UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

Tradução, adaptação transcultural e validação da escala global de avaliação das incapacidades na neuropatia motora multifocal

Paulo Sérgio Rosa Moreira

Ribeirão Preto
2018

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

Tradução, adaptação transcultural e validação da escala global de avaliação das incapacidades na neuropatia motora multifocal

Dissertação apresentada ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Neurologia e Neurociências Clínicas.

Mestrado Profissional em Neurologia e Neurociências clínicas

Orientado(a): Paulo Sérgio Rosa Moreira

Orientador(a): Prof. Dr. Amilton Antunes Barreira

Ribeirão Preto
2018

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Moreira, Paulo Sérgio Rosa
Tradução, adaptação transcultural e validação da escala global de avaliação das incapacidades na neuropatia motora multifocal. Ribeirão Preto, 2018.
72p.; 30cm.

Dissertação de Mestrado Profissional, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurologia/Neurociências.
Orientador: Antunes Barreira, Amilton

1. Neuropatia motora multifocal 2. MMN-RODS© 3. Adaptação transcultural 4. Validação

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do aluno: Paulo Sérgio Rosa Moreira
Título do trabalho: Tradução, adaptação transcultural e validação da escala global de avaliação das incapacidades na neuropatia motora multifocal

Dissertação apresentada ao departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Neurologia e Neurociências Clínicas.

Mestrado Profissional em Neurologia e Neurociências Clínicas
Orientador(a): Prof. Dr. Amilton Antunes Barreira

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura:_____

Dedicatória

A **Deus**, por ser a fonte de toda a sabedoria.

Aos meus pais, **Jaine e Walmira**, por plantarem em mim grandes sonhos e ao meu irmão e minha irmã, **Sérgio** e **Cejane**, por cultivarem comigo esses sonhos.

À vovó **Ambrozina** e ao vovô **Caxuxa**, pelo cuidado e inspiração.

À minha linda, **Carolina**, dedicada esposa e cientista por natureza, por ser minha companheira para a vida, e à minha família estendida, **Aparecido, Bárbara, Rodolfo**, **Amanda** e **Hugo**, por todo o apoio.

Aos **amigos da residência médica**, em especial **Carol, Emília e João**, por tornarem a caminhada mais feliz.

A todos os **pacientes**, pela confiança depositada na esperança de um futuro melhor.

Agradecimento Especial

Ao meu orientador, professor doutor Amilton Antunes Barreira, e à professora doutora Cláudia Ferreira da Rosa Sobreira, por acreditarem em mim e insistirem no meu sucesso.

Agradecimentos

Aos colegas e preceptores da residência médica, por todo o apoio e companheirismo.

Aos doutores Mike Linacre, Benjamin Arnold e Catharina Faber por dedicarem seu precioso tempo a esse trabalho, e compartilharem seu conhecimento de forma tão altruísta.

A todos os funcionários do HC-FMRP/USP, que colaboraram para a realização desse trabalho.

Ao programa de Mestrado Profissional em Neurologia e Neurociências Clínicas pelo apoio.

"...a sabedoria que vem do alto é antes de tudo pura; depois, pacífica, amável, compreensiva, cheia de misericórdia e de bons frutos, imparcial e sincera". Tiago 3:17

RESUMO

Moreira, P. S. R. Tradução, adaptação transcultural e validação da escala global de avaliação das incapacidades na neuropatia motora multifocal. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, 2018.

A escala global de incapacidades na neuropatia motora multifocal (MMN-RODS©) foi construída pelo modelo de Rasch e mede o grau de incapacidade funcional de pacientes com neuropatia motora multifocal (NMM). Para uso em pacientes com diagnóstico de NMM no Brasil, realizamos a adaptação transcultural da escala MMN-RODS© para o português. Essa adaptação incluiu a realização de traduções independentes, síntese, tradução reversa, comparação com a escala original, em inglês, pré-teste em voluntários saudáveis ou com doença neuromuscular, excluindo-se a NMM, e revisão. A análise de validade indicou equivalência conceitual e semântica com a escala original. Treze pacientes com diagnóstico de NMM foram selecionados para avaliação adicional e responderam à escala MMN-RODS© adaptada ao português, ao questionário de qualidade de vida da organização mundial da saúde (WHOQOL-*bref*) e tiveram sua força avaliada por um médico neurologista, mediante o escore do somatório do *Medical Research Concil* (MRC). A confiabilidade da escala MMN-RODS© adaptada foi analisada através da consistência interna (coeficiente alfa de Cronbach = 0,967) e da reprodutibilidade pelo coeficiente de correlação intraclasse (CCI = 0,833 $p<0,01$) e por medidas teste-reteste ($r = 0,731$ $p<0,05$). A avaliação pelo método Rasch não produziu medidas psicométricas estáveis, devido ao limitado tamanho da amostra. Análise da validade de construto demonstrou uma correlação positiva com o escore do somatório do MRC (correlação de Spearman r = 0,849) mas não com o WHOQOL-*bref* (r = -0,261, p = 0,467). A escala MMN-RODS© adaptada ao português do Brasil mostrou-se uma ferramenta de fácil compreensão e que apresentou, conforme as análises realizadas, semelhança com o instrumento original. Embora não tenha apresentado correlação com a escala de qualidade de vida, a escala demonstrou adequada validade de construto ao correlacionar-se com o grau de força muscular.

Palavras-chave: neuropatia motora multifocal, MMN-RODS©, adaptação transcultural, método Rasch.

ABSTRACT

Moreira, P. S. R. Translation, cultural adaptation and validation of the Rasch-built overall disability scale for multifocal motor neuropathy. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, 2018.

The Rasch-built overall disability scale for multifocal motor neuropathy (MMN-RODS©) was constructed using the Rasch model and measures the degree of disability in patients with multifocal motor neuropathy (MMN). To be able to use this scale in patients with MMN living in Brazil, we performed the cross-cultural adaptation to the Portuguese language spoken in Brazil. Cross-cultural adaptation included independent translations, synthesis, back-translations, comparison with the original scale, in English, pre-testing in healthy volunteers or patients with neuromuscular diseases, except MMN) and committee review. Validity studies indicated conceptual and semantic equivalence of the scales. Thirteen patients with MMN were selected to additional evaluation and responded to the Portuguese version of the scale, to the World Health Organization Quality of Life abbreviated scale (WHOQOL-bref) and had their strength measured by a neurologist using the Medical Research Council (MRC) sumscore. Reliability was assessed by the internal consistency (Cronbach's alfa = 0,967) and by reproducibility studies using the intraclass correlation coefficient (ICC = 0,833 $p<0,01$) and test-retest assessment ($r = 0,731$ $p<0,05$). Rasch analysis did not produce stable psychometric measures, due to the limited sample size. Construct validity showed positive correlation with the MRC-sumscore (Spearman's $r = 0,849$) but not with the WHOQOL-bref ($r = -0,261$ $p = 0,467$). The MMN-RODS© adapted to Brazilian Portuguese was considered easy to understand and showed resemblance with the original instrument. Although it did not correlate with the quality of life, the scale showed adequate construct validity by correlating to strength.

Keywords: Multifocal Motor Neuropathy, Rasch method, cross-cultural adaptation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Escala Global de Avaliação das Incapacidades na NMM construída pelo método Rasch	38
Figura 2 -	Bloqueio de condução motor do nervo Mediano. Paciente 1	40
Figura 3 -	Bloqueio de condução seguido pela técnica de *Inching*. Paciente 3	40
Figura 4 -	Medidas empíricas de itens e categorias da escala RODS-NMM	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Critérios clínicos para o diagnóstico de neuropatia motora multifocal (NMM)	14
Tabela 2 –	Critérios eletrofisiológicos para o diagnóstico de Bloqueio de Condução	15
Tabela 3 –	Critérios de suporte para o diagnóstico de neuropatia motora multifocal (NMM)	16
Tabela 4 –	Categorias diagnósticas da neuropatia motora multifocal (NMM)	16
Tabela 5 –	Escala de força do *Medical Research Council* (MRC)	20
Tabela 6 –	Escala de Rankin modificada	21
Tabela 7 –	Aplicação das escalas RODS-NMM, escore do somatório do MRC e WHOQOL-*bref*	42
Tabela 8 –	Distribuição dos itens da escala RODS-NMM	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAEM	*American Academy of Electrodiagnostic Medicine*
AMAN	Neuropatia motora axonal aguda
AVC	Acidente vascular cerebral
Caspr-2	Proteína associada à contactina 2
CCI	Coeficiente de correlação intraclasse
cm	Centímetro
CPK	Creatinofosfoquinase
EFNS	*European Federation of Neurological Societies*
EFNS/PNS	*European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society*
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática, ou *enzyme-linked immunosorbent assay*
ex	Exemplo
g	Grama
RODS – MNN	Escala global de avaliação das incapacidades na neuropatia motora multifocal construída pelo método Rasch
HC – FMRP/USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
IgH	Imunoglobulina humana
IgIV	Imunoglobulina intra venosa
IgM	Imunoglobulina M
kg	Quilograma
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MMN-RODS©	*Rasch-built Overall Disability Scale for Multifocal Motor Neuropathy*
MRC	*Medical Research Council*
ms	Milissegundos
mV	Milivolt
n°	Número
NMM	Neuropatia motora multifocal
Nr-CAM	Molécula de adesão celular neuronal
NS	Não significativo

PAMC	Potencial de ação muscular composto
PAUM	Potenciais de ação de unidade motora
PIDC	Polirradiculopatia inflamatória desmielinizante crônica
RNM	Ressonância nuclear magnética
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
TAG-1	Glicoproteína axonal transitória 1
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UI	Unidades internacionais
WHOQOL-*bref*	Instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida da organização mundial da saúde
μm^2	Micrômetro quadrado
β	Beta

LISTA DE SÍMBOLOS

Na^+	Íon sódio
K^+	Íon potássio
%	Porcentagem
>	Maior
ρ	Coeficiente de correlação de Spearman

SUMÁRIO

Resumo..... i
Abstract..... ii
Lista de figuras..... iii
Lista de tabelas..... iv
Lista de abreviaturas e siglas..... v
Lista de símbolos..... vii

1. INTRODUÇÃO..... 1

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... 4
2.1 Neuropatia motora multifocal..... 5
2.1.1 Epidemiologia da neuropatia motora multifocal..... 5
2.1.2 Fisiopatologia da NMM..... 6
2.1.2.1 A condução normal nos axônios mielinizados..... 6
2.1.3 Alterações nodais e paranodais na NMM..... 7
2.1.3.1 Alterações patológicas e imunopatologia..... 8
2.1.4 Características clínicas da NMM..... 9
2.1.5 Características eletrofisiológicas..... 10
2.1.6 Exames complementares adicionais. 12
2.1.7 Critérios diagnósticos da NMM..... 13
2.1.8 Tratamento..... 16
2.2 O uso de escalas de acompanhamento..... 17
2.2.1 Psicometria..... 22
2.2.2 Métodos psicométricos tradicionais e a teoria clássica do teste..... 22
2.2.3 Novos métodos psicométricos..... 23
2.2.4 O modelo Rasch..... 23
2.2.5 A adaptação transcultural de escalas..... 24

3. OBJETIVO..... 26

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS..... 28
4.1 Desenho do estudo..... 29
4.2 Parte I: Tradução e adaptação transcultural da escala MMN-RODS©..... 29
4.2.1 Primeira etapa: traduções iniciais..... 29
4.2.2 Segunda etapa: versão reconciliada..... 29
4.2.3 Terceira etapa: tradução reversa para o Inglês..... 29
4.2.4 Quarta etapa: revisão das traduções..... 30
4.2.5 Quinta etapa: pré-teste e validação semântica..... 30
4.3 Parte II: Avaliação quantitativa da equivalência entre as escalas..... 30
4.3.1 Casuística..... 30
4.3.2 Critérios de inclusão..... 31
4.3.3 Critérios de exclusão..... 31
4.3.4 Avaliação das propriedades psicométricas da escala adaptada..... 32
4.3.5 Análise estatística..... 32

5. RESULTADOS 34
5.1 Tradução e adaptação transcultural da escala..... 35
5.1.1 Traduções independentes..... 35
5.1.2 Síntese..... 35
5.1.3 Tradução reversa..... 36
5.1.4 Revisão..... 36
5.1.5 Validação semântica - pré-teste..... 37
5.1.6 Formatação visual da escala e finalização da validação semântica..... 37
5.2 Validação quantitativa – equivalência de mensuração..... 38
5.2.1 Coleta de dados..... 39
5.2.1.1 Características eletrofisiológicas..... 39
5.2.2 Aplicação da escala adaptada aos pacientes com diagnóstico de NMM..... 41
5.2.3 Análise da confiabilidade: consistência interna e reprodutibilidade..... 43
5.2.4 Análise Rasch inicial..... 43

6. DISCUSSÃO..... 46
6.1 Tradução e validação semântica..... 47
6.2 Análise Psicométrica da escala adaptada..... 47

7. CONCLUSÃO..... 49

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 51

APÊNDICES 61

ANEXOS..... 70

1. Introdução

Em 1986, Roth et al. (1986) publicaram o interessante caso de um paciente de 47 anos que apresentava cãibras e fraqueza lentamente progressiva, que se iniciou na mão direita e se estendeu para os quatro membros, sempre com predomínio distal. Nesse artigo os autores descreveram a presença de bloqueios de condução persistente em nervos motores e destacaram a ausência de comprometimento sensitivo tanto clínico quanto neurofisiológico. Tais achados diferenciavam o caso da doença do neurônio motor e dos casos de neuropatia sensitivo-motora multifocal com bloqueios de condução, descritos por Lewis et. al (1982) e publicados em 1977 e 1982. Não houve terapia específica, e o paciente apresentou-se restrito à cadeira de rodas 14 anos após o início dos sintomas.

Outros autores, a exemplo de Parry e Clarke (1988), descreveram casos de neuropatia, à época classificadas como desmielinizantes, que se confundiam com a doença do neurônio motor. Entretanto, o termo neuropatia motora multifocal foi utilizado primeiramente por Pestronk et al. (1988) para descrever o caso de dois pacientes com fraqueza assimétrica, de início distal nos membros superiores e que, apesar de inicialmente diagnosticados com doença do neurônio motor, apresentavam características clínicas distintas desta (por exemplo, a presença de bloqueios de condução persistentes em nervos motores). Dois pontos se destacam no artigo de Pestronk et al. (1988): a presença de anticorpos IgM que reagiam ao gangliosídeo GM1 e a melhora clínica ao tratamento com ciclofosfamida, após falha de resposta ao uso de prednisona e à plasmaférese.

Desde então, diversos autores escreveram sobre a resposta clínica da neuropatia motora multifocal ao tratamento com imunoglobulina (CHARLES et al., 1992; KAJI; SHIBASAKI; KIMURA, 1992; KERMODE et al., 1992; CHAUDHRY et al., 1993; NOBILE-ORAZIO et al., 1993). Em 2005, foi publicada uma revisão sistemática (VAN SHAIK et al., 2005) que incluiu quatro estudos randomizados controlados, com um total de 34 pacientes, que demonstrou efeito benéfico na melhora da força, mas falhou em demonstrar diferença significativa de incapacidade entre os pacientes que receberam imunoglobulina e os que receberam placebo. Nesses estudos, três escalas de incapacidade foram utilizadas: a escala modificada de Norris (AZULAY, 1994), a escala modificada de Rankin (VAN DEN BERG, 1995) e uma escala de autoavaliação para atividades da vida diária, que variava de 0 a 5 (incapaz) e cujos itens eram escolhidos pelo paciente e pelo examinador (LÉGER, 2001). Uma das possíveis razões para a diferença dos resultados, apontada pela revisão, foi que as escalas utilizadas não eram confiáveis e nem desenhadas para uso em pacientes com NMM e, portanto, insensíveis a mudanças.

Como forma de superar a dificuldade na confiabilidade das escalas, Vanhoutte et al. (2015a) defendem o uso de escalas construídas com base em métodos modernos de estatística, e publicaram uma escala de avaliação de incapacidades com intervalos regulares, específica para uso em NMM e construída a partir do método Rasch. O resultado foi a construção da escala MMN-RODS© (*Rasch-built Overall Disability Scale for Multifocal Motor Neuropathy*), que demonstrou superar as limitações de escalas ordinais tradicionais, mas com a ressalva da necessidade de novos estudos clínicos para melhorar a capacidade de resposta da escala.

O desenvolvimento da escala MMN-RODS© forneceu um instrumento específico para captar limitações das atividades diárias em pacientes com NMM e que preenche todas as expectativas do modelo Rasch, com escores de validade e confiabilidade aceitáveis (VANHOUTTE et al. 2015a). Os itens originais da escala MMN-RODS© foram desenvolvidos em inglês, o que limita sua aplicação no Brasil. Ao invés de desenvolver uma nova ferramenta em português, é mais proveitoso traduzir e adaptar a escala original para uso no Brasil, porque isso possibilita a comparação de medidas de desempenho entre grupos culturais diferentes, utilizando um mesmo instrumento, e aumenta a possibilidade de avaliações e a amostra disponível para estudos clínicos (EREMENCO; CELLA; ARNOLD, 2005). Em uma doença rara como a NMM, tais vantagens se tornam imprescindíveis. Entretanto, para que os resultados obtidos em ambientes culturais diferentes possam ser comparados, é necessário que haja equivalência semântica e equivalência de medida entre as escalas original e traduzida. Reconhecendo que não é possível obter equivalência completa, algumas regras foram publicadas na tentativa de padronizar a adaptação transcultural de escalas e minimizar os vieses decorrentes de traduções (EREMENCO; CELLA; ARNOLD, 2005).

O presente trabalho realizou a tradução e adaptação da escala MMN-RODS© conforme regras disponíveis na literatura, e fornece uma ferramenta adicional para avaliação de pacientes e para uso em estudos clínicos no Brasil.

2. Revisão Bibliográfica

2.1 Neuropatia motora multifocal

A neuropatia motora multifocal é uma doença rara, de base provavelmente inflamatória que cursa com fraqueza assimétrica de evolução crônica e acomete principalmente os membros superiores (NOBILE-ORAZIO et al., 2005; VAN SCHAIK et al., 2011, VLAM et al., 2012). As primeiras descrições da NMM ocorreram na década de 1980 por Parry et al. (1988), Pestronk et al. (1988), e Roth et al. (1986), que ressaltaram os principais aspectos da doença: sua semelhança com a doença do neurônio motor, a detecção de bloqueios de condução e anticorpos anti-GM1 e a melhora clínica com terapia imune.

2.1.1 Epidemiologia da neuropatia motora multifocal

A prevalência da NMM é relatada entre 0,29/100.000 habitantes, no Japão (MYIASHIRO et al., 2014), 0,56/100.000 na Holanda (CATS et al., 2010), 0,6/100.000 no Reino Unido (MAHDI-ROGERS; HUGHES, 2014) e 1/100.000 habitantes, nos Estados Unidos (CHAUDHRY; SWASH, 2006).

A idade média do início dos sintomas é de 43,1 anos, no Reino Unido (MAHDI-ROGERS; HUGHES, 2014) e 80% dos casos se iniciam entre 20 e 50 anos de idade, com incidência maior no sexo masculino, na proporção de 2,6:1 (NOBILE-ORAZIO, 2001). Na presente revisão, foram encontrados 3 relatos de caso de NMM em crianças, com diagnóstico aos 6, 8 e 12 anos de idade (MORONI et al., 2006; ISHIGAKI et al., 2016; RAMDAS et al., 2013). Um estudo realizado no Brasil encontrou, 29 casos de NMM na região de Ribeirão Preto, entre 1990 e 2015, sendo 62% do sexo masculino com média de idade de 42,7 anos no início dos sintomas (LOURENÇO, P. M., 2016).

Fraqueza nos membros é universal nos pacientes com NMM, assimétrica em 94%, de predomínio distal em 87% e de predomínio nos membros superiores em 79% dos casos. Fasciculações foram encontradas em 58% dos pacientes e comprometimento sensitivo mínimo em 20%. Setenta e dois por cento dos pacientes apresentam reflexos reduzidos ou abolidos, enquanto 20% apresentam reflexos normais e os 8% restantes apresentam reflexos vivos (NOBILE-ORAZIO, 2001).

Taylor et al. (2000) publicaram um interessante estudo descrevendo a história natural da doença em 46 pacientes com diagnóstico de NMM. Nessa amostra, não houve melhora espontânea sem tratamento e todos os pacientes, mesmo os que responderam clinicamente ao tratamento intensivo, apresentaram uma tendência de piora ao longo dos anos. Dentre a amostra inicial, 32 pacientes mantiveram seguimento e desses, 30 mantiveram-se ativos em sua profissão habitual nos 2 anos seguintes à avaliação inicial.

2.1.2 Fisiopatologia da NMM

2.1.2.1 A condução normal nos axônios mielinizados

Os axônios motores, e todos os axônios mielinizados, consistem de uma série de nós de Ranvier que se intercalam com as regiões internodais. Nas regiões internodais, as células de Schwann circundam o axônio, formando a bainha de mielina. A região internodal pode ser subdividida nas regiões paranodal, mais próxima ao nó de Ranvier, justaparanodal e internodal propriamente dita (FRANSSEN; STRAVER, 2013).

A membrana axonal contém diversos tipos de canais iônicos dependentes de voltagem, incluindo canais de sódio de corrente persistente e transitória, cinco tipos de canais de potássio e canais de cátions ativados por hiperpolarização, além da bomba de sódio/potássio e de receptores de glutamato. Esses canais se encontram ao longo de todo o axolema, mas em diferentes concentrações nas diferentes porções do axônio. Na região nodal, existe uma alta densidade de canais de sódio (1000 – 2000/μm^2) e canais lentos de potássio. Comparativamente, a região internodal tem uma densidade menor que 25 canais de sódio por μm^2. Essa diferente densidade de canais com características próprias e sua organização ao longo das porções do axônio é indispensável para a condução saltatória, rápida e eficaz, do potencial de ação. (FRANSSEN; STRAVER, 2013).

A despolarização é uma mudança no potencial de repouso da membrana em direção a valores mais positivos. Em um nó ativo, o potencial de ação é iniciado pela despolarização, que resulta na abertura dos canais de sódio transientes e no consequente influxo de íons Na+. Esses canais permanecem abertos por cerca de 1 ms durante a despolarização e se inativam novamente. A partir de então, ocorre a despolarização sequencial do restante da membrana axonal, causada pela entrada de íons na região nodal, sem que haja real fluxo de íons através do restante do axolema até o próximo nó de Ranvier. Essa corrente é chamada de corrente de condução ou capacitiva. Quando a corrente de condução é suficiente para excitar o próximo nó de Ranvier acima do limiar de ação, ocorre a abertura dos canais de sódio e nova corrente iônica é deflagrada. A relação entre a corrente de condução disponível e a necessária para a excitação do nó é conhecida como fator de segurança. Em axônios normais, o fator de segurança encontra-se entre 5 e 7. Ou seja, a corrente de condução disponível é mais que suficiente para que haja a excitação do nó de Ranvier, mesmo em condições desfavoráveis (por exemplo: aumento ou redução da temperatura e esforço repetitivo). Em um axônio comprometido, o fator de segurança é menor, mas enquanto este for maior que 1, ocorre a transmissão do impulso (entretanto, com redução da velocidade de condução). Caso o fator de segurança seja reduzido a um valor menor que 1, ocorre bloqueio de condução (FRANSSEN; STRAVER, 2013).

Os canais iônicos estão aderidos ao citoesqueleto axonal por diferentes tipos de estruturas. Na região nodal, por exemplo, os canais de sódio são ancorados à espectrina do citoesqueleto axonal pela anquirina-G. Esses mesmos canais são ancorados também aos microvilos da célula de Schwann pela neurofascina-186 e pela molécula de adesão celular neuronal (Nr-CAM). De forma similar, os canais de potássio da região justaparanodal são ancorados pela proteína associada à contactina 2 (Caspr-2) e pela glicoproteína axonal transitória 1 (TAG-1). A interação entre a TAG-1 do axolema e a Caspr e TAG-1 da célula de Schwann são indispensáveis para o agrupamento justaparanodal dos canais de potássio (POLIAK et al., 2003). Além dessas estruturas, os gangliosídeos são essenciais para a integridade das junções e dos canais de sódio.

Biomoléculas que contém um ou mais resíduos de carboidrato ligados a uma porção lipídica são chamadas de glicolipídios. Os glicolipídios que contém ceramida ou esfingoide como porção lipídica são chamados de glicoesfingolipídios. Esses são classificados de acordo com a sua porção de carboidrato em diferentes séries (p. ex: gânglio, isogânglio, lacto, neolacto, globo e outros). Os glicoesfingolipídios acídicos que contém um ou mais ácidos siálicos como sua porção de carboidrato são chamados de gangliosídeos. Até 2004, 188 gangliosídeos haviam sido identificados em tecidos de vertebrados. Dentre as diferentes funções dos gangliosídeos, encontra-se a de organização estrutural dos canais iônicos no axônio. Em camundongos com ausência de GM-1 e GD1a, as alças paranodais não se fixam ao axolema, os canais de sódio são destruídos e os canais de potássio (justaparanodais) são deslocados para a região paranodal (SCHNAAR, 2014).

2.1.3 Alterações nodais e paranodais na NMM

As principais causas de redução do fator de segurança são desmielinização, lesão ou disfunção dos canais iônicos nodais e despolarização ou hiperpolarização da região nodal. Não está claro ainda se o bloqueio de condução e reduções focais da velocidade de condução na NMM estão associadas a desmielinização da região paranodal, desmielinização segmentar, mudanças no potencial de repouso ou disfunção dos canais iônicos no nó de Ranvier (FRANSSEN; STRAVER, 2013).

A lesão direta dos canais de sódio nodais ou a inativação destes por despolarização persistente da região nodal gera perda da corrente iônica, o que pode acarretar bloqueio de condução. Quando há hiperpolarização do nó, aumenta a demanda por corrente de condução necessária para acarretar ativação dos canais de Na^+, reduzindo-se assim o fator de segurança. A ocorrência de hiperpolarização do axônio distal ao local do bloqueio de condução foi

encontrada por Kiernan et al. (2002), e suporta a teoria de bloqueio de condução funcional. Esses autores sugeriram que a hiperpolarização distal fosse consequência de despolarização focal no local do bloqueio de condução, causada por alteração da condutância de K+ na região nodal. Essa despolarização também acarretaria acúmulo de sódio dentro do axônio, seguida por acúmulo de cálcio intracelular e degeneração axonal.

Na hipótese de desmielinização focal da região paranodal, isso acarretaria perda da corrente de condução na região próxima ao nó a ser ativado, reduzindo também o fator de segurança e podendo ocasionar bloqueio de condução (FRANSSEN; STRAVER, 2014).

2.1.3.1 Alterações patológicas e imunopatologia

As bases patológicas da NMM não são completamente conhecidas. O conceito mais amplamente difundido é de que haja desmielinização focal, mas isso nunca foi demonstrado de forma convincente em estudos patológicos e é controversa a descrição de desmielinização fora dos sítios de bloqueio de condução.

Taylor et al. (2004) publicaram um estudo em que foram realizadas biópsias fasciculares de 8 nervos em 7 pacientes com quadro clínico típico de NMM. Desses, dois nervos apresentaram infiltrado inflamatório epineural perivascular. Nenhum dos casos apresentou sinais de desmielinização ou formação em bulbo de cebola. As alterações mais frequentes, encontradas em 7 dos 8 nervos avaliados, incluíram degeneração e perda multifocal de fibras, alteração da distribuição normal do tamanho das fibras, com predomínio de perda das fibras mais espessas, aumento da frequência de fibras remielinizadas e agrupamentos de fibras em regeneração. Tais achados foram considerados sugestivos de que um ataque direto contra os componentes do axolema do nó de Ranvier seria responsável pelo bloqueio de condução, desmielinização paranodal transitória e degeneração e regeneração axonal.

O achado de altos títulos de anticorpos reagentes ao GM1, já nas descrições iniciais da NMM e a resposta clínica a terapias imunomoduladoras ou imunossupressoras (PESTRONK et al., 1988) favorecem a hipótese de que a NMM é uma doença imunomediada. A produção de IgM anti-GM1 em pacientes com NMM ajuda a entender em parte a fisiopatologia desta doença.

A presença de anticorpos anti-GM1 em pacientes com NMM tem frequência variável em diferentes estudos. Uma metanálise publicada por van Schaik et al. (1995) encontrou 38 estudos que avaliaram a presença de anti-GM1 em pacientes com NMM. Destes, a frequência de IgM anti-GM1 variou entre 0 e 100%. Um ponto de corte do título de anti-GM1 em 1/1600 resultou em sensibilidade de 45,5% e especificidade de 93,3%. Em comparação, os mesmos

títulos foram encontrados nas frequências de 3% em pacientes com síndrome de Guillain-Barré (SGB), 6,5% em pacientes com polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC) e 6,8% nos pacientes com esclerose lateral amiotrófica. Essa revisão sistemática concluiu que a pesquisa de anti-GM1 é um teste diagnóstico útil na NMM, dependendo do método utilizado. Os autores recomendam a não utilização de detergentes e a não incubação do soro ao longo da noite, para realização do ELISA (ensaio de imunoabsorção enzimática, ou *enzyme-linked immunosorbent assay*).

Apesar dessa relação entre anticorpos anti-GM1 e NMM, a patogenicidade desses anticorpos ainda não está clara, e há conflito de resultados entre diferentes estudos (FELDMAN et al, 2001; ARASAKI et al, 1993; SANTORO et al, 1992; UNCINI et al, 1993; HARVEY et al, 1995; SUZUKI et al, 2007; VAN SORGE et al, 2007; HARSCHNITZ et al., 2014).

2.1.4 Características clínicas da NMM

A neuropatia motora multifocal em geral se apresenta como fraqueza assimétrica nos membros, frequentemente acometendo territórios de nervos individuais. Em um estudo sobre a história natural da NMM com 46 pacientes, 32 (69,5%) apresentavam fraqueza nos músculos intrínsecos da mão na primeira avaliação, 4 (8,6%) apresentavam fraqueza da extensão do punho, 2 (4,3%) apresentavam fraqueza do bíceps, 3 (6,5%) apresentavam fraqueza dos músculos distais da perna, 4 (8,6%) apresentavam fraqueza distal simétrica e apenas 1 (2,1%) apresentava fraqueza proximal e distal. Dos 46 casos, 43 (93,4%) apresentaram fraqueza se iniciando abaixo do cotovelo ou abaixo do joelho (TAYLOR et al., 2000). Oitenta por cento dos pacientes apresentavam mais de 1 ano de evolução dos sintomas, no momento da avaliação inicial.

A fraqueza tende a evoluir de forma lenta e progressiva e causa incapacidade gradual na maioria dos pacientes (Terenghi; Meucci; Nobile-Orazio, 2003). Em uma outra série com 47 pacientes, (SLEE; SELVAN; DONAGHY, 2007), sítios comuns de fraqueza no início da doença foram extensores dos dedos ou do punho (29,7%) e flexores dos dedos (21,3%). Fraqueza significativa sem atrofia foi achada em 66% dos pacientes, e 53% apresentaram graus diferentes de fraqueza em músculos inervados pelo mesmo nervo, em especial com acometimento mais grave dos extensores do terceiro ou quarto dedos em relação aos demais. Esse padrão diferencial de fraqueza dos extensores também foi descrito por Ivanovski e Miralles (2016), que sugeriram que esse fosse um achado característico da doença, mesmo na ausência de bloqueio de condução.

Queixas sensitivas discretas foram encontradas em até 20% dos pacientes com diagnóstico de NMM (NOBILE-ORAZIO, 2001). Na amostra de Taylor et al. (2000), 11% dos pacientes apresentavam queixas sensitivas ou autonômicas discretas, mas a relação dessas queixas com a NMM não pôde ser confirmada. Em outra série, publicada por Cats et al. (2010), 22% dos pacientes apresentaram sensibilidade vibratória anormal na porção distal da perna. Esses pacientes tinham uma média de duração da doença mais longa que os demais.

Dentre os 88 pacientes avaliados por Cats et al. (2010), 83% tinham pelo menos um reflexo tendinoso ausente. Em 8% dos pacientes os reflexos eram normais e 9% dos pacientes apresentavam reflexos vivos localizada ou difusamente, incluindo o segmento de fraqueza.

Outras manifestações incomuns incluem o acometimento de nervos cranianos, relatado por Kaji, Shibashi e Kimura, (1992), Pringle et al., (1997) e Galassi et al., (2012). Entretanto, a ausência de comprometimento de nervos cranianos é critério de suporte para o diagnóstico da NMM (JOINT TASK FORCE OF THE EFNS AND THE PNS, 2010).

2.1.5 Características eletrofisiológicas

A principal característica eletrofisiológica da NMM é o achado de bloqueio de condução motor parcial, presente fora dos sítios de compressão usuais (PARRY; CLARCKE, 1988; PESTRONK et al., 1988; ROTH et al., 1986; KRARUP et al., 1990; KATZ et al., 1997). Entretanto, é importante ressaltar que o bloqueio de condução não ocorre exclusivamente na NMM, mas é encontrado em outras doenças como a síndrome de Lewis-Sumner (LEWIS et al., 1982) (sendo também um marco desta), SGB (ASBURY, 1981; BROWN; FEASBY, 1984), (PIDC) (REYNOLDS; SACHS; STAVROS, 2016; NOBILE-ORAZIO; CAPPELLARI; PRIORI, 2005), neuropatias compressivas agudas e neuropatias por lesão isquêmica do nervo (JAMIESON; GIULIANI; MARTINEZ, 1991).

O bloqueio de condução motor é definido como uma lesão parcial do axônio, que acarreta falha da transmissão do impulso nervoso sem que haja perda da continuidade axonal. É pesquisado estimulando-se um nervo na sua porção distal, com captação em um músculo definido, subsequentemente estimulando o mesmo nervo em uma porção proximal à primeira e comparando os resultados de amplitude e área (DUMITRU; ZWARTS; AMATO, 2002). Pequenas reduções da amplitude e da área na estimulação proximal são encontradas em nervos normais e devem-se principalmente aos fenômenos de cancelamento de fase e dispersão temporal fisiológicos (KIMURA et al., 1986). Quando esses fenômenos são exacerbados, por exemplo em doenças desmielinizantes, a queda da área ou amplitude do PAMC pode chegar a

até 50% com o estímulo proximal sem que haja real bloqueio de condução (RHEE; ENGLAND; SUMNER, 1990).

Existem diferentes critérios para a classificação do bloqueio de condução. Nobile-orazio, Capellari e Priori (2005) reportaram o uso de 27 critérios diferentes de bloqueio de condução em pacientes com diagnóstico de NMM. Esses critérios variam em relação ao uso da amplitude ou da área para cálculo da redução do PAMC e em relação aos valores limítrofes utilizados para redução do PAMC e aumento da duração.

Algumas sociedades realizaram consensos com o objetivo de padronizar a definição de bloqueio de condução para uso clínico e em estudos. O consenso da federação europeia das sociedades de neurologia e da sociedade de nervo periférico encontra-se disponível na tabela 1 (2010).

Apesar de ser o marco da doença, o bloqueio de condução não está presente em todos os casos. Na série publicada por Slee, Selvan e Donaghy (2007), 47 casos foram acompanhados e divididos em 3 grupos. O primeiro grupo, com 23 pacientes, apresentava bloqueio de condução de acordo com os critérios da academia americana de medicina eletrodiagnóstica (AAEM - redução de 50% da amplitude do PAMC em membro superior ou 60% em membro inferior, com mínima dispersão temporal). O segundo grupo, com 6 pacientes, apresentava bloqueio de condução conforme critérios menos estritos (redução do PAMC>33% sem limitação por dispersão temporal) e o terceiro grupo, de 18 pacientes, não apresentava bloqueio de condução. Não houve diferença na apresentação clínica ou na resposta ao tratamento entre os três grupos. Outros autores (CHAUDHRY; SWASH, 2006; IVANOVSKI; MIRALLES, 2016) também sugerem que o diagnóstico de NMM pode ser feito a partir do quadro clínico, sem a dependência da demonstração do bloqueio de condução. Parte da argumentação que suporta esses achados é que o bloqueio de condução, apesar de ser considerado persistente no que diz respeito à localização, é um achado dinâmico e pode ser encontrado em diferentes intensidades ao longo da evolução da doença. Além disso, em fases avançadas da NMM, pode haver redução importante da amplitude do PAMC e consequente impossibilidade de demonstração do bloqueio de condução (NOBILE-ORAZIO; CAPPELLARI; PRIORI, 2005). Em alguns casos, a estimulação magnética de raízes espinais pode ser o único modo de demonstrar bloqueios de condução muito proximais (ARUNACHALAM; OSEI-LAH; MILLS, 2003), e mesmo em casos com bloqueio de condução, algumas cautelas devem ser tomadas antes de estabelecer o diagnóstico definitivo de NMM (MOLINUEVO et al., 1999).

Em geral, fora das áreas de bloqueio de condução, os estudos eletrofisiológicos são essencialmente normais (TAYLOR; WILLISON, 2005). Entretanto, algum grau de

anormalidade da condução motora não é incomum, incluindo aumento discreto das latências distais ou prolongamento das ondas F. Tais achados estão em acordo com a redução da amplitude distal do PAMC, encontrada em casos de longa evolução (TAYLOR; WILLISON, 2005; CATS et al., 2010). A presença de desmielinização fora dos locais de bloqueio de condução é controversa e alguns casos descritos podem não preencher os critérios mais estritos do diagnóstico de NMM (TAYLOR; WILLISON, 2005). Na série de Katz et al. (1997), com 16 pacientes, 15 apresentavam algum sinal de desmielinização. Entretanto, a definição de desmielinização utilizada incluiu qualquer sinal de bloqueio de condução definido ou provável, aumento da latência distal, prolongamento de onda F ou redução da velocidade de condução, sem especificação do valor de corte para esta última.

O estudo da condução sensitiva é normal, e faz parte dos critérios diagnósticos da doença. Entretanto, Delmond et al. (2009) acompanharam, por até 17 anos, 15 pacientes com NMM e estudos de condução sensitiva normais no início da doença e encontraram queda da amplitude dos potenciais de ação sensitivos (PAS) para valores menores que 50% do normal em quatro desses pacientes.

O exame eletromiográfico de músculos supridos por nervos acometidos na NMM demonstra em geral sinais de desnervação aguda e crônica, em diferentes níveis, com presença de potenciais de fibrilação e onda aguda positiva. Fasciculações, representando irritabilidade axonal, e potenciais de ação de unidade motora (PAUM) polifásicos demonstrando remodelamento também são comumente encontrados. Em fases iniciais do bloqueio de condução, recrutamento reduzido com mínimos sinais de desnervação podem ser os únicos achados (TAYLOR et al., 2004).

2.1.6 Exames complementares adicionais

O principal teste laboratorial a ser considerado na investigação de NMM é a pesquisa de anticorpos anti-GM1, que consiste em um dos achados-chave descritos inicialmente na doença (PESTRONK et al., 1988). Taylor, Gross e Windenbank (1996) investigaram a sensibilidade e especificidade da pesquisa de anti-GM1 para o diagnóstico de NMM e chegaram aos valores de 50% e próximo de 100%, respectivamente. Van Schaik, Bossuyt e Vermeulen (1995) publicaram uma metanálise investigando o valor diagnóstico do anti-GM1; encontraram frequências variando entre 0 e 100% em diferentes séries e concluíram que o método utilizado influencia sobremaneira os resultados. Em seu artigo, sugerem que a técnica ideal do ELISA para pesquisa de IgM anti-GM1 não use detergente e que o soro não fique incubado ao longo

da noite. Testes assim realizados apresentaram sensibilidade de 38% e especificidade de 90% para diferenciar NMM da doença do neurônio motor.

Outros testes laboratoriais avaliados na NMM não têm um significado clínico claro. Em um estudo com 37 pacientes com características clínicas e eletrofisiológicas de NMM, Van den Berg-vos et al. (2000a) encontraram aumento de CPK (>180, máximo de 688) em 17 de 35 pacientes e aumento de proteína no LCR (>0,5g/l) em 10 de 23 pacientes investigados com esses testes. Nobile-Orazio et al. (2002) publicaram uma série também com 23 pacientes, em que 2 apresentaram gamopatia monoclonal IgM de significado indeterminado.

Além dos exames laboratoriais, existem relatos do uso de exames de imagem em pacientes com NMM e alguns trabalhos buscaram avaliar a utilidade clínica destes. Kaji et al. (1993) relataram a presença de espessamento focal e realce do nervo mediano na região do antebraço, demonstrado por ressonância magnética (RNM) na sequência pesada em T1 com contraste, coincidente com o local de bloqueio de condução demonstrado. Van Es et al. (1996) realizaram RNM do plexo braquial de 9 pacientes com diagnóstico de NMM, 5 com diagnóstico de PIDC, 8 com diagnóstico de doença do neurônio motor inferior e 174 controles saudáveis. Dois dos pacientes com NMM apresentaram aumento de sinal T2 difusamente no plexo braquial. Dois outros pacientes apresentaram alterações T2 focais, na região da axila ou no ramo ventral das raízes cervicais. Esses dados foram semelhantes aos obtidos em pacientes com PIDC, mas diferenciaram pacientes com NMM dos pacientes com doença do neurônio motor. Por outro lado, Staff, Amrami E Howe (2015) realizaram RNM de nervos e músculos em pacientes com NMM e pacientes com esclerose lateral amiotrófica e acharam alterações frequentes em ambos os casos (75% e 85%, respectivamente), sem capacidade de diferenciação entre os diagnósticos. Diversos autores relataram o uso de ultrassonografia em pacientes com NMM e encontraram graus variados de correlação entre os achados de espessamento focal e alterações neurofisiológicas (KERASNOUDIS et al., 2004; PITAROKOILI; GOLD; YOON, 2015). A EFNS classifica alterações da RNM de plexo braquial como um dos critérios de suporte para o diagnóstico da NMM (JOINT TASK FORCE OF THE EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES AND THE PERIPHERAL NERVE SOCIETY, 2010). Alguns estudos demonstraram ainda uma potencial utilidade da ultrassonografia em diferenciar pacientes com NMM e doença do neurônio motor (GRIMM et al., 2015; NODERA et al., 2016).

2.1.7 Critérios diagnósticos da NMM

Diversos grupos propuseram critérios diagnósticos para a NMM. Entre eles, destacam-se o consenso da AAEM (AAEM, 2013), e as diretrizes da federação europeia das sociedades de neurologia e da sociedade de nervos periféricos (JOINT TASK FORCE OF THE EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES AND THE PERIPHERAL NERVE SOCIETY, 2010). Os critérios clínicos desta última encontram-se descritos na tabela 1, os critérios eletrofisiológicos na tabela 2, os critérios de suporte na tabela 3 e as categorias diagnósticas na tabela 4.

Tabela 1. Critérios clínicos para o diagnóstico de neuropatia motora multifocal (NMM).

Critérios centrais
1 – Fraqueza em algum membro, lentamente progressiva ou com períodos de estabilização, focal e assimétrica, ou seja, comprometimento motor na distribuição de pelo menos dois nervos motores por mais de um mês (em geral mais de 6 meses). Se os sintomas e sinais estiverem presentes na distribuição de um nervo, apenas o diagnóstico de NMM possível pode ser feito.
2 – Ausência de alteração sensitiva objetiva exceto por discreta redução da sensibilidade vibratória nos membros inferiores.
Critérios de suporte
3 – Envolvimento predominante dos membros superiores
4 – Reflexos tendíneos reduzidos ou ausentes nos membros afetados
5 – Ausência de comprometimento dos nervos cranianos
6 – Cãibras e fasciculações nos membros acometidos
7 – Resposta ao tratamento imunomodulador em termos de incapacidade ou força muscular
Critérios de exclusão
8 – Sinais de acometimento do neurônio motor superior
9 – Comprometimento bulbar acentuado
10 – Comprometimento sensitivo maior que perda discreta da sensibilidade vibratória nos membros inferiores
11 – Fraqueza difusa e simétrica nas primeiras semanas

Fonte: Critérios diagnósticos clínicos *(European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision, 2010).*

Algumas observações devem ser feitas para melhor compreensão e aplicação dos critérios descritos na tabela 1. A assimetria descrita no item 1 se refere à diferença de um ponto na escala de medida da força muscular do MRC (Medical Research Council), caso a força seja maior que 3 e dois pontos caso a força seja menor ou igual 3. Sinais e sintomas sensitivos podem ocorrer ao longo do curso da NMM. No início, acometimento predominante de um membro inferior acontece em cerca de 10% dos casos. Discreto aumento nos reflexos tendíneos, em especial no braço acometido, são descritos e não excluem o diagnóstico de NMM contanto que o critério 8 seja preenchido. Existem relatos de fraqueza do XII nervo craniano (KAJI; SHIBASAKI; KIMURA, 1992).

Tabela 2. Critérios Eletrofisiológicos para o diagnóstico de bloqueio de condução.

1 – Bloqueio de Condução motor definido

Redução de pelo menos 50% da área do pico negativo do Potencial de Ação Muscular Composto (PAMC) na estimulação proximal em relação à estimulação distal independente do comprimento do segmento de nervo estudado (mediano, ulnar e peroneiro). A amplitude do PAMC com estímulo distal deve ser >20% do limite inferior da normalidade e >1mv e o aumento máximo na duração do PAMC com estímulo proximal deve ser de 30%.

2 – Bloqueio de condução provável

Redução da área do pico negativo do PAMC de pelo menos 30% na estimulação proximal x distal em um segmento longo (ex. punho ao cotovelo ou cotovelo à axila) de um membro superior, com aumento na duração do pico negativo do PAMC de até 30%

Ou

Redução da área do pico negativo do PAMC de pelo menos 50% (semelhante ao bloqueio definido) com um aumento na duração do pico negativo do PAMC maior que 30% na estimulação proximal x distal.

3 – Estudo de condução sensitiva normal em segmentos do membro superior com bloqueio de condução motor (ver critérios de exclusão na tabela 3).

Fonte: Critérios diagnósticos clínicos *(European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision, 2010).* PAMC: Potencial de Ação Muscular Composto.

Tabela 3. Critérios de suporte para o diagnóstico de neuropatia motora multifocal (NMM).

1 – Títulos elevados de anticorpos IgM anti-gangliosídeo GM1
2 – Laboratorial: aumento na dosagem de proteína do LCR (<1g/l)
3 – Ressonância magnética demonstrando aumento da intensidade de sinal na sequência pesada em T2 associada com edema difuso de nervo do plexo braquial
4 – Melhora clínica objetiva após tratamento com imunoglobulina humana intravenosa.

Fonte: Critérios diagnósticos clínicos *(European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision, 2010).* LCR: Líquido Cefalorraquidiano.

Tabela 4. Categorias diagnósticas da neuropatia motora multifocal (NMM).

NMM definida
Critérios clínicos 1, 2 e 8 a 11 e critérios eletrofisiológicos 1 e 3 em um nervo
NMM provável
Critérios clínicos 1, 2 e 8 a 11 e critérios eletrofisiológicos 2 e 3 em dois nervos
Critérios clínicos 1, 2 e 8 a 11, critérios eletrofisiológicos 2 e 3 em um nervo e pelo menos dois critérios de suporte
NMM possível
Critérios clínicos 1, 2 e 8 a 11, estudos de condução sensitiva normais e critério de suporte 4
Critério clínico 1 com sinais clínicos presentes em apenas um nervo, critério clínicos 2 e 8 a 11 e critérios eletrofisiológicos 1 ou 2 e 3 em um nervo.

Fonte: Critérios diagnósticos clínicos *(European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision, 2010).*

2.1.8 Tratamento

As descrições iniciais da NMM já sugeriam alguma resposta clínica à terapia imunomoduladora (PESTRONK et al., 1988; PARRY; CLARKE, 1988). A presença de anticorpos reagentes a gangliosídeos e a sugestão de que a presença de complemento é

necessária para desenvolvimento das lesões focais na NMM (SANTORO et al., 1992) reforçaram ainda mais esse conceito. Diversas terapias têm sido utilizadas desde então, com graus variados de resposta clínica (NOBILE-ORAZIO; CAPPELLARI; PRIORI, 2005).

A terapia com imunoglobulina humana (IgH) encontra importante respaldo na literatura (CHARLES et al., 1992; NOBILE-ORAZIO et al., 1993; AZULAY et al., 1994; VAN DEN BERG et al., 1995; MEUCCI et al., 1997; FEDERICO et al., 2000; LEGER et al., 2001; FELICE; GOLDSTEIN, 2002; VAN SCHAIK et al., 2010), com poucos efeitos colaterais (STANGEL et al., 2003; VAN SCHAIK et al., 2010), sendo a primeira linha de tratamento na NMM. O tratamento com IgH deve ser oferecido a todos os pacientes que têm algum grau de incapacidade devido à doença. A dose inicial recomendada é de 2g/kg infundidos em dois a cinco dias. Caso haja resposta clínica ao tratamento inicial, deve-se considerar o tratamento de manutenção, ajustado conforme a resposta. Em geral, doses de manutenção são realizadas com 1g/kg a cada duas a quatro semanas ou 2g/kg a cada um a dois meses. (JOINT TASK FORCE OF THE EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES AND THE PERIPHERAL NERVE SOCIETY, 2010).

Uma alternativa ao uso de imunoglobulina intravenosa é a administração pela via subcutânea, com algumas possíveis vantagens, como a comodidade de administração pelo próprio paciente, em ambiente domiciliar (EFTIMOV et al., 2009; DACCI et al., 2010; MISBAH et al., 2011; KATZBERG; RASUTIS; BRIL, 2016).

Outras terapias apresentam graus variados de resposta e efeitos adversos, como a ciclofosfamida (PESTRONK et al., 1988; KRARUP et al., 1990; CHAUDHRY et al., 1993; MEUCCI et al., 1997), azatioprina (HAUSMANOWA-PETRUCEWICZ; ROWINSKA-MARCIRISKA, KOPEK, 1991; PARRY; CLARCKE, 1988), metotrexato (NOBILE-ORAZIO et al., 2009), Rituximab (GORSON et al., 2007), micofenolato (PIEPERS et al., 2007), Interferon-β (MARTINA et al., 1999, VAN DEN BERG-VOS 2000b), ciclosporina (NEMNI et al., 2003) e Eculizumab (FITZPATRICK et al., 2011). A administração dessas terapias deve ser reservada a casos específicos, com falha à imunoglobulina humana (NOBILE-ORAZIO; CAPPELLARI; PRIORI, 2005; JOINT TASK FORCE OF THE EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES AND THE PERIPHERAL NERVE SOCIETY, 2010).

2.2 O uso de escalas de acompanhamento

Medidas de progresso clínico são parte importante da rotina médica. Desde a interpretação de um artigo, passando pela avaliação clínica individual até a realização de pesquisas, medidas de desfecho são as ferramentas utilizadas para comparar diferentes

intervenções e os resultados obtidos (MERBITZ; MORRIS; GRIP, 1989). Na prática da Neurologia e em outras áreas da Medicina, o uso de escalas de acompanhamento é tão fundamental que por muitas vezes o modo como estas foram construídas e as possibilidades de uso dos resultados não são levados em consideração (VANHOUTTE et al., 2015b). Entretanto, o uso e interpretação equivocados de escalas de medida podem trazer consequências ruins, que variam desde a realização inoportuna de operações matemáticas com dados inadequados até a manutenção de terapias de reabilitação ineficazes ou suspensão de terapias que poderiam trazer resultado a específicos pacientes (MERBITZ; MORRIS; GRIP, 1989).

Uma escala pode ser definida como a designação de numerais a objetos ou eventos de acordo com regras específicas. Assim, o fato de que esses numerais podem ser designados de acordo com diferentes regras, produz diferentes tipos de escalas e medidas, conforme a regra aplicada. Cada tipo de escala tem, portanto, aplicabilidade, vantagens ou desvantagens e possibilidades estatísticas restritas à sua construção (STEVENS, 1946).

A escala nominal é a forma mais liberal e irrestrita de designação de numerais a objetos. Nessa escala, a mudança da ordem não altera as propriedades da escala e os numerais servem mais como forma de identificação dos objetos. Por exemplo, pode-se designar números a diferentes jogadores de um time de futebol, sexo, religião, tipo sanguíneo e outras características, sem que haja relação de sequência ou diferença de magnitude entre os itens (VANHOUTTE et al., 2015b; STEVENS, 1946). As medidas de estatística que se podem realizar a partir de uma escala nominal são a obtenção do número de casos, a frequência em que os itens se repetem (moda) ou uma relação de contingência (ex: em uma população, encontram-se 50 indivíduos do sexo feminino e 48 do sexo masculino) (STEVENS, 1946).

Na escala ordinal, os itens são distribuídos conforme sua magnitude e um número é atribuído ao item inicial e outros números são atribuídos de forma sequencial aos próximos itens, até o máximo. Nessa escala, a distância ou intervalo entre os itens não é conhecida e não existe uma base fixa que defina qual é a progressão de números a ser designada (MERBITZ; MORRIS; GRIP, 1989). Por exemplo, pode-se construir uma escala ordinal de incapacidade que varia de 1 a 4, sendo que o número 1 represente a restrição ao leito e o 4 corresponda à marcha normal. Ao longo dessa escala, o número 2 representaria uso de cadeira de rodas e o número 3 representaria deambulação com auxílio ou uso de bengala. Nessa escala, percebe-se facilmente a relação de ordem, e que um indivíduo com grau 3 de mobilidade tem uma mobilidade melhor que os indivíduos com grau 1 ou 2. Entretanto, não há como medir a diferença de incapacidade entre os indivíduos ou realizar medidas de média ou soma dos escores porque os intervalos não são conhecidos. Exemplos de escalas ordinais são abundantes na

prática clínica, e incluem a escala de incapacidade de Rankin (van SWIETEN et al., 1988), a escala de Glasgow (TEASDALE; JENNETT, 1974), a escala do somatório do MRC e outras. Os métodos estatísticos possíveis, a rigor, de se aplicar em uma escala ordinal se limitam à obtenção de mediana e percentis. Entretanto, mesmo essas estatísticas devem ser aplicadas com cautela, pois dependem também de alguma linearidade – que falta nas escalas ordinais (STEVENS, 1946).

Escalas intervalares possuem linearidade nas medidas de intervalo e são, portanto, quantitativas. Quase todas as medidas estatísticas se aplicam a escalas intervalares e essas são, atualmente, a melhor forma de se medir qualidades de interesse (STEVENS, 1946; VANHOUTTE et al., 2015b). Exemplos de escalas intervalares incluem as escalas de temperatura (Celsius, Fahrenheit) e datas em um calendário. Quando todas as quatro relações podem ser calculadas em uma escala (igualdade, ordem, equidade de intervalos e equidade de razões), obtém-se uma escala de razão, exemplificada na escala de temperatura que contém o zero absoluto (Kelvin), na escala métrica e na medida de decibéis) (STEVENS, 1946).

Como não existem escalas métricas disponíveis para avaliar a maioria dos desfechos clínicos, a construção de escalas de desfecho se faz necessária. A maioria dessas escalas, entretanto, é construída como escala ordinal e apresenta as limitações inerentes a esse modelo (VANHOUTTE et al., 2015b; STEVENS, 1946; MERBITZ; MORRIS; GRIP, 1989). Diversos estudos em reabilitação demonstram "significância estatística" com dados obtidos a partir de escalas ordinais. Entretanto, a realização rigorosa de cálculos estatísticos não garante que os resultados podem ser interpretados com significado, caso o método de obtenção dos dados não seja confiável (MERBITZ; MORRIS; GRIP, 1989; EREMENCO; CELLA; ARNOLD, 2005).

Alguns autores destacaram a necessidade de melhora nos métodos de avaliação de desfecho e a construção de escalas intervalares, ou seja, quantitativas, é uma das formas de melhorar a confiabilidade dos dados obtidos (PRUPPERS et al., 2015; VANHOUTTE et al. 2015b; STEVENS, 1946; MERBITZ; MORRIS; GRIP, 1989). Na avaliação da NMM, van Shaik et al. (2005) e Pruppers et al. (2015) identificaram que as escalas mais frequentemente utilizadas para a avaliação de desfecho são a escala do somatório do MCR, a escala de incapacidade de Rankin modificada, a escala de incapacidade de Guy, a escala de Norris, uma escala de autoavaliação de cinco atividades diárias e a escala de marcha em 10 metros (AZULAY et al., 1994; VAN DEN BERG et al., 1995; LÉGER et al., 2001; MEUCCI et al., 1997; VAN DEN BERG-VOS et al., 2000a (Treatment of MMN with Interferon b); NOBILE-ORAZIO et al., 2002; CATS et al., 2008; VAN NES; FABER; MERKIES, 2008; BAUMANN; HESS; STURZENEGGER, 2009).

A escala do somatório do MRC (KLEYWEG et al., 1988; KLEYWEG, MECHÉ, MEULSTEE, 1988) foi introduzida no estudo *Dutch Guillain-Barré trial*, que comparou altas doses de IgH com Plasmaférese para o tratamento da SGB, com o objetivo de avaliar a evolução clínica com o tratamento (tabela 5). O objetivo era fornecer uma ferramenta de fácil aplicação, com boa concordância entre examinadores e sensível às mudanças clínicas. Seis pares de grupos musculares são avaliados e a soma da avaliação da força de cada grupo forma o escore final. Os grupos musculares examinados são: abdução do braço, flexão do antebraço, extensão do punho, flexão do quadril, extensão da perna e flexão dorsal do pé. Os resultados variam entre 0 (plegia) e 60 (força normal). Apesar de frequentemente utilizada para avaliação de pacientes com NMM, essa escala apresenta algumas importantes limitações, como a utilização de operações matemáticas em uma escala ordinal e o uso de uma escala não desenhada para NMM.

Tabela 5. Escala de força do *Medical Research Council* (MRC)

0 – Ausência de contração
1 – Quantidade mínima, indício de contração
2 – Movimento ativo quando é eliminada a ação da gravidade
3 – Movimento ativo contra a gravidade
4 – Movimento ativo contra a gravidade e contra resistência
5 – Força normal

Fonte: *Aids to the examination of the peripheral nervous system*, Medical Research Council. Memorandum nº45 (Superseding war Memorandum nº7), 1976. Uso com permissão do Medical Research Council, sem modificações.

A escala modificada de Rankin (VAN SWIETEN et al., 1988) também tem sido utilizada para avaliação da resposta ao tratamento na NMM, apesar de ter sido validada para avaliação funcional pós-acidente vascular cerebral (AVC) (VAN DEN BERG-VOS 2000b). Essa escala encontra-se na tabela 6.

Tabela 6. Escala de Rankin Modificada

0 – Sem sintomas

1 – Nenhuma incapacidade significativa, a despeito de sintomas

2 – Incapacidade leve

3 – Incapacidade moderada

4 – Incapacidade moderada a grave

5 – Incapacidade grave

6 – Óbito

Fonte: *Interobserver agreement for the Assessment of Handicap in Stroke Patients*. Stroke, 1988;19:604-607.

A escala de Incapacidade Neurológica de Guy é uma ferramenta construída para avaliação de incapacidade em pacientes com esclerose múltipla. Mediante uma consulta com 49 neurologistas, 97% reconheceram a necessidade de uma nova escala para avaliação de incapacidade e 40% entendiam que essa escala deveria ser ordinal e não quantitativa. Os graus de acometimento conforme a escala final são: 0: Estado normal; 1: Presença de sintomas que não causam incapacidade; 2: Incapacidade leve – não requerendo ajuda de outras pessoas; 3: Incapacidade moderada – necessitando auxílio de outras pessoas; 4: Incapacidade grave – perda quase total da função; 5: Incapacidade total – perda da função e necessidade de auxílio máximo. As limitações para uso em NMM tornam-se então evidentes: a escala de Guy é ordinal e foi desenvolvida para aplicação em pacientes com esclerose múltipla (SHARRACK; HUGHES, 1999).

Apesar de a Academia Americana de Neurologia e a EFNS utilizarem a resposta ao tratamento como um dos critérios diagnósticos adicionais para a NMM, estudos – baseados em estatística clássica e utilizando escalas ordinais de desfecho – falharam em demonstrar resposta ao tratamento com IgH no que diz respeito à melhora de incapacidade (VAN SCHAIK et al., 2005).

Tendo em vista a necessidade de um instrumento capaz de detectar a resposta ao tratamento na NMM e a ausência de ferramentas de medidas lineares para esse fim, Vanhoutte et al (2015) desenvolveram uma escala específica para avaliação de incapacidades na NMM, intervalar, utilizando o método Rasch. Essa escala preencheu as expectativas do modelo de Rasch e demonstrou escores de validade e confiabilidade aceitáveis. Além disso, a maioria dos pacientes avaliados por esse instrumento apresentou melhora com o tratamento, apesar de que essa melhora só foi clinicamente significativa em 19% desses.

2.2.1 Psicometria

Diferentes métodos existem para avaliar a capacidade de uma escala em medir as variáveis psicológicas ou traços latentes. O estudo desses métodos se denomina psicometria (ANDRICH; STYLES, 2004). Dentre os métodos psicométricos, os mais frequentemente utilizados para avaliação de escalas são os métodos tradicionais, que se baseiam principalmente em estatísticas descritivas e de correlação e são apoiados por uma teoria denominada teoria clássica do teste (HOBART; CANO, 2009). Outros métodos psicométricos incluem a Teoria da Resposta do Item, o método Rasch, o método de comparações pareadas de Thurstone (THURSTONE, 1927), o método de Likert do somatório de classificações (LIKERT, 1932) e a análise de escalogramas de Guttman (GUTTMAN, 1944). Uma teoria ou modelo de teste é uma representação matemática dos fatores que influenciam os escores gerados por uma escala, e é descrita por suas premissas (ALLEN; YEN, 1979)

2.2.2 Métodos psicométricos tradicionais e a teoria clássica do teste

A principal premissa da teoria clássica do teste é de que exista uma relação linear entre três valores que compõem a avaliação de um traço latente: o escore real, o escore observável e o erro. O escore real é a medida verdadeira e teórica de uma característica, mas que não pode ser medida diretamente devido a erros inerentes às ferramentas de medida. O escore observável, e medido por um teste, é, então, o resultado da soma entre o escore real e o erro (DEVELLIS, 2006). Outra premissa importante da teoria clássica do teste é que, quando um mesmo teste é aplicado a um mesmo indivíduo em diferentes ocasiões, o escore real é representado pela média do escore observado em cada aplicação. Dessas premissas derivam as conclusões matemáticas da teoria clássica do teste, e que são utilizadas para calcular a confiabilidade e as medidas de erro de uma escala (HOBART; CANO, 2009; ALLEN; YEN, 1979; LORD, 1980).

Apesar de ser um modelo útil para o desenvolvimento de escalas por muitas décadas, a teoria clássica do teste apresenta limitações, como a incapacidade de determinar os valores do escore real e do erro, e o reduzido poder das conclusões que podem ser tiradas a partir de suas premissas (HOBART; CANO, 2009; ALLEN; YEN, 1979). Além das preocupações relacionadas às premissas da teoria clássica do teste, outras limitações importantes dos métodos psicométricos tradicionais incluem a construção de escalas ordinais, e não intervalares, a dependência da amostra para o desempenho da escala e da escala para o desempenho da amostra, a dificuldade em lidar com dados ausentes (quando um indivíduo deixa de responder um ou mais itens em uma escala), entre outros (WRIGHT, LINACRE 1989; STUCKI 1996, HOBART; CANO, 2009).

2.2.3 Novos métodos psicométricos

Com o objetivo de superar as limitações inerentes aos métodos psicométricos tradicionais, dois principais métodos de construção e avaliação de escalas de medidas foram desenvolvidos: a teoria de resposta ao item e o modelo Rasch (HOBART; CANO, 2009). Apesar de surgirem de diferentes origens e representarem perspectivas de pesquisa diferentes, o método Rasch e a teoria de resposta ao item apresentam importantes similaridades. Essas similaridades incluem o uso da resposta ao item, e não a escala como todo, como base para a construção e avaliação de escalas, o surgimento de ambas as teorias entre os anos de 1950 e 1960 e, principalmente, a estrutura do modelo matemático (MAYHEW et al., 2011; DEVELLIS, 2006; HOBART; CANO, 2009).

2.2.4 O modelo Rasch

George Rasch desenvolveu e publicou em 1960 uma nova abordagem para a avaliação e construção de medidas, sem utilizar nenhuma das premissas da psicometria clássica. Essa abordagem se baseia em dois componentes principais. O primeiro destes é que a resposta de uma pessoa a um item depende somente de dois fatores: a localização da pessoa (habilidade) e a localização do item (dificuldade) ao longo de um gradiente contínuo compartilhado. O segundo componente é o critério de invariância, segundo o qual a localização relativa de quaisquer pessoas ao longo desse contínuo não depende dos itens utilizados para a comparação e a localização dos itens nesse contínuo também não depende dos indivíduos que responderam ao item. Em síntese, dois fatores independentes governam a resposta a um item: a habilidade do indivíduo e a dificuldade do item (HOBART; CANO, 2009; WRIGHT, 1979).

A relação entre a habilidade do indivíduo e a dificuldade do item no modelo de Rasch é estudada mediante uma função logística, representada pela expressão:

$$Pni = \frac{e\,(Bn-Di)}{1 + e\,(Bn - D)}$$

Nessa expressão, a probabilidade de um indivíduo (n) pontuar em um item (i) de uma escala é determinada pela diferença entre a habilidade do indivíduo (B) e a dificuldade do item (D) (HOBART; CANO, 2009; WRIGHT, 1979). Assim, a habilidade de uma pessoa em logits é o logaritmo natural da sua chance de acertar questões do tipo escolhido para definir o ponto 'zero' da escala. Da mesma forma, a dificuldade de um item em logits é o logaritmo natural da

sua chance de induzir o não acerto em pessoas de competência definida como 'zero' (WRIGHT, 1979).

O objetivo prático do modelo de Rasch é fornecer medidas psicométricas para avaliação e construção de escalas intervalares. Entretanto, para que os resultados obtidos possam ser considerados intervalares, diversos critérios ou pré-requisitos do modelo de Rasch precisam ser preenchidos. A maioria dos requisitos do modelo de Rasch se baseia na premissa de que os dados obtidos devem aproximar-se de uma situação ideal, ou seja, que foi estimada pelo modelo (TENNANT; CONAGHAN, 2007; HOBART; CANO, 2009; VANHOUTTE et al., 2015b). Wright e Linacre (1989) argumentam que a unidimensionalidade é a essência da medição, e que um dos pontos fortes do método Rasch é que este foi deduzido a partir do requisito de unidimensionalidade.

A escala MMN-RODS© é uma ferramenta desenvolvida especificamente para a avaliação de incapacidades na NMM, e preenche os requisitos do modelo de Rasch (VANHOUTTE et al., 2015).

2.2.5 A adaptação transcultural de escalas

A escala MMN-RODS© foi desenvolvida em inglês (VANHOUTTE et al., 2015a). Para uso em outros idiomas, é necessário que um processo rigoroso de adaptação transcultural seja realizado, a fim de que as características semânticas e psicométricas da escala sejam mantidas.

A validação semântica envolve, em geral, cinco etapas: traduções independentes iniciais a partir do idioma original, conciliação das traduções, tradução reversa para o inglês, revisão e finalização e formatação da escala traduzida (BEATON et al., 2000; EREMENCO; CELLA; ARNOLD, 2005).

A avaliação das propriedades psicométricas pode ser feita através das medidas de confiabilidade e da validade do instrumento.

A confiabilidade pode ser avaliada através da consistência interna, que é medida pelo coeficiente alfa de Cronbach, e pela reprodutibilidade, medida pela aplicação de teste e reteste. (CRONBACH, 1951; CHRONBACH; MEEHL, 1955).

Existem diferentes definições de validação de um teste (PASQUALI, 2009). Alguns tipos de validação são (BAGHAEI, 2008):

- Validade de conteúdo: avalia se os itens abrangem a avaliação do trato latente que se pretende medir e se são sensíveis para medir esse traço;

- Validade de construto convergente: avalia se a hierarquia de dificuldade dos itens faz sentido e se ela se correlaciona bem com outros instrumentos que medem a mesma variável latente;
- Validade de ajuste: avalia se os dados se ajustam ao modelo de Rasch de forma suficiente para a proposta de medição.

3. Objetivo

Traduzir e realizar a adaptação transcultural da escala MMN-RODS© e validá-la para o português do Brasil.

4. Casuística e Métodos

4.1 Desenho do estudo

O presente estudo é transversal, de tradução, adaptação transcultural e validação da escala MMN-RODS© para o português do Brasil e foi realizado após a autorização e o fornecimento das chaves para interpretação da escala por um de seus desenvolvedores. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC – FMRP/USP), **CAAE nº** 70091117.5.0000.5440. A carta de aprovação do comitê de ética e o termo de consentimento livre e esclarecido encontram-se nos anexos um e dois, respectivamente.

O estudo foi realizado em duas partes: tradução e adaptação transcultural da escala MMN-RODS© (VANHOUTTE et al., 2015a) para a língua portuguesa e avaliação qualitativa e quantitativa das propriedades psicométricas da escala traduzida.

4.2 Parte I: Tradução e adaptação transcultural da escala MMN-RODS©

O uso de uma escala em idioma e ambiente cultural diferentes do local onde esta foi construída pode trazer dificuldades quanto à aplicação e quanto à validade dos dados obtidos. Uma tradução deficiente pode gerar uma escala que não é equivalente à escala original (GUILLEMIN; BOMBARDIER; BEATON, 1993). Assim, para minimizar tais dificuldades, Beaton et al (2000) propuseram um algoritmo de adaptação de escalas que inclui cinco etapas: tradução, síntese, tradução reversa, revisão e pré-teste. Considerando as diferenças culturais entre o Brasil e a Holanda, todas as etapas do processo de adaptação foram realizadas.

4.2.1 Primeira etapa: traduções iniciais

Na primeira etapa, de tradução da escala em inglês para o português do Brasil, foram realizadas três traduções independentes por médicos Neurologistas com conhecimento técnico sobre a NMM, nativos do Brasil e fluentes em inglês.

4.2.2 Segunda etapa: versão reconciliada

As traduções foram sintetizadas pelo supervisor, orientador da pesquisa, e pelos tradutores iniciais, formando uma tradução preliminar.

4.2.3 Terceira etapa: tradução reversa para o inglês

A versão reconciliada foi enviada a dois outros cientistas, de áreas de conhecimento distintas da Neurologia, cuja língua materna é o inglês, e que são residentes no Brasil e fluentes no idioma português falado no Brasil. Esses pesquisadores não possuem conhecimento da

escala original ou do tema investigado e realizaram a tradução reversa, do Português para o Inglês. Essa etapa visou checar a validade da tradução e garantir que contivesse os mesmos itens relacionados na escala original.

4.2.4 Quarta etapa: revisão das traduções

A versão reconciliada e as escalas retro traduzidas foram revisadas por um comitê formado por tradutores envolvidos no processo inicial e pelo revisor, orientador da pesquisa, e comparadas à escala original por esse comitê e por um tradutor profissional, chegando-se a uma versão final. Nessa etapa estabeleceu-se a validade de conteúdo da escala adaptada.

4.2.5 Quinta etapa: pré-teste e validação semântica

A versão final aprovada da escala foi aplicada a pessoas saudáveis ou com comprometimento neurológico distinto da NMM, mas com suas funções cognitivas dentro dos padrões de normalidade, visando avaliar se os quesitos da escala são de fácil compreensão e aplicabilidade. Os voluntários foram orientados quanto à forma de preenchimento da escala. Cada item apresentava três opções de resposta (zero, um ou dois), e não havia resposta considerada certa ou errada, mas o voluntário deveria escolher o item que melhor representasse o seu grau de habilidade física em relação à tarefa descrita. O valor “0” representava incapacidade de realizar a tarefa, “1” capacidade de realizar, mas com alguma dificuldade, e “2” capacidade de realizar normalmente a tarefa. Caso o indivíduo conseguisse realizar a tarefa, mas necessitasse de alguma forma de auxílio, instrumento especial ou levasse mais tempo que o normal, o item deveria ser pontuado como “1”. Os questionários foram autoaplicados ou aplicados pelo examinador, e ao término da aplicação os itens foram revisados com os participantes para avaliar a compreensão do significado, a presença de expressões consideradas ofensivas ou constrangedoras e se havia sugestões de modificação das frases. O nível de compreensão foi julgado pelo pesquisador, a partir das explicações dadas pelos participantes. Caso algum item não fosse compreendido por mais de 20% dos indivíduos ou houvesse sugestão de modificação por mais de 20% dos participantes, esse item seria revisado pelo comitê de tradução (EREMENCO; CELLA; ARNOLD 2005, RUPERTO et al., 2001).

4.3 Parte II: Avaliação quantitativa da equivalência entre as escalas

4.3.1 Casuística

Mediante pesquisa de prontuários do HC – FMRP/USP de 2004 a 2018, foram selecionados pacientes com diagnóstico de NMM, com exame clínico descrito em prontuário e

eletroneuromiografia compatível. Os casos foram submetidos a revisão diagnóstica e, aqueles que preencheram os critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo. O recrutamento dos participantes se deu mediante busca ativa nas listas de pacientes em acompanhamento ambulatorial e nos bancos de dados do setor de Neurofisiologia – Eletroneuromiografia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

Após concordarem em participar do estudo e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE, Anexo 2), os pacientes foram submetidos à avaliação neurológica da força, dos reflexos profundos, da coordenação, do equilíbrio e da sensibilidade. O estudo dos reflexos, da coordenação e equilíbrio e da sensibilidade teve como objetivo a revisão diagnóstica adicional, buscando por hiperreflexia ou alterações da sensibilidade que sugerissem diagnósticos alternativos à NMM. A análise de força pelo escore MRC foi realizada para os movimentos de abdução do ombro, flexão do braço, extensão do punho, flexão da coxa, extensão da perna e dorsiflexão do pé, bilateralmente, e os resultados foram utilizados para cálculo do Escore do somatório MRC, em que maior força é representada por uma maior nota no escore, variando de zero a 60(KLEYWEG, 1991). Foram ainda revisados os exames de eletroneuromiografia realizados previamente nos pacientes selecionados, disponíveis no banco de dados da neurofisiologia clínica.

4.3.2 Critérios de inclusão

Foram utilizados como critérios de inclusão: ter idade maior ou igual a 18 anos; apresentar condição clínica estável, definida como 'atividades de vida diária inalteradas' da perspectiva do paciente ou 'exame neurológico inalterado' nos dois últimos meses que precederam o estudo; receber IgIV de manutenção regularmente (entre 30 e 60 dias de intervalo, conforme necessidade individual) e, em caso de sinais ou sintomas residuais e preencher os mais recentes critérios diagnósticos da EFNS/PNS (Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2010).

Para o grupo de voluntários sem diagnóstico de NMM, foram selecionados voluntários saudáveis e pacientes de ambos os sexos e idade maior ou igual a 18 anos em contato com o HC – FMRP/USP ou com um dos médicos participantes do estudo.

4.3.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentaram doenças ou fatores concomitantes que sejam potencialmente confundidores do diagnóstico, por exemplo: neuropatia diabética ou neuropatia por insuficiência renal, tratamento antineoplásico

(quimioterapia ou radioterapia) atual ou prévio; uso abusivo de álcool (quantidade maior ou igual a 5UI por dia) ou que tivessem outras limitações motoras não decorrentes da NMM.

4.3.4 Avaliação das propriedades psicométricas da escala adaptada

A escala adaptada, foi aplicada aos pacientes com diagnóstico de NMM em dois momentos distintos, com intervalos de até seis meses, para estudo de teste-reteste. Os pacientes foram orientados quanto à forma de aplicação da escala e sobre os valores de cada item (sendo zero maior incapacidade e dois menor incapacidade). Durante a primeira aplicação, os pacientes foram examinados e o escore do somatório do MRC foi calculado. Na segunda aplicação da escala, os pacientes responderam também ao instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida ("WHOQOL-*bref*"), que consiste de 26 questões que avaliam a qualidade de vida em relação aos domínios físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente. Cada item recebe uma pontuação de 1 a 5 e maiores pontuações representam maior grau de qualidade de vida percebida pelo paciente. Os valores brutos são transformados conforme uma chave de interpretação para representar valores percentuais (0 a 100), formando um escore global e um escore por domínios avaliados. O domínio físico é formado pelas questões 3 (Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?), 4 (O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?), 10 (Você tem energia suficiente para seu dia a dia?), 15 (Quão bem você é capaz de se locomover?), 16 (Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?), 17 (Quão satisfeito você está com a sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia a dia?) e 18 (Quão satisfeito(a) você está com a sua capacidade para o trabalho?). Os valores atribuídos aos itens 3 e 4, em que maiores valores representariam pior qualidade de vida, são reordenados inversamente para o cálculo do escore final.

4.3.5 Análise estatística

Análise da confiabilidade foi realizada através da consistência interna e da reprodutibilidade. Consistência interna foi calculada pelo alfa de Cronbach; valores entre 0,70 e 0,95 indicam consistência adequada do instrumento (TERWEE et al., 2007; STREINER; PONTEROTTO; RUCKDESCHEL, 2007; NORMAN, 2008).

A reprodutibilidade intraexaminador (teste-reteste) foi calculada utilizando o coeficiente de correlação intraclasse (CCI) para consistência e o coeficiente de correlação de Pearson. Os valores do CCI, que variam de 0 a 1, foram interpretados como se segue: 0-0,2 baixa concordância; 0,21-0,4 acordo justo; 0,41-0,6 concordância moderada; 0,61-0,8 boa

concordância e > 0,8 muito boa concordância (FLEISS; COHEN, 1973; ALTMAN, 1991; SCOTT et al., 2012). A correlação de Pearson foi avaliada pelos critérios: ≤0,20 muito baixo; 0,21-0,40 baixo; 0,41-0,60 moderado; 0,61-0,80 de altura; 0,81-1,0 muito alto (AJZEN, 1998).

A validade concorrente foi avaliada pela correlação do escore da RODS-NMM com a somatória do MRC e o escore da WHOQOL-*bref* através do coeficiente de correlação de Spearman. A hipótese aventada era de que maiores escores da escala RODS-MMN© correspondessem a maiores escores do somatório MRC e do WHOQOL-*bref*. Os critérios de correlação adotados foram: ≤0,20 muito baixo; 0,21-0,40 baixo; 0,41-0,60 moderado; 0,61-0,80 de altura; 0,81-1,0 muito alto (AJZEN, 1998).

Para avaliação da consistência interna, mediante o coeficiente alfa de Cronbach, da reprodutibilidade, através do coeficiente de correlação intraclasse, e da validade concorrente pela correlação de Spearman, foi utilizado o software SPSS versão 10.0.0.1089.

O controle da qualidade dos dados para análise inicial pelo método Rasch foi realizado através da correlação de medidas pontuais (*point-measure* correlations) pelo software Winsteps, versão 4.0.2.

5. Resultados

5.1 Tradução e adaptação transcultural da escala

5.1.1 Traduções independentes

As traduções independentes iniciais foram idênticas para os itens 1 “Ler um livro”, 4 “Abrir e fechar uma porta”, 17 “Arrumar a cama” e 22 “Manusear pequenos objetos (ex: uma moeda)”. O item 25 foi traduzido como “Desabotoar sua camisa / blusa” por um dos tradutores, “Abotoar a camisa” pelo segundo e “Abotoar sua camisa / blusa” pelo terceiro, ocorrendo diferença de significado entre as traduções. O item 10 “*Clean after toilet*” apresentou manutenção do significado geral, mas diferenças importantes na construção, sendo traduzido como “Realizar higiene pessoal após usar o banheiro”, “Limpar-se após usar o banheiro” e “limpar-se após usar o sanitário”.

Os demais itens apresentaram semelhança de significado, com mudanças na construção das sentenças. Por exemplo: “Sacar dinheiro no caixa eletrônico” e “Retirar dinheiro em um caixa eletrônico”, “Beber com uma caneca ou copo” e “Beber de um copo ou caneca”, “Girar a chave em uma fechadura” e “Virar a chave em uma fechadura”, “Fatiar vegetais” e “Cortar vegetais”, entre outros. As traduções obtidas nessa etapa encontram-se nos apêndices 1, 2 e 3.

5.1.2 Síntese

Na etapa de síntese para obtenção da versão reconciliada, os itens 1, 4 e 17, que apresentaram tradução inicial idêntica, foram mantidos. O item 22, que também apresentou tradução inicial idêntica, foi modificado de “Manusear pequenos objetos (ex: uma moeda)” para “Manusear pequenos objetos (por exemplo: uma moeda)”. Nessa etapa, as modificações mais frequentes ocorreram na troca de “/” por “ou” (como ocorreu no item 11, “Preencher um formulário/escrever”, que foi modificado para “Escrever ou preencher um formulário”) e na troca de “ex:” por “por exemplo:”, (como no item 19, “Jogar um objeto (ex: uma bola)”, que foi modificado para “Jogar um objeto (por exemplo: uma bola)”.

O item 24 “*Clip your finger nails*” havia sido traduzido como “Cortar suas unhas” por dois tradutores e “Cortar as próprias unhas” pelo terceiro, e foi modificado para “Cortar as unhas dos dedos da mão” na etapa de síntese.

Os itens 6, 7, 9, 10, 12, 18, 23 e 25 sofreram pequenas modificações na etapa de síntese e o restante dos itens foi mantido conforme uma das traduções. O resultado obtido nessa etapa encontra-se disponível no Apêndice 4.

5.1.3 Tradução reversa

A versão obtida após a síntese foi enviada para tradução reversa por dois tradutores independentes, cujo idioma nativo é o inglês e que residem no Brasil. e os resultados obtidos encontram-se nos apêndices 5 e 6.

Os itens 1 *read a book*, 2 *Make a telephone call*, 3 *Eat*, 4 *Open and close a door*, 6 *Brush your teeth*, 9 *Use a Knife, fork, spoon* e 20 *Slice vegetables* apresentaram tradução reversa idêntica à versão original em inglês por ambos os tradutores, e o item 24 *Clip your fingernails* por um dos tradutores.

Alguns itens tiveram pequenas modificações, de forma semelhante ao que aconteceu com as traduções iniciais, sem que houvesse mudança no vocábulo utilizado. Esses itens foram: *Dress your upper body* (item 5), foi modificado para *Dress the upper part of your body*; *Turn a key in a lock*, item 8, para *Turn the key in a lock*; *Fill-in a form/write*, item 11, para *Write or fill-in a form*; *Clean after toilet*, item 10, para *Clean yourself after toilet*; *Pick up small object*, item 15, para *Pick up a small object*; *Throw an object* (e.g; ball), item 19, para T*hrow an object (for example: a ball)*; *Peel and apple/orange*, item 21, para *Peel and orange or apple*; *Handle small objects (e.g; coin)*, item 22, para *Handle small objects (for example: a coin*) e *Button your shirt/blouse*, item 25, para *Button your blouse or shirt*.

Houve mudança no vocábulo utilizado nos itens 7 (*mug* para *cup*), 12 (*trousers* para *pants*), 13 (*cash point* para *automated teller machine*), 14 (*Do your own cooking* para *Cook your own food*), 17 (*Do* para *Make*), 18 (*Fold laundry* para *Fold washed clothes*) e 23 (*Tie your laces* para *Tie your shoes*).

5.1.4 Revisão

A versão da síntese e as traduções reversas para o inglês foram comparadas à escala original. Os revisores consideraram que houve marcante semelhança entre a versão original e as traduções reversas, e não houve itens com mudança de significado. As maiores diferenças ocorreram nos itens 7, 12 e 13, em que houve troca de vocábulos mais comuns ao inglês europeu (*mug, trousers, cash point*), da escala original, por vocábulos do inglês norte-americano (*cup, pants, automated teller machine*), ainda assim sem mudança semântica. A escala original foi então comparada à versão da síntese pelos autores do trabalho e por um tradutor profissional independente, com realização de pequenos ajustes, como exclusão de pronomes no item 6 (“escovar os seus dentes”, modificado para “escovar os dentes”) e no item 24 (“cortar as suas unhas dos dedos da mão” para “cortar as unhas dos dedos da mão”).

5.1.5 Validação de semântica - pré-teste

Na etapa de pré-teste, foram realizadas entrevistas de questionamento retrospectivo, em que o questionário foi aplicado pelo examinador, e entrevistas cognitivas (essas últimas limitadas a 5 voluntários, com capacidade de leitura e autoaplicação da escala), avaliando o grau de compreensão de cada um dos itens (EREMENCO; CELLA; ARNOLD 2005; WILD et al., 2005). Os voluntários foram questionados quanto à presença de itens de difícil compreensão, itens irrelevantes ou ofensivos e se haveria alguma sugestão de mudança na formação das sentenças. Os itens da escala traduzida foram considerados como de fácil compreensão, não-ofensivos e relevantes pelos pacientes. Não houve modificações sugeridas na fase de entrevistas retrospectivas.

Durante a aplicação da escala como pré-teste nas entrevistas de questionamento retrospectivo, observamos algumas peculiaridades culturais relativas aos itens da escala, o que não comprometeu, entretanto, a aplicação dos itens. Por exemplo, no item nº 13 “Retirar dinheiro de um caixa eletrônico?”, era comum os indivíduos responderem, com certa dose de humor, que não conseguiam, porque não tinham dinheiro para sacar, mas que entendiam que a pergunta era relativa à habilidade manual de realizar os processos para a retirada do dinheiro e assinalaram a resposta que melhor representava esta habilidade. O item nº1 “Ler um livro?” também gerou a necessidade de explicações adicionais, pois alguns pacientes relataram não saber ler e, portanto, assinalariam a alternativa 0 (não consegue). Após explicação de que o item requeria a resposta relativa à habilidade manual da leitura (por exemplo: segurar o livro, folhear as páginas) os indivíduos responderam corretamente, assinalando a alternativa que melhor representava tal habilidade.

5.1.6 Formatação visual da escala e finalização da validação semântica

Seguindo as cinco etapas do processo de adaptação de uma escala (Beaton et al, 2000; EREMENCO; CELLA; ARNOLD, 2005), produzimos a Escala global de avaliação das incapacidades na neuropatia motora multifocal, construída pelo método Rasch (RODS-NMM), A tradução aprovada após a etapa de pré-teste foi submetida, então, à formatação de face, e encontra-se disponível na Figura 1.

Figura 1: Escala Global de Avaliação das Incapacidades na NMM construída pelo método Rasch

Escala global de avaliação das incapacidades na neuropatia motora multifocal construída pelo método Rasch (GIR-MNN ou *MMN-RODS*©).

Você consegue:	Não consegue 0	Consegue com dificuldade 1	Consegue sem dificuldade 2
1 - Ler um livro?			
2 - Fazer uma ligação telefônica?			
3 - Comer?			
4 - Abrir e fechar uma porta?			
5 - Vestir a parte superior do seu corpo?			
6 - Escovar os dentes?			
7 - Beber em um copo ou uma caneca?			
8 - Girar a chave em uma fechadura?			
9 - Usar faca, garfo, colher?			
10 - Limpar-se após usar o vaso sanitário?			
11 - Escrever ou preencher um formulário?			
12 - Fechar o zíper da sua calça?			
13 - Retirar dinheiro de um caixa eletrônico?			
14 - Cozinhar seu próprio alimento?			
15 - Pegar um objeto pequeno?			
16 - Trabalhar em um computador?			
17 - Arrumar a cama?			
18 - Dobrar a roupa lavada?			
19 - Jogar um objeto (por exemplo: uma bola)?			
20 - Fatiar vegetais?			
21 - Descascar uma laranja ou uma maçã?			
22 - Manusear pequenos objeto (por exemplo: uma moeda)?			
23 - Amarrar os seus sapatos?			
24 - Cortar as unhas dos dedos da mão?			
25 - Abotoar sua blusa ou camisa?			

Observação: após preencher estes itens, a pontuação bruta obtida deve ser transformada em um valor intervalar.

5.2 Validação quantitativa – equivalência de mensuração

Alguns processos de tradução se encerram no nível de teste qualitativo. Entretanto, outros grupos recomendam testes quantitativos adicionais para verificar a equivalência das traduções (EREMENCO; CELLA; ARNOLD 2005; WILD et al., 2005).

5.2.1 Coleta de dados

A revisão de prontuários revelou 25 pacientes com NMM listada no diagnóstico diferencial entre 2002 e 2018. Destes, 13 permanecem em contato com o serviço de Doenças Neuromusculares do HC – FMRP/USP, preencheram os critérios de inclusão e aceitaram participar do estudo. As causas de exclusão do estudo foram: diagnóstico alternativo mais provável que NMM em 7 casos (um caso de doença do neurônio motor, 2 casos de PIDC, 1 caso de Síndrome de Lewis-Sumner, 3 casos de AMAN), 1 caso com diagnóstico de NMM provável, mas com diagnóstico concomitante de neoplasia invasiva e realização de radioterapia, e perda de contato com o hospital em 4 casos.

5.2.1.1 Características eletrofisiológicas

Todos os exames de eletroneuromiografia avaliados foram realizados pela equipe de neurofisiologia do HC – FMRP/USP.

Dentre a amostra final de treze pacientes, três apresentavam bloqueio de condução definido, conforme os critérios da EFNS/PNS: redução de pelo menos 50% da área do pico negativo do PAMC, com aumento menor que 30% da duração, envolvendo os nervos mediano, ulnar ou fibular comum fora dos sítios de compressão usuais. Exemplos de bloqueio de condução definidos encontram-se nas Figuras 2 e 3.

Cinco pacientes apresentaram bloqueio de condução provável, conforme os critérios da EFNS/PNS: redução da área do pico negativo do PAMC de pelo menos 30%, com aumento da duração inferior a 30% ou redução de 50% da área com aumento da duração superior a 30%.

Dois pacientes apresentaram bloqueio de condução proximal, avaliado pela técnica de ressíntese com eletrodos de superfície, descrita por Chaudhry; Corse; e Skolasky (2003) ou com eletrodos de agulha, descrita pelos Dr. Wilson Marques Júnior e Dr. Austin J. Sumner, ainda não publicada. Esses pacientes foram classificados como NMM provável.

Três pacientes apresentavam redução assimétrica dos potenciais de ação motores, mas sem bloqueio de condução, e foram classificados como NMM possível, conforme critérios da EFNS/PNS.

Figura 2: Bloqueio de Condução motor do nervo mediano. Paciente 1.

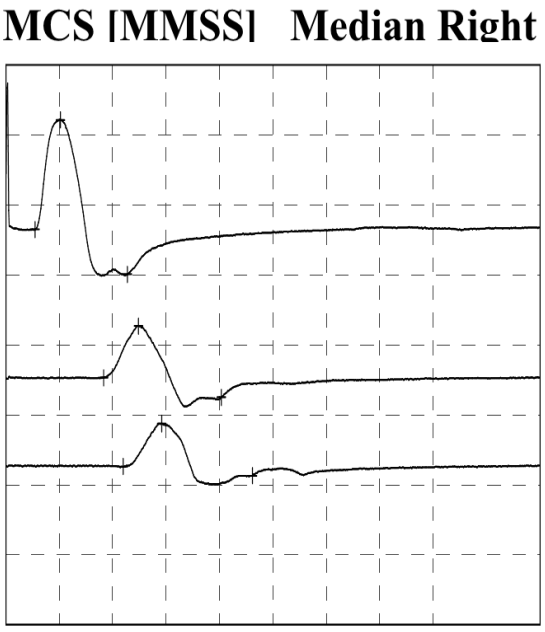
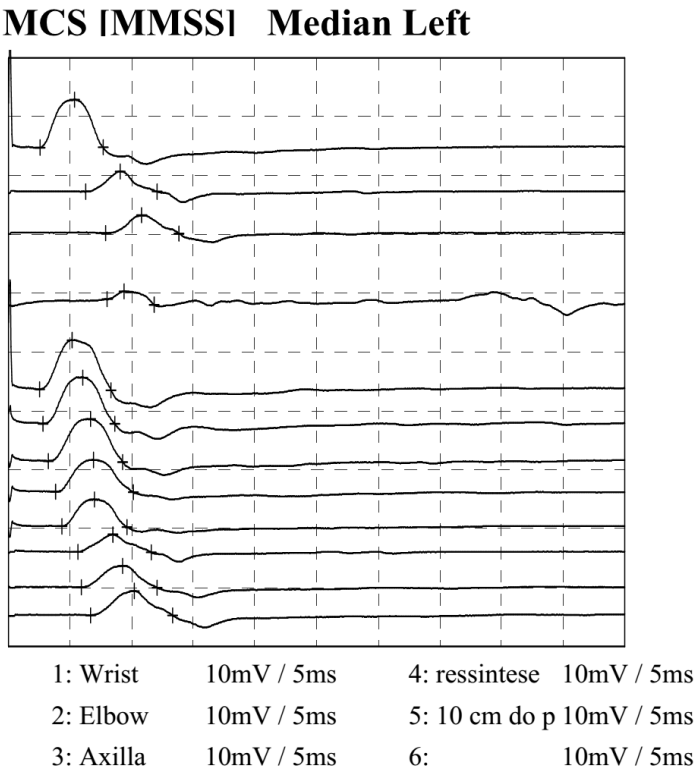


Figura 3: Bloqueio de condução seguido técnica de *Inching*. Paciente 3



5.2.2 Aplicação da escala adaptada aos pacientes com diagnóstico de NMM

A escala adaptada (RODS-NMM) foi aplicada a 13 pacientes do estudo e o escore bruto obtido foi transformado para o escore de localização pessoal de Rasch e para uma escala métrica, que varia entre zero e 100, conforme a chave de interpretação fornecida para uso pessoal pela Dra. Catharina Faber, autora colaboradora da escala MMN-RODS©. Os pacientes foram também examinados e foi realizado o cálculo do escore do somatório do MRC. Após um intervalo de 4 a 6 meses, 10 pacientes responderam novamente ao questionário RODS-MMN e à versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida (WHOQOL-*bref*). Os resultados obtidos encontram-se na tabela 7.

Tabela 7. Aplicações das escalas RODS, escore do somatório MRC e WHOQOL-*bref*. RODS: escore da escala Global de Incapacidades na neuropatia motora multifocal construída pelo método Rasch, valores brutos e convertidos para escala métrica; MRC: Escore do somatório MRC; WHOQOL-*bref*: instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde. r: teste-reteste (correlação de Pearson). ρ: coeficiente de correlação de postos de Spearman em relação ao escore global de incapacidade pelo método Rasch (RODS-MMN) métrico. NS: não significativo estatisticamente.

Paciente	**Idade**	**Sexo**	**Categoria Diagnóstica**	**RODS 1ª ap.**		**RODS 2ª ap.**		**MRC**	**WHOQOL-*bref***		
									Físico	**Global**	**Total**
						r=0,731	**p<0,05**	**ρ =0,849**	**ρ =-0,261**	**ρ =-0,093**	**ρ =-0,285**
				Bruto	**Métrico**	**Bruto**	**Métrico**	**p<0,001**	NS	NS	NS
1	52	F	Definida	50	100	50	100	58	13,14	16,00	15,54
2	43	F	Provável	47	87	34	67	60	6,86	4,00	9,85
3	39	F	Definida	46	85	43	79	60	12,57	16,00	15,69
4	49	M	Provável	43	79	47	87	60	18,00	20,00	16,50
5	64	M	Possível	42	77	-	-	57	-	-	-
6	32	F	Provável	35	68	37	70	60	9,14	12,00	11,54
7	24	M	Provável	32	65	38	72	57	14,86	12,00	14,62
8	56	F	Possível	29	62	-	-	51	-	-	-
9	46	M	Provável	26	59	-	-	51	-	-	-
10	69	F	Definida	23	56	8	27	55	10,86	8,00	12,46
11	49	M	Provável	21	53	21	53	56	15,43	16,00	16,46
12	67	M	Provável	12	41	17	49	36	10,29	12,00	13,54
13	52	M	Provável	11	38	5	18	44	16,00	18,00	18,15

5.2.3 Análise da confiabilidade: consistência interna e reprodutibilidade

A confiabilidade da escala MMN-RODS© em português foi analisada através da consistência interna e da reprodutibilidade. A consistência interna foi estimada mediante o coeficiente alfa de Cronbach. O valor obtido foi de 0,967, que indica um alto grau de consistência interna do instrumento.

A reprodutibilidade foi avaliada através do coeficiente de correlação intraclasse (CCI = 0,833 p<0,01) e coeficiente de correlação de Pearson (r = 0,731, p<0,05). Os valores foram calculados pelo software SPSS versão 10.0.0.1089.

Outro passo importante da medida é avaliar se os resultados obtidos para os pacientes fazem sentido a partir do contexto clínico, o que diz respeito à validade concorrente. Para tanto, foram comparados os resultados obtidos pelo escore somado RODS à escala do somatório do MRC, com um valor de correlação de Spearman de 0,849 (p<0,001).

Não foi observada correlação entre a escala RODS-NMM e os escores total e por domínios do WHOQOL-*bref* (ρ Spearman -0,261. p=0,467)

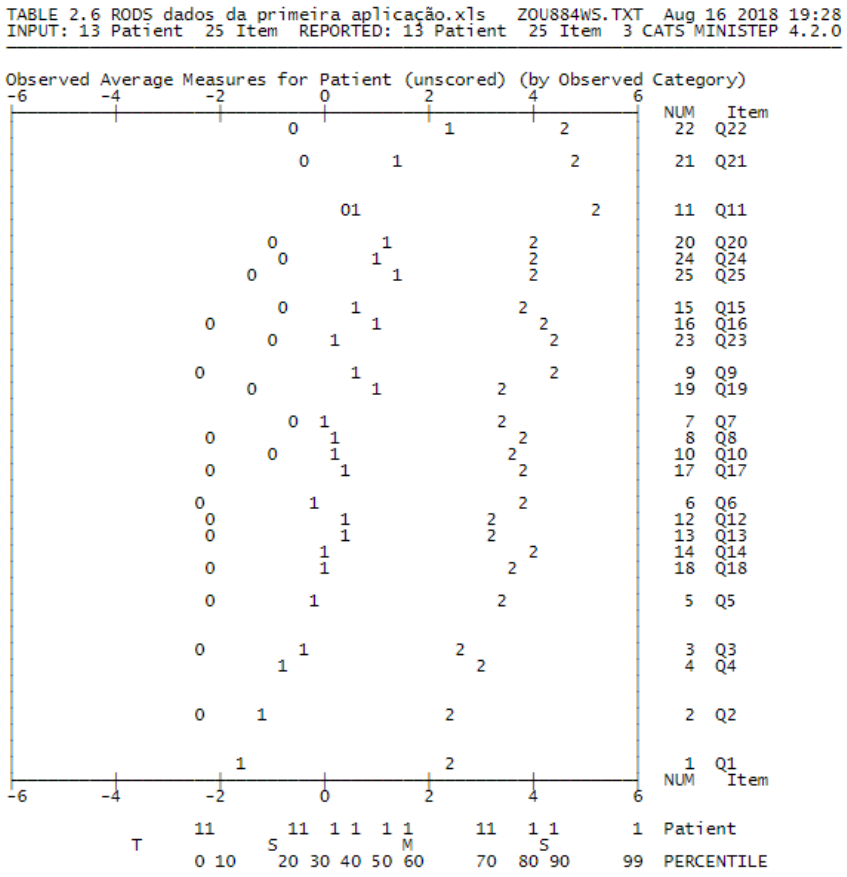
5.2.4 Análise Rasch inicial

Linacre (2012 – Winsteps Rasch tutorial) propõe que a análise Rasch seja feita em uma sequência de interpretações. Os passos iniciais dessa análise foram realizados com o software *Winsteps*, versão 4.0.2.

O primeiro passo é o controle da qualidade dos dados, e uma pergunta que deve ser respondida nessa etapa é: as respostas de cada item se alinham com as habilidades das pessoas? A correlação das medidas pontuais (*point-measure correlations*) responde a essa pergunta. Valores negativos indicam uma relação inversa ao esperado (por exemplo, a pontuação "0: Não consegue" realizar uma tarefa seria considerada mais difícil que a pontuação "2: Consegue sem dificuldade" em um determinado item. Nesse passo, a análise da escala demonstrou correlações notadamente positivas, variando de 0,63 a 0,83, sem correlações negativas, o que representa ausência de limiares disfuncionais (*disordered tresholds*). A figura 4 mostra a distribuição das categorias em cada questão (0, 1 ou 2). À direita dessa figura encontram-se os itens ordenados por grau de dificuldade e distribuídos ao longo de uma escala contínua. A parte inferior da figura demonstra a distribuição dos pacientes de acordo com o grau de incapacidade, ao longo da escala logarítmica.

Ainda em relação à qualidade dos dados, espera-se que a distribuição da habilidade das pessoas seja normal e que a distribuição dos itens seja uniforme. A distribuição dos resultados obtidos na escala RODS mostrou-se normal.

Figura 4: Medidas empíricas de itens e categorias da escala RODS-NMM.



A distribuição em logits dos itens, conforme a dificuldade, revelou que diversos itens se apresentavam em uma sequência diferente de dificuldade em relação à escala validada na Holanda, principalmente na região central da escala, onde diferentes itens apresentaram valores de dificuldade idênticos ou semelhantes: itens 7, 8, 10 e 19 com dificuldade -0,06 logits; itens 6, 12, 13, 14 e 18 com dificuldade -0,46 logits.

Os dados foram avaliados também pelo Dr. John Michael Linacre, desenvolvedor do software Winsteps e do primeiro software comercial desenvolvido para análise Rasch, que chegou a conclusão semelhante: a hierarquia de dificuldade se mostrou diferente entre os itens da escala desenvolvida na Holanda e a escala aplicada no Brasil. De forma semelhante, a escala MMN-RODS© disponível para uso nos Estados Unidos apresenta também mudanças na ordem de dificuldade de alguns itens e diferenças na formulação de outros (JOHNS HOPKINS, 2015). A escala com os níveis de dificuldade de cada item em logits após a primeira aplicação encontram-se na tabela 8.

Tabela 8. Distribuição dos itens da escala RODS-NMM

Descrição	Ordem prévia	Ordem atual	Distribuição em *logits*
Ler um livro?	1	1	-2,93
Fazer uma ligação telefônica?	2	2	-2,32
Comer?	3	3	-1,79
Abrir e fechar uma porta?	4	4	-1,79
Vestir a parte superior do seu corpo?	5	5	-0,87
Escovar os dentes?	6	6	-0,46
Fechar o zíper da sua calça?	12	7	-0,46
Retirar dinheiro de um caixa eletrônico?	13	8	-0,46
Cozinhar seu próprio alimento?	14	9	-0,46
Dobrar a roupa lavada?	18	10	-0,46
Beber em um copo ou uma caneca?	7	11	-0,06
Girar a chave em uma fechadura?	8	12	-0,06
Limpar-se após usar o vaso sanitário?	10	13	-0,06
Arrumar a cama?	17	14	-0,06
Usar faca, garfo, colher?	9	15	0,33
Jogar um objeto (por exemplo: uma bola)?	19	16	0,33
Pegar um objeto pequeno?	15	17	0,71
Trabalhar em um computador?	16	18	0,71
Amarrar os seus sapatos?	23	19	0,71
Fatiar vegetais?	20	20	1,08
Cortar as unhas dos dedos da mão?	24	21	1,08
Abotoar sua blusa ou camisa?	25	22	1,08
Escrever ou preencher um formulário?	11	23	1,44
Descascar uma laranja ou uma maçã?	21	24	2,17
Manusear pequenos objetos (por exemplo: uma moeda)?	22	25	2,55

6. Discussão

6.1 Tradução e validação semântica

A fácil compreensão dos itens da escala pelos participantes do estudo era esperada. Itens mais subjetivos, como dor, grau de satisfação ou insatisfação e avaliação de relacionamentos, por exemplo, apresentam maior dificuldade de tradução com manutenção das características semânticas. Entretanto, a avaliação de incapacidades da escala original levou em conta atividades práticas diárias, e tornou mais objetiva a tradução dos itens para o português do Brasil. A presença de sentenças curtas e a ausência de expressões coloquiais na escala em inglês também facilitaram a compreensão da escala traduzida (EREMENCO; CELLA; ARNOLD 2005). Mesmo assim alguns pacientes, em especial os que possuíam limitação da capacidade de leitura e interpretação, apresentaram dificuldade em responder alguns itens conforme a capacidade motora para a tarefa (por exemplo, o item “ler um livro” relaciona-se à capacidade manual de segurar o livro e virar as páginas). Tais ocorrências reforçam a necessidade de explicação do objetivo da escala antes de sua aplicação e tornam importante a discussão da reformulação de algumas sentenças em próximas revisões da escala.

A partir de tais resultados, consideramos que a escala adaptada apresentou equivalência conceitual, semântica, cultural e operacional com a escala original (BEATON et al. 2000).

6.2 Análise psicométrica da escala adaptada

Os resultados obtidos demonstraram a presença de correlação entre o escore RODS-NMM e o escore somatório do MRC. Tal relação pode ser entendida pelo fato de ambos instrumentos avaliarem, em certa medida, o componente motor da doença. Entretanto, os resultados devem ser interpretados tendo-se em vista algumas limitações, como a não-linearidade do MRC-score e o fato de que grande parte da pontuação desse escore é baseada na força de grupos proximais e de membros inferiores, os quais não são preferencialmente acometidos pela NMM (Pruppers et al., 2015).

Não foi demonstrada correlação entre os escores RODS-NMM e o WHOQOL-*bref.* Tal resultado pode ser entendido levando-se em conta as diferenças fundamentais entre os instrumentos: enquanto o WHOQOL-*bref* é um instrumento geral de análise de qualidade de vida, que leva em conta os domínios físico, psicológico, social e a qualidade do ambiente, o escore RODS-NMM mede a incapacidade relacionada à NMM, e seus itens se baseiam exclusivamente na capacidade física de realizar tarefas manuais. Mesmo em relação ao domínio físico, em que se esperava obter uma correlação, uma reavaliação dos itens que compõem esse

domínio mostra pontuações relacionadas ao grau de dor, limitação da marcha e qualidade do sono, que não são atividades comumente afetadas na NMM (BRUCE et al., 2000).

A escala MMN-RODS© supre a demanda para novas ferramentas de avaliação de desfecho na NMM, porque foi desenvolvida especificamente para NMM e cumpre os requisitos do modelo de Rasch (VANHOUTTE et al., 2015a). Para uso no Brasil, foi necessária a adaptação transcultural do questionário. A validação de questionários traduzidos deve, idealmente, ser feita no nível semântico e no nível psicométrico, apesar de diferentes ferramentas se limitarem ao nível semântico (EREMENCO; CELLA; ARNOLD 2005). O fato de que a NMM é uma doença rara restringe a amostra disponível para aplicação do questionário para validação psicométrica, e limitou a avaliação pelo método Rasch no presente trabalho. O artigo original publicado por Vanhoutte et al., (2015) reconheceu dificuldades semelhantes em relação ao tamanho da amostra. Para o desenvolvimento da escala, os autores selecionaram pacientes de sete localidades diferentes: Holanda, Itália, França, Bélgica, Estados Unidos da América, Canadá e Reino Unido. Além disso, os dados obtidos em duas aplicações diferentes com os mesmos pacientes foram agrupados para a realização dos testes de ajuste dos itens, após controle do tempo como fator de confusão. Wright e Linacre (1994), entretanto, argumentam que, para doenças raras, o método Rasch pode proporcionar resultados confiáveis a despeito do tamanho reduzido da amostra e que, por exemplo, para questionários com 30 itens, a aplicação a 30 pacientes pode produzir medidas estatísticas estáveis.

Assim, recomenda-se que o presente trabalho seja ampliado em outros projetos, com aplicação da escala adaptada a um maior número de pacientes com NMM, para verificação das características psicométricas pelo método Rasch e realização de eventuais ajustes que se façam necessários à ordem ou substituição de itens da escala.

7. Conclusão

A escala adaptada para o português do Brasil (RODS-MMN) mostrou-se uma ferramenta de fácil compreensão e que preenche os critérios da literatura para adaptação transcultural e validação de um questionário.

8. Referências Bibliográficas

AJZEN, I. Understanding attitudes and predicting social behavior. New Jersey: Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, 1998.

ALLEN, M. J.; YEN, W.M. Introduction to measurement theory, Monterey, CA: Brooks/Cole; 1979 (re-issued 2002 by Waveland Press Inc).

ALTMAN, D. G. Practical statistic for medical research. London: Chapman & Hall, 1991.

ANDRICH, D., STYLES, I. Final report on the psychometric analysis of the Early Development Instrument (EDI) using the Rasch Model: A technical paper commissioned for the development of the Australian Early Development Instrument (AEDI), 2004. Disponível em:<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.495.5875&rep=rep1&type=pdf> Acesso em: 10 ago. 2018.

ARASAKI, K. et al. Acute conduction block in vitro following exposure to antiganglioside sera. **Muscle nerve**, v. 16, p. 587-593, 1993. DOI:10.1002/MUS.880160603.

AZULAY, J-P. et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind placebo-controlled study. **Neurology**, v. 44, p. 429-32, 1994.

BAGHAEI, P. Rasch Measurement Transactions, v. 22, n. 1, p. 1145-46, Mashad, Iran, 2008. ISSN 1051-0796. Disponível em: < https://www.rasch.org/rmt/rmt221.pdf> Acesso em: 19/08/2018.

BAUMANN, A.; HESS, C. W.; STURZENEGGER, M. IVIg dose increase in multifocal motor neuropathy: a prospective six month follow-up. **J Neurol**, v. 256, p. 608–614, 2009. DOI 10.1007/s00415-009-0130-0

BEATON, D. E. et al., Guidelines for the Process of Cross-Cultural Adaptation of Self-Report Measures. **Spine**, v. 25, n. 24, p. 3186-3191, 2000. PMID: 11124735. ISSN Print: 0362-2436

CATS, E. A. et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. **Neurology**, v. 75, n. 9, p. 818 - 25, 2010. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f0738e.

CATS, E. A. et al. New liquid intravenous immunoglobulin (10% IVIg) for treatment of multifocal motor neuropathy: a prospective study of efficacy, safety and tolerability. **J Neurol**, v. 255, p. 1598-1599, 2008. DOI 10.1007/s00415-008-0979-3

CHARLES, N. et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multifocal motor neuropathy. **The Lancet**, v. 340, p. 182, 1992.

CHAUDHRY, V.; CORSE, A.; SKOLASKY, R. L. Surface electromyographic recording of volitional activity: A technique to detect partial motor conduction block. **Muscle Nerve**, v. 27, p. 590-594, 2003. DOI:10.1002/mus.10365

CHAUDHRY, V.; SWASH, M. Multifocal motor neuropathy, Is conduction block essential? **Neurology**, v. 67, p. 558-559, Aug 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000233832.13749.ac.>.

CHAUDRY, V. et al. Multifocal motor neuropathy: response to human immune globulin. **Ann Neurol**, v. 33, p. 237-42, 1993.

CRONBACH, L. J.; MEEHL, P. E. Construct validity in psychological tests. **Psychological Bulletin**, v. 52 n. 4, p. 281-302, 1955. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1037/h0040957>.

CRONBACH, L.J. Coefficient alpha and the internal structure of tests. **Psychometrika** v. 16, n. 3, p. 297-334, 1951. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF02310555>.

DACCI, P. et al. Subcutaneous immunoglobulin therapy for the treatment of multifocal motor neuropathy: a case report. **Neurol Sci**, v. 31, p. 829–831, 2010. DOI 10.1007/s10072-010-0352-z.

DELMOND, E. et al. Do patients having a decrease in SNAP amplitude during the course of MMN present with a different condition? **J Neurol**, v. 256, p. 1876–1880, 2009. DOI 10.1007/s00415-009-5217-0

DEVELLIS, R. Classical Test Theory. **Medical Care**, v. 44, n. 11, p. S50-S59, 2006. Disponível em: <http://www.jstor.org/stable/41219505>.

EFTIMOV, F. et al. Subcutaneous immunoglobulin therapy for multifocal motor neuropathy. **J Peripher Nerv Syst**, v. 14, p. 93–100, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2009.00218.x>.

EREMENCO S. L., CELLA D., ARNOLD B. J., A comprehensive method for the translation and cross-cultural validation of health status questionnaires. **Eval Health Prof,** v. 28, n. 2, p. 212-32, 2005.

EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES/PERIPHERAL NERVE SOCIETY guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. **J Peripher Nerv Syst**, v. 15, n. 4, p. 295-301, Dec 2010. ISSN 1085-9489. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8027.2010.00290.x >.

FEDERICO, P. et al. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, doubleblind, placebo-controlled study. **Neurology**, v. 55, n. 9, p. 1256-62, Nov 14 2000. ISSN 0028-3878 (Print)0028-3878. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.55.9.1256>.

FELDMAN, E. L. et al. Immunosuppressive Treatment in Multhocal Motor Neuropathy. **Ann Neurol**, v. 30, p. 397-401, 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ana.410300312>.

FELICE, K. J.; GOLDSTEIN, J. M. Monofocal motor neuropathy: Improvement with intravenous immunoglobulin. **Muscle Nerve**, v. 25, p. 674-678, 2002. DOI:10.1002/mus.10088

FITZPATRICK, A. M. et al. An open label clinical trial of complement inhibition in multifocal motor neuropathy. **J Peripher Nerv Syst**, v. 16, p. 84-91, 2011. DOI:10.1111/j.1529-8027.2011.00328.x

FLEISS, J. L.; COHEN, J. The equivalence of weighted kappa and intraclass correlation coefficient as measures of reliability. **Educ Psychol Meas**, v. 33, p. 613-13, 1973.

FRANSSEN, H., STRAVER, D.C.G. Pathophysiology of immune-mediated demyelinating Neuropathies—part II: neurology. **Muscle Nerve**, v. 49, p. 4–20, 2014. DOI 10.1002/mus.24068

GORSON, K. C. et al. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: A prospective pilot trial. **Muscle Nerve**, v. 35, p. 66-69, 2007. DOI:10.1002/mus.20664

GRIMM, A. et al. Nerve ultrasound for differentiation between amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy. **J Neurol**, v. 262, p. 870–880, 2015. DOI 10.1007/s00415-015-7648-0

GUILLEMIN, F.; BOMBARDIER, C.; BEATON, D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. **J Clin Epidemiol**, v. 46, n. 12, p. 1417-1432, Dec 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90142-N>.

GUTTMAN, L. A basis for scaling qualitative data. **Am Sociol Rev.** v. 9, n. 2, p. 139 - 50, 1944. DOI: 10.2307/2086306.

HARSCHNITZ, O. et al. MMN: from immunological cross-talk to conduction block. **J Clin Immunol**, v. 34 Suppl 1, p. S112-9, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-014-0026-3>.

HARVEY, G. K. et al. Failure of anti-GM1IgG OR IgM to induce conduction block following intraneural transfer. **Muscle Nerve**, v. 18, p. 388-394, 1995. Disponível em: <doi:10.1002/mus.880180404>.

HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ, I.; ROWIŃSKA-MARCIŃSKA, K.; KOPEĆ, A.. Chronic acquired demyelinating motor neuropathy. **Acta Neurol Scand**, v. 84, p. 40-45, 1991. DOI:10.1111/j.1600-0404.1991.tb04900.x

HOBART, J.; CANO, S. Improving the evaluation of therapeutic interventions in multiple sclerosis: the role of new psychometric methods. **Health Technol Assess**, v. 13, n. 12, ISSN 1366-5278, London, 2009. DOI: 10.3310/hta13120

ISHIGAKI, H. et al. Childhood-onset multifocal motor neuropathy with immunoglobulin m antibodies to gangliosides GM1 and GM2: A case report and review of the literature. **Pediatr Neurol**, v. 62, p. 51 – 57, Sep 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.03.017>.

IVANOVSKI, T.; MIRALLES, F. Differential weakness of finger extensor muscles: a clinical pattern of multifocal motor neuropathy. **Muscle nerve**, v. 55, p. 433-437, 2016. DOI:10.1002/mus.25247

JOHNS HOPKINS. Rasch-built overall disability scale for Multifocal Motor Neuropathy (RODS-MMN), 2015. Disponível em:

<https://www.hopkinsmedicine.org/neurology_neurosurgery/centers_clinics/peripheral_nerve/patient_info/RODS%20for%20MMN.pdf> Acesso em: 19 ago. 2018.

KAJI, R. et al. Pathological findings at the site of conduction block in multifocal motor neuropathy. **Ann Neurol**, v. 33, n. 2, p. 152-8, Feb 1993. ISSN 0364-5134 (Print)0364-5134. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1002/ana.410330204 >.

KAJI, R.; SHIBASAKI, H., KIMURA, J. Multifocal demyelinating neuropathy: cranial nerve involvement and immunoglobulin therapy. **Neurology**, v. 42, p. 506 – 9, 1992. Disponível em: < https://doi.org/10.1212/WNL.42.3.506>.

KATZ, J. S. et al. Electrophysiologic findings in multifocal motor neuropathy. **Neurology**, v. 48, n. 3, p. 700-7, 1997. ISSN 0028-3878 (Print)0028-3878. Disponível em: < https://doi.org/10.1212/WNL.48.3.700 >.

KATZBERG, H. D.; RASUTIS, V.; BRIL, V. Subcutaneous immunoglobulin for treatment of multifocal motor neuropathy. **Muscle Nerve**, v. 54, p. 856-863, 2016. DOI:10.1002/mus.25107

KERMODE, A. G. et al. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. **The Lancet**, v. 340, p. 920, 1992. DOI: 10.1007/s10875-010-9408-3

KIERNAN, M. C. et al. Evidence for axonal membrane hyperpolarization in multifocal motor neuropathy with conduction block. **Brain**, v. 125, n. Pt 3, p. 664-75, 2002. Disponível em: < https://doi.org/10.1093/brain/awf041>.

KLEYWEG, R. P.; VAN DER MECHÉ, F. G.; SCHMITZ, P. I. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. **Muscle Nerve**, v. 14, p. 1103-1109, 1991. DOI:10.1002/mus.880141111

KLEYWEG, R. P.; VAN DER MECHK, F. G. A.; MEULSTEE, J. Treatment of Guillain Barre syndrome with high-dose gammaglobulin. **Neurology**, v. 38, p. 1639 – 41, 1988. DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.38.10.1639

KRARUP, C. et al. A syndrome of asymmetric limb weakness with motor conduction block. **Neurology**, v. 40, n. 1, p. 118, Jan 1990. DOI: 10.1212/WNL.40.1.118

LEGER, J. M. et al. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. **Brain**, v. 124, n. Pt 1, p. 145-53, 2001. Disponível em: < https://doi.org/10.1093/brain/124.1.145>.

LEWIS R. A. et al. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. **Neurology** v. 32, p. 958-64, 1982. DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.32.9.958

LIKERT, R. A technique for the measurement of attitudes. **Arch Psychol**, v. 22, n. 140, p. 5 - 55, 1932.

LORD, F. M. Applications of item response theory to practical testing problems, Lawrence Erlbaum Associates, New Jersey, 1980. Reprinted by Routledge, New York, 2008. ISBN-10: 089859006X

LOURENÇO, Paula Marques. **Aspectos clínico-neurológicos da neuropatia motora multifocal**. 2016. Dissertação (Mestrado em Doenças Crônico-Degenerativas e Imunomediadas do Sistema Nervoso) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016. doi:10.11606/D.17.2017.tde-05122016-145344.

MAHDI-ROGERS, M.; HUGHES, R. A. C. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. **Eur J Neurol**, v. 21, p. 28-33, 2014. DOI:10.1111/ene.12190.

MARTINA, I. et al., Chronic Motor Neuropathies: Response to Interferon-β1a after Failure of Conventional Therapies. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 66, n. 2, p. 197-201, 1999. PMID: 10071099

MAYHEW, A. et al., ON BEHALF OF THE NORTH STAR CLINICAL NETWORK FOR PAEDIATRIC NEUROMUSCULAR DISEASE, Moving towards meaningful measurement: Rasch analysis of the North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy. **Dev Med Child Neurol**, v. 53, p. 535-542, 2011. DOI:10.1111/j.1469-8749.2011.03939.x

MERBITZ, C.; MORRIS, J.; GRIP, J. C. Ordinal scales and foundations of misinference. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 70, n. 4, p. 308-312, 1989. PMID: 2535599

MEUCCI, N. et al. Long term effect of intravenous immunoglobulins and oral cyclophosphamide in multifocal motor neuropathy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 63, n. 6, p. 765-9, Dec 1997. ISSN 0022-3050 (Print)0022-3050. Disponível em: <http://dx.doi.org/>.

MISBAH, S. A. et al. A smooth transition protocol for patients with multifocal motor neuropathy going from intravenous to subcutaneous immunoglobulin therapy: an open-label proof-of-concept study. **J Peripher Nerv Syst**, v. 16, p. 92-97, 2011. DOI:10.1111/j.1529-8027.2011.00330.x

MIYASHIRO, A. et al. Are multifocal motor neuropathy patients underdiagnosed? An epidemiological survey in Japan. **Muscle Nerve**, v. 49, n. 3, p. 357 - 61, 2014. Disponível em: < https://doi.org/10.1002/mus.23930>.

MORONI, I. et al. Childhood-onset multifocal motor neuropathy with conduction blocks. **Neurology**, v. 66, n. 6, p. 922-924, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000203346.25068.3f>.

NEMNI, R. et al. Efficacy of cyclosporine treatment in multifocal motor neuropathy. **J Neurol**, v. 250, p. 118-1120, 2003. DOI 10.1007/s00415-003-0131-3

NOBILE-ORAZIO, E. et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy. **Neurology**, v. 43, n. 3, p. 537-44, 1993. DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.43.3_Part_1.537

NOBILE-ORAZIO, E. et al. Multifocal motor neuropathy: clinical and immunological features and response to IVIg in relation to the presence and degree of motor conduction block. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 76, n. 6, p. 761-766, Jun 2002. DOI: 10.1136/jnnp.72.6.761

NOBILE-ORAZIO, E. et al. Oral methotrexate as adjunctive therapy in patients with multifocal motor neuropathy on chronic IVIg therapy. **J Peripher Nerv Syst**, v. 14, p. 203-205, 2009. DOI:10.1111/j.1529-8027.2009.00233.x

NOBILE-ORAZIO, E. Multifocal motor neuropathy. **J Neuroimmunol,** v. 115, p. 4-18, Dec 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/S0165-5728(01)00266-1>.

NOBILE-ORAZIO, E.; CAPPELLARI, A.; PRIORI, A. Multifocal motor neuropathy: current concepts and controversies. **Muscle Nerve**, v. 31, n. 6, p. 663-80, 2005. ISSN 0148-639X (Print)0148-639x. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.20296>

NODERA, H. et al. Cervical root sonography to differentiate multifocal motor neuropathy from ALS. **J Med Invest**, v. 63, n. 1-2, p. 104-7, 2016. DOI: 10.2152/jmi.63.104

PARRY G. J.; CLARCKE S. Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease. **Muscle Nerve**, v. 11, p.103-107, 1988.

PASQUALI, L. Psicometria. **Rev Esc Enferm USP**, v. 43 (Esp), p.992-9, 2009. DOI: https://doi.org/10.1590/S0080-62342009000500002

PESTRONK, A. et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. **Ann Neurol**, v. 24, p. 73 - 8, 1988.

PIEPERS, S. et al. Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy for MMN patients: a randomized, controlled trial. **Brain**, v. 130, n. Pt 8, p. 2004-10, 2007. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1093/brain/awm144 >.

PITAROKOILI, K.; GOLD, R.; YOON, M. Nerve ultrasound in a case of multifocal motor Neuropathy without conduction block. **Muscle Nerve**, v. 52, p. 294-299, 2015. Disponível emk: <https://doi.org/10.1002/mus.24583>.

POLIAK, S. et al. Juxtaparanodal clustering of Shaker-like K+ channels in myelinated axons depends on Caspr2 and TAG-1. **J Cell Biol**, v. 162, n. 6, p. 1149-1160, 2003. Disponível em: <http://www.jcb.org/cgi/doi/10.1083/jcb.200305018>.

PONTEROTTO, J. G.; RUCKDESCHEL, D. E. An overview of coefficient alpha and reliability matrix for estimating adequacy of internal consistency coefficients with psychological research measures. **Percept Mot Skills**, v. 105, p. 997-1014, 2007.

PRUPPERS, M. H. et al.; PERINOMS STUDY GROUP, Outcome measures in MMN revisited: further improvement needed. **J Peripher Nerv Syst**, v. 20, p. 306-318, 2015. DOI:10.1111/jns.12124

RAMDAS, S. et al. Acute motor neuropathy with pure distal involvement – A case report of multifocal motor neuropathy. **Eur J Paediatr Neurol**, v. 17, n. 4, p.415 – 418, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.12.005>.

ROTH, G. et al. Motor neuropathy with proximal multifocal persistent conduction block, fasciculations and myokymia. **Eur Neurol**, v. 25, p. 416 – 23, 1986.

RUPERTO, N. et al. PAEDIATRIC RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL TRIALS ORGANISATION. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries: Review of the general methodology. **Clin Exp Rheumatol**, v. 19, p. S1-S9, 2001. Supplement 23.

SANTORO, M. et al. Experimental conduction block induced by serum from a patient with anti-GM1 antibodies. **Ann Neurol**, v. 31, n. 4, p. 385-90, 1992. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410310407>

SCHNAAR, R. L. Gangliosides of the vertebrate nervous system. **J Mol Biol**, v. 428, n. 16, p. 3325-3336, Aug 2016. doi:10.1016/j.jmb.2016.05.0202014

SCOTT, E. et al. Development of a Functional Assessment Scale for Ambulatory Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. **Physiother Res Int**, v. 17, p. 101-9, 2012.

SHARRACK, B.; HUGHES, R. A. C. The Guy's Neurological Disability Scale (GNDS): a new disability measure for multiple sclerosis. **Mult Scler**, v. 5, n. 4, p. 223-33, 1999. <https://doi.org/10.1177/135245859900500406>

SLEE, M.; SELVAN, A.; DONAGHY, M. Multifocal motor neuropathy: the diagnostic spectrum and response to treatment. **Neurology**, v. 69, n. 17, p. 1680-7, 2007. < http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000277697.55288.d0 >

STAFF, N. P.; AMRAMI, K. K.; HOWE, B. M., MRI abnormalities of peripheral nerve and muscle are common in amyotrophic lateral sclerosis and share features with multifocal motor neuropathy. **Muscle nerve**, v. 52, n. 1, p. 137-139, Jul 2015. DOI: 10.1002/mus.24630

STANGEL, M. et al. Side effects of intravenous immunoglobulins in neurological autoimmune disorders: A prospective study. **J Neurol**, v. 250, p. 818–821, 2003. DOI 10.1007/s00415-003-1085-1

STEVENS, S. S. On the Theory of Scales of Measurement. **Science**, v. 103, n. 2684, p. 677-80, 1946. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/1671815> Acesso em: 10 ago. 2018.

STREINER, D. L.; NORMAN, G. R. Health measurement scales: a pratical guide to their development and use. New York: Oxford University Press, 2008.

SUSUKI, K. et al. Anti-GM1 antibodies cause complement-mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. **J Neurosci**, v. 27, n. 15, p. 3956-67, 11, 2007. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.4401-06.2007>

TAYLOR, B. V. et al. Multifocal motor neuropathy: pathologic alterations at the site of conduction block. **J Neuropathol Exp Neurol**, v. 63, n. 2, p. 129-37, 2004. Disponível em: < http://dx.doi.org/ >

TAYLOR, B. V.; GROSS, L.; WINDEBANK, A. J. The sensitivity and specificity of anti-GM,antibody testing. **Neurology**, v. 47, n. 4, p. 951-955, 1996. DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.47.4.951

TAYLOR, B. V. et al. Natural history of 46 patients with multifocal motor neuropathy with conduction block. **Muscle Nerve**, v. 23, p. 900–908, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(200006)23:6<900::AID-MUS9>3.0.CO;2-Y>.

TEASDALE, G.; JENNETT, B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. **The Lancet**, v. 304, n. 7872, p. 81-84, 1974. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91639-0

TENNANT, A.; CONAGHAN, P. G. The Rasch measurement model in rheumatology: what is it and why use it? when should it be applied, and what should one look for in a Rasch paper? **Arthritis Rheum,** v. 57, n. 8, p. 1358-1362, 2007. DOI 10.1002/art.23108

TERENGHI, F.; MEUCCI, N.; NOBILE-ORAZIO, E. Long-term disability in multifocal motor neuropathy and its relation to IVIG therapy. **J Peripher Nerv Syst**, v. 8, p. 1-78, 2003. Disponível em: <doi:10.1046/j.1529-8027.8.s1.1.x>.

TERWEE, C. B. et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. **J Clin Epidemiol**, v. 60, p. 34-42, 2007.

THURSTONE, L. L. The method of paired comparisons for social values. **J Abnorm Soc Psychol,** v. *21, n.* 4, 384 – 400, 1927. <http://dx.doi.org/10.1037/h0065439>

UNCINI, A. et al. Conduction abnormalities induced by sera of patients with multifocal motor neuropathy and anti-GM1 antibodies. **Muscle Nerve**, v. 16, p. 610-615, 1993. Disponível em: <doi:10.1002/mus.880160606>.

VAN DEN BERG, L. H. et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 59, n. 3, p. 248-52, 1995.

VAN DEN BERG-VOS, R. M. et al. Multifocalmotor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. **Ann Neurol**, v. 48, n. 6, p. 919-26, 2000a. ISSN 0364-5134 (Print)0364-5134. Disponível em: < http://dx.doi.org/ >.

VAN DEN BERG-VOS, R. M. et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with interferon-b1A. **Neurology**, v. 54, 1518 – 21, 2000b. DOI: 10.1212/WNL.54.7.1518

VAN ES, H. W. et al. Magnetic resonance imaging of the brachial plexus in patients with multifocal motor neuropathy. **Neurology**, v. 48, n. 5, p. 1218-24, 1997. ISSN 0028-3878 (Print)0028-3878. Disponível em: < http://dx.doi.org/ >.

VAN NES, S. I.; FABER, C. G.; MERKIES, I. S. Outcome measures in immun-mediated neuropathies: the need to standardize their use and to understand the clinimetric essentials, **J Peripher Nerv Syst**, v. 13, p.136-147. DOI:10.1111/j.1529-8027.2008.00169.x

VAN SCHAIK, I. N. Multifocal motor neuropathy. In: GILHUS, N. E., BARNES, M. R., BRAININ, M. European Handbook of Neurological Management, v. 1, 2nd ed. Hoboken, United States: Wiley-Blackwell Publishing Ltd, 2010. ISBN: 978-1-405-18533-2

VAN SCHAIK, I.N. et al. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. **Cochrane Database Syst Rev**, issue 2, n. CD004429, 2005. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004429.pub2>

VAN SCHAIK, I.N. et al. Diagnostic value of GM1 antibodies in motor neuron disorders and neuropathies. **Neurology**, v. 45, n. 8, p. 1570-77, 1995. DOI:10.1212/WNL.45.8.1570

VAN SORGE, N. M. et al. Leukocyte and complement activation by GM1-specific antibodies is associated with acute motor axonal neuropathy in rabbits. **J Neuroimmunol**, v. 182, n. 1-2, p. 116-23, 2007. Disponível em: < https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.10.005>.

VAN SWIETEN, J. C. et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. **Stroke**, v. 19, p. 604-7, 1988.

VANHOUTTE, E. K. et al. PERINOMS STUDY GROUP. Rasch-built overall disability scale for multifocal motor neuropathy (MMN-RODS). **J Peripher Nerv Syst**, v. 20, p. 296-305, 2015a. DOI: 10.1111/jns.12141.

VANHOUTTE, E. K. et al. PERINOMS STUDY GROUP. Rasch-ionale for neurologists. **J Peripher Nerv Syst**, v. 20, p. 260-68, 2015b. DOI: 10.1111/jns.12122.

VLAM, L. et al. Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies. **Nat Rev Neurol**, v. 8, n. 1, p. 48 - 58, 2012. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2011.175

WILD, D. et al. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) Measures: Report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. **Value Health**, v. 8, p. 94-104, 2005. DOI:10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x

WRIGHT, B. D.; LINACRE, J. M. Observations are always ordinal; measurements, however, must be interval. **Arch Phys Med Rehabil.** v. 70, n. 12, p. 857-60, 1989.

WRIGHT, B.D.; STONE, M.H. Best test design – RASCH measurement, 1979. MESA Press: Chicago, USA. Disponível em < https://research.acer.edu.au/measurement/1/ > Acesso em: 17 ago. 2018.

Apêndices

APÊNDICE 1: Etapa 1 - Tradução 1

Escala de incapacidades globais para neuropatia motora multifocal
Você consegue
1 - Ler um livro?
2 – Fazer uma ligação telefônica?
3 – Comer?
4 – Abrir e fechar uma porta?
5 – Vestir a parte superior do seu corpo?
6 – Escovar os dentes?
7 – Beber algo de uma caneca ou copo?
8 – Girar a chave em uma fechadura?
9 – Utilizar uma faca/garfo (colher)?
10 – Limpar-se após usar o sanitário?
11 – Preencher um formulário? / escrever?
12 – Fechar o zíper das calças?
13 – Sacar dinheiro no caixa eletrônico?
14 – Cozinhar seu próprio alimento?
15 – Pegar um objeto pequeno?
16 – Utilizar um computador?
17 – Arrumar a cama?
18 – Dobrar as roupas lavadas?
19 – Arremessar um objeto (ex: bola)?
20 – Fatiar vegetais?
21 – Descascar uma laranja / maça?
22 – Manusear pequenos objetos (ex: moeda)?
23 – Amarrar os cadarços?
24 – Cortar as unhas?
25 – Desabotoar sua camisa / blusa?

APÊNDICE 2: Etapa 1 - Tradução 2

Escala de incapacidades globais para neuropatia motora multifocal
Você é capaz de:
1 - Ler um livro?
2 – Fazer um telefonema?
3 – Alimentar-se?
4 – Abrir e fechar uma porta?
5 – Vestir a parte superior do seu corpo?
6 – Escovar seus dentes?
7 – Beber de um copo ou caneca?
8 – Girar a chave em uma fechadura?
9 – Usar talheres (garfo/faca/colher)?
10 – Realizar higiene pessoal após usar o banheiro?
11 – Escrever ou preencher um formulário?
12 – Fechar o “zíper” das calças?
13 – Retirar dinheiro de um caixa eletrônico?
14 – Cozinhar sem auxílio de outras pessoas?
15 – Pegar um pequeno objeto?
16 – Trabalhar em um computador?
17 – Arrumar a cama?
18 – Dobrar as roupas?
19 – Jogar um objeto (ex.: uma bola)?
20 – Fatiar vegetais?
21 – Descascar uma laranja ou maçã?
22 – Manusear pequenos objetos (ex: uma moeda)?
23 – Amarrar seu sapato?
24 – Cortar suas unhas?
25 – Abotoar sua camisa / blusa?

APÊNDICE 3: Etapa 1 - Tradução 3

Escala de incapacidades globais para neuropatia motora multifocal
Você é capaz de:
1 - Ler um livro?
2 – Realizar uma ligação telefônica?
3 – Alimentar-se?
4 – Abrir e fechar uma porta?
5 – Vestir-se com a parte de cima da roupa?
6 – Escovar os dentes?
7 – Beber com uma caneca ou copo?
8 – Virar uma chave na fechadura?
9 – Usar talheres para alimentação?
10 – Limpar-se após usar o banheiro?
11 – Escrever?
12 – Fechar o fecho das calças?
13 – Retirar dinheiro no caixa?
14 – Cozinhar o próprio alimento?
15 – Pegar objetos pequenos?
16 – Trabalhar com um computador?
17 – Arrumar a cama?
18 – Dobrar as roupas?
19 – Arremessar um objeto (ex.: bola)?
20 – Cortar vegetais?
21 – Descascar uma maçã ou uma laranja?
22 – Manusear pequenos objetos (ex: uma moeda)?
23 – Amarrar os cadarços?
24 – Cortar as próprias unhas?
25 – Abotoar a camisa?

APÊNDICE 4: Etapa 2: Síntese

Escala de Incapacidades Globais para neuropatia motora multifocal
Você consegue:
1 - Ler um livro?
2 - Fazer uma ligação telefônica?
3 - Comer?
4 - Abrir e fechar uma porta?
5 - Vestir a parte superior do seu corpo?
6 - Escovar os seus dentes?
7 - Beber em um copo ou uma caneca?
8 - Girar a chave em uma fechadura?
9 - Usar faca, garfo, colher?
10 - Limpar-se após usar o vaso sanitário?
11 - Escrever ou preencher um formulário?
12 - Fechar o zíper da sua calça?
13 - Retirar dinheiro de um caixa eletrônico?
14 - Cozinhar seu próprio alimento?
15 - Pegar um objeto pequeno?
16 - Trabalhar em um computador?
17 - Arrumar a cama?
18 - Dobrar a roupa lavada?
19 - Jogar um objeto (por exemplo: uma bola)?
20 - Fatiar vegetais?
21 - Descascar uma laranja ou uma maçã?
22 - Manusear pequenos objeto (por exemplo: uma moeda)?
23 - Amarrar os seus sapatos?
24 - Cortar as suas unhas dos dedos da mão?
25 - Abotoar sua blusa ou camisa?

APÊNDICE 5: Etapa 3: Tradução reversa

Are you able to:	Unable to perform 0	Able to perform, but with difficulty 1	Able to perform without difficulty 2
1 – Read a book?			
2 - Make a telephone call?			
3 Eat?			
4 - Open and close a door?			
5 - Put on clothes on your upper body?			
6 - Brush your teeth?			
7 – Drink from a glass or cup?			
8 – Turn a key in a keyhole?			
9 – Use a knife, fork, spoon?			
10 – Wipe yourself after using the toilet?			
11 – Write or fill in a form?			
12 – Close the zipper of your pants?			
13 – Get Money from an automated teller machine ATM?			
14 – Cook your own food?			
15 – Pic up a small object?			
16 – Work with a computer?			
17 – Make a bed?			
18 – Fold washed clothes?			
19 – Throw an object (such as a ball)?			
20 – Slice vegetables?			
21 – Peel an Orange or apple?			
22 – Manipulate small objects (for example: a coin)?			
23 – Tie your shoes?			
24 – Clip your fingernails?			
25 – Button your blouse or shirt?			

APÊNDICE 6: Etapa 3: Tradução reversa 2

Are you able to:	Unable to perform 0	Able to perform, but with difficulty 1	Able to perform without difficulty 2
1 – Read a book?			
2 - Make a telephone call?			
3 Eat?			
4 - Open and close a door?			
5 - Dress the upper part of your body?			
6 - Brush your teeth?			
7 – Drink from a glass or cup?			
8 – Turn a key in a lock?			
9 – Use a knife, fork, spoon?			
10 – Clean yourself after using the toilet?			
11 – Write or fill in-in a form?			
12 – Close the zipper on your pants?			
13 – Get Money from an automated teller machine?			
14 – Cook your own food?			
15 – Pic up a small object?			
16 – Use a computer?			
17 – Make a bed?			
18 – Fold clean clothes?			
19 – Throw an object (for example: a ball)?			
20 – Slice vegetables?			
21 – Peel an Orange or an apple?			
22 – Handle small objects (for example: a coin)?			
23 – Tie your shoes?			
24 – Cut your fingernails?			
25 – Button your blouse or shirt?			

APÊNDICE 7: Orientações para o preenchimento da escala MMN-RODS©

Instruções Gerais:

- Este questionário de 25 itens cobre uma variedade de atividades diárias;
- Os pacientes devem preencher o questionário após receber orientações verbais e escritas;
- Assegure que os pacientes estão em um ambiente confortável e silencioso para o preenchimento;
- O tempo para preenchimento é de 2 a 3 minutos.

Instruções específicas I

- Informe aos pacientes que as respostas devem ser dadas com base somente no impacto relacionado à NMM, e não a outras doenças concomitantes (por exemplo, artrite);
- Caso seja a primeira vez que o paciente preenche a escala, revise cada item (sem obter as respostas) para garantir que ele compreenda cada questão;
- O paciente deve ser orientado que as respostas devem estar relacionadas somente ao(s) membro(s) acometido(s).

Instruções específicas II

- Peça ao paciente para pontuar a capacidade de realizar os itens como “impossível de realizar”, “consegue realizar, mas com alguma dificuldade” ou “consegue realizar facilmente, sem nenhuma dificuldade”.
- Informe ao paciente que não há resposta correta ou errada, mas que o importante é como ele se sente a respeito de cada tarefa. O paciente deve responder a cada questão assinalando um “X” no item adequado.
- Em caso de dúvida sobre a realização de uma tarefa, o paciente é orientado a escolher uma resposta que reflita melhor a sua capacidade de realizar, em relação à NMM. Caso persista dúvida, o examinador pode observar o paciente realizando a tarefa.

- Caso um item não seja relevante às atividades do paciente (por exemplo, eu nunca lavo roupas), o paciente é orientado a escolher uma resposta conforme o seu melhor julgamento sobre como seria sua capacidade, caso ele realizasse a tarefa.
- Quando utilizar um dispositivo para realizar uma tarefa (ex: talheres adaptados, escova de dentes adaptada), o paciente é orientado a assinalar “consegue com dificuldade”.
- Caso o paciente não consiga realizar a tarefa, mesmo com o auxílio de um dispositivo, o paciente deve assinalar “não consegue”.

Anexos

ANEXO 1 – TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Nome da pesquisa: "Tradução, adaptação transcultural e validação da escala global de avaliação das incapacidades na neuropatia motora multifocal".
Pesquisadores responsáveis:
Prof. Dr. Amilton Antunes Barreira
Dr. Paulo Sérgio Rosa Moreira

Convidamos o(a) senhor(a) a participar desta pesquisa. Informo que a sua participação é voluntária, portanto o(a) senhor(a) não receberá nenhum pagamento por participar desta pesquisa.

A Neuropatia Motora Multifocal é uma doença que acomete os nervos motores e causa fraqueza nos braços ou nas pernas. É uma doença incomum, mas que se parece com outras doenças, em geral mais graves que ela, e de ocorrência mais frequente. Muitos pacientes apresentam resposta ao tratamento, mas a avaliação dessa resposta é difícil pois não há ferramentas adequadas disponíveis para medí-la. Pesquisadores na Holanda desenvolveram um questionário com capacidade de medir a melhora dos pacientes com Neuropatia Motora Multifocal, e a pesquisa atual tem como objetivos:

- Traduzir a escala de avaliação das incapacidades na Neuropatia Motora Multifocal e adaptá-la ao contexto brasileiro;
- Validar a escala de incapacidades na Neuropatia Motora Multifocal para uso no Brasil;

Para a validação da escala, faz-se importante a participação também de indivíduos que não tenham o diangóstico de Neuropatia Motora Multifocal, a fim de comparar os resultados obtidos e demonstrar que a escala é capaz de captar limitações da atividade diária nos pacientes com Neuropatia Motora Multifocal.

Se o(a) senhor(a) aceitar participar da pesquisa, sua participação se dará através do seu consentimento para:

1) Caso o(a) senhor(a) seja um dos pacientes com Neuropatia Motora Multifocal, será convidado a esponder ao questionário de 25 itens que avalia o grau de incapacidade na Neuropatia Motora Multifocal, ser submetido a exame neurológico de rotina e ter evisado pelos pesquisadores o seu prontuário médico, a fim de utilizar informações sobre sua doença.
2) Caso o(a) senhor(a) seja um dos voluntários sem o diagnóstico de Neuropatia, será convidado a preencher o mesmo questionário, para fins de comparação. Não haverá etapas adicionais, como exame neurológico ou revisão de prontuário.

Os riscos relativos à participação nessa pesquisa são: possível quebra de sigilo ou confidencialidade dos dados e desconforto relacionado ao tempo para preenchimento da escala. Você deverá ter disponível o tempo necessário para preencher com calma a escala, que tem 25 itens, e pergunta sobre a dificuldade em realizar tarefas do dia a dia.

Se o(a) senhor(a) aceitar participar, terá os seguintes direitos garantidos:

1) Se, depois de consentir em sua participação, o(a) senhor(a) desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta de dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo à sua pessoa;
2) Sua identidade não será divulgada, será guardada em segredo;
3) A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas com a pesquisa em questão;
4) O compromisso de que será prestada qualquer informação durante o estudo, incluindo acesso aos resultados da pesquisa, ainda que o(a) senhor(a) opte por não querer mais participar do estudo;
5) Compromisso de que não haverá gastos para o(a) senhor(a) ou para sua família, decorrente de qualquer etapa desta pesquisa.
6) Caso ocorra algum dano decorrente da participação na pesquisa, o(a) senhor(a) tem direito a indenização, conforme as leis vigentes no país.

7) O recebimento de uma via deste termo de consentimento, com rubrica em todas as páginas e assinatura pelo pesquisador e pelo participante.

Não haverá benefícios imediatos aos participantes da pesquisa.

Caso deseje, o (a) senhor (a) poderá entrar em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto através do telefone (16) 3602 2228. O Comitê de Ética em Pesquisa é um comitê constituído por pesquisadores, médicos, especialistas em ética médica e representantes da Sociedade Civil. Ele é responsável pela avaliação dos aspectos éticos das pesquisas realizadas das quais participem pacientes ou voluntários que tenham saúde normal. Todos os projetos de pesquisa que envolvem seres humanos na Instituição são avaliados por um dos membros do Comitê, que emite um parecer. A identidade dos pareceristas não é do conhecimento do pesquisador ou proponentes das pesquisas avaliadas. O CEP faz parte da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, sendo por ela credenciado. O endereço do CEP é: Avenida Bandeirantes, 3900, Código de Endereçamento Postal 14048-900, na sede do Hospital das Clínicas do Campus da USP em Ribeirão Preto, no subsolo. O CEP está aberto, para atendimento ao público, das 08:00 às 17:00 horas, sem intervalo, de segunda a sexta-feira. Para contato com Dr. Paulo Sérgio Rosa Moreira, médico responsável pela pesquisa, o Senhor (Sra.) deve ligar no telefone celular (16) 98119-2848 que estará à sua disposição 24 horas por dia.

O ressarcimento de eventuais despesas da sua participação no projeto, tais como as de transporte e alimentação, bem como as do seu acompanhante e outras, deverá ser realizado pelo (s) patrocinador (es) da pesquisa, não cabendo ao Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto qualquer responsabilidade quanto aos referidos pagamentos.

Para qualquer informação outra ou esclarecimento de dúvidas, o(a) senhor(a) poderá entrar em contato com os pesquisadores envolvidos pelos telefones (16) 3315-3312 / (16) 3602-2616.

Nome do Pesquisador: _____

Assinatura do Pesquisador: _____

Data: _____

Nome do Participante: _____

Assinatura do Participante: _____

Data: _____

Dados do responsável legal pelo participante ou testemunha (caso aplicável):

Nome legível: _____

Assinatura: _____

Data: _____