal da avaliação. Apesar de já estar descrito na literatura que pacientes com baixo EDSS apresentam déficits de equilíbrio, pouco se conhece sobre as diferenças entre os subgrupos de baixo EDSS.

A EDSS é uma escala ordinal, porém a diferença entre cada nível de incapacidade não é uniforme. A melhora ou piora de 1 ponto em níveis de incapacidade moderada (4,0 – 7,0) são geralmente reconhecidos como mudanças mais significativas do que quando observadas em níveis de incapacidade mais baixos (0 – 3,5).⁸ Além disso, a escala só considera que exista um impacto na marcha em pacientes com EDSS acima de 4 pontos. Por essa razão, é comum que encontremos estudos que avaliem a funcionalidade de pacientes com incapacidade leve (EDSS entre 0 e 3,5) como parte de um mesmo grupo.

Considerando que essa seja uma limitação da literatura e acreditando que mesmo pacientes com diferentes graus de incapacidade leve possam apresentar impactos funcionais, nós avaliamos o comprometimento do equilíbrio e da marcha em subgrupos de acordo com o nível de incapacidade. Observamos que pacientes com EDSS 0 e sujeitos saudáveis apresentam o controle do equilíbrio postural semelhantes, no entanto, à partir do EDSS 1 as diferenças começam a ficar evidentes em testes de equilíbrio mais difíceis. Através da análise de cada condição do TOSm pudemos observar que tanto o índice de equilíbrio, quanto a condição 5 (teste sobre superfície instável e olhos fechados) já são capazes de diferenciar os sujeitos saudáveis de pacientes com EDSS 1. Enquanto que o índice de equilíbrio representa a somatória do desempenho de todas as condições do equilíbrio, a condição 5 traduz a manutenção do controle postural dependente principalmente do sistema vestibular e suas conexões com o SNC. A condição 5 é a que

mais depende do recurso conhecido como repesagem sensorial, já que 2 informações sensoriais estão em conflito durante a realização do teste (visual e somatossensorial). Nossos resultados corroboram com os achados de Cattaneo et al.⁵¹, que mostraram que a condição 5 é a que mais diferencia o equilíbrio entre controles e pacientes com EM.

Além disso, nossos resultados também mostraram que pacientes com EDSS 1-1,5 são diferentes de pacientes com EDSS 2-2,5 tanto nos testes de equilíbrio dinâmico, quanto na manutenção do equilíbrio estático e tempo de marcha. Dessa forma, podemos inferir que à medida que o grau de incapacidade aumenta, mais difícil torna-se realizar a repesagem sensorial, necessária para realizar todas as condições do TOSm. Esse achado vai de encontro aos dados da literatura que mostram a dificuldade de pacientes com EM em realizar a repesagem sensorial.

Kalron et al⁴⁵, em 2016, publicaram os resultados de um estudo que teve como objetivo avaliar as mudanças na posturografia estática através dos níveis de EDSS. Os autores não encontraram diferenças significativas em todos os parâmetros da posturografia, comparando os níveis de EDSS 0 e 2,5. Em contrapartida, encontraram diferenças significativas quando compararam pacientes com EDSS 0-2,5 e EDSS 3-3,5. A maior diferença entre o nosso estudo e o realizado por Kalron foi a ferramenta de avaliação utilizada. Em nosso estudo encontramos diferenças significativas desde níveis iniciais da EDSS pois utilizamos uma ferramenta mais sensível, a posturografia dinâmica. A posturografia dinâmica tem maior sensibilidade e acurácia para detectar déficit de equilíbrio, mesmo em pacientes com níveis iniciais de incapacidade, pois avalia o controle do equilíbrio postural em diversas condições sensoriais, exigindo um ótimo controle das informações sensório-motoras, assim como da integração central.⁷⁵

A integração sensorial é apropriadamente avaliada pela posturografia dinâmica, através do TOS, assim como o envolvimento de cada sistema sensorial necessário para o

controle postural.^{40,75} No nosso estudo, os resultados de todas as condições do TOSm, demonstram que pacientes com EM apresentam pior desempenho do que os sujeitos saudáveis, sugerindo que mesmo os pacientes com incapacidade leve já apresentam dificuldades para realizar a repesagem sensorial, ou seja, na ausência de qualquer uma das aferências sensoriais que são importantes para o controle postural, os pacientes com EM apresentam desequilíbrio pois não conseguem compensar a falta de uma das informações.

Através de estudos com posturografias, passamos a reconhecer que a estabilidade postural de pacientes com EM piora quando as condições sensoriais e ambientais são mais desafiadoras, como por exemplo reduzindo a base de suporte, suprimindo a visão ou reduzindo a informação somatossensorial, além disso, que a alteração de uma única informação sensorial pode provocar o aumento anormal da oscilação postural em até 80% dos pacientes, sugerindo que este comprometimento esteja relacionado à desmielinização das vias aferentes e/ou nas regiões de integração sensorial no SNC, onde ocorre a repesagem sensorial. A dificuldade para permanecer em equilíbrio nas condições dinâmicas, principalmente em superfícies instáveis com os olhos fechados, pode sugerir que exista comprometimento das regiões do VIII par de nervos cranianos, núcleos vestibulares ou projeções vestibulares para as outras regiões encefálicas.^{13,51}

Além do declínio do controle do equilíbrio, observamos também a piora no tempo de marcha no T25FW, à medida que os escores da EDSS aumentam. Em 2015, Fritz et al.⁶⁴ revelaram que as medidas de equilíbrio dinâmico contribuem significativamente para a velocidade da marcha na EM. Os autores reforçaram que as medidas dinâmicas são mais correlacionadas à redução da velocidade da marcha do que as medidas estáticas, pois os movimentos de oscilação da plataforma durante o teste mimetizam o deslocamento do CMC que ocorre durante o movimento do passo e avanço do corpo à

frente. Por essa razão, corroborando com nossos achados, é esperado que quando observado declínio do equilíbrio postural em atividades dinâmicas observemos também declínio no desempenho da marcha.

O impacto da EM na marcha, conforme já mencionamos nesse trabalho, é considerado pela EDSS apenas nos níveis intermediários da escala. Por essa razão, Kieseier e Pozzilli⁵⁸, através de uma revisão de literatura, apontaram as ferramentas de avaliação da marcha consideradas mais sensíveis para detectar alterações em qualquer nível de incapacidade. Os autores destacaram que o T25FW é o melhor teste de marcha objetivo, de fácil aplicação, que representa uma boa medida do desempenho na marcha e é sensível para ser utilizado na prática clínica. Os mesmos autores também destacaram a MSWS-12 como um instrumento sensível para detectar o declínio funcional em pacientes com EM. Diferente do que foi encontrado em nosso estudo, a MSWS-12 não apresentou diferenças significativas entre os grupos de EDSS nem entre os períodos de avaliação, basal e após 18 meses. Uma justificativa para tal achado é que a MSWS-12 pode ser mais sensível para detectar as limitações funcionais em pacientes mais acometidos pela doença, o que não foi o caso da nossa amostra. Em casos de menor acúmulo funcional, testes objetivos, como o teste cronometrado da marcha, podem ser mais sensíveis.

Nossos resultados nos permitem concluir que tanto a posturografia dinâmica, quanto o teste de marcha cronometrado, são eficazes para detectar o primeiro sinal de declínio funcional em pacientes com EM. Além disso, mostramos que à medida que os escores da EDSS aumentam, o desempenho nesses testes piora. Por essa razão, sugerimos que ambos os testes possam ser incluídos no protocolo clínico de avaliação de pacientes com EM, a fim aprimorar o monitoramento do declínio funcional.

6.4. Limitações do estudo

Nosso estudo apresentou algumas limitações. Em primeiro lugar, foram realizadas análises secundárias à hipótese principal. A realização da análise de subgrupos, sem o devido cálculo amostral pode aumentar a chance de resultados com Erros tipo I. No entanto, os resultados obtidos foram considerados aceitáveis devido à natureza exploratória do estudo. Nosso resultado mais expressivo, relacionado ao declínio funcional de pacientes com incapacidade leve foi observado somente nos pacientes que apresentaram novas lesões Gd+ na IRM. Apesar da relevância, é importante ressaltar que a apresentação das IRM no período da reavaliação não era fundamental para a inclusão no estudo. Tivemos acesso às IRM e aos laudos, que constam nos prontuários eletrônicos dos pacientes. Por essa razão, as IRM não foram realizadas no mesmo intervalo de tempo antes para todos os pacientes, porém todas as imagens foram obtidas antes da reavaliação. Devido ao tamanho da amostra estudada, não seria possível realizarmos as imagens de todos os pacientes no momento próximo à reavaliação. Dessa forma, faz-se necessário que os achados apresentados sejam confirmados por estudos posteriores.

Uma segunda limitação do estudo foi o intervalo no tempo entre as avaliações. Estudos que foram publicados durante o período de desenvolvimento deste trabalho avaliaram as mudanças do equilíbrio postural dentro de intervalos de 6 meses, ao longo de 18 a 32 meses, observando uma variabilidade, porém não declínio, das funções avaliadas.^{64,70} No nosso estudo realizamos apenas 2 avaliações (basal e após 18 meses), não sendo possível inferir se ao longo do tempo também houve maior variabilidade do equilíbrio postural e tempo de marcha.

Por fim, a pequena amostra de pacientes com EDSS entre 3 e 3,5 também se mostrou um fator limitante do estudo. Poucos pacientes com esse intervalo de EDSS

preencheram os critérios de inclusão no estudo. Devido à quantidade reduzida de pacientes avaliados com esse perfil, pouca diferença foi encontrada no controle do equilíbrio postural e no tempo de marcha comparando esse grupo de paciente aos outros. Sugere-se que estudos futuros incluam uma amostra maior de pacientes com esse grau de incapacidade, para possivelmente reforçar que, pacientes com EDSS entre 3 e 3,5 apresentam maior comprometimento do equilíbrio e da marcha comparados à EDSS mais baixos.

7. CONCLUSÕES

- 1) Através de avaliações longitudinais, a posturografia dinâmica e o teste de marcha cronometrado detectam declínio funcional em pacientes com EM, no período em que foi observada de atividade radiológica da doença;
- 2) A piora do equilíbrio postural e do desempenho na marcha são observados em pacientes que apresentaram piora da EDSS;
- 3) A posturografia dinâmica e o T25FW são eficazes para detectar o primeiro sinal de declínio funcional em pacientes com EM, pouco valorizados pela avaliação da EDSS. Além disso, o desempenho nesses testes piora, à medida que a EDSS aumenta.
- 4) O uso de ferramentas objetivas que avaliam o equilíbrio e a marcha podem auxiliar na avaliação de progressão da doença e respostas terapêuticas, assim como orientar o início de um processo de reabilitação física.

8. ANEXOS

ANEXO I – Termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. _____ NOME:
.....
.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:
.....

BAIRRO: CIDADE
.....

CEP: TELEFONE: DDD (.....)
.....

2. RESPONSÁVEL _____ LEGAL
.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:
.....

BAIRRO: CIDADE:
.....

CEP: TELEFONE: DDD
(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Análise Posturográfica como ferramenta de diagnóstico das alterações do equilíbrio em pacientes com Esclerose Múltipla e leve incapacidade.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr. Dagoberto Callegaro

CARGO/FUNÇÃO: Chefe do Ambulatório de Neurologia do HC/FMUSP INSCRIÇÃO
CONSELHO REGIONAL Nº CRM 13066

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dra. Cristiana Borges

CARGO/FUNÇÃO: Médica neurologista. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRM 82960

PESQUISADOR EXECUTANTE: Bruna Antinori Passeggio Vignola INSCRIÇÃO CONSELHO
REGIONAL Nº Crefito3/ 118.798 - F

CARGO/FUNÇÃO: Fisioterapeuta

UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Clínica Neurológica

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 36 MESES

- Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, onde será realizada uma análise do equilíbrio postural de pacientes com Esclerose Múltipla através de um equipamento, chamado Posturografia. O objetivo do estudo será analisar se as alterações do equilíbrio podem estar relacionadas ao tipo de evolução da doença e se através dessas alterações poderemos estabelecer o prognóstico dos pacientes.
- Após a consulta médica, se o(a) Senhor(a) concordar em participar da pesquisa, será realizada uma avaliação detalhada do seu equilíbrio.
- A avaliação na Posturografia consiste na avaliação do equilíbrio postural em pé sobre uma plataforma de força, que registrará a sua oscilação e desequilíbrio durante os testes. O senhor(a) utilizará durante todo o teste um colete de segurança para evitar possíveis quedas. Se houver algum desconforto durante o teste, este poderá ser interrompido imediatamente. Nenhum dos testes implicam em riscos ao Senhor(a) e todos são de fácil aplicação. Além do colete de segurança, o pesquisador executante permanecerá sempre próximo ao senhor(a), pronto para interromper o teste, se necessário.
- A avaliação terá duração aproximada de 30 minutos e será realizada no mesmo local da consulta com o médico neurologista, logo após a sua consulta com o mesmo.
- A pesquisa não apresenta nenhum risco ao senhor(a).
- Se necessário, o(a) senhor(a) será filmado durante a avaliação. As imagens serão confidenciais e restritas aos responsáveis pelo projeto. Se necessário, as imagens serão divulgadas em aulas ou eventos científicos, apenas se houver a sua autorização. O formulário para autorização do uso de imagens está anexado a este termo.

7. Após um período de 18 a 24 meses, o senhor(a) será reavaliado neste mesmo serviço, no mesmo dia em que comparecer para o retorno médico ambulatorial. Os pacientes acompanhados neste serviço retornam periodicamente para consulta médica a cada 6 ou 12 meses. Sendo assim, haverá um retorno agendado na data necessária para a sua reavaliação.
8. É garantida a liberdade da retirada do consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
9. Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;
10. Despesas: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas.
11. Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados e os materiais coletados somente para esta pesquisa.
12. Os resultados obtidos no estudo poderão ser expostos em aulas, eventos científicos e revistas científicas, sem divulgar a identificação dos participantes.
13. Os benefícios que podem ser obtidos com esta pesquisa são um melhor conhecimento dos fatores que interferem no equilíbrio de pacientes com Esclerose Múltipla e o impacto dessas alterações na evolução da doença.
14. Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo o senhor(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. *Dagoberto Callegaro* e Dra. *Cristiana Borges Pereira* que podem ser encontrados no endereço Rua Ovídio Pires de Campos, 225 .Telefone(s) 3069-6000 e a pesquisadora executante Bruna Antinori P. Vignola, telefone: 997872910. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Análise Posturográfica como ferramenta de diagnóstico das alterações do equilíbrio em pacientes com Esclerose Múltipla e leve incapacidade.”

Eu discuti com o Dr. *Dagoberto Callegaro* e a Ft. *Bruna Antinori P. Vignola*, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do paciente/representante legal

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

ANEXO II – Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS)

A Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS) é um método de quantificar as incapacidades ocorridas durante a evolução da esclerose múltipla ao longo do tempo. A escala EDSS quantifica as incapacidades em oito sistemas funcionais (SF)*. (Referência: Kurtzke. Neurology 1983; 33:1444-52)

Escore	Características do Escore
0	Exame neurológico normal (todos os SF grau 0; cerebral, grau 1 aceitável)
1,0	Sem incapacidade (1 SF grau 1)
1,5	Sem incapacidade (2 SF grau 1)
2,0	Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)
2,5	Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)
3,0	Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3/4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1). Deambulando plenamente.
3,5	Deambulação plena, com incapacidade moderada em 1SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1)
4,0	Deambulação plena, até 500 m sem ajuda ou descanso (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)
4,5	Deambulação plena, até 300 m sem ajuda ou descanso. Com alguma limitação da atividade ou requer assistência mínima (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)
5,0	Deambulação até 200 m sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias (equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinação de graus menores excedendo o escore 4.0)
5,5	Deambulação até 100 m sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são 1SF grau 5, outros 0 ou 1; ou

	combinações de graus menores excedendo o escore 4.0)
6,0	Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)
6,5	Assistência bilateral (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)
7,0	Não anda 5 m mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere da cadeira para cama (equivalentes são combinações com mais que 1 SF 4+, ou piramidal grau 5 isoladamente)
7,5	Consegue apenas dar poucos passos. Restrito á cadeira de rodas. Necessita ajuda para transferir-se (equivalentes são combinações com mais que 1 SF grau 4+)
8,0	Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)
8,5	Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidado e dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)
9,0	Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar, não come, não deglute (equivalentes é a maioria de SF grau 4+)
9,5	Paciente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF grau 4+)
10	Morte por esclerose múltipla

* SISTEMA FUNCIONAIS (SF) PARA A ESCALA EXPANDIDA DO ESTADO DE INCAPACIDADE:

Funções Piramidais

0. Normal

1. Sinais anormais sem incapacidade motora

2. Incapacidade mínima

3. Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave

4. Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia

5. Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia

6. Quadriplegia

V. Desconhecido

Funções Cerebelares

0. Normal

1. Sinais anormais sem incapacidade

2. Ataxia discreta em qualquer membro

3. Ataxia moderada do tronco ou de membros

4. Incapaz de realizar movimentos coordenados devido á ataxia

V. Desconhecido

Funções do Tronco Cerebral

0. Normal

1. Somente sinais anormais

2. Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve

3. Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos

4. Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada

5. Incapacidade de deglutir ou falar

V. Desconhecido

Funções Sensitivas

0. Normal

1. Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros

2. Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional, e/ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4membros

3. Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, e/ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor, e/ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros;

4. Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros, ou

diminuição moderada de tato ou dor e/ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros;

5. Perda da sensibilidade de 1-2 membros; ou moderada da diminuição de tato ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça;

V. Desconhecido

Funções Vesicais

0. Normal

1. Sintomas urinários sem incontinência

2. Incontinência {ou igual uma vez por semana

3. Incontinência }ou igual uma vez por semana

4. Incontinência diária ou mais que 1 vez por dia

5. Caracterização contínua

6. Grau para bexiga e grau 5 para disfunção retal

V. Desconhecido

Funções intestinais

0. Normal

1. < obstipação diária e sem incontinência

2. Obstipação diária sem incontinência

3. Obstipação < uma vez por semana

4. Incontinência > uma vez por semana mas não diária

5. Sem controle de esfíncter retal

6. Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal

V. Desconhecido

Funções Visuais

0. Normal

1. Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30

2. Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59

3. Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99

4. Pior olho com diminuição acentuada dos campos e AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60
 5. Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60
 6. Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60
- V. Desconhecido

Funções mentais

0. Normal
 1. Alterações apenas do humor
 2. Diminuição discreta da mentação
 3. Diminuição normal da mentação
 4. Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebral crônica)
 5. Demência ou grave síndrome cerebral crônica
- V. Desconhecido

Outras funções

0. Nenhuma
1. Qualquer outro achado devido à EM
2. Desconhecido

ANEXO III – Multiple Sclerosis Walking Scale -12 (MSWS-12)

Estas perguntas são sobre sua dificuldade para andar nas duas últimas semanas devido à esclerose múltipla.

Para cada pergunta, por favor, marque o número que melhor descreve o seu grau de dificuldade.

Por favor, responda a todas as questões, mesmo que algumas delas pareçam semelhantes às outras, ou pareçam irrelevantes para você.

Se você não consegue andar de maneira alguma, por favor, marque aqui ☐

Nas duas últimas semanas, o quanto a esclerose múltipla:	Em nada	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1. Limitou a sua capacidade de andar?	1	2	3	4	5
2. Limitou a sua capacidade de correr?	1	2	3	4	5
3. Limitou a sua capacidade de subir e descer escadas?	1	2	3	4	5
4. Dificultou fazer as coisas em pé?	1	2	3	4	5
5. Limitou o seu equilíbrio quando estava em pé ou andando?	1	2	3	4	5
6. Limitou a distância que você é capaz de andar?	1	2	3	4	5
7. Aumentou o esforço necessário para você andar?	1	2	3	4	5
8. Fez você utilizar apoio para andar dentro de casa (por exemplo: segurar em móveis, usar bengala etc.)?	1	2	3	4	5
9. Fez você utilizar apoio para andar fora de casa (por exemplo: usar bengala, andador etc.)?	1	2	3	4	5
10. Reduziu a velocidade de seu andar?	1	2	3	4	5
11. Afetou o seu modo ou forma de andar?	1	2	3	4	5
12. Fez que você precisasse se concentrar ou prestar atenção para andar?	1	2	3	4	5

Por favor, confira se você circulo UM número para CADA questão

Tradução e adaptação:

Marangoni BEM et al. *Arq Neuropsiq.* 2012;70(12):922-928.

9. REFERÊNCIAS

1. Confavreux C. Early Clinical Predictors and Progression of Irreversible Disability in multiple Sclerosis: An Amnesic Process. *Brain*. 2003; 126 (4): 770–82.
2. Poser CM and Brinar VV. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: An Historical Review. *Clin Neurolo and Neurosurg*. 2004; 106 (3): 147–58.
3. Confavreux C. and Vukusic S. Natural History of Multiple Sclerosis: A Unifying Concept. *Brain*. 2006; 129 (3): 606–16.
4. Rudick RA, Jar-Chi L, Cutter GR, Miller DM, Bourdette D, Weinstock-Guttman B. et al. Disability Progression in a Clinical Trial of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Eight-Year Follow-Up. *Arch Neurol*. 2010; 67 (11): 1329–35.
5. Lublin FD, Reingold SC Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*. 1996;46:907-11
6. Kurtzke, J F. Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33 (11): 1444–52.
7. Cohen JA, Reingold SC, Polman CH and Wolinsky JS. Disability Outcome Measures in Multiple Sclerosis Clinical Trials: Current Status and Future Prospects. *Lancet Neurol*. 2012;11 (5): 467–76.
8. Cho J, Hong K, Kim HJ, Kim S, Min J, et al. Disability Weight for Each Level of the Expanded Disability Status Scale in Multiple Sclerosis. *Mult Scler*. 2014; 20(9):1217-23
9. Cattaneo D, De Nuzzo C, Fascia T, Macalli M, Pisoni I and Cardini R. Risks of Falls in Subjects with Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002; 83 (6): 864–67.
10. Martin CL, Phillips BA, Kilpatrick TJ, Butzkueven H, Tubridy N, McDonald E and Galea MP. Gait and Balance Impairment in Early Multiple Sclerosis in the absence of Clinical Disability. *Mult Scler*. 2006; 12 (5): 620–28.
11. Prosperini L and Pozzilli C. The Clinical Relevance of Force Platform Measures in Multiple Sclerosis: A Review. *Mult Scler Int*, 2013.
12. Frzovic D, Morris ME and Vowels L. Clinical Tests of Standing Balance: Performance of Persons with Multiple Sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2000;81 (2): 215–21

13. Cameron MH and Lord S. Postural Control in Multiple Sclerosis: Implications for Fall Prevention. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010; 10 (5): 407–12.
14. Boes MK, Sosnoff JJ, Socie MJ, Sandroff BM, Pula JH and Motl RW. Postural Control in Multiple Sclerosis: Effects of Disability Status and Dual Task. *J Neurol Sci.* 2012;315: 44-48 .
15. Prosperini L,, Kouleridou A, Petsas N, Leonardi L, Tona F, Pantano P and Pozzilli C. The Relationship between Infratentorial Lesions, Balance Deficit and Accidental Falls in Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci.* 2011; 304 (1–2): 55–60.
16. Jacobs JV and Kasser SL. Balance Impairment in People with Multiple Sclerosis: Preliminary Evidence for the Balance Evaluation Systems Test. *Gait Posture,* 2012;36 (3): 414–18.
17. Cameron MH and Huisinga J. Objective and Subjective Measures Reflect Different Aspects of Balance in Multiple Sclerosis. *J Rehabil Res Dev* 2013; 50 (10): 1401–10.
18. Mancini M. and Horak FB. The Relevance of Clinical Balance Assessment Tools to Differentiate Balance Deficits. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2010; 46 (2): 239–48.
19. Visser JE, Carpenter MG, Kooij H and Bloem BR. The Clinical Utility of Posturography. *Clin Neurophysiol,* 2008; 119 (11): 2424–36.
20. Nardone A and Schieppati M. The Role of Instrumental Assessment of Balance in Clinical Decision Making. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2010; 46 (2): 221–37.
21. Fanchamps MHJ, Gensicke H, Kuhle J, Kappos L, Allum JHJ and Yaldizli O. Screening for Balance Disorders in Mildly Affected Multiple Sclerosis Patients. *J Neurol.* 2012; 259 (7): 1413–19.
22. McDonald W, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H, Lublin F, et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50 (1): 121–27
23. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen J, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69 (2):292-302.
24. Lublin FD., Reingold SC., Cohen JA., Cutter GR, Sørensen PS., Thompson AJ. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology.* 2014; 83:278–286.
25. Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. *Lancet.* 2008; 372(9648): 1502-17.

26. Gama-Pereira ABCN, Lacativa MCS, Pereira FFCC, Alvarenga RMP. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disor*. 2015;4:572-579
27. Callegaro D, Goldbaum M, Morais L, Tilbery CP, Moreira MA, Gabbai AA, Scaff M. The prevalence of multiple sclerosis in the city of Sao Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand*. 2001;104(4):208-13.
28. Fragoso Y, Peres M. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos, SP. *Rev Bras Epidemiol*. 2007;10(4):479-98.
29. Lana-Peixoto MA, Frota ERC, Campos GB, Monteiro LP. The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(2):102-7.
30. Koch-Henriksen N, Sörensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2012;9(5):520-32.
31. Confavreux C. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1430-8.
32. Kragt JJ, Nielsen IM, Van der Linden F, Uitdehaag BMJ and Polman CH. How Similar Are Commonly Combined Criteria for EDSS Progression in Multiple Sclerosis? *Mult Scler* 2006;12(6): 782–86.
33. Magnus R. Some results of studies in the physiology of posture. *Lancet*. 1926;221:531-536.
34. Horak FB, Henry SM and Shumway-Cook A. Postural Perturbations: New Insights for Treatment of Balance Disorders. *Phys Ther*. 1997;77 (5): 517–33.
35. Nashner LM. Adapting reflexes controlling the human posture. *Exp Brain Res*. 1976;26(1):59-72.
36. Horak FB. Postural Orientation and Equilibrium: What Do We Need to Know about Neural Control of Balance to Prevent Falls? *Age Ageing* 2006;35(2):7-11.
37. Tinetti ME, Speechlev M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Eng J Med*. 1988; 319: 1701–7.
38. Horak FB, Kuo A. Postural adaptation for altered environments, tasks and intentions. *Biomechanics and Neuronal Control of Posture and Movement*. 2000; 267–81.
39. Yim-Chiplis PK. and Talbot LA. Defining and Measuring Balance in Adults. *Biol Res Nurs*. 2000;1 (4): 321–31.

40. Peterka RJ. Sensorimotor Integration in Human Postural Control. *J Neurophysiol.* 2002;88: 1097–1118.
41. Bisdorff AR, Wolsley CJ, Anastasopoulos D, Bronstein AM, Gresty MA. The perception of body verticality (subject postural vertical) in peripheral and central vestibular disorders. *Brain.* 1996; 119: 1523–34.
42. Winter DA, MacKinnon CD, Ruder GK, Wieman C. An integrated EMG/biomechanical model of upper body balance and posture during human gait. *Prog Brain Res.* 1993; 97: 359–67.
43. Teasdale N, Simoneau M. Attentional demands for postural control: the effects of ageing and sensory reintegration. *Gait Posture.* 2001; 14: 203–10.
44. Chaudhry H, Bukiet B, Ji Z, Findley T. Measurement of balance in computer posturography: Comparison of methods a brief review. *J Body Mov Ther.* 2011;15:82-91.
45. Kalron A, Nitzani D and Achiron A. Static posturography across the EDSS scale in people with multiple sclerosis: a cross sectional study. *BMC Neurol.* 2016;16:70
46. Nutt JG, Horak FB and Bloem BR. Milestones in Gait, Balance, and Falling. *Mov Disor.* 2011;26:1166
47. Peterka RJ, Black FO. Age-related changes in human postural control: sensory organization tests. *J Vest Res.* 1990;1:73-85.
48. Cohen H, Heaton LG, Congdon SL, Jenkins HA. Changes in Sensory Organization Test Scores with age. *Age Ageing.* 1996;25:39-44
49. Daley ML and Swank RL. Quantitative Posturography: Use in Multiple Sclerosis. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1981;28 (9): 668–71.
50. Soyuer F, Mirza M, Erkorkmaz U. Balance performance in three forms of multiple sclerosis. *Neurol Res.* 2006;28:555–562
51. Cattaneo D and Jonsdottir J. Sensory Impairments in Quiet Standing in Subjects with Multiple Sclerosis. *Mult Scler.* 2009;15 (1): 59–67
52. Karst GM, Venema DM, Roehrs TG, Tyler AE. Center of pressure measures during standing tasks in minimally impaired persons with multiple sclerosis. *J Neurol Phys Ther.* 2005;29:170-180.
53. Peterson EW, Cho CG, Finlayson ML. Fear of falling and associated activity

- curtailment among middle aged and older adults with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13:1168-1175.
54. Mazumder R, Murchison C, Bourdette D, Cameron M. Falls in People with Multiple Sclerosis Compared with Falls in Healthy Controls. *Plos one.* 2014(9);9.
 55. Gianni C, Prosperini L, Jonsdottir J and Cattaneo D. A Systematic Review of Factors Associated with Accidental Falls in People with Multiple Sclerosis: A Meta-Analytic Approach. *Clin Rehabil.* 2014;28 (7): 704–16.
 56. Cameron MH, Horak FB, Herndon RR and Bourdette D. Imbalance in Multiple Sclerosis: A Result of Slowed Spinal Somatosensory Conduction. *Somatosens Mot Res.* 2008; 25(2): 113–22
 57. Cattaneo D, Regola A and Meotti M. Validity of six balance disorders scales in persons with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2006;28(12):789-95.
 58. Kieseier, Bernd C and Pozzilli C. Assessing Walking Disability in Multiple Sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18 (7): 914–24.
 59. Solomon AJ, Jacobs JV, Lomond KV and Henry SM. Detection of Postural Sway Abnormalities by Wireless Inertial Sensors in Minimally Disabled Patients with Multiple Sclerosis: A Case–control Study. *J Neuroeng Rehabil* 2015;12 (1): 74.
 60. Schwid SR, Goodman AD, McDermott MP, Bever CF, Cook SD. Quantitative functional measures in MS: what is a reliable change? *Neurology* 2002;58:1294–1296.
 61. Kragt J, Van der Linden F, Nielsen J, Uitdehagg B, Polman C. Clinical impact of 20% worsening on Timed 25-Foot Walk and 9-Hole Peg Test in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006;12:594–598.
 62. Goldman MD, Motl RW, Scagnelli J, Pula JH, Sosnoff JJ and Cadavid D. Clinically Meaningful Performance Benchmarks in MS: Timed 25-Foot Walk and the Real World. *Neurology.* 2013;81 (21): 1856–63.
 63. Spain R, St George R, Salarian A, Mancini M, Wagner J, Horak F, Bourdette D. Body-worn motion sensors detect balance and gait deficits in people with multiple sclerosis who have normal walking speed. *Gait Posture.* 2012;35(4): 573-8
 64. Fritz NE, Newsome SD, Eloyan A, Marasigan RE, Calabresi PA, Zackowski KM. Longitudinal relationships among posturography and gait measures in multiple sclerosis. *Neurology.* 2015; 84:2048-2056

65. Hobart JC, Riazi A, Lamping DL. Improving the evaluation of therapeutic interventions in multiple sclerosis: development of a patient-based measure of outcome. *Health Technol Assess.* 2004;8:1-48
66. Marangoni BEM, Pavan K, Tilbery CP. Cross-cultural adaptation and validation of the 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12) for the Brazilian population. *Arq Neuropsiq.* 2012;70(12):922-928.
67. Kirkwood BR. and Sterne JAC. Essential medical statistics. 2nd ed. Blackwell Science: Massachusetts, USA. 2006; p.502.
68. McCullagh P. and Nelder JA. Generalized linear models. 2nd ed. Chapman and Hall: New York, USA. 1989; p.511.
69. Neter J., Kutner MH., Nachtsheim CJ. and Wasserman W. Applied Linear Statistical Models. 4. ed. Illinois: Richard D. Irwing. 1996; 1408p.
70. Spain RI, Mancini M, Horak FB and Bourdette D. Body-Worn Sensors Capture Variability, but Not Decline, of Gait and Balance Measures in Multiple Sclerosis over 18 Months. *Gait Posture* 2014;39: 958–64.
71. Prosperini L, Petsas N, Raz E, Sbardella E, Tona F, Mancinelli CR, et al. Balance deficit with opened or closed eyes reveals involvement of different structures of the central nervous system in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014 Jan;20(1):81-90
72. Prosperini L, Sbardella E, Raz E, Cercignani M, et al. Multiple Sclerosis: White and Gray Matter Damage Associated with Balance Deficit Detected at Static Posturography. *Radiology.* 2013;268(1):181-189.
73. Fritz NE, Marasigan R, Calabresi P, Newsome S, Zackowski K. The Impact of Dynamic Balance Measures on Walking Performance in Multiple Sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015; 29: (1) 62 –69
74. Huisinga JM, St George RJ, Spain R, Overs S and Horak FB. Postural Response Latencies Are Related to Balance Control during Standing and Walking in Patients with Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(7):1390-1397.
75. Prosperini L, Fortuna D, Gianni C, Leonardi L and Pozzilli C. The Diagnostic Accuracy of Static Posturography in Predicting Accidental Falls in People with Multiple Sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013;27 (1): 45–52.
76. Motl RW and Snook EM. Confirmation and Extension of the Validity of the Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12). *J Neurol Sci.* 2008;268 (1–2): 69–73.

10. APÊNDICE

APÊNDICE A – Termo de aprovação da Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq).

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: ANÁLISE POSTUROGRÁFICA COMO FERRAMENTA DE DIAGNÓSTICO DAS ALTERAÇÕES DO EQUILÍBRIO EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA E LEVE INCAPACIDADE.

Pesquisador Responsável: Dagoberto Callegaro **Versão:** 1

Pesquisador Executante: Bruna Antinori Passeggio Vignola **CAAE:** 32361114.8.0000.0068

Co-autores: Cristiana Borges Pereira

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Orientador: Dagoberto Callegaro

Instituição: HCFMUSP

Departamento: NEUROLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 12307
Número do Parecer: 777.585
Data da Relatoria: 03/09/2014

Apresentação do Projeto: Em carta datada de 10 de julho, os pesquisadores informam que as alterações encaminhadas foram realizadas de acordo com a solicitação da CAPPesq. Esclarecem que a reavaliação do equilíbrio será realizada de 18 a 24 meses, na mesma data de retorno do paciente. Esta informação consta no TCLE. Informam sobre a inclusão do TCLE para os voluntários sadios, conforme solicitação da comissão de ética em pesquisa; além de formulário específico para o uso de imagens. Esclarecem que as imagens só poderão ser usadas pelos responsáveis do projeto, em aulas ministradas ou eventos científicos. A aprovação do fomento pela FAPESP foi aprovada em 11/06/2014, sob o número de processo 2014/05218-7. O termo de outorga, assim como a concessão da bolsa de Doutorado serão liberados após aprovação na comissão de ética e matrícula na pós graduação.

Objetivo da Pesquisa: **Objetivo Primário:** Identificar a presença de alterações do equilíbrio em pacientes com EM e incapacidade leve; além de caracterizar a importância da avaliação das alterações do equilíbrio postural na evolução da doença. **Objetivo Secundário:** Comparar a avaliação da análise posturográfica pelo Posturografia Dinâmica Computadorizada (PDC) entre pacientes com EM, com e sem queixa de desequilíbrio; correlacionar as alterações evidenciadas pela análise posturográfica ao grau de incapacidade, medido pelo EDSS; correlacionar as alterações evidenciadas pela análise posturográfica às alterações observadas no exame clínico do equilíbrio qualitativo (Índice Dinâmico de Marcha e Escala de Severidade da Fadiga); e ainda analisar se a presença de alteração do equilíbrio revelada pela análise posturográfica está relacionada à evolução da doença, mensurado pelo EDSS, após um período de 18 a 24 meses de sua avaliação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: **Riscos:** O estudo não oferece riscos aos participantes. **Benefícios:** A detecção precoce dos distúrbios do equilíbrio postural em pacientes com EM pode favorecer melhores respostas frente ao tratamento de reabilitação. Além disso, se as alterações do equilíbrio forem relacionadas ao curso clínico da doença, outras propostas de tratamento poderão ser determinadas.

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Os autores apresentam as respostas a todas as questões levantadas em parecer inicial.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Os autores realizaram todas as solicitações sugeridas por esta comissão de ética, com relação às imagens, ao TCLE específico para os voluntários sadios.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Projeto aprovado.

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 03 de Setembro de 2014

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

APÊNDICE B – Dados clínicos e demográficos dos pacientes na avaliação inicial

ID	Data nascimento	Idade	Sexo	Tempo de doença (anos)	Medicação
1	25/08/1973	41	M	0,6	Naïve
2	05/08/1987	27	M	0,6	Interferon β 1a SC 22mg
3	30/12/1992	22	M	3	Interferon β 1a SC 22mg
4	09/07/1969	45	F	3	Interferon β 1a IM
5	31/05/1986	28	F	5	Interferon β 1b
6	22/03/1983	31	F	3	Naïve
7	19/08/1992	22	F	3	Fingolimod
8	06/05/1974	40	F	5	Acetato de glatirâmer
9	14/06/1991	23	F	1	Interferon β 1a IM
10	14/09/1982	32	F	1	Interferon β 1a IM
11	18/05/1966	48	F	3	Interferon β 1b
12	12/07/1987	27	F	5	Interferon β 1a IM
13	27/01/1973	42	F	6	Acetato de glatirâmer
14	28/03/1976	38	F	6	Interferon β 1a SC 22mg
15	22/12/1969	45	F	8	Acetato de glatirâmer
16	19/09/1990	34	F	1	Interferon β 1a IM
17	22/07/1982	32	F	1	Interferon β 1a SC 22mg
18	19/04/1989	26	M	0,6	Naïve
19	22/08/1996	28	F	8	Interferon β 1b
20	01/10/1981	33	F	9	Fingolimod
21	20/12/1981	33	F	5	Interferon β 1b
22	21/06/1982	32	F	4	Acetato de glatirâmer
23	01/04/1980	34	M	6	Interferon β 1a SC 22mg
24	09/12/1994	20	F	8	Sem medicação
25	26/09/1973	41	F	9	Acetato de glatirâmer
26	25/08/1982	32	F	2	Interferon β 1a SC 44mg
27	09/06/1982	32	F	2	Sem medicação
28	24/05/1985	29	F	3	Fingolimod
29	08/12/1985	29	F	3	Naïve
30	01/10/1984	30	F	5	Dimetil fumarato
31	01/08/1980	34	F	10	Interferon β 1a IM
32	02/10/1995	19	F	4	Acetato de glatirâmer
33	04/09/1987	27	M	6	Natalizumabe
34	05/08/1991	23	F	10	Interferon β 1a IM
35	30/06/1989	25	F	4	Acetato de glatirâmer
37	14/07/1982	32	F	8	Acetato de glatirâmer
38	14/06/1981	33	F	2	Fingolimod
39	20/12/1973	41	F	10	Interferon β 1b
40	29/11/1996	18	F	3	Interferon β 1b
41	18/06/1983	31	M	0,5	Interferon β 1b

ID	Data nascimento	Idade	Sexo	Tempo de doença (anos)	Medicação
42	29/10/1992	22	F	1	Acetato de glatirâmer
43	07/10/1987	27	F	0,5	Interferon β 1a IM
44	01/10/1976	38	M	5	Acetato de glatirâmer
45	24/11/1987	27	M	3	Interferon β 1b
46	24/09/1972	42	F	9	Natalizumabe
47	11/07/1965	49	M	5	Acetato de glatirâmer
48	28/07/1991	23	F	7	Acetato de glatirâmer
49	07/10/1980	34	F	10	Interferon β 1a SC 22mg
50	14/02/1977	38	F	10	Interferon β 1a IM
51	30/03/1988	27	M	0,6	Acetato de glatirâmer
52	01/01/1987	28	M	5	Interferon β 1a IM
53	22/04/1980	35	M	2	Interferon β 1b
54	17/12/1973	41	F	6	Acetato de glatirâmer
55	13/09/1985	29	F	3	Interferon β 1b
56	28/10/1985	29	M	3	Interferon β 1a IM
57	23/11/1977	37	F	10	Interferon β 1a SC 44mg
58	17/07/1992	23	F	4	Acetato de glatirâmer
59	17/08/1978	36	M	7	Interferon β 1b
60	10/04/1991	25	M	6	Acetato de glatirâmer
61	02/07/1985	30	F	9	Acetato de glatirâmer
62	08/03/1985	30	F	8	Interferon β 1a SC 22mg
63	12/01/1979	36	F	6	Fingolimod
64	27/07/1994	20	F	7	Interferon β 1a SC 44mg
65	08/09/1979	35	F	5	Interferon β 1a SC 44mg
66	31/01/1988	27	F	9	Sem medicação
67	28/10/1963	51	F	4	Interferon β 1b
68	11/02/1984	31	M	6	Natalizumabe
69	05/01/1992	23	F	3	Interferon β 1b
70	07/11/1997	18	F	3	Acetato de glatirâmer
71	16/05/1980	35	F	7	Fingolimod
72	31/08/1976	38	M	9	Interferon β 1b
73	10/04/1995	22	F	2	Naïve
74	28/11/1989	25	F	0,8	Interferon β 1a SC 22mg
75	15/03/1984	31	F	8	Fingolimod
76	28/04/1983	32	M	6	Fingolimod
77	04/09/1993	21	F	8	Interferon β 1a SC 22mg
78	05/07/1997	18	F	1	Naïve
79	05/03/1994	23	F	2	Interferon β 1a SC 44mg
80	14/01/1976	39	F	8	Acetato de glatirâmer
81	21/09/1986	28	F	9	Natalizumabe

ID	Data nascimento	Idade	Sexo	Tempo de doença (anos)	Número de surtos totais	Medicação
82	28/10/1981	34	F	7	3	Interferon β 1b
83	06/11/1981	33	F	2	4	Interferon β 1a SC 22mg
84	09/10/1986	28	F	4	7	Interferon β 1b
85	12/04/1974	41	F	7	3	Interferon β 1a SC 44mg
86	28/07/1997	19	F	2	4	Natalizumabe
87	04/09/1986	28	F	0,8	2	Interferon β 1a SC 22mg
88	20/02/1995	22	F	3	2	Acetato de glatirâmer
89	08/04/1985	30	M	8	1	Interferon β 1b
90	01/07/2012	33	F	7	20	Natalizumabe
91	29/11/1971	43	F	7	2	Interferon β 1a IM

ID	EDSS	SF piramidal	SF cerebelar	SF tronco cerebral	SF sensitivo	SF vesical	SF intestinal	SF visual	SF mental	outros
1	2	0	1	0	2	0	0	0	0	0
2	2	2	0	0	0	0	0	0	1	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	2	1	0	0	2	0	0	0	0	0
5	1,5	0	0	0	2	0	0	0	0	0
6	1,5	1	0	0	1	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	1,5	1	0	0	1	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	1,5	2	0	0	0	0	0	0	0	0
12	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	3	3	0	0	1	0	0	0	0	0
15	1,5	0	0	0	0	2	0	0	0	0
16	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
17	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	2	2	0	0	1	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	1,5	1	0	0	1	0	0	0	0	0
22	3	2	0	0	2	1	1	0	0	0
23	3,5	2	0	0	3	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	2,5	0	2	0	0	2	0	1	0	0
27	1,5	1	0	0	1	0	0	0	0	0
28	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0
34	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
35	3	3	0	0	0	0	0	1	0	0
37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
38	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
39	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
40	1,5	1	1	0	0	0	0	0	0	0
41	1,5	1	0	0	1	0	0	0	0	0
42	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0
43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44	2	0	0	0	1	0	0	2	0	0
45	1,5	0	1	0	0	1	0	0	0	0
46	2,5	2	2	0	1	0	0	0	0	0

ID	EDSS	SF piramidal	SF cerebelar	SF tronco cerebral	SF sensitivo	SF vesical	SF intestinal	SF visual	SF mental	outros
47	1,5	1	0	0	1	0	0	0	0	0
48	2,5	0	2	0	2	0	0	0	0	0
49	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
51	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
53	1,5	1	0	0	1	0	0	0	0	0
54	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
55	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
56	2,5	2	0	0	2	0	0	0	0	0
57	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
58	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
59	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
60	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
61	3,5	2	0	0	3	0	0	0	0	0
62	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
63	2,5	1	0	0	2	0	0	2	0	0
64	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
65	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
66	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
67	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
69	1,5	0	1	0	1	0	0	0	0	0
70	1,5	1	0	0	1	0	0	0	0	0
71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
72	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
74	2,5	2	0	0	0	2	0	0	0	0
75	1,5	1	0	0	0	1	0	0	0	0
76	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
78	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
79	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
80	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
81	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
82	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
83	1,5	1	0	0	1	0	0	0	0	0
84	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
86	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0
87	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
88	1,5	0	1	1	0	0	0	0	0	0
89	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
90	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
91	1,5	0	0	0	1	0	0	0	1	0