

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO

BRUNO HENRIQUE DE SOUZA FONSECA

NEUROMODULAÇÃO EM UMA DOENÇA AUTOIMUNE DO SISTEMA NERVOSO
COM DESFECHO EM LOCOMOÇÃO FUNCIONAL E PERCEPÇÃO DA
VERTICALIDADE EM INDIVÍDUOS COM COVID LONGA

UBERABA

2022

BRUNO HENRIQUE DE SOUZA FONSECA

NEUROMODULAÇÃO EM UMA DOENÇA AUTOIMUNE DO SISTEMA NERVOSO
COM DESFECHO EM LOCOMOÇÃO FUNCIONAL E PERCEPÇÃO DA
VERTICALIDADE EM INDIVÍDUOS COM COVID LONGA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro em Associação com a Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para o título de mestre em fisioterapia.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo José Luvizutto

UBERABA

2022

Catálogo na fonte:

Biblioteca da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Fonseca, Bruno Henrique de Souza
F712n Neuromodulação em uma doença autoimune do sistema nervoso com desfecho em locomoção funcional e percepção da verticalidade em indivíduos com COVID longa / Bruno Henrique de Souza Fonseca. -- 2022.
74 p.: il., fig., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Fisioterapia) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2022
Orientador: Prof. Dr. Gustavo José Luvizutto

1. Esclerose múltipla. 2. Estimulação transcraniana por corrente contínua. 3. Caminhada. 4. SARS-CoV-2. 5. COVID-19. 6. Percepção visual. 7. Estereognose I. Luvizutto, Gustavo José. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 616.8

BRUNO HENRIQUE DE SOUZA FONSECA

NEUROMODULAÇÃO EM UMA DOENÇA AUTOIMUNE DO SISTEMA NERVOSO
COM DESFECHO EM LOCOMOÇÃO FUNCIONAL E PERCEPÇÃO DA
VERTICALIDADE EM INDIVÍDUOS COM COVID LONGA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro em Associação com a Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para o título de mestre em fisioterapia.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo José Luvizutto

09 de Dezembro de 2022.

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Jussara Baggio
Universidade Federal de Alagoas

Prof. Dra. Luciane Sande
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Prof. Dr. Gustavo Luvizutto
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dedico essa dissertação a minha família e amigos que me apoiaram durante essa trajetória complexa e satisfatória para a realização desse sonho.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela minha vida, e por ter me ajudado a ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso.

Ao Prof . Dr. Gustavo José Luvizutto por sua orientação, cumplicidade e parceria no desenvolvimento dos trabalhos produzidos. Obrigado por todo acolhimento, por todo conhecimento compartilhado e pela amizade que pudemos desenvolver.

À Fisioterapeuta Jessica, minha dupla de mestrado que se tornou amiga, impulsionando e acreditando sempre que eu era capaz de tudo o que eu quisesse e que se não deu certo ainda, é porquê ainda não acabou! Juntos compartilhamos muitos momentos felizes e frustrantes, mas sobretudo, crescemos. Obrigado!

Aos graduandos em Fisioterapia Maria Eduarda e Pedro Henrique por me ajudarem durante e a coleta e durante todo o trabalho, vocês foram fundamentais para essas produções. Obrigado!

Agradeço aos voluntários e pacientes que fizeram parte da minha pesquisa, engrandecendo casa vez mais o mundo científico e permitindo que eu realize este estudo!

À Universidade Federal do Triângulo Mineiro e ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Fisioterapia, por possibilitar a oportunidade de realizar este estudo.

Aos Docentes do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Fisioterapia, que mesmo em meio a Pandemia vivenciada, se fizeram presentes, e contribuíram para meu crescimento profissional.

A servidora do programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Fisioterapia, Marcela, pelo apoio e prontidão na resolução de demandas, principalmente as mais urgentes e de última hora.

Aos colegas do grupo de pesquisa, agradeço a amizade e troca de conhecimentos partilhados.

A minha mãe Cleuza e a todas as minhas tias presentes, pelo amor compartilhado, apoio e por serem responsáveis pelo ser crítico e pensante que hoje sou.

Aos meus amigos de graduação que nunca pouparam esforços para me ouvir e sempre sonham comigo e me apoiam, essa vitória é nossa!

A todas as pessoas que conheci no decorrer desses dois anos de Mestrado e que conseguiram moldar cada vez mais o meu ser. Obrigado!

A todos que contribuíram para a conclusão deste trabalho. Muito obrigado!

“Ao meu passado/ Eu devo o meu saber e a minha ignorância/ As
minhas necessidades, as minhas relações/ A minha cultura e o
meu corpo/ Que espaço o meu passado deixa para a minha
liberdade hoje?” – **Anavítória e Rita Lee.**

RESUMO

Introdução: A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurodegenerativa que é a principal causa de deficiências funcionais progressivas que afetam pessoas em idade ativa. Os sintomas da EM podem variar de disfunções sensório-motoras a cognitivas, impactando nas atividades de vida diária. **Objetivo:** 1) analisar os efeitos da estimulação transcraniana não invasiva (ETNI) na melhora da locomoção funcional em pessoas com esclerose múltipla (PcEM); 2) Avaliar a verticalidade visual e háptica de pacientes com COVID-longa. **Métodos:** Para o primeiro artigo, foi feita uma revisão sistemática e meta-análise, a estratégia de busca foi baseada no PICO (esclerose múltipla; estimulação transcraniana por corrente contínua; qualquer grupo controle; marcha ou caminhada ou deambulação). Para a pesquisa, foram utilizados mecanismos de busca de banco de dados online como PUBMED, CINAHL, WEB OF SCIENCE, EMBASE, PSYCINFO e LILACS, até outubro de 2021. Dois revisores avaliaram independentemente o risco de viés nos estudos incluídos e usamos o Classificação da metodologia de Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação de Recomendações (GRADE) para avaliar a certeza da evidência para cada estudo incluído. Uma meta-análise foi realizada reunindo dados apropriados usando RevMan 5.3. Para o segundo, é estudo transversal em indivíduos com COVID-longa que consiste em avaliar a subjetiva vertical visual e háptica, através dos testes da subjetiva vertical visual (SVV) e subjetiva vertical háptica (SVH). **Resultados:** No primeiro artigo foi incluído 1 estudo na síntese qualitativa e 3 na meta-análise. Na representação da metanálise, observou-se melhora no comprimento da passada (MD: 0,19; IC 95%: 0,07 a 0,31; I² 77%; p = 0,002) no grupo experimental. No artigo 2 foram incluídos 30 pacientes com COVID-longa, 12 com histórico de internação hospitalar e 18 sem internação hospitalar. Foi verificado um aumento estatisticamente significativo na SVV absoluta e real (MD: 2,83; p<0,0001 e MD: -4,18; p=0,005), respectivamente e um aumento estatisticamente significativo em SVH real (MD: -3,6; p=0,026). **Conclusão:** Para o primeiro artigo, pode-se concluir que a ETCC como ETNI associada ao exercício aeróbico e resistido pode melhorar o comprimento da passada na PcEM. Para o segundo artigo, foi detectado alterações na percepção da verticalidade visual e háptica nos indivíduos em COVID-longa que foram hospitalizados comparado aos que não foram hospitalizados.

Palavras-chave – ARTIGO 1: esclerose múltipla; estimulação transcraniana por corrente contínua; deambulação.

Palavras-chave – ARTIGO 2: SARS-CoV-2; COVID-19; Verticalidade; Subjetiva Vertical Visual; Subjetiva Vertical Háptica.

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 1

Figura 1 - Fluxograma de identificação dos estudos por bases de dados	23
Figura 2 - Meta-análise da velocidade de marcha	29
Figura 3 – Meta-análise da cadência	29
Figura 4 - Meta-análise do comprimento de passada	30

ARTIGO 2

Figura 1 - Aplicação do teste da subjetiva vertical visual (SVV)	422
Figura 2 - Aplicação do teste da subjetiva vertical háptica (SVH)	433
Figura 3 – Box plot SVV real vs absoluta: variação durante testes de verticalidade	48
Figura 4 – Box plot SVH real vs absoluta: variação durante testes de verticalidade	49
Figura 5 - SVV e SVH real (mínimo e máximo) grupo hospitalizados (H) e não-hospitalizados (NH)	49

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1. Palavras-chave e Estratégia MeSH empregada durante a revisão de literatura	20
Tabela 2. Características dos estudos incluídos na revisão	24
Tabela 3. Escala GRADE para avaliar a segurança da evidência para o desfecho de Velocidade de Marcha.	26
Tabela 4. Escala GRADE para avaliar a segurança da evidência para o desfecho de Cadência.	26
Tabela 5. Escala GRADE para avaliar a segurança da evidência para cada desfecho.	27

ARTIGO 2

Tabela 1. Dados clínicos e demográficos dos grupos da pesquisa	44
Tabela 2. Modelos de regressão para identificar potenciais confundidores na análise da verticalidade no grupo de pacientes não-hospitalizados.....	46
Tabela 3. Modelos de regressão para identificar potenciais confundidores na análise da verticalidade no grupo de pacientes hospitalizados.....	47

Sumário

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO ARTIGO 1	14
2.1 OBJETIVO ARTIGO 2	14
3 MATERIAIS E MÉTODOS	15
4.1 ARTIGO 1	16
4.1.1 Resumo	16
4.1.2 Introdução	16
4.1.3 Materiais e Métodos	18
4.1.3.1 Critérios de Elegibilidade	18
4.1.3.2 Pesquisa de Dados	19
4.1.3.3 Outras fontes de pesquisa	20
4.1.3.4 Seleção dos Estudos.....	20
4.1.3.5 Extração de Dados	20
4.1.3.6 Análise do Risco de Viés.....	21
4.1.3.7 Recomendação de Evidência	21
4.1.3.8 Síntese de Dados e Análise Estatística	22
4.1.4. Resultados	22
4.1.5 Discussão	30
4.1.5.1 Pontos fortes e limitações	32
4.1.5.2 Implicações	32
4.1.6 Conclusão	32
REFERÊNCIAS	33
4.2 ARTIGO 2	37
4.2.1 Resumo	37
4.2.2 Introdução	38
4.2.3 Materiais e Métodos	39
4.2.3.1 Desenho do estudo, local e participantes.....	39
4.2.3.2 Critérios de elegibilidade.....	39
4.2.3.2.1 Critérios de inclusão:	39
4.2.3.2.2 Critérios de não inclusão:	40
4.2.3.3 Procedimentos da Pesquisa.....	40
4.2.3.4 Instrumentos para coleta dos dados	40
4.2.3.5 Análise estatística	43
4.2.4 Resultados	43
4.2.5 Discussão	50

4.2.6 Conclusão	52
4.2.7 Referências	52
5 CONCLUSÃO.....	58
ANEXO 1: FICHA AVALIAÇÃO DE PERCEPÇÃO DA VERTICALIDADE EM LESÃO IMUNOMEDIADA PÓS-COVID-19	59

1 INTRODUÇÃO

Devido sermos impactados com a pandemia de COVID-19 nos anos de 2020-2021 não foi possível seguir o modelo de dissertação vigente e apresentar dois produtos de um mesmo trabalho, mas sim uma revisão sistemática com meta-análise e um artigo referente ao pós-infecção pela SARS-CoV-2.

Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurodesmielinizante na qual é uma das maiores causadoras de declínio funcional progressivo em pessoas com idade ativa de trabalho. Os sintomas da EM podem variar entre sensorio-motor a disfunção cognitiva (GHASEMI; RAZAVI; NIKZAD, 2017), impactando nas atividades de vida diária (AVD) (CAMERON; WAGNER, 2011; LARocca, 2011).

A EM além de afetar o processamento rápido de informações, perda de memória a curto prazo, atenção, funções executivas e de locomoção (DENISSEN et al., 2019), pode impactar de forma significativa a funcionalidade ao decorrer do curso da progressão da doença (AMATO; PORTACCIO; ZIPOLI, 2006), assim como a redução na performance da marcha, aumentando a chance de quedas (HERNANDEZ et al., 2016). Um estudo reportou que a prevalência de alterações de marcha em PcEM está em torno de 41% e a maioria dos pacientes avaliados relataram ser o aspecto mais desafiador da EM (BETHOUX, 2013).

Pessoas com Esclerose Múltipla (PcEM) tendem a deambular mais devagar do que pessoas saudáveis durante testes como 25-foot test (25FWT), teste de caminhada de 10 metros (TC10M) e *timed up and go* (TUG), o que pode ser explicado pela redução da mobilidade de quadril e joelho (CAMERON; NILSAGARD, 2018), comprometendo o comprimento de passada, redução de cadência e no aumento da fase de balanço da marcha (COMBER; GALVIN; COOTE, 2017), o que podem ser tópicos sensíveis a serem tratados com esses indivíduos, haja visto que um estudo reportou que tanto comprimento de passada quanto a cadência diminuem significativamente em PcEM, mas com maior potencia em PcEM mais graves (LIZROVA et al., 2015; COMBER et al., 2016).

Dentro do espectro de novas formas de tratamento para as disfunções de marcha, a Estimulação Transcraniana Não-Invasiva (ETNI) tem sido uma técnica usada através de uma corrente contínua (ETCC) e magnética (EMT). A primeira pode modificar a excitabilidade do cérebro, através de correntes enviadas para algumas regiões específicas do cérebro por eletrodos posicionados em regiões específicas do crânio (PACHECO-BARRIOS et al., 2020), enquanto a segunda técnica usa de pulsos magnéticos através de uma bobina posicionada em regiões específicas do crânio, promovendo mudanças na

excitabilidade cortical do cérebro (ANDERSON; PARR; VELA, 2020; SUEN; BRUNONI, 2019).

As disfunções espaço-temporais de marcha em PcEM que tem sido acessada por meio da ETNI tem se apresentado como um tratamento promissor que pode melhorar a velocidade e distância da marcha, comprimento da passada e cadência ao estimular o córtex motor primário (M1) associado a prática de exercícios aeróbicos e de resistência (PILLONI et al., 2020a; PILLONI et al., 2020b) assim como quando aplicado antes do teste de caminhada de 6 minutos (TC6) para promover um melhor aproveitamento do teste (WORKMAN; KAMHOLZ; RUDROFF, 2019), melhorando suas funções de locomoção.

Portanto, o objetivo do artigo 1 foi analisar os efeitos da ETNI na evolução da marcha de PcEM, logo temos uma pergunta: há diferença nas disfunções espaço-temporais de marcha quando tratadas com ETCC associada a exercícios aeróbicos e/ou resistidos quando comparado a ETCC com corrente simulada associada a exercícios aeróbicos e/ou resistidos?

Em virtude da pandemia de COVID-19, declarada pela OMS em 30 de Março de 2020, e de acordo com decretos municipais não foi possível desenvolver uma parte prática sobre o uso de ETNI em pacientes com esclerose múltipla, então, após reuniões com o orientador e de acordo com minha vivência prática, chegou-se a um tema que abarque as duas áreas interessantes e novas a ser estudada: análise da verticalidade subjetiva visual e háptica em pessoas com COVID-longa, que foram hospitalizadas e que não foram hospitalizadas.

A doença COVID-19 se tornou uma situação pandêmica devido a alta transmissibilidade do vírus e das reações sistêmicas do vírus para com o corpo humano (AUGUSTINE et al., 2021; BAPTISTA; FERNANDES, 2020). A doença é causada pelo coronavírus, podendo causar uma síndrome respiratória aguda grave, culminando em complicações físico-funcionais em adultos ou idosos após o período agudo da doença (SANTANA et al., 2021).

Alterações funcionais pós-cuidados intensivos ou até mesmo após uma infecção grave, culmina com efeitos secundários como disfunção muscular, fadiga, dor e dispneia e quando essa infecção grave evolui e há a necessidade de uma internação em um leito de enfermaria ou UTI, esses efeitos secundários podem se relacionar com a hipomobilidade, como fraqueza muscular, polineuropatia e até mesmo miopatia do paciente crítico (SILVA, SOUSA, 2020).

Podendo modificar funcionalmente o cérebro humano, a COVID-19 cursa com alterações neurológicas, podendo ter impactos a longo prazo. Pesquisadores afirmam que após um período de seis a doze meses, pacientes já recuperados da infecção pelo SARS-CoV-2, ainda apresentaram alterações em memória, concentração e aumento de sintomas extrapiramidais, como por exemplo ansiedade, diminuição da capacidade cognitiva e da atividade cerebral na região frontal do córtex (CRUNFLI et al. 2020; APPELT et al., 2021).

Associadas à infecção pelo SARS-Cov-2, estudos (CABRAL et al, 2020; FANCELLO et al, 2021) apontam casos de acometimentos vestibulares, como vertigem e/ou tontura em alguns casos, podendo ser associadas à desequilíbrio corporal adquirido pós internação ou até mesmo pós-cuidados intensivos (SILVA, SOUSA, 2020).

A COVID-19 pode provocar certos declínios funcionais, e um importante tópico é a verticalidade, pivô para se manter em posição ortostática, com um controle de tronco estável. A percepção de verticalidade, notoriamente, representa a noção de orientação espacial vertical e horizontal, na qual impacta primariamente nas complexidades envolvidas acerca do controle postural (LUVIZUTTO; SOUZA, 2020).

Sendo um trabalho inédito, temos, portanto, o objetivo de avaliar a percepção da verticalidade em indivíduos com COVID-longa, uma vez que pode proporcionar maior liberdade de estabelecer protocolos/melhores estratégias afim de melhorar tratamentos já existentes para essa população.

2 OBJETIVOS

Esta dissertação consiste em dois artigos científicos cujos objetivos são:

2.1 OBJETIVO ARTIGO 1

Analisar os efeitos da ETNI no aspecto espaço-temporal de marcha em PcEM.

2.1 OBJETIVO ARTIGO 2

Avaliar a percepção da verticalidade em indivíduos com COVID-longa.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Essa dissertação foi dividida em dois produtos: revisão sistemática com meta-análise e estudo transversal.

A revisão sistemática teve como objetivo analisar os efeitos da ETNI no aspecto espaço-temporal de marcha em PcEM. A revisão sistemática foi baseada na metodologia PICO (esclerose múltipla; estimulação transcraniana por corrente contínua; qualquer grupo controle; marcha ou caminhada ou deambulação). Para a pesquisa, foram utilizados mecanismos de busca de banco de dados online como PUBMED, CINAHL, WEB OF SCIENCE, EMBASE, PSYCINFO e LILACS, até outubro de 2021. Dois revisores avaliaram independentemente o risco de viés nos estudos incluídos e usamos o Classificação da metodologia de Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação de Recomendações (GRADE) para avaliar a certeza da evidência para cada estudo incluído. Uma meta-análise foi realizada reunindo dados apropriados usando RevMan 5.3.

O estudo transversal teve como objetivo avaliar a percepção da verticalidade subjetiva visual e háptica em COVID-longa com e sem internação hospitalar. Foi investigado idade, início de sintomas, data da internação, escolaridade, sintomas atuais, comorbidades, se houve infecção com influenza ou outros vírus respiratórios, investigação laboratorial, avaliação funcional, sensorial e vestibular, além da aplicação dos testes de subjetiva vertical visual e háptica.

A seguir estão representados os artigos 1 e 2.

4.1 ARTIGO 1

TÍTULO: A ETCC COMBINADA À EXERCÍCIOS FÍSICOS PODEM MELHORAR OS PARÂMETROS ESPAÇO-TEMPORAIS DA MARCHA EM PESSOAS COM ESCLEROSE MÚLTIPLA? REVISAO SISTEMATICA E METANALISE

4.1.1 Resumo

Objetivo: O objetivo desta revisão foi analisar os efeitos da estimulação transcraniana não invasiva (ETNI) na melhora da locomoção funcional em pessoas com esclerose múltipla (PcEM). **Métodos:** A estratégia de busca foi baseada no PICO (esclerose múltipla; estimulação transcraniana por corrente contínua; qualquer grupo controle; marcha ou caminhada ou deambulação). Para a pesquisa, foram feitas pesquisas em banco de dados online como PUBMED, CINAHL, WEB OF SCIENCE, EMBASE, PSYCINFO e LILACS, até outubro de 2021. Dois revisores avaliaram independentemente o risco de viés nos estudos incluídos e usamos o Classificação da metodologia de Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação de Recomendações (GRADE) para avaliar a certeza da evidência para cada estudo incluído. Uma meta-análise foi realizada reunindo dados apropriados usando RevMan 5.3. **Resultados:** 1 estudo foi incluído na síntese qualitativa e 3 na meta-análise. Na representação da metanálise, observou-se melhora no comprimento da passada (MD: 0,19; IC 95%: 0,07 a 0,31; I² 77%; p = 0,002) no grupo experimental. **Conclusões:** A ETCC como ETNI associada ao exercício aeróbico e resistido pode melhorar o comprimento da passada na PcEM.

Palavras-chave: Adulto; Idoso; Reabilitação; Especialidade de Fisioterapia; COVID-19.

4.1.2 Introdução

Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurodesmielinizante na qual é uma das maiores causadoras de declínio funcional progressivo em pessoas com idade ativa de trabalho. Os sintomas da EM podem variar entre sensório-motor a disfunção cognitiva (GHASEMI; RAZAVI; NIKZAD, 2017), impactando nas atividades de vida diária (AVD) (CAMERON; WAGNER, 2011; LAROCCA, 2011).

Uma revisão atualizada sobre a epidemiologia da EM na América Latina encontrou uma baixa taxa de casos de EM quando comparada a alguns países Europeus e Norte Americanos, com uma prevalência de 0,75 a 38,2 casos a cada 100.000 habitantes, no estudo analisado (CRISTIANO; ROJAS, 2017), enquanto a prevalência na população adulta dos Estados Unidos da América é 309,2 a cada 100.000 habitantes (WALLIN et al., 2019). Um estudo em um país do Oriente Médio, foi verificado a prevalência de 62,91 casos a cada 100.000 habitantes (ZEINEDDINE et al., 2021), um número menor, quando comparado com um estudo em uma cidade do Sul do Brasil na qual encontrou que a prevalência da taxa de casos de EM foi 26,4 a cada 100.000 habitantes (PASSOS et al., 2021).

A EM afeta o processamento rápido de informações, perda de memória a curto prazo, atenção, funções executivas e de locomoção (DENISSEN et al., 2019), o que tende a impactar de forma significativa a funcionalidade de pessoas com EM ao decorrer do curso da progressão da doença (AMATO; PORTACCIO; ZIPOLI, 2006), assim como a redução na performance da marcha, aumentando a chance de quedas (HERNANDEZ et al., 2016). Tremores, distonias paroxismais, balismo e coréia; distonias são distúrbios do movimento que podem afetar as pessoas com EM (PcEM) (MEHANNA; JANKOVIC, 2013).

Um estudo reportou que a prevalência de alterações de marcha em PcEM está em torno de 41% e a maioria dos pacientes avaliados relataram ser o aspecto mais desafiador da EM (BETHOUX, 2013). PcEM deambulam mais devagar do que pessoas saudáveis durante testes como 25-foot test (25FWT), teste de caminhada de 10 metros (TC10M) e timed up and go (TUG), o que pode ser explicado pela redução da mobilidade de quadril e joelho (CAMERON; NILSAGARD, 2018), afetando o comprimento de passada, redução da cadência e aumentando a fase de balanço da marcha (COMBER; GALVIN; COOTE, 2017).

O tratamento das deficiências de locomoção da EM pode retardar em alguns aspectos a marcha e sua progressão ao longo do curso da doença. Existem algumas modalidades de exercícios aeróbicos que podem auxiliar no tratamento da locomoção de PcEM como elíptico e alongamentos de membros inferiores e de tronco (RAMPELLO et al., 2007), treinamento resistido em membros inferiores (DALGAS et al., 2009), treino de força em academia e exercícios aquáticos (VANEY et al., 2011).

Dentro do espectro de tratamento novos para o tratamento de disfunções de marcha a Estimulação Transcraniana Não-Invasiva (ETNI) é uma técnica usada através

de corrente contínua (ETCC) e por estimulação magnética (EMT), podendo modificar excitabilidade cortical do cérebro através de correntes elétricas entregadas por eletrodos sobre o crânio do paciente, de acordo com Sistema 10/20 ou através de uma bobina entregando impulsos magnéticos sobre regiões específicas do crânio (PACHECO-BARRIOS et al., 2020; ANDERSON; PARR; VELA, 2020; SUEN; BRUNONI, 2019).

O tratamento das disfunções espaço-temporais de marcha em PcEM por meio da ETNI já vem surgindo como um novo tipo de tratamento que pode melhorar a velocidade e distância da marcha, comprimento da passada e cadência ao estimular o córtex motor primário (M1) associado a prática de exercícios (PILLONI et al., 2020a; PILLONI et al., 2020b) e antes do teste de caminhada de 6 minutos (TC6) (WORKMAN; KAMHOLZ; RUDROFF, 2019), melhorando suas funções de locomoção.

Considerando que a ETNI é uma técnica promissora que pode auxiliar no tratamento de disfunção de marcha em PcEM e apesar da limitação de estudos nesse tema, essa revisão é feita como forma de aprofundar o conhecimento acerca da combinação dessas técnicas com a disfunção de marcha.

Portanto, o objetivo desse estudo foi analisar os efeitos da ETNI na evolução da marcha de PcEM, logo tivemos uma pergunta: há diferença nas disfunções espaço-temporais de marcha quando tratadas com ETCC quando comparado a ETCC com corrente simulada?

4.1.3 Materiais e Métodos

Foi aderido aos métodos descritos no *Cochrane Handbook for Intervention Reviews*. Nossa revisão também segue os itens recomendados pelo protocolo de revisões sistemáticas, de acordo com o checklist (PRISMA) (PAGE et al., 2021). Esta revisão foi registrada no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO CRD42021285667).

4.1.3.1 Critérios de Elegibilidade

Os critérios de elegibilidade foram os seguintes:

a) Participantes: Indivíduos com EM com confirmação clínica e por neuroimagem, que sejam capazes de andar com ou sem dispositivos auxiliares de mobilidade; que não apresentaram recidiva ou mudança de sintomas no último mês; entre

a idade de 18 a 70 anos e pessoas com Esclerose Múltipla que pontuaram de 1 a 6,5 na Escala Expandida de Status de Incapacidade (KURTZKE, 1983);

b) Intervenções: estimulação cerebral não invasiva, como estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) e/ou estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS);

c) Controle: qualquer comparação;

d) Desfechos: função da marcha, velocidade da marcha, mobilidade funcional da marcha, distância total percorrida, comprimento de passada, cadência, duração do ciclo, fase de apoio, fase de duplo apoio, tempo de TUG, resistência, equilíbrio.

e) Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado, cego, duplo-cego.

4.1.3.2 Pesquisa de Dados

Na busca virtual dos estudos, foram utilizadas as bases de dados PubMed, CINAHL, Web of Science, EMBASE, PsycInfo e Lilacs até outubro de 2021. Não houve restrição de idioma. As palavras-chave e seus sinônimos foram verificados por meio dos termos Medical Subject Headings, com auxílio de um profissional qualificado para desenvolver a estratégia de busca (Tabela 1).

Tabela 1. Palavras-chave e Estratégia MeSH empregada durante a revisão de literatura

Estratégia PICO	Palavras-chave/Mesh
(P) Paciente	<i>“Multiple sclerosis” OR “acute relapsing multiple sclerosis” OR “chronic progressive multiple sclerosis” OR “demyelinating factors multiple sclerosis” OR “ms multiple sclerosis” OR “multiple sclerosis, acute fulminating” OR “multiple sclerosis, acute relapsing” OR “multiple sclerosis, chronic progressive” OR “multiple sclerosis, primary progressive” OR “multiple sclerosis, relapsing remitting” OR “multiple sclerosis, remittent progressive” OR “multiple sclerosis, remitting relapsing” OR “multiple sclerosis, secondary progressive” OR “primary progressive multiple sclerosis” OR “relapsing remitting multiple sclerosis” OR “remittent progressive multiple sclerosis” OR “remitting relapsing multiple sclerosis” OR “secondary progressive multiple sclerosis”</i>
(I) Intervenção	<i>Transcranial direct current stimulation OR tDCS OR Cathodal Stimulation Transcranial Direct Current Stimulation OR Cathodal Stimulation tDCS OR Cathodal Stimulation tDCSs OR Transcranial Random Noise Stimulation OR Transcranial Alternating Current Stimulation OR Transcranial Electrical</i>

	<i>Stimulation OR Transcranial Electrical Stimulations OR Anodal Stimulation Transcranial Direct Current Stimulation OR Anodal Stimulation tDCS OR Anodal Stimulation tDCSs OR Transcranial Magnetic Stimulation OR Transcranial Magnetic Stimulations OR Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation OR Cranial Nerve Non invasive neuromodulation OR CN-NINM</i>
(C) Controle	<i>Any comparison</i>
(O) Desfecho	<i>Gait OR walking OR ambulation</i>

4.1.3.3 Outras fontes de pesquisa

Em um esforço para identificar estudos adicionais publicados, não publicados e em andamento, realizamos as seguintes etapas: rastreamento das listas de referência dos estudos identificados; e usado o Science Citation Index Cited Reference Search para rastrear artigos importantes.

4.1.3.4 Seleção dos Estudos

Incluimos estudos nos quais PcEM foram os sujeitos e a ETCC foi usada para modular e melhorar a função da marcha. Foram excluídos: artigos duplicados; revisões sistemáticas; indisponíveis em artigos completos, capítulos ou resumos; modelos animais ou baseados em células; estudos de caso; estudos transversais; estudos de coorte; fora do tópico principal do estudo e estudos usando estimulação galvânica. Dois pares de revisores examinaram independentemente todos os títulos e resumos identificados na pesquisa bibliográfica, obtiveram artigos em texto completo de todos os estudos potencialmente elegíveis e os avaliaram quanto à elegibilidade. Os revisores resolveram as divergências por meio de discussão ou, se necessário, com auxílio de um terceiro avaliador.

4.1.3.5 Extração de Dados

Os revisores foram submetidos a exercícios de calibração e trabalharam em pares para extrair independentemente os dados dos estudos incluídos de acordo com as

recomendações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (HIGGINS et al., 2019). Foram resolvidos os desacordos por discussão ou, se necessário, com auxílio de um terceiro avaliador e extraíram os seguintes dados usando um formulário de extração de dados pré-testados: desenho do estudo, participantes, intervenções, desfechos avaliados, acompanhamento e dados estatísticos relevantes.

4.1.3.6 Análise do Risco de Viés

Dois autores desta revisão avaliaram independentemente o risco de viés para cada estudo usando os critérios descritos no Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Foi resolvido discordâncias por discussão ou consulta com outro autor da revisão. Também avaliamos o risco de viés de acordo com os seguintes domínios: a) Geração de sequências aleatórias; b) Ocultação da atribuição; c) Ocultação de participantes e profissionais; d) Ocultação da avaliação dos desfechos; e) Dados de desfechos incompletos e relatório de desfecho seletivo.

Classificamos o risco de viés para cada domínio como risco de viés alto, baixo ou incerto de acordo com as informações de cada estudo, com base na ferramenta de risco de viés Cochrane para estudos randomizados. Consiste em verificar os critérios de elegibilidade, randomização e ocultação de alocação, similaridade entre grupos e sujeitos, verificar se terapeutas e avaliadores eram cegos. O total da escala é de 10 pontos, quanto maior a pontuação, menor o risco de viés.

4.1.3.7 Recomendação de Evidência

Resumimos as evidências e avaliamos sua qualidade separadamente para corpos de evidências de estudos controlados randomizados (ECR) e estudos não-ECR. Utilizou-se a metodologia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (GRADE WORKING GROUP, 2012) para classificar a qualidade da evidência para cada resultado como alta, moderada, baixa ou muito baixa. As diretrizes detalhadas do GRADE foram usadas para avaliar o risco geral de viés, imprecisão, inconsistência, indireção, viés de publicação e para resumir os resultados em um perfil de evidência.

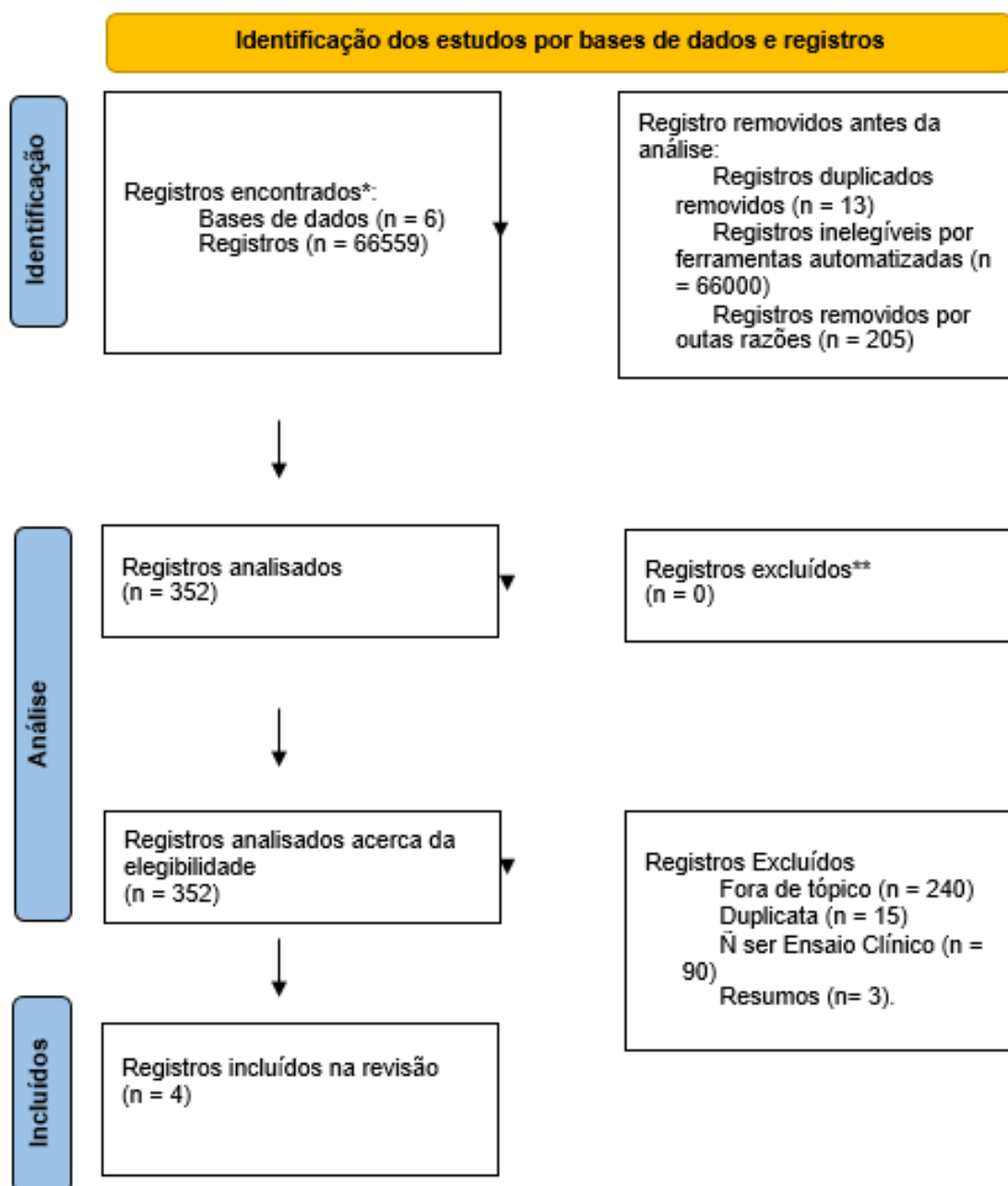
4.1.3.8 Síntese de Dados e Análise Estatística

Todos os desfechos como variáveis contínuas foram analisados. Os resultados foram apresentados como média das diferenças (MD) com intervalos de confiança de 95%, utilizando modelos de efeitos fixos. A variabilidade nos resultados entre os estudos foi verificada usando a estatística I² e o valor p para o teste de heterogeneidade do qui-quadrado fornecido pelo Gerente de Revisão. Além disso, o Review Manager (RevMan) (versão 5.3; Nordic Cochrane Centre, Cochrane) foi usado para todas as análises. Devido ao pequeno número de estudos que foram identificados, os testes de sensibilidade (por exemplo, baixo versus alto risco de viés) não foram realizados e os subgrupos não foram aplicados.

4.1.4. Resultados

Foram encontrados um total de 66559 estudos (PUBMED: 12; EMBASE: 27; WEB OF SCIENCE: 20; PSYCINFO: 18626; CINAHL: 47578; LILACS: 295). Após a análise de títulos e resumos, obtivemos 352 estudos potenciais para análise do critério de elegibilidade para inclusão nesta revisão. Foram excluídos 240 estudos considerados *off-topics*, 15 estudos considerados duplicados, 90 estudos considerados não-ECR e 3 estudos considerados resumo. No final, restaram-se 4 ECRs para análise (PILLONI et al., 2020a; PILLONI et al., 2020b; WORKMAN; KAMHOLZ; RUDROFF, 2019; OVEISGHARAN et al., 2019), dos quais 3 deles para meta-análise baseado em desfechos homogêneos (PILLONI et al., 2020a; PILLONI et al., 2020b; WORKMAN; KAMHOLZ; RUDROFF, 2019) (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de identificação dos estudos por bases de dados



As principais características dos 4 estudos estão representadas na tabela 2 abaixo.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos na revisão

Autores (ano)	Participantes	Desenho do Estudo	País	Crítérios de Inclusão	Crítérios de Exclusão	Desfechos Avaliados	Follow-up	Escore PEDro
Pilloni et al. (a) (2020)	n = 15 (9: 'corrente ativa' e 6: 'corrente simulada') Idade: 'corrente ativa': 52.1 ± 12.8 e 'corrente simulada': 53.5 ± 9.8.	Ensaio clínico randomizado, com grupos paralelos, duplo-cego e controlado por placebo.	Estados Unidos	Fisicamente capazes de deambular de forma independente com ou sem um recurso assistivo por pelo menos 100 metros.	Presença de desordens primárias neurológicas (outras a não ser EM), psiquiátricas ou outras desordens médicas; WRAT-4 abaixo da média (<85); envolvido no momento em uma atividade física ou programa de reabilitação física; ou qualquer desordem cutânea ou área cutânea sensível perto do local de estimulação; ou que tenha experienciado uma recidiva clínica ou uso de altas doses de esteroides no último mês.	Parâmetros espaço-temporais de marcha (TC10 e TC2), FSS, MFIS-21 e MSWS-12.	10ª sessão e 4 semanas após a intervenção.	10 pontos.
Pilloni et al. (b) (2020)	n = 17 (9: 'corrente ativa' e 8: 'corrente simulada') Idade: 52.1 ± 12.85 ('corrente ativa') e 54.2 ± 8.5 ('corrente simulada').	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Estados Unidos	Idade de 18-70 anos; nível de deficiência neurológica mensurado pela EDSS de 1.0 a 6.5, e habilidade de caminhar independentemente por pelo menos 20 metros.	Histórico de trauma cerebral ou convulsões; qualquer desordem cutânea ou área cutânea sensível perto ao local de estimulação; ou incapaz de entender o processo de consentimento informado e/ou os procedimentos do estudo.	Velocidade de marcha (TC10 e tempo de TUG).	Antes e em sequência à sessão de 20 minutos.	10 pontos.
Workman, et al. (2019)	n = 12 (6: grupo 'anterior TC6' e 6: grupo 'durante TC6').	Estudo cruzado randomizado, duplo-cego e	Estados Unidos	Diagnóstico médico de EM, 18-70 anos, deficiência moderada	Recidiva dentro os últimos 60 dias, mudanças nas	Distância (TC6) e características	Somente 13 minutos antes de completar	10 pontos.

	Idade: 47.0 ± 13.6 (grupo 'anterior') e 55.8 ± 7.4 (grupo 'durante').	controlado por placebo.	por	(pontuação de 2-6 na PDDS), autorrelato de diferenças funcionais nas pernas e ser capaz de caminhar por 6 minutos.	medicações modificadores da doença dentre os últimos 45 dias, doenças neurológicas ou neuromusculares concomitantes, hospitalização dentre os últimos 90 dias, diagnóstico de depressão e incapacidade de entender ou assinar o formulário de consento.	da marcha (Sistema de seis sensores OPAL).	o teste (grupo 'anterior') e durante a realização do teste (grupo 'durante').
Oveisgharan, et al. (2019)	n = 13 (7: estimulação ativa e 6: estimulação simulada). Idade: 37.9 ± 14.7 (estimulação ativa) e 40.2 ± 10.1 (estimulação simulada).	Ensaio randomizado, unicêntrico e duplo-cego.	clínico Irã e	Pacientes com EM que relataram de dificuldades para andar devido a doença, que tiveram paraparesia espástica no exame clínico e que não tiveram nenhuma atividade clínica ou radiológica da doença durante os últimos 2 meses.	Se pontuar > 6 na EDSS, tiver metais no crânio ou no cérebro, tiver menos que 18 anos ou se eram consumidores de medicações antispásticas.	T25-FW e MSWS-12, FSS, EDSS e EMA.	1 semana e 9 pontos.

EM: Esclerose Múltipla; WRAT-4: *wide range achievement test, fourth edition*; TC10: teste de caminhada de 10 metros; TC2: teste de caminhada de 2 minutos; FSS: escala de severidade de fadiga; MFIS-21: escala modificada de impacto da fadiga; MSWS-12: escala de caminhada de 12 itens da Esclerose Múltipla; EDSS: escala expandida do estado de incapacidade; TUG: *timed-up and go*; PDDS: escala de graus de doença determinados pelo paciente; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; T25-FW: *timed 25-foot walk*; EMA: escala modificada de Ashwo

Intervenções, desfechos e o GRADE de cada estudo selecionado estão dispostos nas tabelas 3, 4 e 5 para cada desfecho avaliado na meta-análise.

Tabela 3. Escala GRADE para avaliar a segurança da evidência para o desfecho de Velocidade de Marcha.

Avaliação da segurança						
Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Falta de rigor	Imprecisão	QUALIDADE
PILLONI <i>et al.</i> (2020) A						
1	ECR	Sem gravidade	Sem gravidade	Sem gravidade	Sem gravidade	⊕⊕⊕⊕ ALTO
PILLONI <i>et al.</i> (2020) B						
1	ECR	Sem gravidade	Grave	Sem gravidade	Grave	⊕⊕○○ BAIXO
WORKMAN; KAMHOLZ; RUDROFF, 2019						
1	ECR	Sem gravidade	Sem gravidade	Grave	Grave	⊕⊕⊕○ MODERADO

Tabela 4. Escala GRADE para avaliar a segurança da evidência para o desfecho de Cadência.

Avaliação da segurança						
Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Falta de rigor	Imprecisão	QUALIDADE
PILLONI <i>et al.</i> (2020) A						
1	ECR	Sem gravidade	Sem gravidade	Sem gravidade	Sem gravidade	⊕⊕⊕⊕ ALTO
WORKMAN; KAMHOLZ; RUDROFF, 2019						
1	ECR	Sem gravidade	Grave	Sem gravidade	Grave	⊕⊕○○ BAIXO

Tabela 5. Escala GRADE para avaliar a segurança da evidência para comprimento de passada.

Avaliação da segurança						QUALIDADE
Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Falta de rigor	Imprecisão	
PILLONI <i>et al.</i> (2020) A						
1	ECT	Sem gravidade	Grave	Sem gravidade	Sem gravidade	⊕⊕⊕⊕ ALTO
WORKMAN; KAMHOLZ; RUDROFF, 2019						
1	ECT	Sem gravidade	Grave	Sem gravidade	Grave	⊕⊕○○ BAIXO

Para a geração de sequências aleatórias, todos os estudos mostraram baixo risco de viés: Workman et al. (2019), Piloni et al (a) (2020) e Piloni et al (b) (2020) são randomizados, duplos-cego e ensaios clínicos. A ocultação da alocação, cegamento dos participantes e profissionais e dos avaliadores dos desfechos também apresentaram baixo risco de viés em todos os estudos. Exceto em Workman et al (2019) todos os estudos apresentaram baixo risco de viés em dados e desfechos incompletos.

O protocolo de Pilloni et al, 2020 (a) foi baseado em aplicar correntes anódicas sobre C3 e corrente catódica sobre Fp2, de acordo com o Sistema de EEG 10-20, através de eletrodos previamente embebidos com solução salina para melhor conduzir as correntes elétricas pelo crânio, com corrente ativa de 2.5 mA e densidade de 0,1 mA/cm², rampa de 60s, enquanto a corrente simulada foi entregue apenas no início e final da terapia, associado com exercícios aeróbicos, utilizando elíptico, por 2 semanas (10 sessões, no total), durante 20 minutos, monitorando a taxa de frequência cardíaca por todo o tempo de terapia por um dispositivo bluetooth posicionado no pulso do indivíduo.

O protocolo proposto por Pilloni et al, 2020 (b) foi baseado na ETCC combinado com uma sessão de exercício, aplicada sobre o córtex motor primário (M1), com objetivo de potencializar a ativação de vias corticais envolvidas durante a atividade, sendo aplicada com intensidade de 2,5 mA durante a toda a sessão, enquanto no grupo simulado somente sendo fornecida no início e final da terapia, tanto a corrente ativa quanto a

simulada foram administradas por 20 minutos durante um treino de elíptico, monitorando a frequência cardíaca por meio de uma pulseira.

Já o protocolo de Workman, Kamholz, Rudroff (2019) foi baseado em uma terapia de 3 sessões, onde apenas na segunda e terceira sessões a ETCC ou corrente simulada foram entregues com os eletrodos colocados sobre o Fp3 e Fp4, em dois grupos: antes ou durante a aplicação do TC6. A estimulação no grupo ‘Antes TC6’ durou 13 minutos e no grupo ‘Durante TC6’, o tempo do teste. A corrente ativa utilizou intensidade de 2 mA durante toda a sessão e a corrente simulada utilizou uma corrente de 2 mA apenas durante 30s iniciais, sendo reduzida a 0 mA durante o restante de tempo da terapia.

O protocolo de Oveisgharan et al (2019) foi baseado em 7 dias consecutivos e os grupos ativo e simulado receberam uma estimulação de 30 minutos com ETCC. A corrente ativa utilizou intensidade de 2,5 mA com o eletrodo anódico colocado mais de 1 cm anterior ao Cz e o cátodo sobre o Fpz, com rampa de subida/descida de 10s até atingir os 2,5 mA, enquanto a estimulação do grupo controle também teve 2,5 mA, mas durou apenas 30s com o mesmo tempo de subida/descida associado ao teste de caminhada cronometrada de 25 pés.

Não houve efeitos colaterais durante as sessões que pudessem levar à descontinuação do tratamento, mas houveram efeitos como sensações de formigamento, coceira e calor que não atingiram um nível de intensidade superior a 7 (classificado em uma escala de 0 a 10 pontos) para nenhum participante e não durou mais após o término da sessão.

O risco de viés dos estudos incluídos foram todos caracterizados como baixo, com ressalva do estudo de Workman *et al.* 2019 ter pontuado alto risco no quesito de ‘dados e desfechos incompletos’. A pontuação obtida na escala PEDro para os estudos incluídos foi 10 de 10.

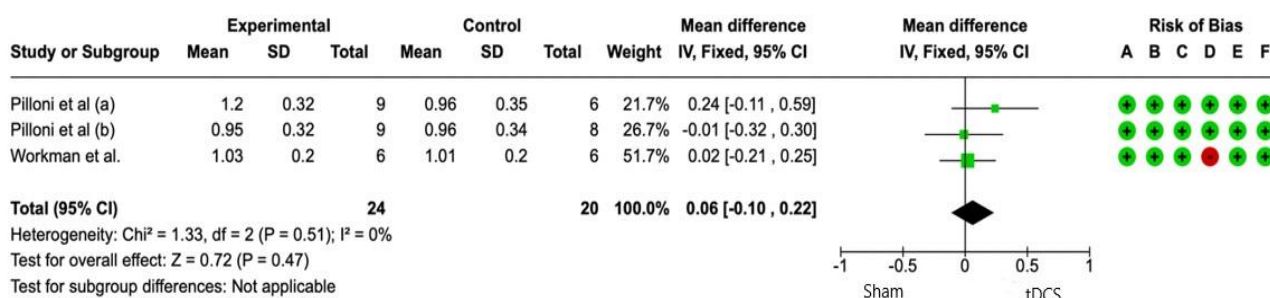
A metanálise foi realizada de acordo com a variabilidade dos desfechos. Os estudos incluídos na meta-análise foram: Pilloni et al (a) (2020); Pilloni et al (b) (2020) e Workman et al (2019).

Observamos que não há diferença estatisticamente significativa na velocidade da marcha (MD = 0,06; IC 95%: -0,21 a 0,25; I²: 0%; p = 0,47) e cadência (MD = 0,22; IC 95%: -11,54 a 11,98 ; I² 0%; p = 0,97%) entre os grupos experimental/controle (PILLONI et al., 2020a; PILLONI et al., 2020b; WORKMAN; KAMHOLZ; RUDROFF, 2019), a certeza da evidência para o resultado da velocidade da marcha foi alta para o estudo de Pilloni et al (a) (2020), baixa para o estudo de Pilloni et al (b) (2020) e moderada para

Workman et al (2019), enquanto para o desfecho cadência também foi alto para o estudo de Pilloni et al (a) (2020) e baixo para o estudo de Workman et al (2019). Houve diferença estatisticamente significativa no comprimento da passada (MD: 0,19; IC 95%: 0,07 a 0,31; I^2 77%; $p = 0,002$) a favor do grupo experimental (intervenção ETCC) em relação ao controle (PILLONI et al., 2020a; PILLONI et al., 2020b; WORKMAN; KAMHOLZ; RUDROFF, 2019). A certeza da evidência para o resultado do comprimento da passada foi alta para Pilloni et al (a) (2020) e baixa para Workman et al (2019).

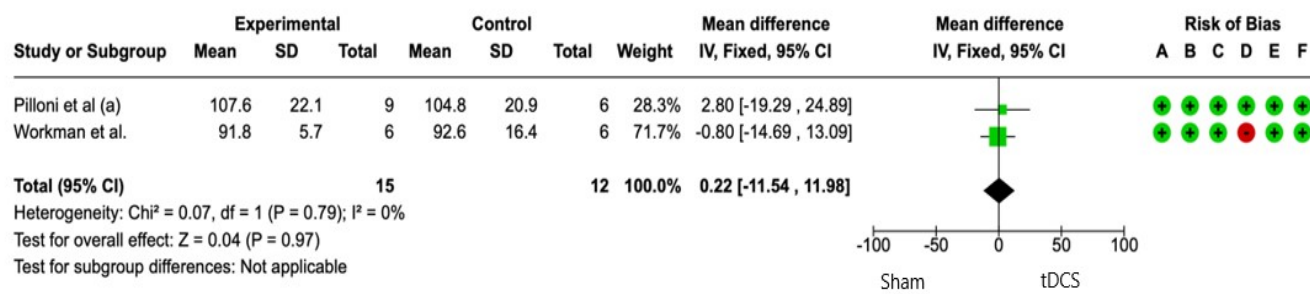
Figura 2 - Meta-análise da velocidade de marcha

Figura 3 - Meta-análise da cadência



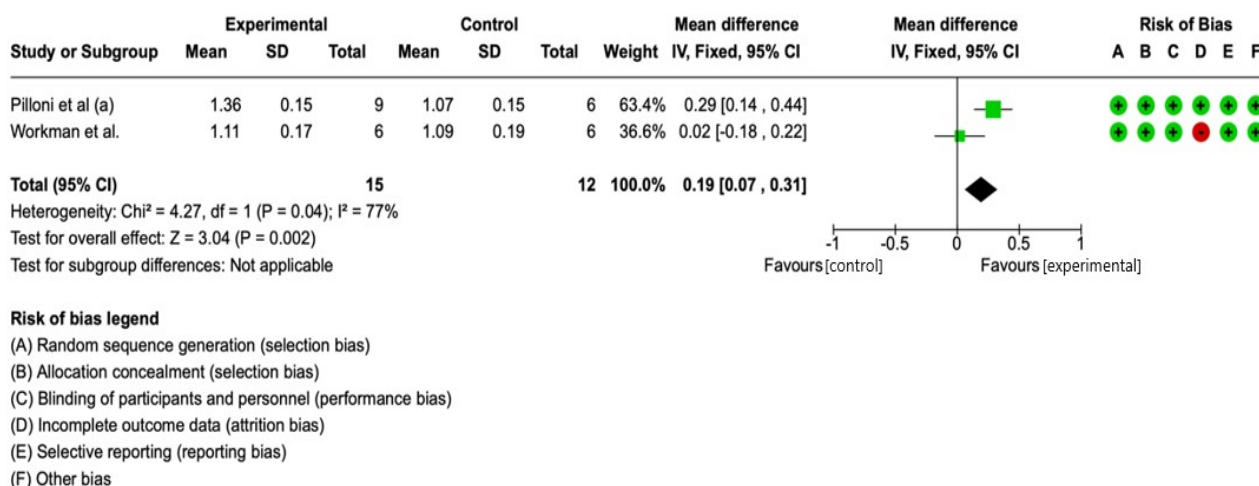
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (E) Selective reporting (reporting bias)
- (F) Other bias



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (E) Selective reporting (reporting bias)
- (F) Other bias

Figura 4 - Meta-análise do comprimento de passada

4.1.5 Discussão

A revisão sistemática oferece evidências atualizadas, mas limitadas, apoiadas por apenas 4 estudos, 3 sendo parte de uma meta-análise e o outro apenas parte de uma análise qualitativa, sobre a eficácia da ETCC na melhora da função da marcha em PcEM. A meta-análise em nosso estudo mostra diferença estatística entre a intervenção ETCC em comparação ao controle para comprimento da passada, mas não para velocidade e cadência.

No que refere-se a análise quantitativa, para a velocidade da marcha não houve estatisticamente significância, mas na análise clínica, houve melhora em dois dos artigos incluídos (PILLONI et al., 2020b; WORKMAN; KAMHOLZ; RUDROFF, 2019). Quanto à cadência, não foi encontrada significância entre os estudos incluídos na metanálise.

A disfunção da marcha é um sintoma comum e relevante na esclerose múltipla, e seu parâmetro espaço-temporal pode ser reduzido por alguns motivos como fraqueza muscular, movimentos involuntários, fadiga muscular e incoordenação (OLIVEIRA-KUMAKURA et al., 2019). Portanto, os pacientes adaptam sua marcha de forma que caminhem com velocidades preferenciais mais lentas, afetando o comprimento da passada (THOMPSON; NUTT, 2007; WHITTLESEY; VAN EMMERIK; HAMIL, 2000).

Por sua vez, o comprimento de passada foi maior no grupo ETCC e as inferências destacadas nesta revisão podem ser explicadas por: 1) O foco de intervenção nos estudos incluídos exercícios aeróbicos, do tipo elíptico. Durante os exercícios propostos pode

haver um aumento nos graus de flexão de quadril e joelho, músculos análogos a fase de balanço da marcha, e quando associados à estimulação de M1 podem melhorar a atividade muscular, pode aumentar a fase de balanço da marcha, logo o comprimento de passada; 2) Os exercícios propostos associados à estimulação de M1 pode melhorar a aptidão física e, portanto, o comprimento da passada; 3) A ETCC sobre M1 pode melhorar as funções motoras principalmente associadas à locomoção.

As inferências do estudo pode ser explicada pelos protocolos específicos de Pilloni et al, 2020 (a) e Pilloni et al 2020 (b). Ambos os estudos aplicaram a ETCC sobre M1 associado ao condicionamento aeróbico usando exercício elíptico.

Estudos (DECKER et al.; HIDES et al., 2016; SHIRIN et al., 2017) relataram correlação na ativação de músculos específicos que atuam nas fases da marcha, como adutor magno (AM), iliopsoas e glúteo máximo (GM). Esses músculos são ativados durante o exercício aeróbico de ciclismo/elíptico e podem melhorar a capacidade de caminhar (YANG et al., 2014). Os músculos envolvidos na marcha e no ciclismo/elíptico são basicamente os mesmos, e ambas as atividades requerem flexão e extensão de quadril e joelho e coordenação de agonistas e sinergistas (JOHANNSEN et al., 2009; RAASCH; ZAJAC, 1999). Portanto, o aumento da atividade muscular durante o ciclismo ou exercícios elípticos associados à ETCC pode melhorar o comprimento da passada em pacientes com EM.

Corroborando a segunda inferência, os estudos de Tung et al., 2010 e Kim et al., 2015 encontraram um aumento significativo da força muscular envolvida na função da marcha após um treinamento de força.

Sungkarat et al., 2011 observou melhora no TUG, agilidade e desempenho ao incluir exercícios de resistência com foco na força dos membros inferiores (SUNGKARAT; FISHER; KOVINDHA, 2010), e outros autores relataram melhora da assimetria do comprimento do passo focando no treino de marcha e equilíbrio e de vibração de corpo inteiro (ESCUADERO-URIBE et al., 2017; LEWEK et al., 2017).

Uma revisão sistemática realizada por Oliveira et al., 2021 constatou que o exercício aeróbico poderia melhorar a velocidade da caminhada, o comprimento da passada e a mobilidade da caminhada (DE OLIVEIRA et al., 2021), logo, uma vez que a aptidão física é melhorada, melhor será o controle da marcha.

Machado et al. 2019 pode explicar nossa terceira inferência por sua revisão sistemática (MACHADO et al., 2019), uma vez que os autores encontraram que a força muscular pode ter melhorias significativas após estímulo anódico de ETCC (a-tDCS) no

córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) e córtex temporal (CT) (MACHADO et al., 2019). Pilloni et al., 2020 (A) encontrou que a ETCC sobre M1 esquerdo pode aumentar a distância de caminhada, velocidade da marcha e o comprimento da passada após a terapia proposta (PILLONI et al., 2020a), o que pode confirmar que a função motora de marcha pode ser melhorada estimulando o córtex motor primário associado a treino aeróbico e resistido.

4.1.5.1 Pontos fortes e limitações

Os pontos fortes de nossa análise incluem uma pesquisa abrangente; avaliação da elegibilidade, risco de viés e uso da abordagem GRADE para classificar a certeza da evidência ou cada resultado. Não houve restrições de idioma. A principal limitação do nosso estudo é o pequeno número de ECRs avaliando o desfecho pesquisado com uma baixa quantidade de participantes em cada estudo, o que pode levar a um rebaixamento da qualidade da evidência.

4.1.5.2 Implicações

Não existem revisões sistemáticas e metanálises específicas sobre a melhora da marcha por meio da estimulação da ETCC propriamente dita ou pareada com alguma atividade, portanto esta metanálise pode auxiliar pesquisas futuras, pois pode conter dados sensíveis e preditores para associar a condutas fisioterapêuticas na população com Esclerose Múltipla.

4.1.6 Conclusão

Concluimos que a ETCC no M1 pode melhorar o comprimento da passada em pessoas com Esclerose Múltipla quando combinado com exercícios aeróbicos ou exercícios de resistência.

REFERÊNCIAS

- AMATO, M. P.; PORTACCIO, E.; ZIPOLI, V. Are there protective treatments for cognitive decline in MS? *J. Neurol. Sci.*, v. 245, n. 1-2, p. 183–186, jun. 2006.
- ANDERSON, J.; PARR, N. J.; VELA, K. Evidence Brief: Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) for Chronic Pain, PTSD, TBI, Opioid Addiction, and Sexual Trauma. VA Evidence Synthesis Program, dez. 2020.
- BETHOUX, F. Gait Disorders in Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*, v. 19, p. 1007–1022, ago. 2013.
- CAMERON, M. H.; NILSAGARD, Y. Balance, gait, and falls in multiple sclerosis. *Handb. Clin. Neurol.*, v. 159, p. 237–250, 2018.
- CAMERON, M. H.; WAGNER, J. M. Gait Abnormalities in Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Evaluation, and Advances in Treatment. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, v. 11, n. 5, p. 507–515, 22 jul. 2011.
- COMBER, L.; GALVIN, R.; COOTE, S. Gait deficits in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Gait Posture*, v. 51, p. 25–35, jan. 2017.
- CRISTIANO, E.; ROJAS, J. I. Multiple sclerosis epidemiology in Latin America: An updated survey. *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.*, v. 3, n. 2, jun. 2017.
- DALGAS, U. et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology*, v. 73, n. 18, p. 1478–1484, 2 nov. 2009.
- DE OLIVEIRA, M. P. B. et al. Effect of aerobic exercise on functional capacity and quality of life in individuals with Parkinson's disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, v. 95, p. 104422, jul. 2021.
- DECKER, M. J. et al. Deep Hip Muscle Function during Gait. Vail, CO: 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society,.
- DENISSEN, S. et al. The Impact of Cognitive Dysfunction on Locomotor Rehabilitation Potential in Multiple Sclerosis. *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.*, v. 11, jan. 2019.
- ESCUDEIRO-URIBE, S. et al. Effect of Training Exercises Incorporating Mechanical Devices on Fatigue and Gait Pattern in Persons with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Physiother. Can.*, v. 69, n. 4, p. 292–302, nov. 2017.
- GHASEMI, N.; RAZAVI, S.; NIKZAD, E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J.*, v. 19, n. 1, p. 1–10, 2017.
- GRADE WORKING GROUP. Grading of recommendations assessment, development and evaluation (GRADE). 2012.

- HERNANDEZ, M. E. et al. Brain activation changes during locomotion in middle-aged to older adults with multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, v. 370, p. 277–283, nov. 2016.
- HIDES, J. A. et al. Activation of the hip adductor muscles varies during a simulated weight-bearing task. *Phys. Ther. Sport*, v. 17, p. 19–23, jan. 2016.
- HIGGINS, J. et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2. ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2019.
- JOHANNSEN, L. et al. Seated Bilateral Leg Exercise Effects on Hemiparetic Lower Extremity Function in Chronic Stroke. *Neurorehabil. Neural Repair*, v. 24, n. 3, p. 243–253, 12 out. 2009.
- KIM, C.-Y. et al. The effect of progressive task-oriented training on a supplementary tilt table on lower extremity muscle strength and gait recovery in patients with hemiplegic stroke. *Gait Posture*, v. 41, n. 2, p. 425–430, fev. 2015.
- KURTZKE, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, v. 33, n. 11, p. 1444–1444, 1 nov. 1983.
- LAROCCA, N. G. Impact of Walking Impairment in Multiple Sclerosis. *Patient.*, v. 4, n. 3, p. 189–201, set. 2011.
- LEWEK, M. D. et al. The role of movement errors in modifying spatiotemporal gait asymmetry post stroke: a randomized controlled trial. *Clin. Rehabil.*, v. 32, n. 2, p. 161–172, 27 jul. 2017.
- LIZROVA PREININGEROVA, Jana et al. Spatial and temporal characteristics of gait as outcome measures in multiple sclerosis (EDSS 0 to 6.5). **Journal of neuroengineering and rehabilitation**, v. 12, n. 1, p. 1-7, 2015.
- MACHADO, S. et al. Is tDCS an Adjunct Ergogenic Resource for Improving Muscular Strength and Endurance Performance? A Systematic Review. *Front. Psychol.*, v. 10, 16 maio 2019.
- OLIVEIRA-KUMAKURA, A. R. DE S. et al. Functional and self-care capacity of people with multiple sclerosis. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, v. 27, p. e3183, 2019.
- OVEISGHARAN, S. et al. The use of brain stimulation in the rehabilitation of walking disability in patients with multiple sclerosis: A randomized double-blind clinical trial study. *Iran. J. Neurol.*, v. 18, n. 2, 21 jul. 2019.
- PACHECO-BARRIOS, K. et al. Methods and strategies of tDCS for the treatment of pain: current status and future directions. *Expert Rev. Med. Devices*, v. 17, n. 9, p. 879–898, 1 set. 2020.

- PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *BMJ*, v. 372, n. 71, p. n71, 29 mar. 2021.
- PASSOS, G. R. DOS et al. Prevalence of multiple sclerosis in key cities of Brazil: a study in Passo Fundo, Southern Brazil. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, v. 79, n. 8, p. 692–696, ago. 2021.
- PILLONI, G. et al. Gait and Functional Mobility in Multiple Sclerosis: Immediate Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Paired With Aerobic Exercise. *Front. Neurol.*, v. 11, 5 maio 2020a.
- PILLONI, G. et al. Walking in multiple sclerosis improves with tDCS: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, v. 7, n. 11, p. 2310–2319, 20 out. 2020b.
- RAASCH, C. C.; ZAJAC, F. E. Locomotor Strategy for Pedaling: Muscle Groups and Biomechanical Functions. *J. Neurophysiol.*, v. 82, n. 2, p. 515–525, 1 ago. 1999.
- RAMPELLO, A. et al. Effect of Aerobic Training on Walking Capacity and Maximal Exercise Tolerance in Patients With Multiple Sclerosis: A Randomized Crossover Controlled Study. *Phys Ther*, v. 87, n. 5, p. 545–555, 1 maio 2007.
- SANTARNECCHI, E. et al. Time Course of Corticospinal Excitability and Autonomic Function Interplay during and Following Monopolar tDCS. *Front. Psychiatry*, v. 5, 21 jul. 2014.
- SHIRIN, A. et al. Does Iliopsoas Tightness Affects Synergistic Muscle Activity in Hip Extension During Stance Phase of Gait. *Int. J. Med. Res. Health Sci.*, v. 6, n. 6, p. 118–122, 2017.
- SUEN, P. J. C.; BRUNONI, A. R. Non-invasive brain stimulation therapies. *Rev. Med.*, v. 98, n. 4, p. 279–289, 30 ago. 2019.
- SUNGKARAT, S.; FISHER, B. E.; KOVINDHA, A. Efficacy of an insole shoe wedge and augmented pressure sensor for gait training in individuals with stroke: a randomized controlled trial. *Clin. Rehabil.*, v. 25, n. 4, p. 360–369, 9 dez. 2010.
- THOMPSON, P. D.; NUTT, J. G. Higher level gait disorders. *J. Neural Transm.*, v. 114, n. 10, p. 1305–1307, 14 maio 2007.
- TUNG, F.-L. et al. Balance outcomes after additional sit-to-stand training in subjects with stroke: a randomized controlled trial. *Clin. Rehabil.*, v. 24, n. 6, p. 533–542, 21 abr. 2010.
- VANEY, C. et al. Robotic-Assisted Step Training (Lokomat) Not Superior to Equal Intensity of Over-Ground Rehabilitation in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurorehabil. Neural Repair*, v. 26, n. 3, p. 212–221, 2 dez. 2011.

WALLIN, M. T. et al. The prevalence of MS in the United States. *Neurology*, v. 92, n. 10, p. 1029–1040, 15 fev. 2019.

WHITTLESEY, S. N.; VAN EMMERIK, R. E. A.; HAMILL, J. The Swing Phase of Human Walking Is Not a Passive Movement. *Motor Control*, v. 4, n. 3, p. 273–292, jul. 2000.

WORKMAN, C. D.; KAMHOLZ, J.; RUDROFF, T. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) to Improve Gait in Multiple Sclerosis: A Timing Window Comparison. *Front. Hum. Neurosci.*, v. 13, 28 nov. 2019.

WU, Ning et al. Quality of life in people with multiple sclerosis: data from the Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study. **Journal of health and human services administration**, p. 233-267, 2007.

YANG, H.-C. et al. Effect of biofeedback cycling training on functional recovery and walking ability of lower extremity in patients with stroke. *Kaohsiung J. Med. Sci.*, v. 30, n. 1, p. 35–42, 1 jan. 2014.

ZEINEDDINE, M. et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Lebanon: A rising prevalence in the middle east. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, v. 52, jul. 2021.

4.2 ARTIGO 2

ANÁLISE DA PERCEPÇÃO DE VERTICADALIDADE EM INDIVÍDUOS COM COVID LONGA

4.2.1 Resumo

Introdução: a infecção por SARS-CoV-2 acomete múltiplos sistemas, como musculoesquelético, neurológico e respiratório, e as alterações decorrentes dessa infecção se dá pela adaptação do corpo humano à inatividade física prolongada de indivíduos com internação prolongada devido a essa infecção sistêmica, o que pode impactar na capacidade funcional do indivíduo com COVID-longa podendo provocar possíveis alterações em algumas funções corporais, como a verticalidade. **Objetivo:** avaliar a percepção de verticalidade em indivíduos com COVID-longa. **Método:** Trata-se de estudo transversal com indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 que evoluíram com internação hospitalar e que não evoluíram com internação hospitalar, sendo feito uma avaliação funcional, sensorial e vestibular, além dos testes da subjetiva vertical visual (SVV) e subjetiva vertical háptica (SVH). Foi realizado modelos de regressão logística para variáveis categóricas e múltipla para variáveis contínuas. **Resultado:** Foram analisados 30 pacientes pós-COVID-19, 12 com internação hospitalar e 18 sem internação hospitalar, sendo verificado alteração estatisticamente significativa na avaliação da SVV absoluta (MD: 2,83; $p < 0,0001$), SVV real (MD: - 4,18; $p = 0,005$) e SVH real (MD: -3,6; $p = 0,026$) dos pacientes com internação hospitalar, comparados aos que não foram hospitalizados. Não houve nenhum confundidor entre as variáveis clínicas apresentadas comparado à verticalidade. **Conclusão:** Foi observado alterações na percepção de verticalidade nos indivíduos pós-COVID-19 hospitalizados, com síndrome da COVID longa.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; COVID-19; Verticalidade; Subjetiva Vertical Visual; Subjetiva Vertical Háptica.

4.2.2 Introdução

A doença COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, pode evoluir para síndrome respiratória aguda grave, e gerar complicações físico-funcionais em adultos ou idosos após o período agudo da doença (SANTANA; FONTANA; PITTA, 2021; AUGUSTINE et al., 2022). Os sintomas decorrentes dessa infecção vêm sendo cada vez mais estudados e ampliados, e variam desde sintomas respiratórios (HUANG et al, 2020), à manifestação neurológicas (MAO et al 2020; CRUNFLI et al. 2020; APPELT et al., 2021). Além disso, os indivíduos com quadro agudo de COVID-19, podem evoluir com complicações secundárias, como disfunção muscular, dispneia e dor (SILVA; SOUSA, 2020). Porém, os sintomas podem persistir por semanas e/ou meses (BRÜSSOW; TIMMIS, 2021; MARSHALL, 2021; SALAMANNA et al., 2021), e se persistirem acima de 4 semanas, o quadro é denominado COVID longa (NICE, 2020).

Devido o impacto multissistêmico da COVID-19, os indivíduos que apresentam a forma mais grave da doença, e que cursam com internação hospitalar, podem apresentar comprometimentos sensório-motores e alterações crônicas no controle postural (GIARDINI et al. 2022; GERVASONI et al. 2022). Tais alterações podem ser explicadas por comprometimento no sistema músculo-esquelético (DOS SANTOS et al. 2022), alterações sensoriais (TROTT; DRISCOLL; PARDHAN, 2022) ou cognitivas (VENKATARAMANI; WINKLER, 2022), podendo afetar o controle postural a curto e longo prazo (ŻYCHOWSKA et al. 2022). Um dos componentes determinantes para o controle postural é a orientação postural, tendo um dos componentes essenciais a percepção de verticalidade (NAIR et al. 2017; PAWLITZKI etl al. 2018).

A percepção de verticalidade representa a noção de orientação espacial vertical e horizontal, na qual impacta diretamente na orientação do controle postural (DIETERICH; BRANDT, 2019). Essa orientação espacial se baseia em modelos internos de verticalidade e é dependente de integração dos sistemas visuais, vestibulares e somatossensoriais (NAIR et al. 2017). Além disso, o controle postural pode ser influenciado por mecanismos de estabilização corporal, dependente da integração entre o sistema sensorial e motor (HERNY; BAUDRY, 2019). Baseado no contexto apresentado, diversos pacientes com COVID longa podem ter alterações no controle postural por alterações sensoriais, motoras ou cognitivas primárias, no entanto, não há relatos na literatura sobre análise da percepção da verticalidade nesses indivíduos à longo prazo, o que se faz esse estudo ser importante e necessário, uma vez que pode servir como preditor

para prognóstico e tratamento de indivíduos com alteração em verticalidade devido a COVID-19. Portanto, o objetivo deste estudo foi analisar a percepção de verticalidade em indivíduos em COVID longa e que foram submetidos ou não à internação hospitalar.

4.2.3 Materiais e Métodos

4.2.3.1 Desenho do estudo, local e participantes

Trata-se de um estudo transversal, na qual foi feita uma busca ativa dos indivíduos internados devido a infecção pelo SARS-CoV-2 (GPCH) e convidados a participar da pesquisa, foram avaliados, também, os indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 sem história de internação hospitalar (GPCNH). As coletas dos dados destes pacientes incluídos foram realizadas na Fundação Hospitalar Dr. Moisés Magalhães Freie, em Pirapora – MG; Clínica de Fisioterapia FísioVida, em Pirapora – MG; na URS São Cristovão – Unidade Regional de Saúde São Cristovão, em Uberaba – MG, pelo mesmo avaliador.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) (CAAE: 30684820.4.0000.5154). Os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido para participar da pesquisa.

4.2.3.2 Critérios de elegibilidade

4.2.3.2.1 Critérios de inclusão:

Grupo Pós-COVID Hospitalizado (GPCH):

- Apresentar diagnóstico clínico de SARS-Cov-2;
- Ambos sexos;
- Ter sido hospitalizado;

Grupo Pós-COVID Não-Hospitalizado (GPCNH):

- Apresentar diagnóstico clínico de SARS-Cov-2;
- Ambos sexos;
- Não ter sido hospitalizado;

4.2.3.2.2 Critérios de não inclusão:

- Apresentar alterações neurológicas ou musculoesqueléticas prévias avaliadas por meio de avaliação neurológica clássica;
- Apresentar RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 durante a coleta;
- Hipertensão arterial sistêmica (HAS) não controlada;
- Alterações visuais prévias avaliadas por meio do teste de Snellen (ZAPPAROLI; KLEIN; MOREIRA, 2009);
- Alterações vestibulares prévias avaliadas pelo HINTS (ROSENBERG, 2000; HERDMAN; CLENDANIEL, 2014; MUNCIE; SIRMANS; JAMES, 2017; MUNCIE; SIRMANS; JAMES, 2017).

4.2.3.3 Procedimentos da Pesquisa

Os indivíduos dos grupos GPCH e GPCNH enquadrados nos critérios de elegibilidade, foram incluídos após a concordância por meio da assinatura do TCLE. Os participantes de todos os grupos foram submetidos aos testes de sentar e levantar (TSL), dinamometria, avaliação sensorial dolorosa e tátil, avaliação vestibular, teste da subjetiva vertical visual e teste da subjetiva vertical háptica.

4.2.3.4 Instrumentos para coleta dos dados

a) Teste de Sentar e Levantar (TSL): teste com objetivo de avaliar a forças muscular dos membros inferiores. O teste consistiu em posicionar uma cadeira sem apoio de braços e pedir para que o indivíduo avaliado alternasse nas posições de sentar e levantar, o mais rápido possível, com braços entrelaçados ao peito, por 5 repetições (BOHANNON et al., 2010). O teste foi mensurado por meio do aplicativo de cronômetro do Apple iPhone 12 e avaliado pelo tempo médio de 5 repetições.

b) Dinamometria: Foi feito a mensuração da força de preensão manual por meio de um dinamômetro analógico manual de marca Crown. A mensuração foi feita com o indivíduo sentado em uma cadeira sem apoio de braços, com cotovelo em 90° de flexão, antebraço e, posição neutra e com punho com extensão entre 0° e 30° apoiados sob as pernas dos indivíduos e na qual os indivíduos apertaram um objeto cilíndrico e sua mensuração foi relacionada através de intensidade da contração (DIAS et al. 2010; CROSBY; WEHBE; MAWR, 1994), sendo considerado o valor máximo atingido após 3 repetições com intervalo de 15 segundos, com a mão dominante.

c) Avaliação Sensorial: Foi avaliada a sensibilidade geral, com fibras grossas e finas e sensação dolorosa e tátil, com objeto pontiagudo não perfurante. Para a realização deste teste foi necessário: martelo de Buck, estesiômetro (fibras grossas, finas e pontiagudas) e algodão. A sensibilidade dolorosa foi avaliada por meio de fibras pontiagudas não perfurantes e de ponta arredondada, podendo diferenciar dor de toque leve, enquanto a sensibilidade tátil foi avaliada por meio do contato de algodão com a mão do indivíduo (LUVIZUTTO; DE SOUZA, 2020). O teste sensorial foi classificado como alterado e não alterado.

d) Teste de Snellen: Foi avaliado a acuidade visual nos indivíduos infectados por SARS-CoV-2. O indivíduo foi posicionado aproximadamente 6 metros de distância de um cartaz com a tabela de Snellen, de forma padronizada, sendo solicitado, cobrindo um olho de cada vez, para ler as letras dispostas na tabela, em voz alta. Foi caracterizado como acuidade visual baixa, se os indivíduos possuísem dificuldade em enxergar as letras grandes dessa tabela e definido como acuidade visual normal quando os indivíduos conseguiam enxergar nitidamente as letras dispostas na fileira 8 (ZAPPAROLI; KLEIN; MOREIRA, 2009).

e) Avaliação Vestibular – HINTS: A sigla HINTS consiste sobre a avaliação do *Head Impulse Test* (HIT), na qual baseia-se em realizar movimentos cefálicos horizontais e espera-se que o movimento ocular seja na mesma velocidade, porém na posição oposta ao movimento cefálico (ROSENBERG, 2000). Outra parte avaliada dentro do espectro vestibular é o nistagmo (N), que pode surgir após um movimento conjugado lento dos olhos, em uma determinada região, há retorno ocular, rápido, para o lado oposto, no intuito de reorganizar a fixação do olhar (HERDMAN; CLENDANIEL, 2014), para avaliar a presença de nistagmo, pede-se para o paciente seguir com os olhos enquanto o dedo do avaliador move lentamente da esquerda para a direita (MUNCIE; SIRMANS; JAMES, 2017). A última parte da avaliação vestibular é o *Test of Skew* (TS), na qual consiste em solicitar para o indivíduo olhar para frente, depois o avaliador cobre e descobre cada olho, com um tampão, sendo anormal (positivo) se houver um desvio vertical do olho logo após que descobre o olho avaliado (MUNCIE; SIRMANS; JAMES, 2017).

f) Teste da Subjetiva Vertical Visual (SVV): Foi avaliado utilizando um balde contendo uma linha fluorescente desenhada na vertical, no qual consiste em posicionar o paciente sentado em uma cadeira sem apoio de braços, colocar o rosto no balde, de modo que não enxergue o exterior, o avaliador girou o balde 30° - 0° por 6 vezes, 3 no sentido horário e

3 vezes no anti-horário e solicitou para o indivíduo informasse quando a linha atingisse uma posição próxima do 0° , sem que os indivíduos tocassem no balde, sendo que a média entre os valores encontrados foram usadas como valores finais (AGOSTINI et al. 2022). A SVV foi classificada com absoluta e real, de acordo com a percepção dos indivíduos acerca da linha desenhada na vertical, o resultado da SVV foi mensurado após a media de todas as posições usadas durante a realização do teste, sendo apenas os valores de SVV absoluta mensurados sem o sinal positivo ou negativo, enquanto o valor de SVV real sendo considerado tanto com sinal positivo ou negativo (DE SOUZA et al. 2022; BAGGIO et al. 2016). Perennou et al. (2008) salientou que os valores de normalidade na SVV são de -2.5° até $+2.5^\circ$.

Figura 1 - Aplicação do teste da subjetiva vertical visual (SVV)



Fonte: Acervo pessoal.

f) Teste da Subjetiva Visual Háptica (SVH): Foi avaliado através pela manipulação de uma caixa com uma barra de metal na posição vertical em relação ao solo com os olhos fechados (KARNATH; FERBER; DICHGANS, 2000). O participante sentou-se em uma cadeira sem apoio para os braços com os olhos vendados e foi solicitado para manipular a barra no centro de um transferidor, esta foi posicionada inicialmente em 30° em relação ao solo e solicitou para o paciente retornar a barra para posição vertical percebida em 6 tentativas, sendo 3 para a direita e 3 para a esquerda, o resultado da SVH foi mensurado após a media de todas as posições usadas durante a realização do teste, sendo apenas os valores de SVH absoluta mensurados sem o sinal positivo ou negativo, enquanto o valor de SVH real sendo considerado tanto com sinal positivo ou negativo (DE SOUZA et al.

2022; BAGGIO et al. 2016). Perennou et al. (2008) considerou como valor de normalidade para o SVH entre -4.5° até $+4.5^\circ$.

Figura 2 - Aplicação do teste da subjetiva vertical háptica (SVH)



Fonte: Acervo pessoal.

4.2.3.5 Análise estatística

Todos os dados foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Para caracterização da amostra e distribuição dos dados, foi usado a estatística descritiva, média e desvio-padrão para as variáveis paramétricas e porcentagem para as variáveis categóricas. Para verificar potenciais confundidores que poderiam influenciar nos resultados da verticalidade foi realizado modelos de regressão logística para variáveis categóricas e múltipla para variáveis contínuas. Para análise entre os grupos, foi usado o teste de amostras independentes, Mann-Whitney. Os dados foram analisados por meio do software Prism 8.3.

4.2.4 Resultados

Foram analisados 30 pacientes pós-COVID19, sendo incluídos na pesquisa 12 pacientes hospitalizados e 18 pacientes não-hospitalizados, com idades entre $47,5 \pm 17,27$ para o GPCH e $40,5 \pm 14,7$ para o p GPCNH, sendo 75% do sexo masculino e 25% do sexo feminino para o GPCH, comparado a 12% do sexo masculino e 88% do sexo feminino para o GPCNH. Desses, houve maior internação hospitalar em indivíduos com Diabetes mellitus e com maior presença de nistagmo a direita durante a realização dos

HINTS vestibulares, assim como maior valor de preensão palmar aferida nos indivíduos do GPCH ($33,3 \pm 12,48$). Os dados clínicos e demográficos dos pacientes incluídos estão na tabela 1.

Tabela 1. Dados clínicos e demográficos dos grupos da pesquisa

	H (n=12)	NH (n=18)	Valor de p
Idade (anos)	47,5 (17,27)	40,5 (14,7)	0,07
Sexo			
Masculino, n (%)	9 (75)	3 (12)	0,002
Feminino, n (%)	3 (25)	15 (88)	0,002
Escolaridade			
Primário Completo, n (%)	1 (8,33)	0	0,400
Escola Primária Incompleto, n (%)	1 (8,33)	0	0,400
Escola Primária Completo, n (%)	0	2 (11,11)	0,503
Ensino Fundamental Incompleto, n (%)	1 (8,33)	1 (5,55)	>0,99
Ensino Médio Completo, n (%)	1 (8,33)	7 (38,88)	0,099
Ensino Técnico Completo, n (%)	1 (8,33)	0	0,400
Ensino Superior Incompleto, n (%)	0	3 (16,66)	0,255
Ensino Superior Completo, n (%)	7 (58,35)	5 (27,77)	0,136
Comorbidades			
Doença cardiovascular, n (%)	7 (58,33)	5 (27,77)	0,136
Pré-diabetes mellitus, n (%)	0	1 (5,55)	>0,99
Diabetes mellitus, n (%)	5 (41,66)	0	0,005
Alteração em triglicérides, n (%)	0	1 (5,55)	>0,99
Doença renal, n (%)	3 (25)	0	0,054
Prolapso V. Mitral, n (%)	0	1 (5,55)	>0,99
Fibromialgia, n (%)	0	1 (5,55)	>0,99
Hipotireodismo, n (%)	0	1 (5,55)	>0,99
Sintomas atuais			
Hiposmia, n (%)	0	1 (5,55)	>0,99
Dispneia, n (%)	1 (8,33)	3 (16,66)	>0,99
Mialgia, n (%)	0	1 (5,55)	>0,99

Fraqueza, n (%)	0	0	>0,99
Tontura, n (%)	1 (8,33)	0	0,400
Cefaleia, n (%)	1 (8,33)	0	0,400
Zumbido, n (%)	1 (8,33)	0	0,400
Tosse, n (%)	2 (16,66)	1 (5,55)	0,547
Vacinação (Doses)			
2 doses (%)	2 (16,66)	3 (16,66)	>0,99
3 doses (%)	3 (24,99)	10 (55,55)	0,141
4 doses (%)	7 (58,33)	4 (22,22)	0,06
0 doses (%)	0 (0)	1 (5,55)	>0,99
TSL*	12,88 (2,99)	13,62 (5,22)	0,27
Dinamometria	33,3 (12,48)	25 (8,66)	0,04
Avaliação Sensorial (tátil)			
Sem alteração, n (%)	12 (100,0)	18 (100,0)	>0,99
Com alteração, n (%)	0	0	
Avaliação Sensorial (dolorosa)			
Sem alteração, n (%)	12 (100,0)	18 (100,0)	>0,99
Com alteração, n (%)	0	0	
Snellen	0	0	>0,99
HINTS*			
<i>Head Impulse Test</i> , n (%)	1 (8,33)	1 (5,55)	>0,99
Nistagmo			
Direita, n (%)	4 (33,3)	0	0,018
Esquerda, n (%)	1 (8,33)	2 (11,11)	>0,99
Test of skew, n (%)			
Esquerda, n (%)	0	1 (5,55)	>0,99
Direita, n (%)	0	0	>0,99
Pós-COVID			
Sintomáticos ativos, n	0	0	>0,99
Síndrome Pós-COVID, n	12 (100,0)	18 (100,0)	>0,99
Dias de internação	11,5 (16,58)	0	<0,001

*H: hospitalizados; NH: não-hospitalizados; TSL: teste de sentar e levantar; HINTS: *head impulse test*, nistagmo, *test of skew*.

Os modelos de regressão para identificar potenciais confundidores na análise da verticalidade no grupo não-hospitalizados estão expressos na tabela 2. Não foram identificados confundidores entre variáveis clínicas e verticalidade.

Tabela 2. Modelos de regressão para identificar potenciais confundidores na análise da verticalidade no grupo de pacientes não-hospitalizados

Desfecho	Variáveis independentes	Estimate	IC95%	p
(a) SVV absoluta	Idade ⁽¹⁾	0,03	-0,007033 to 0,07340	0,0985
	Sexo ⁽²⁾	-0,3086	-5,206 to 1,858	0,8548
	TSL ⁽¹⁾	-0,004	-0,1184 to 0,1088	0,9288
	Dinamometria ⁽¹⁾	0,006	-0,06367 to 0,07581	0,8546
	HINTS ⁽²⁾	0,435	-0,8096 to 1,691	0,4448
(b) SVV real	Idade ⁽¹⁾	-0,03742	-0,08613 to 0,01130	0,1217
	Sexo ⁽²⁾	-1,029	-4,161 to 0,2367	0,2874
	TSL ⁽¹⁾	0,03103	-0,1066 to 0,1687	0,6361
	Dinamometria ⁽¹⁾	-0,02141	-0,1059 to 0,06306	0,5952
	HINTS ⁽²⁾	0,877	-0,4198 to 3,619	0,3690
(c) SVH absoluta	Idade ⁽¹⁾	-0,01870	-0,1225 to 0,08508	0,7050
	Sexo ⁽²⁾	-0,2164	-1,385 to 0,6191	0,6612
	TSL ⁽¹⁾	-0,1640	-0,4572 to 0,1291	0,2500
	Dinamometria ⁽¹⁾	-0,06362	-0,2436 to 0,1163	0,4608
	HINTS ⁽²⁾	0,150	-0,5872 to 0,7913	0,6202
(d) SVH real	Idade ⁽¹⁾	-0,07924	-0,2038 to 0,04528	0,1938
	Sexo ⁽²⁾	0,4006	-0,04291 to 1,427	0,2200
	TSL ⁽¹⁾	0,003417	-0,3484 to 0,3552	0,9837
	Dinamometria ⁽¹⁾	0,2118	-0,004102 to 0,4277	0,0539
	HINTS ⁽²⁾	0,182	-0,2006 to 0,6871	0,3630

(1) Modelo de regressão linear múltipla; (2) Modelo de regressão logística múltipla.

*Diabetes Mellitus não foi incluído no modelo porque um ou mais de seus preditores são linearmente dependentes.

Os modelos de regressão para identificar potenciais confundidores na análise da verticalidade no grupo hospitalizados estão expressos na tabela 3. Não foram identificados confundidores entre variáveis clínicas e verticalidade.

Tabela 3. Modelos de regressão para identificar potenciais confundidores na análise da verticalidade no grupo de pacientes hospitalizados

Desfecho	Variáveis independentes	Estimate	IC95%	p
(a) SVV absoluta	Idade ⁽¹⁾	0,06538	-0,01080 to 0,1416	0,0820
	Sexo ⁽²⁾	0,7916	-0,4533 to 4,720	0,4489
	Dias internação ⁽¹⁾	0,03366	-0,02900 to 0,09633	0,2446
	TSL ⁽¹⁾	-0,1774	-0,6586 to 0,3038	0,4123
	Dinamometria ⁽¹⁾	-0,04401	-0,1469 to 0,05890	0,3456
	HINTS ⁽²⁾	-1,754	-8,214 to -0,1086	0,1945
	(b) SVV real	Idade ⁽¹⁾	0,008049	-0,2205 to 0,2366
Sexo ⁽²⁾		0,4907	-0,3831 to 3,722	0,5492
Dias internação ⁽¹⁾		-0,057	-0,2453 to 0,1307	0,4945
TSL ⁽¹⁾		0,002480	-1,442 to 1,446	0,5222
Dinamometria ⁽¹⁾		0,03537	-0,2734 to 0,3442	0,3996
HINTS ⁽²⁾		-1,086	-6,301 to 0,1384	0,3193
(c) SVH absoluta		Idade ⁽¹⁾	-0,01048	-0,2204 to 0,1995
	Sexo ⁽²⁾	-0,5606	-3,690 to 0,1927	0,4260
	Dias internação ⁽¹⁾	-0,04399	-0,2167 to 0,1287	0,5660
	TSL ⁽¹⁾	0,6234	-0,7029 to 1,950	0,9093
	Dinamometria ⁽¹⁾	0,1158	-0,1678 to 0,3994	0,3031
	HINTS ⁽²⁾	2,106	0,2502 to 7,601	0,1246
	(d) SVH real	Idade ⁽¹⁾	0,03058	-0,1799 to 0,2411
Sexo ⁽²⁾		0,4006	-0,04291 to 1,427	0,3152

Dias			
internação ⁽¹⁾	-0,02587	-0,1990 to 0,1473	0,7343
TSL ⁽¹⁾	-1,085	-2,414 to 0,2450	0,0951
Dinamometria ⁽¹⁾	-0,2654	-0,5497 to 0,01901	0,0631
HINTS ⁽²⁾	-0,3218	-1,379 to 0,1534	0,3152

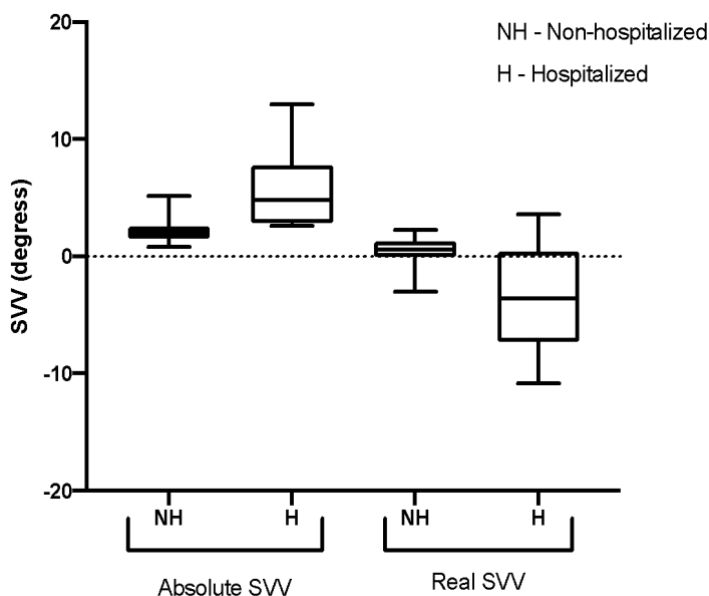
(1) Modelo de regressão linear múltipla; (2) Modelo de regressão logística múltipla

*Diabetes Mellitus não foi incluído no modelo porque um ou mais de seus preditores são linearmente dependentes.

Durante o teste de acuidade visual de Snellen, não foi verificada alterações visuais nessa população após a avaliação.

No entanto, durante os testes da SVV, foi verificado um aumento estatisticamente significativo da SVV absoluta (MD: 2,83; $p < 0,0001$) e SVV real (MD: -4,18; $p = 0,005$) no grupo H comparado ao grupo NH. A figura 3 mostra a SVV absoluta e real em ambos os grupos.

Figura 3 – Box plot SVV real vs absoluta: variação durante testes de verticalidade

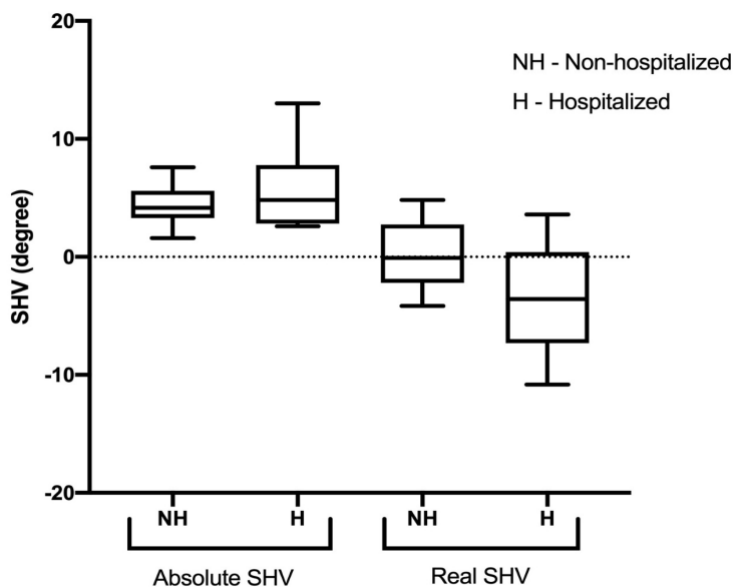


Nota. SVV: Subjetiva vertical visual.

Durante os testes SVH, foi verificado um aumento estatisticamente significativo da SVH real (MD: -3,6; $p = 0,026$) no grupo H comparado ao grupo NH. Não houve

diferença estatisticamente significativa na SVV absoluta entre os grupos (MD = 0,67; $p = 0,385$).

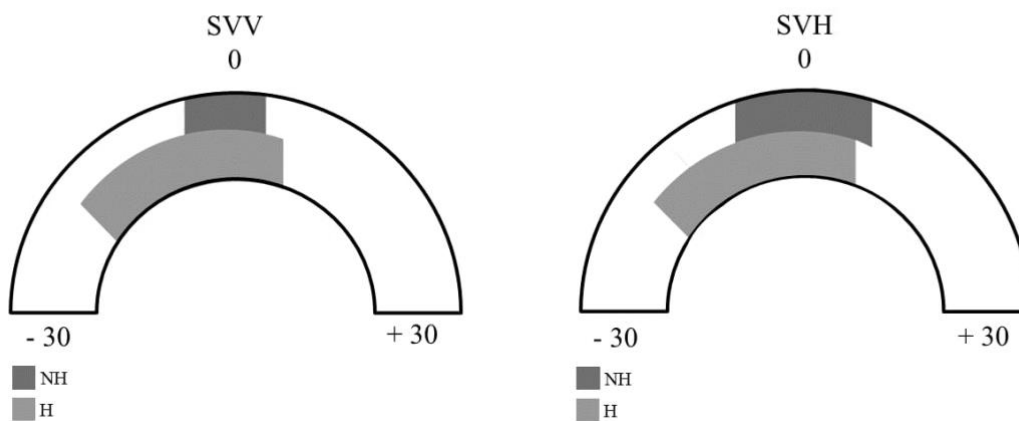
Figura 4 – Box plot SVH real vs absoluta: variação durante testes de verticalidade



Nota. SVH: Subjetiva vertical háptica.

A figura 5 representa a SVV e SVH dos dois grupos, H e NH, e da vertical real com números mínimos e máximos. Sendo o grupo H caracterizado por uma variabilidade maior quando comparado ao grupo NH.

Figura 5 - SVV e SVH real (mínimo e máximo) grupo hospitalizados (H) e não-hospitalizados (NH)



Fonte: Autoria própria.

4.2.5 Discussão

Este estudo demonstrou que indivíduos com internação hospitalar decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2 apresentaram alterações em SVV e SVH quando comparados a indivíduos não-hospitalizados. Na literatura atual já existem estudos que avaliam a percepção de verticalidade em indivíduos com doenças adquiridas (DE SOUZA et al., 2021) e degenerativas (LUVIZUTTO et al., 2020) do sistema nervoso central (SNC), mas ainda não havia estudos anteriores que estudaram essa variável em indivíduos com COVID longa. As possíveis justificativas para esses achados podem ser devido à alterações do sistema nervoso central e periférico, além de déficit de controle postural por alterações motoras, sensoriais ou cognitivas à longo prazo.

As alterações sistêmicas podem ser percebidas e avaliadas no espectro da COVID longa (PERGOLIZZI et al. 2021). Aspectos como controle postural e habilidade de manter o centro de massa corporal na vertical, podem estar alterados nessa população, devido a incongruência entre os sistemas corporais e o meio externo (DE SOUSA; GARDEL; LOPES, 2022).

No espectro de alterações neurológicas, as mais citadas são as alterações sensoriais (SARUBBO et al., 2022), e no controle postural (ŻYCHOWSKA et al. 2022), aspectos inerentes para manutenção da verticalidade. Guzik et al. (2022) verificou presença de alterações maiores no controle postural em indivíduos com COVID longa e que foram submetidos à internação hospitalar. Além disso, os autores acreditam que essas alterações podem ser irreversíveis, uma vez que esses sintomas se deram após a fase aguda da doença (GUZIK, et al. 2022).

Gervasoni et al. (2022) identificou que independente do grau de severidade da infecção pelo SARS-CoV-2 os indivíduos hospitalizados podem apresentar pior performance de equilíbrio, quando comparados a indivíduos não-hospitalizados. DE SOUSA; GARDEL; LOPES (2022) verificaram que pessoas com COVID-longa tiveram piores escores em escalas de controle postural comparado com indivíduos saudáveis. Indivíduos com COVID longa e hospitalizados podem apresentar sintomas sistêmicos mais evidentes à longo prazo, além de mudanças miopáticas (GUZIK, et al. 2022). Essas alterações podem ser o substrato patológico para piora do controle postural, e essas alterações podem justificar a interpretação equivocada de percepção de verticalidade nesses indivíduos.

Acredita-se que o que um dos fatores que tenha impactado para os resultados desta pesquisa seja o processo de neurotropismo, uma vez que com o intuito de infectar as células humanas o vírus da COVID-19 se une a uma enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2), fazendo com que haja o depósito do material genético viral nas células humanas em diversas regiões do sistema nervoso central, provocando alterações cerebrais agudas e degenerativas à longo prazo (MCCRAY et al., 2007; BILINSKA et al., 2020; LUKIW; POGUE; HILL, 2020).

Alguns estudos verificaram relação entre respostas inflamatórias decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2 para com características neurodegenerativas com o potencial fator para desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (FRONTERA et al. 2022; TAQUET et al. 2021; MARSHALL, 2020). Além disso, os pacientes mais graves e submetidos à internação apresentam uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias na fase aguda, liberando substâncias neurotóxicas, podendo levar à neuroinflamação e posteriormente à neurodegeneração (GREENHALGH; DAVID; BENNETT, 2020; LIU et al. 2020; KEMPURAJ et al. 2017; GLASS et al. 2010).

O processo neurodegenerativo pode alterar a verticalidade à longo prazo (JOSÉ LUVIZUTTO et al., 2020), porém os mecanismos ainda não estão bem estabelecidos. Day et al. (2021) demonstraram percepção de verticalidade alterada em indivíduos com quadro neurodegenerativo, sugerindo que esses indivíduos podem ter a percepção informação graviceptiva anormal pela atividade reduzida do córtex parietal posterior.

Pode-se inferir, também, que a alteração da verticalidade encontrados nesse estudo tenha se dado devido as alterações do sistema nervoso periférico. Diversos autores identificaram que as alterações de equilíbrio e sintomas de tontura em indivíduos com COVID-19 pode se dar por meio de uma alteração na função do sistema vestibular, innervado pelo nervo vestibulococlear, mais susceptível a uma isquemia vascular mediada por hipoxia dessa região, provocando alterações no equilíbrio (MALAYALA et al., 2021; KALIYAPPAN; CHEN; MUTHAIAH, 2022; TAN et al., 2022; FERREIRA et al., 2021; GUZIK et al., 2022), podendo afetar a verticalidade desses indivíduos. Essas alterações podem ser substratos fisiológicos para alterações na percepção de verticalidade desses indivíduos, pois alterações primárias no equilíbrio podem levar à julgamentos sensoriais anormais no sistema visual e proprioceptivo à longo prazo.

As limitações desse estudo são: amostra reduzida de pacientes, podendo ter limitado o poder dos resultados encontrados; além disso alterações visuais ou vestibulares não foram avaliadas por meio de exames objetivos, tais como, exame de fundoscopia,

campimetria, videonistagmografia, além de análise objetiva do controle postural. Também se faz necessário a replicação deste estudo com uma amostra maior de indivíduos positivados para o SARS-CoV-2 e com maior pareamento entre gêneros e idade, porém estes achados já são importantes uma vez que houve a presença de alterações na verticalidade em indivíduos positivados para o SARS-CoV-2 hospitalizados.

No entanto, os achados do presente estudo podem promover importantes informações acerca de aspectos inerentes ao controle postural e que podem ser modificados devido à infecção sistêmica pelo SARS-CoV-2. Estes achados podem fornecer subsídios do estado funcional do paciente com COVID-longa e provocar interesse em realizar pesquisas futuras acerca deste tema, com populações específicas e/ou com uma ampla amostra. As alterações da percepção de vertical visual e háptica nesses indivíduos podem indicar uma piora no controle postural, portanto, sugere-se que indivíduos com queixa de desequilíbrio pós-COVID sejam sistematicamente avaliados com objetivo de determinar a melhor estratégia terapêutica para amenizar esse quadro.

4.2.6 Conclusão

Este estudo detectou alterações na percepção da verticalidade visual e háptica nos indivíduos em COVID-longa que foram hospitalizados comparado aos que não foram hospitalizados.

4.2.7 Referências

APPELT, Pablo Andrei et al. Changes in Electrical Brain Activity and Cognitive Functions Following Mild to Moderate COVID-19: A one-Year Prospective Study After Acute Infection. **Clinical EEG and Neuroscience**, p. 15500594221103834, 2022.

ARRUDA, Gisele et al. Ophthalmic changes in patients with COVID-19: narrative review of studies and case series. **Rev Med (São Paulo)**, v. 101, n. 4, p. 174816, 2022.

AGOSTINI, Livia S. et al. Analysis of Verticality Perception in Older Adults With and Without Acute Stroke in Half-Lying Versus Sitting Positions. **Perceptual and Motor Skills**, p. 00315125221091344, 2022.

AUGUSTINE, Robin et al. Increased complications of COVID-19 in people with cardiovascular disease: Role of the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) dysregulation. **Chemico-biological interactions**, v. 351, p. 109738, 2022.

- BAGGIO, Jussara AO et al. Verticality perceptions associate with postural control and functionality in stroke patients. **PLoS One**, v. 11, n. 3, p. e0150754, 2016.
- BICKERSTAFF, Edwin R. **Exame neurológico na prática médica**. Rio de Janeiro: Atheneu, 1975.
- BILINSKA, Katarzyna et al. Expression of the SARS-CoV-2 entry proteins, ACE2 and TMPRSS2, in cells of the olfactory epithelium: identification of cell types and trends with age. **ACS chemical neuroscience**, v. 11, n. 11, p. 1555-1562, 2020.
- BOHANNON, Richard W. et al. Sit-to-stand test: performance and determinants across the age-span. **Isokinetics and exercise science**, v. 18, n. 4, p. 235-240, 2010.
- BRUCKI, Sonia et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 61, p. 777-781, 2003.
- BRÜSSOW, Harald; TIMMIS, Kenneth. COVID-19: long covid and its societal consequences. **Environmental Microbiology**, v. 23, n. 8, p. 4077-4091, 2021.
- CABRAL, Anna Maria de Lira et al. Alterações auditivas e vestibulares associadas ao uso da mefloquina: uma revisão integrativa. **Audiology-Communication Research**, v. 26, 2021.
- CRUNFLI, Fernanda et al. Morphological, cellular and molecular basis of brain infection in COVID-19 patients. **medRxiv**, p. 2020.10.09.20207464, 2022.
- CROSBY, C. A.; WEHBE, M. A.; MAWR, B. (1994). Hand strength: Normative values. **The Journal of Hand Surgery**, 19(4), 665–670.
- DAY, Brian L. et al. Altered visual and haptic verticality perception in posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease. **The Journal of Physiology**, v. 600, n. 2, p. 373-391, 2022.
- DE SOUZA, Luciane Aparecida Pascucci Sande et al. Visual and haptic verticality misperception and trunk control within 72 h after stroke. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, v. 27, p. 676-681, 2021.
- DE SOUSA, Kennedy Cristian Alves; GARDEL, Damara Guedes; LOPES, Agnaldo José. Postural balance and its association with functionality and quality of life in non-hospitalized patients with post-acute COVID-19 syndrome. **Physiotherapy Research International**, v. 27, n. 4, p. e1967, 2022.
- DIAS, Jonathan Ache et al. Força de preensão palmar: métodos de avaliação e fatores que influenciam a medida. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, v. 12, p. 209-216, 2010.

DIAS, et al. Força de preensão palmar: métodos de avaliação e fatores que influenciam a medida. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, v. 12, n. 3, p. 209-216, 2010.

DIETERICH, Marianne; BRANDT, Thomas. Perception of verticality and vestibular disorders of balance and falls. **Frontiers in neurology**, v. 10, p. 172, 2019

DOS SANTOS, Patty K. et al. The Musculoskeletal Involvement After Mild to Moderate COVID-19 Infection. **Frontiers in Physiology**, p. 510, 2022

ELLUL, Mark A. et al. Neurological associations of COVID-19. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 9, p. 767-783, 2020.

FANCELLO, Virginia et al. SARS-CoV-2 (COVID-19) and audio-vestibular disorders. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, v. 35, p. 20587384211027373, 2021.

FERREIRA, Rubens Jonatha dos Santos et al. Auditory and vestibular symptoms after COVID-19 infection: a preliminary Brazilian report. **Revista CEFAC**, v. 23, 2021.

FRONTERA, Jennifer A. et al. Comparison of serum neurodegenerative biomarkers among hospitalized COVID-19 patients versus non-COVID subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or Alzheimer's dementia. **Alzheimer's & Dementia**, 2022.

GERVASONI, Fabrizio et al. Balance and visual reliance in post-COVID syndrome patients assessed with a robotic system: a multi-sensory integration deficit. **Neurological Sciences**, v. 43, n. 1, p. 85-88, 2022

GIARDINI, Marica et al. Balance performance in patients with post-acute COVID-19 compared to patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and healthy subjects. *International Journal of Rehabilitation Research*. **Internationale Zeitschrift Fur Rehabilitations for schung. Revue Internationale De Recherches De Readaptation**, v. 45, n. 1, p. 47, 2022.

GLASS, Christopher K. et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 918-934, 2010.

GUZIK, Agnieszka et al. Impact of mild COVID-19 on balance function in young adults, a prospective observational study. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 1-8, 2022.

GREENHALGH, Andrew D.; DAVID, Sam; BENNETT, F. Chris. Immune cell regulation of glia during CNS injury and disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 21, n. 3, p. 139-152, 2020.

- HENRY, Mélanie; BAUDRY, Stéphane. Age-related changes in leg proprioception: implications for postural control. **Journal of neurophysiology**, v. 122, n. 2, p. 525-538, 2019.
- HERDMAN, Susan J.; CLENDANIEL, Richard. **Vestibular rehabilitation**. 4ed. Philadelphia: E.A. Davis Company, 2014.
- HUANG, Chaolin et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.
- HU, Katherine et al. Ophthalmic manifestations of coronavirus (COVID-19). In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2022.
- KALIYAPPAN, Kathiravan; CHEN, Yu-Chen; MUTHAIAH, Vijaya Prakash Krishnan. Vestibular Cochlear Manifestations in COVID-19 Cases. **Frontiers in Neurology**, v. 13, 2022.
- KARADAŞ, Ömer; ÖZTÜRK, Bilgin; SONKAYA, Ali Rıza. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. **Neurological Sciences**, v. 41, n. 8, p. 1991-1995, 2020.
- KARNATH, H.-O.; FERBER, S.; DICHGANS, J. The origin of contraversive pushing: evidence for a second graviceptive system in humans. **Neurology**, v. 55, n. 9, p. 1298-1304, 2000.
- KEMPURAJ, Duraisamy et al. Brain and peripheral atypical inflammatory mediators potentiate neuroinflammation and neurodegeneration. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 11, p. 216, 2017.
- LEASURE, Audrey C. et al. Intracerebral hemorrhage in patients with COVID-19: an analysis from the COVID-19 cardiovascular disease registry. **Stroke**, v. 52, n. 7, p. e321-e323, 2021.
- LIU, Kai et al. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. **Journal of Infection**, v. 80, n. 6, p. e14-e18, 2020.
- LIU, Qing Quan et al. Cytokines and their relationship with the severity and prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective cohort study. **BMJ open**, v. 10, n. 11, p. e041471, 2020.
- LUKIW, Walter J.; POGUE, Aileen; HILL, James M. SARS-CoV-2 infectivity and neurological targets in the brain. **Cellular and molecular neurobiology**, p. 1-8, 2020.
- LUVIZUTTO, Gustavo José; DE SOUZA, Luciane Aparecida Pascucci Sande. **Avaliação Neurológica Funcional**. Curitiba: Editora Appris, 2020.
- LUVIZUTTO, Gustavo José et al. Altered visual and proprioceptive spatial perception in

- individuals with Parkinson's disease. **Perceptual and motor skills**, v. 127, n. 1, p. 98-112, 2020.
- MALAYALA, Srikrishna Varun et al. A case series of vestibular symptoms in positive or suspected COVID-19 patients. **Infez Med**, v. 29, n. 1, p. 117-122, 2021.
- MAO, Ling et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA neurology**, v. 77, n. 6, p. 683-690, 2020.
- MARSHALL M. How COVID-19 can damage the brain. **Nature**. 2020 Sep; 585 (7825): 342-343.
- MARSHALL, Michael et al. The four most urgent questions about long COVID. **Nature**, v. 594, n. 7862, p. 168-170, 2021.
- MCCRAY JR, Paul B. et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. **Journal of virology**, v. 81, n. 2, p. 813-821, 2007.
- MUNCIE JR, Herbert L.; SIRMANS, Susan M.; JAMES, Ernest. Dizziness: approach to evaluation and management. **American family physician**, v. 95, n. 3, p. 154-162, 2017.
- NAIR, Maitreyi A. et al. Visual dependence and spatial orientation in benign paroxysmal positional vertigo. **Journal of Vestibular Research**, v. 27, n. 5-6, p. 279-286, 2017.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. **NICE Guidel**, p. 1-35, 2020.
- PAWLITZKI, Elisa et al. Spatial orientation and postural control in patients with Parkinson's disease. **Gait & posture**, v. 60, p. 50-54, 2018.
- PÉRENNOU, D. A. et al. Lateropulsion, pushing and verticality perception in hemisphere stroke: a causal relationship?. **Brain**, v. 131, n. 9, p. 2401-2413, 2008.
- PERGOLIZZI JR, Joseph V. et al. Potential neurological manifestations of COVID-19: a narrative review. **Postgraduate medicine**, v. 134, n. 4, p. 395-405, 2022.
- RODRIGUES, I. D. et al. Fraqueza muscular adquirida na unidade de terapia intensiva: um estudo de coorte. **Rev. Bras. Ciênc. Saúde**, v. 8, n. 24, p. 8-15, 2010.
- ROSENBERG, Michael L.; GIZZI, Martin. Neuro-otologic history. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 33, n. 3, p. 471-482, 2000.
- ROSSI, Andrea P. et al. Intermuscular adipose tissue as a risk factor for mortality and muscle injury in critically ill patients affected by COVID-19. **Frontiers in Physiology**, v. 12, p. 651167, 2021.

- SAEYS, Wim et al. Suppression of the E-effect during the subjective visual and postural vertical test in healthy subjects. **European journal of applied physiology**, v. 109, n. 2, p. 297-305, 2010.
- SALAMANNA, Francesca et al. Post-COVID-19 syndrome: the persistent symptoms at the post-viral stage of the disease. A systematic review of the current data. **Frontiers in medicine**, v. 8, p. 653516, 2021.
- SANTANA, André Vinícius; FONTANA, Andrea Daiane; PITTA, Fabio. Reabilitação pulmonar pós-COVID-19. **Jornal brasileiro de Pneumologia**, v. 47, 2021.
- SARUBBO, Fiorella et al. Neurological consequences of COVID-19 and brain related pathogenic mechanisms: A new challenge for neuroscience. **Brain, Behavior, & Immunity-Health**, v. 19, p. 100399, 2022.
- SILVA, Rodrigo Marcel Valentim da; SOUSA, Angelica Vieira Cavalcanti de. Fase crônica da COVID-19: desafios do fisioterapeuta diante das disfunções musculoesqueléticas. **Fisioterapia em Movimento**, v. 33, 2020.
- TAN, Mehmet et al. Effects of Covid-19 on the audio-vestibular system. **American Journal of Otolaryngology**, v. 43, n. 1, p. 103173, 2022.
- TAQUET, Maxime et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. **PLoS medicine**, v. 18, n. 9, p. e1003773, 2021.
- TROTT, Mike; DRISCOLL, Robin; PARDHAN, Shahina. The prevalence of sensory changes in post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in medicine**, v. 9, p. 980253, 2022.
- VENKATARAMANI, Varun; WINKLER, Frank. Cognitive Deficits in Long Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 19, p. 1813-1815, 2022.
- VILLA, Davide et al. Subclinical myopathic changes in COVID-19. **Neurological Sciences**, v. 42, n. 10, p. 3973-3979, 2021.
- VIOLA, Pasquale et al. Tinnitus and equilibrium disorders in COVID-19 patients: preliminary results. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 278, n. 10, p. 3725-3730, 2021.
- YILDIZ, Aysegul Mavi et al. SD-OCT assessment of macular and optic nerve alterations in patients recovered from COVID-19. **Canadian Journal of Ophthalmology**, v. 57, n. 2, p. 75-81, 2022.
- YUGAR-TOLEDO, Juan Carlos et al. Posicionamento brasileiro sobre hipertensão

arterial resistente–2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, p. 576-596, 2020).

ZAPPAROLI, Marcio; KLEIN, Fernando; MOREIRA, Hamilton. Avaliação da acuidade visual Snellen. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 72, p.738-788, 2009.
ŻYCHOWSKA, Magdalena et al. COVID-19 and Postural Control—A Stabilographic Study Using Rambling-Trembling Decomposition Method. **Medicina**, v. 58, n. 2, p. 305, 2022.

ZWERGAL, A. et al. A bucket of static vestibular function. **Neurology**, v. 72, n. 19, p. 1689-1692, 2009.

5 CONCLUSÃO

Essa dissertação demonstrou a importância da neuromodulação em doenças autoimunes do sistema nervoso e da percepção da verticalidade em lesão imunomediada após covid-19, ressaltando a necessidade de mais estudos sobre intervenções fisioterapêuticas com ênfase em desfechos associados ao público estudado.

Foi avaliado a interação entre neuromodulação via ETCC em córtex motor primário associada a exercícios aeróbicos e de resistência no desfecho de marcha e encontrado melhora a nível de comprimento de passada, de acordo com a metanálise feita. Além disso, foi estudado a percepção de verticalidade em indivíduos após COVID-19, na qual foi encontrado alterações em subjetiva vertical visual e háptica nos indivíduos que foram hospitalizados em relação aos que não foram hospitalizados. Os achados indicam que pode haver alteração entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e verticalidade.

ANEXO 1
FICHA AVALIAÇÃO DE PERCEÇÃO DA VERTICALIDADE EM LESÃO
IMUNOMEDIADA PÓS-COVID-19

Paciente: _____ Início de sintomas: _____ Data da internação: _____

Idade: _____ Sexo: () M () F

Escolaridade: _____

Sintomas atuais (momento da coleta): _____

Comorbidades

() Doença Cardiovascular/Incluir hipertensão

() Diabetes

() Doença Hepática

() Doença Neurológica

() Doença renal

() Doença Pulmonar Crônica

() Neoplasias

() Imunodeficiências (incluir HIV)

() outras doenças hematológicas (no sangue)

() Outras

Especifique

Positivo para Influenza? () Sim () Não

Positivo para Outros vírus

Respiratórios? () Sim () Não

Vacinação: _____/Nº doses: _____

Investigação Laboratorial

Realizado Coleta Laboratorial? () Sim

() Não

() Swab Rayon Combinado

() Aspirado

() Lavado

() Outros Exames Coletados:

Análise Funcional:

Teste de Sentar e Levantar (TSL):

Dinamometria (mão dominante):

Avaliação Sensorial:

Teste agulha nas mãos (dolorosa):

Teste pincel nas mãos (tátil):

Avaliação Vestibular – HINTS:

Head Impulse Test: () Positivo ()

Negativo Olho E () Olho D ()

Nistagmo: () Positivo ()

Negativo Olho E () Olho

D ()

Test of Skew: () Positivo ()

Negativo Olho E () Olho

D ()

TESTE DO BALDE (Subjetiva vertical visual)

1 SVV (direita): _____ real
 _____ absoluta

2 SVV (esquerda): _____ real
 _____ absoluta

3 SVV (direita): _____ real
 _____ absoluta

4 SVV (esquerda): _____ real
 _____ absoluta

5 SVV (direita): _____ real
 _____ absoluta

6 SVV (esquerda): _____ real
 _____ absoluta

TESTE DA CAIXA (Subjetiva vertical háptica):

1 SVH (direita): _____ real
 _____ absoluta

2 SVH (esquerda): _____ real
 _____ absoluta

3 SVH (direita): _____ real
 _____ absoluta

4 SVH (esquerda): _____ real
 _____ absoluta

5 SVH (direita): _____ real
 _____ absoluta

6 SVH (esquerda): _____ real
_____ absoluta

ANEXO 2
ESCALA DE ACUIDADE VISUAL SNELLEN

E	1	20/200
F P	2	20/100
T O Z	3	20/70
L P E D	4	20/50
P E C F D	5	20/40
E D F C Z P	6	20/30
F E L O P Z D	7	20/25
D E F P O T E C	8	20/20
L E F O D P C T	9	
F D P L T C E O	10	
P E Z O L C F T D	11	