



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

JOSIANE LOPES

**ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL E AVALIAÇÃO DAS
PROPRIEDADES PSICOMÉTRICAS DA VERSÃO
BRASILEIRA *DO NEUROLOGICAL FATIGUE INDEX FOR
MULTIPLE SCLEROSIS (NFI-MS/BR)***

Londrina
2013

JOSIANE LOPES

**ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL E AVALIAÇÃO DAS
PROPRIEDADES PSICOMÉTRICAS DA VERSÃO
BRASILEIRA DO *NEUROLOGICAL FATIGUE INDEX FOR
MULTIPLE SCLEROSIS (NFI-MS/BR)***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina.

Orientador: Prof. Dr. Damacio Ramón Kaimen-Maciel

Co-orientador: Prof. Dr. Edson Lopes Lavado

Londrina
2013

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da
Universidade Estadual de Londrina**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

L864a Lopes, Josiane.
Adaptação transcultural e avaliação das propriedades psicométricas da versão brasileira do *Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis (NFI-MS/BR)* / Josiane Lopes. – Londrina, 2013.
220 f. : il.

Orientador: Damacio Ramón Kaimen-Maciel.

Coorientador: Edson Lopes Lavado.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2013.

Inclui bibliografia.

1. Esclerose múltipla – Teses. 2. Fadiga – Teses. 3. Questionário NFI-MS/BR – Propriedades psicométricas – Teses. 4. Estudos de validação – Teses. I. Kaimen-Maciel, Damacio Ramón . II. Lavado, Edson Lopes. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU 616-004

JOSIANE LOPES

**ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL E AVALIAÇÃO DAS
PROPRIEDADES PSICOMÉTRICAS DA VERSÃO BRASILEIRA DO
NEUROLOGICAL FATIGUE INDEX FOR MULTIPLE SCLEROSIS
(NFI-MS/BR)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina.

BANCA EXAMINADORA (Titulares)

Prof. Dr. Damacio Ramón Kaimen-Maciel UEL
– Londrina - PR

Prof^a Dr^a Edna Maria Vissoci Reiche
UEL – Londrina - PR

Prof. Dr. Fabio de Oliveira Pitta
UEL – Londrina - PR

Prof^a Dr^a Rose Meire Albuquerque Pontes
UEL – Londrina - PR

Prof^a Dr^a Yara Dadalti Fragoso
UNIMES – Santos – SP

Londrina, 1 de novembro de 2013.

JOSIANE LOPES

**ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL E AVALIAÇÃO DAS
PROPRIEDADES PSICOMÉTRICAS DA VERSÃO BRASILEIRA DO
NEUROLOGICAL FATIGUE INDEX FOR MULTIPLE SCLEROSIS
(NFI-MS/BR)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina.

BANCA EXAMINADORA (Suplentes)

Prof. Dr. Décio Sabbatini Barbosa
UEL – Londrina - PR

Prof^a Dr^a Dirce Shizuko Fujisawa
UEL – Londrina - PR

Londrina, 1 de novembro de 2013.

A Deus, pelo dom da vida, por iluminar meus caminhos e me abençoar com realizações bem mais preciosas do que meu coração sonhou.

A todos os espíritos de luz que nunca me abandonaram.

À minha avó Maria, minha mentora, por sempre ensinar-me que tudo coopera para o bem daqueles que seguem o caminho da verdade e trabalham com alegria no coração.

Aos meus pais, Adair Lopes e Carmela Tachote Lopes, pelo apoio incondicional em todos os momentos da minha vida e formação, e por me ensinarem a lutar pelos meus objetivos com perseverança e dignidade.

Ao meu irmão Nivaldo Lopes, pelo companheirismo de todos os momentos.

À minha primeira paciente Maria José Campos Rodrigues (Ziza), *in memoriam*, que em seu modo singelo de questionar despertou meu interesse pela esclerose múltipla.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Professor Dr. Damacio Ramón Kaimen-Maciel, por finalizar mais essa jornada de orientação e confiar em minha capacidade. Obrigada por todas as oportunidades vivenciadas e pelas grandes lições profissionais e pessoais que me fizeram abrir a mente para novas idéias, posicionamentos, atitudes e decisões. Definitivamente, um período transformador em minha vida. Muito obrigada!

Ao meu co-orientador, Professor Dr. Edson Lopes Lavado. Sua competência profissional enriqueceu este trabalho. Agradeço pelo apoio, contribuições, correções, infinita paciência em compreender e solucionar meus anseios e inquietações de pesquisadora. Obrigada por me conceder espaço para tomada de decisões e estar presente nos momentos decisivos. Foi um grande privilégio tê-lo como co-orientador. Muito obrigada professor. Muito obrigada meu amigo.

Ao Professor Fábio Gibertoni, fisioterapeuta, meu primeiro orientador de iniciação científica na Universidade Norte do Paraná (UNOPAR), que me ensinou as primeiras lições sobre esclerose múltipla.

Aos autores do instrumento *Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis* (NFI-MS), Dr. Roger J Mills, Dr^a.Carolyn Young, Dr^a.Julie F Pallant e Dr. Alan Tennant que confiaram em minha proposta. Em especial, ao Dr Alan Tennant que acompanhou e contribuiu prontamente durante todas as fases deste estudo.

A todos os pacientes do Ambulatório de Doenças Desmielinizantes do Ambulatório do Hospital de Clínicas (AHC) da Universidade Estadual de Londrina (UEL) que gentilmente participaram deste estudo. Vocês me fizeram refletir sobre uma esclerose múltipla que os livros não apresentam. Com vocês aprendi que, nós, profissionais da área da saúde, deveríamos desenvolver mais o “dom de ouvir” nossos pacientes.

Aos membros do comitê de especialistas, Dr^a. Rose Meire Albuquerque Pontes, Dr^a. Suhaila Mahamoud Smaili Santos, Dr^a. Sônia Sella, Lilham Mainardes, pelas preciosas sugestões, disponibilidade e atenção durante a fase de adaptação transcultural.

À equipe de funcionários do setor 5 do AHC/ UEL, à enfermeira Íria Roberta Freitas Staut, às auxiliares de enfermagem Adriana de Melo Silva, Elza Cristina Farias, Fabiana Vidal Buetti, Márcia Leme Vaz Conejo e Mariza Cornelio e o técnico administrativo José Roberto Pereira. Obrigada pela cooperação, organização e os risos em momentos de grande estresse.

À aluna Taís Brusantin de Oliva, graduanda do curso de medicina da UEL, por ter sido uma das entrevistadoras deste estudo. Foi maravilhoso compartilhar os momentos iniciais da coleta de dados e presenciar a grande dedicação, empenho, vontade de ajudar e a atenção com os pacientes. Eternamente grata minha amiga.

Aos membros do nosso grupo de pesquisa, Ana Paula Kallaur, Sayonara Rangel de Oliveira, Wildéa Jennings Lice Carvalho Pereira, Larissa Muliterno Pellegrino e Taís Brusantin de Oliva pelo apoio, companheirismo, ajuda na triagem dos pacientes e por compartilhar as experiências. Foi muito importante dividir a sala de pesquisas do AHC/ UEL com vocês, participar dos congressos e compartilhar tantas conquistas. O “*Clube da Neuro*” será uma bela lembrança.

À Professora Dr^a Edna Maria Vissoci Reiche por integrar e coordenar parte do nosso grupo de pesquisa, pela experiência e conhecimentos que contribuíram para melhorar a qualidade das pesquisas.

Ao Doutor Milton Medeiros, médico neurologista, por ter idealizado, ainda como residente, a criação do Ambulatório de Doenças Desmielinizantes do AHC/ UEL, pelo exemplo profissional no exercício da neurologia baseada em evidências, por sua contribuição a este estudo e por sua grande amizade em todos os momentos.

A todos os Professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UEL, pelos ensinamentos e contribuições durante as disciplinas.

Aos Professores Dr. Décio Sabbatini e Dr^a Estefânia Gastaldello Moreira, coordenador e vice-coordenadora, respectivamente, do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UEL (Gestão 2010-2013), pela atenção, instruções e disponibilidade em todos os momentos.

À secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UEL, Sandra Regina M. Lage, por sua dedicação, gentileza e prontidão no atendimento.

A todos os meus alunos dos cursos de Fisioterapia e Psicologia da Faculdade de Apucarana (FAP), que despertaram a minha vontade em querer aprender sempre mais.

Aos meus alunos de estágio em Fisioterapia Hospitalar da Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Alisson Ivanski, Bruna Oliveira, Claudia Paisani, Maira Sant'Ana e Vivian Toledo – *Meus eternos diamantes*, que renovaram em mim o desejo de continuar na docência e compartilharam os momentos iniciais da idealização desse projeto.

Aos meus queridos amigos e colegas de trabalho da FAP, professores Hébila Fontana Duarte e Danilo Marquezzze Felipe, pela amizade, apoio e colaboração em me substituir e cuidar de meus alunos durante os momentos finais deste estudo.

A minha amiga Sandra Cruz, minha irmã de coração, por sua amizade, palavras de carinho e ânimo e por sempre me ouvir em todos os momentos. Você é a irmã que Deus enviou, um anjo em forma de amiga.

Aos amigos professores Ana Carolina Seidel Batista, João Paulo Manfre Santos e Mayra Campos Frâncica, mais que colegas de trabalho, verdadeiros amigos. Obrigada pelas palavras e companheirismo que me ajudavam a recuperar o fôlego.

Aos amigos Maurício Frajola e Laércio Adriano Benazzi pelo suporte espiritual. Vocês foram instrumentos de um plano maior, fonte de serenidade, discernimento e apego nos momentos de fragilidade e desânimo.

A todos aqueles com quem dividi caminhos tranquilos ou turbulentos, que colaboraram direta ou indiretamente para realização deste estudo. Nem todos os passos foram necessários, mas todos foram úteis de alguma forma. Nossos projetos se transformam em realidade quando compartilhamos os mesmos sonhos.

Muito obrigada!

*“Nada está no intelecto antes de
ter passado pelos sentidos”.*

Aristóteles

*“Foi o tempo que dedicaste à tua rosa
que a fez tão importante”.*

Antoine de Saint – Exupéry

LOPES, Josiane. **Adaptação transcultural e avaliação das propriedades psicométricas da versão brasileira do *Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis (NFI-MS/BR)***. 2013. 212 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2013.

RESUMO

Introdução: A fadiga constitui o sintoma mais frequente e incapacitante na esclerose múltipla (EM). Entretanto, sua avaliação é limitada pela carência e falhas psicométricas dos instrumentos disponíveis. O questionário *Neurological Fatigue Index for multiple sclerosis (NFI-MS)* avalia a fadiga na EM de forma específica, sendo desenvolvido e validado de acordo com os parâmetros psicométricos preconizados, porém, está disponível somente no contexto cultural-idiomático britânico e holandês. **Objetivo:** adaptar transculturalmente o questionário NFI-MS para a língua portuguesa e cultura brasileira, bem como avaliar suas propriedades psicométricas para avaliação da fadiga em indivíduos com EM. **Metodologia:** A versão brasileira do NFI-MS (NFI-MS/BR) foi desenvolvida por meio de processo de tradução, retrotradução, revisão de um comitê de especialistas e teste de campo em 30 indivíduos com EM. Na análise psicométrica foram avaliados 210 indivíduos. Os 30 primeiros indivíduos foram submetidos à aplicação do NFI-MS/BR pelos entrevistadores A e B no mesmo dia e reteste após 7 dias, pelo entrevistador A. Os demais 180 indivíduos responderam os seguintes questionários: escala de severidade da fadiga, escala modificada de impacto da fadiga, escala de impacto da EM, escala de sono de Epworth e índice de qualidade de sono de Pittsburgh administrados pelo entrevistador B com reaplicação mensal do NFI-MS/BR durante mais 180 dias pelo entrevistador A. Foram avaliadas as propriedades psicométricas de qualidade dos dados, confiabilidade (consistência interna (coeficiente α de Cronbach), estabilidade teste-reteste (coeficiente de correlação intraclassa (CCI)) e concordância (teste Bland-Altman)), validade de constructo entre o NFI-MS/BR e os outros instrumentos (correlação de Spearman (ρ), com hipóteses previamente definidas), sensibilidade, especificidade, responsividade, exame de dimensionalidade e calibração. A análise dos dados foi realizada utilizando os programas SPSS®, MedCalc® e RUMM®. **Resultados:** A adaptação transcultural gerou a versão NFI-MS/BR que manteve o número de itens, domínios, alocação dos itens, formato e padrões de respostas idêntico à versão original (NFI-MS). Não houve efeito *ceiling* e *floor*. O coeficiente α de Cronbach apresentou valores $> 0,80$ e $< 0,90$, demonstrando excelente consistência interna. A reprodutibilidade demonstrou excelente concordância na avaliação intra e interavaliador com CCI de 0,95 e 0,94 e diferença de média de -0,83 e 0,86, respectivamente. A validade de constructo (ρ) foi confirmada na maioria das correlações. Os escores do NFI-MS/BR, durante as 7 entrevistas, foram similares ($P = 0,868$). O ponto de corte do NFI-MS/BR foi definido como $\geq 29,5$ pontos indicativo de fadiga (86,8% de sensibilidade, 28,9% de 1- especificidade) ($P < 0,001$). Na análise Rasch, os itens foram ordenados, nenhuma dependência foi demonstrada sendo confirmadas a confiabilidade, qualidade dos dados e unidimensionalidade. O viés foi observado somente para a variável país e para um item, porém com pequena magnitude. **Conclusão:** O NFI-MS/BR é o primeiro instrumento específico e disponível no Brasil ajustado ao modelo de Rasch. Ele satisfaz os parâmetros clássicos e modernos de avaliação da fadiga sendo clinicamente viável, válido e confiável para avaliar indivíduos Brasileiros com EM.

Palavras-chave: Esclerose múltipla. Fadiga. Estudos de validação. Psicometria.

LOPES, Josiane. **Cross-cultural adaptation and assessment of psychometric properties of the Brazilian version of the Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis (NFI-MS/BR)**. 2013. 212 f. Thesis (Doctoral degree in Health Sciences) - State University of Londrina, Londrina, 2013.

ABSTRACT

Background: Fatigue is the most common and disabling symptom in multiple sclerosis (MS). However, its evaluation is limited by the failures and lack of psychometric instruments available. The questionnaire 'Neurological Fatigue Index for MS (NFI-MS)' evaluates fatigue in MS specifically, and it was developed and validated in accordance with the recommended psychometric parameters. However, it is available only in British and Dutch cultural and idiomatic versions. **Objective:** the aim of this study was to cross-culturally adapt the NFI-MS questionnaire for the Portuguese language and Brazilian culture, and to assess its psychometric properties for measuring fatigue in subjects with MS. **Methodology:** The Brazilian version of the NFI-MS (NFI-MS/BR) was developed through forward-backward translation, expert review and field-testing on 30 MS subjects. For psychometric analysis, 210 MS subjects were assessed: the first 30 subjects were evaluated using the NFI-MS/BR by interviewers A and B on the same day and then retested seven days later by interviewer A. The other 180 MS subjects answered the following questionnaires: NFI-MS/BR, Fatigue Severity Scale, Modified Fatigue Impact Scale, Multiple Sclerosis Impact Scale-29 items, Epworth Sleep Scale and Pittsburgh Sleep Quality Index administered by interviewer B; with reapplication of the NFI-MS/BR monthly over 180 days by interviewer A. Evaluations were conducted on the psychometric properties of data quality; reliability (internal consistency, using Cronbach's α coefficient); test-retest reliability (intraclass correlation coefficient - ICC); agreement (Bland-Altman test); construct validity between the NFI-MS/BR and the other instruments (Spearman correlation (*rho*) with previously defined hypotheses); sensitivity; specificity; responsiveness; ordering threshold; local dependency; and unidimensionality. Data analysis was performed using SPSS®, MedCalc® and RUMM. **Results:** The cross-cultural adaptation generated a version of NFI-MS/BR that kept the number of items, domains, allocation of items, format and response patterns identical to the original version (NFI-MS). There was no ceiling nor floor effects. The Cronbach's α coefficient values were > 0.80 and < 0.90 , thus demonstrating excellent internal consistency. The reproducibility showed excellent intra and interobserver agreement, with ICC 0.95 and 0.94, and mean difference of -0.83 and 0.86, respectively. The construct validity (*rho*) was confirmed by the majority of the correlations. The scores from seven interviews using NFI-MS/BR were similar ($P = 0.868$). The cut-off point indicating fatigue was defined as ≥ 29.5 (86.8% sensitivity and 28.9% 1-specificity) ($P < 0.001$). In Rasch analysis, the item thresholds were ordered, no local dependency was demonstrated. The reliability, data quality and unidimensionality were confirmed. Statistical bias was observed only according to country and in one item, but with small magnitude. **Conclusion:** NFI-MS/BR is the first specific instrument available in Brazil that is adjusted to the Rasch model. It satisfies the modern standards of outcome measurement for fatigue and is clinically feasible, valid and reliable for assessing MS among Brazilians.

Keywords: Multiple sclerosis. Fatigue. Validation studies. Psychometrics.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1:

Tabela 1 -Características dos estudos incluídos	99
Tabela 2 -Características das propriedades psicométricas dos instrumentos incluídos	100

ARTIGO 2:

Tabela 1 -Study sample characteristics in cross-cultural adaptation and psychometric property phases.....	123
Tabela 2 -Distribution of scores from instruments in psychometric analysis (n=210).....	124
Tabela 3 -Distribution of ceiling and floor effects in the NFI-MS/BR scores.....	125
Tabela 4 -Reproducibility of the NFI-MS/BR (n = 30)	126
Tabela 5 -Spearman`s correlation coefficients (rho) between individual subscales of the NFI-MS/BR and other instruments (n = 180)	127
Tabela 6 -Changes in scores for NFI-MS/BR measurements: baseline to six months.....	128

ARTIGO 3:

Tabela 1 -NFI-MS/BR subscale fit statistics for Rasch analyses	145
---	-----

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 2:

Figura 1 - Receiver operating characteristic (ROC) curve and the cut-off point for NFI-MS/BR to detect fatigue in MS subjects (n = 180) 129

ARTIGO 3:

Figura 1 - Person-item targeting for the NFI-MS/BR..... 145

Figura 2 - Differential item functioning by according to age for item 4 'My body can't keep up with what I want to do' 147

Figura 3 - Differential item functioning for the NFI-MS physical subscale according to country 147

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACP	Análise de Componentes Principais
ACTH	<i>Adrenocorticotrophic hormone</i> - Hormônio adrenocorticotrófico
AVDs	Atividades de Vida Diária
CCI	Coeficiente de correlação intraclasse
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CIS	<i>Clinic isolated syndrome</i> - Síndrome clinicamente isolada
CPF-MS	Escala de fadiga cognitiva e física na EM
CRF	<i>Corticotrophin-releasing factor</i> - Fator de resposta corticotrófica
DEFU	Escala de determinação funcional da qualidade na EM
DHEA	<i>Dehydroepiandrosterone</i> - Neurohormônio adrenal dehidroepiandrosterona
DHEAS	<i>Dehydroepiandrosterone Sulfate</i> - Neurohormônio adrenal dehidroepiandrosterona forma sulfatada
DIF	<i>Differential Item Functioning</i> – Função diferencial do item
DIS	<i>Dissemination Injury in Space</i> - Disseminação de lesões no espaço
DIT	<i>Dissemination Injury in Time</i> - Disseminação de lesões no tempo
DP	Desvio-padrão
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i> - Escala expandida do estado de incapacidade
EM	Esclerose múltipla
EMPP	Esclerose múltipla forma primariamente progressiva
EMPS	Esclerose múltipla forma progressiva com surto
EMRR	Esclerose múltipla forma remitente-recorrente
EMSP	Esclerose múltipla forma secundariamente progressiva
ESE	Escala de sonolência de Epworth
ESF	Escala de severidade de fadiga
ESF/BR	Escala de severidade de fadiga – versão brasileira
FAI	<i>Fatigue Assessment Instrument</i> - Instrumento de avaliação da fadiga
FAMS	<i>Fatigue Assessment Multiple Sclerosis</i> – Avaliação da fadiga na esclerose múltipla
FDA	<i>Food and Drug administration</i>

FDS	<i>Fatigue descriptive scale</i> - Escala descritiva da fadiga
FI	<i>Fatigue index</i> - Índice de fadiga
FIS	<i>Fatigue impact scale</i> - Escala de impacto da fadiga
FRS	<i>Fatigue rating scale</i> - Escala de avaliação da fadiga
FSS	<i>Fatigue Severity Scale</i> – Escala de severidade de fadiga
GNDS	Escala de Incapacidade Neurológica de Guy
GNDS/BR	Escala de Incapacidade Neurológica de Guy – versão brasileira
HADS	<i>Hospital anxiety and depression scale</i> - Escala hospitalar de ansiedade e depressão
HC	Hospital de Clínicas
HPA	<i>Hypothalamic-pituitary-adrenal</i> - Eixo hipotálamo-pituitário-adrenal
IC	Intervalo de confiança
IFN-γ	Interferon-gama
IL	Interleucinas
INF-β	Interferon beta
INF - γ	Interferon gama
L	Linfócito
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MAF	<i>Multidimensional assessment of fatigue</i> - Avaliação multidimensional da fadiga
MFI	<i>Multidimensional fatigue inventory</i> - Inventário multidimensional da fadiga
MFIS	<i>Modified fatigue impact scale</i> - Escala modificada de impacto de fadiga
MSIS-29	<i>Multiple sclerosis impact scale</i> – 29 items - Escala de impacto da esclerose múltipla
NFI-MS	<i>Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis</i> – Índice neurológico da fadiga para esclerose múltipla
NFI-MS/ BR	Índice neurológico de fadiga para esclerose múltipla – Versão brasileira
p	Coeficiente de correlação de Pearson
POMS	<i>Profile of mood states</i> - Perfil do estado de humor na escala de fadiga
PROMIS	<i>Patient Reported Outcome Measurement Information System Fatigue</i> - Sistema de avaliação de desfechos relatados por pacientes em relação à fadiga
PSI	<i>Person Separation Index</i> – Índice de separação de pessoas

PSQUI	Índice de qualidade de sono de Pittsburgh
QV	Qualidade de vida
<i>rho</i>	Coeficiente de correlação de Spearman
RIS	<i>Radiologic isolated syndrome</i> - Síndrome radiologicamente isolada
RMN	Ressonância magnética nuclear
ROC	<i>Receiver Operator Characteristic</i> – Curva de características de operação do receptor
SF	Sistemas funcionais
SF-36	<i>Short Form-36 of the Medical Outcome Survey</i> – Questionário de qualidade de vida – SF-36
SIP	<i>Sickness Impact Profile</i> – Perfil de impacto da doença
SNC	Sistema nervoso central
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCT	Teoria clássica dos testes
TNF-α	<i>Tumor necrosis factor alpha</i> - Fator de necrose tumoral alfa
TRI	Teoria de resposta ao item
UEL	Universidade Estadual de Londrina
VAS	<i>Visual Analogy Scale</i> – Escala analógica visual

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	22
2.1	ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES PSICOMÉTRICAS DE INSTRUMENTOS	22
2.1.1	Processo de Adaptação Transcultural de Instrumentos	24
2.1.2	Processo de Avaliação das Propriedades Psicométricas de Instrumentos.....	28
2.1.2.1	Teoria clássica dos testes	29
2.1.2.2	Teoria de resposta ao item.....	35
2.1.2.2.1	<i>Análise de Rasch</i>	37
2.2	ESCLEROSE MÚLTIPLA	42
2.3	FADIGA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	49
2.3.1	Etiopatogênese e Correlações da Fadiga na Esclerose Múltipla	52
2.3.2	Avaliação da Fadiga na Esclerose Múltipla	56
2.3.2.1	Instrumentos de avaliação da fadiga na esclerose múltipla: possibilidades e limitações	62
2.3.2.1.1	<i>Instrumentos específicos de avaliação da fadiga na esclerose múltipla adaptados e validados na língua portuguesa (Brasil)</i>	64
2.4	NEUROLOGICAL FATIGUE INDEX FOR MULTIPLE SCLEROSIS (NFI-MS).....	66
3	OBJETIVOS	70
3.1	OBJETIVO GERAL	70
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	70
4	JUSTIFICATIVA	71
5	METODOLOGIA	72
5.1	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	72
5.2	DELINEAMENTO	72
5.3	LOCAL DO ESTUDO	72
5.4	CASUÍSTICA.....	72

5.4.1	CrITÉrios de Seleção da Amostra.....	72
5.4.2	CÁlculo do Tamanho da Amostra.....	73
5.5	MÉTODOS.....	74
5.5.1	Recrutamento dos Participantes.....	74
5.5.2	Treinamento dos Entrevistadores.....	75
5.5.3	Adaptação Transcultural e Avaliação das Propriedades Psicométricas do NFI-MS para a Língua Portuguesa.....	76
5.6	DESCRIÇÕES DOS INSTRUMENTOS UTILIZADOS.....	80
5.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	84
5.7.1	Análise de Rasch.....	86
6	RESULTADOS.....	89
	Artigo 1: Avaliação da fadiga na esclerose múltipla: qualidade metodológica das versões originais adaptadas no Brasil dos instrumentos de autorrelato.....	90
	Artigo 2: Cross-cultural adaptation and assessment of psychometric properties of the Brazilian version of the Neurological Fatigue Index for multiple sclerosis (NFI-MS/BR).....	105
	Artigo 3: Validity of the Brazilian version of the Neurological Fatigue Index for multiple sclerosis (NFI-MS/BR) using the Rasch model.....	132
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	148
8	PERSPECTIVAS FUTURAS.....	149
9	SUPORTE FINANCEIRO.....	150
	REFERÊNCIAS.....	151
	APÊNDICES.....	179
	APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	180

APÊNDICE B - Versão Final do NFI-MS/BR	183
APÊNDICE C - Roteiro de Entrevista por Contato Telefônico.....	185
APÊNDICE D - Teste de Concordância de Bland-Altman	188
ANEXOS	189
ANEXO A - Contato e Permissão dos Autores do NFI-MS.....	190
ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	197
ANEXO C - Questionário Sócio-Clínico.....	198
ANEXO D - Formulário de Avaliação do Entrevistador.....	203
ANEXO E - Instrumento Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis (NFI-MS)	204
ANEXO F - Protocolo de Questionários	207

1 INTRODUÇÃO

A mensuração de variáveis é uma parte essencial da pesquisa científica. A validade das inferências dos estudos depende diretamente da qualidade de seus instrumentos de mensuração. Ao planejar o método e procedimentos da coleta de dados deve-se refletir sobre a utilização de instrumentos que garantam indicadores confiáveis (ALEXANDRE; COLUCI, 2011; PASQUALI, 2009). Assim, é indispensável a adoção de parâmetros e análise das propriedades psicométricas no desenvolvimento e validação de um instrumento para garantir que ele realmente avalie o que se propõe e sejam confiáveis os resultados que apresente (BEATON et al., 2007; HOBART et al., 2004; MARANGONI, 2012).

Há um trabalho substancial envolvido na adaptação transcultural e análise psicométrica de um instrumento (STAPLES et al., 2010). A criação de um instrumento demanda considerável período de tempo, envolve custos e pode, muitas vezes, resultar em uma medida sem garantias fidedignas. Assim, em situações em que já existe um instrumento que avalie de modo confiável o fenômeno desejado, é relevante considerar seu uso (ALEXANDRE; COLUCI, 2011). Entretanto, a maioria dos instrumentos foi desenvolvida em inglês, tornando-se imprescindível a realização de sua adaptação transcultural e análise das propriedades psicométricas no idioma e cultura do país em que será utilizado (ALEXANDRE; COLUCI, 2011; REICHENHEIM; MORAES, 2007).

A adaptação transcultural e avaliação das propriedades psicométricas são procedimentos baseados em rigorosas e sistemáticas diretrizes metodológicas que possibilitam evidenciar as inferências e interpretações pretendidas para o uso de um instrumento (STAPLES et al., 2010). Há uma dependência entre a qualidade da adaptação e análise psicométrica de um instrumento (PELEGRINO, 2009).

As propriedades psicométricas validam um instrumento explicando o sentido das respostas dadas pelos sujeitos aos seus itens. São muitas as teorias e metodologias empregadas pela psicometria. Considerando o escopo temático desta tese, será utilizada a teoria dos testes composta pela teoria clássica dos testes e a teoria de resposta ao item. A combinação destas teorias melhora o desempenho do instrumento avaliado e, conseqüentemente, possibilita maior credibilidade aos achados (STAPLES et al., 2010; WANG; BYERS; VELOZO, 2008).

A esclerose múltipla (EM) é a mais frequente doença desmielinizante do sistema nervoso central (SNC) com grande impacto na saúde devido à manifestação de incapacidades (MOWRY, 2011; SÁ, 2012). Com hipótese etiológica multifatorial e alterações patogênicas complexas, esta doença evolui de forma progressiva e imprevisível com lesões a qualquer parte do neuroeixo e manifestações clínicas variadas com destaque para a fadiga, o sintoma mais frequente e incapacitante (LOPES et al., 2010; NOGUEIRA et al., 2009).

A fadiga na EM é uma queixa subjetiva, não específica, variável em manifestação e gravidade entre os indivíduos e de etiologia ainda desconhecida, embora muitos fatores já tenham sido apresentados (BENITO-LÉON et al., 2007; CHAUDHURI; BEHAN, 2004; ELBERS et al., 2012; INDURUWA; CONSTANTINESCU; GRAN, 2012). As inconsistências e contradições nos achados deste sintoma e suas interrelações remetem à questão central: a dificuldade para avaliar a fadiga (MILLS et al., 2010a; MILLS et al., 2013; PAVAN et al., 2007; PENNER et al., 2009; SCHWID et al., 2002).

Há vários instrumentos que se propõe a avaliar a fadiga na EM contemplando parâmetros objetivos e subjetivos com foco uni ou multidimensional, distribuídos entre tipos específicos ou genéricos apresentados em forma de questionários, escalas, inventários, testes físicos e cognitivos (ALVARENGA FILHO et al., 2010; KRUPP et al., 1989; MaCALLISTER; KRUPP, 2005; PENNER et al., 2009; PENNER; CALABRESE, 2010; WHITEHEAD, 2009). Por se tratar de uma queixa subjetiva, os estudos têm, sobretudo, desenvolvido instrumentos de autorrelato devido as evidências que confirmam sua maior indicação para avaliar a fadiga na EM (WHITEHEAD, 2009). Entretanto, há escassez de instrumentos que contemplem padrões metodológicos e psicométricos aceitáveis para avaliar este sintoma (PENNER et al., 2009). O índice neurológico de fadiga na EM, *The Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis* (NFI-MS) (MILLS et al., 2010a), é um dos raros exemplos de instrumento de autorrelato específico que preenche os padrões para avaliar fadiga na EM (MILLS et al., 2013; MILLS; YOUNG, 2011).

Estudos que utilizaram o NFI-MS (DERKSEN et al., 2013; MILLS et al., 2010a; MILLS et al., 2013; MILLS; YOUNG, 2011) demonstraram a necessidade de adaptações em outros idiomas/ culturas e a análise de suas propriedades psicométricas em diferentes amostras de pacientes com EM. Diante dessas considerações, e partindo da premissa de que é necessário avaliar a fadiga na EM

com mais rigor e adequações psicométricas, obtidas por meio da utilização de instrumentos validados, capazes de mensurar com fidedignidade os indicadores críticos e características definidoras do sintoma, questiona-se:

A versão em português (Brasil) do NFI-MS apresenta propriedades psicométricas adequadas para avaliar a fadiga em indivíduos brasileiros com EM?

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES PSICOMÉTRICAS DE INSTRUMENTOS

O processo de construção de instrumentos é longo e dispendioso. A maioria dos instrumentos na área da saúde compostos por questionários com o propósito de identificar sinais/ fenômenos clínicos e correlacionados foi desenvolvida a partir de estudos de relato de pacientes (ELBERS et al., 2012). Tais estudos contribuem para compilação desses relatos em itens que, por sua vez, são analisados por um grupo de profissionais, especialistas no fenômeno estudado, e gerada uma primeira versão do instrumento, administrada, inicialmente, a um grupo de indivíduos em uma amostra entre 20 a 30 sujeitos que, presumivelmente, apresentam o fenômeno abordado. Posteriormente, as respostas destes indivíduos são analisadas pelos profissionais especialistas que corrigem as variações e itens que possam causar dupla interpretação e, então, é gerada a versão final do instrumento. Esta versão é submetida a uma amostra maior, considerando 5 a 10 indivíduos por item do instrumento que está sendo desenvolvido (HAIR et al., 2005; KERLINGER et al., 1986). Também, nesta fase, os itens podem ser submetidos a análise de testes pela teoria da resposta ao item para evidenciar de forma empírica se os itens são adequados para mensurar o fenômeno proposto pelo instrumento. Por fim, após gerada a versão final do instrumento, suas propriedades psicométricas são submetidas a análise para avaliação do desempenho do instrumento em relação ao fenômeno proposto. Portanto, antes de se desenvolver um novo instrumento, é necessário verificar se já existem instrumentos que avaliem o constructo desejado. Caso já exista em outro idioma e possua propriedades psicométricas adequadas, é necessário realizar a adaptação transcultural e validação do mesmo para a cultura e idioma na qual será administrado (ALEXANDRE; COLUCI, 2011).

A adaptação de instrumentos é prática cada vez mais frequente, especialmente em razão do crescimento de pesquisas de natureza intercultural. Além disso, é possível elencar diversas vantagens da adaptação em detrimento da construção de novos instrumentos, o que torna esse procedimento ainda mais comum. Entre as vantagens destacam-se as possibilidades de comparações transculturais, os menores gastos financeiros e de tempo, o alcance, em termos de

equidade, dos métodos de avaliação e de comparação entre escores e as facilidades relacionadas à fundamentação teórica do instrumento (AMTMANN; BAMER, 2012; GIUSTI; BEFI-LOPES, 2008; SANTOS; SIMÕES, 2009).

A adaptação transcultural e avaliação das propriedades psicométricas são condições fundamentais para que um instrumento seja administrado em uma cultura e idioma diferente da que foi desenvolvido (BEATON et al., 2000; 2007). Tais procedimentos são baseados em uma rigorosa e sistemática metodologia composta por uma sequência de etapas assegurando a manutenção dos significados da versão original (REICHENHEIM; MORAES, 2007). Com a adaptação, resolvem-se diferenças de costumes, linguagem e percepções de conceitos entre países e culturas diferentes, permitindo comparações entre diversas populações e a troca de informações (BEATON et al., 2007).

Quando a adaptação transcultural de um questionário é realizada, presume-se que as propriedades de medida originais foram mantidas. Porém, esta premissa nem sempre é verdadeira, já que pode haver diferenças culturais entre populações distintas. Sendo assim, é necessário testar as propriedades de medida mesmo que estas já tenham sido testadas no questionário original (GIUSTI; BEFI-LOPES, 2008).

A obtenção de parâmetros psicométricos adequados depende da qualidade dos instrumentos desenvolvidos e/ ou adaptados transculturalmente (PELEGRINO, 2009). A adoção do rigor científico na sequência metodológica dos processos de adaptação de um instrumento garante maior qualidade na fase de testagem de suas propriedades psicométricas e, portanto, resultados mais fidedignos (MANZI-OLIVEIRA et al., 2011).

Validar um instrumento constitui a checagem de suas propriedades psicométricas no sentido de comprovar se o instrumento avalia o fenômeno proposto e o quão confiável é esta avaliação (PASQUALI, 2009). Nesta etapa, o instrumento é submetido às análises empíricas que demonstrem, no mínimo, evidências de validade e confiabilidade, comprovando se um determinado instrumento pode ser aplicado à população para avaliar o constructo para o qual foi desenvolvido (AMTMANN; BAMER, 2012).

Além de todos os cuidados metodológicos dispendidos em pesquisas sobre a tradução e aplicação de instrumentos estrangeiros, também é importante obedecer alguns critérios quanto à administração e a interpretação

destes. As diretrizes internacionais para a utilização de instrumentos abrangem as responsabilidades que os examinadores devem ter, bem como as competências pessoais necessárias à administração e interpretação dos escores (GIUSTI; BEFILOPES, 2008). O desconhecimento das regras que concernem à condução dos procedimentos de testagem podem comprometer os resultados quanto às propriedades psicométricas. Assim, é necessário um treinamento específico para os examinadores/ entrevistadores previamente à utilização do instrumento (PASQUALI, 2003, 2009).

O processo de validação não se exaure, ao contrário, pressupõe continuidade e deve ser repetido inúmeras vezes para o mesmo instrumento (RAYMUNDO, 2009). As evidências de validade acumulam-se no decorrer das pesquisas nas quais se utilizou o mesmo instrumento (CONTANDRIOPOULOS et al., 1999). Se o instrumento for usado em um grupo para o qual ainda não foi validado, devem ser demonstradas que as inferências são válidas para esse grupo como para a população original. Além disso, modificações nos instrumentos requerem novos estudos de validação (PASQUALI, 2009; PILATTI; PEDROSO; GUTIERREZ, 2010).

2.1.1 Processo de Adaptação Transcultural de Instrumentos

Anteriormente ao início dos procedimentos de adaptação transcultural e análise psicométrica de um instrumento, direitos autorais devem ser considerados. Tais procedimentos somente são permitidos com o prévio consentimento do(s) autor(es) ou instituição que detém os respectivos direitos do instrumento (CASSEP-BORGES; BALBINOTTI; TEODORO, 2010).

No processo de adaptação transcultural devem ser consideradas as particularidades de cada país. Cada sociedade tem suas próprias crenças, atitudes, costumes, comportamentos e hábitos sociais, que dão às pessoas uma orientação de quem são e como devem se comportar. Tais regras refletem a cultura de um país e também o diferenciam de outro. Quando se propõe a tradução de um questionário, este deve apresentar linguagem simples para determinada população e manter-se equivalente em relação aos seus conceitos culturais (BEATON et al., 2007; CICONELLI et al., 1999).

A adaptação transcultural contempla a sequência metodológica de produzir equivalência entre o instrumento original e a versão adaptada no idioma do país onde ele será utilizado (BEATON et al., 2000, 2007; SANTOS; SIMÕES, 2009). Esta equivalência considera o constructo e as suas dimensões, os itens que definem o constructo, os ajustes semânticos que possibilitem a versão adaptada ser utilizada na cultura-alvo (REICHENHEIM; MORAES, 2007). Na literatura são descritos vários métodos de adaptação transcultural que, em sua essência, são similares e concordantes na maioria das etapas sem haver um consenso sobre qual seria o mais completo (BEATON et al., 2000; CHWALON, 1995; SALCÃO, 1999; GUILLEMIN; BOMBARDIER; BEATON, 1993; SPERBER, 2004; ZANNI; MATSUKURA; MAIA FILHO, 2009). Beaton et al. (2000) elaboraram, com base em uma revisão da literatura das áreas médica, social e psicológica, um guia com diretrizes para a adaptação transcultural de instrumentos na área da saúde, o qual tem sido extensamente utilizado, razão pela qual foi adotado nesta tese. Os autores propuseram etapas padronizadas para o processo, descritas a seguir:

Etapa 1: Tradução

O objetivo desta etapa é produzir uma versão do instrumento no idioma do país de destino e que mantenha o mesmo significado de cada item da versão original. A versão traduzida deve apresentar equivalência conceitual com o instrumento original, considerar os diferentes significados das palavras de uma cultura para outra, linguagem coloquial e facilidade de compreensão. Para reduzir as chances de erros de interpretação, a tradução deve ser realizada, no mínimo, por dois tradutores independentes, cuja língua materna seja o idioma-alvo, proficientes na língua original do instrumento, com diferentes formações e experiências profissionais. Estes tradutores devem conhecer os objetivos do estudo e os conceitos envolvidos para que se possa detectar possíveis erros ou interpretações divergentes de itens ambíguos da versão original.

Etapa 2: Síntese das traduções (Análise consensual)

A segunda etapa é realizada para conciliar as versões traduzidas do instrumento. Recomenda-se que os dois tradutores, participantes da etapa 1, e um

terceiro profissional, analisem as versões traduzidas e elaborem uma versão síntese destinada à retrotradução. Nesta etapa deve ser redigido um relatório com explicações e justificativas sobre as alterações e o conteúdo final da versão consensual. Quando a tradução for de instrumentos doença-específica, é necessário que o terceiro profissional seja um especialista na doença.

Etapa 3: Retrotradução

Esta etapa está relacionada ao retorno do instrumento traduzido para o idioma original. A finalidade é verificar se a versão obtida reflete o mesmo conteúdo e/ ou significado da versão original garantindo qualidade ao instrumento que se pretende adaptar. A retrotradução é realizada por, no mínimo, duas pessoas cuja língua materna seja a do idioma do instrumento original, fluentes na língua para o qual o instrumento está sendo traduzido, sem formação ou experiência relacionadas aos seus conceitos.

Nesta etapa, é necessário que os tradutores não tenham participado das etapas anteriores, não disponham do instrumento original e nem de detalhes sobre os propósitos do estudo. Após a retrotradução recomenda-se que estes tradutores se reúnam para uma análise consensual da versão retrotraduzida (BEATON et al., 2000, 2007).

Etapa 4: Revisão por um comitê de especialistas

A composição do comitê é um dos aspectos mais importantes do processo de adaptação, pois influencia na validade e fidedignidade do instrumento adaptado (BEATON et al., 2007; MANZI-OLIVEIRA et al., 2011). O comitê deve ser composto por uma equipe multiprofissional que compreenda os métodos de adaptação transcultural de instrumentos e de análise psicométrica. Esta equipe deve possuir profissionais especialistas na área ao qual o instrumento pertence, assim como, epidemiologista, bioestatístico, especialista em estudos de idioma e os tradutores que participaram das fases de tradução e retrotradução.

Durante a análise do comitê são considerados a facilidade de compreensão dos itens e os aspectos de equivalência entre o instrumento original e o adaptado. A equivalência conceitual refere-se ao conceito que as palavras têm em

diferentes culturas, por exemplo, a palavra “fadiga” pode ser utilizada em um contexto diferente, dependendo da cultura, da região e também da coerência dos itens em relação aos seus domínios. A equivalência cultural ou experiencial refere-se à adaptação das palavras sobre experiências vivenciadas pela população a qual o instrumento se destina. A equivalência idiomática avalia gírias, coloquialismos e expressões difíceis de se obter em uma tradução, razão pela qual o comitê deverá formular uma expressão equivalente à original. A equivalência semântica avalia se as palavras realmente têm o mesmo significado nas duas culturas, cujo intuito é o de promover efeitos semelhantes nos indivíduos respondentes destas culturas (BEATON et al., 2000; CASSEP-BORGES; BALBINOTTI; TEODORO, 2010; REICHENHEIM; MORAES, 2007).

O comitê analisará todas as traduções, retrotraduções e versões consensuais, realizando, sobretudo, minuciosa revisão da tradução obtida após sua versão consensual (etapa 2) comparando com a versão original. Nessa etapa decisões críticas sobre o processo são tomadas com a finalidade de resolver discrepâncias, substituir itens irrelevantes, redundantes ou inadequados à população-alvo. No final é gerada a versão pré-final do instrumento adaptado.

O contato com o(s) autor(es) do instrumento original é fundamental durante esta etapa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Assim, recomenda-se que a versão pré-final seja encaminhada ao(s) autor(es) da versão original para contribuições, sugestões e/ ou críticas a respeito do processo de adaptação realizado até o momento (BEATON et al., 2007).

Etapa 5: Teste da versão pré-final

Esta etapa consiste na aplicação da versão pré-final do instrumento a uma amostra da população para a qual ele está sendo adaptado. Nesta fase são investigadas a clareza dos itens, a garantia de compreensão e a aplicabilidade à população para a qual o instrumento é destinado. Recomenda-se que esta versão seja aplicada em uma amostra entre 30 a 40 pessoas da população-alvo. Cada indivíduo responde o instrumento e é questionado sobre o significado de cada item e sobre a escolha da sua resposta. A forma de administração, se realizada por entrevistador ou auto-aplicável, depende das regras impostas pela versão original do instrumento que está sendo adaptado. Nesta etapa busca-se detectar erros e

desvios cometidos na tradução que não foram observados pelo comitê de especialistas (BEATON et al., 2000).

Os relatos de dúvidas e sugestões dos sujeitos devem ser analisados pelo comitê de especialistas e, caso necessário, novas adequações do instrumento devem ser efetuadas. Para obtenção da versão final do instrumento é necessário que mais de 90% dos indivíduos compreendam claramente todas as questões (PASQUALI; PRIMI, 2003), caso contrário, novas versões são preparadas pelo comitê e testadas até obter esta frequência de compreensão.

Etapa 6: Apresentação da versão final da adaptação ao(s) autor(es) do instrumento original

São submetidos ao(s) autor(es) do instrumento original a versão final e os relatórios de cada etapa contendo a descrição de todo o processo desenvolvido e resultados obtidos. Não cabe ao(s) autor(es) alterar o conteúdo da versão final do instrumento, pois a qualidade da versão é reflexo do cumprimento de todas as etapas e contemplação dos respectivos objetivos em cada uma delas (BEATON et al., 2000, 2007).

2.1.2 Processo de Avaliação das Propriedades Psicométricas de Instrumentos

Posteriormente à adaptação transcultural de um instrumento, para que ele possa ser utilizado em uma determinada população é necessária a avaliação de suas propriedades psicométricas. As propriedades de medida psicométrica são critérios para determinar a qualidade metodológica dos estudos de desenvolvimento e avaliação de instrumentos (RAYMUNDO, 2009). A análise destas propriedades tem o objetivo de verificar se as características do instrumento original foram mantidas mesmo após a adaptação transcultural e se a versão adaptada é adequada para avaliar o constructo proposto (ALEXANDRE; COLUCI, 2011; BEATON et al., 2000, 2007; LIMA et al., 2008).

A psicometria é uma ciência que mede respostas de fenômenos que não são facilmente quantificáveis. Proveniente da psicofísica, desenvolvida por psicólogos alemães, a psicometria foi definida como a medida do comportamento do organismo por meio de processos mentais. De modo geral, ela procura explicar o

sentido que tem as respostas dadas pelos sujeitos aos itens (NUNES; PRIMI, 2009; PASQUALI, 2009). Há várias classificações da psicometria, a saber: a teoria da medição, que tem como objetivo estabelecer condições e propriedades numéricas de tarefas que podem ser executadas; o dimensionamento, que é a técnica de medição de atributos; e a teoria dos testes, que se divide em teoria clássica dos testes (TCT) e teoria de respostas ao item (TRI) (FERNANDES, 2011) a qual será abordada nesta tese por compreender o contexto exigido para este estudo.

A TCT pretende explicar o resultado final, a soma de todos os itens respondidos pelo indivíduo, o que usualmente se denomina de escore total. A grande tarefa da TCT consiste em elaborar estratégias estatísticas para controlar ou avaliar a magnitude do erro cometido nesta medida. Os erros ocorrem devido a vários fatores estranhos detalhados como defeitos do próprio teste, estereótipos, vieses do sujeito, fatores históricos e ambientais aleatórios (PASQUALI, 2009).

Na TRI é apresentado um ou uma série de estímulos ao sujeito denominados itens de um teste. Cada item é analisado em particular, avaliando os fatores que interferem na probabilidade de ser certo ou errado, aceito ou rejeitado, dependendo do tipo do teste realizado. O desempenho do sujeito em uma tarefa (item do teste) se explica em função de um conjunto de fatores ou traços latentes (habilidades) (NUNES; PRIMI, 2009). Desta forma pode-se inferir sobre o traço latente e criar relações hipotéticas entre as respostas observadas (JOLY; PIOVEZAN, 2011).

Portanto, a TCT aborda a produção de testes com qualidade, enquanto a TRI dedica-se a produzir itens com qualidade (BRAGA; CRUZ, 2006; PASQUALI, 2004, 2009). No final, então, tem-se testes válidos (TCT) ou itens válidos (TRI) (NUNES; PRIMI, 2009).

2.1.2.1 Teoria clássica dos testes

A TCT aborda teorias estatísticas específicas com diretrizes que auxiliam a realizar os testes das propriedades psicométricas de maneira adequada para que seja possível determinar qual é o melhor instrumento de avaliação (STAPLES et al., 2010). Segundo o *Instrument Review Criteria* (1995), a utilização de instrumentos (questionários, escalas) para avaliação das mais diversas condições na área da saúde depende da avaliação das propriedades psicométricas

de confiabilidade, validade, sensibilidade, qualidade dos dados e a responsividade (ALEXANDRE; COLUCI, 2011; HAWTHORNE; RICHARDSON; OSBORNE, 1999; PASQUALI, 2009; STAPLES et al., 2010; TERWEE et al., 2012). Também é sugerida a avaliação da praticabilidade, que se refere aos aspectos práticos da utilização de instrumentos considerando a facilidade, tempo de administração, a interpretação dos resultados e custos envolvidos (ELBERS et al., 2012; MOKKINK et al., 2010; THOMPSON; MEADOWS; LEWIN, 1998).

A representatividade da amostra em relação à população-alvo é um aspecto fundamental para a qualidade das propriedades psicométricas. O tamanho da amostra é importante pois oferece referenciais de comparação de desempenho, permitindo a avaliação correta do respondente em relação à população geral (PASQUALI, 2003, 2009). A literatura sobre delineamentos de estudos de análise psicométrica recomenda que sejam selecionados entre 5 a 10 indivíduos para cada item do instrumento analisado (HAIR et al., 2005; KERLINGER, 1986).

A confiabilidade é a primeira propriedade psicométrica que um instrumento deve possuir e refere-se à capacidade de um instrumento medir fielmente um fenômeno. Quanto mais confiável um instrumento, mais ele mede o atributo proposto livre de erros sendo, portanto, útil para prover resultados reprodutíveis, isto é, o mesmo resultado em medidas repetidas (PASQUALI, 2009; RIETBERG, VAN WEGEN; KWAKKEL, 2010; URBINA, 2007). A consistência interna e a confiabilidade inter e intra-observador são as formas mais utilizadas para avaliar a confiabilidade de um instrumento (NUNES; PRIMI, 2009).

A consistência interna avalia a homogeneidade dos itens e a correlação entre eles. É uma medida da correlação entre os componentes individuais de um instrumento em que cada item é visto como uma medida única do constructo, avaliando aspectos diferentes do mesmo constructo. Pela consistência, observa-se o grau de covariância dos itens de um teste analisando se todas as suas subpartes medem a mesma característica (FAYERS; MACHIN, 2007; PASQUALI, 2009).

O coeficiente alfa de Cronbach (α de Cronbach) é o mais utilizado para avaliar a consistência interna (NUNES; PRIMI, 2009). Ele é calculado a partir de correlações entre os escores dos itens individuais que fazem parte do instrumento com valores que variam de 0 a 1. Quanto mais alto o α de Cronbach, mais exata é a medida. Valores entre 0,70 e 0,90 são geralmente aceitáveis, valores

entre 0,80 e 0,90 são considerados excelentes caracterizando-os como confiabilidade elevada. Valores abaixo de 0,70 apresentam confiabilidade insatisfatória indicando que os itens podem estar medindo constructos diferentes, não demonstrando fidedignidade do instrumento (PASQUALI, 2009; STREINER; NORMAN, 2008). Já valores acima de 0,90 indicam redundância dos itens, situação em que se presume que eles sejam muito semelhantes o que, por sua vez, prejudica a validade de conteúdo do instrumento (FAYERS; MACHIN, 2007; PASQUALI, 2009; TERWEE et al., 2007).

De acordo com Nunes e Primi (2009), o número de itens, o tempo de aplicação do instrumento e a amostra de indivíduos avaliados são fatores que podem influenciar na consistência interna de um questionário. Questionários com muitos itens e/ ou limitar o tempo de administração de um instrumento podem ocasionar respostas impulsivas e tendem a aumentar o número de itens sem resposta, especialmente às últimas questões. A seleção de indivíduos muito semelhantes para aplicar o instrumento também pode invalidar a confiabilidade, pois a variância tende a se tornar nula (PILATTI; PEDROSO; GUTIERREZ, 2010).

Na análise da consistência interna consideram-se os itens em casos de instrumentos unidimensionais ou, então, os domínios, para os multidimensionais (ELBERS et al., 2012). A medida deste coeficiente interpreta a confiabilidade interna do instrumento em uma única aplicação, sendo insuficiente para um completo julgamento da confiabilidade. Assim, a análise das reprodutibilidades inter e intra-observador são necessárias (STREINER; NORMAN, 2008).

As medidas de reprodutibilidade indicam o grau da possível generalização dos resultados medindo a estabilidade das respostas ao longo do tempo. Elas se referem à semelhança entre os resultados do instrumento quando aplicados aos mesmos respondentes em momentos distintos, com iguais condições e formas de aplicação (HAWTHORNE; RICHARDSON; OSBORNE, 1999; LITWIN, 1995; RIETBERG, VAN WEGEN; KWAKKEL, 2010). A confiabilidade intra-observador de um instrumento mede a estabilidade de resposta ao longo do tempo no mesmo indivíduo respondente aplicado pelo mesmo examinador, porém em períodos diferentes. A confiabilidade interobservador mede qual a qualidade do instrumento para avaliar determinado fenômeno quando aplicado por examinadores diferentes aos mesmos respondentes em um curto intervalo de tempo

(HAWTHORNE; RICHARDSON; OSBORNE, 1999; RIETBERG, VAN WEGEN; KWAKKEL, 2010; WEEKS; SWERISSEN; BELFRAGE, 2007).

O índice de precisão da estabilidade é a correlação bivariada entre os dois escores do mesmo sujeito que resulta no coeficiente de correlação intraclasse (CCI) (PASQUALI, 2009; STREINER; NORMAN, 2008). Esta medida avalia a reprodutibilidade do instrumento, se aplicado em um intervalo pequeno de tempo. O CCI varia de 0 a 1 sendo admitidos os seguintes valores: $CCI \leq 0,20$ = sem correlação; $0,20 < CCI \leq 0,40$ = fraca correlação; $0,40 < CCI \leq 0,60$ = moderada correlação; $0,60 < CCI \leq 0,80$ = boa correlação; $CCI > 0,80$ = ótima correlação (STREINER; NORMAN, 2008).

A análise de Bland & Altman (BLAND; ALTMAN, 1986, 2002, 2003) também tem sido considerada uma estratégia complementar para avaliar a confiabilidade. Ela permite uma melhor percepção da reprodutibilidade de valores avaliando a variedade de distribuição dos valores por meio da diferença entre as medidas dentro do intervalo de confiança (IC) de 95% e desvio-padrão (DP) de dois métodos usados na mensuração de variáveis clínicas. É possível visualizar as diferenças médias e os limites extremos de concordância, no caso de dois DP da diferença (BLAND; ALTMAN, 1986). Se os valores das diferenças têm distribuição normal, é esperado que 95% dos valores da diferença fiquem entre a média ± 2 DP. Esse intervalo é chamado de “limite de concordância”. Se a faixa de variação desse intervalo for grande, conclui-se não haver concordância entre os dois métodos (BLAND; ALTMAN, 1986; LUIZ et al., 2003; SZKLO; NIETO, 2007).

Os processos de validação de um instrumento envolvem a reunião de evidências que corroboram as inferências e as interpretações pretendidas para o uso do instrumento (URBINA, 2007). Refere-se à conformidade com a verdade em termos de capacidade de medir com precisão o fenômeno a ser estudado (KAMPER et al., 2010; MAHER; LATIMER; COSTA, 2007; PASQUALI, 2009). O conceito de validade não é unitário, de modo que há diferentes aspectos da validade, e não diferentes tipos de validade. A validade de um instrumento é o grau em que o instrumento mede o que supostamente deve medir (TERWEE et al., 2007). Sua avaliação compreende o modelo trinitário: validade de constructo, validade de conteúdo e validade de critério (PASQUALI, 2004, 2007). Há também a validade aparente (validade de face) que se refere à compreensão dos sujeitos-alvo da pesquisa quanto ao que eles entendem sobre o que o instrumento pretende medir e

a compreensão dos itens. Esta validade é obtida durante o pré-teste na fase de adaptação transcultural do instrumento (BEATON et al., 2000, 2007).

A validade de constructo ou de conceito constitui a forma mais valiosa de avaliar o instrumento (PASQUALI, 2003; PILATTI; PEDROSO; GUTIERREZ, 2010). É a confirmação de que o instrumento mede aquilo que realmente se propõe a medir. Ao testar a validade de constructo, hipóteses são feitas baseadas na teoria, e espera-se que a validade seja corroborada quando as associações confirmam a hipótese (ALEXANDRE; COLUCI, 2011). A validade de constructo pode ser avaliada por meio da análise fatorial, validade de grupos extremos, validade convergente, validade divergente e validade discriminante (PILATTI; PEDROSO; GUTIERREZ, 2010).

A análise fatorial investiga a dependência de um conjunto de variáveis respostas em relação a um número menor de variáveis latentes. Costuma-se empregar esse tipo de análise quando há interesse no comportamento de uma variável ou em grupos de variáveis e sua correlação com outras de interesse (SILVA; RIBEIRO FILHO, 2006). Na validade de grupos extremos, o instrumento é aplicado a dois grupos, um deles apresenta o traço ou comportamento e o outro, não. O primeiro grupo deve ter escore mais alto ou mais baixo que o segundo, dependendo de como os itens estão organizados. A validade convergente, por sua vez, avalia o quanto dois ou mais instrumentos, que pretendem medir o mesmo atributo, concordam entre si (STREINER; NORMAN, 2008). Na validade divergente o instrumento de pesquisa deverá buscar o conceito ou traço latente de interesse por meio de abordagens indiretas nas quais ele esteja implícito (STREINER; NORMAN, 2008; HAWTHORNE; RICHARDSON; OSBORNE, 1999). Por fim, a validade discriminante examina a capacidade do instrumento distinguir populações que se espera serem diferentes em relação ao constructo de interesse (ELBERS et al., 2012).

A validade de conteúdo está relacionada às múltiplas questões incorporadas ao teste que representam o comportamento a ser medido (PASQUALI, 2007). Ela verifica a capacidade dos itens representarem adequadamente todas as dimensões do conteúdo a ser abordado pelo instrumento (PASQUALI, 2009). Durante a fase de adaptação transcultural um comitê de especialistas no constructo avaliado realiza um exame crítico da estrutura básica do instrumento, analisam a adequação de cada item, revisam os procedimentos utilizados para desenvolvê-lo e

a sua aplicabilidade para identificar a validade de conteúdo (BEATON et al., 2000; TERWEE et al., 2007). Uma concordância mínima de 80% entre os juízes constitui o critério de decisão sobre a pertinência do item ao traço a que, teoricamente, se refere (PASQUALI, 1999).

A validade de critério considera se o instrumento tem associações empíricas com critérios externos relacionados às medidas de outros instrumentos que avaliam o mesmo constructo e que apresentem suas validades confirmadas (FAYERS; MACHIN, 2007). Trata-se da avaliação do grau com que o instrumento discrimina sujeitos que diferem em determinada característica de acordo com um critério-padrão (instrumento padrão-ouro) (PASQUALI, 2009). Quanto mais resultados se relacionarem com o padrão, maior a validade de critério do instrumento (MARTINS, 2006; PASQUALI, 2009).

Existem dois aspectos da validade de critério, a concorrente e a preditiva. Se o instrumento a ser avaliado e o instrumento padrão-ouro forem aplicados no mesmo momento denomina-se validade de critério concorrente ou convergente. Já a validade de critério preditiva avalia se um exame pode prever um resultado futuro. Assim, o novo instrumento é aplicado antes (dias, meses, anos) que o instrumento padrão-ouro (MARTINS, 2006; PASQUALI, 2009; SILVA; RIBEIRO FILHO, 2006). Como a fadiga na EM não dispõe de um instrumento padrão-ouro, não é possível avaliar a validade de critério dos instrumentos que avaliam este constructo (ELBERS et al., 2012).

As medidas de validade de constructo e de critério são avaliadas estatisticamente por coeficientes de correlação. A estimativa de validade mais utilizada é o coeficiente de correlação de Pearson (p) ou Spearman (rho) que pode variar de -1 a 1. A classificação da correlação é determinada em função dos seguintes valores: p ou $rho < 0,25$ = inexistente ou pequena correlação; $0,25 \leq p$ ou $rho < 0,50$ = fraca correlação; $0,50 \leq p$ ou $rho \leq 0,75$ = moderada correlação e p ou $rho > 0,75$ = forte correlação (DAWSON; TRAPP, 2001).

O teste ideal é aquele que é aplicado em todas as pessoas de uma população selecionada e tem a possibilidade de selecionar amostras com e sem a doença (GREENBERG et al., 2005). Análises de sensibilidade e especificidade necessitam de escores (ponto de corte) que dividam em duas categorias: os presumivelmente doentes daqueles não doentes (FLETCHER; FLETCHER, 2006; GREENBERG et al., 2005; SZKLO; NIETO, 2007). O ponto de corte do instrumento

é obtido por meio da curva de características de operação do receptor (*Receiver Operator Characteristic*, ROC), construída pela representação gráfica da taxa de sensibilidade e da 1 - especificidade. A área abaixo da curva representa a acurácia do teste e quanto mais próximo de um (1), maior a acurácia. A medida de sensibilidade de um teste representa a proporção de indivíduos com a alteração de interesse que apresenta teste com resultado positivo (verdadeiros positivos). Já a especificidade é a proporção de indivíduos sem a alteração de interesse que apresenta teste com resultado negativo (verdadeiros negativos), enquanto que a 1 - especificidade é a taxa de falso-positivos. O ponto de corte é estimado onde há equilíbrio entre a maior sensibilidade e a menor 1 - especificidade (FLETCHER; FLETCHER, 2006; SZKLO; NIETO, 2007).

A qualidade dos dados de um instrumento refere-se à ocorrência dos efeitos piso (“*Floor*”) e teto (“*Ceiling*”) e à porcentagem dos dados perdidos. Há efeito piso quando uma proporção maior que 15% dos indivíduos respondentes atingem o menor escore do instrumento. Se essa proporção obtém o escore máximo, denomina-se efeito teto (ELBERS et al., 2012; MCHORNEY; WARE; RACZEK, 1993). Os dados perdidos são aqueles que não podem ser aproveitados na avaliação e na interpretação, seja por erro, esquecimento ou qualquer outra condição que inviabilize a utilização da informação, sendo admitido como não problemática uma perda menor que 20% (CRAMER et al., 2002).

A responsividade é a capacidade de um instrumento de detectar mudanças clínicas ao longo do tempo (STAPLES et al., 2010). Geralmente esta propriedade é avaliada em ensaios clínicos, em um período de tempo preestabelecido em uma condição específica (HUSTED et al., 2000; STAPLES et al., 2010; TERWEE et al., 2007; TIDERMARK et al., 2003). Nesta propriedade são avaliados, por exemplo, efeitos de intervenções, distinguidas diferenças individuais na resposta do tratamento, calculado escores necessários para atingir um determinado efeito/ fenômeno (MOKKINK et al., 2010; REICHENHEIM; MORAES, 2007).

2.1.2.2 Teoria de resposta ao item

As técnicas estatísticas da TRI têm sido reconhecidas como estratégias mais completas para construção e avaliação das propriedades

psicométricas de um instrumento comparadas as técnicas da TCT (WANG; BYERS; VELOZO, 2008). Tais técnicas se traduzem em vantagens para a psicomетria, como é o caso, por exemplo, da possibilidade de generalização dos parâmetros dos sujeitos e dos itens, permitida, por exemplo, pelo modelo de Rasch, e não pela TCT (JOLY; PIOVEZAN, 2011). Nesse sentido, a TCT não inclui as propriedades dos itens na medição do constructo e a pontuação obtida em um teste depende dos itens específicos de um teste não sendo generalizado a outro conjunto de itens. Ao contrário, o modelo de TRI inclui o nível de dificuldade como propriedade do item e o nível de habilidade como propriedade do sujeito (MEISER, 2007; MILLS et al., 2010b; TENNANT; CONAGHAN, 2007).

A TRI possibilita examinar o desempenho das categorias de respostas em casos de instrumentos com itens politômicos. Embretson e Reise (2000) consideram que esta teoria permite apresentar a dificuldade dos itens que compõe um determinado teste, levando à compreensão da razão pela qual alguns itens são mais fáceis e outros mais difíceis. Com isso é possível fazer conjecturas sobre a habilidade das pessoas, haja vista para o postulado da TRI de que as pessoas têm maior possibilidade de acertar um item fácil a um difícil (JOLY; PIOVEZAN, 2011; SISTO, 2006a). Assim sendo, pessoas com maior habilidade são mais capazes de acertarem os itens e o acerto ou o erro devem ser produtos da pessoa e da posição do item, não podendo apresentar qualquer influência de outra variável, tal como etnia, gênero, grupo social, dentre outras (ANDRICH; SHERIDAN; LUO, 2009). Esta teoria apresenta como vantagens a independência da amostra e do escore total com foco de análise no item e nível de traço latente, relacionado com as respostas dos sujeitos (ANDRICH, 1988; ANDRICH; SHERIDAN; LUO, 2009).

As formas de representar a relação entre a probabilidade de um indivíduo responder corretamente a um item e seus traços latentes são sugeridas pela TRI. Esta teoria surge da necessidade de superar as limitações da apresentação de resultados somente por meio de percentuais de acertos ou escores dos testes, e ainda da dificuldade de comparar resultados de diferentes testes em diversas situações (ANDRADE; TAVARES; VALLE, 2000; JUSTINO; ANDRADE, 2007). A TRI muda o foco de análise da prova como um todo para a análise de cada item. Trata-se de um conjunto de modelos matemáticos estabelecendo que a probabilidade de resposta a um item é modelada como função da quantidade de

traço que a pessoa possui (variável latente, não observável) e de parâmetros que expressam certas propriedades dos itens (GIBBONS et al., 2011).

Os modelos matemáticos propostos na literatura para a análise de dados dependem, fundamentalmente, da natureza dos itens, se existe uma ou mais populações envolvidas na análise e se estão sendo medidas uma ou mais características individuais que determinam as respostas dos indivíduos (ANDRICH; SHERIDAN; LUO, 2009). Como resultado, a maioria dos testes usados na TRI são de múltipla escolha e os itens podem ser dicotômicos ou politômicos (VENDRAMINI, 2002; GLAS, 2007). Há diferentes modelos da TRI que consideram diferentes parâmetros. Há o modelo logístico de um, dois e três parâmetros. Dentre os mais utilizados destaca-se o modelo de Rasch, modelo logístico de um parâmetro (LINACRE, 2011) e que será abordado nesta tese.

2.1.2.2.1 *Análise de Rasch*

As respostas aos itens são variáveis observáveis ou manifestas, influenciadas por variáveis latentes não observáveis (FERNANDES, 2011). A probabilidade de que um sujeito responda corretamente a um item depende da discrepância entre o nível de habilidade em determinado constructo (quantidade de traço latente de um sujeito) e a dificuldade do item (quantidade de traço requerido para sua solução) (SISTO, 2008; WANG; BYERS; VELOZO, 2008). O modelo de Rasch tem como pressuposto básico de que o acerto de um item depende exclusivamente de sua dificuldade ou habilidade do indivíduo (RASCH, 1960).

A unidade de medida usada pelo modelo de Rasch é o *logit*, derivada da transformação logarítmica (*log odds*) da probabilidade de uma resposta correta. Esta unidade calibra itens (estima dificuldade) e mede a habilidade dos respondentes (estima competência) (RASCH, 1960; EDELEN et al., 2006). O *logit* é obtido em um mesmo contínuo linear simples, dividido em intervalos iguais, ao longo do qual cada item da escala e cada indivíduo são alinhados (BOND; FOX, 2001; HUNGI, 2005; PORTNEY, 2000). Sempre variando com valores positivos e negativos em torno do zero da escala. O zero na escala de *logits* representa, arbitrariamente, a média, os itens mais fáceis apresentam valores negativos e os itens mais difíceis, valores positivos (GIBBONS et al., 2011; SMITH et al., 2002). Segundo Wright e Stone (1999), a competência 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. Por outro lado, a dificuldade de um item, em *logits*, é o logaritmo natural da sua chance de induzir o erro em pessoas com menor habilidade.

Neste modelo, a habilidade do sujeito e a dificuldade dos itens são estimadas sem suas respectivas interferências e, assim, a calibração (*targetting*) de cada item é realizada (DRANEY; WILSON, 2007; NUNES; PRIMI, 2009). O posicionamento de habilidade e dificuldade em uma mesma unidade métrica, representado pelo mapa itens-pessoas, indica em que ponto do traço latente cada item fornece mais informação e se os itens estão homoganeamente distribuídos (BOND; FOX, 2001; FERNANDES et al., 2011; PALLANT; TENANT, 2007). Este mapa pode ser usado como evidência da validade de constructo do instrumento (EMBRETSON; REISE, 2000; WANG; BYERS; VELOZO, 2008).

Há dois princípios indispensáveis que garantem credibilidade aos resultados obtidos pelo modelo de Rasch: unidimensionalidade e independência local. Primeiramente, a variável em análise deve tratar apenas de um atributo garantindo sua unidimensionalidade (CONRAD; SMITH, 2004; GIBBONS et al., 2011). Pallant e Tennant (2007) enfatizam que um fenômeno amplo pode demandar que seja aferido por uma série de instrumentos unidimensionais, entretanto, a variável a ser analisada deve guardar unidimensionalidade para que o modelo de Rasch possa ser adequadamente aplicado (TENNANT; PALLANT, 2006). Quando mais de 5% dos itens do teste não se enquadrem neste modelo, é indicativo de que os itens do instrumento não combinam para medir um conceito unidimensional (BOND; FOX, 2001; JOLY; PIOVEZAN, 2011).

Na análise da unidimensionalidade, a estratégia estatística mais utilizada se baseia na análise de componentes principais (ACP) dos resíduos. Estes constituem dois subgrupos de itens, o primeiro composto pelos itens com carga mais positiva e o segundo pelos itens com carga mais negativa (MARAIS; ANDRICH, 2008). As estimativas de habilidade de cada sujeito, calculadas a partir de dois subgrupos de itens dos resíduos, são comparadas por meio do teste t-pareado. A ausência de diferença significativa entre as duas estimativas indica a unidimensionalidade. A comparação dos resíduos dos itens mais distantes representa a maior possibilidade de se encontrar discrepâncias, e a semelhança

entre as estimativas neste teste, provavelmente, atesta a semelhança entre quaisquer outros subgrupos de itens (PALLANT; TENANT, 2007; SMITH, 2002).

No modelo de Rasch, é relevante que os itens sejam ajustados. A estatística de ajustes indica se os dados desviam ou não do modelo em relação ao esperado (GIBBONS et al., 2011; LINACRE, 2011). Um item estará ajustado quando as respostas observadas não são estatisticamente diferentes das esperadas. Isso indica o quanto os indivíduos responderam àquele item especificamente em consonância com as respostas dadas aos outros itens (NUNES; PRIMI, 2009; WRIGTH; STONE, 1999). O intervalo adequado de valores para os parâmetros de ajuste está compreendido entre 0,5 e 1,5 (LINACRE, 2011).

Segundo o princípio da independência local, a probabilidade de acerto ou erro em um determinado item não deve ser condicionada ao sucesso ou falha em outro item mas somente a quantidade de habilidade do respondente (GIBBONS et al., 2011). Assim, considera-se que mantidas constantes as habilidades dos respondentes, suas respostas a quaisquer dos itens são estatisticamente independentes (PASQUALI, 2009). Porém pode ocorrer viés na abordagem psicométrica o qual se denomina funcionamento diferencial do item (*Differential Item Functioning*, DIF). O DIF detecta os itens cuja probabilidade de acertos difere entre distintos subgrupos de uma população de indivíduos que possuem o mesmo nível de habilidade na variável medida (SISTO, 2008). O estudo do DIF também pode ser considerado um tipo de evidência de validade de constructo, uma vez que permite verificar se os itens de um teste sofreriam influência de algum tipo de variável externa como, por exemplo, o gênero dos indivíduos (SISTO, 2006b).

Um item uniforme garante a mesma probabilidade de acerto em dois grupos diferentes (SISTO, 2006a, 2006b). Isso significa que o fato de um indivíduo fazer parte de algum grupo específico não pode ser fator determinante para ele acertar ou errar um dado item. Linacre (2002) ressalta que certa quantidade de DIF está, muitas vezes, presente, o que não, necessariamente, implicaria em um viés que indicasse à remoção de itens do instrumento. Na análise de um instrumento, investigando a presença de DIF, procura-se responder se os itens de um teste possuem o mesmo comportamento estatístico ou equivalência de medida quando comparados subgrupos de sujeitos pertencentes à mesma população. Assim, a

equivalência de medida do item é obtida quando o atributo medido pelo DIF é idêntico para as várias subpopulações (MARAIS; ANDRICH, 2008).

Para rejeitar a hipótese nula e afirmar a presença de DIF, recomenda-se considerar tanto o tamanho da diferença de dificuldade do item entre os grupos comparados como o que significa essa diferença (LINACRE, 2011). A saber, calcula-se a diferença entre as estimativas e a dificuldade do item de ambos os grupos, denominado, convencionalmente, de focal e referência:

$$D = \beta_{RI} - \beta_{FI}$$

D: diferença entre o valor estimado e a dificuldade de um item

β_{RI} : dificuldade do item *i* para o grupo de referência

β_{FI} : dificuldade do item *i* para o grupo focal

Se o valor obtido é superior a 0,5 *logits*, considera-se que o tamanho do DIF é relevante. Para verificar o significado estatístico do valor de D encontrado, é utilizada a correção de Bonferroni dividindo a probabilidade alfa entre o número de comparações (LINACRE, 2011).

O DIF pode ser classificado em uniforme e não uniforme (SISTO, 2006a). O DIF uniforme indica que a probabilidade distinta entre dois grupos de sujeitos se mantém homogênea ao longo de todas as intensidades do traço latente com o viés na mesma direção em todos os níveis de habilidade (HUNGI, 2005; LAI; TERESI; GERSHOM, 2005; PALLANT; TENNANT, 2007; TENNANT; PALLANT, 2006). Por sua vez, considera-se como DIF não uniforme quando há um comportamento instável da probabilidade de resposta do item ao longo do traço latente (PALLANT; TENNANT, 2007). Assim sendo, a probabilidade de resposta apresenta-se maior para um grupo em um determinado ponto do nível de habilidade, e ainda maior para outro grupo em outro ponto (CRANE et al., 2006; EMBRETSON; REISE, 2000; MORALES et al., 2006). A uniformidade do DIF possibilita que medidas sejam adotadas para corrigir a variância do item. Uma das alternativas mais utilizadas é a divisão do item (*splitting*) de acordo com a característica que determina o DIF uniforme. Portanto, o item contribuirá de forma distinta para a estimativa de habilidade em cada grupo, refletindo os diferentes níveis de dificuldade deste em contextos distintos (PALLANT; TENNANT, 2007; TENNANT; PALLANT, 2006). Situações de DIF não uniforme determinam sérias complicações quando estratégias

de controle deste efeito são aplicadas sendo geralmente recomendada a deleção do item (EDELLEN et al., 2006). No entanto, para a exclusão de um item devem também ser consideradas as avaliações teóricas, realizadas por especialistas do fenômeno estudado (JOLY; PIOVEZAN, 2011; MARAIS; ANDRICH, 2008).

Um teste proporcionará medidas de pessoas com uma margem de erro pequena quando atender aos requisitos psicométricos de precisão e validade pelo modelo de Rasch. Um bom modelo de medida deve requerer, pelo menos, que um teste válido satisfaça três aspectos: 1) Indivíduos mais capazes (com maior quantidade de um traço) tenham maior probabilidade de acertar um item; 2) Todo indivíduo tenha mais possibilidade de acertar um item fácil; 3) as condições 1 e 2 não estejam relacionadas à idade, gênero, etnia, dentre outras características (MARAIS; ANDRICH, 2008).

A consistência interna, neste modelo, é avaliada pelo índice de separação de pessoas (*Person Separation Index*, PSI). Semelhante ao coeficiente α de Cronbach, o PSI indica a replicabilidade dos resultados das estimativas no *continuum* do traço latente se esses mesmo itens forem aplicados a outro grupo de pessoas com níveis comparáveis de habilidade (CONRAD; SMITH, 2004; ELHAN et al., 2005). A estatística do PSI varia de 0 a 1, sendo maior que 0,70, aceitável para grupos e maior que 0,90, para indivíduos (TENNANT; CONAGHAN, 2007). O PSI indica quantos grupos de habilidades os itens são capazes de discriminar (WANG; BYERS; VELOZO, 2008).

O modelo de Rasch também permite identificar se houve boa discriminação das categorias de respostas pelos sujeitos (GIBBONS et al., 2011). O ponto de transição entre duas categorias de respostas em uma escala do tipo Likert é chamado limiar (*threshold*). Cada limiar representa o ponto onde há 50% de probabilidade do respondente com grau de habilidade X de responder a categoria A (fácil) ou B (difícil). Sujeitos com habilidades abaixo de X tenderão a assinalar a categoria A, enquanto sujeitos com habilidade superior a X apresentarão a probabilidade maior que 50% de assinalar a categoria B (LINACRE, 2002, 2011). Assim, espera-se que uma escala de resposta politômica possua um ordenamento lógico de categorias de resposta. A inversão da ordem esperada constitui o chamado *threshold disorder* (PALLANT; TENNANT, 2007). Para averiguação do desempenho original das categorias de respostas, utiliza-se o agrupamento das categorias disfuncionais, com o objetivo de compor uma categoria única e com

ordenamento adequado de *thresholds* (TENNANT; CONAGHAN, 2007). As curvas de probabilidade de respostas são um meio de representação da interação entre o nível de habilidade e a probabilidade de respostas em cada categoria.

A inspeção individual dos itens (*item fit*) proporciona que cada item de um determinado instrumento seja avaliado em relação à sua adequação ao modelo (VAN DER LINDEN; HAMBLETON, 1997). Portanto, itens de pior desempenho podem ser individualmente excluídos ou modificados. Os itens restantes são, então, novamente analisados para verificar a adequação ao modelo quanto à unidimensionalidade e independência local (PALLANT; TENNANT, 2007). Assim, após vários ciclos de alteração e reanálise do desempenho dos demais itens obtém-se o formato final do instrumento. Tais ajustes possibilitam a aplicação do instrumento sem o risco de resultados enviesados por informações de pouca qualidade (BOND; FOX, 2001; LINACRE, 2011).

Ao gerar uma escala verdadeira, o modelo de Rasch indica tanto o grau da capacidade das pessoas como o nível da dificuldade de cada item do instrumento. A partir da capacidade de gerar medidas verdadeiras, este modelo abre um vasto espectro de possibilidades de avaliações, facilitando a mensuração de fenômenos e/ ou precisão de diagnósticos de grupos populacionais distintos a partir de instrumentos bem elaborados (DRANEY; WILSON, 2007; KELDERMAN, 2007; KREINER, 2007; MEISER, 2007).

2.2 ESCLEROSE MÚLTIPLA

A EM constitui a razão não traumática mais comum de incapacidade neurológica em indivíduos adultos jovens com grande repercussão de impacto social (KATSAVOS, ANAGNOSTOULI, 2013; REJDAK; JACKSON; GIOVANNONI, 2010). É uma doença crônica, imuno-mediada, desmielinizante, progressiva com um componente neurodegenerativo de múltiplas áreas de inflamação, desmielinização e formação de cicatrizes gliais que afeta o sistema nervoso central (SNC) (MILO; KAHANA, 2010; NOORT; BAKER; AMOR, 2012; STADELMANN, 2011). Geralmente esta doença se inicia na faixa etária entre 20 e 45 anos de idade, maior predomínio no gênero feminino e etnia caucasiana (SOSPEDRA; MARTIN, 2005; MENDES; SÁ, 2011; RAMAGOPALAN et al., 2009; REJDAK; JACKSON; GIOVANNONI, 2010; WOOTLA; ERIGUCHI; RODRIGUEZ, 2012).

No mundo, há uma estimativa de que aproximadamente 2,5 milhões de pessoas tenham EM distribuídas de forma heterogêna em áreas de prevalência (MILO; KAHANA, 2010). São reconhecidas como áreas de baixa prevalência aquelas com menos de 30 casos: 100.000 habitantes, como em países da América do Sul e Ásia. A média prevalência compreende 30 - 50 casos: 100.000 habitantes, são exemplos o Sul da Europa e dos Estados Unidos da América (EUA) e Norte da Austrália. Já regiões de alta prevalência apresentam mais de 50 casos: 100.000 habitantes como no Norte da Europa e dos EUA, Canadá, Sul da Austrália e Nova Zelândia (HOGANCAMP; RODRIGUEZ; WEINSHENKER, 1997; MARRIE, 2004; REJDAK; JACKSON; GIOVANNONI, 2010; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

Segundo dados da Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (2013), são registrados mais de 30.000 indivíduos com EM e registros do DATASUS indicam aproximadamente 10.376 indivíduos brasileiros que utilizam medicamento para EM (BRASIL, 2011). O Brasil apresenta taxas de baixa prevalência variando de 4,41 a 27 casos: 100.000 habitantes (CALLEGARO et al., 2001; CALLEGARO; SATO, 2011; DINIZ et al., 2008; FRAGOSO; PERES, 2007; FERREIRA et al., 2004; GAMA; TRIGO; ANDRADE, 2004; GRZESIUK, 2006; KAIMEN-MACIEL et al., 2004; LANA-PEIXOTO et al., 2012; ROCHA; HERRERA; MORALES, 2002). A região Sul apresenta a maior prevalência do país variando entre 14,8 a 27 casos: 100.000 habitantes (CALLEGARO; SATO, 2011; KAIMEN-MACIEL et al., 2004). Em Londrina, cidade situada no Norte do Paraná, a prevalência apresentada é de 14,8 casos: 100.000 habitantes (KAIMEN-MACIEL et al., 2004).

A etiologia da EM ainda não é totalmente esclarecida, mas há hipóteses do envolvimento de um complexo multifatorial que se sobrepõe (CALLEGARO; SATO, 2011; KRONE; GRANGE, 2011). Pesquisas associam a influência de fatores ambientais, imunológicos e genéticos que interagem de forma complexa no desenvolvimento da EM com destaque para sua manifestação em indivíduos geneticamente suscetíveis expostos a agentes ambientais (MILO; KAHANA, 2010; NATAF, 2009; REJDAK; JACKSON; GIOVANNONI, 2010).

Há um grande desafio em compreender o papel de cada fator e a interação com outros fatores na etiologia da EM (KRONE; GRANGE, 2011). Há hipóteses da suscetibilidade genética indicando fatores hereditários com risco de desenvolver a doença quando a EM está presente em um familiar de primeiro grau

(DE GIROLAMI; ANTHONY; FROSCHE, 2000; MILLER, 2002; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006). Em relação à distribuição geográfica, regiões mais frias do planeta tendem a concentrar mais casos de EM (RAMAGOPALAN; DYMENT; EBERS, 2008). A coexistência do homem com inúmeros patógenos de seu ambiente ajusta o sistema imune em busca de defesa contra esses agressores (BAGERT, 2009). A hipótese viral supõe que o risco para EM aumenta quando o contato com parasitas se dá na infância tardia ou idade adulta, mas que confere proteção imunológica se o contato ocorre nos primeiros anos da infância (CORREALE; FAREZ, 2011). A falta de exposição à luz solar e deficiência de vitamina D tem sido também associada ao risco da EM (KAMPMAN; BRUSTAD, 2008). Estudos relatam a influência das estações do ano e o mês de nascimento à atividade e incidência da EM, respectivamente, porém os dados são conflitantes com pesquisas indicando maior manifestação da EM nos meses de inverno (BISGARD, 1990), primavera e verão (BECKER et al., 2013; MEIER et al., 2010), enquanto há estudos como o de Frago et al. (2012) que não evidenciaram esta relação. Fatores estressantes como vacinações, eventos traumáticos, cirurgias, hábitos dietéticos também têm sido correlacionados ao aparecimento da EM (BISCHOF; HEINZE; VIERHAPPER, 2006; DONG et al., 2010; LIU et al., 2004; OLAZARÁN et al., 2009).

A EM pode ser classificada como uma doença com episódios de desmielinização do SNC cuja fisiopatologia é complexa com duas fases distintas: uma fase inicial, predominantemente inflamatória, e uma fase tardia, degenerativa (STEINMAN, 2001). Seus componentes fisiopatológicos incluem inflamação, desmielinização, perda de oligodendrócitos e comprometimento axonal (WOOTLA; ERIGUCHI; RODRIGUEZ, 2012). Estão envolvidas na imunopatologia da EM células do sistema imunológico como linfócitos (L) T CD4⁺, LT CD8⁺, LB, monócitos, macrófagos e micróglia ativadas, moléculas de adesão, quimiocinas, interleucinas e seus receptores (DE GIROLAMI; ANTHONY; FROSCHE, 2000; MAHAD; TRAPP; RANSOHOFF, 2008; MILLER, 2002; SOSPEDRA; MARTIN, 2005; SUTTON et al., 2006).

Na fisiopatologia da EM, a lesão se inicia com uma reação imune celular mediada por células T que são ativadas fora do SNC, no sangue periférico e gânglios linfáticos. Essa ativação, no tecido periférico, ocorre no primeiro contato com o antígeno, o qual compartilha epítomos semelhantes aos da mielina (FONTOURA; STEINMAN, 2006). Acredita-se que indivíduos geneticamente

susceptíveis, após entrarem em contato com um fator ambiental podem desencadear reações imune-cruzadas que reconhecem os componentes da mielina como alvos antigênicos (FONTOURA, 2010). Estas células auto-reativas entram no SNC e provocam uma cascata imunológica que, por sua vez, induz um maior número de eventos inflamatórios e imunes (HAMERSCHLAK et al., 2010). Na fase tardia observa-se acúmulo de lesões cicatriciais, incapacidade neurológica progressiva, danos aos axônios e dificuldade de remielinização devido ao comprometimento dos oligodendrócitos (FONTOURA, 2010).

As placas inflamatórias no SNC constituem o principal elemento patológico da EM. Caracterizam-se como áreas desmielinizadas com preservação parcial ou total dos axônios. No seu estágio agudo, estas placas possuem infiltrado inflamatório combinado com áreas de desmielinização (CHEN et al., 2012; WU, ALVAREZ, 2011). O dano axonal pode ser extenso na placa aguda e ser reconhecido como um componente importante e precoce das lesões na EM que sugere a possibilidade de que o comprometimento axonal seja a causa principal da incapacidade irreversível nos pacientes. Entretanto, esse dano axonal também pode progredir ao longo do tempo (ARNOLD, 1999).

As reações inflamatórias da EM podem ocorrer na substância branca e cinzenta acometendo todo o SNC, porém as lesões apresentam predileção por determinadas áreas. As placas de desmielinização predominam na substância branca com envolvimento dos hemisférios cerebrais, nas regiões periventriculares, nervo óptico, quiasma óptico, corpo caloso, tronco encefálico e medula espinhal. Na substância cinzenta, as lesões inflamatórias estão associadas à secção axonal e perda neuronal com placas localizadas no córtex motor, tálamo, hipocampo, núcleos da base (caudado, putâmen, globo pálido), medula espinhal e cerebelo (KIPP; VALK; AMOR, 2012; MILLER, 2002).

As zonas disseminadas de desmielinização no SNC conferem uma variedade de alterações com manifestações clínicas heterogêneas da EM (ADAMS; VICTOR; ROPPER, 1998; MILLER, 2002; MOWRY, 2011). Os principais sinais e sintomas clássicos incluem: a) distúrbios motores (fadiga, paresias e/ou plegias, espasticidade, distúrbios da marcha, alterações dos reflexos superficiais e profundos); b) distúrbios sensitivos (distúrbio no sentido vibratório/ posicional, alterações no tato e temperatura, distúrbios da dor, sinal de Lhermitte); c) distúrbios cerebelares (ataxia de membros, da marcha e tronco, tremor intencional, déficit de

equilíbrio, nistagmo, disartria); d) distúrbios nos nervos encefálicos e tronco encefálico (visão afetada, distúrbios oculares, diplopia, escotoma, cegueira, alterações dos nervos V, VII, VIII, sinais bulbares, vertigens); e) distúrbios autonômicos (disfunção vesical, intestinal, sexual, sudorese e anormalidades vasculares); f) distúrbios psiquiátricos (depressão, ansiedade, euforia e anormalidades cognitivas) (MENON et al., 2013; MILLER, 2002).

A EM, pela diversidade de lesões e heterogeneidade, assume um caráter imprevisível também em sua evolução clínica. Segundo a sociedade norte-americana de EM, a doença pode ser classificada em quatro formas principais de acordo com critérios clínicos caracterizados pela ocorrência de surtos e progressão: remitente-recorrente (EMRR), primariamente progressiva (EMPP), secundariamente progressiva (EMSP) e progressiva com surto (EMPS) (LUBLIN; REINGOLD, 1996; TREMLETT; ZHAO; DEVONSHIRE, 2009). Surto é a ocorrência, recorrência ou agravamento de sintomas de disfunção neurológica com duração igual ou superior a 24 horas, na ausência de febre, aumento de temperatura ambiental e/ ou infecção (BEJARANO et al., 2011).

A forma EMRR é a mais comum em indivíduos com EM, ocorrendo em 70 a 80% dos casos (PICKIN; COOPER; CHATER, 2009). Caracteriza-se por episódios de surtos bem definidos no tempo, com alteração de uma ou mais funções neurológicas, podendo evoluir com recuperação completa ou com uma disfunção sintomática residual. Não há progressão dos déficits entre os surtos (CONFAVREUX; VUKUSIC, 2008). A forma EMPP é a mais grave acometendo entre 10 a 15% dos casos e, geralmente, ocorre em uma faixa etária mais tardia (SCALFARI et al., 2010). Nesta forma, há progressão desde o início da doença, com velocidade variável e raramente ocorrem surtos bem definidos (DAUMER et al., 2009). A forma EMSP acomete 15 a 20% dos indivíduos. Caracteriza-se pela progressão após um período de evolução por surtos. Inicialmente, o curso apresenta-se como a forma EMRR com posterior progressão, com ou sem surtos, discretas remissões e estabilizações. Há uma deterioração contínua das funções neurológicas. Esta forma é uma evolução natural da EMRR em 30 a 40% dos casos após, aproximadamente, 10 anos do diagnóstico (CONFAVREUX; VUKUSIC, 2008; MILLER; LEARY, 2007). A forma EMPS é a mais rara, acometendo cerca de 5% dos casos. Apresenta início progressivo, surgindo, posteriormente, surtos bem definidos

com evolução progressiva também entre os surtos (CONFAVREUX; VUKUSIC, 2008; DAUMER et al., 2009).

O diagnóstico da EM baseia-se na história e exames clínicos compreendendo o exame neurológico completo com administração da escala expandida do estado de incapacidade (EDSS) (KURTZKE, 1983), a ressonância magnética nuclear (RMN), exames laboratoriais com destaque para análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) e os potenciais evocados. A gravidade da doença é avaliada pela EDSS que é baseada em medições de oito áreas do SNC conhecidas como sistemas funcionais (SF) (funções piramidais, de tronco cerebral, cerebrais, cerebelares, sensoriais, intestinais, vesicais e visuais) (KURTZKE, 1983). A RMN é fundamental para identificação de novas lesões na EM que geralmente coincidem com distúrbios da barreira hemato-encefálica e são correlacionadas com a atividade da doença (SHINOHARA et al., 2012; ZHANG, 2012). Em exames com e sem contraste, as imagens contribuem significativamente para o diagnóstico precoce da doença, mesmo em indivíduos com um único surto (GIESSER, 2011).

A Sociedade Americana de EM (2001) recomendou o critério de McDonald (2001) para o diagnóstico de EM em substituição ao critério de Poser (1991), pela facilidade do diagnóstico de pacientes que apresentavam sinais e sintomas sugestivos da doença, incluindo a condição monossintomática da síndrome clinicamente isolada (CIS), EMRR e doença com progressão insidiosa sem surtos e remissões definidas. O critério de McDonald, revisado em 2005 (POLMAN et al., 2005), passou a classificar exatamente o significado de surto, disseminação da doença no espaço (DIS) e no tempo (DIT), RMN positiva e caracterizar a CIS. A forma CIS caracteriza-se por manifestações agudas monofásicas em localizações anatômicas específicas: nervo óptico, medula espinhal, tronco encefálico e cerebelo. Esta forma é indicativa de alto risco para desenvolver a EM clinicamente definida, quando está associada à presença de lesões na RMN e às alterações imunológicas no LCR atribuídas à EM (KANTARCI et al., 2005; POLMAN et al., 2005). O critério de McDonald foi revisado em 2010, para facilitar o diagnóstico de EM e diferenciar do diagnóstico de neuromielite óptica. Entretanto, esta nova revisão não invalida o critério de McDonald original (2001) e o critério de McDonald revisado em 2005 (POLMAN et al., 2011) que incluem avaliação clínica e paraclínica, enfatizando a necessidade de demonstrar a DIT e DIS e a exclusão de diagnósticos diferenciais. Apesar dos critérios definidos para o diagnóstico, não há testes patognomônicos ou

biomarcadores que permitam caracterizar, com rigor, a forma clínica de evolução dos indivíduos com EM (LUCCHINETTI et al., 2000; ZHANG, 2012).

A EM dispõe de um regime terapêutico abrangente, porém, ainda sem um tratamento que promova sua cura. Diretrizes de condutas são delineadas de acordo com a situação clínica sendo geralmente direcionada para a imunomodulação, imunossupressão e o alívio de sintomas incapacitantes (MOREIRA et al., 2002; REPOVIC; LUBLIN, 2011; SAMKOFF; GOODMAN, 2011). O tratamento medicamentoso tem o objetivo de modificar a atividade inflamatória crônica e autorreatividade presente ao longo do tempo e da evolução da doença. A abordagem medicamentosa age nos alvos moleculares fisiopatogênicos da doença sendo utilizadas drogas imunomoduladoras (OLIVAL et al., 2012; SCHREMPF; ZIEMSEN, 2007), imunossupressoras (CALLEGARO et al., 2002) e os anticorpos monoclonais (HAVRDOVA et al., 2009; MILANESE et al., 2001). Outras formas de abordagem terapêutica incluem plasmaférese e o transplante autólogo de células-tronco (CALLEGARO et al., 2002; GUIMARÃES et al., 2010). O desafio dos neurologistas perante a EM é escolher a melhor estratégia terapêutica e identificar o melhor momento para iniciar, manter ou alterar o tratamento medicamentoso proposto (TROJANO et al., 2009).

O acompanhamento multiprofissional com atendimento integrado e contínuo de acordo com as limitações e capacidades do paciente é essencial para a melhora e/ ou manutenção da sua qualidade de vida (QV) (REPOVIC; LUBLIN, 2011). Tratamentos que compreendem medidas de reabilitação, tais como a Fisioterapia, Terapia Ocupacional, Fonoaudiologia e Psicologia têm efeito na maximização da independência funcional e em minimizar as complicações sensório-motoras (LOPES, 2007).

A evolução clínica e o prognóstico geral são variáveis. Não se dispõem de indicadores prognósticos fidedignos (LOPES, 2007). De modo geral, a EM tem apenas um efeito modesto sobre a expectativa de vida, porém a incapacidade é uma questão importante. Em média, após 10 anos, desde o início dos sinais e sintomas da EM, 70% dos portadores não conseguem trabalhar em tempo integral, em razão dos distúrbios cognitivos e de memória, comprometimentos motores, coordenação deficiente e/ ou disfunção esfinteriana (FRAGOSO; SILVA; FINKELSZTEJN, 2009; LOPES, 2007; MILLER, 2002).

2.3 FADIGA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A fadiga constitui o sintoma mais frequente na EM. Estudos estimam que ela acometa aproximadamente 75% a 96% dos pacientes (PENNER; CALABRESE, 2010; PITTION-VOUYOVITCH et al., 2006; WOOD et al., 2013), sendo considerada o primeiro sintoma da EM em 38% a 40% dos indivíduos (BERGER et al., 2013). No Brasil, a frequência da fadiga é estimada em 67,4% a 69% em indivíduos com EMRR (MENDES et al., 2000; NOGUEIRA et al., 2009) e em 86,7% nas formas progressivas (LOPES et al., 2010).

Com grande impacto na vida do portador, a fadiga é o sintoma mais incapacitante da EM. Cerca de 50 a 60% dos indivíduos consideram a fadiga o sintoma mais importante e a principal razão da incapacidade para o trabalho e do isolamento social (FISK et al., 1994a, INDURUWA; CONSTANTINESCU; GRAN, 2012; KRUPP, 2006; LERDAL et al., 2007; PENNER; CALABRESE, 2010). Ela também promove uma redução da QV dos indivíduos, mesmo quando a limitação física é leve, uma vez que interfere na vida diária limitando as atividades funcionais e sociais do portador (BEN-ZACHARIA, 2011; BRALEY; CHERVIN, 2010; BRALEY; CHERVIN; SEGAL, 2012; TOMASEVIC et al., 2012).

O termo fadiga não é específico da EM, constituindo um sintoma subjetivo (KOS et al., 2008). Krupp (2003) afirmou que a palavra fadiga é, ao mesmo tempo, muito significativa e imprecisa. Em 1998, o Conselho de Diretrizes para a Prática Clínica em EM, definiu fadiga como uma falta subjetiva de energia física ou mental percebida pelo indivíduo ou cuidador e que interfere nas AVDs (MULTIPLE SCLEROSIS COUNCIL FOR CLINICAL PRACTICE GUIDELINES, 1998). Já a sociedade Britânica de EM define fadiga como “uma enorme sensação de cansaço sem motivo aparente” (INDURUWA; CONSTANTINESCU; GRAN, 2012). Mills e Young (2008) definiram a fadiga na EM como uma complicação reversível, motora e cognitiva com reduzida motivação e desejo de descansar, que se manifesta espontaneamente ou provocada pela atividade física ou mental, umidade, infecção aguda e ingestão de alimentos.

Apesar das várias definições, a condição de fadiga na EM pode apresentar algumas características específicas. Primeiramente, ela é distinta da fadiga relatada por indivíduos saudáveis ou que apresentem outras doenças, pois manifesta maior comprometimento físico e mental para completar tarefas de AVDs

(BARAK; ACHIRON, 2006; KRUPP; SERAFIN; CHRISTODOULOU, 2010; LEOCANI; COLOMBO; COMI, 2008) conduzindo o indivíduo a uma intensa necessidade de repousar (OLSSON; LEXELL; SODERBERG, 2005). Sua principal característica e que a difere de outros tipos de fadiga é que pode ser exacerbada pelo calor e umidade quente (fenômeno de Uhtoff) (BAKSHI, 2003; BOL et al., 2012; KRUPP et al., 1988a; LEAVIT et al., 2012).

Na EM é principalmente reconhecida a fadiga física e mental (JOHNSON, 2008; KRUPP; SERAFIN; CHRISTODOULOU, 2010). A fadiga física constitui uma sensação de exaustão generalizada, presente durante ou após a realização de atividades de vida diária (AVDs) ou exercício físico, podendo permanecer mesmo após o descanso ou repouso (GIOVANNONI, 2006). A fadiga mental caracteriza-se pela lentidão da habilidade mental durante a realização de atividades cognitivas repetidas que demandam esforço mental ou atenção com redução da capacidade de concentração e execução destas atividades na ausência de demência. Pode ocorrer também diminuição da memória visual, verbal e da habilidade em resolver problemas (GORETTI et al., 2012; JOHNSON, 2008). Na EM, a ocorrência simultânea da fadiga física e mental é frequente e muito característica (BARAK; ACHIRON, 2006).

A fadiga é um sintoma heterogêneo e independente sendo, portanto, difícil de prevê-la (MaCALLISTER; KRUPP, 2005). Ela pode ocorrer em qualquer estágio da EM. Pode ser também um fenômeno transitório, frequentemente associado com a manifestação de surtos e/ ou piora da doença permanecendo por algum período e evoluindo com melhora (LEOCANI; COLOMBO; COMI, 2008; METZ et al., 2012), ou ser um fenômeno crônico (COMI; LEOCANI, 2002; PENNER; CALABRESE, 2010; PUTZKI et al., 2008). Pode ocorrer associada a outros sintomas da EM e condições específicas, podendo inclusive agravá-los (KASATKIN; SPIRIN, 2007). Geralmente a fadiga se inicia facilmente, sempre relatada como uma sensação de cansaço não relacionada à fraqueza muscular e está presente aos pequenos esforços ou mesmo em repouso, frequentemente acompanhados de sensação de mal-estar (BAKSHI, 2003; OLSSON; LEXELL; SODERBERG, 2005; TARTAGLIA; NARAYANAN; ARNOLD, 2008). Os indivíduos relatam uma falta de energia que gera incapacidade de sustentar o desempenho de uma tarefa ou tolerar atividade física (BAKSHI, 2003; IRIARTE; SUBIRA; CASTRO, 2000; KOS et al., 2008). Ela assume um caráter flutuante em intensidade, tendendo a piorar no

decorrer do dia, sendo mais intensa no período vespertino (KRUPP; SERAFIN; CHRISTODOULOU, 2010; LEOCANI; COLOMBO; COMI, 2008; MILLS; YOUNG, 2008).

Todas as formas clínicas da EM podem apresentar fadiga, porém há maior associação com os cursos progressivos da doença. A forma EMSP tende a apresentar mais fadiga que indivíduos com a EMRR (BAKSHI et al., 2000; BERGAMASCHI et al., 1997; COLOSIMO et al., 1995; LEOCANI; COLOMBO; COMI, 2008; PATRICK; CHRISTODOULOU; KRUPP, 2009). Entretanto, tem sido também demonstrado que outros sintomas da EM, mais comuns nas formas progressivas, poderiam acentuar a fadiga e gerar uma falsa idéia de que nestas formas os escores de fadiga são mais elevados (PENNER; CALABRESE, 2010).

Não há consenso entre a relação da fadiga e a incapacidade na EM. Estudos evidenciam que indivíduos que apresentam maior pontuação na escala EDSS, referem mais fadiga (BAKSHI et al., 2000; COOK et al., 2011; GHAJARZADEH et al., 2013; PITTION-VOUYOVITCH et al., 2006). Entretanto, também há evidências de que indivíduos com pouca incapacidade podem apresentar níveis elevados de fadiga (BERGER et al., 2013; PROVINCIALI et al., 1999; TEDESCHI et al., 2007).

A fadiga na EM pode ser classificada quanto a sua duração em aguda (persiste até 6 meses) ou crônica (mais de 6 meses), aos seus mecanismos de associação (fadiga central e periférica) e também quanto às suas prováveis etiologias (fadiga primária e secundária) (MULTIPLE SCLEROSIS COUNCIL FOR CLINICAL PRACTICE GUIDELINES, 1998). A fadiga central está associada com excitação e atenção (SHAH, 2009). Assim, neste tipo, ocorre dificuldade na manutenção das atividades mentais e/ ou um aumento da percepção de esforço com resistência limitada devido à falha em manter o recrutamento das unidades motoras necessárias para a ativação muscular e sustentação das atividades físicas (BARAK; ACHIRON, 2006; SHAH, 2009). A fadiga periférica ocorre quando são realizadas tarefas extenuantes com falha na sustentação da contração muscular (SHAH, 2009; VUCIC; BURKE; KIERNAN, 2010). Estudos relatam que a fadiga central e periférica podem, inclusive, interagir (LEOCANI; COLOMBO; COMI, 2008; SHAH, 2009). Nos estágios mais avançados da EM, há evidências de que os mecanismos centrais são os mais predominantes na gênese desta fadiga, embora não tenham sido

completamente elucidados (LEOCANI; COLOMBO; COMI, 2008; PENNER; CALABRESE, 2010).

2.3.1 ETIOPATOGÊNESE E CORRELAÇÕES DA FADIGA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Embora a fadiga seja um dos sintomas mais relatados entre os indivíduos com EM (BERGER et al., 2013), sua causa e mecanismos fisiopatológicos são complexos, pouco compreendidos e, provavelmente, de interação multifatorial (BEN-ZACHARIA, 2011; PENNER; CALABRESE, 2010). Nesta tese será utilizada a classificação fadiga primária e secundária para apresentação das prováveis causas envolvidas na gênese deste sintoma. A fadiga primária tem sido relacionada principalmente aos processos ocorridos no SNC, característicos da EM, de natureza imune, porém ainda não é exatamente compreendido este mecanismo (KOS et al., 2008). Pesquisas têm investigado o efeito das citocinas pró-inflamatórias, lesões às áreas específicas do SNC, alterações no volume cerebral, atrofia cerebrais, desordens nos padrões de ativação e inibição cerebral, alterações metabólicas, influências endócrinas, alterações de neurotransmissores, lesões axonais e interação de mecanismos centrais e periféricos que envolvem alterações da força muscular (BEN-ZACHARIA, 2011; INDURUWA; CONSTANTINESCU; GRAN, 2012; MaCALLISTER; KRUPP, 2005).

Os aumentos do interferon-gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e outras citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6) estão associados, em parte, na mediação da fadiga na EM (GOEBEL et al., 2002; HAUTECOEUR et al., 1997; HEESEN et al., 2006; NEILLEY et al., 1996). A dificuldade da correlação destes marcadores inflamatórios na origem da fadiga deve-se às alterações em seus níveis pela própria atividade da doença (GIOVANNONI, 2006; GIOVANNONI et al., 2001). Danos a áreas específicas do SNC também têm sido implicados na patogênese da fadiga na EM (INDURUWA; CONSTANTINESCU; GRAN, 2012). Indivíduos com fadiga podem apresentar lesões na substância cinzenta cerebral do córtex cerebral, tálamo, núcleo caudado, corpo caloso (CANTOR, 2010; TARTAGLIA; NARAYANAN; ARNOLD, 2008), cápsula interna, região periventricular (COLOMBO et al., 2000) e regiões parietotemporal direita e frontal esquerda (SEPULCRE et al., 2009). Entretanto, não há associação do volume de lesão e

fadiga quando se considera o acometimento cerebral de forma global (BAKSHI et al., 1999; NIEPEL et al., 2006; TÉLLEZ et al., 2008; YALDIZLI et al., 2013).

A fadiga física da EM pode estar relacionada a déficits na conexão córtico-subcortical, responsável pelo planejamento motor e execução. A interrupção da ligação entre os circuitos córtico-subcortical e o córtex dos núcleos da base parecem contribuir (FILIPPI et al., 2002; PARDINI et al., 2013; ROELCKE et al., 1997; TÉLLEZ et al., 2008; TOMASEVIC et al., 2012). O estudo de Pardini et al. (2010) revelou alterações em conexões de fibras fronto-frontais, fronto-striatais, fronto-occipitais e fronto-límbicas na patofisiologia desta fadiga. Em relação à fadiga mental, o aumento da ativação do córtex cingulado anterior, envolvido em tarefas de atenção, pode ser uma explicação (FILIPPI et al., 2002). Apesar de controvérsias existentes, há muitos estudos que apoiam o papel da atrofia cortical na fadiga relacionada à EM e também há pesquisas que relatam que quanto maior o nível de fadiga, maior é a atrofia nas substâncias branca e cinzenta (MARRIE et al., 2005a; PELLICANO et al., 2010; TEDESCHI et al., 2007). Falhas nos mecanismos inibitórios das áreas frontal (LEOCANI et al., 2001) e motora primária e aumento da excitabilidade na área motora primária também estão envolvidas com a origem da fadiga na EM (LIEPERT et al., 2005). Isto pode ser reflexo da baixa regulação da atividade gabaérgica como um mecanismo compensatório para superar a falha na condução das fibras piramidais desmielinizadas (VUCIC; BURKE; KIERNAN, 2010).

A redução metabólica nas regiões corticais também tem sido postulada como possível fator na patogênese da fadiga na EM. Roelcke et al. (1997) identificaram em uma amostra de 47 indivíduos com EM associação da redução do metabolismo energético bilateral em áreas responsáveis pelas funções executivas (parte medial do córtex prefrontal, córtex premotor, substância branca e no putâmen e na área motora suplementar no hemisfério direito) e altos escores de fadiga, independente de seus níveis de incapacidade.

A associação entre disfunções neuroendócrinas e a fadiga na EM tem sido explorada, porém com resultados contraditórios (INDURUWA; CONSTANTINESCU; GRAN, 2012). Na influência neuroendócrina, há o envolvimento do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA) e o neurohormônio adrenal dehidroepiandrosterona (DHEA). Considerando que os níveis de citocinas pró-inflamatórias estão elevados na EM (NAVIKAS; LINK, 1996), estas substâncias podem aumentar a atividade do eixo HPA, com aumento da secreção do fator de

resposta corticotrófico (CRF), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol (GOEBEL et al., 2002). O inverso também pode acontecer com disfunção do HPA conduzindo uma ativação imune (KRUPP, 2003). Entretanto, Heesen et al. (2002, 2006) não evidenciaram estes achados. A literatura também propõe que altos níveis de fadiga possam estar relacionados aos baixos níveis séricos do DHEA e sua forma sulfatada (DHEAS) em pacientes com EM nas formas progressivas (TÉLLEZ et al., 2006a). Alterações nos neurotransmissores também podem ser implicadas. Vias dopaminérgicas, histaminérgicas e serotoninérgicas parecem estar envolvidas (MaCALLISTER; KRUPP, 2005).

Apesar de dados ainda inconsistentes, as evidências correlacionam o envolvimento da reorganização funcional cortical e lesão axonal difusa na origem da fadiga na EM (KOS et al., 2008). Tal correlação ocorre independente do nível de incapacidade, volume de lesão, idade e duração da doença (DE STEFANO et al., 2001; TARTAGLIA; NARAYANAN; ARNOLD, 2008).

Na fadiga primária também podem estar envolvidos mecanismos periféricos considerando a fadiga muscular (GREIM; BENECKE; ZETTL, 2007; TODD; TAYLOR; GADEVIA, 2003). A fadiga muscular na EM ocorre com ou sem fraqueza muscular, sendo que esta geralmente é originada pela redução dos impulsos nervosos devido à diminuição na frequência de ativação da unidade motora (SCHEIDEGGER et al., 2012). Indivíduos com EM apresentam uma diminuição da força muscular isométrica e isotônica, sendo identificada lentidão em sua recuperação (SHEEAN et al., 1997), porém há estudos que evidenciaram recuperação similar a de indivíduos controles saudáveis (IRIARTE; KATZAMAKIS; CASTRO, 1999; PAVAN et al., 2006). Pode-se concluir que as alterações no desempenho muscular provavelmente resultem do descondicionamento, e a fadiga muscular é induzida mais pelo prejuízo da ativação central do que mecanismos periféricos (KOS et al., 2008).

A diferenciação entre a fadiga primária e secundária é frequentemente difícil, pois, muitas vezes, os prováveis fatores causais podem interagir. A fadiga secundária está relacionada a fatores não específicos e a outros sinais/ sintomas da EM como surtos, distúrbios de sono, alterações de humor como a ansiedade e depressão, distúrbios sensoriais, efeitos colaterais medicamentosos, outras comorbidades, tais como disfunções tiroidianas (hipotireoidismo), disautonomia, anemia e até mesmo aos hábitos adotados no estilo de vida como,

por exemplo, redução da atividade física (BEN-ZACHARIA, 2011; MaCALLISTER; KRUPP, 2005). Há muita controvérsia na relação entre surtos e fadiga, com estudos demonstrando esta associação (FLACHENECKER; MEISSNER, 2008; TSANG; MACDONELL, 2011) e outros, não (FORBES et al., 2006; TÉLLEZ et al., 2006b).

A relação entre fadiga e ansiedade é apoiada por alguns estudos (CHWASTIAK et al., 2005; IRIARTE; SUBIRA; CASTRO, 2000; SKERRETT; MOSS-MORRIS, 2006), com pesquisas associando a ansiedade, principalmente, à fadiga mental (FORD; TRIGWELL; JOHNSON, 1998; TROJAN et al., 2007). Contrário a estudos prévios (EGNER et al., 2003; FORBES et al., 2006; IRIARTE; SUBIRA; CASTRO, 2000), recentes pesquisas têm identificado correlação entre fadiga e depressão na EM (PATRICK; CHRISTODOULOU; KRUPP, 2009; MILLS; YOUNG, 2011). Há tentativa para se explicar a relação da fadiga e depressão baseado no acometimento neuroanatômico, enfatizando que lesões na substância branca causariam interrupções nos sistemas límbico e frontal (TÉLLEZ et al., 2006b).

Outra disfunção que pode ter relação com a fadiga na EM são os distúrbios de sono. Pesquisas sugerem que aproximadamente 50% dos pacientes com EM sofrem alguma alteração no sono (BAMER et al., 2010; TACHIBANA et al., 1994). Estes distúrbios incluem problemas para iniciar o sono, despertares constantes relacionados à dor, espasmos musculares e movimentação dos membros (síndrome das pernas inquietas), síndrome da apnéia do sono, insônia crônica, alterações do ritmo circadiano, noctúria e ansiedade (BAMER et al., 2010, BRALEY; CHERVIN, 2010; TACHIBANA et al., 1994). Estudos correlacionam a baixa qualidade do sono noturno (BRALEY; CHERVIN; SEGAL, 2012; KAMINSKA et al., 2012; VEAUTHIER; BLAU; PAUL, 2013) ou a sonolência diurna excessiva à fadiga referida na EM (NIEPEL et al., 2013).

Distúrbios sensoriais, tais como a neuralgia, disestesias e espasmos musculares dolorosos comumente estão envolvidos na sintomatologia da EM (STENAGER; KNUDSEN; JENSEN, 1991). A dor e a fadiga frequentemente coexistem causando impacto funcional em muitos pacientes (FLACHENECKER et al., 2002). A dor pode contribuir para o descondicionamento, impede o sono repousante, aumenta a sonolência diurna, aumenta a depressão havendo, portanto, uma relação significativa com a fadiga geral (FLACHENECKER et al., 2002; MaCALLISTER; KRUPP, 2005). Dados da literatura também relacionam a fisiopatologia da fadiga à disautonomia (KRUPP; SERAFIN; CHRISTODOULOU,

2010). Um estudo encontrou uma frequência de 20% de pacientes com EM e fadiga que apresentavam sinais de falha autonômica (MERKELBACH et al., 2001).

A relação entre fatores demográficos e a fadiga na EM também tem sido pesquisada, porém não há consenso (INDURUWA; CONSTANTINESCU, GRAN, 2012). Um estudo com 151 indivíduos com EM não apresentou nenhuma associação entre fadiga e idade, gênero, duração da doença e atividade clínica, embora possam estar relacionados à intensidade da fadiga (FLACHENECKER et al., 2002). Outros estudos encontraram aumento dos escores de fadiga em pessoas mais velhas, baixo nível educacional, longa duração da doença e tipos progressivos da EM (COLOSIMO et al., 1995; LERDAL et al., 2007; LERDAL; CELIUS; MOUM 2003). Schwartz, Coulthard-Morris e Zeng (1996) demonstraram aumento do risco de fadiga em mulheres com EM. Todos os fatores relacionados à fadiga secundária na EM sugerem relação, mas não explicam a causalidade.

Tratamentos medicamentosos para EM e outras complicações podem estar relacionados à fadiga referida. Os medicamentos específicos para EM, particularmente o uso de IFN- β (GOTTBERG; GARDULF; FREDRIKSON, 2000; NEILLEY et al., 1996), medicamentos para espasticidade, analgésicos, sedativos, anticonvulsivantes, antipsicóticos, terapias de reposição hormonal e benzodiazepínicos também podem aumentar a fadiga (COMI; LEOCANI, 2002).

2.3.2 Avaliação da Fadiga na Esclerose Múltipla

A frequência e o impacto da fadiga na EM e a necessidade da seleção de abordagens mais indicadas para seu tratamento têm enfatizado a importância do diagnóstico e avaliação deste sintoma (BAKSHI, 2003; FILIPPI; ROCCA, 2013; ELBERS et al., 2012). As inconsistências e contradições nas definições e mecanismos fisiopatológicos da fadiga na EM e suas interrelações remetem à questão central relacionada ao seu diagnóstico: a dificuldade para avaliar este sintoma (MORGANTE et al., 2011; PENNER et al., 2009).

A avaliação da fadiga na EM dispõe de vários métodos de mensuração. Estes contemplam parâmetros objetivos e subjetivos com foco uni ou multidimensional em instrumentos específicos ou genéricos apresentados em forma de questionários, escalas, inventários, testes físicos e cognitivos (ALVARENGA FILHO et al., 2010; KRUPP et al., 1989; MaCALLISTER; KRUPP, 2005; PENNER et

al., 2009; WHITEHEAD, 2009). Dentre os instrumentos que abordam a fadiga, alguns deles, primariamente, quantificam a fadiga, enquanto outros avaliam suas causas e impacto nas AVDs (BRALEY; CHERVIN, 2010).

A complexidade da fadiga tem promovido muito debate sobre sua dimensão teórica (MILLS, YOUNG, 2008; KOS et al., 2008; PENNER; CALABRESE, 2010). Alguns estudos reconhecem a fadiga como um fenômeno unidimensional (FISK; DOBLE, 2002; KRUPP et al., 1988b), enquanto a maioria argumenta que a fadiga deve ser compreendida como um fenômeno multidimensional incluindo itens sobre seu impacto no domínio físico, psíquico e psicossocial (ELBERS et al., 2012; KOS et al., 2008; MARRIE et al., 2005b; MILLS et al., 2010b; PENNER; CALABRESE, 2010; SMETS et al., 1995; SCHWID et al., 2002).

Os instrumentos unidimensionais medem um único aspecto e, geralmente, apresentam como principal foco a mensuração da intensidade da fadiga. Em sua grande maioria são simples, fáceis de administrar, pontuar, interpretar e fornecem uma medida global da intensidade da fadiga. São muito utilizados em estudos com o objetivo de detectar respostas aos tratamentos (MILLS et al., 2010a; WEINSHENKER et al., 1992). A escala de severidade de fadiga (*Fatigue Severity Scale*, FSS) (KRUPP et al., 1988b) é o instrumento unidimensional mais utilizado para avaliar fadiga na EM.

Os instrumentos multidimensionais que avaliam fadiga fornecem mais informações sobre as características e impacto deste sintoma. Dentre suas principais vantagens está o reconhecimento da natureza da fadiga e suas características (AARONSON et al., 1999). Diversos instrumentos têm sido desenvolvidos com este propósito com maior destaque de uso para a escala modificada de impacto da fadiga (*Modified Fatigue Impact Scale*, MFIS) (FISCHER et al., 1999), desenvolvida para avaliar o efeito percebido dos fatores da fadiga tal como a função cognitiva, função física e o funcionamento psicossocial. Apesar das vantagens óbvias em avaliar múltiplos aspectos da fadiga, medidas multidimensionais também apresentam limitações. Embora sejam mais abrangentes, elas não comprovam avaliações precisas das funções cognitivas, físicas e sociais (MaCALLISTER; KRUPP, 2005).

Outra classificação dos instrumentos está na forma como eles captam a informação, podendo caracterizá-los como objetivo ou subjetivo. A fadiga na EM pode ser avaliada por meio de medidas de alteração de desempenho motor e

cognitivo (medidas objetivas) ou de instrumentos que questionam as experiências das pessoas sobre este sintoma (medidas subjetivas) (KRUPP; SERAFIN; CHRISTODOULOU, 2010). Os métodos objetivos lidam com a fadiga como um sinal (KRUPP, 2003) abordando-a como uma diminuição quantitativa do desempenho durante um período selecionado de tempo (FLACHENECKER; MEISSNER, 2008).

A fadiga motora, no método objetivo, é entendida como a redução da capacidade geradora de força muscular que se caracteriza pela inabilidade de um músculo ou grupo muscular em sustentar a força solicitada, reduzindo, assim, sua potência muscular (BIGLAND-RITCHIE et al., 1978; FLACHENECKER; MEISSNER, 2008). Ela pode ser aferida com um medidor de tensão isométrica que determina o grau de força produzida pela contração muscular, criando, assim, um índice de fadiga. Dentre os métodos objetivos para análise da fadiga motora estão incluídos teste da caminhada dos seis minutos (CHETTA et al., 2004; GOLDMAN; ANN MARRIE; COHEN, 2007; SAVCI et al., 2005), dinamômetro manual (PAVAN et al., 2006; SCHWID et al., 1999), teste da força máxima isométrica (SCHWID et al., 1999), escore digital da fadiga em tempo real (*Real-Time Digital Fatigue Score*) (KIM et al., 2010).

Em relação à fadiga cognitiva, parâmetros objetivos de testagem de desempenho cognitivo e neuropsicológico têm sido utilizados para sua avaliação. Testes de vigiância ou memória de trabalho (GREIM; BENECKE; ZETTL, 2007) e tarefas de desempenho com teste contínuo (KUJALA et al., 1995; SCHWID et al., 2003) são utilizados para avaliar a fadiga cognitiva na EM. Estudos que avaliam testes psicológicos, antes e depois de uma tarefa cognitiva, continuamente extenuante, demonstraram que o desempenho neuropsicológico diminuiu significativamente para os pacientes com EM comparado ao aumento do desempenho em indivíduos controles saudáveis (GREIM; BENECKE; ZETTL, 2007; KRUPP; ELKINS, 2000; SCHWID et al., 2003).

O emprego exclusivo de medidas objetivas para avaliar a fadiga na EM apresenta limitações (MaCALLISTER; KRUPP, 2005). A grande falha destas medidas se concentra na ausência da identificação da experiência referida pelo indivíduo (BRAILEY; CHANNON; BEAUMONT, 2007; MEADS et al., 2009). Em um estudo em que foi realizada a análise da marcha em um grupo de pacientes com EM e fadiga, avaliados nos períodos matutino e vespertino, demonstrou-se que embora a percepção da fadiga apresentasse altos escores no período vespertino, o

desempenho da marcha, em termos de velocidade e comprimento do passo, foi o mesmo (COMI; LEOCANI, 2002).

Considerada a natureza subjetiva da fadiga na EM, o uso de escalas de auto-avaliação tem sido mais proposto por se tratar de um sintoma subjetivo (KRUPP; SERAFIN; CHRISTODOULOU, 2010; MEADS et al., 2009; MORALES et al., 2007; MULTIPLE SCLEROSIS COUNCIL FOR CLINICAL PRACTICE GUIDELINES, 1998). A mensuração da fadiga por meio de avaliações subjetivas apresenta correlações significativas com autorrelatos em que os indivíduos descrevem e pontuam sua fadiga (FISK et al., 1994a; KRUPP et al., 1988b; VERCOULEN et al., 1996).

Os testes subjetivos consideram que a fadiga na EM pode apresentar muitas manifestações diferentes e que são únicas para cada indivíduo (BAKSHI, 2003; JOHNSON, 2008). Tais instrumentos possibilitam que os pacientes possam destacar e analisar quais fatores de impacto da fadiga são mais importantes em sua saúde (INDURUWA; CONSTANTINESCU; GRAN, 2012; KRUPP; SERAFIN; CHRISTODOULOU, 2010; MULTIPLE SCLEROSIS COUNCIL FOR CLINICAL PRACTICE GUIDELINES, 1998). Estes instrumentos lidam com a fadiga como um sintoma (KRUPP, 2003). Muitos instrumentos subjetivos dividem a fadiga em componentes físicos e mentais, porém, se essa divisão pode ser feita ainda não está muito bem elucidado (KRUPP; SERAFIN; CHRISTODOULOU, 2010).

Os instrumentos de pesquisa subjetivos possuem a característica comum de serem questionários autoaplicáveis e vantagens em sua administração. Geralmente são de fácil execução por serem curtos, com poucos itens, sendo rapidamente preenchidos pelos indivíduos, fáceis de compreender, o que exige um mínimo de vigilância do examinador. São muito disponíveis e de baixo custo, o que torna sua aplicação viável no momento da entrevista face a face ou em outras formas de contato (via postal, e-mail, telefone, etc) (ALVARENGA FILHO et al., 2010).

Os instrumentos que mensuram a fadiga na EM também podem ser classificados como instrumentos genéricos ou específicos (ELBERS et al., 2012). Os questionários genéricos permitem comparações entre diversas populações, hígdas ou doentes, visto que avaliam aspectos mais gerais. Muitos questionários que, especialmente, avaliam a QV, como o *Short-Form Health Survey* (SF-36), incluem o domínio vitalidade conceituado como o inverso da fadiga (WARE, 2000; WARE;

SHERBOURNE, 1992). Outras escalas genéricas incluem o perfil do estado de humor, que avaliam aspectos da QV e incluem uma subescala de fadiga-inércia (McNAIR; LORR; DROPPLEMAN, 1992; WARE, 2000; WARE; SHERBOURNE, 1992). Além disso, uma subescala do instrumento *Sickness Impact Profile* (SIP) (GILSON et al., 1975) abrange alguns aspectos, tais como sonolência, que podem estar associados à fadiga. Os questionários específicos são voltados à avaliação de dimensões próprias de uma doença, ou grupos de doença e/ ou condição específica, isto significa que somente podem ser aplicados em indivíduos que apresentem tal doença ou condição. Logicamente, não permitem comparações com outras populações e, frequentemente, alguns domínios básicos e pouco comprometidos pela doença são menos valorizados em função daqueles domínios que refletem mais o impacto da enfermidade. Recomenda-se a utilização conjunta de instrumentos específicos e genéricos, pelas informações complementares que oferecem em sua avaliação permitindo uma visão mais completa do problema em questão (CHASSANY et al., 2002; SANJUÁS, 2005).

Independente da característica da medida na avaliação da fadiga na EM, vários estudos apresentam diferentes estratégias de realização da avaliação tais como entrevistas, uso de diários, aparelhos para mensuração, dentre outras (PENNER et al., 2009). Entretanto, a utilização de questionários é mais utilizada para avaliar a fadiga na EM oferecendo a possibilidade de se obter dados essenciais para os processos que não são diretamente observáveis. Porém, suas principais desvantagens são a completa dependência da recordação retrospectiva, introspecção, autoconhecimento, atenção e boa vontade do indivíduo em responder publicamente às questões (KIM et al., 2010, PENNER et al., 2009).

Nos últimos 20 anos foram desenvolvidos, aproximadamente, 30 instrumentos de autorrelato que avaliam a fadiga na EM (COOK et al., 2012; PENNER; CALABRESE, 2010). Dentre estes podem ser citados a FSS (KRUPP et al., 1989), escala de fadiga cognitiva e física na EM (CPF-MS) (PAUL et al., 1998), perfil do estado de humor (*Profile of Mood States* – POMS) (McNAIR; LORR; DROPPLEMAN, 1992), instrumento de avaliação da fadiga (*Fatigue Assessment Instrument* – FAI) (SCHWARTZ; JANDORF; KRUPP, 1993), escala de avaliação da fadiga (*The Fatigue Rating Scale* – FRS) (CHALDER et al., 1993), escala de impacto da fadiga (*Fatigue Impact Scale* – FIS) (FISK, et al., 1994a), SF-36 (WARE; KOSINSKI; KELLER, 1994), escala de gravidade da fadiga específica para EM (*The*

MS-Specific Fatigue-Severity Scale) (KRUPP et al., 1988a), inventário multidimensional da fadiga (*Multidimensional Fatigue Inventory – MFI*) (SMETS et al., 1995), avaliação funcional da EM (*Functional Assessment of Multiple Sclerosis – FAMS*) (CELLA et al., 1996), índice de fadiga (*Fatigue Index – FI*) (DJALDETTI et al., 1996), lista de verificação de força individual (*Checklist of Individual Strength*) (VERCOULEN et al., 1996), avaliação multidimensional da fadiga (*Multidimensional Assessment of Fatigue - MAF*) (SCHWARTZ; COULTHARD-MORRIS; ZENG, 1996), escala de fadiga física e cognitiva na EM (PAUL et al., 1998), MFIS (MULTIPLE SCLEROSIS COUNCIL FOR CLINICAL PRACTICE GUIDELINES, 1998), escala de incapacidade neurológica de Guy (SHARRAK; HUGHES, 1999), escala descritiva da fadiga (*Fatigue Descriptive scale – FDS*) (IRIARTE; KATZAMAKIS; CASTRO, 1999), diário de fadiga de Rochester (SCHWID et al., 2002), escala de impacto da fadiga para uso diário (FISK; DOBLE, 2002), escala de performance da fadiga (MARRIE et al., 2005b), escala analógica visual (*Visual Analogic Scale – VAS*) (KOS et al., 2008), avaliação unidimensional da fadiga (*Unidimensional Assessment of Fatigue*) (MEADS et al., 2009), NFI-MS (MILLS et al., 2010a), sistema de avaliação de desfechos relatados por pacientes em relação à fadiga (*Patient Reported Outcome Measurement Information System Fatigue - PROMIS-Fatigue*) (NOONAN et al., 2012; RILEY et al., 2010). Muitos destes instrumentos estão disponíveis, porém nem todos são específicos para EM (BRALEY; CHERVIN, 2010; INDURUWA; CONSTANTINESCU; GRAN, 2012).

As diretrizes do conselho de EM sobre fadiga recomendam que todos os estudos sobre fadiga utilizem os instrumentos FSS ou MFIS (MULTIPLE SCLEROSIS COUNCIL, 1998). A FSS é a escala unidimensional mais utilizada para avaliar a fadiga na EM contendo 9 ítems de auto-resposta e tem sido utilizada para categorizar grupos com e sem fadiga (KRUPP et al., 1989). A escala MFIS é composta por 21 ítems desenvolvidos para avaliar especificamente o impacto da fadiga na vida diária de pacientes com doenças crônicas (KOS et al., 2008). Este instrumento utiliza uma abordagem multidimensional para diferenciar os aspectos físicos, cognitivos e psicossociais da fadiga (MEADS et al., 2009).

A existência de tantos instrumentos para avaliar a fadiga sem que nenhum seja reconhecido como o mais indicado e de aceitação definitiva, e a criação contínua de novos instrumentos, deve-se à complexidade da fadiga e de sua avaliação (ASTUDILLA et al., 2011; BENITO-LÉON et al., 2007). A escolha do

instrumento depende principalmente da dimensão particular da fadiga que se pretende avaliar (KOS et al., 2008).

2.3.2.1 Instrumentos de avaliação da fadiga na esclerose múltipla: possibilidades e limitações

Avaliar a fadiga na EM é uma tarefa difícil (PENNER et al., 2009). A complexidade deste sintoma e as falhas metodológicas e psicométricas dos instrumentos existentes constituem as principais razões para a falta de um instrumento padrão-ouro (ASTUDILLA et al., 2011). O uso de diferentes escalas de avaliação com diferentes definições da fadiga na EM conduzem a resultados conflitantes e duvidosos (FLACHENECKER et al., 2002; MILLS et al., 2010b).

A heterogeneidade conceitual e complexidade do sintoma fadiga na EM, revelam incertezas entre os pesquisadores sobre quais aspectos da fadiga devem ser considerados (ASTUDILLA et al., 2011). Um instrumento que avalia a fadiga na EM deve apresentar o que um paciente realmente experiencia, sendo, preferencialmente, específico para EM. Deve incluir itens que qualifiquem e definam fadiga, descrevam-na no contexto dos sintomas similares (depressão, distúrbios do sono, desempenho motor, etc) (BRALEY; CHERVIN; SEGAL, 2012), além de diferenciar pacientes com EM com e sem fadiga e indivíduos controles. Deve também ser capaz de diferenciar a fadiga física e cognitiva (BRALEY; CHERVIN, 2010). Estes requisitos devem então ser avaliados em procedimentos de análise psicométrica considerando critérios internos e externos (PENNER; CALABRESE, 2010).

Não há um instrumento que avalie fadiga na EM e que seja exemplo de padrões metodológicos e psicométricos em sua concepção, administração e adaptação transcultural (PENNER et al., 2009). Todos possuem similares limitações. Dentre os principais problemas destacam-se a falta de métodos científicos no desenvolvimento do instrumento, falta de uma definição clara da fadiga na EM, muitos deles não são específicos para avaliar indivíduos com EM, há baixa representatividade amostral, confusão sobre o sintoma fadiga, falta de escores de ponto de corte para distinguir a fadiga ou falta de informações sobre como o ponto de corte foi identificado, confiança em informações retrospectivas e falta de dados sobre a capacidade de resposta às mudanças ao longo do tempo (responsividade)

(DITTNER; WESSELY; BROWN, 2004; NEILL; BELAN; RIED, 2006). No caso de medidas de autorrelato, a maioria falha em sua capacidade de fornecer informações sobre fatores temporais, bem como em sua suscetibilidade ao viés de memória (KRUPP; CHRISTODOULOU, 2001; STONE; SHIFFMAN, 2002).

Apenas alguns instrumentos foram submetidos a procedimentos psicométricos de validação, e até mesmo nestes, observa-se a falta da adoção de critérios metodológicos cientificamente aceitos em termos de características amostrais, representatividade adequada e análise de todas as propriedades psicométricas (KRUPP et al., 1989; MILLS et al., 2010a; SCHWARTZ; JANDORF; KRUPP, 1993). Em adição a estas inadequações, somente poucos instrumentos são compostos de itens que têm sido determinados pela análise da TRI. Em relação à operacionalização, muitos itens não são adequados para pacientes com baixo nível de escolaridade e/ ou para aqueles com prejuízos cognitivos (PENNER et al., 2009).

Conforme já mencionado, há recomendação da utilização dos instrumentos FSS e/ ou MFIS na avaliação da fadiga na EM (MULTIPLE SCLEROSIS COUNCIL, 1998). Entretanto, assim como os outros instrumentos avaliadores deste sintoma, as escalas FSS e MFIS apresentam importantes limitações em seu desenvolvimento e propriedades psicométricas (MILLS et al., 2009; MILLS et al., 2010a; MILLS et al., 2010b). Ambos são instrumentos genéricos, desenvolvidos com amostras reduzidas e sem um rigoroso padrão metodológico. A FSS é um instrumento unidimensional desenvolvido com aplicação em uma amostra de 74 indivíduos (25 indivíduos com EM, 29, lúpus eritematoso sistêmico e 20, indivíduos saudáveis) (KRUPP et al., 1988b). Seu escore total varia de 7 a 63 pontos. Segundo Mendes, Tilbery e Felipe (2000), de maneira arbitrária, por não haver consenso na literatura sobre a pontuação para classificar fadiga pela FSS, foram considerados os escores de 28 a 39 pontos como fadiga leve, de 40 a 51 pontos, fadiga moderada e de 52 a 63 pontos, fadiga grave.

A MFIS é um instrumento multidimensional desenvolvido a partir da FIS (FISK et al., 1994b) que, por sua vez, foi criada para avaliar o impacto da fadiga na QV de indivíduos com doenças crônicas (FISCHER et al., 1999). Seu escore total é obtido pela soma dos três domínios e varia de 0 a 84 pontos (MULTIPLE SCLEROSIS COUNCIL FOR CLINICAL PRACTICE GUIDELINES, 1998). Valores abaixo de 38 correspondem à ausência de fadiga, e, igual ou acima deste valor, quanto maior o escore, maior o grau de fadiga do indivíduo (KOS et al., 2008).

Apesar da extensa utilização destes dois instrumentos, eles apresentam limitações e não satisfazem os modernos padrões de medidas de avaliação (MILLS et al., 2010a). Estudos que aplicaram o modelo de Rasch, demonstraram que a FSS apresentou 4 itens (MILLS et al., 2009) e a MFIS, 8 itens (MILLS et al., 2010b) incompatíveis com a mensuração da fadiga na EM. Diante desses achados há muitas dúvidas se tais instrumentos realmente avaliam a fadiga na EM (MILLS et al., 2010a; PENNER; CALABRESE, 2010). Portanto, seus resultados são questionáveis e muito preocupantes, uma vez que constituem os instrumentos mais utilizados mundialmente para avaliar fadiga na EM (PENNER; CALABRESE, 2010).

Diante destas limitações, estudos ressaltam a necessidade do desenvolvimento de mais instrumentos e metodologias que usem medidas objetivas e subjetivas. Estes instrumentos devem abranger todos os aspectos da fadiga na EM e serem validados com aplicação de métodos psicométricos mais rigorosos (FLACHENECKER et al., 2002; MILLS et al., 2010a). A combinação desses instrumentos seria uma condição ótima e necessária para avaliar adequadamente diferentes fatores que contribuem para a sensação de fadiga na EM (VUCIC; BURKE; KIERNAN, 2010).

2.3.2.1.1 Instrumentos específicos de avaliação da fadiga na esclerose múltipla adaptados e validados na língua portuguesa (Brasil)

No Brasil, há poucos instrumentos disponíveis para avaliar a fadiga na EM. Podem ser citados a escala CPF-MS (HAASE et al., 2004), escala de determinação funcional da QV (DEFU) (MENDES et al., 2004), escala de severidade da fadiga (ESF/BR) (MENDES et al., 2000), GNDS/ BR (ARAUJO et al., 2007) e a escala MFIS (PAVAN et al., 2007). Entretanto, a maioria destes instrumentos apresenta limitações devido à baixa qualidade psicométrica para avaliação da fadiga na EM visto que seus processos de adaptação transcultural e validação apresentaram problemas quanto a aspectos metodológicos. Contudo, sua aplicação foi consolidada na literatura (PASQUALI, 2009).

Os processos de adaptação transcultural dos instrumentos acima listados ocorreram de maneira diversificada sem considerar todos os procedimentos preconizados por Beaton et al. (2000), ocasionando muitas falhas e/ ou

inviabilizando a obtenção de algumas propriedades psicométricas. Todas as etapas deste processo foram identificadas na maioria dos instrumentos, exceto as versões ESF/BR e CPF-MS/BR. Tais instrumentos estão mais predispostos a falhas psicométricas e resultados conflitantes, pois apresentam limitações quanto à obtenção das equivalências com suas versões originais uma vez que não foram testadas em indivíduos com EM em seu processo de adaptação transcultural.

A consolidação dos instrumentos na literatura conduz ao uso disseminado em vários estudos. Um estudo utiliza um determinado instrumento e, posteriormente, outros estudos também o fazem, havendo a concepção de validade do instrumento devido sua aplicação constante. Erroneamente, tem se evidenciado que os autores admitem a validação dos instrumentos e concluem que eles são aplicáveis no Brasil, como se a aplicação disseminada de tais instrumentos em vários estudos substituísse o processo de adaptação transcultural e análise de suas propriedades psicométricas (PENNER; CALABRESE, 2010).

Os estudos brasileiros sobre fadiga na EM, como em estudos internacionais, apresentam a escala ESF/BR, versão adaptada da escala FSS (KRUPP et al., 1988b), e a escala MFIS como os instrumentos mais utilizados, embora nenhum deles seja específico para avaliar fadiga na EM. A escala MFIS é a única versão adaptada transculturalmente e validada no Brasil que seguiu todo o processo até obtenção das propriedades psicométricas quando administrado em indivíduos brasileiros com EM (PAVAN et al., 2007). Já a ESF/BR não foi submetida a um processo de validação, sendo aplicada pela primeira vez por Mendes et al. (2000) e, posteriormente, tornou-se o instrumento mais utilizado em estudos brasileiros devido sua consolidação na literatura (FRAGOSO; SILVA; FINKELSZTEJN, 2009; LEBRE et al., 2007; NOGUEIRA et al., 2009; PAVAN et al., 2006). Também é importante ressaltar que o nome deste instrumento, Escala de Severidade de Fadiga, foi erroneamente traduzido da versão original, *Fatigue Severity Scale*, sendo correto e mais apropriado que esta escala fosse denominada como Escala de Gravidade da Fadiga, expressando, assim, o propósito de mensuração pretendido por este instrumento. Entretanto, considerando os direitos autorais, nesta tese será mantido o nome Escala de Severidade de Fadiga todas as vezes que houver referência a este instrumento.

Considerando que a MFIS e a ESF/BR são provenientes de suas versões originais que, por sua vez, apresentam falhas em termos psicométricos,

conforme já relatado anteriormente (MILLS et al., 2009; MILLS al., 2010b), são questionáveis seus resultados mediante a utilização em estudos nacionais. Assim, apesar de haver vários instrumentos que avaliam fadiga na EM, no Brasil, não há um instrumento específico, confiável e válido para avaliar este sintoma de acordo com o que é preconizado em termos de adaptação à cultura brasileira e propriedades psicométricas aceitáveis.

2.4 *NEUROLOGICAL FATIGUE INDEX FOR MULTIPLE SCLEROSIS (NFI-MS)*

A necessidade de um instrumento específico para avaliar a fadiga na EM e desenvolvido de acordo com rigorosos parâmetros psicométricos, conduziu Mills et al. (2010a) a desenvolverem o “Índice neurológico de fadiga para indivíduos com EM” (*Neurological Fatigue index for MS patients – NFI-MS*). Seu desenvolvimento baseou-se no conceito de fadiga na EM proposto por Mills e Young (2008) que a definem como:

[...] uma disfunção motora e/ou mental reversível, com redução da motivação e intenso desejo de repousar, surgindo espontaneamente ou após atividade física e/ ou mental, intensificada pelo calor e/ou processo inflamatório agudo ocorrendo em qualquer período do dia e podendo ser aliviada com repouso ou dormir durante o dia.

O processo de criação do NFI-MS foi realizado por meio de formulação de perguntas e entrevistas a pacientes com EM durante etapas bem definidas que seguiram as diretrizes propostas para o desenvolvimento de escalas (US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2006). Inicialmente, os itens foram formulados a partir do conhecimento prévio dos autores e de um estudo cujo objetivo foi definir o sintoma fadiga conforme experiências relatadas por indivíduos com EM (MILLS; YOUNG, 2008). Nesta primeira etapa, 57 itens foram formulados, compondo uma escala submetida à análise de um grupo de 10 profissionais especialistas no tratamento de pacientes com EM e fadiga (enfermeiros, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, médicos neurologistas com ênfase em neuroreabilitação, médico reumatologista e um fisiologista clínico em medicina do sono). Estes profissionais analisaram os itens baseando-se na característica dinâmica e natureza reversível da fadiga. Após esta primeira análise, alguns itens foram eliminados gerando uma versão de 52 itens (MILLS et al., 2010a).

Esta versão foi administrada, modo face a face, a 15 pacientes com EM em nível ambulatorial. Foi solicitado que os pacientes comentassem suas dúvidas e dificuldades durante o preenchimento, assim como, questionados se sentiam falta, dentre os itens, de alguma característica comum à fadiga. Estes comentários permitiram identificar e corrigir problemas mais graves com a redação, itens geradores de maiores dúvidas e a omissão de fatores importantes relacionado à fadiga na EM. Posteriormente, a segunda versão do NFI-MS foi enviada, via correio, a 1223 pacientes com EM atendidos pelo Waltron Centre for Neurology and Neurosurgery (Liverpool) e Imperial College Healthcare Trust (Londres), com retorno de 635 instrumentos preenchidos. Nesta segunda administração do NFI-MS foram incluídos pacientes de qualquer idade, forma clínica da EM e nível de incapacidade física. Os indivíduos que retornaram o instrumento foram submetidos ao reteste em 2 a 4 semanas, novamente via correio sendo, posteriormente, finalizada a coleta de dados (MILLS et al., 2010a).

Na fase seguinte foram empregados modelos estatísticos. O teste de esfericidade de Bartlett (Bartlett) e a medida de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) apoiaram a fatorabilidade da matriz e a análise dos componentes principais com rotação oblíqua revelando quatro domínios do NFI-MS para os 52 itens. Adotando-se cargas padronizadas menores de 0,4 (Bartlett e KMO) permaneceram 39 itens. Os domínios foram reconhecidos conforme dimensões conceituais identificadas na etapa qualitativa desse processo (entrevista aos pacientes e análise pelo grupo de profissionais especialistas) sempre considerando cada domínio como uma subdimensão da escala. Os itens dos domínios foram ajustados ao modelo de Rasch com formulação da versão final do NFI-MS composta por 23 itens (MILLS et al., 2010a) divididos em 4 domínios unidimensionais:

- Físico (8 itens) – itens 1 a 8
- Cognitivo (4 itens) – itens 9 a 12
- Alívio da fadiga pelo sono diurno ou descanso (6 itens) – itens 13 a 18
- Desordem no sono noturno e sonolência (5 itens) – itens 19 a 23

O formato tipo Likert das respostas permite escores de 0 a 3 para cada item (0 = discordo totalmente; 1 = discordo; 2 = concordo; 3 = concordo totalmente). O escore zero indica ausência de correlação da fadiga com o item e o

escore três indica alta correlação da fadiga com o item. Seu escore total varia de zero a 69 pontos. A versão abreviada do NFI-MS pode ser calculada, contendo dez itens (itens 1 a 7, 9, 11 e 12). O NFI-MS constitui um instrumento específico, subjetivo, multidimensional, classificatório e comparativo, em que os maiores escores indicam mais fadiga (DERKSEN et al., 2013; MILLS et al., 2010a).

O NFI-MS apresenta excelente desempenho psicométrico sendo cientificamente válido na avaliação da fadiga em indivíduos com EM (MILLS et al., 2010a). Este instrumento está de acordo com as exigências dos modelos de medida aceitos e adequados às pesquisas segundo o modelo de Rasch (1980). Ele pode ser utilizado para avaliar a fadiga de indivíduos com EM em qualquer idade, sexo e tempo de duração da doença (MILLS et al., 2010a).

Um estudo com o objetivo de verificar a capacidade do NFI-MS em detectar diferenças mínimas, mas clinicamente importantes no sintoma fadiga, demonstrou que este instrumento apresenta esta propriedade em todos os domínios, assim como não identificou mudanças nos escores quando nenhuma alteração foi percebida pelos indivíduos com EM (MILLS et al., 2013). Foi também confirmado que o NFI-MS apresenta melhor validade externa que os instrumentos FSS e MFIS (MILLS; YOUNG, 2011). Derksen et al. (2013) também evidenciaram a validade e confiabilidade do NFI-MS em amostra ambulatorial de pacientes com EM.

O NFI-MS tem sido apresentado à comunidade científica como um promissor instrumento que avalia a fadiga (ALVARENGA FILHO et al., 2010; DERKSEN et al., 2013; INDURUWA; CONSTANTINESCU, 2012; MILLS et al., 2013; MILLS et al., 2010a; MILLS; YOUNG, 2011). Devido às propriedades psicométricas apresentadas, acredita-se que ele pode ser administrado em estudos com qualquer delineamento. Entretanto, os estudos que o utilizaram apresentaram somente proposta de triagem com delineamento do tipo transversal (DERKSEN et al., 2013; MILLS et al., 2010a; MILLS et al., 2013; MILLS; YOUNG, 2011).

Este instrumento preenche os critérios e propriedades psicométricas mensurando a fadiga na EM baseada na perspectiva do próprio paciente. Caracteriza-se como um instrumento clinicamente reprodutível sendo viável sua utilização devido à facilidade de aplicação e rápida administração por ser breve e conter itens de fácil compreensão (MILLS et al., 2010a). Trata-se de um potencial guia para avaliação da fadiga relacionada à EM em estudos científicos e na prática clínica, porém, sua aplicabilidade mundial torna-se limitada uma vez que ele

apresenta adaptação transcultural e análise psicométrica somente em Inglês britânico (MILLS et al., 2010a) e em holandês (DERKSEN et al., 2013), o que inviabiliza o uso do NFI-MS às culturas com diferentes idiomas.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Adaptar transculturalmente o questionário NFI-MS para a língua portuguesa e cultura brasileira e avaliar suas propriedades psicométricas como instrumento específico de avaliação da fadiga em indivíduos com EM.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Traduzir para a língua portuguesa e realizar adaptação para a cultura brasileira do NFI-MS (NFI-MS/BR), determinando sua equivalência conceitual, cultural, idiomática e semântica em uma amostra de indivíduos brasileiros com EM acompanhados ambulatorialmente;

Verificar a validade de face, de conteúdo e de constructo do NFI-MS/BR;

Avaliar a confiabilidade do NFI-MS/BR, verificando a confiabilidade inter e intra-observador e consistência interna de seus itens;

Estabelecer o nível de sensibilidade e especificidade do NFI-MS/BR;

Identificar a responsividade do NFI-MS/BR à fadiga na EM;

Identificar possíveis limitações do NFI-MS/BR e, se necessário, recomendar adaptações ou a exclusão de itens que não apresentem propriedades psicométricas adequadas a partir do modelo de Rasch.

4 JUSTIFICATIVA

A maior parte dos instrumentos que avaliam fadiga na EM foi desenvolvida no idioma inglês e no contexto da cultura anglo-saxônica. É fundamental, para sua aplicação a outros idiomas e culturas, que um instrumento seja traduzido, adaptado às condições culturais do país a qual será utilizado, e analisadas suas propriedades psicométricas seguindo padrões metodológicos cientificamente aceitáveis.

A frequência da fadiga nos casos brasileiros de EM retrata a necessidade de métodos de avaliação deste sintoma. Apesar da existência de alguns instrumentos adaptados para língua portuguesa, estes apresentam limitações em suas adaptações transculturais e/ ou propriedades psicométricas.

Assim, há necessidade de desenvolvimento ou adaptação transcultural e abordagem psicométrica de um instrumento de autorrelato que seja específico, multidimensional e que contemple todos os critérios da psicomетria para avaliar a fadiga em indivíduos brasileiros com EM. Diante desta necessidade e da existência do NFI-MS, demonstrando desenvolvimento e propriedades psicométricas aceitáveis (ALVARENGA FILHO et al., 2010; DERKSEN et al., 2013; INDURUWA; CONSTANTINESCU, 2012; MILLS et al., 2013; MILLS et al., 2010a; MILLS; YOUNG, 2011), torna-se relevante à realização deste estudo para viabilizar a disponibilidade deste instrumento no Brasil.

A utilização do NFI-MS permitirá que futuros estudos abordem de forma mais completa a fadiga em indivíduos com EM, descrevam o perfil da fadiga na EM de indivíduos brasileiros, monitorem sua evolução por meio de comparações, determinem objetivos funcionais, contribuam para o planejamento dos cuidados à saúde em vista do impacto da fadiga na QV, além de viabilizarem a troca de informações com outros centros de pesquisa que utilizam o NFI-MS.

5 METODOLOGIA

5.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Para utilização do instrumento NFI-MS foi inicialmente obtida a autorização de seus autores (Anexo A), que também acompanharam a realização de todas as fases com acesso a seus resultados.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Parecer nº. 211/ 2011 (Anexo B). Os indivíduos foram convidados a participar voluntariamente da pesquisa e, após esclarecimento sobre a natureza e os objetivos do estudo, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), específico para a fase que participariam (Apêndice A).

5.2 DELINEAMENTO

Foi realizado um estudo de adaptação transcultural e análise psicométrica.

5.3 LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi desenvolvida nas dependências físicas da escola de Inglês *Top Course* (Londrina-PR), do Centro de Ciências da Saúde da UEL (CCS/ UEL) e Ambulatório de Doenças Desmielinizantes do Ambulatório do Hospital de Clínicas da UEL (AHC/ UEL).

5.4 CASUÍSTICA

5.4.1 Critérios de Seleção da Amostra

Foram selecionados indivíduos em tratamento no Ambulatório de Doenças Desmielinizantes do AHC/ UEL, de acordo com os seguintes critérios:

a) Critérios de inclusão

- Diagnóstico de EM estabelecido pelos critérios revisados de McDONALD (POLMAN et al., 2005; POLMAN et al., 2011);
- Doença clinicamente estável com ausência de surto nos últimos 90 dias (HIRST et al., 2012);
- EDSS \leq 7.5 pontos (KURTZKE, 1983);
- Nacionalidade brasileira.

b) Critérios de exclusão

- Indivíduos com alteração medicamentosa nos últimos 90 dias;
- Presença de déficit cognitivo identificado pelo instrumento mini-exame do estado mental corrigido para o nível educacional de acordo com os critérios de Bertolucci e colaboradores (1994);
- Presença de outras doenças neurológicas, cardiopatias e/ ou pneumopatias.

c) Critérios de perdas

- Alteração do tratamento medicamentoso para EM entre a primeira avaliação e o reteste;
- Apresentar surto até a data do reteste;
- Decidir pela saída do estudo a qualquer momento;
- Indivíduo não localizado para uma das entrevistas no tempo superior a 7 dias, contados a partir da data agendada para a entrevista.

5.4.2 Cálculo do Tamanho da Amostra

Foram estudados 240 indivíduos, selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

1) Fase de adaptação transcultural do NFI-MS para a língua portuguesa:

Nesta fase, seguindo o modelo proposto por Beaton e colaboradores (2000), que preconiza no teste de campo uma amostra de 30 a 40 indivíduos, participaram 30 indivíduos.

II) Fase de análise das propriedades psicométricas da versão em português do NFI-MS: Para o cálculo do tamanho da amostra foi utilizada a fórmula ($n \text{ total} = (z \alpha/2)^2 \times p(1-p)/e^2$) (ROSNER, 2000) com IC ($z \alpha/2 = 1,96$) e 5% de margem de erro. Se considerada uma prevalência de 86,7% de fadiga em indivíduos brasileiros com EMPP (LOPES et al., 2010), a amostra seria de 178 indivíduos e na forma EMRR, com prevalência de 67,4% de fadiga (NOGUEIRA et al., 2009; MENDES et al., 2000), 338 indivíduos.

Estudos de validação recomendam 5 a 10 indivíduos por item do questionário (HAIR et al., 2005; KERLINGER, 1986). Considerado que o NFI-MS possui 23 itens, o número deveria estar compreendido entre 115 e 230 indivíduos. A escolha do tamanho da amostra (210 indivíduos) foi baseada nestas recomendações e na tentativa de recrutar o número máximo preconizado para o tamanho desta amostra e disponível pelo ambulatório de acordo com os critérios, anteriormente informados com o propósito de aumentar a credibilidade dos achados.

5.5 MÉTODOS

5.5.1 Recrutamento dos Participantes

Todos os indivíduos com diagnóstico de EM acompanhados no Ambulatório de Doenças Desmielinizantes do AHC/ UEL e que preencheram os critérios de inclusão e exclusão foram recrutados pela autora pesquisadora por comunicado oral durante consulta de rotina. Após o esclarecimento da pesquisa, os indivíduos assinaram o TCLE específico para a fase que iriam participar.

Um mesmo examinador (médico neurologista e integrante da equipe do Ambulatório de Doenças Desmielinizantes do AHC/ UEL) avaliou os indivíduos por meio de um questionário sócio-clínico desenvolvido para este estudo (Anexo C). As informações referentes a dados clínicos da EM, histórico de outras doenças, exames complementares e informações que o indivíduo não recordasse durante esta avaliação, foram pesquisadas em seu prontuário, arquivado no serviço de atendimento médico do AHC/UEL. Após esta seleção, os indivíduos foram incluídos nas demais fases do estudo por ordem de seleção e sequência da fase de coleta de dados em que o estudo se encontrava no momento da entrada de cada indivíduo.

5.5.2 Treinamento dos Entrevistadores

Os entrevistadores foram a autora pesquisadora do estudo (JL: entrevistador A) e uma aluna de graduação do curso de Medicina da UEL (entrevistador B). Com o propósito de evitar influência nos resultados, os entrevistadores foram treinados por um profissional de relações públicas, especialista em sociolinguística (Treinadora), durante um programa específico com duração de 8 horas e composto por 3 fases cujas atividades realizadas são apresentadas abaixo:

Fase 1 - Explicação sobre os aspectos referentes ao processo de comunicação empregado em entrevistas, orientações sobre a técnica padronizada de administração de questionários em entrevistas estruturadas, caracterização do entrevistador segundo a postura ética e responsabilidade enquanto participante do processo de coleta de dados em uma pesquisa.

Fase 2 – Cada entrevistador, interado sobre o protocolo de entrevista, aplicou os questionários que administraria no estudo a 5 indivíduos com EM, selecionados segundo os critérios de inclusão e exclusão do estudo. Foi obedecida, nesta fase, a mesma forma de administração que os questionários seriam preenchidos (ligação telefônica ou entrevista presencial (face a face)).

As entrevistas, por meio de ligação telefônica (Samsung® – modelo SGH-J700i), foram realizadas em modo viva voz para supervisão da treinadora em tempo real. Nas entrevistas realizadas face a face, as falas dos entrevistadores e entrevistados foram gravadas por meio de aparelho rádio gravador (RN-202 Panasonic®). Estas entrevistas foram utilizadas somente para fins de treinamento dos entrevistadores, sendo, posteriormente, descartadas, e os indivíduos não participaram das fases de coleta de dados do estudo.

Fase 3 - O desempenho dos entrevistadores foi avaliado pela treinadora utilizando o formulário de avaliação de entrevistadores proposto por Moreira (2000) (Anexo D) e as gravações das entrevistas da fase 2. Posteriormente, a treinadora realizou as correções finais da técnica de entrevista com cada entrevistador.

5.5.3 Adaptação Transcultural e Avaliação das Propriedades Psicométricas do NFI-MS para a Língua Portuguesa

O estudo foi composto por duas fases:

Fase 1: Tradução e adaptação transcultural do NFI-MS para a língua portuguesa (Brasil)

Nesta fase, seguindo as sugestões dos autores do NFI-MS, foi utilizado o método de tradução sistematizado de acordo com as diretrizes propostas por Beaton et al. (2000), dividida em 6 etapas:

I) Etapa tradução: O NFI-MS (Anexo E) foi traduzido para a língua portuguesa, falada no Brasil, por dois tradutores profissionais, brasileiros, fluentes na língua inglesa e cientes do objetivo da escala, sendo um professor de inglês e um profissional da área da saúde com experiência no atendimento de pacientes com EM. As traduções foram realizadas simultaneamente, no mesmo local e sem contato entre os tradutores, gerando, de forma independente, duas versões do NFI-MS em português (T1, T2). As traduções consideraram os aspectos linguísticos e o significado atribuído aos termos do ponto de vista conceitual, cultural e semântico de acordo com a realidade da população brasileira.

II) Etapa análise consensual (Português): As versões T1 e T2 foram analisadas de forma conjunta pelos tradutores da etapa tradução e por uma terceira pessoa de nacionalidade brasileira, proficiente em inglês para a área da saúde e profissional da área da saúde especialista e com experiência no atendimento a indivíduos com EM. Durante a análise consensual, foi realizada a apreciação comparativa do NFI-MS com as versões T1 e T2 considerando as equivalências conceitual, cultural, idiomática e semântica em termos do percentual de concordância entre os tradutores e a terceira pessoa. Após esta análise foi gerada a versão traduzida (T12).

III) Etapa retrotradução: A versão T12 foi traduzida para o inglês por dois tradutores profissionais, nativos na Inglaterra, fluentes na língua portuguesa, não atuantes na área da saúde, sem acesso anterior ao NFI-MS e nem conhecimento dos conceitos abordados por este instrumento. As retrotraduções foram realizadas simultaneamente, no mesmo local e sem contato entre os tradutores, gerando, de forma independente, duas versões do NFI-MS em inglês (RT1, RT2).

IV) Etapa análise consensual (Inglês): As versões RT1 e RT2 foram analisadas conjuntamente pelos tradutores da etapa de retrotradução sendo gerada uma versão consensual em inglês (RT12). As retrotraduções consideraram os aspectos linguísticos e o significado atribuído aos termos de acordo com a realidade da população britânica. O objetivo desta análise foi averiguar se havia divergência no significado e conteúdo do instrumento original (NFI-MS) e as versões traduzidas (RT1, RT2), verificando se a versão T12 realmente refletia o mesmo conteúdo do instrumento original.

V) Etapa revisão por um comitê de especialistas: Participaram desta etapa um comitê multidisciplinar de especialistas, fluente nas línguas inglesa e portuguesa e com conhecimento do NFI-MS, composto por 12 indivíduos: 1 fisioterapeuta; 3 médicos (2 neurologistas e 1 com experiência em estudos de validação de instrumentos na área da saúde); 1 enfermeiro; 4 tradutores (participantes das fases de tradução e retrotradução); 1 psicólogo com atuação em neuropsicologia; 1 profissional da área da saúde com domínio na área de bioestatística e epidemiologia e 1 professor de português com fluência no inglês britânico. Todos os profissionais da área da saúde possuíam experiência no atendimento e pesquisa clínica de indivíduos com EM. O comitê analisou de modo comparativo todas as versões (T1, T2, T12, RT1, RT2, RT12), com seus respectivos argumentos em caso de discordância em alguma das versões e o NFI-MS. Os tradutores das etapas de tradução e retrotradução e uma professora de português com proficiência em inglês realizaram a apreciação comparativa do NFI-MS com as versões T1, T2, T12, RT1, RT2 e RT12 sob o ponto de vista referente às equivalências idiomática e semântica. Os profissionais da área da saúde realizaram a apreciação comparativa do NFI-MS com as versões T1, T2 e RT12 em relação às

equivalências conceitual e cultural. Foi também discutida a clareza e a pertinência de tais versões e o NFI-MS. As alterações entre a versão T12 e a versão pré-final do NFI-MS (Pré NFI-MS/BR) foram descritas e justificadas em relatório.

A equivalência operacional foi avaliada quanto à tabulação e formato de apresentação do instrumento pelo profissional com domínio em bioestatística e epidemiologia. Em relação aos escores e tabulação da versão pré-final, foram aceitos os escores do NFI-MS pois não houve inversão de nenhum item da versão pré-final em relação ao instrumento original. O formato de apresentação do instrumento original foi mantido devido sua simplicidade.

A versão consensual em português foi obtida de acordo com os critérios de Pasquali (2009), que determinam um nível de concordância de, no mínimo, 80% entre os membros do comitê. Para os ítems que não apresentassem esse nível foram selecionadas as traduções com 50% de consenso. Todos os itens com obtenção de 50% a 100% de concordância fizeram parte da versão Pré NFI-MS/BR.

A versão obtida nesta etapa foi encaminhada ao Dr Alan Tennant, um dos autores do NFI-MS, designado pela Universidade de Leeds para assessorar este estudo. Este autor avaliou a versão com a possibilidade de críticas e/ ou sugestões de alteração.

As etapas I a IV foram realizadas na escola de Inglês Top Courses (Londrina-PR) e a etapa V no CCS/ UEL.

VI) Etapa teste da versão pré-final (Pré-teste): A Pré NFI-MS/BR foi administrada em um grupo de 30 indivíduos com EM provenientes da amostra selecionada, com a finalidade de verificar a equivalência desta versão, avaliando erros e desvios cometidos em sua tradução. Para composição dessa amostra foi estabelecido, além dos critérios de inclusão já propostos, um critério referente ao nível de escolaridade (10 indivíduos deveriam possuir nível fundamental, 10 indivíduos, nível médio e 10 indivíduos, nível superior). Estes indivíduos não participaram da outra fase do estudo. A aplicação da versão foi realizada somente pelo entrevistador A. A versão foi administrada em dia de consulta dos indivíduos no Ambulatório de Doenças Desmielinizantes do AHC/UEL, permanecendo o indivíduo e entrevistador sozinhos em sala silenciosa, sem acesso de terceiros.

O entrevistador A somente lia os ítems do Pré NFI-MS/BR e anotava a resposta do indivíduo. Ao término da leitura de todos os itens, era realizada uma segunda leitura questionando o indivíduo quanto à compreensão, dúvidas e sugestões em cada item procedendo às respectivas anotações. Se o indivíduo não compreendesse ou julgasse inapropriado determinado item, este era assinalado como “não aplicável”.

Os relatos de dúvidas e sugestões dos indivíduos foram analisados pela equipe pesquisadora e, quando necessário, alterações foram realizadas. Para obtenção da versão final brasileira (NFI-MS/BR) era necessário que mais de 90% dos indivíduos compreendessem claramente todas as questões (PASQUALI, 2009), caso contrário, novas versões do NFI-MS seriam organizadas pelo comitê multidisciplinar e testadas até atingir esta frequência de indivíduos. Após obtenção da versão final (Apêndice B), o comitê e os autores do NFI-MS original receberam uma cópia desta versão para emitirem sua opinião sobre a obtenção da validade aparente e de conteúdo, bem como, autorizarem o início da avaliação das propriedades psicométricas. Somente após essa fase foi iniciada a fase 2 deste estudo.

Todas as etapas desta fase foram aprovadas pelo autor da versão original do instrumento NFI-MS.

Fase 2: Avaliação das propriedades psicométricas do NFI-MS/BR

Nesta fase foram avaliados 210 indivíduos. Após consulta médica, eram agendadas as entrevistas para o dia seguinte. Os 30 primeiros indivíduos foram avaliados com a administração do NFI-MS/BR pelos entrevistadores A e B durante ligação telefônica. O entrevistador A aplicou o questionário NFI-MS/BR e com um intervalo de uma hora, o entrevistador B administrou novamente o mesmo questionário. Após 7 dias, o entrevistador A realizou o reteste do NFI-MS/BR nestes indivíduos. Os entrevistadores realizaram as ligações telefônicas utilizando aparelhos celulares (Samsung® – modelo SGH-J700i), permanecendo em salas individualizadas e sem comunicação durante o período de entrevistas.

Os demais 180 indivíduos, após consulta médica, foram entrevistados em sala silenciosa no AHC/ UEL pelo entrevistador B, de modo individual, face a face, e sem interrupções. A estes indivíduos foi administrado um

protocolo de questionários (escala de sonolência de Epworth (ESE), ESF/BR, MFIS, escala de impacto da esclerose múltipla (MSIS-29), índice de qualidade de sono de Pittsburgh (PSQUI) e NFI-MS/BR) (Anexo F). Somente o questionário NFI-MS/BR era aplicado por meio de ligação telefônica no dia seguinte, realizada pelo entrevistador A. Nesta mesma amostra, o entrevistador A, também por ligação telefônica previamente agendada, administrou somente o NFI-MS/BR em mais seis momentos distintos (30, 60, 90, 120, 150 e 180 dias contados a partir da data da avaliação inicial de cada indivíduo).

Para padronização das entrevistas foi seguido um roteiro pré-estabelecido (Apêndice C). Todas as entrevistas foram do tipo direta, o entrevistador apenas lia as perguntas do protocolo de questionários aos indivíduos. Se necessário, repetia a leitura e, em seguida, somente anotava as respostas de acordo com as opções determinadas por cada questionário, evitando qualquer interferência nas respostas. Não havia limite de tempo para as entrevistas. A próxima entrevista era sempre agendada ao término de cada entrevista. Cada indivíduo foi entrevistado no mesmo período do dia durante os 6 meses. O tempo de preenchimento do NFI-MS/BR foi cronometrado por meio de cronômetro digital (Technos[®] digital DC 453/8P).

5.6 Descrições dos Instrumentos Utilizados

a) Questionário sócio-clínico

O questionário sócio-clínico, elaborado pela autora pesquisadora, é composto por perguntas referentes à idade, sexo, etnia, nível de escolaridade, tempo de diagnóstico da EM, forma clínica, EDSS, sistemas funcionais e escala hospitalar de ansiedade e depressão (HADS).

Escala expandida do estado de incapacidade (EDSS) e Sistemas Funcionais

A avaliação da incapacidade neurológica dos indivíduos foi realizada por meio da escala da escala EDSS (KURTZKE, 1983) e avaliação funcional dos sistemas (SF) (GOODKIN, COOKFAIR, 1992). O EDSS foi administrado por meio de exame físico do indivíduo com EM avaliando as funções neurológicas para determinar o nível de incapacidade. Constitui uma escala ordinal que possui 20 intervalos que vão aumentando em 0,5 ponto conforme o grau de incapacidade do

indivíduo com maior enfoque sobre a capacidade de deambulação do paciente, apoiada pela escala de avaliação dos SF baseada no exame neurológico de oito funções: 1) funções piramidais; 2) funções cerebelares; 3) funções do tronco cerebral; 4) funções vesicais e intestinais; 5) funções sensoriais; 6) funções visuais; 7) funções mentais (humor e cognição); e 8) outras funções ligadas a achados neurológicos compatíveis com a EM.

Escala hospitalar de ansiedade e depressão (HADS)

A avaliação da ansiedade e depressão foi realizada utilizando a versão validada para a língua portuguesa da escala hospitalar de ansiedade e depressão (BOTEGA et al., 1995) do original, *Hospital Anxiety Depression Scale* (HADS) (ZIGMOND; SNAITH, 1983). Ela é utilizada na investigação e prática clínica para avaliar níveis de ansiedade e depressão em populações não psiquiátricas (SOUSA; PEREIRA, 2008). O uso da HADS para avaliar distúrbios do humor em indivíduos com EM é recomendado por Mendes e colaboradores (2003) pois este instrumento não inclui perguntas que possam ser confundidas com os sintomas somáticos associados às alterações do humor e por ser eficiente no rastreamento de ansiedade e depressão em indivíduos com EM.

Trata-se de um questionário que pode ser aplicado de forma auto-administrada ou não, composto por 14 itens, subdivididos em duas subescalas, com sete itens avaliando o sintoma depressão, e sete, a ansiedade. Para cada item existem quatro possibilidades de resposta que varia de zero (baixo) a três (elevado) pontos. Os resultados totais de cada subescala variam de 0 a 21, resultantes da soma dos valores dos itens de cada subescala. Escore igual ou superior a oito é indicativo de ansiedade ou depressão (ZIGMOND e SNAITH, 1983).

b) Escala de Severidade da Fadiga (ESF)

A ESF foi proposta por Krupp et al. em 1989 e validada no Brasil por Mendes et al. (2000). A ESF é um instrumento composto por nove itens que apresentam afirmações sobre a sensação de fadiga, em que o indivíduo escolhe um número de 1 (discorda totalmente) a 7 (concorda totalmente) que melhor descreva o grau de concordância em cada afirmação. O escore da escala pode variar de 9 a 63 pontos, sendo adotado o ponto de corte igual ou superior a 28 pontos como indicativo da presença de fadiga (Krupp et al., 1989).

c) Escala Modificada de Impacto da fadiga (MFIS)

A MFIS foi criada por Fischer et al. (1999) e validada para a língua portuguesa por Pavan et al. (2007). Este questionário é composto por 21 itens distribuídos em três domínios: físico (9 itens), cognitivo (10 itens) e psicossocial (2 itens). O formato das respostas permite escores de 0 a 4 pontos para cada item com escores maiores indicando maior impacto da fadiga. O domínio físico permite escores de 0 a 36 pontos, o cognitivo de 0 a 40 pontos e o psicossocial de 0 a 8 pontos. O escore total da MFIS é dado pela soma dos três domínios e varia de 0 a 84 pontos. Foi estabelecido como ponto de corte para presença de fadiga valores iguais ou maiores que 38 pontos (PAVAN et al., 2007; TÉLLEZ et al., 2005).

d) Escala de Sonolência de Epworth (ESE)

A ESE foi criada por Johns (1991) para avaliar a sonolência diurna, sendo validada para uso no Brasil por Bertolazi em 2008. Esta escala tem sido utilizada para avaliar a sonolência diurna em diversos grupos de pacientes incluindo indivíduos com EM (ARZT et al., 2006; CASTRIOTTA et al., 2007; CÔTÉ et al., 2013; GARCÍA JALÓN et al., 2013; MILLS, YOUNG, 2011; MISIOLEK et al., 2007). É um questionário que se refere à possibilidade de cochilar em oito situações cotidianas graduadas de 0 a 3 pontos correspondendo a nenhuma e grande probabilidade de cochilar, respectivamente. Indivíduos com grande possibilidade de sonolência diurna excessiva apresentam ponto de corte maior que 10 pontos e pontuações maiores que 16 pontos, sonolência grave (JOHNS, 2000).

e) Escala de Impacto de Esclerose Múltipla (MSIS-29)

A MSIS-29 desenvolvida por Hobart et al. (2001), e validada para a língua portuguesa por Lopes, Kaimen-Maciel e Matsuo (2011), constitui um instrumento específico que propõe uma auto-avaliação do indivíduo com EM sobre o impacto da doença em sua saúde por meio de uma abordagem funcional da QV nos aspectos físicos e psicológicos. É uma escala específica composta por 29 questões distribuídas em dois domínios: físico (20 itens) e psicológico (9 itens). O formato das respostas permite escores de 0 a 4 pontos por item. O domínio físico permite escores de 0 a 80 pontos, e o psicológico, de 0 a 36 pontos. O escore total, obtido pela soma dos domínios, varia de 0 a 116 pontos. O instrumento MSIS-29 é uma

escala classificatória e comparativa em que os maiores escores indicam maior impacto da EM na saúde e, portanto, pior nível de QV (HOBART et al., 2004).

f) Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQUI)

A qualidade de sono foi avaliada pelo instrumento PSQUI, elaborado por Buysse et al. (1989) e validado para a língua portuguesa por Bertolazi (2008). Tem o objetivo de fornecer uma medida de qualidade de sono padronizada que identifica pessoas que dormem bem ou mal. O questionário consiste em 19 questões que devem ser respondidas pelo indivíduo (respondente) e 5 questões respondidas pelos companheiros de quarto do respondente. Estas últimas questões são utilizadas somente para informação clínica e, portanto, não foram coletadas na amostra do presente estudo. As 19 questões são agrupadas em 7 domínios com pesos distribuídos numa escala de 0 a 3 pontos. Os domínios avaliados são eficiência habitual, duração do sono, latência do sono, perturbações do sono, uso de medicação para dormir, disfunção diurna e qualidade do sono (BUYSSSE et al., 1989). As pontuações desses domínios são, então, somadas para produzirem um escore global, que varia de 0 a 21 pontos em que quanto maior a pontuação, pior a qualidade do sono. Um escore global > 5 pontos é indicativo de ruim qualidade do sono (BERTOLAZI, 2008). O PSQUI tem sido utilizado para medir a qualidade de sono em diferentes grupos de pacientes, pois é considerado o instrumento mais estável (SEIXAS, 2009). No caso da EM, como não há um questionário específico para avaliar a qualidade do sono nesta doença, vários estudos apresentam o PSQUI como forma de avaliação (CÔTÉ et al., 2013; GHAEM; BORHANI; HAGHIGHI, 2008; MOREIRA et al., 2008).

g) Versão brasileira do *Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis* (NFI-MS/BR)

O instrumento NFI-MS avalia o sintoma fadiga com base em uma detalhada definição do constructo fadiga, específica para EM (MILLS; YOUNG, 2008). Ele é composto por 23 itens, divididos em 4 domínios unidimensionais: físico, cognitivo, alívio da fadiga pelo sono diurno ou descanso e desordem no sono noturno e sonolência. As respostas permitem escores de 0 a 3 pontos por item. O escore 0 indica ausência de correlação da fadiga com o item e o escore 3 (três), alta correlação da fadiga com o item. Seu escore total varia de 0 a 69 pontos. É um

instrumento classificatório em que os maiores escores indicam maior sensação de fadiga (MILLS et al., 2010a).

5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise dos dados sócio-demográficos e clínicos, foram utilizadas estatísticas descritivas e medidas de frequência. A distribuição de normalidade foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os dados foram apresentados em mediana, 1º. e 3º. quartis.

Foram analisadas as propriedades psicométricas de qualidade dos dados, confiabilidade, validade (aparente, conteúdo e de constructo), sensibilidade e responsividade do NFI-MS/BR de acordo com os critérios do *Instrument Review Criteria* (1995). A qualidade dos dados foi verificada por meio da ocorrência dos dados perdido e dos efeitos piso (“*Floor*”) e teto (“*Ceiling*”) quando mais de 15% dos indivíduos atingem o escore mínimo ou máximo, respectivamente. Foi admitido como razoável uma perda inferior a 20% dos dados obtidos (CRAMER et al., 2002).

A medida de confiabilidade foi identificada pela análise da reprodutibilidade e consistência interna. Na reprodutibilidade foram analisadas se as correlações entre os domínios do NFI-MS/BR apresentavam comportamentos semelhantes nas entrevistas iniciais intra e interavaliadores e após 7 dias (teste-reteste) utilizando o CCI (efeito aleatório – um fator), com IC 95% para cada valor do CCI, e o teste de concordância de Bland-Altman (2003). Valores de CCI > 0,70 foram admitidos como boa correlação. No teste de concordância de Bland-Altman incluiu-se a diferença de médias (\bar{d}) e seus respectivos IC 95% (IC95% para \bar{d}), o DP da diferença da média (DP da \bar{d}) e os limites de concordância.

A consistência interna foi estimada pelo coeficiente α de Cronbach, que realizou a correlação média dos itens do NFI-MS/BR dentro de seus respectivos domínios e no escore total considerando os dados da primeira aplicação. Valores > 0,70 foram aceitáveis e > 0,90, redundantes (FAYERS; MACHIN, 2007; PASQUALI, 1999, 2009; TERWEE et al., 2007; URBINA, 2007).

A validade do NFI-MS/BR foi determinada pelas validades aparente, de conteúdo e de constructo. As validades aparente e de conteúdo foram

identificadas na fase de adaptação transcultural pelo comitê de especialistas, após obtenção do NFI-MS/BR.

A validade de constructo do NFI-MS/BR foi testada por meio de sua correlação com outros instrumentos utilizando o coeficiente de correlação de Spearman (ρ) em função dos valores ($0 - 0,25 =$ nenhuma correlação; $0,25 \leq \rho < 0,50 =$ fraca correlação; $0,50 \leq \rho \leq 0,75 =$ moderada correlação; $\rho > 0,75 =$ forte correlação) (DAWSON; TRAPP, 2001).

A correlação foi aceita se:

- os domínios dos instrumentos que medem o mesmo constructo (fadiga) apresentassem $\rho > 0,75$ (domínio físico: NFI-MS/BR, MFIS, ESF/BR; domínio cognitivo: NFI-MS/BR, MFIS) (PASQUALI, 2009);
- domínios diferentes do mesmo constructo ou de diferentes constructos apresentassem $0,25 \leq \rho < 0,50$ ou $0,50 \leq \rho \leq 0,75$ (domínios: físico, cognitivo, alterações do sono);
- domínio físico do NFI-MS/BR com domínio físico do MSIS-29 apresentassem $\rho > 0,75$. A fadiga apresenta um impacto negativo na saúde dos indivíduos com EM (BEN-ZACHARIA, 2011; BRALEY; CHERVIN, 2010; BRALEY; CHERVIN; SEGAL, 2012; TOMASEVIC et al., 2012). Domínios diferentes do MSIS-29 e NFI-MS/BR apresentassem $0,25 \leq \rho < 0,50$ ou $0,50 \leq \rho \leq 0,75$;
- domínio alívio do cansaço pelo sono diurno, domínio descanso e sono noturno anormal do NFI-MS/BR, ESE e PSQUI apresentassem $\rho > 0,75$ (ATTARIAN et al., 2004; BAMER et al., 2008; KAMINSKA; KIMOFF; BENEDETTI, 2012; VEAUTHIER; BLAU; PAUL, 2013);
- HADS ansiedade e HADS depressão com NFI-MS/BR total apresentassem $0,25 \leq \rho < 0,50$ ou $0,50 \leq \rho \leq 0,75$. Não há um consenso sobre a associação entre fadiga e ansiedade com estudos apresentando moderada ou nenhuma associação com EM (CHWASTIAK et al., 2005; PATRICK; CHRISTODOLOU; KRUPP, 2009; SKERRETT; MOSS-MORRIS, 2006);
- EDSS e o domínio físico do NFI-MS/BR apresentassem $0,25 \leq \rho < 0,50$ ou $0,50 \leq \rho \leq 0,75$. A fadiga pode piorar quando a capacidade funcional e de deambulação pioram (MOTL; MCAULEY, 2009), embora o escore do EDSS é independente da fadiga referida na EM (BRALEY; CHERVIN, 2010).

A curva ROC (*Receiver Operator Characteristic*) determinou o ponto de corte, estimando o ponto em que há equilíbrio entre a maior sensibilidade e a menor 1 – especificidade e seus respectivos IC. Essa curva foi obtida em função da correlação dos valores do ESF/BR com o NFI-MS/BR total, obtidos na primeira entrevista.

A responsividade foi analisada quanto à habilidade do NFI-MS/BR em detectar mudanças durante 6 meses de aplicação comparando seus diferentes escores utilizando a análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas em sete momentos distintos (primeira avaliação, transcorridos 30, 60, 90, 120, 150 e 180 dias). O teste de esfericidade de *Mauchly* foi aplicado e, como este foi violado, correções técnicas foram realizadas utilizando o teste de *Greenhouse-Geisser*. Como o teste *F* não foi significativo, a análise pelo teste de comparações múltiplas de *Bonferroni* não foi realizada.

O nível de significância estatística foi estabelecido considerando $P \leq 0.05$ para todos os testes. As análises foram realizadas nos programas *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS[®], versão 20.0) e *MedCalc*[®] (versão 11.1.1.0).

5.7.1 Análise de Rasch

A análise de Rasch foi realizada somente para o instrumento NFI-MS/BR utilizando o programa estatístico RUMM 2030 software[®] (ANDRICH; SHERIDAN; LUO, 2009). Nesta análise foram utilizados os dados obtidos da aplicação do NFI-MS/BR da entrevista inicial e após 30 dias.

A validade interna de constructo foi avaliada pelo ajuste dos dados ao modelo politômico de Rasch (RASCH, 1980). Considerou-se como pressuposto básico que os indivíduos com mais fadiga apresentariam uma alta probabilidade de apresentar maiores escores em qualquer item do NFI-MS/BR.

O ajuste do NFI-MS/BR ao modelo Rasch foi considerado aceitável se os seguintes critérios fossem preenchidos: 1) Obtenção da ordenação da categoria dos itens; 2) Sem resíduos para item e pessoa; 3) Unidimensionalidade; 4) Confiabilidade; 5) Invariância por item e pessoa (ausência de DIF) e; 6) Boa qualidade dos dados.

A categoria de resposta do item foi ordenada e determinada analisando se estas eram adequadas na mensuração da fadiga. Em adição, onde as

opções de respostas dos itens eram apresentadas de forma desordenada, as categorias eram agrupadas para assegurar a ordenação.

Os resíduos item e pessoa foram verificados observando se os dados desviavam ou não do modelo com padrões residuais entre o observado e o esperado em uma variação de $\pm 2,5$ (IC99%). A dependência da resposta local foi avaliada pelas correlações residuais entre os itens do mesmo domínio testado pelo procedimento do teste t (SMITH, 2002) em que duas estimativas do conjunto de itens são contrastadas para cada pessoa sendo considerado aceitável um limite inferior a 5% (ANDRICH; SHERIDAN; LUO, 2009; SMITH, 2002). Valores ideais apresentam-se $< 1,4$, itens com valores maiores foram agrupados em testes combinados (somando os itens) para absorver a dependência (ANDRICH, 1988).

A unidimensionalidade foi determinada pelo teste t independente que examina a diferença entre duas estimativas do indivíduo (SMITH, 2002; TENNANT; PALLANT, 2006). Tais estimativas eram derivadas de itens com peso negativo e positivo na análise do componente principal (PCA) de resíduos. A proporção total de falhas nos valores t acima de $\pm 1,96$ deveria ser $< 5\%$ para confirmar a unidimensionalidade ou a presunção da independência local dos itens.

A confiabilidade foi determinada pelo índice de separação pessoa-item (PSI) sendo admitido valores $> 0,70$ por grupo e $> 0,90$ por indivíduo. O DIF (viés por item) foi examinado pelo teste Chi-Square para os itens, domínios e escore total que deveria ser não significativa ($> 0,05$) (ANOVA 5% alfa com correção de Bonferroni para o número de itens) (TERESI, 2006). O DIF foi estimado para quatro variáveis: idade, gênero, duração da EM e diferentes culturas. Em relação a influência de diferentes culturas no aparecimento de DIF, uma comparação entre a versão Britânica do NFI-MS e sua versão Brasileira (NFI-MS/BR) foi realizada. Uma amostra aleatória de 181 indivíduos provenientes do NFI-MS (MILLS et al., 2010a) foi pareada com 181 indivíduos que participaram da aplicação do NFI-MS/BR em 30 dias. Nesta avaliação foi verificada a invariância do NFI-MS/BR testando a presença do DIF para cada item e por domínios. A manifestação do DIF uniforme (há diferenças consistentes entre os grupos que seguem o mesmo traço contínuo) ou DIF não uniforme (não seguem o mesmo traço) foi avaliada.

A qualidade dos dados foi determinada pela distribuição item-pessoa. Para esta propriedade foi analisado o mapa item-pessoa que demonstra a relação entre a percepção dos indivíduos sobre a fadiga (habilidade) e a dificuldade

dos itens no escore total do NFI-MS/BR. Quanto mais centrada a habilidade e dificuldade no logit zero, melhor a qualidade dos dados conferindo homogeneidade do instrumento (ANDRICH, 1988).

Em situações de falhas de ajuste ao modelo de Rasch, para atender as expectativas deste, foram utilizadas técnicas de união ou deleção do item, ou ainda, se possível e necessário, ajuste do item ao domínio que está alocado conforme preconizam Tennant e Pallant (2006).

6 RESULTADOS

Os resultados obtidos durante o desenvolvimento desta tese foram apresentados e discutidos no formato de três artigos científicos que seguem as normas de publicação específicas dos periódicos aos quais serão submetidos.

Artigo 1: Avaliação da fadiga na esclerose múltipla: qualidade metodológica das versões originais adaptadas no Brasil dos instrumentos de autorrelato.

Este artigo apresenta uma revisão que propõe a análise da qualidade metodológica do desenvolvimento, adaptação transcultural para a língua portuguesa (Brasil) e propriedades psicométricas de instrumentos de autorrelato que avaliam a fadiga na EM e estão disponíveis no Brasil. Será submetido à publicação no periódico Fisioterapia e Pesquisa.

Normas disponíveis em: <http://www.scielo.br/revistas/fp/pinstruc.htm>

Artigo 2: Cross-cultural adaptation and assessment of psychometric properties of the Brazilian version of the neurological fatigue index for multiple sclerosis (NFI-MS/BR).

Este artigo apresenta o processo de adaptação transcultural do instrumento Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis (NFI-MS) para a língua portuguesa (Brasil) e verificação de suas propriedades psicométricas em indivíduos brasileiros com EM. Será submetido à publicação no periódico Health and Quality of life outcomes.

Normas disponíveis em: <http://www.hqlo.com/authors/instructions/research>

Artigo 3: Validity of the Brazilian version of the neurological fatigue index for multiple sclerosis (NFI-MS/BR) using the Rasch model.

Este artigo apresenta a análise psicométrica do índice neurológico de fadiga na EM (versão portuguesa – Brasil) pelo modelo de Rasch para verificação do desempenho do NFI-MS/BR. Será submetido à publicação no periódico BMC Neurology.

Normas disponíveis em:

<http://www.biomedcentral.com/bmcneurol/authors/instructions/researcharticle>

ARTIGO 1

Avaliação da fadiga na esclerose múltipla: qualidade metodológica das versões originais adaptadas no Brasil dos instrumentos de autorrelato

Assessment of fatigue in multiple sclerosis: methodological quality of original adapted versions available in Brazil of self-report instruments

Título condensado: Avaliação da fadiga na esclerose múltipla

Josiane Lopes¹, Edson Lopes Lavado², Ana Paula Kallaur¹, Sayonara Rangel de Oliveira¹, Edna Maria Vissoci Reiche³, Damacio Ramón Kaimen-Maciel⁴

Estudo desenvolvido no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil

Endereço postal e eletrônico do autor principal: Josiane Lopes. Av. Inglaterra, 155, Igapo, CEP 86046-000, Londrina-PR, Brasil. e-mail: josianelopes@yahoo.com.br

Órgão financiador: Bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Ensino Superior (CAPES)

RESUMO

Introdução: A avaliação da fadiga na esclerose múltipla (EM) é uma tarefa difícil e seus instrumentos não dispõem de uniformidade quanto aos parâmetros de avaliação metodológica para assegurar validade e confiabilidade de suas inferências. **Objetivo:** analisar a qualidade metodológica do desenvolvimento, adaptação transcultural para a língua portuguesa (Brasil) e propriedades psicométricas de instrumentos de autorrelato que avaliam a fadiga na EM e estão disponíveis no Brasil. **Metodologia:** Foi realizada uma busca eletrônica nas bases de dados Lilacs, Medline, Embase, PsycINFO, Cinahl, Scielo e Sportdiscus com análise dos instrumentos selecionados pelo consenso de parâmetros para seleção de

¹ Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UEL

² Doutor em Ciências da Saúde, Professor adjunto do Departamento de Fisioterapia, UEL

³ Doutora em Medicina e Ciências da Saúde, Professora associada C do Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas, UEL

⁴ Pós-Doutor em Medicina, Professor associado C do Departamento de Clínica Médica, UEL

instrumentos na área da saúde. **Resultados:** Foram incluídos 10 artigos e apresentados os instrumentos *Fatigue Severity Scale* (FSS), *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS), escala de fadiga cognitiva e física na EM (CPF-MS), escala de incapacidade neurológica de Guy (GNDS), *Functional Assessment of Multiple Sclerosis* (FAMS) e suas respectivas versões adaptadas no Brasil, escala de severidade de fadiga (ESF/BR), MFIS/BR, CPF-MS/BR, GNDS/BR e escala de determinação funcional da qualidade de vida na EM (DEFU). A maioria dos instrumentos é multidimensional, específica, com documentada adaptação transcultural no Brasil e ênfase no domínio físico. Houve escassez e falhas das propriedades psicométricas demonstradas, sendo, entretanto, a versão MFIS/BR a mais recomendada para avaliar a fadiga. **Conclusão:** Há dificuldade em se identificar um instrumento de autorrelato que avalie adequadamente a fadiga na EM e seja exemplo de padrões metodológicos e psicométricos em sua concepção e administração.

Descritores: Fadiga. Esclerose múltipla. Psicometria. Autorrelato. Revisão.

ABSTRACT

Background: The assessment of fatigue in multiple sclerosis (MS) is a difficult task and its instruments have no uniformity regarding the methodological evaluation parameters to ensure validity and reliability of its inferences. **Objective:** to analyze the methodological quality of development, cross-cultural adaptation to Portuguese language (Brazil) and psychometric properties of self-report instruments that assess fatigue in MS and are available in Brazil. **Methodology:** A search was conducted in the electronic databases Lilacs, Medline, Embase, PsycINFO, CINAHL, SciELO and Sportdiscus with analysis of selected instruments by Consensus-based Standards for the Selection of Health Measurement Instruments. **Results:** It was included 10 articles and presented the instruments Fatigue Severity Scale (FSS), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), Cognitive and Physical Fatigue in MS scale (CPF-MS), Guy's Neurological Disability Scale (GNDS), Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS) and their adapted versions in Brazil, fatigue severity scale (FSS/BR), MFIS/BR, CPF-MS/BR, GNDS/BR, FAMS/BR. Most instruments present multidimensional structure with documented cross-cultural adaptation in Brazil and they emphasize the physical domain. There were shortages and flaws of the demonstrated psychometric properties, however the version MFIS/BR is the most recommended to assess fatigue. **Conclusion:** There is difficulty in identifying a self-report instrument to assess adequately fatigue in MS and be an example of methodological and psychometric standards in their design and management.

Keywords: Fatigue, Multiple sclerosis, Psychometrics, Self-report, Review.

1 Introdução

A fadiga é o sintoma mais incapacitante e frequente da esclerose múltipla (EM) com repercussão negativa na qualidade de vida do portador^{1,2}. Estudos demonstram que 75 a 96% dos portadores de EM apresentam fadiga^{3,4}. Casos brasileiros apresentam uma frequência de fadiga estimada entre 66,7% a

86,7% com maior predomínio nas formas progressivas da EM^{5,6}. A frequência e o impacto deste sintoma enfatizam a importância de sua avaliação e diagnóstico⁷.

A avaliação da fadiga na EM é uma tarefa difícil⁸. A falta de uma definição mais precisa para este sintoma e com diferenciação de suas dimensões constitui o maior desafio para esta avaliação^{7,9}. O Conselho de EM para Diretrizes na Prática Clínica¹⁰ define a fadiga como uma falta subjetiva de energia física ou mental percebida pelo indivíduo ou cuidador e que interfere nas atividades da vida diária. Já a sociedade britânica de EM define fadiga como uma enorme sensação de cansaço sem motivo aparente¹.

A fadiga na EM possui natureza multidimensional concebível como resultado de uma complexa interação multifatorial^{2,11}. Kos et al. (2008)¹² relacionaram a fadiga na EM a mecanismos primários relacionados ao processo inflamatório, disfunção do eixo neuro-imuno-endócrino, alterações na ativação córtex cerebral e a mecanismos secundários como distúrbios do sono, redução da atividade, depressão, ansiedade, alterações psicológicas, dor e uso de medicamentos.

A vasta abrangência da fadiga na EM pode justificar a existência de um grande número de instrumentos que se propõe a avaliá-la. Estes contemplam parâmetros objetivos ou subjetivos com foco uni ou multidimensional distribuídos entre tipos específicos ou genéricos^{2,8,13-16}. Entretanto, em razão de evidências, os métodos subjetivos são mais indicados para avaliar a fadiga com estudos enfatizando, sobretudo, o desenvolvimento de instrumentos de autorrelato¹⁶⁻¹⁸.

A validade das inferências dos estudos depende diretamente da qualidade de seus instrumentos de mensuração. Ao planejar o método e procedimentos da coleta de dados, deve-se refletir sobre a utilização de indicadores confiáveis¹⁹. Assim, é indispensável a adoção de parâmetros e análise das propriedades psicométricas no desenvolvimento e validação de um instrumento para garantir que ele realmente avalie o que se propõe e demonstre confiabilidade²⁰⁻²².

Nos últimos 20 anos foram desenvolvidos aproximadamente 30 instrumentos de autorrelato que avaliam a fadiga na EM². No Brasil, somente cinco destes foram disponibilizados^{6,22-25}. Entretanto, não há uniformidade quanto aos parâmetros de avaliação da qualidade metodológica destes estudos para assegurar credibilidade das inferências com aplicação dos instrumentos apresentados. Assim, este estudo teve o objetivo de analisar a qualidade metodológica do

desenvolvimento, adaptação transcultural para a língua portuguesa (Brasil) e propriedades psicométricas de instrumentos de autorrelato que avaliam a fadiga na EM e estão disponíveis no Brasil.

2 Metodologia

Nesta revisão sistemática, foi realizada uma busca eletrônica nas bases de dados virtuais Lilacs (1986-2013), Medline (1966-2013), Embase (1974-2013), PsycINFO (1806-2013), Cinahl (1981-2013), Scielo (1998-2013) e Sportdiscus (1985-2013), utilizando os descritores ESCLEROSE MÚLTIPLA (MULTIPLE SCLEROSIS), FADIGA (FATIGUE), ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL (CROSS-CULTURAL ADAPTATION), ESCALAS (SCALES), PSICOMETRIA (PSYCHOMETRY) com cruzamento pelo operador booleano “e”. Foram incluídos estudos que apresentassem o desenvolvimento das versões originais dos instrumentos de autorrelato para avaliar a fadiga na EM disponíveis no Brasil e os estudos de adaptação transcultural e análise psicométrica de suas versões brasileiras. Foram excluídos editoriais, cartas, guidelines e revisões.

Dois autores desse estudo, independentes, realizaram a análise da qualidade metodológica dos artigos conforme preconiza o *Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments (COSMIN)*²⁶ que se baseia no protocolo de Beaton et al. (2000)²⁷ e *Instrument Review Criteria (1995)*²⁸. Os artigos foram analisados quanto ao modo de desenvolvimento dos instrumentos, descrição da adaptação transcultural de suas versões brasileiras, análise das propriedades psicométricas (confiabilidade, validade, sensibilidade, responsividade, qualidade dos dados, praticabilidade e representatividade) e ajuste à teoria de resposta ao item (TRI).

A análise da adaptação transcultural dos instrumentos foi baseada nas etapas propostas por Beaton et al. (2000)²⁷: tradução para o idioma que será utilizado, análise consensual da tradução, retrotradução para o idioma de origem do instrumento, análise consensual da retrotradução, revisão por um comitê de especialistas no fenômeno avaliado, teste da versão pré-final em indivíduos que apresentem o fenômeno. Na análise psicométrica foi considerada aceitável o que é preconizado pelo *Instrument Review Criteria (1995)*²⁸: confiabilidade ($0,70 \leq$ consistência interna $\leq 0,90$, reprodutibilidade $> 0,80$), validade (coeficiente de correlação $> 0,75$), sensibilidade (determinação do ponto de corte do instrumento),

responsividade (avaliação do tamanho do efeito), qualidade dos dados (proporção maior que 15% dos respondentes de atingirem o maior escore (efeito *ceiling*) ou menor escore do instrumento (efeito *floor*))²⁹. Em relação à praticabilidade foi analisado o tempo de administração e facilidade de administração do instrumento. Sobre a representatividade, é recomendado que fossem selecionados entre 5 a 10 indivíduos para cada item do instrumento a ser validado^{30,31}. O ajuste à TRI refere-se a ausência de viés entre os itens²⁶.

3 Resultados

Foram incluídos 10 estudos nesta revisão, 5 que abordam o desenvolvimento e análise psicométrica das versões originais de instrumentos de autorrelato que avaliam fadiga na EM e 5 sobre os processos de adaptação e análise psicométrica de suas respectivas versões brasileiras. As versões originais dos instrumentos são *Fatigue Severity Scale (FSS)*¹⁴, *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)*³², escala de fadiga cognitiva e física na EM (CPF-MS)³³, escala de incapacidade neurológica de Guy (GNDS)³⁴, *Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS)*³⁵ e suas respectivas versões adaptadas no Brasil, escala de severidade de fadiga (ESF/BR)⁶, MFIS/BR²⁵, CPF-MS/BR²³, GNDS/BR²² e escala de determinação funcional da qualidade de vida na esclerose múltipla (DEFU)²⁴.

As principais características dos estudos incluídos constam na tabela 1. Todos incluíram instrumentos multidimensionais, exceto o FSS e sua versão ESF/BR. Embora os instrumentos apresentem uma abrangência variada de constructos correlatos da fadiga, o domínio físico predominou. Todos apresentaram descrição do processo de adaptação transcultural para a língua portuguesa (Brasil), exceto a versão ESF/BR. O desenvolvimento das versões CPF-MS, CPF-MS/BR, ESF e ESF/BR apresentou limitações, pois não foram pré-testadas em uma amostra de indivíduos com EM para determinação de suas equivalências. Os instrumentos FAMS e GNDS e suas versões em português, DEFU e GNDS/BR, avaliam, respectivamente, a qualidade de vida e capacidade funcional, sendo, portanto, caracterizados como instrumentos de avaliação indireta da fadiga em virtude de contemplarem domínios afins deste constructo.

A representatividade amostral foi aceitável somente para três versões (FAMS, GNDS/BR, MFIS). As versões CPF-MS, FAMS e GNDS são caracterizadas como instrumentos doença-específica sendo desenvolvidas

exclusivamente para avaliar indivíduos com EM, assim como suas versões brasileiras. As versões FSS e MFIS são instrumentos genéricos, porém as versões ESF/BR e MFIS/BR foram adaptadas com amostras de indivíduos com EM.

Há escassez de informações sobre as propriedades psicométricas dos instrumentos analisados (tabela 2). Nenhum artigo demonstrou avaliação de todas as propriedades psicométricas preconizadas. As versões ESF/BR e CPF-MS são os instrumentos que apresentam menos evidências de suas propriedades psicométricas. A confiabilidade foi a propriedade mais avaliada e com os valores mais adequados. A validade apresentou valores de correlação aceitáveis somente para os instrumentos GNDS, MFIS/BR, CPF-MS/BR. Não há informações sobre nível de sensibilidade dos instrumentos e qualidade dos dados, embora haja determinação do ponto de corte. Somente o GNDS/BR apresentou dados sobre responsividade, sendo significativo em captar mudanças. Entre os três estudos que aplicaram a TRI, apenas o estudo sobre o instrumento FAMS demonstrou ajuste ao modelo de Rasch para avaliar a validade estrutural.

4 Discussão

Este estudo é o primeiro que revisa sistematicamente e analisa as evidências quanto às propriedades psicométricas dos instrumentos de autorrelato que avaliam a fadiga em indivíduos brasileiros com EM.

Considerando a interação multifatorial na gênese da fadiga na EM, há necessidade de uma combinação de medidas para avaliar a fadiga em todas as suas dimensões^{1,36}. A maioria dos instrumentos analisados neste estudo preconizam a avaliação multidimensional da fadiga em consenso com a literatura. Na busca dos parâmetros de avaliação e diagnóstico da fadiga vários fatores devem ser considerados devido sua complexidade^{2,7,12,37-39}. A fadiga é uma queixa, essencialmente, subjetiva e heterogênea com maior acometimento no período vespertino e em temperaturas elevadas^{2,40-42}. Ela pode variar entre os indivíduos com EM com relação à frequência, gravidade, modos de instalação, condições psicossociais podendo também ser confundida com a falta de motivação, sonolência ou outros sintomas^{4,43}.

Todos os instrumentos analisados neste estudo foram desenvolvidos no idioma inglês. O processo de adaptação transcultural constitui um conjunto de procedimentos para que um instrumento seja utilizado em um contexto diferente

daquele em que foi concebido^{20,27}. A adaptação transcultural permite mudanças na estruturação dos itens de um instrumento e na modelagem dos seus domínios com o objetivo de preservar as hipóteses dos constructos, além de resolver diferenças de costumes, linguagem e percepções de conceitos entre países e culturas^{20,44}. Quanto maior o rigor científico na sequência metodológica dos processos de adaptação de um instrumento, maior qualidade nos testes psicométricos e, conseqüentemente, resultados mais fidedignos^{4,7}. Todas as etapas deste processo foram identificadas na maioria dos estudos, exceto nas versões ESF/BR e CPF-MS/BR. Tais instrumentos estão mais predispostos a falhas psicométricas e resultados conflitantes devido às limitações quanto à obtenção das equivalências em suas versões originais uma vez que não foram testadas em indivíduos com EM em seu processo de adaptação transcultural.

A representatividade da amostra em relação à população-alvo é fundamental para a qualidade das propriedades psicométricas¹⁹. O tamanho adequado da amostra permite a avaliação correta do respondente em relação à população geral⁷. Amostras pequenas nos estudos das versões FSS, ESF/BR, MFIS/BR, DEFU, GNDS, CPF-MS, CPF-MS/BR impossibilitam referenciais de comparação de desempenho para estabelecer generalizações.

Considerada a natureza subjetiva da fadiga, um instrumento que a avalia deve apresentar o que o indivíduo realmente experiencia, sendo, preferencialmente, específico para EM³⁷. A maioria dos instrumentos analisados foi desenvolvido exclusivamente para avaliar indivíduos com EM porém, enfatizam, sobretudo, as dimensões física e cognitiva da fadiga em detrimento de outros fatores também relevantes. Os questionários específicos para avaliar fadiga na EM devem incluir itens formulados claramente para qualificar, definir e descrevê-la no contexto dos sintomas similares (depressão, distúrbios do sono, desempenho motor e cognitivo, impacto na qualidade de vida)^{7,37}.

As propriedades de medida psicométrica são critérios necessários para determinar a qualidade metodológica dos instrumentos relacionados à avaliação⁴⁵. Para contemplar os critérios básicos de análise psicométrica, um instrumento deve, no mínimo, reunir evidências de confiabilidade e validade aceitáveis⁴⁶. Houve escassez de informações sobre a maioria das propriedades dos instrumentos limitando os achados deste estudo. As falhas nas versões originais também foram evidenciadas nas versões brasileiras. Apesar de alguns estudos

documentarem esta avaliação, não cumpriram critérios metodológicos cientificamente aceitos na maioria das propriedades havendo desconhecimento, sobretudo da sensibilidade, responsividade e ajuste à TRI da maioria deste instrumentos.

A confiabilidade, validade e praticabilidade foram as propriedades psicométricas mais evidenciadas nas versões analisadas. A confiabilidade foi a mais demonstrada justificando-se por sua relevância para a psicometria. A confiabilidade é a primeira característica que um instrumento deve possuir e refere-se à qualidade dos escores de teste sugerindo o quanto ele é livre de erros de mensuração para um resultado reprodutível^{19,46}. Dentre os aspectos de validade, a validade de constructo predominou nas versões. Esta validade constitui a forma mais valiosa de avaliar o instrumento sendo a confirmação de que o instrumento mede aquilo que realmente se propõe^{19,20,47}. Todas as versões apresentaram praticabilidade aceitável sendo, portanto caracterizados como instrumentos de fácil execução por serem curtos, com poucos itens, sendo rapidamente preenchidos pelos indivíduos e fáceis de compreender conforme indicam Elbers et al.⁷.

Os instrumentos FSS e MFIS têm sido os mais utilizados mundialmente para avaliar fadiga na EM conforme recomenda o Conselho de EM para Diretrizes na Prática Clínica¹⁰. Entretanto, foram identificadas algumas limitações e falhas psicométricas nestes instrumentos. Eles são instrumentos genéricos que contemplam aspectos gerais da fadiga sem ênfase nas características da fadiga na EM. Estudos utilizando o modelo estatístico de Rasch, demonstraram que o FSS apresentou 4 itens⁴⁸ e a MFIS, 8 itens³⁹, incompatíveis com a mensuração da fadiga na EM. Foi demonstrado neste estudo que o instrumento FSS e sua versão adaptada, ESF/BR, apresentaram mais falhas em demonstrar padrões de medidas aceitáveis dentre todos os instrumentos e versões. Considerando os padrões psicométricos vigentes, neste estudo, a versão MFIS/BR foi o instrumento mais recomendado para avaliar a fadiga na EM.

A escolha de um instrumento depende principalmente do seu propósito¹². Diante das falhas psicométricas dos instrumentos analisados nesta revisão, é importante considerar qual instrumento apresenta a dimensão-alvo que se pretende avaliar e a propriedade psicométrica mais relevante para isso. Em muitas situações, o uso combinado dos instrumentos é a melhor opção para o propósito de uma avaliação que considera diferentes fatores e adequação psicométrica.

Entretanto, como as versões originais apresentam falhas no desenvolvimento e psicometria, é questionável a expressão científica dos instrumentos adaptados, mesmo após a obtenção de todas as propriedades psicométricas. Assim, há necessidade de desenvolvimento ou adaptação transcultural e abordagem psicométrica de um instrumento de autorrelato que seja específico, multidimensional e que contemple todos os critérios da psicometria para avaliar a fadiga em indivíduos brasileiros com EM.

O instrumento *Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis* (NFI-MS)⁴⁹ tem sido apresentado à comunidade científica como um promissor instrumento que avalia a fadiga na EM nas dimensões físicas, cognitivas e impacto da fadiga nas condições de sonolência^{1,13,49-52}. Estudos indicam níveis aceitáveis de confiabilidade, validade, praticabilidade, representatividade e ajuste do NFI-MS à TRI contemplando o preenchimento dos critérios e propriedades psicométricas. Em relação ao FSS e MFIS, o NFI-MS tem demonstrado melhor validade externa⁵². Porém, há versões deste instrumento somente em inglês britânico⁴⁹ e holandês⁵⁰. Sugere-se a realização de estudos para adaptação transcultural e análise psicométrica do NFI-MS em português (BRASIL) para complementação da avaliação da fadiga em indivíduos brasileiros com EM.

5 Conclusão

Há dificuldade em se identificar um instrumento de autorrelato, disponível no Brasil, que avalie adequadamente a fadiga na EM e seja exemplo de padrões metodológicos e psicométricos em sua concepção e administração. Todos os instrumentos analisados neste estudo e suas versões, adaptadas no Brasil, apresentaram limitações ou escassez de informações sobre seu desenvolvimento, adaptação transcultural e/ ou análise psicométrica.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos

Instrumento Amostra	Constructo	População	Domínios (itens)	Escore (Ponto de corte)	Versão Brasileira (Adaptação transcultural) Amostra
FSS ¹⁴ EM:25/ LES: 29/ Controles:20	Gravidade da fadiga	EM LES	Físico (9)	1 – 7 (≥ 28)	ESF/BR ⁶ (Não) EM:15/ Controles:15
MFIS ³² EM:151	Impacto da fadiga	Doenças crônicas	Físico (9) Cognitiva (10) Social (2)	0 – 4 (≥ 38)	MFIS/BR ²⁵ (Sim) EM:57/ Controles:45
CPF-MS ³³ EM:39/ Controles:19	Fadiga Física e Cognitiva	EM	Físico (8) Cognitivo (7)	1 – 5 (Não)	CPF-MS/BR ²³ (Sim) EM:34/Controles:2 4
FAMS ³⁵ EM:433	Qualidade de vida	EM	Mobilidade (7) Sintomas (7) Estado emocional (7) Satisfação pessoal (7) Pensamento/fadiga (9) Situação social/familiar (7)	0 – 4 (Não)	DEFU ²⁴ (Sim) EM:143
GNDS ³⁴ EM: 50	Função	EM	Cognição, humor, visão, fala, deglutição, função de MMSS, função de MMII, controle vesical, controle intestinal, função sexual, fadiga e outros (1 cada)	0 – 5 (Não)	GNDS/BR ²² (Sim) EM:62

FSS Fatigue Severity Scale, EM esclerose múltipla, LES lúpus eritematoso sistêmico, ESF/BR escala de severidade de fadiga (versão Brasileira), MFIS Modified Fatigue Impact Scale, MFIS-BR escala modificada de impacto de fadiga (versão Brasileira), CPF-MS Escala de fadiga cognitiva e física na EM, CPF-MS/BR versão Brasileira, FAMS Functional Assessment Multiple Sclerosis, DEFU Escala de determinação funcional da qualidade de vida na EM, GNDS escala de incapacidade neurológica de Guy, MMSS membros superiores, MMII membros inferiores, GNDS/BR versão Brasileira

Tabela 2. Características das propriedades psicométricas dos instrumentos incluídos

INSTRUMENTO	PROPRIEDADES PSICOMÉTRICAS					
	Confiabilidade α CCI	Validade	Sensibilidade	Responsividade	Qualidade dos dados Representatividade e Praticabilidade	Ajuste TRI
FSS ¹⁴	- -	-	?	?	? Não Sim	Falha 4 itens
EFS/BR ⁶	? ?	?	?	?	? Não Sim	?
MFIS ³²	- +	?	?	?	? Não Sim	Falha 8 itens
MFIS/BR ²⁵	+ +	+	?	?	? Não Sim	?
CPF-MS ³³	? ?	?	?	?	? Não Sim	?
CPF-MS/ BR ²³	+ ?	+	?	?	? Não Sim	?
FAMS ³⁵	+ +	-	?	?	? Sim Sim	sim
DEFU ²⁴	+ -	-	?	?	? Não Sim	?
GNDS ³⁴	+ +	+	?	+ $P < 0,001$? Não Sim	?
GNDS/BR ²²	+ +	-	?	?	? Sim Sim	?

α Coeficiente de consistência interna α de Cronbach, CCI coeficiente de correlação intraclasse, TRI teoria de resposta ao item, FSS Fatigue Severity Scale, EFS/BR escala de severidade de fadiga (versão Brasileira), MFIS Modified Fatigue Impact Scale, MFIS-BR escala modificada de impacto de fadiga (versão Brasileira), CPF-MS Escala de fadiga cognitiva e física na EM, CPF-MS/BR versão Brasileira, FAMS Functional Assessment Multiple Sclerosis, DEFU Escala de determinação funcional da qualidade de vida na esclerose múltipla, GNDS escala de incapacidade neurológica de Guy, GNDS/BR versão Brasileira
+ aceitável, - inaceitável, ? dado desconhecido

*** Propriedades aceitáveis: confiabilidade ($0,70 \leq$ consistência interna $\leq 0,90$; reprodutibilidade $> 0,80$), validade (coeficiente de correlação $> 0,75$)

REFERÊNCIAS

1. Induruwa I, Constantinescu CS, Gran B. Fatigue in multiple sclerosis – A brief review. *J Neurol Sci.* 2012;323(1-2):9-15.
2. Penner IK, Calabrese P. Managing fatigue: clinical correlates, assessment procedures and therapeutic strategies. *International MS Journal.* 2010;17(1):28-34.
3. Lerdal A, Celius EG, Krupp L, Dahl AA. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2007;14(12):1338-43.
4. Cook KF, Bamer AM, Roddey TS, Kraft GH, Kim J, Amtmann D. A PROMIS fatigue short form for use by individuals who have multiple sclerosis. *Qual Life Res.* 2012;21(6):1021-30.
5. Lopes KN, Nogueira LAC, Nóbrega FR, Alvarenga-Filho H, Alvarenga RMP. Limitação funcional, fadiga e qualidade de vida na forma progressiva primária da esclerose múltipla. *Rev Neurociên.* 2010;18(1):13-7.
6. Mendes MF, Tilbery CP, Balsimelli S, Felipe E, Moreira MA, Barão-Cruz AM. Fadiga na forma remitente recorrente da esclerose múltipla. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000;58(2-B):471-5.
7. Elbers RY, Rietberg MB, Van Wegen EE, Verhoef J, Kramer SF, Terwee CB, Kwakkel G. Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties. *Qual Life Res.* 2012;21(6):925-44.
8. Penner IK, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. The fatigue scale for motor and cognitive functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler.* 2009;15(12):1509-17.
9. Morgante F, Dattola V, Crupi D, Russo M, Rizzo V, Ghilardi MF, Terranova C, Girlanda P, Quartarone A. Is central fatigue in multiple sclerosis a disorder of movement preparation? *J Neurol.* 2011;258:263-72.
10. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines: Fatigue and multiple sclerosis: evidenced-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America; 1998.
11. Ben-Zacharia AB. Therapeutics for multiple sclerosis symptoms. *Mt Sinai J Med.* 2011;78(2):176-91.
12. Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'hooghe B, Ilsbroukx S. Origin of fatigue in multiple sclerosis: Review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair.* 2008; 22(1):91-100.
13. Alvarenga Filho H, Carvalho SRS, Dias RD, Alvarenga RMP. Principais testes utilizados na avaliação de fadiga na esclerose múltipla. *Rev Bras Neurol.* 2010;46(2):37-43.

14. Krupp LB. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*; 1989; 46(10):1121-3.
15. Macallister WS, Krupp LB. Multiple sclerosis – related fatigue. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2005;16(2):483-502.
16. Whitehead L. The measurement of fatigue in chronic illness: a systematic review of unidimensional and multidimensional fatigue measures. *J Pain Symptom Manage*. 2009;37(1):107-28.
17. Meads DM, Doward LC, McKenna SP, Fisk J, Twiss J, Eckert B. The development and validation of the unidimensional fatigue impact scale (U-FIS). *Mult Scler*. 2009;15(10):1228-38.
18. Vercoulen JH, Hommes OR, Swanink CM, Jongen PJ, Fennis JF, Galama JM, van der Meer JW, Bleijenberg G. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis: a multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Arch Neurol*. 1996;53(7):642-9.
19. Pasquali L. *Psicometria. Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2009; 43: 992-9.
20. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Recommendations for the cross-cultural adaptation of Health Status Measures. Institute for Work & Health, 2007. Disponível em: <<http://www.dash.iwh.on.ca/system/files/X-CulturalAdaptation-2007.pdf>>. Acesso em: 11 jul. 2013.
21. Hobart JC. Improving the evaluation of therapeutic interventions in multiple sclerosis: development of a patient-based measure of outcome. *Health Technol Assess*. 2004;8(9):1-48.
22. Araujo CR, Simão LM, Ybarra MI, Faria NV, Botelho CM, Moreira MA, Teixeira AL, Lana-Peixoto MA. Validation of the Brazilian version of Guy's neurological disability scale. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(3A):615-8.
23. Haase VG, Lacerda SS, Lima Ede P, Corrêa TD, Brito DC, Lana-Peixoto MA. Assessment of psychosocial functioning in multiple sclerosis: psychometric characteristics of four self-report measures. *Arq Neuropsiquiatria*. 2004;62(2-A):282-90.
24. Mendes MF, Balsimelli S, Stangehaus G, Tilbery CP. Validação de escala de determinação funcional da qualidade de vida na esclerose múltipla para a língua portuguesa. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(1):108-13.
25. Pavan K, Schmidt K, Marangoni B, Mendes MF, Tilber CP, Lianza S. Esclerose múltipla. Adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(3-A):669-73.
26. Mokkink L, Terwee C, Patrick D, Alonso J, Stratford P, Knol D, Bouter LM, De Vet HC. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: An international Delphi study. *Qual Life Res*. 2010;19(4):539–49.

27. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*. 2000;25(24):3186-91.
28. Scientific Advisory Committee of the Medical Outcomes Trust – SAC: Instrument Review Criteria, 3:4;1995.
29. Mchorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36- Item short-form health survey (SF-36): II. psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. 1993;31(3):247-63.
30. Hair JF, Tatham RL, Anderson RE, Black W. *Análise Multivariada de Dados*. Porto Alegre: Bookman; 2005.
31. Kerlinger FN. *Foundations of behavioral research*. 3ed. New York: Holt, Rinehard and Winston; 1986.
32. Fischer JS, Larocca NG, Miller DM, Ritvo P.G, Andrews H, Paty D. Recent developments in the assessment of quality of life in multiple sclerosis (MS). *Mult Scler*. 1999;5(4):251-9.
33. Paul RH, Beatty WW, Schneider R, Blanco CR, Hames KA. Cognitive and physical fatigue in multiple sclerosis: relations between self-report and objective performance. *Appl Neuropsychol*. 1998;5(3):143-8.
34. Sharrack B, Hughes RA. The Guy's Neurological Disability Scale (GNDS): a new disability measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1999;5(5):223-33.
35. Cella DF, Dineen K, Arnason B, Reder A, Webster KA, Karabatsos G, Chang C, Lloyd S, Steward J, Stefoski D. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis (FAMS): quality of life instrument. *Neurology*. 1996;47(1):129-39.
36. Téllez N, Río J, Tintoré M, Nos C, Galán I, Montalban X. Fatigue in multiple sclerosis persists over time – a longitudinal study. *J Neurol*. 2006;253(11):1466-70.
37. Braley TJ, Chervin RD, Segal BM. Fatigue, Tiredness, Lack of Energy, and Sleepiness in Multiple Sclerosis Patients Referred for Clinical Polysomnography. *Mult Scler Int*, in press.
38. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Hadjimichael O, Campagnolo D, Vollmer T. Validation of the NARCOMS Registry: fatigue assessment. *Mult Scler*. 2005;11(5):583-4.
39. Mills RJ, Young CA, Pallant J, Tennant A. Rasch analysis of the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81(9):1049-51.
40. Leocani L, Colombo B, Comi G. Physiopathology of fatigue in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2008;29:S241-3.
41. Metz I, Radue EW, Oterino A, Kümpfel T, Wiendl H, Schippling S, Kuhle J, Sahraian MA, Gray F, Jakl V, Häusler D, Brück W: Pathology of immune

- reconstitution inflammatory syndrome in multiple sclerosis with natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol.* 2012; 123(2):235-45.
42. Krupp LB, Serafin DJ, Christodoulou C. Multiple sclerosis associated fatigue. *Expert Rev Neurother.* 2010;10(9):1437-47.
 43. Benito-Léon J, Martínez-Martín P, Frades B, Martínez-Ginés ML, De Andrés C, Meca-Lallana JE, Antigüedad AR, Huete-Antón B, Rodríguez-García E, Ruiz-Martínez J. Impact of fatigue in multiple sclerosis: the Fatigue Impact Scale for Daily Use (D-FIS). *Mul Scler.* 2007;13(5):645-51.
 44. Staples MP, Forbes A, Green S, Buchbinder R. Shoulder-specific disability measures showed acceptable construct validity and responsiveness. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(2):163-170.
 45. Paul A, Lewis M, Shadforth MF, Croft PR, Van Der Windt DA, Hay EM. A comparison of four shoulder-specific questionnaires in primary care. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(10):1293-4.
 46. Urbina S: Fundamentos de testagem psicológica. Porto Alegre: Artmed; 2007.
 47. Pilatti LA, Pedroso B, Gutierrez GL. Propriedades psicométricas de instrumentos de avaliação: um debate necessário. *RBECT.* 2010;3(1):81-91.
 48. Mills R, Young C, Nicholas R, Pallant J, Tennant A. Rasch analysis of the Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009;15(1):81-7.
 49. Mills RJ, Young CA, Pallant J.F, Tennant A. Development of a patient reported outcome scale for fatigue in multiple sclerosis: The Neurological Fatigue Index (NFI-MS). *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8(22). doi: 10.1186/1477-7525-8-22.
 50. Derksen A, Mookink LB, Rietberg MB, Knol DL, Ostelo RWJG, Uitdehaag BMJ: Validation of a Dutch version of the Neurological Fatigue Index (NFI-MS) for patients with multiple sclerosis in the Netherlands. *Qual Life Res.* 2013 [Epub ahead of print].
 51. Mills RJ, Calabresi M, Tennant A, Young CA. Perceived changes and minimum clinically important difference of the Neurological Fatigue Index for multiple sclerosis (NFI-MS). *Mult Scler.* 2013;19(4):502-5.
 52. Mills RJ, Young CA. The relationship between fatigue and other clinical features of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17(5):604-12.

ARTIGO 2

Cross-cultural adaptation and assessment of psychometric properties of the Brazilian version of the Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis (NFI-MS/BR)

Adaptação transcultural e avaliação das propriedades psicométricas da versão Brasileira do Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis (NFI-MS/BR)

Josiane Lopes⁵, Edson Lopes Lavado⁶, Alan Tennant⁷, Ana Paula Kallaur¹, Sayonara Rangel de Oliveira¹, Edna Maria Vissoci Reiche⁸, Damacio Ramón Kaimen-Maciel^{5,9}

State University of Londrina (UEL), Londrina, Parana, Brazil

Funding body: Support from the Coordination Office for Advancement of Higher-Education Personnel (CAPES) – doctoral bursary for the author Josiane Lopes.

Postal address: Josiane Lopes, Av. Inglaterra 155, Jardim Igapó, 86046-000 Londrina – PR, Brazil

E-mail address: josianelopes@yahoo.com.br

ABSTRACT

Background: The Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis (NFI-MS) has excellent psychometric properties as a fatigue assessment instrument, but it has limited worldwide applicability with adaptation only for British English and Dutch. The aim of this study was to cross-culturally adapt and assess the psychometric properties of the Brazilian version of the NFI-MS (NFI-MS/BR). **Methods:** The NFI-MS/BR was developed through forward-backward translation, expert review and field-testing on 30 MS subjects. For psychometric analysis, 210 MS subjects were assessed: the first 30 subjects did testing-retesting with the NFI-MS/BR; the other 180 MS subjects answered a set of questionnaires (Epworth Sleep Scale, Fatigue Severity Scale, Modified Fatigue Impact Scale, Multiple Sclerosis Impact Scale-29 items, NFI-MS/BR and Pittsburgh Sleep Quality Index) with reapplication of the NFI-

⁵ Doctoral Student of Health Sciences, Postgraduate Program on Health Sciences, UEL

⁶ PhD in Health Sciences, Adjunct Professor in the Department of Physiotherapy, UEL

⁷ Department of Rehabilitation Medicine, University of Leeds, Leeds, UK

⁸ PhD in Medicine and Health Sciences, Associate Professor C in the Department of Pathology, Clinical Analysis and Toxicology, UEL

⁹ Postdoctoral Title in Medicine, Associate Professor C in the Department of Clinical Medicine, UEL

MS/BR monthly over 180 days. **Results:** The NFI-MS/BR kept the original format and patterns. The intra and interobserver reproducibility was higher than 0.90, with low mean difference. The internal consistency was > 0.80 and < 0.90 . Correlations of construct validity were obtained except for sleep disorders. The responsiveness showed limitations during the follow-up ($P = 0.868$). **Conclusion:** The NFI-MS/BR is a cross-culturally adapted, valid and reliable instrument for assessing MS fatigue among Brazilian subjects.

Keywords: Multiple Sclerosis. Fatigue. Validation Studies. Psychometrics.

RESUMO

Introdução: O índice neurológico de Fadiga na esclerose múltipla (EM) (NFI-MS) apresenta excelentes propriedades psicométricas como instrumento de avaliação da fadiga, mas sua aplicabilidade mundial é limitada com adaptação somente no Inglês britânico e holandês. O objetivo deste estudo foi adaptar transculturalmente e avaliar as propriedades psicométricas da versão Brasileira do NFI-MS (NFI-MS/BR). **Métodos:** O NFI-MS/BR foi desenvolvido por meio de tradução e retrotradução, revisão por um comitê de especialistas e entrevista a 30 indivíduos com EM. Para análise das propriedades, 210 indivíduos com EM foram avaliados: os primeiros 30 indivíduos participaram do teste-reteste com o NFI-MS/BR; os outros 180 indivíduos foram entrevistados com um protocolo de questionários (Escala de Sono de Epworth, Escala de Severidade de Fadiga, Escala Modificada de Impacto de Fadiga, Escala de Impacto de EM, NFI-MS/BR e Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh) com reteste do NFI-MS/BR mensalmente durante 180 dias. **Resultados:** O NFI-MS/BR manteve o formato original e padrões. A reprodutibilidade intra e interobservador foi maior que 0,90 com baixa diferença da média. A consistência interna foi $> 0,80$ e $< 0,90$. As correlações da validade de constructo foram obtidas, exceto para as disfunções de sono. A responsividade apresentou limitações durante o seguimento ($P= 0,868$). **Conclusão:** O NFI-MS/BR é um instrumento adaptado transculturalmente, válido e confiável para avaliar fadiga na EM em indivíduos brasileiros.

Descritores: Esclerose múltipla. Fadiga. Estudos de validação. Psicometria.

1 Background

Fatigue is among the most frequent and severe of symptoms causing morbidity and disability in multiple sclerosis (MS) patients [1]. However, measuring fatigue is a difficult task. There is no clear definition; it is complex and multidimensional, and is a highly subjective symptom with many uncertainties regarding its pathophysiology [2, 3]. No biological or neuroimaging markers for fatigue are currently known. Therefore, it is typically assessed through self-reporting instruments [4].

The lack of standardization for fatigue measurement has resulted in development of several assessment instruments, but none of them is universally accepted. The Fatigue Severity Scale (FSS) [5] and Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) [6] are the most widely used instruments for measuring MS fatigue [7], although limitations regarding their development and measurement properties have been reported. Moreover, they were not specifically developed for MS patients [8-10]. Studies using the Rasch measurement model have identified a need for certain items to be removed from the FSS [8] and MFIS [10] so that their measurements can be considered valid and reliable.

In Brazil, the FSS [11] and MFIS [12] have been widely used, despite the failings of their design and psychometric properties in Brazilian cross-cultural adaptation studies. These Brazilian versions [11, 12] did not fulfill the criteria for adequate sample size and design. Moreover, the psychometric properties of the Brazilian FSS adaptation were not assessed. Therefore, it has been shown that no Brazilian MS-specific instrument for assessing fatigue with methodological and psychometric properties of design and administration that can satisfy the current standards for outcome measurements currently exists.

Concerns regarding the quality of existing measurements led Mills et al. [9] to develop the 'Neurological Fatigue Index for MS' (NFI-MS), with rigorous methodology that fulfills the criteria and has psychometric properties satisfying the Rasch measurement model expectations [13]. This instrument provides a potential guide for MS fatigue assessment that can be used in research and clinical practice [4,9,14-16]. However, it has limited worldwide applicability, with adaptation only for British English [9] and Dutch [2]. The aim of the present study was to cross-culturally adapt and assess the psychometric properties of the Brazilian version of the NFI-MS.

2 Methods

Subjects

Brazilians subjects with MS diagnosed in accordance with the revised McDonald criteria [17], no relapses during the last 90 days [18] and Expanded Disability Status Scale (EDSS) [19] ≤ 7.5 points were recruited. Subjects with other neurological, cardiac or pulmonary diseases were excluded. The sample size of 240 subjects was estimated in accordance with the criteria recommended for adaptation

(30 subjects) [20] and for validation study design (210 subjects) [21, 22]. The study was approved by the Institutional Research Ethic Committee (code 211/ 2011). All subjects were informed about the objectives of the study and signed the informed consent statement.

Instrument

Neurological Fatigue Index - MS

The NFI-MS [9] is a questionnaire that comprises 23 items on four different unidimensional subscales: physical (eight items), cognitive (four items), relief through diurnal sleep or rest (six items) and abnormal nocturnal sleep and sleepiness (five items). All the items are worded such that they are scored in the same direction with Likert responses ('strongly disagree', 'disagree', 'agree' and 'strongly agree') scored from 0 to 3, with a total range of 0 to 69 points. The higher the total score is, the greater the feeling of fatigue is. In addition, a short form of the NFI-MS exists, with a summary NFI-MS score containing 10 items (1-7, 9, 11,12) [9].

Procedures

The subjects were assessed by means of a socioclinical questionnaire, the EDSS [19] and the Hospital Anxiety Depression Scale (HADS) [23], which were administered by the same neurologist. Following this, they were included either in Phase 1 or in Phase 2 of the study, according to the sequence of recruitment.

Phase 1: Cross-cultural adaptation of the NFI-MS

The NFI-MS was culturally adapted from English to Brazilian Portuguese in accordance with the guidelines proposed by Beaton et al. [20]. The translations were performed by two native Portuguese translators independently. The translations were synthesized into a single Portuguese version by the translators and a third person (a healthcare professional). Subsequently, this Portuguese version was back-translated into English independently by two British native translators. The backward translations were synthesized by the translators and compared with the NFI-MS. The forward and backward translations were submitted to a bilingual expert committee (biostatistician, epidemiologist, linguist, neurologists, nurse, psychologist,

physiotherapist and the translators) to analyze the equivalences. Subsequently, a trained interviewer administered the Brazilian version of the NFI-MS to 30 MS subjects to verify their comprehension of the instrument. At the end of this process, the Brazilian version of the NFI-MS (NFI-MS/BR) was ready for psychometric testing [Additional file 1].

Phase 2: Assessment of psychometric properties

In this phase, 210 MS subjects were assessed. Testing-retesting was applied to the first 30 subjects by means of phone calls: interviewers A and B administered the NFI-MS/BR separately with a one-hour interval between them and then, seven days later, interviewer A performed the retesting.

The following questionnaires were applied to the other 180 MS subjects: Epworth Sleepiness scale (ESS) [24], FSS [11], MFIS [12], Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) [25], NFI-MS/BR and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [24]. This was done by interviewer B on the day of these subjects' consultation in the hospital-based outpatient clinic, in a separate room. The NFI-MS/BR alone was applied again on the next day and was then reapplied monthly over 180 days, by means of phone calls made by interviewer A. The subjects were instructed that they should answer the questionnaires individually, and the time taken was recorded by means of a digital chronometer (Technos[®] digital DC 453/8P).

Statistical analysis

The statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS[®], Release 20.0), and MedCalc[®] (Release 11.1.1.0) was used for analyses ($P \leq 0.05$). The normality of data distribution was checked by means of the Shapiro-Wilk test. The data were described as medians with the interquartile range [25% - 75%].

Based on the Instrument Review Criteria [26], the psychometric properties of the NFI-MS/BR were analyzed. The data quality was accepted if the proportion of missing data was $< 20\%$ [27]. The time taken to apply the NFI-MS/BR and the score distributions of floor and ceiling effects were also taken into consideration in assessing the acceptability [28]. The reliability was examined in terms of the internal consistency (Cronbach's alpha (α)) and reproducibility. The reproducibility was tested

by means of testing-retesting using the intraclass correlation coefficient (ICC) and the Bland-Altman method with mean differences [29]. The optimal range values were taken to be 0.70 to 0.90 for Cronbach's alpha [21] and ≥ 0.70 for ICC value [28].

The content validity was assessed by the expert committee, by verifying the conceptual, cultural, idiomatic and semantic equivalences between the NFI-MS/BR and NFI-MS [9]. The construct validity was tested through correlations between the NFI-MS/BR and subscale scores of other instruments, taking the following defined hypotheses into consideration [30]:

- 1) Similar subscales of the instruments that measure the same construct (fatigue) should show high correlations. Non-similar subscales of the instruments that measure the same construct should show low or moderate correlations [31];
- 2) Sleep disturbances may interfere with fatigue in MS patients [32-35]. A high correlation is expected between the NFI-MS/BR subscale of relief through diurnal sleep, the NFI-MS/BR subscales of rest and abnormal nocturnal sleep and sleepiness and the same measurements made using the ESS and PSQUI instruments;
- 3) The associations between fatigue and anxiety/depression shown by previous studies have ranged from moderate to absent [36-38]. Low or moderate associations are expected between the HADS anxiety and HADS depression scales and the total NFI-MS/BR score;
- 4) Fatigue may become worse when the ability to walk is affected [39], although the EDSS score is independent of reported MS fatigue [40]. Low or moderate associations are expected between EDSS and the physical subscale of the NFI-MS/BR. Correlations were estimated using Spearman's correlation coefficients (*rho*) ($0.25 \leq rho < 0.50$ = low; $0.50 \leq rho \leq 0.75$ = moderate; and $rho > 0.75$ = high correlation) [41].

The responsiveness was determined by means of repeated-measurement ANOVA, with seven applications of the NFI-MS/BR. Mauchly's sphericity test was applied and, because its conditions were violated, technical corrections were carried out using the Greenhouse-Geisser test. Since the F test was not significant, analysis through Bonferroni multiple comparisons was not performed. A receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to provide a sensitivity and specificity ratio, taking the state variable to be FSS ≥ 28 points (MS fatigue).

3 Results

The sociodemographic and clinical characteristics of the 240 MS subjects of the study sample are shown in Table 1 and the scores from the instruments administered, in Table 2.

Cross-cultural adaptation of the NFI-MS to the Portuguese language

The translation and back-translation versions were similar to the NFI-MS. Only three items were changed by the committee. Items 13 and 14 showed the Portuguese translation of the verb “to need” as “precisar” and it was changed to “necessitar” in order to express the context better. Item 16, “O descanso permite continuar minhas atividades”, was changed to “Eu necessito descansar para continuar minhas atividades”.

Use of the word ‘fatigue’ was avoided because of semantic ambiguity. After these changes, full equivalences of the NFI-MS/BR was achieved. In pretesting, no subject had any problems in understanding the instrument, and thus the instrument was showed to have content validity and apparent validity. The NFI-MS/BR kept the same number of items, domains and allocation of items, format and response patterns as in the NFI-MS [9].

Psychometric characteristics of the NFI-MS/BR

The NFI-MS/BR was completed in a median time of 3’56” (3.1- 4.3) and there were no missing data nor ceiling and floor effects (Table 3). Good reliability was demonstrated. The Cronbach’s alpha (α) coefficient values indicated good internal consistency: summary = 0.81; physical subscale = 0.88; cognitive subscale = 0.82; diurnal sleep and rest subscale = 0.88; nocturnal sleep and sleepiness subscale = 0.87; NFI-MS/BR total = 0.88. The reproducibility values are demonstrated in Table 4. There was high agreement and small mean intra and interobserver differences.

The construct validity showed that the NFI-MS/BR scores were associated significantly with all instruments. Based on prior hypotheses, all the expected correlations were demonstrated, except the associations with ESS and PSQUI which demonstrated *rho* values between 0.35 and 0.56 (Table 5).

Analysis on the receiver operating characteristic (ROC) curve revealed the cut-off point value of 29.5 points (sensitivity of 86.8%, 1-specificity of 28.9% and

standard error of 0.03). The accuracy of the test was 0.86 [0.79; 0.92], with $P < 0.001$ (Figure 1). Taking the cut-off point into consideration, the NFI-MS/BR diagnosed MS fatigue in 136 (75.5%) subjects in the sample. During the 180 days of follow-up, no significant changes in comparisons between the medians of NFI-MS/BR measurements were detected ($P = 0.868$) (Table 6)

4 Discussion

The instruments previously available only provided limited understanding of the level of fatigue experienced by Brazilians with MS. Thus, gaining the ability to measure this symptom using a cross-culturally adapted instrument with acceptable psychometric properties has important implications for clinical trials and epidemiological studies.

The demographic and clinical characteristics of the sample were consistent with data in previous studies. The age of onset has unimodal distribution with a peak at between 20 and 30 years of age. The incidence of MS is around two to three times greater among women than among men [42-44]. Correlation studies on racial differences in the MS prevalence rates worldwide have revealed that the Caucasian population appears to have a higher risk than other populations [43-46]. The majority of the subjects in the present study showed the RRMS clinical form, which is concordant with previous reports, which have shown that approximately 80% of the patients will initially present this form [46]. The patients of this sample exhibited low disability when evaluated using EDSS. This can be explained in terms of the inclusion criteria, given that all of the MS patients were in clinical remission and most of them presented the RRMS clinical form, which is characterized by lower severity and less disease progression than in other clinical forms.

The frequency of fatigue in this study confirmed the high prevalence that has been demonstrated in various studies, with worldwide rates of up to 90% [1, 47] and Brazilian rates of around 67.4% to 86.7% [48, 49]. This is a subjective finding, and hence there is considerable variability in the description of fatigue. Common definitions include a sense of exhaustion or a subjective lack of physical and/or mental energy that is perceived by the individual or caregiver to interfere with usual or desired activity. However, these terms may be differently interpreted depending on the subjects' cultural background [40].

Each society has its own beliefs, attitudes, customs and behavior and, in the cross-cultural adaptation process, the particularities of each country need to be taken into consideration [50]. The steps for the cross-cultural adaptation process that were proposed by Beaton et al. [20] were followed in the present study: all the equivalences between the NFI-MS and NFI-MS/BR were investigated within the context of Brazilian culture, and content validity and apparent validity were achieved. The meticulous process used in this study was important for identifying potential problems with the instrument content. Through assuring these equivalences, it was expected to maintain the psychometric properties of the NFI-MS/BR, as had been properly documented in prior studies [2, 9, 15, 16].

It has been recognized that for such an instrument to be clinically useful, it needs to be validated, appropriate for the disease in question, reliable and easy to interpret and filled out [51]. The NFI-MS/BR showed a good level of patient acceptability and required only a few minutes to complete, as seen in previous studies [2, 9]. Acceptability is supported when the scores observed are well distributed [52].

Measurements of internal consistency and reproducibility are indicators of good reliability. The present study was the first to analyze the internal consistency of the NFI-MS using Cronbach's α coefficient, and it confirmed that all items of the NFI-MS/BR are necessary in order to measure MS fatigue. The reproducibility of the NFI-MS/BR was better than that of the original version [9] (CCI = 0.79 to 0.86) and the Dutch version [2] (CCI = 0.75 to 0.83).

The Bland-Altman analysis demonstrated that there was low individual variability, such that the subjects answered the items similarly seven days later, thus confirming another reliability indicator. These results suggest that the NFI-MS/BR is a stable instrument, similar to its Dutch version [2], which demonstrated low systematic difference ($d = -0.07$).

Investigating the validity of MS fatigue instruments is not a simple task because of the unclear definition, complexity and multidimensional factors of fatigue, with many possibilities of expected associations [30]. When an instrument is valid, it truly reflects the concept that it should measure [28]. There are three main different aspects of validity: content validity, criterion validity and construct validity [31, 53, 54]. Content validity has already been commented on, in describing the stage of cross-

cultural adaptation. Since no gold standard exists for fatigue instruments [14], criterion validity was not evaluated.

Construct validity was defined as the degree to which scores of a questionnaire are consistent with the hypothesis [30]. In view of certain limitations relating to the most widely used instruments for assessing fatigue (FSS and MFIS) [8, 10, 16], hypotheses were also made to include other instruments, so as to attribute more evidence for checking the construct validity of the NFI-MS/BR. Even though the correlation scores turned out to be very low, all the hypotheses were confirmed except the relationship with sleep disorders. These results are consistent with the majority of similar correlations in previous studies on NFI-MS validation [2, 9].

The physical subscales of the NFI-MS/BR, MFIS and FSS demonstrated the highest values. This finding is supported by evidence that relates fatigue as a primarily physical symptom [5, 16, 54]. The physical component of fatigue has been shown in many studies as a factor that interferes with activities of daily living and has an impact on quality of life [9, 15, 55].

Studies on the NFI-MS [2, 9, 15, 16] have required comparisons between the NFI-MS and sleep scales, thus suggesting that MS fatigue is probably associated with low sleep quality during the night and sleepiness during the day. These associations were not confirmed in this study. As an unexpected result, there were low or moderate correlations between the NFI-MS/BR subscales relating to sleep and specific instruments that measure sleep, although there is no other evidence to compare with this data. One possible explanation might be that the NFI-MS/BR is a specific instrument for measuring MS fatigue, while ESS and PSQI are specific for assessing sleep but are generic for MS subjects. On the other hand, there is agreement that fatigue and sleepiness, which are both subjective phenomena, should be measured as two independent constructs, in order to avoid confusion [33, 56]. The correlations that were found provided convincing evidence that supported the construct validity of the NFI-MS/BR, as also seen with the original NFI-MS [9] and its Dutch version [2].

Before the present study, no cut-off point for the NFI-MS, for detecting fatigue, had been reported. Sensitivity is an important psychometric property that helps to enable interpretation of clinical implications because it allows questionnaires to be used as diagnostic or predictive instruments [41]. It can be suggested that the cut-off

point should be 30 points, because it is impossible to reach the value of 29.5 points, considering the score range of the NFI-MS/BR.

Mills et al. [9] and Derkssen et al. [2] required and emphasized the relevance of measuring the responsiveness of NFI-MS. The present study is the first to analyze this property, although it did not detect significant changes over time. It is possible that the sample characteristics may have influenced this analysis. First, the subjects were stable with predominance of RRMS and low EDSS. Fatigue is more common in progressive clinical forms in which disabilities are accumulated [38, 57]. Despite a lack of consensus, some studies have correlated high levels of EDSS with the beginning of and increasing levels of MS fatigue [58, 59]. The transient and progressive nature of fatigue in MS should be considered along with its changes over time, although the time period of six months was insufficient for detecting such changes. This was because fatigue presents late evolution in RRMS cases and is influenced by lack of significance with regard to responsiveness.

The implications for the results relating to certain aspects of this study need to be borne in mind. With regard to assessment of reliability, differing from the original [9] and the Dutch version of NFI-MS [2], which did this through the post, the NFI-MS/BR was administered by interviewers. Another point to note is that FSS and MFIS were used despite their problems regarding reliability and validity limitations [8,10]. These were administered in the present study because there is no other specific instrument for assessing MS fatigue available in Brazil. With regard to use of the sleep instruments, it is important to emphasize that these are generic measurements for MS that may fail to address important areas of impact that are disease-specific.

Further research is required in order to be able to administer the NFI-MS/BR. Future studies could correlated it with imaging examinations and with other samples such as patients in hospital, with the progressive clinical form, with higher EDSS, or during MS relapses. A longitudinal study with a greater length of follow-up with a sample similar to that of the present study could determine the responsiveness of the NFI-MS/BR.

5 Conclusion

The NFI-MS/BR is the first specific questionnaire available in Brazil that satisfies the modern standards for outcome measurements relating to the symptom of fatigue in MS. It is a valid and reliable instrument that can be administered rapidly and is easily comprehended. It can be used in clinical settings as well as in any design of research study.

Competing interests

None declared.

Authors' contributions

JL contributed to the design, implementation, data collection, analysis and writing of the manuscript. ELL and AT contributed to the design and data analysis. APK, SRO and EMVR contributed to the data collection. DRKM contributed to the design, data collection and correction of the manuscript. All authors critically reviewed and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The authors would like to thank the respondents for their willingness to take part in this study. The study was partially funded by grants from the Coordination Office for the Improvement of Higher-Education Personnel (CAPES), of the Brazilian Ministry of Education.

List of Abbreviations

Epworth Sleepiness Scale (ESS)
Expanded Disability Status Scale (EDSS)
Fatigue Severity Scale (FSS)
Hospital Anxiety and Depression (HADS)
intraclass correlation coefficient (ICC)
Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)
Multiple sclerosis (MS)
Multiple Sclerosis Impact Scale-29 items (MSIS-29)
Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis (NFI-MS)
Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)
Receiver operating characteristic (ROC)

REFERENCES

- [1] Braley TJ, Chervin RD, Segal BM: **Fatigue, Tiredness, Lack of Energy, and Sleepiness in Multiple Sclerosis Patients Referred for Clinical Polysomnography.** *Mult Scler Int*, in press.
- [2] Derksen A, Mokkink LB, Rietberg MB, Knol DL, Ostelo RWJG, Uitdehaag BMJ: **Validation of a Dutch version of the Neurological Fatigue Index (NFI-MS) for patients with multiple sclerosis in the Netherlands.** *Qual Life Res*, in press.
- [3] Induruwa I, Constantinescu CS, Gran B: **Fatigue in multiple sclerosis – A brief review.** *J Neurol Sci* 2012, 323(1-2):9-15.
- [4] Cook KF, Bamer AM, Roddey TS, Kraft GH, Kim J, Amtmann D: **A PROMIS fatigue short form for use by individuals who have multiple sclerosis.** *Qual Life Res* 2012, 21(6):1021-1030.
- [5] Krupp LB, Larocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD: **The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus.** *Arch Neurol* 1989, 46(10):1121-1123.
- [6] Fischer JS, Larocca NG, Miller DM, Ritvo P.G, Andrews H, Paty D: **Recent developments in the assessment of quality of life in multiple sclerosis (MS).** *Mult Scler* 1999, 5(4):251-259.
- [7] Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines: *Fatigue and multiple sclerosis: evidenced-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis.* Washington, DC: Paralyzed Veterans of America; 1998.
- [8] Mills R, Young C, Nicholas R, Pallant J, Tennant A: **Rasch analysis of the Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis.** *Mult Scler* 2009, 15(1):81-87.
- [9] Mills RJ, Young CA, Pallant J.F, Tennant A: **Development of a patient reported outcome scale for fatigue in multiple sclerosis: The Neurological Fatigue Index (NFI-MS).** *Health and Quali of Life Outcomes* 2010, 8 (22).
- [10] Mills RJ, Young CA, Pallant J, Tennant A: **Rasch analysis of the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) in multiple sclerosis.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010, 81(9):1049-1051.
- [11] Mendes MF, Tilbery CP, Felipe E: **Fadiga e esclerose múltipla. Estudo preliminar de 15 casos através de escalas de auto-avaliação.** *Arq Neuropsiquiatr* 2000, 58(2-B):467-470.
- [12] Pavan K, Schmidt K, Marangoni B, Mendes MF, Tilbery CP, Lianza S: **Esclerose múltipla. Adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga.** *Arq Neuropsiquiatr* 2007, 65(3-A):669-673.
- [13] Rasch G: *Probabilistic Models for some intelligence and attainment tests.* Chicago: Univ Chicago Press; 1980.

- [14] Elbers RY, Rietberg MB, Van Wegen EE, Verhoef J, Kramer SF, Terwee CB, Kwakkel G: **Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties.** *Qual Life Res* 2012, 21(6):925-944.
- [15] Mills RJ, Young CA: **The relationship between fatigue and other clinical features of multiple sclerosis.** *Mult Scler* 2011, 17(5):604-612.
- [16] Mills RJ, Calabresi M, Tennant A, Young CA: **Perceived changes and minimum clinically important difference of the Neurological Fatigue Index for multiple sclerosis (NFI-MS).** *Mult Scler* 2013, 19(4):502-505.
- [17] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'connor PK, O'connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinchenker BG, Wolinsky JS: **Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria.** *Ann Neurol* 2011, 69(2):292-302.
- [18] Hirst CI, Ingram G, Pickersgill TP, Robertson NP: **Temporal evolution of remission following multiple sclerosis relapse and predictors of outcome.** *Mult Scler* 2012, 18(8):1152-1158.
- [19] Kurtzke JF: **Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS).** *Neurology* 1983, 33(11):1444-1452.
- [20] Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB: **Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures.** *Spine* 2000, 25(24):3186-3191.
- [21] Hair JF et al.: **Análise multivariada de dados.** Porto Alegre: Bookman, 2005.
- [22] Kerlinger FN: **Foundations of behavioral research.** 3. ed. New York: Holt, Rinehard and Winston, 1986.
- [23] Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia Junior C, Pereira W: **Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação da escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão.** *Rev Saude Publica* 1995, 29(5):355-363.
- [24] Bertolazi NA: **Tradução, adaptação cultural e validação de dois instrumentos de avaliação do sono: Escala de sonolência de Epworth e Índice de qualidade de sono de Pittsburgh.** *PhD thesis.* Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre; 2008.
- [25] Lopes J, Kaimen-Maciel DR, Matsuo T: **Adaptação transcultural e validação da escala de impacto de esclerose múltipla.** *Rev Neurociencia* 2011, 19(3):433-40.
- [26] Scientific Advisory Committee of the Medical Outcomes Trust – SAC: **Instrument Review Criteria,** 3:4; 1995.

- [27] Cramer JA, Camfield C, Carpay H, Helmstaedter C, Langfitt J, Malmgren K, Wiebe S: **Principles of Health-related Quality of life: Assessment in clinical trials.** *Epilepsia* 2002, 3(9):1084-1095.
- [28] Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, Bouter LM, de Vet HC: **Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires.** *J Clin Epidemiol* 2007, 60(1):34-42.
- [29] Bland JM, Altman DG: **Applying the right statistics: analyses of measurement studies.** *Ultrasound in Obstet Gynecol* 2003, 22(1):85-93.
- [30] Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, Bouter LM, de Vet HC: **The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes.** *J Clin Epidemiol* 2010, 63(7):737-745.
- [31] Pasquali L: **Psicometria.** *Rev Esc de Enferm USP* 2009, 43:992-999.
- [32] Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, Carter JD, Cross AH: **The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis.** *Arch Neurol* 2004, 61(4):525-528.
- [33] Bamer AM, Johnson KL, Amtmann DA, Kraft GH: **Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis.** *Mult Scler* 2008, 14(8):1127-1130.
- [34] Kaminska M, Kimoff R, Benedetti A: **Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis.** *Mult Scler* 2012, 18(8):1159-1169.
- [35] Veauthier C, Blau A, Paul F: **Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis.** *Mult Scler* 2013, 19(3):372-373.
- [36] Chwastiak LA, Gibbons LE, Ehde DM, Sullivan M, Bowen JD, Bombardier CH, Kraft GH: **Fatigue and psychiatric illness in a large community sample of persons with multiple sclerosis.** *J Psychosom Res* 2005, 59(5):291-298.
- [37] Skerrett TN, Moss-Morris R: **Fatigue and social impairment in multiple sclerosis: the role of patients's cognitive and behavioral responses to their symptoms.** *J Psychosom Res* 2006, 61(5):587-593.
- [38] Patrick E, Christodolou PE, Krupp LB: **Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis.** *Mult Scler* 2009, 15(2):258-261.
- [39] Motl RW, Mcauley E: **Longitudinal analysis of physical activity and symptoms as predictors of change in functional limitations and disability in multiple sclerosis.** *Rehabil Psychol* 2009, 54(2):204-210.
- [40] Braley TJ, Chervin R: **Fatigue in Multiple Sclerosis: Mechanisms, Evaluation, and Treatment.** *Sleep* 2010, 33(8):1061-1067.

- [41] Dawson B, Trapp RG: **Bioestatística: Básica e clínica**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda; 2001.
- [42] Miller JR. Esclerose múltipla. In: ROWLAND, L. P. *Tratado de neurologia*, 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 670-686.
- [43] Sospedra M, Martin R: **Immunology of multiple sclerosis**. *Ann Rev Immunol* 2005, 23:683-747.
- [44] McDonald WI, Ron MA: Multiple Sclerosis: the disease and its manifestations. The Royal Society, v.354, p.1615-1622, 1999.
- [45] Kaimen-Maciel DR, Reiche EM, Brum Souza DG, Frota Comini ER, Bobroff F, Morimoto HK, Ehara Watanabe MA, Carvalho De Oliveira J, Matsuo T, Lopes J, Donadi EA: **CCR5 Δ 32 genetic polymorphism associated with benign clinical course and magnetic resonance imaging findings in Brazilian patients with multiple sclerosis**. *Int J Mol Med* 2007, 20:337-344.
- [46] World Health Organization: *Neurological Disorders: Public Health Challenges*; 2006.
- [47] Lerdal A, Celius EG, Krupp L, Dahl AA: **A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis**. *Eur J Neurol* 2007, 14(12):1338-1343.
- [48] Mendes MF, Tilbery CP, Balsimelli S, Felipe E, Moreira MA, Barão-Cruz AM: **Fadiga na forma remitente recorrente da esclerose múltipla**. *Arq Neuropsiquiatr* 2000, 58(2-B):471-475.
- [49] Lopes KN, Nogueira LAC, Nóbrega FR, Alvarenga-Filho H, Alvarenga RMP: **Limitação funcional, fadiga e qualidade de vida na forma progressiva primária da esclerose múltipla**. *Rev Neurociên* 2010, 18(1):13-17.
- [50] Reichenheim ME, Moraes CI: **Operacionalização de adaptação transcultural de instrumentos de aferição usados na epidemiologia**. *Rev Saude Publica* 2007, 41:665-673.
- [51] Weeks A, Swerissen H, Belfrage J: **Issues, challenges, and solutions in translating study instruments**. *Eval Rev* 2007, 31:153-65.
- [52] Stewart AL, Ware JE(Eds): *Measuring functioning and well being: the medical outcomes study approach*. Durham (NC): Duke University Press; 1992.
- [53] Pasquali L: **TRI - Teoria de resposta ao item**. Teoria, procedimentos e aplicações. Brasília: LabPAM/ UNB; 2007.
- [54] Amtmann D, Bamer AM: **Comparison of the psychometric properties of two fatigue scales in multiple sclerosis**. *Rehabil Psychol* 2012, 57(2):159-166.
- [55] Vucic S, Burke D, Kiernan MC: **Fatigue in multiple sclerosis: Mechanisms and management**. *Clin Neurophysiol* 2010, 121(6):809-817

- [56] Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'hooghe B, Ilsbroukx S: **Origin of fatigue in multiple sclerosis: Review of the literature.** *Neurorehabil Neural Repair* 2008, 22(1):91-100.
- [57] Leocani L, Colombo B, Comi G: **Physiopathology of fatigue in multiple sclerosis.** *Neurological Sciences* 2008,29:S241-3.
- [58] Berger JR., et al. **Fatigue heralding multiple sclerosis.** *Multiple Sclerosis*, Houndmills, 2013. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23439577>>. Acesso em 10 jun. 2013.
- [59] Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey M. **Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey.** *Health and quality of life outcomes* 2008, 6:100.

Table 1 - Study sample characteristics in cross-cultural adaptation and psychometric property phases

Variable	Adaptation sample (n=30)	Validation sample (n=210)
Age (years)		
Median (IQR)	42.5 (28 - 51.5)	39 (29 - 50)
Gender n (%)		
Female	24 (80)	160 (76.1)
Male	6 (20)	50 (23.8)
Ethnicity n (%)		
Caucasian	26 (86.6)	158 (75.2)
Non-Caucasian	4 (13.3)	52 (24.7)
Education n (%)		
Incomplete elementary	0 (0)	12 (5.7)
Elementary	10 (33.3)	36 (17.1)
High School	10 (33.3)	78 (37.1)
Higher education	10 (33.3)	84 (40.0)
Years since diagnosis (years)		
Median (IQR)	8.6 (5.3 - 10.9)	5.25 (2.25 - 9.95)
Age at diagnosis (years)		
Median (IQR)	30.5 (23.7 - 42)	31 (24.5 - 41.5)
MS clinical form n (%)		
Relapsing remitting	24 (80)	171 (81.4)
Secondary progressive	5 (16.6)	16 (7.6)
Clinically isolated	1 (3.3)	14 (6.6)
Primary progressive	0 (0)	6 (2.8)
Not defined	0 (0)	3 (1.4)
EDSS		
Median (IQR)	3 (1.75 - 4)	3 (1 - 4)
**Fatigue n (%)	...	136 (75.5)

n number of subjects; IQR interquartile range 25%-75%; MS multiple sclerosis; EDSS expanded disability status scale

**Presence of fatigue was identified by means of the NFI-MS/BR cut-off point (≥ 30)

Table 2 - Distribution of scores from instruments in psychometric analysis (n=210)

Instruments	Scale range	Median (IQR)
NFI-MS-BR		
Summary	0 – 30	19 (11.5 - 23)
Physical	0 – 24	15 (9 - 19)
Cognitive	0 – 12	6 (3 - 9)
Diurnal Sleep	0 – 18	10 (7 - 12)
Nocturnal Sleep	0 – 15	8 (5 - 11)
Total	0 – 69	40 (26.5 - 49)
FSS	9 – 63	41 (27 - 52)
MFIS		
Physical	0 – 36	11 (7 - 17)
Cognitive	0 – 40	7 (2 - 13.5)
Total	0 – 84	22 (12 – 32.5)
MSIS-29		
Physical	0 – 100	20 (9 - 37)
Psychological	0 – 45	8 (4 - 15)
Total	0 – 145	30 (13 - 51)
HADS		
Anxiety	0 – 21	6 (4 - 10)
Depression	0 – 21	4 (1 - 8)
ESS	0 – 24	5 (2 - 10)
PSQUI	0 – 21	5 (3 - 9)
EDSS	0 – 10	3 (1 - 4)

n number of subjects; IQR interquartile range 25%-75%; NFI-MS Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis (Brazilian version); FSS Fatigue Severity Scale (cut-off point ≥ 28); MFIS Modified Fatigue Impact Scale (cut-off point ≥ 38); MSIS-29 Multiple Sclerosis Impact Scale; HADS Hospital Anxiety Depression Scale (cut-off point ≥ 8); ESS Epworth Sleepiness Scale (cut-off point ≥ 10); PSQUI Pittsburgh Sleep Quality Index (cut-off point ≥ 5); EDSS Expanded Disability Status Scale

Table 3 - Distribution of ceiling and floor effects in the NFI-MS/BR scores

NFI-MS/BR Time of application in days (n)	Ceiling effect (5%)		Floor effect (95%)		Total	
	N	%	N	%	N	%
0 (210)	9	4.28	10	4.76	19	9.04
30 (174)	9	5.17	14	8.04	23	13.21
60 (170)	9	5.29	10	5.88	19	11.17
90 (170)	8	4.70	13	7.64	21	12.35
120 (170)	9	5.29	12	7.05	21	12.35
150 (168)	9	5.35	11	6.54	20	11.90
180 (164)	7	4.26	10	6.09	17	10.36

NFI-MS/BR Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis (Brazilian version); n number of subjects; N number of items

Table 4 - Reproducibility of the NFI-MS/BR (n = 30)

	ICC		Bland-Altman			
	(random effect – one factor)		\bar{d}	95%CI of \bar{d}	SD of \bar{d}	95%LC
	ICC	[95%CI]				
Intra-observer	0.95	[0.89; 0.97]	-0.83	-2.45; 0.78	4.32	-12.09; 10.43
Interobserver	0.94	[0.88; 0.97]	0.86	-0.59; 2.32	3.91	-9.32; 11.05

n number of subjects; NFI-MS/BR Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis (Brazilian version); ICC Intraclass correlation coefficient; CI confidence interval; \bar{d} mean difference; SD standard deviation; LC limits of agreement

**The Bland-Altman plots are demonstrated in appendix D*

Table 5 - Spearman's correlation coefficients (*rho*) between individual subscales of the NFI-MS/BR and other instruments (n = 180)

INSTRUMENTS Subscales	NFI-MS/BR (<i>rho</i>)					
	Total	Summary	Physical	Cognitive	Diurnal Sleep	Nocturnal Sleep
Summary	0.92					
NFI-MS Physical	0.90	0.96				
NFI-MS Cognitive	0.82	0.86	0.72			
NFI-MS Diurnal Sleep	0.65	0.46	0.45	0.38		
NFI-MS Nocturnal Sleep	0.79	0.60	0.58	0.56	0.45	
MFIS Physical	0.73	0.74	0.78	0.55	0.41	0.52
MFIS Cognitive	0.59	0.59	0.50	0.76	0.29	0.43
MFIS Psychosocial	0.64	0.65	0.67	0.51	0.34	0.45
FSS	0.69	0.71	0.76	0.59	0.43	0.45
MSIS-29 Physical	0.73	0.75	0.76	0.59	0.38	0.53
MSIS-29 Psychological	0.59	0.53	0.50	0.48	0.27	0.51
HADS Anxiety	0.53	0.48	0.44	0.47	0.25	0.57
HADS Depression	0.58	0.56	0.55	0.46	0.33	0.47
ESS	0.33	0.21	0.26	0.25	0.35	0.36
PSQUI	0.58	0.52	0.53	0.42	0.35	0.56
EDSS	0.48	0.53	0.56	0.35	0.28	0.25

n number of subjects; NFI-MS/BR Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis (Brazilian version); MFIS Modified Fatigue Impact Scale; FSS Fatigue Severity Scale; MSIS-29 Multiple Sclerosis Impact Scale; HADS Hospital Anxiety Depression Scale; ESS Epworth Sleepiness Scale; PSQUI Pittsburgh Sleep Quality Index; EDSS Expanded Disability Status Scale

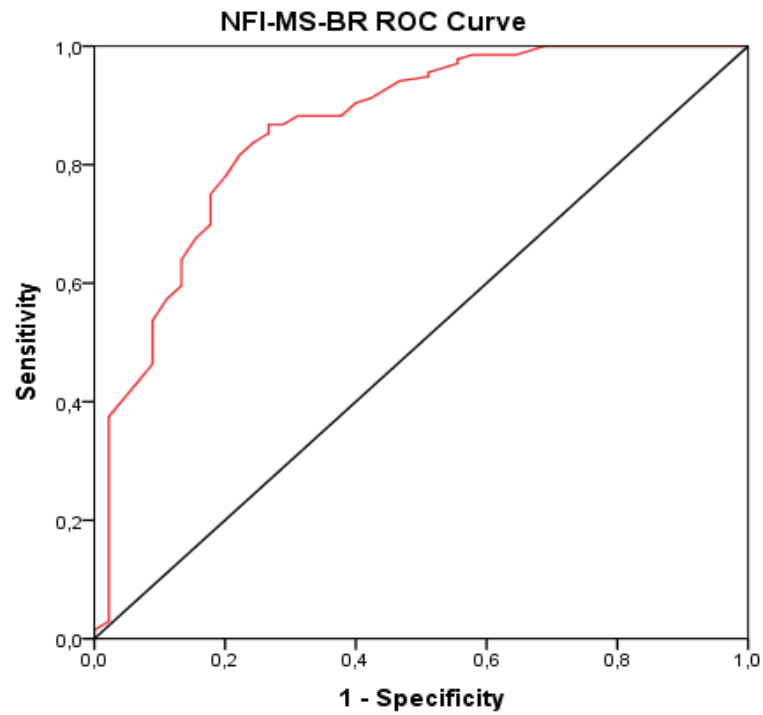
Table 6 - Changes in scores for NFI-MS/BR measurements: baseline to six months

NFI-MS/BR Time of application (days)	N	Median	IQR 25%	IQR 75%
0	210	40	26.5	49
30	174	39	28	49
60	170	41	27.5	52
90	170	44	25.5	52
120	170	45	25	52.5
150	168	42	25.5	52
180	164	41	24	53

NFI-MS/BR Neurological Fatigue Index for multiple sclerosis (Brazilian version); n number of subjects; IQR Interquartile range

** $P = 0.868$ (Anova test)

Figure 1 - Receiver operating characteristic (ROC) curve and the cut-off point for NFI-MS/BR to detect fatigue in MS subjects (n = 180). Sensitivity = 86.8%; 1-Specificity = 28.9%; Accuracy = 0.86[0.79; 0.92]; Cut-off point = 29.5 points



Additional file 1
NFI-MS/BR

Nome: _____

ÍNDICE NEUROLÓGICO DE FADIGA PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA (NFI-MS/BR)

Instruções: Para cada afirmação, responda como você tem se sentido no último mês.

<p>1. Eu fico cansado facilmente.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>2. Às vezes sinto meu corpo fraco.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>3. Meus braços e/ou pernas podem se tornar muito pesados.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>4. Meu corpo não consegue acompanhar o que eu tenho vontade de fazer.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>5. Quanto mais tempo eu levo fazendo alguma coisa, mais difícil ela fica.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>6. Às vezes eu não tenho escolha a não ser parar o que estou fazendo.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>7. Eu fico cansado quase todos os dias.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>8. Eu me sinto fraco mesmo sem ter feito nada.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>9. Às vezes eu tenho que me concentrar muito para fazer coisas simples.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>10. É mais difícil falar quando estou cansado.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>11. Conforme o dia passa, fica mais difícil organizar e realizar minhas atividades.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>12. Esforço mental realmente exige muito de mim.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>13. Eu necessito descansar durante o dia.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>

14. Eu necessito dormir durante o dia.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

15. Dormir durante o dia realmente me ajuda.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

16. Eu necessito descansar para continuar minhas atividades.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

17. Eu tento fazer todas as minhas atividades durante a manhã.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

18. Quando vou fazer alguma atividade que exija muito esforço, eu tento descansar ou dormir antes.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

19. Eu sinto como se estivesse há algumas noites sem dormir.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

20. Eu bocejo muito (abro muito a boca quando estou com sono ou cansado).

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

21. Às vezes eu acordo durante à noite sem nenhum motivo.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

22. Quando eu acordo de manhã, sinto que não descansei.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

23. Frequentemente de manhã, eu não sinto vontade de levantar da cama porque estou com muito sono ou cansaço.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

ARTIGO 3

Validity of the Brazilian version of the neurological fatigue index for multiple sclerosis (NFI-MS/BR) using the Rasch model

Josiane Lopes¹⁰, Alan Tennant¹¹, Edson Lopes Lavado¹², Ana Paula Kallaur¹, Sayonara Rangel de Oliveira¹, Edna Maria Vissoci Reiche¹³, Damacio Ramón Kaimen-Maciel⁵¹⁴

Corresponding author: Josiane Lopes, Av. Inglaterra 155, Jardim Igapó, 86046-000 Londrina – PR, Brazil. Phone number: +55-43-33417387. e-mail: josianelopes@yahoo.com.br

ABSTRACT

Background: The Brazilian version of the Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis (NFI-MS/BR) shows good measurement properties according to the classical test theory. However, this needs to be supplemented through exploring its potential psychometric performance. **Objective:** to assess the NFI-MS/BR from the perspective of the Rasch measurement model. **Methods:** 181 MS subjects were assessed using a socioclinical questionnaire and the NFI-MS/BR, with retesting 30 days later through phone calls. Psychometric properties of the NFI-MS/BR were investigated using the Rasch model to analyze threshold ordering, local dependency, unidimensionality, reliability, differential item functioning (DIF) and data quality. Rasch analysis was performed using the RUMM2030 software®. **Results:** The item thresholds were ordered. No local dependency was demonstrated. The reliability, data quality and unidimensionality were confirmed. Statistical DIF was observed only according to country and in one item, but with small magnitude. **Conclusion:** The NFI-MS/BR strictly met the Rasch model expectations in assessing MS fatigue in Brazilians.

Keywords: Multiple Sclerosis. Fatigue. Rasch. Psychometry.

¹⁰ Postgraduate Program on Health Sciences, State University of Londrina, Rua Robert Koch 60, 86038-440 Londrina, PR, Brazil. josianelopes@yahoo.com.br, anapaulakallaur@yahoo.com.br, sayonarauei@hotmail.com

¹¹ Department of Rehabilitation Medicine, University of Leeds, Leeds, and The Walton Centre for Neurology and Neurosurgery, Lower Lane, Fazakerley, Liverpool L9 7LJ, UK.

¹² Department of Physiotherapy, State University of Londrina, Rua Robert Koch 60, 86038-440 Londrina, PR, Brazil. lavado@uel.br

¹³ Department of Pathology, Clinical Analysis and Toxicology, State University of Londrina, Rua Robert Koch 60, 86038-440 Londrina, PR, Brazil. reiche@sercomtel.com.br

¹⁴ Department of Clinical Medicine, Health Sciences Centre, State University of Londrina, Rua Robert Koch 60, 86038-440 Londrina, PR, Brazil. rkaimen@uel.br

RESUMO

Introdução: A versão Brasileira do índice neurológico de fadiga na esclerose múltipla (EM) (NFI-MS/BR) apresenta propriedades psicométricas adequadas de acordo com a teoria clássica do teste. Entretanto, há necessidade de explorar o potencial do desempenho psicométrico. **Objetivo:** avaliar o NFI-MS/BR pela perspectiva do modelo de Rasch. **Métodos:** 181 indivíduos com EM foram avaliados usando o questionário sócio-clínico e o NFI-MS/BR com reteste em 30 dias através de ligações telefônicas. As propriedades psicométricas do NFI-MS/BR foram investigadas usando o modelo de Rasch para analisar a ordenação dos itens, dependência local, unidimensionalidades, confiabilidade, função diferencial do item (DIF) e qualidade dos dados. A análise Rasch foi realizada utilizando o programa RUMM 2030®. **Resultados:** Os itens foram ordenados. Nenhuma dependência local foi demonstrada. A confiabilidade, qualidade dos dados e unidimensionalidade foram confirmadas. DIF estatístico foi confirmado somente para país e em um item, mas com pequena magnitude. **Conclusão:** O NFI-MS/BR está ajustado à expectativa do modelo de Rasch para avaliar indivíduos brasileiros com EM.

Descritores: Esclerose múltipla. Fadiga. Rasch. Psicometria.

1 Background

Fatigue is the most common symptom in multiple sclerosis (MS) [1]. A great number of instruments have been developed to assess the level of fatigue, but most of these questionnaires do not meet the standards for good measurement properties [2]. In view of these concerns about the quality of the existing measurement tools, Mills et al. [3] developed a new questionnaire for measuring fatigue in patients with MS: the Neurological Fatigue Index for MS (NFI-MS). This questionnaire was developed from the reported experiences of fatigue among patients with MS and was subsequently refined using factor analysis and Rasch analysis [3].

The power of psychometrics to evaluate health outcome scales has been developed considerably over recent years through addition of modern psychometric techniques to supplement the traditional test theory [3-5]. Application of the Rasch measurement model, a modern approach towards development and validation of instruments, has been prominent in this regard. This model is a mathematical description of the way in which subjects must interact with test items in order to produce linear measurement [6, 7]. The model states that the probability that a person will give a certain answer to an item is a logistic function of the difference between the person's "ability" and the item's "difficulty". Both ability and difficulty must refer to the same underlying construct, and hence, the Rasch model is

unidimensional [5]. In addition, the Rasch model is also helpful for providing potential solutions for misperforming instruments [8].

The process of cross-cultural adaptation and analysis of psychometric properties of the Brazilian version of the NFI-MS (NFI-MS/BR) is reported in detail elsewhere [9]. It involved the classical item response theory with detailed examination of reliability, validity, sensitivity and responsiveness. The findings indicated that this version possesses suitable psychometric properties. It has been suggested that combining both traditional and modern psychometric approaches is a useful strategy for enhancing the power of validation processes [10,11]. Furthermore, use of the Rasch measurement model for development and application of MS fatigue instruments has been increasingly emphasized [12,13]. This model confirms whether all the items actually measure their purpose, based on the construct, because it provides relevant insights regarding scale performance [10, 14].

The present study aimed to assess the NFI-MS/BR from the perspective of the Rasch measurement model.

2 Methods

Subjects

Brazilian subjects with an MS diagnosis in accordance with the revised McDonald criteria [15], no relapses during the last 90 days [16] and Expanded Disability Status Scale (EDSS) [17] ≤ 7.5 points were recruited. Subjects with other neurological, cardiac or pulmonary diseases were excluded. The sample size was estimated in accordance with the criteria recommended for validation study design [18,19] and thus, 181 subjects were selected. The data that were previously collected from the random sample of 181 MS subjects of the original classic validation study [3] were also analyzed.

All individuals who participated in this study were informed about its objectives and signed the informed consent statement that had been approved by the Institutional Research Ethics Committee (code 211/2011) at the location where the study was carried out.

Instruments and procedures

The subjects were assessed using a standardized socioclinical questionnaire including and EDSS examination [17], always performed by the same neurologist, and using the NFI-MS/BR [9]. The NFI-MS/BR was administered individually by means of a phone call with retesting 30 days later by the same interviewer. The interviewer only read out the questions, and the NFI-MS/BR was completed without any time limit.

The NFI-MS/BR [9] is a questionnaire that consists of 23 items on four different unidimensional subscales: physical (8 items), cognitive (4 items), relief through diurnal sleep or rest (6 items) and abnormal nocturnal sleep and sleepiness (5 items). A 10-item summary scale derived from physical and cognitive subscales (item numbers 1 to 7, 9, 11, and 12) is also available. All items were worded in such a way as to be scored in the same direction. Participants classified their agreement to the items on a four-point Likert scale (0 = 'strongly disagree', 1 = 'disagree', 2 = 'agree', and 3 = 'strongly agree'). The NFI-MS/BR has a range of 0 – 69 points. The summed raw scores of each of the NFI-MS subscales show the overall total score. The cut-off point of ≥ 30 indicate MS fatigue [9].

The Rasch measurement model

The internal construct validity of the NFI-MS/BR was evaluated in terms of fitting the data to the polytomous probabilistic Rasch measurement model [20]. This is based upon a probabilistic framework for item responses in which individuals with greater fatigue are likely to have a higher probability of scoring higher in any item. Data are fitted to the model to ascertain whether the expectation of the model is met, and this process provides an assessment of the suitability of the response scale. The fit of NFI-MS/BR data to the Rasch model was deemed acceptable if the following criteria were fulfilled: 1) no threshold disordering; 2) no residual for item and person; 3) unidimensionality; 4) reliability; 5) invariance by item and group membership with independence (no differential item functioning, DIF); and 6) good data quality. Further details of this methodology for Rasch analysis can be found elsewhere [21, 22].

Briefly, it was determined whether the categorical response threshold of the item was ordered by analyzing whether the categories of polytomous items were working correctly. In addition, in situations in which the response options of items were shown to be disordered with regard to the underlying trait, the categories were

collapsed to ensure proper ordering. Local response dependency was assessed using the residual correlations between items on the same subscale, tested by means of the t test procedure outlined by Smith [23]. In this, two estimates from independent sets of items are contrasted for each person, and up to 5% of contrast should be significantly different. In situations in which a value > 1.4 was observed, items were grouped into testlets (adding them together) to absorb the dependency.

To determine whether strict unidimensionality was fulfilled, an independent t test was used. This examined the difference between two sets of estimates on a person-by-person basis [23, 24]. The two estimates were derived from two subsets of items, which were loaded with positive and negative weightings on the first component of a principal component analysis (PCA) on the residuals. The overall proportion of t values falling outside a ± 1.96 range needed to be ≤ 0.05 in order to confirm unidimensionality or make the assumption of local independence of items.

A person-item separation index (PSI) indicated the degree of reliability. By convention, this needed to be greater than 0.70 for group use, and 0.90 for individual use [11, 12]. DIF (item bias) was examined using the chi-square test for each item and subscale and needed to be non-significant (5% alpha with Bonferroni adjustment for number of items) in order to show absence of DIF [25]. DIF was estimated for the four person factors (age, gender, MS duration and for cultural differences). In relation to the cultural influences, a comparison between the British version of NFI-MS and the Brazilian version was made. A random sample of 181 cases from the NFI-MS data [3] was analyzed in relation to the 181 cases of the present study in order to check whether the NFI-MS/BR presented invariance. This was tested in terms of the presence of DIF at each item and subscale level. DIF may manifest as 'uniform' when there is a consistent difference between groups across the trait, or 'non-uniform' when the difference changes across the trait.

The data quality was determined according to the person item distribution (person item map), with analysis on the relationship between the subjects' perceptions about fatigue (ability) and the difficulty of the items, with regard to the total score of the NFI-MS/BR. The more that the ability and difficulty were centered on zero logits, the better the data quality was, thereby indicating homogeneity.

Failure of items to fit the Rasch model expectations led to an iterative procedure using techniques for collapsing response categories, deletion of items, splitting of items into group-specific items (subscales) or making structural

adjustments, if possible and necessary. The Rasch analysis was performed using the RUMM2030 computer software® [12].

3 Results

Subjects

The study sample included 135 females and 46 males. The majority were Caucasian (76.7%), with a median age of 36 years (range 27 to 48), duration of MS of 4.3 years (2.1 – 8.4), and EDSS of 3 (1 – 4). Regarding MS types, 148 subjects (81.7%) had relapsing/remitting MS, 13 (7.1%) had secondary progressive disease, 12 (6.6%) had the clinically isolated form, 5 (2.7%) had the primary progressive clinical form and 3 (1.6%) had unknown disease type. The education level was high: 74 subjects (40.8%) had higher education, 68 (37.5%) had completed high school, 29 (16.02%) had completed elementary school and 10 (5.5%) had not completed elementary school.

Rasch analysis

Data from the 181 cases were fitted to the Rasch model. All subscales showed adequate reliability. Only the summary, 'diurnal sleep' and 'abnormal nocturnal sleep' subscales showed an initial lack of fit with local dependency: after determining testlet solutions, these data were also found to fit the model. After making all the changes, the item thresholds were seen to be ordered, without any local dependency, and unidimensionality was confirmed. There were misfits for items in the summary and sleep subscales and for person (ability) in all subscales. After producing testlets for items and person, all the subscales were resolved, but the abnormal nocturnal sleep subscale showed limitations in that it had values higher than expected, which also interfered in analyzing the four subscale testlets of NFI-MS/BR and between NFI-MS/BR and NFI-MS (Table 1).

Figure 1 shows the person-item targeting for the total score of the NFI-MS/BR. Person abilities were generally well matched to item difficulties. The subscales showed excellent targeting, with a mean logit value of 0.167, such that the scale itself was centered on zero logits. The distribution of estimates for perceived fatigue were homogeneously distributed with no floor or ceiling effects.

There was no DIF according to gender and duration of disease. A specific situation regarding the analysis on DIF and age was presented only for item number 4: 'My body cannot keep up with what I want to do'. This item showed DIF for age on the physical subscale of NFI-MS/BR. At any level of fatigue, the subjects over the age of 50 years were more likely to score higher in item number 4, whereas those aged under 29 years were less likely to score higher (Figure 2). However, DIF was not apparent for this item in the testlet solution for the summary subscale.

There was also some suggestion in the pooled data that the four subscales might come together to make a total score for fatigue. Using the testlet solution with the four subscales, a good fit to the model was obtained (Table 1).

Comparison between this adapted version (NFI-MS/BR) and the original English version (NFI-MS) [3] (362 cases) showed that there was an adequate fit to the model in a testlet design (Table 1). Statistical DIF was observed according to country for physical subscale, but the magnitude of the DIF was small (Figure 3). Nevertheless, further inspection of the physical subscale in the pooled data, with a good fit to the model (Table 1), showed that uniform DIF was apparent for item number 4 ('My body can't keep up with what I want to do'), such that at any level of fatigue, those responding in Portuguese would score higher than those in English (Figure 4). However, given that the subscale showed only marginal DIF, the impact of this item appeared to be largely (but not completely) offset by cancellation.

4 Discussion

The present study is the first study to describe a Rasch analysis to validate fatigue measurements among Brazilian MS subjects. This analysis provides relevant insight regarding the psychometric performance of NFI-MS/BR. Comprehension of fatigue and its role within the overall impact of MS begins with achieving good quality of assessment instruments. New and more rigorous standardized measurements are being used, based upon the Rasch measurement [4]. While the traditional approach provides relevant information regarding discriminant validity, missing value distribution and factor analysis loading, Rasch analysis is a powerful tool for assessing item bias, threshold disorders and model fit [22, 25, 26].

Population representativeness is not a requirement for Rasch analysis, but rather, a wide range of a person's 'ability' (in this study, meaning fatigue levels) is

needed [12, 27]. The estimated probability of success or difficulty of an item does not depend on the sample of subjects who answered the test and therefore it is not necessary to calibrate the test for each sample [27].

In case of the NFI-MS/BR [9], the underlying construct is fatigue, and so a person who presents a high level of fatigue would be able to affirm items expressing this. The sample of the present study is consistent with data in the literature. Data from epidemiological studies show that the relapsing remitting is the most frequent MS clinical form. The incidence is more frequent in young adults, Caucasians and women [28-30].

The NFI-MS/BR showed a good fit to the model expectations through Rasch analysis, with adjustments to the summary and on subscales relating to sleep conditions. The local dependency that was demonstrated on the summary scale of the NFI-MS/BR can be attributed to the fact that seven of its ten items are from the Physical subscale, which means that the items are very similar and measure the same thing. In the original NFI-MS [3], there were adjusts only to the nocturnal sleep subscale.

The MS subjects' abilities were estimated without interference from the items. Moreover, the difficulties of the NFI-MS/BR items were established regardless of the sample used. The person-item map resulting from the Rasch analysis can be used as evidence for the construct validity of the instrument [7, 12, 31].

Significant DIF values indicate that some element of the item does not refer to the measured construct. Item bias (DIF) according to age was demonstrated in item 4, which was on the summary subscale. However, analysis on the summary subscale was performed, there was no DIF and this suggests that the independence of the item is attained when it is analyzed in a group. The presence of non-uniform DIF demonstrated that the behavior of the probability of item response within the latent trait was unstable [22]. Generally, in these situations, it is recommended that some items should be removed. However, because the magnitude was low, this was not done in the present study. The continuing misfit on the abnormal nocturnal sleep subscale can be attributed to discrepancies between the item and the ability of respondents, as commented by Tennant and Conaghan [21].

The present findings are in line with the results from the NFI-MS [3], which also demonstrated DIF for subscales relating to sleepiness conditions. Studying DIF is important for ascertaining the item measurements. However, it needs to be

emphasized that the decision to exclude items should be based on statistical analyses and clinical significance [11].

In the present study, unidimensionality was confirmed for all subscales and for the total score of the NFI-MS/BR. The overall total score can be used when the data are complete. This finding is not concordant with the NFI-MS [3, 31], for which it was reported that no overall total score was calculated. Each subscale possibly represents a construct that contributes towards the perception of fatigue, as planned by the instrument's author, although there are conflicting relationships with the subscale for the sleepiness conditions.

The degree of interrelation among the items (internal consistency) [32] corroborated the study on development of the NFI-MS [3]. All PSI measurements were > 0.70 in the group analysis, which indicated that the instrument had good reliability and confirmed that all items of the NFI-MS/BR were necessary in order to measure MS fatigue.

Studies involving more than one culture need to examine the presence of DIF items in the instruments used [13, 33-35]. The results here indicated that there was no remarkable difference in psychometric performance between these two different cultures. Comparison between the NFI-MS and the NFI-MS/BR showed that there was a difference only for item number 4, with higher score among Brazilians. Bias was shown in the same direction at all ability levels, in accordance with Pallant and Tennant [22] and Linacre [11], although the magnitude of this DIF did not justify deletion of the item. One possible explanation might relate to the ambiguity of item number 4 generated by the Portuguese version, of multidimensional nature, caused by reference to the physical and cognitive aspects of fatigue in a question allocated to the physical subscale.

Some aspects of this study should be taken into account as implications for the results. The results from this current study can be attributed to and are influenced by the origin of the NFI-MS, the use of the Rasch model developed with modern patterns and the rigorous cross-cultural adaptation and psychometric assessment that was followed for the NFI-MS/BR. These are the reasons why there were few changes in the NFI-MS/BR.

Concerning the assessment of reliability, the questionnaires were filled out by the interviewers during the phone call. Differently, in validation designs for the NFI-MS, Mills et al [3] and Derksen et al [31] sent the instrument via the post. However,

there was no guarantee that the MS subjects really were the ones who filled out the questionnaires. The good fit of the NFI-MS/BR to the Rasch model is perhaps related to the way in which it was applied with greater contact, which may have influenced the statistical power for detecting misfits.

The subscales relating to the sleep conditions were more problematic, and this can be attributed to the complex relationship between sleep and fatigue. There are doubts whether sleep changes are adaptive or whether they are consequential to MS fatigue. It remains to be determined whether these issues are an inherent part of the pathophysiology of fatigue or whether they are a secondary behavioral response. There is no specific instrument for assessing sleep disorders in MS cases, which may have interfered in the results.

Replications of these findings among different samples such as hospitalized patients and patients experiencing MS relapses are needed in order to confirm the results. This scale would be useful both in clinical settings and as an outcome measurement in clinical trials. The NFI-MS/BR is free for use by all state-funded healthcare organizations and non-profit-making agencies, and can be obtained at <http://www.leeds.ac.uk/medicine/rebahmed/psychometric/Scales1.htm> or by contacting the authors.

5 Conclusion

The NFI-MS/BR fitted the strict Rasch model measurement requirements and its validity and reliability was confirmed. This version of the NFI-MS is suitable and specific for assessing fatigue among Brazilians with MS and it can be used regardless of age, gender or MS duration.

Conflicts of interest

None declared.

Authors' contributions

JL contributed to the design, implementation, data collection, analysis and writing of the manuscript. ELL and AT contributed to the design and data analysis. APK, SRO, and EMVR contributed to the data collection. DRKM contributed to the design, data

collection and correction of the manuscript. All authors critically reviewed and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The authors would like to thank the respondents for their willingness to take part in this study. The study was partially funded by grants from the Coordination Office for the Improvement of Higher-Education Personnel (CAPES), of the Brazilian Ministry of Education.

List of Abbreviations

Differential Item Functioning (DIF)
 Expanded Disability Status Scale (EDSS)
 Multiple Sclerosis (MS)
 Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis (NFI-MS)
 Person-Item Separation Index (PSI)
 Standard Deviation (SD)

References

- [1] Wood B, Ivan Der Mei Iaf, Ponsonby A-L, Pittas F, Quinn S, Dwyer T, Lucas Rm, Taylor BV: **Prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue overtime in multiple sclerosis.** *Mult Scler* 2013, 19(2):217-224.
- [2] Elbers RY, Rietberg MB, Van Wegen EE, Verhoef J, Kramer SF, Terwee CB, Kwakkel G: **Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties.** *Qual Life Res* 2012, 21(6):925-944.
- [3] Mills RJ, Young CA, Pallant J.F, Tennant A: **Development of a patient reported outcome scale for fatigue in multiple sclerosis: The Neurological Fatigue Index (NFI-MS).** *Health and Quali of Life Outcomes* 2010, 8(22).
- [4] Mills R, Young C, Nicholas R, Pallant J, Tennant A: **Rasch analysis of the Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis.** *Mult Scler* 2009, 15(1):81-87.
- [5] Mills RJ, Young CA, Pallant J, Tennant A: **Rasch analysis of the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) in multiple sclerosis.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010, 81(9):1049-1051.
- [6] Nunes CHSS, Primi R: **Teoria de Resposta ao Item: Conceitos e Aplicações na Psicologia e na Educação.** In: *Avanços e polêmicas em avaliação psicológica.* Edited by Hutz C.S. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2009:25-69.
- [7] Wang Y, Byers KL, Velozo CA: **Rasch analysis of Minimum Data Set mandated in skilled nursing facilities.** *J Rehabil Res Dev* 2008, 45(9):1385-1400.

- [8] Knutsson I, Samuelson K, Hagell P: **Stability of rating scale response category interpretations in neurological disorders.** *Acta Neurol Scand* 2013, 128(4): 265-272.
- [9] Lopes J: **Adaptação transcultural e avaliação das propriedades psicométricas da versão brasileira do Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis (NFI-MS/BR).** *PhD thesis.* Universidade Estadual de Londrina, Londrina; 2013.
- [10] Gibbons CJ, Mills RJ, Thornton EW, Ealing J, Mitchell JD, Shaw PJ, Talbot K, Tennant A, Young CA: **Rasch analysis of the hospital anxiety and depression scale (hads) for use in motor neuron disease.** *Health Qual of Life Outcomes* 2011, 9:82.
- [11] Linacre JM: *Winsteps: Rasch-Model Computer Program.* Chicago, Ill: Mesa Press; 2011.
- [12] Andrich D, Sheridan BED, Luo G: *RUMM 2030: Rasch Unidimensional models for measurement.* Perth, Western Australia: RUMM Laboratory; 2009.
- [13] Tennant A, McKenna SP, Hagell P: **Application of Rasch analysis in the development and application of quality of life instruments.** *Value Health* 2004, 7(Suppl 1):22-26.
- [14] Rasch G: *Probabilistic Models for some intelligence and attainment tests.* Chicago: University of Chicago; 1980.
- [15] McDonald WI, Ron MA: **Multiple Sclerosis: the disease and its manifestations.** *The Royal Society*, v.354, p.1615-1622, 1999.
- [16] Hirst CI, Ingram G, Pickersgill TP, Robertson NP: **Temporal evolution of remission following multiple sclerosis relapse and predictors of outcome.** *Mult Scler* 2012, 18(8):1152-1158.
- [17] Kurtzke JF: **Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS).** *Neurology* 1983, 33(11):1444-1452.
- [18] Hair JF et al.: **Análise multivariada de dados.** Porto Alegre: Bookman, 2005.
- [19] Kerlinger FN: **Foundations of behavioral research.** 3. ed. New York: Holt, Rinehard and Winston, 1986.
- [20] Rasch G: *Probabilistic models for some intelligence and attainment tests.* Chicago: University of Chicago Press; 1960.
- [21] Tennant A, Conaghan PG: **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 and Rheumatism* 2007, 57(8):1358-1362.
- [22] Pallant JF, Tennant A: **An introduction to the Rasch measurement model: an example using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).** *Br J Clin Psychol* 2007, 46(1):1-18.

- [23] Smith EV: **Detecting and evaluation the impact of multidimensionality using item fit statistics and principal component analysis of residuals.** *J Appl Meas* 2002, 3(2):205-231.
- [24] Tennant A, Pallant JF. Unidimensionality matters! (A tale of two Smiths?) *Rasch Meas Trans* 2006; 20: 1048-1051.
- [25] Bland JM, Altman DG: **Multiple significance tests: the Bonferroni method.** *BMJ* 1995, 310(6973):170.
- [26] Pilatti LA, Pedroso B, Gutierrez GL: **Propriedades psicométricas de instrumentos de avaliação: um debate necessário.** *RBECT* 2010, 3(1):81-91.
- [27] Andrich D: *Rasch models for measurement series: quantitative applications in the social sciences.* London: Sage Publications; 1988.
- [28] Miller JR. Esclerose múltipla. In: ROWLAND, L. P. *Tratado de neurologia*, 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 670-686.
- [29] Sospedra M, Martin R: **Immunology of multiple sclerosis.** *Ann Rev Immunol* 2005, 23:683-747.
- [30] Putzki N, et al.: **Prevalence and severity of multiple sclerosis associated fatigue in treated and untreated patients.** *European Neurology*, 2008, 59:136-142.
- [31] Derksen A, Mokkink LB, Rietberg MB, Knol DL, Ostelo RWJG, Uitdehaag BMJ: **Validation of a Dutch version of the Neurological Fatigue Index (NFI-MS) for patients with multiple sclerosis in the Netherlands.** *Qual Life Res*, in press.
- [32] Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, Bouter LM, de Vet HC: **The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes.** *J Clin Epidemiol* 2010, 63(7):737-745.
- [33] Maher CG, Latimer J, Costa LOP: **The relevance of cross-cultural adaptation and clinimetrics for physical therapy instruments.** *Rev Bras Fisioter* 2007, 11(4):245-252.
- [34] Streiner DL, Norman GR: *Health measurement scales: a practical guide to development and use.* 4ed. New York: Oxford Press; 2008.
- [35] Skevingotn S, Sartorius R, Amir M. **Developing methods for assessing quality of life in different cultural settings: The history of the WHOQOL instruments.** *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004, 39(1):1-8.

Table 1 - NFI-MS/BR subscale fit statistics for Rasch analyses

Subscale	Item Residual		Person residual		DIF		PSI	Unidimensional	
	Mean	SD	Mean	SD	Value	P		%	CI
Physical	0.040	1.004	-0.410	1.417	10.53	0.838	0.89	3.9	0.7 - 7.0
Cognitive	0.331	0.779	-0.712	1.791	7.09	0.526	0.75	0.6	-0.03 - 3.7
Summary	0.019	1.840	-0.381	1.476	33.78	0.028	0.89	7.7	4.9 - 11.4
-testlet	0.101	0.273	-0.422	0.772	3.69	0.453	0.81	1.1	-0.02 - 4.0
Diurnal Sleep	0.295	2.370	-0.498	1.491	43.12	<0.001	0.72	4.4	1.2 - 7.6
-testlet	0.211	0.777	-0.642	1.054	4.07	0.396	0.76	3.3	0.0 - 6.5
Abnormal Sleep	0.211	1.644	-0.457	1.465	29.88	<0.001	0.72	1.7	-0.02 - 4.8
-testlet	0.277	1.733	-0.508	0.885	3.87	0.424	0.74	0.6	-0.03 - 3.7
Pooled data	0.037	0.471	-0.457	1.425	56.47	0.736	0.88	5.7	3.3 - 8.0
4 subscales testlet (NFI-MS/BR)	-0.116	1.893	-0.501	1.143	19.74	0.474	0.85	3.9	1.6 - 6.1
4 subscales testlet (NFI-MS/BR + NFI-MS)	-0.147	2.340	-0.487	1.136	24.15	0.236	0.83	3.9	1.6 - 6.1
Ideal values	0.0	<1.4	0.0	<1.4		>0.05*	>0.7	<5.0	LCI ≤ 5.0

NFI-MS/BR Neurological fatigue index for multiple sclerosis (Brazilian version); SD standard deviation; DIF differential item functioning; PSI person separation index; CI confidence interval; LCI = lower confidence interval

*Bonferroni adjusted alpha level

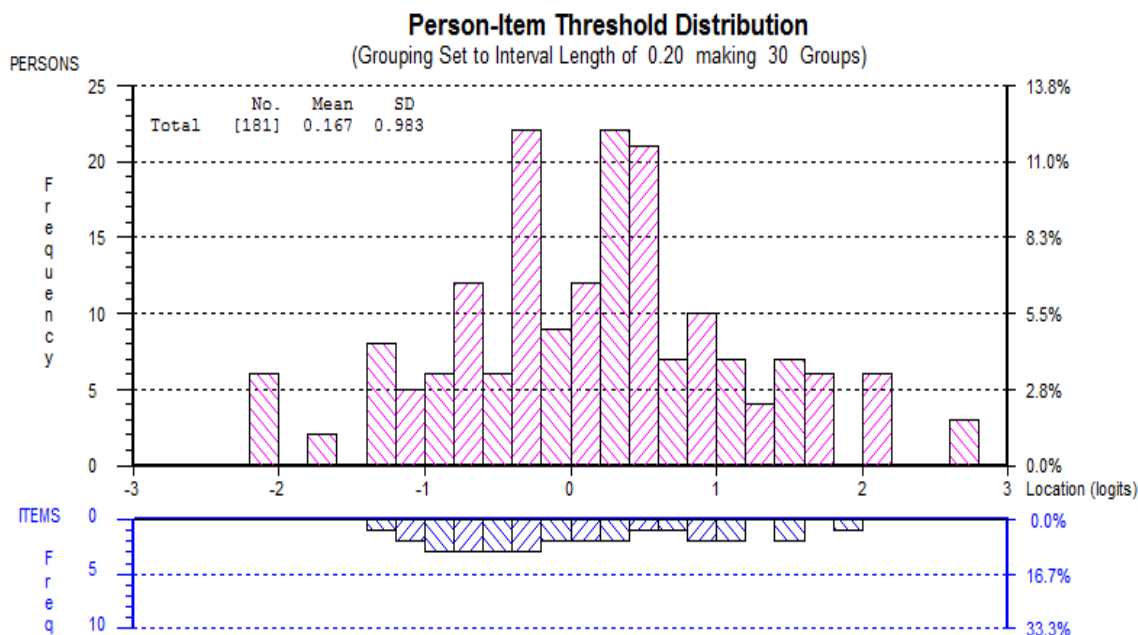
Figure 1. Person-item targeting for the NFI-MS/BR

Figure 2 - Differential item functioning by according to age for item 4 ‘My body can’t keep up with what I want to do’.

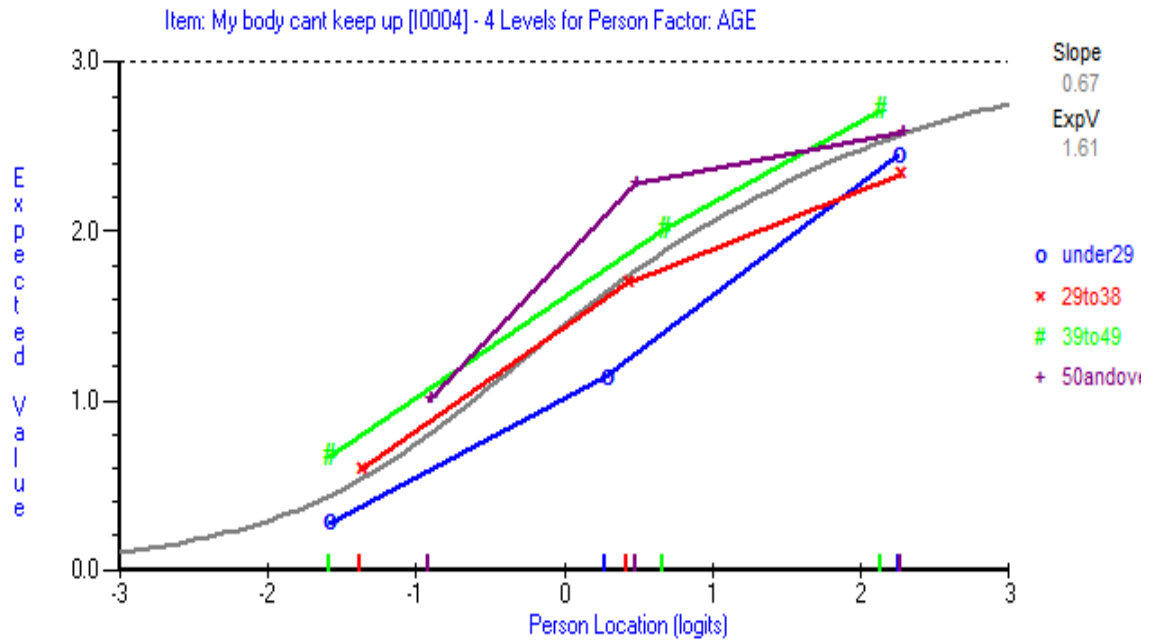


Figure 3. Differential item functioning for the NFI-MS physical subscale according to country.

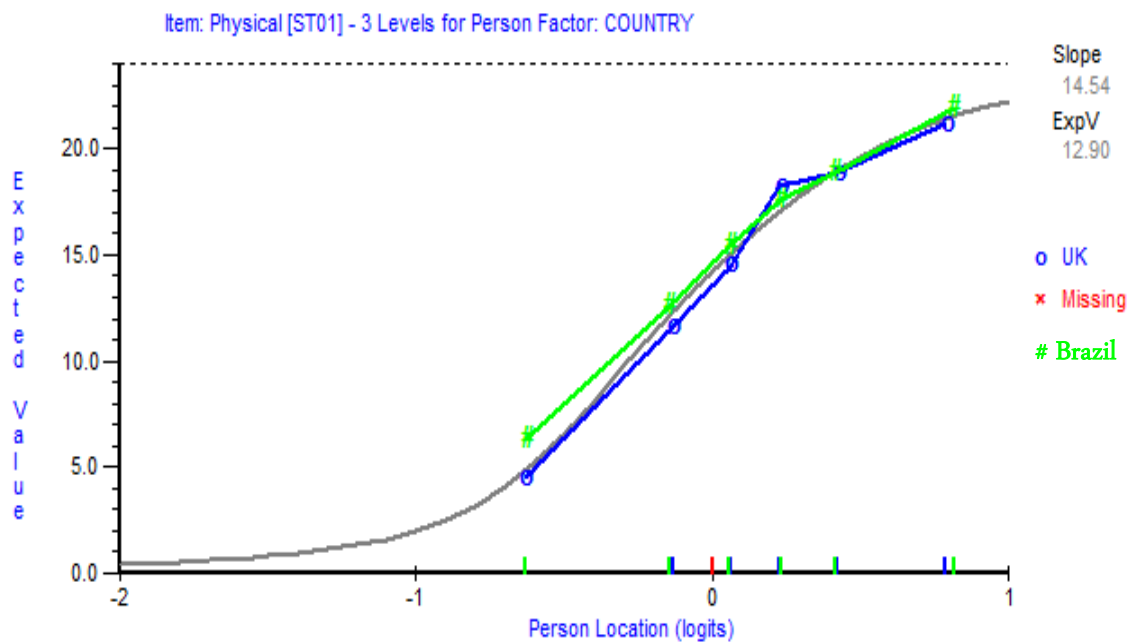
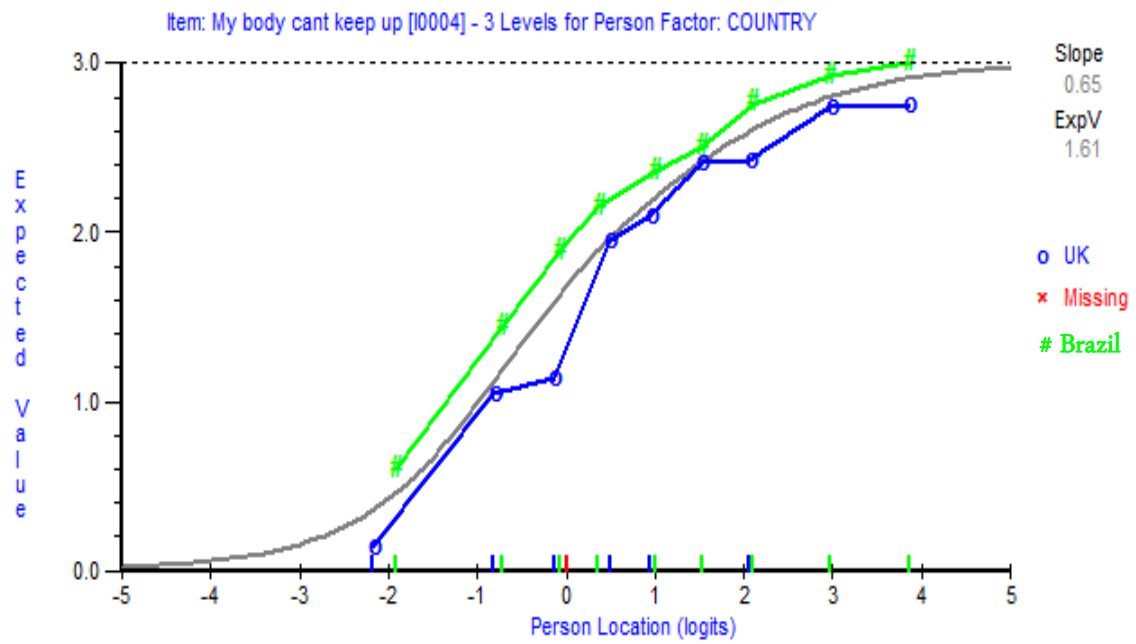


Figure 4. Differential item functioning for item 4 'My body can't keep up with what I want to do' across countries.



7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No processo de adaptação transcultural, o NFI-MS/BR apresentou equivalências conceitual, cultural, idiomática e semântica com a versão original (NFI-MS), manteve o mesmo número de itens, formato do instrumento e domínios. As validades de face, conteúdo e constructo foram obtidas. O NFI-MS/BR apresentou elevada consistência interna e reprodutibilidades intra e interobservador demonstrando ser um instrumento estável na mensuração da fadiga. Os níveis de sensibilidade e especificidade do NFI-MS/BR identificaram-no como um instrumento adequado para avaliar a fadiga na EM. Houve limitação de sua responsividade para detectar alterações na percepção de fadiga no tempo de seguimento de seis meses para uma amostra que apresentava-se estável funcionalmente, porém não significa que o NFI-MS/BR seja um instrumento pouco responsivo em outros períodos de seguimentos e amostras.

A adequada metodologia empregada ao processo de adaptação transcultural e análise psicométrica do NFI-MS/BR conferiu maior qualidade a esta versão. A utilização das TCT e TRI identificou bom desempenho psicométrico do NFI-MS/BR, além de se complementarem nas análises propostas. Seus itens ajustaram-se ao modelo de Rasch atendendo aos requisitos de confiabilidade e validade conferindo, portanto, um desempenho superior do instrumento à avaliação da fadiga na EM.

As evidências confirmam que o NFI-MS/BR é o primeiro instrumento específico disponível no Brasil para avaliar a fadiga na EM que satisfaz adequadamente os modernos parâmetros psicométricos de instrumentos de medida. Trata-se de um instrumento válido, confiável e sensível para ser incluído em qualquer estudo brasileiro sobre fadiga na EM e, clinicamente viável para constituir parte do protocolo de avaliação dos pacientes.

Em suma, considera-se que a presente investigação contribuiu para o conhecimento científico sobre a avaliação da fadiga, pois apresentou como resultado final uma opção de instrumento que avalia a fadiga especificamente na EM. Este estudo potencializa a credibilidade dos resultados quando o NFI-MS/BR for empregado em futuras pesquisas.

8 PERSPECTIVAS FUTURAS

Consideradas as limitações decorrentes do uso de instrumentos genéricos para avaliar o sono na EM e sua correlação com o sintoma fadiga, seria interessante o desenvolvimento e, subsequente, avaliação psicométrica de instrumentos que avaliassem as disfunções do sono na EM.

A validação de um instrumento é sempre um processo contínuo. A análise psicométrica do NFI-MS/BR não deve ser finalizada neste estudo, ao contrário, preconiza-se um maior aprofundamento das investigações sobre as inferências das propriedades deste instrumento para disseminação de seu uso. Também é relevante a realização de futuros estudos com propostas, por exemplo, de correlação de dados de imagens e laboratoriais com o NFI-MS/BR, análise da fadiga em amostras de indivíduos com as formas progressivas da EM, pacientes em surtos, maior tempo de seguimento.

Apesar dos estudos brasileiros que avaliam a fadiga na EM, é preciso verificar seus objetivos com o emprego do NFI-MS/BR. Algumas perguntas, respondidas em estudos anteriores, apresentam dados conflitantes, já que o sintoma fadiga foi avaliado com instrumentos que demonstraram falhas em seu desenvolvimento e/ ou nas propriedades psicométricas.

A disponibilidade do NFI-MS/BR possibilita sua administração em pesquisas clínicas e quanto à abordagem terapêutica da fadiga na EM, além de viabilizar a troca de informações com diversos centros de pesquisa no Brasil e no mundo que utilizam este instrumento.

Este estudo apresenta importantes implicações que viabilizam estudos com diferentes delineamentos. O NFI-MS/BR pode ser usado em estudos transversais, para identificar o sintoma fadiga, em estudos coorte, para monitorar a evolução do sintoma e também em ensaios clínicos, para avaliar a efetividade terapêutica baseada na perspectiva do paciente. Além do mais, a disponibilidade de um instrumento confiável e válido melhora o conhecimento sobre a fadiga na EM e outros indicadores relacionados a este sintoma, sendo fundamental na aplicação de estudos epidemiológicos e na avaliação da fadiga na prática clínica dos profissionais de saúde que atendem pacientes com EM.

9 SUPORTE FINANCEIRO

Nos primeiros dois anos de realização desta tese houve suporte financeiro por meio de bolsa concedida pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Ensino Superior (CAPES) ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da UEL.

REFERÊNCIAS

- AARONSON, L. S. et al. Defining and measuring fatigue: state of the science. **Image: Journal of Nursing Scholarship**, Indianápolis, v. 31, n. 1, p. 45-50, 1999.
- ADAMS, R. D.; VICTOR, M.; ROPPER, A. H. Esclerose múltipla e doenças desmielizantes correlatas. In: ADAMS, R. D.; VICTOR M.; ROPPER, A. H. **Neurologia**, 6. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 1998. p. 595-611.
- ALEXANDRE, N. M. C.; COLUCI, M. Z. O. Validade de conteúdo nos processos de construção e adaptação de instrumentos de medidas. **Ciências & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 7, p. 3061-3068, jul. 2011.
- ALVARENGA FILHO, H. et al. Principais testes utilizados na avaliação de fadiga na esclerose múltipla. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 46, n. 2, p. 37-43, 2010.
- AMTMANN, D.; BAMER, A. M. Comparison of the psychometric properties of two fatigue scales in multiple sclerosis. **Rehabilitation Psychology**, New York, v. 57, n. 2, p.159-166, May 2012.
- ANDRADE, D. F.; TAVARES, H. R.; VALLE, R. C. **Teoria da resposta ao item: conceitos e aplicações**. São Paulo: Associação Brasileira de Estatística, 2000.
- ANDRICH, D. **Rasch models for measurement**. Beverly Hills: Sage Publications, 1988.
- ANDRICH, D.; SHERIDAN, B. E. D.; LUO, G. **RUMM 2030: Rasch Unidimensional models for measurement**. Perth, Western Australia: RUMM Laboratory, 2009.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA (ABEM). Esclerose múltipla no Brasil. Disponível em: <www.abem.org.br>. Acesso em: 12 jul. 2013.
- ARAUJO, C.R.; SIMÃO, L.M.; YBARRA, M.I.; BOTELHO, C.M.; MOREIRA, M.A.; TEIXEIRA, A.L.; LANA-PEIXOTO, M.A. Validation of the Brazilian version of Guy's neurological disability scale. **Arq Neuropsiquiatr**, v.65, n.3-A, p.615-8, 2007.
- ARNOLD, D. L. Magnetic resonance spectroscopy: imaging axonal damage in MS. **Journal of Neuroimmunology**, Amsterdam, v. 98, n. 1, p. 2-6, July. 1999.
- ARZT, M. et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 166, n. 16, p.1716-1722, Sept. 2006.
- ASTUDILLA, P. et al. Relação entre fadiga e qualidade de vida em pacientes com esclerose múltipla: uma revisão de literatura. **Revista de Neurociências**, São Paulo, v. 19, n. 3, p. 525-529, 2011.
- ATTARIAN, H. P. et al. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 61, n. 4, p. 525-528, Apr. 2004.

BAGERT, B.A. Epstein-Barr virus in multiple sclerosis. **Current Neurology and Neuroscience Reports**. Philadelphia, v. 9, n. 5, p. 405-410, Sept. 2009.

BAKSHI, R. et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 6, n. 3, p. 181-185, June, 2000.

BAKSHI, R. et al. Fatigue in multiple sclerosis: cross-sectional correlation with brain MRI findings in 71 patients. **Neurology**, New York, v. 53, n. 5, p.1151-1153, Sept. 1999.

BAKSHI, R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 9, n. 3, p. 219-227, June 2003.

BAMER, A. M. et al. Beyond fatigue: assessing variables associated with sleep problems and use of sleep medications in multiple sclerosis. **Clinical Epidemiology**, v. 2010, n. 2, p. 99-106, May 2010.

BAMER, A. M. et al. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 14, n. 8, p.1127-1130, Sept. 2008.

BARAK, Y.; ACHIRON, A. Cognitive fatigue in multiple sclerosis: findings from a two-wave screening project. **Journal of Neurological Sciences**, Amsterdam, v. 245, n.1/2, p.73-6, June 2006.

BEATON, D. et al. **Recommendations for the cross-cultural adaptation of Health Status Measures**. Institute for Work & Health, 2007. Disponível em: <<http://www.dash.iwh.on.ca/system/files/X-CulturalAdaptation-2007.pdf>>. Acesso em: 11 jul. 2013.

BEATON, D. E. et al. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. **Spine**, Philadelphia, v. 25, n. 24, p. 3186-3191, Dec. 2000.

BECKER, J. et al. Season of birth as a risk factor for multiple sclerosis in Brazil. **Journal of the Neurological Sciences**, Amsterdam, v. 329, n. 1/2, p. 6-10, June 2013.

BEJARANO, B. et al. Computacional classifiers for predicting the short-term course of multiple sclerosis. **BMC Neurology**, London, v. 11, p. 67, June 2011.

BENITO-LEÓN, J. et al. Impact of fatigue in multiple sclerosis: the Fatigue Impact Scale for Daily Use (D-FIS). **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 13, n. 5, p. 645-651, June 2007.

BEN-ZACHARIA, A. B. Therapeutics for multiple sclerosis symptoms. **Mount Sinai Journal of Medicine**, New York, v. 78, n. 2, p. 176-191, Mar./Apr. 2011.

BERGAMASCHI, R. et al. Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. **Functional Neurology**, Roma, v.12, n. 5, p. 247-251, Sept. 1997.

BERGER, J. R. et al. Fatigue heralding multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, 2013. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23439577>>. Acesso em 10 jun. 2013.

BERTOLAZI, A. N. **Tradução, adaptação cultural e validação de dois instrumentos de avaliação do sono**: escala de sonolência de Epworth e Índice de qualidade de sono de Pittsburgh. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

BERTOLUCCI, P. H. F. et al. O mini exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 52, n. 1, p.1-7, mar. 1994.

BIGLAND-RITCHIE, B. et al. Central and peripheral fatigue in sustained maximum voluntary contraction of human quadriceps muscle. **Clinical Science and Molecular Medicine**, Oxford, v. 54, n. 6, p. 609-614, June, 1978.

BISCHOF, M. G.; HEINZE, G.; VIERHAPPER, H. "Vitamin D status and its relation to age and body mass index," **Hormone Research**, Basel, v. 66, n. 5, p. 211-215, 2006.

BISGARD C. "Seasonal variation in disseminated sclerosis," **Ugeskrift for Laeger**, Copenhagen, v. 152, n. 16, p. 1160-1161, Apr. 1990.

BLAND, J. M.; ALTMAN, D. G. Applying the right statistics: analyses of measurement studies. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, Carnforth, v. 22, n. 1, p. 85-93, July, 2003.

BLAND, J. M.; ALTMAN, D. G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. **Lancet**, London, v. 1, n. 8476, p. 307-310, Feb. 1986.

BLAND, J. M.; ALTMAN, D. G. Statistics notes: validating scales and indexes. **BMJ**, London, v. 324, n. 7337, p. 606-607, Mar. 2002.

BOL, Y. et al. Fatigue and heat sensitivity in patients with multiple sclerosis. **Acta Neurologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 126, n. 6, p. 384-389, Dec. 2012.

BOND, T. G.; FOX, C. M. **Applying the Rasch model**: Fundamental measurement in the human sciences. New Jersey: Lawrence Erlbaum, 2001.

BOTEGA, N. J. et al. Transtornos do humor em enfermagem de clínica médica e validação da escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 29, n. 5, p. 355-363, out. 1995.

BRAGA, C. G.; CRUZ, D. A. L. M. Contribuições da psicometria para a avaliação de respostas psicossociais na enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 40, n. 1, p. 98-104, mar. 2006.

BRAILEY, A.; CHANNON, S.; BEAUMONT, J. G. The relationship between subjective fatigue and cognitive fatigue in advanced multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 13, n. 1, p. 73-80, Jan. 2007.

BRALEY, T. J.; CHERVIN, R. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. **Sleep**, New York, v. 33, n. 8, p. 1061-1067, Aug. 2010.

BRALEY, T. J.; CHERVIN, R. D.; SEGAL, B. M. Fatigue, tiredness, lack of energy, and sleepiness in multiple sclerosis patients referred for clinical polysomnography. **Multiple Sclerosis International**, Worthing, v. 2012, Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/msi/2012/673936/>>. Acesso em: 19 jul. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS, abril, 2011. Disponível em: <www.datasus.gov.br>. Acesso em: 04 jul. 2013.

BUYSSE, D. J. et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Research**, Amsterdam v. 28, n. 2, p.193-213, May 1989.

CALLEGARO, D. et al. The BCTRIMS Expanded Consensus on treatment of multiple sclerosis: I. The evidences for the use of immunosuppressive agents, plasma exchange and autologous hematopoietic stem cell transplantation. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 60, n. 3-B, p. 869-875, set. 2002.

CALLEGARO, D. et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil. **Acta Neurologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 104, n. 4, p. 208-213, Oct. 2001.

CALLEGARO, D.; SATO, D. **Esclerose múltipla no Brasil**: aspectos epidemiológicos da esclerose múltipla no Brasil - comparativo com estudos internacionais. São Paulo: Novartis, 2011.

CANTOR, F. Central and peripheral fatigue: exemplified by multiple sclerosis and myasthenia gravis. **PMR: The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation**, v. 2, n. 5, p. 399-405, May 2010.

CASSEP-BORGES, V.; BALBINOTTI, M. A. A.; TEODORO, M. L. M. Tradução e validação do conteúdo: uma proposta para a adaptação de instrumentos. In: PASQUALI, L. et al. **Instrumentação psicológica**: fundamentos e práticas. Porto Alegre: Artmed, 2010. p. 506-520.

CASTRIOTTA, R. J. et al. Prevalence and consequences of sleep disorders in traumatic brain injury. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, Wetchester, v. 3, n. 4, p.349-356, June 2007.

CELLA, D.F. et al. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis (FAMS): quality of life instrument. **Neurology**, v. 47, n. 1, p.129-39, July. 1996.

CHALDER, T. et al. Development of a fatigue scale. **Journal of Psychosomatic Research**, Oxford, v. 37, n. 2, p.147-153, 1993.

CHASSANY, O. et al. Patient reported outcomes: the example of health related quality of life - a european guidance document for the improved integration of health related quality of life assessment in the drug regulatory process. **Drug Information Journal**, Philadelphia, v. 36, p. 209-238, 2002.

CHAUDHURI, A.; BEHAN, P. Fatigue in neurological disorders. **Lancet**, London, v. 363, n. 9413, p. 978-988, Mar. 2004.

CHEN, Y. C. et al. Serum level of interleukin-6 in Chinese patients with multiple sclerosis. **Journal of Neuroimmunology**, Amsterdam, v. 249, n. 1/2, p.109-111, Aug. 2012.

CHETTA, A. et al. Cardiorespiratory response to walk in multiple sclerosis patients. **Respiratory Medicine**, London, v. 98, n. 6, p. 522-529, June 2004.

CHWALON, A. J. Cross-cultural validation of existing quality of life scales. **Patient Education and Counseling**, Limerick, v. 26, n.1-3, p. 313-318, Sept. 1995.

CHWASTIAK, L. A. et al. Fatigue and psychiatric illness in a large community sample of persons with multiple sclerosis. **Disability and Rehabilitation**, London, v. 59, n. 5, p. 291-298, Nov. 2005.

CICONELLI, R. M. et al. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Revista Brasileira de Reumatologia**, Campinas, v. 39, n. 3, p. 143-150, abr./jun. 1999.

COLOMBO, B. et al. MRI and motor evoked potential findings in no disabled multiple sclerosis patients with and without symptoms of fatigue. **Journal of Neurology**, Berlin, v. 247, n. 7, p. 506-509, July 2000.

COLOSIMO, C. et al. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. **Acta Neurologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 92, n. 5, p. 353-355, Nov. 1995.

COMI, G.; LEOCANI, L. Assessment, pathophysiology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 2, n. 6, p. 867-876, Nov. 2002.

CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S. The clinical, epidemiology of multiple sclerosis. **Neuroimaging Clinics of North America**, Philadelphia, v. 18, n. 4, p. 589-622, Nov. 2008.

CONRAD, K. J.; SMITH, E. V. International conference on objective measurement applications of Rasch analysis in health care. **Medical Care**, Philadelphia, v. 42, n. 1, p. 1-16, 2004. Suplemento 1.

CONTANDRIOPOULOS, A. P. et al. **Saber preparar uma pesquisa**. 3. ed. São Paulo: Hucitec, 1999.

COOK, S. et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (Cladribine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 17, n. 5, p. 578-593, May 2011.

COOK, K. F. et al. A PROMIS fatigue short form for use by individuals who have multiple sclerosis. **Quality of Life Research**, Oxford, v. 21, n. 6, p. 1021-1030, Aug. 2012.

- CORREALE, J.; FAREZ, M. F. The impact of environmental infections (parasites) on MS Activity. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 17, n. 10. p.1162-1169, Oct. 2011.
- CÔTÉ, I. et al. Impact of sleep disorder treatment on fatigue in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v.19, n. 4, p. 480-489, Apr. 2013.
- CRAMER, J. A. et al. Principles of health-related quality of life: Assessment in clinical trials. **Epilepsia**, New York, v. 3, n. 9, p.1084-1095, Sept. 2002.
- CRANE, P. K. Differential item functioning analysis with ordinal logistic regression techniques. **Medical Care**, Philadelphia, v. 44, p. S115-123, Nov. 2006. Suplemento.
- DAUMER, M. Prognosis of the individual course of disease: the elements of time, heterogeneity and precision. **Journal of the Neurological Sciences**, Amsterdam, v. 287, S50-S55, Dec. 2009. Suplemento 1.
- DAWSON, B.; TRAPP, R. G. **Bioestatística: básica e clínica**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2001.
- DE GIROLAMI, U.; ANTHONY, D. C.; FROSCHE, M. P. O sistema nervoso central. In: COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Robbins: patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p.1155-1211.
- DE STEFANO, N. et al. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 58, n. 1, p. 65-70, Jan. 2001.
- DERKSEN, A. et al. Validation of a Dutch version of the Neurological Fatigue Index (NFI-MS) for patients with multiple sclerosis in the Netherlands. **Quality of Life Research**, Feb. 2013. < <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11136-013-0375-z.pdf>>. Acesso em: 22 jul. 2013.
- DINIZ, D. S. Estudo epidemiológico da prevalência de portadores de esclerose múltipla na cidade de Goiânia – protocolo e resultados iniciais. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 66, p. 163, 2008.
- DITTNER, A. J.; WESSELY, S. C.; BROWN, R. G. The assessment of fatigue: A practical guide for clinicians and researchers. **Journal of Psychosomatic Research**, Oxford, v. 56, n. 2, p.157-170, Feb. 2004.
- DJALDETTI, R. et al. Fatigue in multiple sclerosis compared with chronic fatigue syndrome: a quantitative assessment. **Neurology**, New York, v. 46, n. 3, p. 632-635, Mar. 1996.
- DONG, Y. et al. "Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness," **Pediatrics**, Evanston, v. 125, n. 6, p. 1104-1111, June 2010.
- DRANEY, K.; WILSON, M. Application of the Saltus model to stagelide data: Some applications and current developments. In: VON DAVIER, M.; CARSTENSEN, C. H. **Multivariate and mixture distribution Rasch models**. New York: Springer Science, 2007. p.119-130.

EDELEN, M.O.; THISSEN, D.; TERESI, J.A. et al. Identification of differential item functioning using item response theory and the likelihood-based model comparison approach. **Medical Care**, Philadelphia, v. 44, S134-S142, 2006. Suplemento.

EGNER, A. et al. Depression, fatigue, and health-related quality of life among people with advanced multiple sclerosis: Results from an exploratory telerehabilitation study. **NeuroRehabilitation**, Reading, v.18, n. 2, p.125-133, 2003.

ELBERS, R. Y. et al. Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties. **Quality of Life Research**, Oxford, v. 21, n. 6, p. 925-944, Aug. 2012.

ELHAN, A. H. et al. Psychometric properties of Mini-Mental State Examination in patients with acquired brain injury in Turkey. **Journal of Rehabilitation Medicine**, Stockholm, v. 37, n. 5, p. 306-311, Sept. 2005.

EMBRETSON, S. E; REISE, S. P. **Item response theory for psychologists**. New Jersey: Lawrence Erlbaum, 2000.

FAYERS, P.; MACHIN, D. **Quality of life: assessment, analysis and interpretation**. 2. ed. New York,: John Wiley & Sons, 2007.

FERNANDES, D. **Construcción de un test informatizado transmodal de memoria de reconocimiento**. Tesis (Doctoral). Universidad de Salamanca. Facultad de Psicología, Salamanca, 2011.

FERREIRA, M. L. B. et al. Epidemiologia de 118 casos de esclerose múltipla com seguimento de 15 anos no centro de referência do Hospital da Restauração de Pernambuco. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 62, n. 4, p.1027-1032, Dec. 2004.

FILIPPI, M. et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. **Neuroimage**, Orlando, v.15, p. 559-567, Mar. 2002.

FILIPPI, M.; ROCCA, M. A. Multiple sclerosis: new measures to monitor the disease. **Lancet Neurology**, London, v. 12, n. 1, p.12-13, Jan. 2013.

FISCHER, J. S. et al. Recent developments in the assessment of quality of life in multiple sclerosis (MS). **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 5, n. 4, p. 251-259, Aug.1999.

FISK, J. D. et al. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.18, p. S79-83, Jan. 1994a. Suplemento.

FISK, J. D. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. **Canadian Journal of Neurological Sciences**, Winnipeg, v. 21, n. 1, p. 9-14, Feb. 1994b.

FISK, J. D.; DOBLE, S. E. Construction and validation of a fatigue impact scale for daily administration (D-FIS). **Quality of Life Research**, Oxford, v.1 1, n. 3, p. 263-272, May. 2002.

FLACHENECKER, P. et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 8, n. 6, p. 523-526, Dec. 2002.

FLACHENECKER, P.; MEISSNER, H. Fatigue in multiple sclerosis presenting as acute relapse: subjective and objective assessment. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 14, n. 2, p. 274-277, Mar. 2008.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W. **Epidemiologia clínica: elementos essenciais**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

FONTOURA, P. Fisiopatologia da esclerose múltipla. In: PEDROSA, R. et al. **Introdução a esclerose múltipla**. Sociedade Portuguesa de Neurologia. Lisboa: 2010, p. 41-66.

FONTOURA, P.; STEINMAN, L. Nogo in multiple sclerosis: growing roles of a growth inhibitor. **Journal of the Neurological Sciences**, Amsterdam, v. 245, n. 1/2, p. 201-210, June 2006.

FORBES, A. et al. Health problems and health-related quality of life in people with multiple sclerosis. **Clinical Rehabilitation**, London, v. 20, n. 1, p. 67-78, Jan. 2006.

FORD, H.; TRIGWELL, P.; JOHNSON, M. The nature of fatigue in multiple sclerosis. **Journal of Psychosomatic Research**, Oxford v.4 5, n. 1, p. 33-38, July 1998.

FRAGOSO, Y. D. et al. Month of birth does not seem to interfere with the development of multiple sclerosis later in life in Brazilian patients. **Neuroepidemiology**, Basel, v. 39, n. 1, p. 70-71, 2012.

FRAGOSO, Y. D.; PERES, M. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos, SP, Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 10, n. 4, p. 479-482, dez. 2007.

FRAGOSO, Y. D.; SILVA, E. O.; FINKELSZTEJN, A. Correlation between fatigue and self-esteem in patients with multiple sclerosis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 67, n. 3-B, p. 818-821, Set. 2009.

GAMA, P. D.; TRIGO, L. X.; ANDRADE, C. R. R. Sala CR. Epidemiological study of multiple sclerosis in the city of Sorocaba, Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 62, p.13, 2004.

GARCÍA JALÓN, E.G. et al. Energy conservation for fatigue management in multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. **Clinical Rehabilitation**, Ldron, v. 27, n. 1, p. 63-74, Jan. 2013.

GHAEM, H.; BORHANI HAGHIGHI, A. The impact of disability, fatigue and sleep quality on the quality of life in multiple sclerosis. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 11, n. 4, p. 2362-41, Oct. 2008.

GHAJARZADEH, M.; JALILIAN, R.; ESKANDARI, G.; SAHRAIAN, M.A.; AZIMI, A.; MOHAMMADIFAR, M. Fatigue in multiple sclerosis: relationship with disease

duration, physical disability, disease pattern, age and sex. **Acta Neurologica Belgica**, 2013.

GIBBONS, C. J. et al. Rasch analysis of the hospital anxiety and depression scale (hads) for use in motor neuron disease. **Health and Quality of Life Outcomes**, London, v. 9, p. 82, Sept. 2011.

GIESSER, B. S. Diagnosis of multiple sclerosis. **Neurologic Clinics**, Philadelphia, v. 29, n. 2, p. 381-388, May. 2011.

GILSON, B. S. et al. The sickness impact profile. Development of an outcome measure of health care. **American Journal of Public Health**, Washington, v. 65, n. 12, p.1304-1310, Dec. 1975.

GIOVANNONI, G. Multiple sclerosis related fatigue. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, London, v. 77, n. 1, p. 2/3, Jan. 2006.

GIOVANNONI, G. et.al. Fatigue is not associated with raised inflammatory markers in multiple sclerosis. **Neurology**, New York, v. 57, n. 4, p. 676-681, Aug. 2001.

GIUSTI, E.; BEFI-LOPES, D. M. Tradução e adaptação transcultural de instrumentos estrangeiros para o Português Brasileiro (PB). **Pró-Fono Revista de Atualização Científica**, Barueri, v. 20, n. 3, p. 207-210, jul. /set. 2008.

GLAS, C. A. W. Testing generalized Rasch models. In: M. VON DAVIER, M.; CARSTENSEN, C. H. **Multivariate and mixture distribution Rasch models**. New York: Springer Science, 2007. p. 37-56.

GOEBEL, M. U. et al. Acute interferon beta-1b administration alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, plasma cytokines and leukocyte distribution in healthy subjects. **Psychoneuroendocrinology**, Oxford, v. 27, n. 8, p. 881-892, Nov. 2002.

GOLDMAN, M.; ANN MARRIE R.; COHEN, J. A. Evaluation of the six-minute walk in multiple sclerosis subjects and healthy controls. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 14, n. 3, p. 383-390, Apr. 2007.

GOODKIN, D.E.; COOKFAIR, D. Inter-and intrarater scoring agreement using grades 1,0 to 3,5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). **Neurology**, v. 42, n. 4, p.859-863, Apr. 1992.

GORETTI, B. et al. Fatigue and its relationships with cognitive functioning and depression in paediatric multiple sclerosis. **Multiple sclerosis**, Houndmills, v. 18, n. 3, p. 329-334, Mar. 2012.

GOTTBERG, K.; GARDULF, A.; FREDRIKSON, S. Interferon-beta treatment for patients with multiple sclerosis: the patients' perceptions of the side-effects. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 6, n. 5, p. 349-354, Oct. 2000.

GREENBERG, R. S. et al. Testes diagnósticos. **Epidemiologia clínica**. 3. ed. São Paulo: Artmed, 2005. Cap 6. p.102-117.

GREIM, B.; BENECKE, R.; ZETTL, U. K. Qualitative and quantitative assessment of fatigue in multiple sclerosis (MS). **Journal of Neurology**, Berlin, v. 254, p. S58-64, May 2007. Suplemento 2.

GRZESIUK, A. K. Características clínicas e epidemiológicas de 20 pacientes portadores de esclerose múltipla acompanhados em Cuiabá - Mato Grosso. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 64, n. 3-A, p. 635-638, set. 2006.

GUILLEMIN, F.; BOMBARDIER, C.; BEATON, D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. **Journal of Clinical Epidemiology**, Oxford, v. 46, n. 12, p.1417-1432, Dec. 1993.

GUIMARÃES, F. A. et al. Impact of autologous hematopoietic stem cell transplantation on the quality of life of patients with multiple sclerosis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 68, n. 4, p. 522-527, Aug. 2010.

HAASE, V.G. et al. Assessment of psychosocial functioning in multiple sclerosis: psychometric characteristics of four self-report measures. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v.62, n. 2-A, p. 282-290, jun. 2004.

HAIR, J. F. et al. **Análise multivariada de dados**. Porto Alegre: Bookman, 2005.

HAMERSCHLAK, N. et al. Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG. **Bone Marrow Transplantation**, Basingtoke, v. 45, n. 2, p. 239-248, Feb. 2010.

HAUTECOEUR, P. et al. Levels of IL2, IL6, TNF alpha plasmatic levels in relapsing remitting multiple sclerosis. **Acta Neurologica Belgica**, Bruxelles, v. 7. n. 4, p. 40-44, dec.1997.

HAVRDOVA, E. et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the natalizumab safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. **Acta Neurologica Belgica**, Bruxelles, v. 8, n. 3, p. 254-260, Mar. 2009.

HAWTHORNE, G.; RICHARDSON, J.; OSBORNE, R. The assessment of quality of life (AqoL) instrment: A psychometric measure of health related quality of life. **Quality of life Research**, Oxford, v. 8, n. 3, p. 209-224, May 1999.

HEESEN, C. et al. Endocrine and cytokine responses to acute psychological stress in multiple sclerosis. **Journal of Neurologic Physical Therapy**, LaCrosse, v. 35. n. 1, p. 2-10, Mar. 2002.

HEESEN, C. et al. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokinemediated sickness behaviour? **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, London, v. 77, n. 1, p. 34-39, Jan. 2006.

HIRST, C. L. et al. Temporal evolution of remission following multiple sclerosis relapse and predictors of outcome. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 18, n. 8, p.1152-1158, Aug. 2012.

HOBART, J. C. et al. Improving the evaluation of therapeutic interventions in multiple sclerosis: development of a patient-based measure of outcome. **Health Technology Assessment**, Rockville, v. 8, n. 9, p.1-48, Mar. 2004.

HOBART, J. et al. The multiple sclerosis impact scale (MSIS-29) – A new patient-based outcome measure. **Brain**, Baltimore, v. 124, p. 962-973, May 2001.

HOGANCAMP, W. E; ROADRIGUEZ, M; WEINSHENKER, B. G. The epidemiology of multiple sclerosis. **Mayo Clinic Proceedings**, Rochester, n. 72, v. 9, p. 871-878, Sept. 1997.

HUNGI, N. Employing rasch model to detect biased items. In: ALAGUMALAI, S. et al. (Org.). **Applied rasch measurement: a book of exemplars**. Holanda: Springer, 2005, p.139-157.

HUSTED, J. A. Methods for assessing responsiveness: a critical review and recommendations. **Journal of Clinical Epidemiology**, Oxford, v. 53, n. 5, p. 459-468, May 2000.

INDURUWA, I.; CONSTANTINESCU, C. S.; GRAN, B. Fatigue in multiple sclerosis – A brief review. **Journal of Neuroimmunology**, Amsterdam, v. 323, n.1/2, p. 9-15, Dec. 2012.

IRIARTE, J.; KATZAMAKIS, G.; DE CASTRO, P. The fatigue descriptive Scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 5, n. 1, p.10-6, Feb. 1999.

IRIARTE, J.; SUBIRA, M. L.; CASTRO, P. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 6, n. 2, p. 124-130, Apr. 2000.

JOHNS, M. W. A new model for measuring daytime sleepiness: The epworth sleepiness scale. **Sleep**, New York, v. 14, n. 6, p. 540-545, Dec. 1991.

JOHNS, M. W. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. **Journal of Sleep Research**, Oxford, v. 9, p. 5-11, Mar. 2000.

JOHNSON, S.L. The concept of fatigue in multiple sclerosis. **Journal of Neuroscience Nursing**, Park Ridge, v. 40, n. 2, p. 72-77, Apr. 2008.

JOLY, M. C. R. A.; PIOVEZAN, N. M. Funcionamento diferencial dos itens do Teste Cloze por Opção. **Arquivos Brasileiros de Psicologia**, Rio de Janeiro, v. 53, n. 2, p. 58-68, 2011.

JUSTINO, G.; ANDRADE, D. F. An environment specification for item response theory. In: THIRD INTERNATIONAL CONFERENCE ON INTELLIGENT, 2007. **Annals...** New York: Computing and Information Systems, 2007.

KAIMEN-MACIEL, D. R. et al. The prevalence of multiple sclerosis in two cities in the North of Parana state – Brazil. **MS Forum International**, v. 10. p. 158, 2004. Suplemento.

KAIMEN-MACIEL, D. R.; HAUSSEN S. R. Epidemiologia, fatores de risco, fisiopatogenia, formas clínicas tratamento fase aguda. In: MACHADO, S. et al. **Recomendações esclerose múltipla**. São Paulo: Omnifarma, 2012. p.13-29.

KAMINSKA, M; KIMOFF, R.; BENEDETTI, A. et al., Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 18, n. 8, p. 1159-1169, Aug. 2012.

KAMPER, S. J. et al. Global perceived effect scales provided reliable assessments of health transition in people with musculoskeletal disorders, but ratings are strongly influenced by current status. **Journal of Clinical Epidemiology**, Athens, v. 63, n. 7, p. 760-766, July 2010.

KAMPMAN, M. T.; BRUSTAD, M. Vitamin D: a candidate for the environmental Effect in multiple Sclerosis – Observations form Norway. **Neuroepidemiology**, Basel, v. 30, n. 3, p. 140-146, 2008.

KANTARCI, O. H.; MORALES, Y.; ZIEMER, P. A. et al. CCR5- Δ 32 polymorphism effects on CCR5 expression, patterns of immunopathology and disease course in multiple sclerosis. **Journal of Neuroimmunology**, Amsterdam, v. 169, n. 1/2, p.137-143, Dec. 2005.

KASATKIN, D. S.; SPIRIN, N. N. Possible mechanisms of the formation of chronic fatigue syndrome in the clinical picture of multiple sclerosis. **Neuroscience and Behavioral Physiology**, Washington, v. 37, n. 3, p. 215-219, Mar. 2007.

KATSAVOS, S.; ANAGNOSTOULI, M. Biomarkers in multiple sclerosis: an up-to-date overview. **Multiple Sclerosis International**, 2013. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/msi/2013/340508/>>. Acesso em 22 jul. 2013

KELDERMAN, H. Loglinear multivariate and mixture Rasch models. In: VON DAVIER, M.; CARSTENSEN, C. H. **Multivariate and mixture distribution Rasch models**. New York: Springer Science, 2007. p. 77-98.

KERLINGER, F. N. **Foundations of behavioral research**. 3. ed. New York: Holt, Rinehard and Winston, 1986.

KIM, E. et al. Novel method for measurement of fatigue in multiple sclerosis: real-time digital fatigue score. **Journal of Rehabilitation Research and Development**, Washington, v. 47, n. 5, p. 477-484, 2010.

KIPP, M.; VALK, P. V. D.; AMOR, S. Pathology of multiple sclerosis. **CNS & Neurological Disorders: Drugs Targets**, Branford, v. 11, n. 5, p. 506-5617, Aug. 2012.

KOS, D. et al. Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, New York, v. 22, n. 1, p. 91-100, Jan./Feb. 2008.

KREINER, S. Determination of diagnostic cut-points using stochastically ordered mixed Rasch models. In: VON DAVIER, M.; CARSTENSEN, C. H. **Multivariate and mixture distribution Rasch models**. New York: Springer Science, 2007. p.131-146.

KRONE, B.; GRANGE, J .M. Paradigms in multiple sclerosis: time for a change, time for a unifying concept. **Inflammopharmacology**, Dordrecht, v. 19, n. 4, p.187-195, Aug. 2011.

KRUPP, L .B. Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment. **CNS Drugs**, Mairangi Bay, v. 17, n. 4, p. 225-234, 2003.

KRUPP, L. B. et al. Clinical characteristics of fatigue in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 45, p. 435-7, 1988a.

KRUPP, L. B. et al. Fatigue in multiple sclerosis. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 45, n. 4, p.435-7, Apr. 1988b.

KRUPP, L. B. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 46, n. 10, p. 1121-1123, Oct. 1989.

KRUPP, L. B.; CHRISTODOULOU, C. Fatigue in multiple sclerosis. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, Philadelphia, v. 1, n. 3, p. 294-298, May 2001.

KRUPP, L. B.; ELKINS, L. E. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. **Neurology**, New York, v. 55, n. 7, p. 934-939, 2000.

KRUPP, L. B.; SERAFIN, D. J.; CHRISTODOULOU, C. Multiple sclerosis associated fatigue. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 10, n. 9, p.1437-1447, Sept. 2010.

KRUPP, L. Fatigue is intrinsic to multiple sclerosis (MS) and is the most commonly reported symptom of the disease. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 12, n .4, p. 367-368, Aug. 2006.

KUJALA, P. et al. Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. **Journal of Neurology and Neurosurgery Psychiatry**, London, v. 59, n. 1, p. 77-82, July 1995.

KURTZKE, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). **Journal of Neurology and Neurosurgery Psychiatry**, London, v. 33, n. 11, p. 1444-1452, Nov. 1983.

LAI, J. S.; TERESI, J.; GERSHOM, R. Differential item functioning (dif) for small sample sizes. **Evaluation & the Health Professions**, Baltimore, v. 28, n. 3, p. 283-294, 2005.

LANA-PEIXOTO, M. A. et al. The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 70, n. 2, p.102-107, Feb. 2012 .

- LEAVITT, V. M. et al. Warmer outdoor temperature is associated with worse cognitive status in multiple sclerosis. **Neurology**, New York, v. 78, n. 13, p. 964-968, Mar. 2012.
- LEBRE, A. T. Relação entre fadiga e distúrbios autonômicos na esclerose múltipla. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. São Paulo, 65, n. 3-A, p. 663-668, 2007.
- LEOCANI, L.; COLOMBO, B.; COMI, G. Physiopathology of fatigue in multiple sclerosis. **Neurological Sciences**, Milano, v. 29, S241-3, Sept. 2008. Suplemento 2.
- LEOCANI, L. et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with abnormal cortical activation to voluntary movement: EEG evidence. **Neuroimage**, Orlando, v. 13, n. 6, pt.1, p.1186-1192, June 2001.
- LERDAL, A. et al. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. **European Journal of Neurology**, Oxford, v. 14, n. 12, p.1338-1343, Dec. 2007.
- LERDAL, A.; CELIUS, E. G.; MOUM, T. Fatigue and its association with sociodemographic variables among multiple sclerosis patients. **Multiple sclerosis**, Houndmills, v. 9, n. 5, p. 509-514, Oct. 2003.
- LIEPERT, J. et al. Motor cortex excitability and fatigue in multiple sclerosis: a transcranial magnetic stimulation study. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 11, n. 3, p. 316-321, June 2005.
- LIMA, E. P. et al. Propriedades psicométricas da versão brasileira da escala de qualidade de vida específica para acidente vascular encefálico: aplicação do modelo de Rasch. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos, v. 12, n. 2, p. 149-156, ma.r/ Abr. 2008.
- LINACRE, J. M. What do infit na outfit, mean-square and standardized mean? **Rasch Measurement Transactions**, v. 16, n. 2, p. 887, 2002. Disponível em: <<http://www.rasch.org/rmt/rmt162f.htm>>. Acesso em: 22 jul. 2013.
- LINACRE, J. M. **Winsteps**: Rasch-Model Computer Program. Chicago, Ill: Mesa Press; 2011. Disponível em: <http://ifile.hkedcity.net/1/001/950/public/Secondary/EI0020070012/winsteps.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2013.
- LITWIN, M. S. **How to measure survey reliability and validity**. London: Sage publications, v. 7, 1995.
- LIU, X. J. et al. Relationship between psychosocial factors and onset of multiple sclerosis. **European Neurology**, Basel, v. 62, n. 3, p.130-136, 2004.
- LOPES, J. **Adaptação transcultural e validação da escala de impacto de esclerose múltipla para a língua portuguesa**. 2007. 85fls. Dissertação (Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2007.

LOPES, J.; KAIMEN-MACIEL, D. R.; MATSUO, T. Adaptação transcultural e validação da escala de impacto de esclerose múltipla. **Revista de Neurociências**, São Paulo, v. 19, n. 3, p. 433-440, 2011.

LOPES, K. N. et al. Limitação funcional, fadiga e qualidade de vida na forma progressiva primária da esclerose múltipla. **Revista Neurociências**, São Paulo, v. 18, n. 1, p. 13-7, mar. 2010.

LUBLIN, F. D.; REINGOLD, S. C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of international survey. **Neurology**, New York, v. 46, n. 4, p. 907-911, Apr. 1996.

LUCCHINETTI, C. et al Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. **Annals of Neurology**, Boston, v. 47, n. 6, p.707-717, June 2000.

LUIZ, R. R. et al. Assessment of agreement of a quantitative variable: a new graphical approach. **Journal of Clinical Epidemiology**, Oxford, v. 56, n. 10, p. 963-967, Oct. 2003.

MaCALLISTER, W. S.; KRUPP, L. B. Multiple sclerosis – related fatigue. **Physical and Medicine Rehabilitation Clinics of North America**, Philadelphia, v. 16, n. 2, p. 483-502, May 2005.

MAHAD, D. J.; TRAPP, B. D.; RANSOHOFF, R. M. Tissue pathology of multiple sclerosis. In: ANTEL, J.; BIRNBAUN, G.; HARTUNG, H.P.; VICENT, A. (Ed.). **Clinical Neuroimmunology**. 2nd ed. New York, Oxford, 2008, p.173-183.

MAHER, C. G.; LATIMER, J.; COSTA, L. O. P. The relevance of cross-cultural adaptation and clinimetrics for physical therapy instruments. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos, v. 11, n. 4, p. 245-252, jul./aug. 2007.

MANZI-OLIVEIRA, A. B. Adaptação transcultural de instrumentos de avaliação psicológica: levantamento dos estudos realizados no Brasil de 2000 a 2010. **Psico-USF**, Bragança Paulista, v. 16, n. 3, p. 367-381, 2011.

MARAI, I.; ANDRICH, D. Effects of varying magnitude and patterns of response dependence in the unidimensional Rasch model. **Journal of Applied Measurement**, v. 9, n. 2, p.105-124, 2008.

MARANGONI, B. E. **Adaptação transcultural e validação da the 12 item – Multiple Sclerosis Walking Scale para a população brasileira**. 2012. 98fls. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, 2012.

MARRIE, R .N. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. **Lancet Neurology**, v. 3, n. 12, p. 709-718, Dec. 2004.

MARRIE, R. A. et al. Association of fatigue and brain atrophy in multiple sclerosis. **Journal of the Neurological Sciences**, Amesterdam, v. 228, n. 2, p.161-166, Feb. 2005a.

MARRIE, R. A. et al. Validation of the NARCOMS Registry: fatigue assessment. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 11, n. 5, p. 583-584, Oct. 2005b.

MARTINS, G. A. Sobre confiabilidade e validade. **Revista Brasileira de Gestão de Negócios**, São Paulo, v. 8, n. 20, p. 1-12, 2006.

McDONALD, W. I. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. **Annals of Neurology**, Boston, v. 50, n. 1, p.121-127, July 2001.

McHORNEY, C. A.; WARE, J. E.; RACZEK, A. E. The MOS 36- Item short-form health survey (SF-36): II. psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. **Medical Care**, Philadelphia, v. 31, n. 3, p. 247-263, Mar. 1993.

MCNAIR, D. M.; LORR, M.; DROPPLEMAN, L. F. **Profile of Mood States (POMS)**. San Diego (CA): Educational and Industrial Testing Service, 1992.

MEADS, D. M. et al. The development and validation of the unidimensional fatigue impact scale (U-FIS). **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 15, n. 10, p. 1228-1238, Oct. 2009.

MEIER, D. S. et al. "Seasonal prevalence of MS disease activity." **Neurology**, New York, v. 75, n. 9, p. 799-806, Aug. 2010.

MEISER, T. Rasch models for longitudinal data. In: VON DAVIER, M.; CARSTENSEN, C. H. **Multivariate and mixture distribution Rasch models**. New York: Springer Science, 2007. p.191-200.

MENDES, A.; SÁ, M. J. Classical immunomodulatory therapy in multiple sclerosis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 69, n. 3, p. 536-543, June 2011.

MENDES, M. F. Depressão na esclerose múltipla forma remitente-recorrente. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 61, n. 3-A, p. 591-595, 2003.

MENDES, M. F. et al. Fadiga na forma remitente recorrente da esclerose múltipla. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 58, n. 2-B, p. 471-5, Jun. 2000.

MENDES, M. F. Tratamento dos sintomas da esclerose múltipla. IN: MACHADO, S. et al. **Recomendações esclerose múltipla**. São Paulo: Omnifarma, 2012. p. 63-90.

MENDES MF, BALSIMELLI S, STANGEHAUS G, TILBERY CP. Validação de escala de determinação funcional da qualidade de vida na esclerose múltipla para a língua portuguesa. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v.62, n.1, p.108-113, 2004.

MENDES, M. F.; TILBERY, C. P.; FELIPE, E. Fadiga e esclerose múltipla. Estudo preliminar de 15 casos através de escalas de auto-avaliação. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 58, n. 2-B, p. 467-470, Jun. 2000.

MENON, S. et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, London, 2013. Disponível em:

<http://jnnp.bmj.com/content/early/2013/06/05/jnnp-2013-304951.full.pdf+html>. Acesso em: 22 jul. 2013.

MERKELBACH, S. et al. Cardiovascular autonomic dysregulation and fatigue in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 7, n. 5, p. 320-326, Oct. 2001.

METZ, I. et al. Pathology of immune reconstitution inflammatory syndrome in multiple sclerosis with natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. **Acta Neuropathologica**, Berlin, v. 123, n. 2, p. 235-245, Feb. 2012.

MILANESE, C. et al., Azathioprine and interferon beta-1b treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, London, v. 70, n. 2, p. 413-414, Mar. 2001.

MILLER, D. H.; LEARY, S. M. Primary progressive multiple sclerosis. **Lancet Neurology**, London, v. 6, n. 10, p. 903-912, Oct. 2007.

MILLER, J. R. Esclerose múltipla. In: ROWLAND, L. P. **Tratado de neurologia**, 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 670-686.

MILLS, R. J. et al. Development of a patient reported outcome scale for fatigue in multiple sclerosis: the neurological fatigue index (NFI-MS). **Health and Quality of Life Outcomes**, London, v. 8, n. 22, Feb. 2010a.

MILLS, R. J. et al. Perceived changes and minimum clinically important difference of the Neurological Fatigue Index for multiple sclerosis (NFI-MS). **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 19, n. 4, p. 502-505, Apr. 2013.

MILLS, R. J. et al. Rasch analysis of the fatigue severity scale in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 15, n.1, p. 81-87, Sept. 2009.

MILLS, R. J. et al. Rasch analysis of the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) in multiple sclerosis. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, London, v. 81, n. 9, p.1049-1051, Sept. 2010b.

MILLS, R. J.; YOUNG, C. A. A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. **QJM: Montly Journal of the Association of Physicians**, Oxford, v. 101, n. 1, p. 49-60, Jan. 2008.

MILLS, R. J.; YOUNG, C. A. The relationship between fatigue and other clinical features of multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, Houdmills, v. 17, n. 5, p. 604-612, May 2011.

MILO R.; KAHANA E. Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment. **Autoimmunity Reviews**, v. 9, n. 5, p. 387-394, Mar. 2010.

MISIOLEK, M. et al. Sleep apnea syndrome and snoring in patients with hypothyroidism with relation to overweight. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 58, Suppl 1, p. 77-85, Mar. 2007.

MOKKINK, L. et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related

patient-reported outcomes. **Journal of Clinical Epidemiology**, Oxford, v. 63, n. 7, p. 737-745, Mar. 2010.

MORALES, L. S. et al. Item and Scale Differential Functioning of the mini-mental state exam assessed using the differential item and test functioning (DFIT) Framework. **Medical Care**, Philadelphia, v. 44, n. 11, p.143-151, Nov. 2006. Suplemento 3.

MORALES, R. R. et al. Qualidade de vida em portadores de esclerose múltipla. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 65, n. 2B, p. 454-460, jun. 2007.

MOREIRA, E. D. J. **Método de avaliação de entrevistadores**: formulário de avaliação de entrevistador. Salvador: Fundação Oswaldo Cruz; 2000.

MOREIRA, M. A. et al. The BCTRIMS expanded consensus on treatment of multiple sclerosis: II. The evidences for the use of glucocorticoids and immunomodulatory treatments. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 60, n. 3-B, p. 875-80, Sep. 2002.

MOREIRA, N. C. V. et al. Restless leg syndrome, sleep quality and fatigue in multiple sclerosis patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 41, n. 10, p. 932-937, 2008.

MORGANTE, F. et al. Is central fatigue in multiple sclerosis a disorder of movement preparation? **Journal of Neurology**, Berlin, v. 258, p. 263-272, Feb. 2011.

MOTL, R. W.; MCAULEY, E. Longitudinal analysis of physical activity and symptoms as predictors of change in functional limitations and disability in multiple sclerosis. **Rehabilitation Psychology**, New York, v. 54, n. 2, p. 204-210, May. 2009.

MOWRY, E. M. Natural history of multiple sclerosis: early prognostic factors. **Neurologic Clinics**, Philadelphia, v. 29, n. 2, p. 279-292, May 2011.

MULTIPLE SCLEROSIS COUNCIL FOR CLINICAL PRACTICE GUIDELINES. **Fatigue and multiple sclerosis**: evidenced-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America, 1998

NATAF, S. Neuroinflammation responses and neurodegeneration in multiple sclerosis. **Revue Neurologique**, Paris, v. 165, n. 12, p.1023-1028, Dec. 2009.

NAVIKAS, V.; LINK, H. Review: cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. **Journal of Neuroscience Research**, New York, v. 45, n. 4, p. 322-333, Aug. 1996.

NEILL, J.; BELAN, I.; RIED, K. Effectiveness of non-pharmacological interventions for fatigue in adults with multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, or systemic lupus erythematosus: a systematic review. **Journal of Advanced Nursing**, Oxford, v. 56, n. 6, p. 617-635, Dec. 2006.

NEILLEY, L. K. et al. Side effect profile of interferon beta-1b in MS: results of an open label trial. **Neurology**, New York, v. 46, n. 2, p. 552-554, Feb.1996.

- NIEPEL, G. et al. Association of a deficit of arousal with fatigue in multiple sclerosis: effect of modafinil. **Neuropharmacology**, Oxford, v. 64, p. 380-388, Jan. 2013.
- NIEPEL, G. et al. Deep gray matter and fatigue in MS: a T1 relaxation time study. **Journal of Neurology**, Berlin, v. 253, n. 7, p. 896-902, July 2006.
- NOGUEIRA, L. A. C. et al. The effect of functional limitations and fatigue on the quality of life in people with multiple sclerosis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 67, n. 3-B, p. 812-817, set. 2009.
- NOONAN, V. K. et al. Measuring fatigue in persons with multiple sclerosis: creating a crosswalk between the Modified Fatigue Impact Scale and the PROMIS Fatigue Short Form. **Quality of Life Research**, Oxford, v. 21, n. 7, p. 1123-1133, Sept. 2012.
- NOORT, J. M. V.; BAKER, D.; AMOR, S. Mechanisms in the development of multiple sclerosis lesions: reconciling autoimmune and neurodegenerative factors. **CNS & Quality of Life Research**, Oxford, v. 11, n. 5, p. 556-569, Aug. 2012.
- NUNES, C. H. S. S.; PRIMI, R. Teoria de resposta ao item: conceitos e aplicações na psicologia e na educação. In: HUTZ, C. S.(Org.). **Avanços e polêmicas em avaliação psicológica**. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2009. p. 25-69.
- OLAZARÁN, J. et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: methods and prevalence from the GEDMA Study. **European Neurology**, Basel, v. 61, n. 2, p. 87-93, 2009.
- OLIVAL, G. S. et al. Clinical predictors of response to immunomodulators for multiple sclerosis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 70, n. 1, p.12-16, jan. 2012.
- OLSSON, M.; LEXELL, J.; SODERBERG, S. J. The meaning of fatigue for women with multiple sclerosis. **Journal of Advanced Nursing**, Oxford, v. 49, n. 1, p. 7-15, Jan. 2005.
- PALLANT, J. F.; TENNANT, A. An introduction to the Rasch measurement model: an example using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). **The British Journal of Clinical Psychology**, Letchworth Herts, v. 46, pt.1, p.1-18, Mar. 2007.
- PARDINI, M. et al. Frontal networks play a role in fatigue perception in multiple sclerosis. **Behavioral Neuroscience**, Washington, v. 124, n. 3, p. 329-336, June 2010.
- PARDINI, M.; BONZANO, L.; ROCCATAGLIATA, L.; MANCARDI, G.L.; BOVE, M. The fatigue-motor performance paradox in multiple sclerosis. **Scientific Reports**, v.3, 2013.
- PROVINCIALI L, CERAVOLO MG, BARTOLINI M, LOGULLO F, DANNI M. A multidimensional assessment of multiple sclerosis: relationships between disability domains. **Acta Neurologica Scandinavica**, v.100, n.3, p.156-62, Sep 1999.
- PASQUALI, L. **Instrumentos psicológicos**: manual prático de elaboração. Brasília: LabPAM/ IABAPP, 1999.

PASQUALI, L. Normatização dos testes. In: ___. **Psicometria: Teoria dos testes na psicologia e na educação**. Petrópolis: Vozes, 2003. p. 226-60.

PASQUALI, L. Psicometria. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 43, p. 992-999, 2009.

PASQUALI, L. **Psicometria: teoria dos testes na psicologia e educação**. Petrópolis: Vozes, 2004.

PASQUALI, L. TRI - **Teoria de resposta ao item**. Teoria, procedimentos e aplicações. Brasília: LabPAM/ UNB, 2007.

PASQUALI, L.; PRIMI, R. Fundamentos da Teoria da Resposta ao Item – TRI. **Avaliação Psicológica**, Porto Alegre, v. 2, n. 2, p. 99-110, 2003.

PATRICK, E.; CHRISTODOLOU, P. E.; KRUPP, L. B. Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v.15, n. 2, p. 258-261, Feb. 2009.

PAUL, R. H. et al. Cognitive and physical fatigue in multiple sclerosis: relations between self-report and objective performance. **Applied Neuropsychology**, v. 5, n. 3, p.143-148, 1998.

PAVAN, K. et al . Avaliação da fatigabilidade em pacientes com esclerose múltipla através do dinamômetro manual. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 64, n. 2-A, jun. 2006.

PAVAN, K. et al. Esclerose múltipla. adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 65, n. 3-A, p. 669-673, set. 2007.

PELEGRINO, F. M. **Adaptação transcultural e validação do instrumento duke anticoagulation satisfaction scale (DASS): versão para brasileiros em uso de anticoagulação oral**. 2009. 122fls. Dissertação (Mestrado). Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

PELLICANO, C. et al. Relationship of cortical atrophy to fatigue in patients with multiple sclerosis. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 67, n. 4, p. 447-453, Apr. 2010.

PENNER, I. K. et al. The fatigue scale for motor and cognitive functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v.15, n.12, p.1509-1517, Dec. 2009.

PENNER, I. K.; CALABRESE, P. Managing fatigue: clinical correlates, assessment procedures and therapeutic strategies. **International MS Journal**, Worthing, v. 17, n. 1, p. 28-34, Jan. 2010.

PICKIN, M.; COOPER, C. L.; CHATER, T. The multiple sclerosis risk sharing scheme 7. Monitoring study: early results and lessons for the future. **BMC Neurology**, London, v. 9, p.1, jan. 2009.

PILATTI, L. A.; PEDROSO, B.; GUTIERREZ, G. L. Propriedades psicométricas de instrumentos de avaliação: um debate necessário. **Revista Brasileira de Ensino, Ciência e Tecnologia**, v. 3, n. 1, p. 81-91, Jan./Abr. 2010.

PITTION-VOUYOVITCH, S. et al. Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life. **Journal of the Neurological Sciences**, Amsterdam, v. 243, n. 1-2, p. 39-45, Apr. 2006.

POLMAN, C. H. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the 'McDonald Criteria'. **Annals of Neurology**, Boston, v. 58, n. 6, p. 840-846, Dec. 2005.

POLMAN, C. H. et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. **Annals of Neurology**, Boston, 69, n. 2, p. 292-302, Feb. 2011.

PORTNEY, L. **Foundations of clinical research: application to practice**. 2nd. New Jersey: Prentice-Hall, 2000.

POSER, C. M. Multiple sclerosis, observations and reflections – a personal memoir. **Journal of the Neurological Sciences**, Amsterdam, v.107, n. 2, p.127-40, Feb. 1991.

PUTZKI, N. et al. Prevalence and severity of multiple sclerosis associated fatigue in treated and untreated patients. **European Neurology**, Basel, v. 59, n. 3/4, p.136-142, 2008.

RAMAGOPALAN, S. V. et al. Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations from interracial matings. **Neurology**, New York, v. 73, n.8, p. 602-605, Aug. 2009.

RAMAGOPALAN, S. V.; DYMENT, D. A.; EBERS, G. C. Genetic epidemiology: the use of old and new tools for multiple sclerosis. **Trends in Neurosciences**, Cambridge v. 31, n.12, p. 645-652, Dec. 2008.

RASCH, G. **Probabilistic models for some intelligence and attainment tests**. Chicago: University of Chicago Press, 1960.

RASCH, G. **Probabilistic models for some intelligence and attainment tests**. Chicago: University of Chicago, 1980.

RAYMUNDO, V. P. Construção e validação de instrumentos: um desafio para a psicolinguística. **Letras de Hoje**, v. 44, n. 3, p. 86-93, jul./set. 2009.

REICHENHEIM, M. E.; MORAES C. L. Operacionalização de adaptação transcultural de instrumentos de aferição usados na epidemiologia. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, p. 665-673, 2007.

REJDAK, K.; JACKSON, S.; GIOVANNONI, G. Multiple sclerosis: a practical overview for clinicians. **British Medical Bulletin**, London, v. 95, p. 79-104, 2010.

REPOVIC, P.; LUBLIN, F. D. Treatment of multiple sclerosis exacerbations. **Neurologic Clinics**, Philadelphia, v. 29, n. 2, p.389-400, May 2011.

RIETBERG, M.; VAN WEGEN, E.; KWAKKEL, G. Measuring fatigue in patients with multiple sclerosis: Reproducibility, responsiveness and concurrent validity of three Dutch self-report questionnaires. **Disability and Rehabilitation**, London, v. 32, n. 22, p.1870-1876, 2010.

RILEY, W. T. et al. Patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) domain names and definitions revisions: Further evaluation of content validity in irt-derived item banks. **Quality of Life Research**, Oxford, v. 19, n. 9, p.1311-1321, Nov. 2010.

ROCHA, F. C.; HERRERA, L. C.; MORALES, R. R. Multiple sclerosis in Botucatu, Brazil: a population study. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 8, S41, 2002. Suplemento.

ROELCKE, U. et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. **Neurology**, New York, v. 48, n. 6, p.1566-1571, June 1997.

ROSNER, B. **Fundamentals of biostatistics**. Pacific Grove, CA: Duxbury Thomson Learning, 2000.

SÁ, M. J. Physiopathology of symptoms and signs in multiple sclerosis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 70, n. 9, p. 733-740, set. 2012.

SALCÃO, D. M. **Processo de tradução e adaptação cultural de questionários de qualidade de vida: avaliação de sua metodologia**. 1999. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo, 1999.

SAMKOFF, L. M.; GOODMAN, A. D. Symptomatic management in multiple sclerosis. **Neurologic Clinics**, Philadelphia, v. 29, n. 2, p. 449-463, May. 2011.

SANJUÁS, B. C. Measuring quality of life: generic or specific questionnaires?. **Archivos de Bronconeumología**, Barcelona, v. 41, n. 3, p.107-109, Mar. 2005.

SANTOS, A. L. P.; SIMÕES, A. C. Tradução e adaptação transcultural do Physical Activity Scale, de Aadahal e Jorgensen. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, São Paulo, v. 23, n. 2, p.143-153, 2009.

SAVCI, S. et al. Six-minutes walk distance as a measure of functional exercise capacity in multiple sclerosis. **Disability and Rehabilitation**, London, v. 27, n. 22, p.1365-1371, Nov. 2005.

SCALFARI, A. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. **Brain**, London, v. 133, pt. 7, p. 1914-1929, July 2010.

SCHEIDEGGER, O. et al. Corticospinal output during muscular fatigue differs in multiple sclerosis patients compared to healthy controls. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 18, n. 10, p.1500-1506, Oct. 2012.

SCHREMPF, W.; ZIEMSEN, T. Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. **Autoimmunity Reviews**, Amsterdam, v. 6, n. 7, p. 469-475, Aug. 2007.

SCHWARTZ, C. E.; COULTHARD-MORRIS, L.; ZENG, Q. Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, Chicago, v. 77, n. 2, p.165-170, Feb. 1996.

SCHWARTZ, J. E.; JANDORF, L.; KRUPP, L. B. The measurement of fatigue: a new instrument. **Journal of Psychosomatic Research**, Oxford, v. 37, n. 7, p. 753-762, Oct. 1993.

SCHWID, S. R. et al. Cognitive fatigue during a test requiring sustained attention: a pilot study. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 9, n. 5, p. 503-508, Oct. 2003.

SCHWID, S. R. et al. Fatigue in multiple sclerosis: current understanding and future directions. **Journal of Rehabilitation Research and Development**, v. 9, n. 2, p. 211-224, Mar./Apr. 2002.

SCHWID, S. R. et al. Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. **Neurology**, New York, v. 53, n. 4, p. 743-750, Sept. 1999.

SCIENTIFIC ADVISORY COMMITTEE OF THE MEDICAL OUTCOMES TRUST (SAC). **Instrument Review Criteria**, v. 3, p. 4, 1995.

SEIXAS, M. P. **Avaliação da qualidade do sono na adolescência**: implicações para saúde física e mental (Dissertação). Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2009.

SEPULCRE, J. et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 15, n. 3, p. 337-344, Mar. 2009

SHAH, A. Fatigue in Multiple Sclerosis. **Physical and Medicine Rehabilitation Clinics of North America**, Philadelphia, v. 20, p. 363-372, 2009.

SHARRACK, B.; HUGHES, R. A. The Guy's Neurological Disability Scale (GNDS): a new disability measure for multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 5, n. 5, p 223-233, Aug. 1999.

SHEEAN, G. et al. An open labeled clinical and electrophysiological study of 3,4 diaminopyridine in the treatment of fatigue in multiple sclerosis. **Brain**, London, v. 121, pt 5, p. 967-75, May 1998.

SHEEAN, G. L. et al. An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. **Brain**, London, n.120, pt. 2, p. 299-315, Feb. 1997.

SHINOHARA, R. T. et al. Predicting breakdown of the blood-brain barrier in multiple sclerosis without contrast agents. **American Journal of Neuroradiology**, Baltimore, v. 33, n. 8, p.1586-1590, Sept. 2012.

SILVA, J.; RIBEIRO-FILHO, N. P. **Avaliação e mensuração da dor**: pesquisa, teoria e prática. Ribeirão Preto: FUNPEC, 2006.

SISTO, F. F. Estudo do funcionamento diferencial dos itens para avaliar o reconhecimento de palavras. **Avaliação Psicológica**, Porto Alegre, v. 5, n. 1, p. 1-10, 2006a.

SISTO, F. F. O funcionamento diferencial dos itens. **Psico USF**, Bragança Paulista, v. 11, n. 1, p. 35-43, 2006b.

SISTO, F. F. O Funcionamento diferencial dos itens. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 42, n. 2, p. 308-316, 2008.

SKERRETT, T. N.; MOSS-MORRIS, R. Fatigue and social impairment in multiple sclerosis: the role of patients's cognitive and behavioral responses to their symptoms. **Journal of Psychosomatic Research**, Oxford, v. 61, n. 5, p. 587-593, Nov. 2006.

SMETS, E. M. A. et al. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. **Journal of Psychosomatic Research**, Oxford, v. 39, n. 3, p. 315-25, Apr. 1995.

SMITH, E. V. J. R. et al. An introduction to Rasch Measurement for Scale development and person assessment. **Journal of Nursing Measurement**, New York, v. 10, n. 3, p.189-206, 2002.

SMITH, E.V. Detecting and evaluation the impact of multidimensionality using item fit statistics and principal component analysis of residuals. **Journal of Applied Measurement**, v. 3, n. 2, p. 205-231, 2002.

SOSPEDRA, M.; MARTIN, R. Immunology of multiple sclerosis. **Annual Review of Immunology**, Palo Alto, v. 23, p. 683-747, 2005.

SOUSA, C.; PEREIRA, M. G. Morbidade psicológica e representações da doença em pacientes com esclerose múltipla: estudo de validação da "Hospital Anxiety and depression scale " (HADS). **Psicologia, Saúde e Doenças**, Lisboa, v. 9, n. 2, p. 283-298, 2008.

SPERBER, A .D. Translation and validation of study instruments for cross-cultural research. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 126, n. 1, p. 124-128, Jan. 2004.

STADELMANN C. Multiple sclerosis as a neurodegenerative disease: pathology, mechanisms and therapeutic implications. **Current Opinion in Neurology**, Philadelphia, v. 24, p. 2 24-29, June 2011.

STAPLES, M. P. et al. Shoulder-specific disability measures showed acceptable construct validity and responsiveness. **Journal of Clinical Epidemiology**, Oxford, v. 63, n. 2, p. 163-170, Feb. 2010.

STEINMAN, L. Multiple sclerosis: a two stage disease. **Nature Immunology**, New York, v. 2, n. 9, p. 762-764, Sept. 2001.

STENAGER, E.; KNUDSEN, L.; JENSEN, K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. **Acta Neurologica Scandinavica**. Copenhagen, v. 84, n. 3, p.197-200, Sept. 1991.

STONE, A. A.; SHIFFMAN, S. Capturing momentary, self-report data: a proposal for reporting guidelines. **Annals of Behavioral Medicine**, Rockville, v. 24, n. 3, p. 236-243, 2002.

STREINER, D. L.; NORMAN, G. R. **Health measurement scales**: a practical guide to development and use. 4th ed. New York: Oxford Press, 2008.

SUTTON, C.; BRERETON, C.; KEOGH, B.; MILLS, K.H.G.; LAVELLE, E.C. A crucial hpole of interleukin (IL-1) in the induction of IL-17 producing T cells that mediate autoimmune encephalomyelitis. **The Journal of Experimental Medicine**, v.203, n.7, p.1685-1691, 2006.

SZKLO, M.; NIETO, F. J. Epidemiology: beyond the basics. In: _____. **Epidemiology**. 2nd ed. USA: Jones and Bartlett Publishers, 2007. p. 313-345.

TACHIBANA, N. et al. Sleep problems in multiple sclerosis. **European Neurology**, Basel, v. 34, n. 6, p. 320-623, 1994.

TARTAGLIA, M. C.; NARAYANAN, S.; ARNOLD, D. L. Mental fatigue alters the pattern and increases the volume of cerebral activation required for a motor task in multiple sclerosis patients with fatigue. **European Journal of Neurology**, Oxford, v. 15, n. 4, p. 413-449, Apr. 2008.

TEDESCHI, G. et al. Correlation between fatigue and brain atrophy and lesion load in multiple sclerosis patients independent of disability. **Journal of the Neurological Sciences**, Amsterdam, v. 263, n. 1/2, p.15-19, Dec. 2007.

TÉLLEZ, N. et al. Does the modified fatigue impact scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 11, n. 2, p.198-202, Apr. 2005.

TÉLLEZ, N. et al. Fatigue in multiple sclerosis persists over time – a longitudinal study. **Journal of Neurology**, Berlin, v. 253, n. 11, p. 1466-1470, Nov. 2006b.

TÉLLEZ, N. et al. Fatigue in progressive multiple sclerosis is associated with low levels of dehydroepiandrosterone. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 12, n. 4, p. 487-494, Aug. 2006a.

TÉLLEZ, N. et al. The basal ganglia: a substrate for fatigue in multiple sclerosis. **Neuroradiology**, Berlin, v. 50, n. 1, p. 17-23, Jan. 2008.

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 and Rheumatism**, Atlanta, v. 57, n. 8, p.1358-1362, Dec. 2007.

TENNANT, A.; PALLANT, J. F. Unidimensionality Matters! (A Tale of Two Smiths?). **Rasch Measure Translation**, v. 20, n. 1, p.1048-1051, 2006.

TERESI, J. A. Different approaches to differential item functioning in health applications: Advantages, disadvantages and some neglected topics. **Medical Care**, Philadelphia, v. 44, n. 11, S152-170, Nov. 2006. Suplemento 3.

TERWEE, C. B. et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. **Journal of Clinical Epidemiology**, Oxford, v. 60, n. 1, p. 34-42, Jan. 2007.

TERWEE, C. et al. Rating the methodological quality in systematic reviews of studies on measurement properties: a scoring system for the COSMIN checklist. **Journal of Clinical Epidemiology**, Oxford, v. 21, n. 4, p. 651-657, May 2012.

THOMPSON, D. R.; MEADOWS, K. A.; LEWIN, R. J. P. Measuring quality of life in patients with coronary heart disease. **European Heart Journal**, London, v. 19, n. 5, p.693-695, May 1998.

TIDERMARK, J. et al. Responsiveness of the EuroQoL (EQ 5-D) and the SF-36 in elderly patients with displaced femoral neck fractures. **Quality of Life Research**, Oxford, v. 12, n. 8, p. 1069-1069, Dec. 2003.

TODD, G.; TAYLOR, J. L.; GADEVIA, S. C. Measurement of voluntary activation of fresh and fatigued human muscles using transcranial magnetic stimulation. **Journal of Physiology**, London. v. 551, pt 2, p. 6616-6671, Sept. 2003.

TOMASEVIC, L. et al. Cortico-muscular coherence as an index of fatigue in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 19, n. 3, p. 334-343. Mar. 2012.

TREMLETT, H.; ZHAO, Y. DEVONSHIRE, V. Natural history comparisons of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities. **Journal of Neurology**, Berlin, v. 256, n. 3, p. 374-381, Mar. 2009.

TROJAN, D. A. et al. Fatigue in multiple sclerosis: association with disease-related, behavioural and psychosocial factors. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 13, n. 8, p. 985-995, Oct. 2007.

TROJANO, M. et al. Real-life impact of early interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. **Annals of Neurology**, Boston, v. 66, n. 4, p.513-520, Oct. 2009.

TSANG, B.K.; MaCDONELL, R. Multiple sclerosis – diagnosis, management and prognosis. **Australian Family Physician**, v.40, n.12, p.948-55, Dec. 2011.

URBINA, S. **Fundamentos de testagem psicológica**. Porto Alegre: Artmed, 2007.

US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Draft guidance for industry on patient reported outcome measures: use in medicinal product development to support labeling claims (Docket 2006D-0044). **Federal Register**, Washington, v. 71, p. 5862-5863, 2006.

VAN DER LINDEN, W.; HAMBLETON R. K. **Handbook of modern Item response theory**. New York: Springer-Veerlag, 1997.

VEAUTHIER, C.; BLAU, A.; PAUL, F. Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v.19, n. 3, p. 372-373, Mar. 2013.

VENDRAMINI, C. M. M. Aplicação da teoria de resposta ao Item na avaliação educacional. In: Primi, R. (Org.). **Temas em avaliação psicológica**. Campinas: Instituto Brasileiro de Avaliação Psicológica, 2002. p. 116-127.

VERCOULEN, J. H. M. M. et al. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis: a multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 53, n. 7, p. 642-649, July 1996.

VUCIC, S.; BURKE, D.; KIERNAN, M. C. Fatigue in multiple sclerosis: Mechanisms and management. **Clinical Neurophysiology**, Limerick, v. 121, n. 6, p. 809-817, Jun. 2010.

WANG, Y.; BYERS, K. L.; VELOZO, C. A. Rasch analysis of minimum data set mandated in skilled nursing facilities. **Journal of Rehabilitation Research and Development**, Washington, v. 45, n. 9, p.1385-1400, 2008.

WARE, J. E. J. R. SF-36 health survey update. **Spine**, Philadelphia, v. 25, n. 24, p. 3130-3139, 2000.

WARE, J. E. J. R.; SHERBOURNE, C. D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. **Medical Care**, Philadelphia, v. 30, n. 6, p. 473-483, June 1992.

WARE, J. E.; KOSINSKI, M.; KELLER, S. D. **SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual**. Boston (MA): The Health Institute. London: New England Medical Center, 1994.

WEEKS, A.; SWERISSEN, H.; BELFRAGE, J. Issues, challenges, and solutions in translating study instruments. **Evaluation Review**, Beverly Hills, v. 31, p. 153-165, Apr. 2007.

WEINSHENKER, B. G. et al. A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. **Neurology**, New York, v. 42, n. 8, p.1468-1471, Aug. 1992.

WHITEHEAD, L. The measurement of fatigue in chronic illness: a systematic review of unidimensional and multidimensional fatigue measures. **Journal of Pain Symptom Management**, v. 37, n. 1, p. 107-128, Jan. 2009.

WOOD, B, et al. Prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue overtime in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, Houndmills, v. 19, n. 2, p. 217-224, 2013.

WOOTLA, B.; ERIGUCHI, M.; RODRIGUEZ, M. Is multiple sclerosis and autoimmune disease? **Autoimmune Diseases**, 2012. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/ad/2012/969657/>. Acesso em: 10 jun. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Neurological Disorders: Public Health Challenges**, 2006.

WRIGHT, B. D.; STONE, M. H. **The measurement model best test design**: Rasch Measurement. Chicago: Mesa Press, 1999.

WU, G. F.; ALVAREZ, E. The immunopathophysiology of multiple sclerosis. **Neurologic Clinics**, Philadelphia, v. 29, n. 2, p. 257-278, May 2011.

YALDIZLI, O.; PENNER, I.K.; FRONTZEK, K.; NAEGELIN, Y.; AMANN, M.; PAPADOPOULOU, A.; SPRENGER, T.; KUHLE, J.; CALABRESE, P.; RADÜ, E.W.; KAPPOS, L.; GASS, A. The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. **Multiple Sclerosis**, Aug 2013

ZANNI, K. P.; MATSUKURA, T. S.; MAIA FILHO, H. S. Adaptação transcultural para o Português Brasileiro do Instrumento The Epilepsy Beliefs and Attitudes Scale (EBAS) – Adult Version. **Journal of Epilepsy and Clinic Neurophysiology**, Porto Alegre, v. 15, n. 4, p.152-164, 2009.

ZHANG, Y. MRI texture analysis in multiple sclerosis. 2012, Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/ijbi/2012/762804/>>. Acesso em: 10 jun. 2013.

ZIGMOND, A. S.; SNAITH RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, Copenhagen, v. 67, n. 6, p. 361-70, June 1983.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(Fase de adaptação transcultural)

Titulo da pesquisa:

“Adaptação transcultural e validação do Neurological Fatigue Index – Multiple Sclerosis (NFI-MS) para a língua portuguesa (Brasil)”

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) a participar da pesquisa **“Adaptação transcultural e validação do Índice Neurológico de Fadiga na Esclerose Múltipla (NFI-MS) para a língua portuguesa (Brasil)”**, realizada no ambulatório de neurologia do hospital de clínicas da Universidade Estadual de Londrina. O objetivo da pesquisa é traduzir e preparar o questionário NFI-MS para avaliar a fadiga de pacientes brasileiros com esclerose múltipla. A pesquisa será realizada em duas fases: adaptação transcultural e validação do NFI-MS. Você está sendo convidado a participar da fase de adaptação transcultural cujo propósito é tornar mais compreensível as perguntas do NFI-MS. Sua participação é muito importante e ela se daria da seguinte forma: Hoje um médico neurologista avaliará você questionando sobre sua saúde e realizará um exame físico. Em seguida, você responderá o questionário NFI-MS que possui perguntas sobre fadiga (cansaço) sendo aplicadas por um entrevistador treinado que também questionará se você considera fácil compreender todas as perguntas. Tudo é feito uma única vez, não necessitando retornos.

Gostaríamos de esclarecer que sua participação é totalmente voluntária e você pode se recusar a participar, ou mesmo desistir, a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Informamos ainda que as informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa sendo tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, preservando sua identidade. Os resultados obtidos com as respostas serão apresentados tanto aos participantes quanto à comunidade científica, com sigilo absoluto sobre a identificação dos participantes.

Os benefícios esperados são que o NFI-MS possa ser utilizado por profissionais de saúde brasileiros para avaliar o sintoma fadiga, trocar informações com outros países que o utilizam e, indiretamente, melhorar o diagnóstico deste sintoma e até possibilitar novos estudos para melhorar o tratamento da fadiga.

Informamos que o(a) senhor(a) não pagará nem será remunerado por sua participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa serão ressarcidas, quando devidas e decorrentes especificamente de sua participação na pesquisa.

Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos pode nos contactar (Pesquisador responsável: **Josiane Lopes. Av.: Inglaterra, 155, jardim Igapó, Cep-86046-000 – Londrina/PR, telefone (43)9951-8157, e-mail: josianelopes@yahoo.com.br**), ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, na Avenida Robert Kock, nº 60, ou no telefone 33712490. Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida, assinada e entregue a você.

Londrina, ____ de _____ de 20__.

Josiane Lopes (Pesquisador responsável)
 RG:6.797.498-0 (SSP/BR)

 _____ (nome por extenso do sujeito de pesquisa), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): _____

Data: _____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
(Fase da análise psicométrica do NFI-MS/BR - reprodutibilidade)

Titulo da pesquisa:
“Adaptação transcultural e validação do Neurological Fatigue Index – Multiple Sclerosis (NFI-MS) para a língua portuguesa (Brasil)”

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo(a) a participar da pesquisa **“Adaptação transcultural e validação do Índice Neurológico de Fadiga na Esclerose Múltipla (NFI-MS) para a língua portuguesa (Brasil)”**, realizada no ambulatório de neurologia do hospital de clínicas da Universidade Estadual de Londrina. O objetivo da pesquisa é traduzir e preparar o questionário NFI-MS para avaliar a fadiga de pacientes brasileiros com esclerose múltipla. A pesquisa será realizada em duas fases: adaptação transcultural e validação do NFI-MS. Você está sendo convidado a participar da fase de validação do NFI-MS cujo propósito é avaliar se as respostas do paciente são alteradas quando o NFI-MS é aplicado por entrevistadores diferentes. A sua participação é muito importante e ela se daria da seguinte forma: Hoje um médico neurologista avaliará você questionando sobre sua saúde e realizará um exame físico. Serão agendadas para o dia seguinte duas entrevistas por telefone: um entrevistador treinado ligará e te fará algumas perguntas sobre cansaço. Após uma hora, outro entrevistador, também treinado, ligará e fará as mesmas perguntas. Após uma semana um dos entrevistadores ligará novamente e fará as mesmas perguntas sobre cansaço. Todas as perguntas devem ser respondidas de acordo com o que você estiver sentindo, não se preocupe se você responder diferente. As ligações serão realizadas no número de telefone e horário mais conveniente para você.

Gostaríamos de esclarecer que sua participação é totalmente voluntária e você pode se recusar a participar, ou mesmo desistir, a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Informamos ainda que as informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa sendo tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade. Os resultados obtidos com as respostas serão apresentados tanto aos participantes quanto à comunidade científica com sigilo absoluto sobre a identificação dos participantes.

Os benefícios esperados são que o NFI-MS possa ser utilizado por profissionais de saúde brasileiros para avaliar o sintoma fadiga, trocar informações com outros países que o utilizam e, indiretamente, melhorar o diagnóstico deste sintoma e até possibilitar novos estudos para melhorar o tratamento da fadiga.

Informamos que o(a) senhor(a) não pagará nem será remunerado por sua participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa serão ressarcidas, quando devidas e decorrentes especificamente de sua participação na pesquisa.

Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos pode nos contactar (**Pesquisador responsável: Josiane Lopes. Av.: Inglaterra, 155, jardim Igapó, Cep-86046-000 – Londrina/PR, telefone (43)9951-8157, e-mail: josianelopes@yahoo.com.br**), ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, na Avenida Robert Kock, nº 60, ou no telefone 33712490. Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida, assinada e entregue a você.

Londrina, ____ de _____ de 20__.

Josiane Lopes (Pesquisador responsável)
RG:6.797.498-0 (SSP/BR)

_____ (nome por extenso do sujeito de pesquisa), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): _____

Data: _____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(Fase da análise psicométrica do NFI-MS/BR – validade, sensibilidade, responsividade)

Titulo da pesquisa:

“Adaptação transcultural e validação do Neurological Fatigue Index – Multiple Sclerosis (NFI-MS) para a língua portuguesa (Brasil)”

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo(a) a participar da pesquisa **“Adaptação transcultural e validação do Índice Neurológico de Fadiga na Esclerose Múltipla (NFI-MS) para a língua portuguesa (Brasil)”**, realizada no ambulatório de neurologia do hospital de clínicas da Universidade Estadual de Londrina. O objetivo da pesquisa é traduzir e preparar o questionário NFI-MS para avaliar a fadiga de pacientes brasileiros com esclerose múltipla. A pesquisa será realizada em duas fases: adaptação transcultural e validação do NFI-MS. Você está sendo convidado a participar da fase de validação do NFI-MS cujo propósito é avaliar se o NFI-MS realmente avalia a fadiga em pacientes com esclerose múltipla. A sua participação é muito importante e ela se dará da seguinte forma: Hoje um médico neurologista avaliará você questionando sobre sua saúde e realizará um exame físico. Em seguida um entrevistador fará perguntas sobre seu sono e qualidade de vida. Será agendada para o dia seguinte uma entrevista por telefone onde serão realizadas perguntas sobre cansaço (perguntas do NFI-MS). Durante os próximos 6 meses sempre o mesmo entrevistador telefonará para você e te fará as mesmas perguntas sobre o cansaço. Todas as perguntas devem ser respondidas de acordo com o que você estiver sentindo no momento, não se preocupe se você responder diferente. As ligações serão realizadas no número de telefone e horário mais conveniente para você, sendo sempre agendadas com antecedência.

Gostaríamos de esclarecer que sua participação é totalmente voluntária e você pode se recusar a participar, ou mesmo desistir, a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Informamos ainda que as informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa sendo tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade. Os resultados obtidos com as respostas serão apresentados tanto aos participantes quanto para a comunidade científica com sigilo absoluto sobre a identificação dos participantes.

Os benefícios esperados são que o NFI-MS possa ser utilizado por profissionais de saúde brasileiros para avaliar o sintoma fadiga, trocar informações com outros países que o utilizam e, indiretamente, melhorar o diagnóstico deste sintoma e até possibilitar novos estudos para melhorar o tratamento da fadiga.

Informamos que o(a) senhor(a) não pagará nem será remunerado por sua participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa serão ressarcidas, quando devidas e decorrentes especificamente de sua participação na pesquisa.

Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos pode nos contactar (**Pesquisador responsável: Josiane Lopes. Av.: Inglaterra, 155, jardim Igapó, Cep-86046-000 – Londrina/PR, telefone (43)9951-8157, e-mail: josianelopes@yahoo.com.br**), ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, na Avenida Robert Kock, nº 60, ou no telefone 33712490. Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida, assinada e entregue a você.

Londrina, ____ de _____ de 20__.

Josiane Lopes (Pesquisador responsável)
 RG:6.797.498-0 (SSP/BR)

 (nome por extenso do sujeito de pesquisa), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): _____

Data: _____

APÊNDICE B

Versão Final do NFI-MS/BR

Nome: _____

ÍNDICE NEUROLÓGICO DE FADIGA PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA (NFI-MS/BR)

Instruções: Para cada afirmação, responda como você tem se sentido neste último mês.

<p>1. Eu fico cansado facilmente.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>2. Às vezes sinto meu corpo fraco.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>3. Meus braços e/ou pernas podem se tornar muito pesados.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>4. Meu corpo não consegue acompanhar o que eu tenho vontade de fazer.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>5. Quanto mais tempo eu levo fazendo alguma coisa, mais difícil ela fica.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>6. Às vezes eu não tenho escolha a não ser parar o que estou fazendo.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>7. Eu fico cansado quase todos os dias.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>8. Eu me sinto fraco mesmo sem ter feito nada.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>9. Às vezes eu tenho que me concentrar muito para fazer coisas simples.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>10. É mais difícil falar quando estou cansado.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>11. Conforme o dia passa, fica mais difícil organizar e realizar minhas atividades.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>
<p>12. Esforço mental realmente exige muito de mim.</p> <p><input type="checkbox"/> Discordo totalmente <input type="checkbox"/> Discordo <input type="checkbox"/> Concordo <input type="checkbox"/> Concordo totalmente</p>

13. Eu necessito descansar durante o dia.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

14. Eu necessito dormir durante o dia.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

15. Dormir durante o dia realmente me ajuda.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

16. Eu necessito descansar para continuar minhas atividades.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

17. Eu tento fazer todas as minhas atividades durante a manhã.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

18. Quando vou fazer alguma atividade que exija muito esforço, eu tento descansar ou dormir antes.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

19. Eu sinto como se estivesse há algumas noites sem dormir.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

20. Eu bocejo muito (abro muito a boca quando estou com sono ou cansado).

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

21. Às vezes eu acordo durante à noite sem nenhum motivo.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

22. Quando eu acordo de manhã, sinto que não descansei.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

23. Frequentemente de manhã, eu não sinto vontade de levantar da cama porque estou com muito sono ou cansaço.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

APÊNDICE C

Roteiro de Entrevista por Contato Telefônico

Orientação para o entrevistador

1. Realizar a leitura deste roteiro em cada ligação a partir do momento que esteja falando com o indivíduo que será entrevistado;
2. A cada 5 perguntas, deve-se repetir as opções de resposta ou quando o indivíduo apresentar dificuldades em se lembrar das opções.
3. Realize as perguntas colocando o pronome na segunda pessoa do singular

(Início da leitura durante a entrevista por telefone)

Fala do entrevistador

Olá!

Meu nome é (fale seu nome), da equipe do Doutor Damacio Ramón Kaimen-Maciél (“Dr Ramón”). Há (falar o tempo transcorrido) conversamos no hospital de clínicas (HC), você aceitou em participar da minha pesquisa, fiz uma entrevista com você e agendei outra entrevista para hoje neste horário. Você pode falar comigo por alguns minutos?

Vou iniciar a entrevista e peço que considere como você tem se sentido desde nossa última conversa até hoje para responder as perguntas.

Como você tem se sentido neste último mês (desde nossa última entrevista até hoje)?

1. Eu fico cansado facilmente.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

2. Às vezes sinto meu corpo fraco.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

3. Meus braços e/ou pernas podem se tornar muito pesados.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

4. Meu corpo não consegue acompanhar o que eu tenho vontade de fazer.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

5. Quanto mais tempo eu levo fazendo alguma coisa, mais difícil ela fica.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

6. Às vezes eu não tenho escolha a não ser parar o que estou fazendo.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

7. Eu fico cansado quase todos os dias.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

8. Eu me sinto fraco mesmo sem ter feito nada.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

9. Às vezes eu tenho que me concentrar muito para fazer coisas simples.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

10. É mais difícil falar quando estou cansado.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

11. Conforme o dia passa, fica mais difícil organizar e realizar minhas atividades.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

12. Esforço mental realmente exige muito de mim.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

13. Eu necessito descansar durante o dia.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

14. Eu necessito dormir durante o dia.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

15. Dormir durante o dia realmente me ajuda.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

16. Eu necessito descansar para continuar minhas atividades.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

17. Eu tento fazer todas as minhas atividades durante a manhã.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

18. Quando vou fazer alguma atividade que exija muito esforço, eu tento descansar ou dormir antes.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

19. Eu sinto como se estivesse há algumas noites sem dormir.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

20. Eu bocejo muito (abro muito a boca quando estou com sono ou cansado).

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

21. Às vezes eu acordo durante à noite sem nenhum motivo.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

22. Quando eu acordo de manhã, sinto que não descansei.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

23. Frequentemente, pela manhã, eu não sinto vontade de levantar da cama porque estou com muito sono ou cansaço.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

Você gostaria de esclarecer alguma dúvida sobre a pesquisa?

(aguardar 10 segundos se não há nenhuma dúvida)

Podemos agendar a próxima entrevista, que será daqui 30 dias, e também será realizada por telefone?

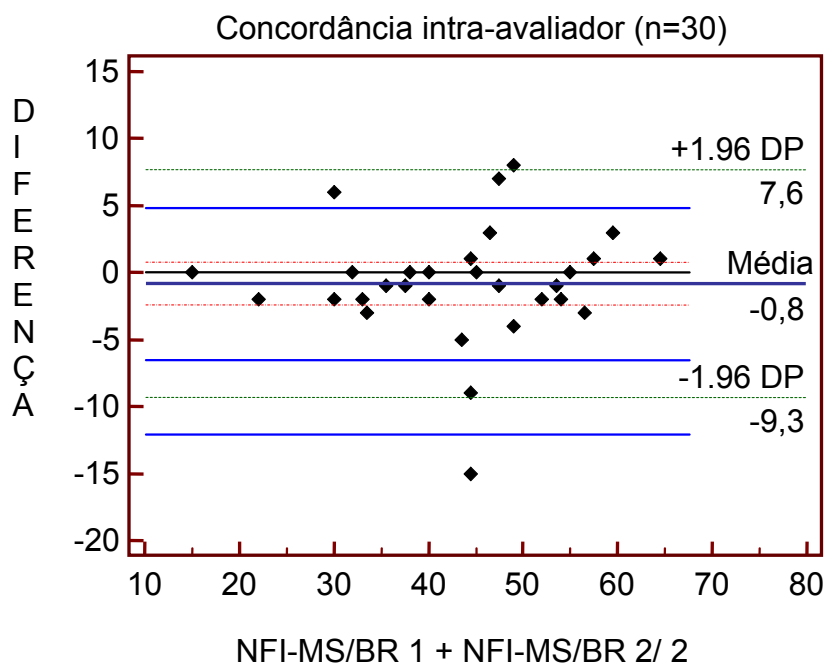
Atividade: agendamento da próxima entrevista

Muito obrigada por ter participado da entrevista de hoje e até o próximo mês!

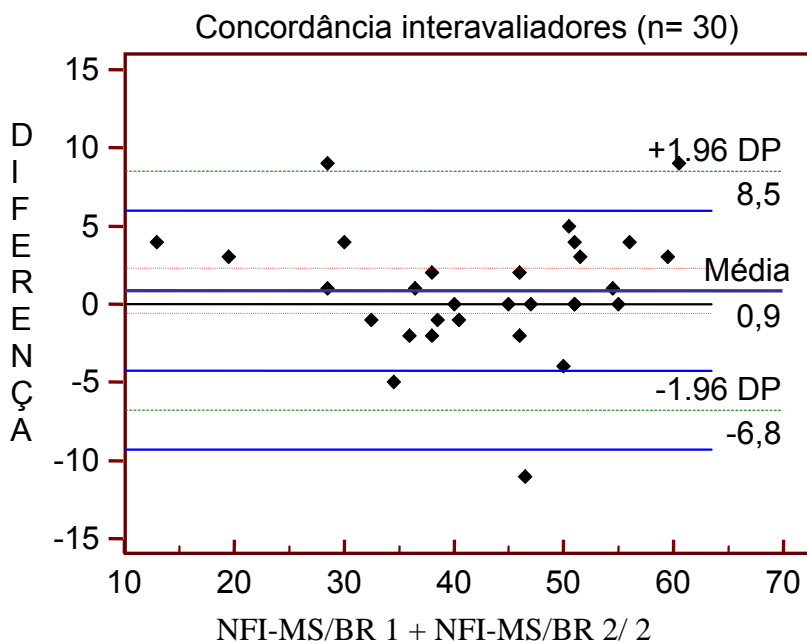
Um abraço

APÊNDICE D

Teste de Concordância de Bland-Altman



Média aritmética = -0.83 Intervalo de confiança 95% = [-2.44; 0.78]
 Desvio padrão = 4.32 Limite inferior = -9.30 [-12.09; -6.51]
 Limite superior = 7.64 [4.85; 10.43]



Média aritmética = 0.86 Intervalo de confiança 95% = [-0.59; 2.32]
 Desvio padrão = 3.91 Limite inferior = -6.79 [-9.32; -4.27]

Limite superior = 8.53 [6.00; 11.05]

ANEXOS

ANEXO A

Contato e Permissão dos Autores do NFI-MS

E-mails de contato inicial com os autores do NFI-MS

De: **Josiane Lopes** (josianelopes7@hotmail.com)

Enviada:terça-feira, 7 de setembro de 2010 21:22:42

Para: rjm@crazydiamond.co.uk

Roger J Mills

I read your article " Development of a patient reported outcome scale for fatigue in multiple sclerosis: The neurological fatigue Index (NFI-MS). Congratulations to the publication.

My name is Josiane Lopes, from Brazil, I am physiotherapist with experience on MS patients' treatment. Now, I'm working on my project from Doctorate program at University in the State of Paraná (Universidade Estadual de Londrina) and I would like to do the cross-cultural adaptation and validation of some scale to measure the fatigue to portuguese language. I've experience in validation studies.

I'm very interesting about your scale, I analyse the psychometric properties, it is adequate to its purpose. In Brazil, we have some scales adapted to portuguese language which measure Fatigue in MS, such as Fatigue Severity Scale, and the Modified Fatigue Impact Scale. Although, there is some aspects which are not considered on these scales and it was evidenced in your study.

I would like to know if there is some study of cross-cultural adaptation of the NFI-MS to Portuguese language and Brazilian culture. If not, I would like to validate the NFI-MS in my thesis, if possible, with your permission. Can you send me a copy of NFI-MS?

I would be honored to have your agreement to used it in this translation and validation.

I am looking forward to hearing from you as soon as possible.

I declare that my interest about this scale is only to expanded its use in my country and give possibility it to be used in other studies because we have few scales about MS validated in portuguese language what become difficult many researches. I have no conflict of interest with profit agencies.

Thank you very much for your attention

Josiane Lopes

De: **Roger Mills** (rjmills72@googlemail.com) em nome de **Roger Mills**
(rjm@crazydiamond.co.uk) Este remetente está na lista de contatos.

Enviada:quarta-feira, 8 de setembro de 2010 19:16:14

Para: Josiane Lopes (josianelopes7@hotmail.com)

Cc: Vikki Lane (v.e.lane@leeds.ac.uk)

Dear Josiane,

Thanks for your interest in the scale. The senior author on the NFI-MS paper has extensive experience in cross-cultural adaption of scales so I will pass your email to him; it may be that we can collaborate.

Please email Vikki Lane: v.e.lane@leeds.ac.uk to register for the scale and she will send it to you.

Regards

Roger Mills

De: **Alan Tennant** (A.Tennant@leeds.ac.uk)

Enviada: sexta-feira, 10 de setembro de 2010 10:28:15

Para: 'josianelopes7@hotmail.com' (josianelopes7@hotmail.com)

Cc: Vikki Lane (V.E.Lane@leeds.ac.uk); Roger Mills (rjm@crazydiamond.co.uk); 'Young, Carolyn' (carolyn.young@thewaltoncentre.nhs.uk)

Hello Josiane,

Your request to adapt the NFI-MS into Brazilian Portuguese has been passed on to me, as we are responsible for the administration and adaptations of all the scales hosted within our Psychometric Laboratory.

We would be happy for you to adapt the scale, given you follow the guidelines in the article attached. The conditions upon which this can be undertaken are that the scale will be made available free for use by all not-for-profit and public health agencies, and that the copyright of the adapted scale will remain with the University of Leeds. Furthermore we will require you to send a copy of the adapted version to us on completion of your work. The scale cannot be used by pharmaceutical companies without a formal licence

I will ask my PA to send you the registration forms for the English version, which you need to return to us, along with an email saying you are happy with the conditions we have set out above.

Kind regards

Alan

Alan Tennant BA, PhD.,
Professor of Rehabilitation Studies,
Faculty of Medicine and Health,
The University of Leeds,
D Floor, Martin Wing,
The General Infirmary at Leeds.
Gt. George Street, Leeds.
LS1 3EX
Phone: #44 (0) 113 392 2615
Fax: #44 (0) 113 392 2559

email: a.tennant@leeds.ac.uk
<http://www.leeds.ac.uk/medicine/rehabmed/psychometric/>

From: Josiane Lopes [mailto:josianelopes7@hotmail.com]
Sent: 11 September 2010 15:05
To: Vikki Lane
Subject: Register for NFI-MS

Hello Vikki Lane

I completed the documents that you sent me. I wait for the NFI-MS scale and scoring.
Thank you for your attention

Josiane Lopes

De: **Vikki Lane** (V.E.Lane@leeds.ac.uk) Este remetente está na lista de contatos.
Enviada:segunda-feira, 13 de setembro de 2010 07:59:43
Para: 'Josiane Lopes' (josianelopes7@hotmail.com)
Dear Josiane

Thank you for your completed forms, here is the NFI-MS scale and scoring.

Kind regards

Vikki

Vikki Lane

Academic Department of Rehabilitation Medicine
Faculty of Medicine & Health
The University of Leeds
D Floor, Martin Wing
Old A&E Drive
Leeds General Infirmary
Leeds, UK
LS1 3EX

Phone: +44 [0]113 392 2534
Fax: +44 [0]113 392 2559
Email: v.e.lane@leeds.ac.uk
Web: <http://www.leeds.ac.uk/medicine/rehabmed/psychometric/>

Registro do Projeto do Estudo na Universidade de Leeds

NFI-MS

User Profile (Please type or print clearly)

Please complete and return this form to NFI-MS Administrative Manager, The University of Leeds, Academic Department of Rehabilitation Medicine, D Floor, Martin Wing, Leeds General Infirmary, Leeds, England, LS1 3EX. Fax: 0113 3922559. Email: V.E.Lane@leeds.ac.uk

Principal Investigators/Project Directors Name: Josiane Lopes		
Organisation/Department: Universidade Estadual de Londrina (UEL)/ Departamento de Neurology		
Street Address: Avenida Inglaterra, 155 Jardim Igapó		
City: Londrina	County/State: Parana	Postcode/Zip:86046-000
Country: Brazil	E-mail:josianelopes7@hotmail.com	
Telephone: 0XX 43 9951-8157	Fax: 0 XX 43 33431903	

<u>Organisation Type</u>			
Indicate by placing a 'X' in the box next to the category that best describes the type or primary purpose of your organisation			
<input type="checkbox"/>	Primary Care Group	<input type="checkbox"/>	NHS Hospital Trust
<input type="checkbox"/>	Insurance Company/Health Plan	<input checked="" type="checkbox"/>	University/College
<input type="checkbox"/>	Charity	<input type="checkbox"/>	Pharmaceutical Company
<input type="checkbox"/>	Government Agency	<input type="checkbox"/>	Other NHS
<input type="checkbox"/>	Other: _____		

If you propose to use the NFI-MS as a Clinical Screening Tool Only (IE. Not for research purposes) please tick this box and ignore the remaining questions	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------

<p>Briefly describe the project(s) for which you plan to use the NFI-MS (indicate aims, design and key sample characteristics):</p> <p>Several scales that measure fatigue have been developed the cross-cultural adaptation and validation into Brazilian Portuguese language although some aspects suggest that they do not satisfy modern standards of outcome measurement. The aim of this project is a cross-cultural adaptation and validation of the Neurological Fatigue Index in Multiple Sclerosis (NFI-MS) into Brazilian Portuguese language. The cross-cultural adaptation process will follow the guideline cited by Beaton et al (2000) composed by 6 stages: Stage 1 (initial translation), Stage 2 (Synthesis of the translations), Stage 3 (Back translation), Stage 4 (Analyse by expert committee), Stage 5 (Test of the prefinal version with 40 MS patients with the same characteristics of the group it will be submitted to validation process), and Stage 6 (Submission of documentation to the developers for appraisal of the adaptation process). On validation process it will be administered a protocol of questionnaires on a sample composed by stable patients with clinically definite MS identified from research databases in one center in Brazil (Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Parana, Brazil) and healthy individuals as controls (MS patients's relative). The procol of questionnaires contains a clinical questionnaire, NFI-MS Brazilian Portuguese version, EDSS, VAS, FSS, and MFIS. The retest will be performed at 30 days later.</p> <p>Project sample size: 350 MS patients and 350 healthy controls = 700 individuals</p>

Projects duration: 2 years
Methods of measurement (e.g. Mail survey): clinical examination (clinical questionnaire and EDSS) and self-administered interview (NFI-MS Brazilian Portuguese version, VAS, FSS, MFIS).
Other measurement tools included (e.g. SF-36): Expanded Disability Status Scale scores (EDSS), Visual analogue scale (VAS), Fatigue Severity Scale (FSS), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)

Permissão para Utilização do Neurological Fatigue index – Multiple Sclerosis (NFI-MS)



UNIVERSITY OF LEEDS

Permission to Use The Neurological Fatigue Index (NFI-MS)

Thank you for enquiring about the NFI-MS

With this letter The University of Leeds is pleased to grant you permission to use the Neurological Fatigue Index (NFI-MS) for clinical and/or non-commercial purposes. In this instance, non-commercial purposes means that you agree not to use the NFI-MS in research or other work performed for a third party, funded by a commercial third party (e.g. clinical trial) or provide the questionnaire to a third party.

When reproducing the NFI-MS, please include an identifier as follows:

**The Neurological Fatigue Index, © 2009,
The University of Leeds; All rights reserved**

For purposes of standardization of content, scoring and labelling, we wish to assure users of the questionnaire and interpreters of its results that the designation "NFI-MS" refers to the identical instrument and scoring in all cases. This allows comparison of scores across projects and applications.

Therefore, if you add questions to or delete questions from the NFI-MS; or embed it into a larger questionnaire; or modify its layout or order of questions, please give the modified questionnaire its own name and indicate the following on the questionnaire form, including at its end:

**Questionnaire includes portions of the Neurological Fatigue Index (items number--), © 2009, The University of Leeds;
All rights reserved**

It is not permitted to create a non-English language version or culturally-modified version of the NFI-MS without explicit prior permission, which will also require following an agreed adaptation protocol. For existing language versions see the web site at:

<http://www.leeds.ac.uk/medicine/rehabmed/psychometric/Scales1.htm>

In return for royalty free permission to use the NFI-MS, we request that:


- a. you complete and **return The University of Leeds User's Profile** form describing the way in which you plan to use the NFI-MS; and

In addition if you intend to use the NFI-MS in a research study we request that

- b. you make available to The University of Leeds non-identifiable data from your study which may allow it's research group to refine the applicability, precision and standardization of scoring of the NFI-MS; and
- c. the study data not be used to develop another questionnaire with the same purpose as the NFI-MS.

If you agree to the terms of **this letter of permission to use the NFI-MS**, please return a **signed copy for my attention** along with the completed User's Profile Form, and I will email you a copy of the NFI-MS.

(Scale scoring guidance notes will also be included).

For **technical advice and consultation** regarding the use of the NFI-MS, please contact Professor Alan Tennant, at The University of Leeds,  a.tennant@leeds.ac.uk

Respectfully,
NFI-MS Administrative Manager

Agreed to by: Josiane Lopes


Signature

PhD student/ Universidade Estadual de Londrina (UEL)

Title/organisation

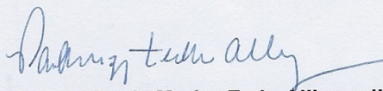
Please complete and return this form to NFI-MS Administrative Manager, The University of Leeds, Academic Department of Rehabilitation Medicine, D Floor, Martin Wing, Leeds General Infirmary, Leeds, England, LS1 3EX. Fax: 0113 3922559. Email: V.E.Lane@leeds.ac.uk

ANEXO B

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS
Universidade Estadual de Londrina
Registro CONEP 268

Parecer CEP/UEL:	211/2011
CAAE:	0185.0.268.268-11
Processo:	21125/2011.31
Folha de Rosto:	448488
Pesquisador(a):	Josiane Lopes
Unidade/Órgão:	CCS - Doutorado em Ciências da Saúde
<p>Prezado(a) Senhor(a):</p> <p>O "Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina" (Registro CONEP 268) – de acordo com as orientações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS e Resoluções Complementares, avaliou o projeto:</p> <p>"Adaptação Transcultural e Validação do Neurological Fatigue Index – Multiple Sclerosis (NFI-MS) para a Língua Portuguesa (Brasil)."</p>	
<p>Situação do Projeto: APROVADO</p> <p>Informamos que deverá ser comunicada, por escrito, qualquer modificação que ocorra no desenvolvimento da pesquisa, bem como deverá apresentar ao CEP/UEL relatório final da pesquisa.</p>	
<p align="center">Londrina, 01 setembro de 2011.</p> <p align="center">  Profa. Dra. Paula Mariza Zedu Alliprandini Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos Universidade Estadual de Londrina </p>	

ANEXO C

Questionário Sócio-Clínico

Data: ____/____/____
I-DADOS PESSOAIS
Nome: _____ N°.Prontuário: _____
Telefone: _____ Data de nascimento: _____
Endereço: _____
Sexo: () Feminino () Masculino Estado civil: _____
Etnia: (a) branca b) negra c)parda d)amarela
Grau de escolaridade: a) analfabeto
b) fundamental (incompleto/ completo)
c) médio d) superior
II – DADOS CLÍNICOS
Data do diagnóstico (mês/ano): _____ Forma clínica: _____
Outras doenças: _____
A) Sistemas funcionais (GOODKIN; COOKFAIR, 1992)
*Piramidal:____ *Cerebelar:____ *Tronco:____ *Sensorial:____
*Vesical:____ *Intestinal:____ *Visual:____ *Mental:____
*Outras funções:____
B) EDSS:_____

Anotações:

Avaliação dos Sistemas Funcionais (GOODKIN; COOKFAIR, 1992)

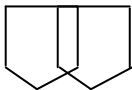
<p><u>Funções piramidais</u> 0 : Normal 1 : Sinais anormais sem incapacidade motora 2 : Incapacidade mínima 3 : Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave 4 : Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia 5 : Paraplegia, hemiplegia, ou quadriparesia acentuada 6 : Quadriplegia V : Desconhecido</p> <p><u>Funções cerebelares</u> 0 : Normal 1 : Sinais anormais sem incapacidade 2 : Ataxia discreta em qualquer membro 3 : Ataxia moderada de tronco ou de membros 4 : Ataxia grave em todos membros 5 : Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia. V : Desconhecido X : é usado após cada número quando existe fraqueza muscular (grau 3 ou mais no piramidal) interferindo com o teste.</p> <p><u>Funções de tronco cerebral</u> 0 : Normal 1 : Somente sinais anormais 2 : Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve 3 : Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outro nervo encefálico 4 : Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada 5 : Incapacidade de deglutir ou falar. V. Desconhecido.</p> <p><u>Funções sensitivas</u> 0 : Normal 1 : Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros 2 : Diminuição discreta da sensibilidade tátil ou dolorosa ou da sensibilidade posicional, e/ou diminuição moderada da sensibilidade vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição da sensibilidade vibratória em 3-4 membros 3 : Diminuição moderada da sensibilidade tátil ou dolorosa ou posicional, e/ou perda da vibratória em 1- 2 membros; ou diminuição discreta da sensibilidade tátil ou dolorosa e/ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3 -4 membros 4 : Diminuição acentuada da sensibilidade tátil ou dolorosa ou perda da propriocepção, isolada ou combinada, em 1-2 membros; ou diminuição moderada da sensibilidade tátil ou dolorosa e/ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros 5 : Perda da sensibilidade em 1-2 membros; ou diminuição moderada na sensibilidade tátil ou dolorosa e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça. 6 : Anestesia do pescoço para baixo. V. Desconhecido</p>	<p><u>Funções vesicais</u> 0 : Normal 1 : Sintomas urinários sem incontinência 2 : Incontinência 1 vez por semana 3 : Incontinência mais de 1 vez por semana 4 : incontinência urinária diária ou mais que 1 vez por dia 5 : Caracterização contínua 6 : Grau para a bexiga e grau 5 para disfunção retal V: Desconhecido X :Adicionar para os graus 1-4 se o auto-cateterismo for utilizado.</p> <p><u>Funções intestinais</u> 0 : Normal 1 : Obstipação intestinal (1 vez por dia) e sem incontinência 2 : Obstipação intestinal diária e sem incontinência 3 : Incontinência até 1 vez por semana 4 : Incontinência mais de 1 vez por semana mas não diária 5 : Sem controle de esfíncter retal 6 : Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal V: Desconhecido X: É adicionado para os graus 1-4 se o auto-cateterismo for utilizado.</p> <p><u>Funções visuais ou ópticas</u> 0 : Normal 1 : Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30 2 : Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59 3 : Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada em campos, mas com AV de 20/60 a 20/99 4 : Pior olho com diminuição acentuada dos campos e AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60 5 : Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60 6 : Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60 V. Desconhecido X. É adicionado para graus 0 a 6 quando está presente palidez de papila.</p> <p><u>Funções mentais</u> 0 : Normal. 1 : Somente alterações do humor 2 : Diminuição discreta das atividades mentais 3 : Moderado comprometimento mental 4 : Acentuado comprometimento mental (moderada síndrome cerebral crônica) 5 : Demência ou grave síndrome cerebral crônica V : Desconhecido</p> <p><u>Outras funções</u> 0 : Nenhuma 1 : Qualquer outro achado devido a EM V : Desconhecido</p>
---	---

Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) (KURTZKE,1983)

EDSS	Descrição das características
0	Exame neurológico normal (todos os sistemas funcionais (SF) grau 0; sistema cerebral grau 1 aceitável)
1,0	Sem incapacidade; sinais mínimos em um SF (1 SF grau 1)
1,5	Sem incapacidade; sinais mínimos em dois SF (2 SF grau 1)
2,0	Incapacidade mínima em um SF (1 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)
2,5	Incapacidade mínima em dois SF (2 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)
3,0	Deambulando plenamente. Incapacidade moderada em um SF (um SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em três ou quatro SF (3/4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1).
3,5	Deambulando plenamente. Incapacidade moderada em um SF (1 SF grau 3) e um ou dois SF grau 2; ou dois SF grau 3; ou cinco SF grau 2 (outros 0 ou 1)
4,0	Deambulação plena, até 500 m sem ajuda ou descanso (um SF grau 4, outros 0 ou 1)
4,5	Deambulação plena, até 300 m sem ajuda ou descanso. Com alguma limitação da atividade ou requer assistência mínima (um SF grau 4, outros 0 ou 1)
5,0	Deambulação até 200 m sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias (equivalentes são um SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinação de graus menores excedendo o escore 4.0)
5,5	Deambulação até 100 m sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são um SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4.0)
6,0	Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que dois SF graus 3+)
6,5	Assistência bilateral (equivalentes são mais que dois SF graus 3+)
7,0	Não anda 5 m mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere da cadeira para cama (equivalentes são combinações com mais que um SF 4+, ou piramidal grau 5 isoladamente)
7,5	Consegue dar apenas poucos passos. Necessita ajuda para transferir-se (equivalentes são combinações com mais que um SF grau 4+)
8,0	Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)
8,5	Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidado e dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)
9,0	Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar, não come, não deglute (equivalente é a maioria de SF grau 4+)
9,5	Paciente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF grau 4+)
10,0	Morte devida a complicações da esclerose múltipla.
ESCORE TOTAL – EDSS =	

Mini-Exame do Estado Mental (BERTOLUCCI et al., 1994)

1. Qual é: o dia da semana? A data do mês? O mês? A hora aproximada? (cada acerto 1 ponto – total 5 pontos). _____
2. Onde se encontra: local? Endereço ou como chegou ao local? Andar ou setor? Cidade? Estado? (cada acerto 1 ponto – total 5 pontos). _____
3. Retenção de dados: nome de 3 objetos (vaso, carro, janela) Pedir ao paciente que repita os três nomes (cada acerto: 1 ponto – total 3 pontos). Então, insistir até que o paciente aprenda, serão solicitados no item 5. _____
4. Subtração seriada (100-7): subtrair 7 de 100. Do resultado subtrair 7 e assim por diante. Terminar após 5 respostas. Alternativa: soletrar a palavra “mundo” em ordem inversa (total 5 pontos). _____
5. Memória: lembrar o nome dos três objetos do item 3 (total 3 pontos). _____
6. Mostrar uma caneta e um relógio. Pedir ao paciente para nomeá-los (total 2 pontos). _____
7. Pedir ao paciente para repetir: “nem aqui, nem ali, lá” (total 1 ponto). _____
8. Pedir ao paciente para obedecer a ordem (3 etapas): “Pegue o papel com sua mão direita, dobre-o ao meio e coloque-o no chão” (total 3 pontos). _____
9. Ler o seguinte texto (escrito em papel) e obedecer: “feche os olhos” (total 1 ponto). _____
10. Pedir ao paciente para escrever uma frase qualquer (total 1 ponto).
11. Pedir para o paciente copiar o desenho (conforme abaixo) (total 1 ponto).



*Orientação temporal: _____ *Orientação espacial: _____

*Memória imediata: _____ *Atenção e cálculo: _____

*Evocação: _____ *Linguagem: _____

Pontuação total: _____

Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (BOTTEGA et al., 1995)

Como você tem se sentido no último mês?

<p>1) Eu me sinto tenso ou contraído: 3 () A maior parte do tempo 2 () Boa parte do tempo 1 () De vez em quando 0 () Nunca</p> <p>2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes: 0 () Sim, do mesmo jeito que antes 1 () Não tanto quanto antes 2 () Só um pouco 3 () Já não sinto mais prazer em nada</p> <p>3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer: 3 () Sim, e de um jeito muito forte 2 () Sim, mas não tão forte 1 () Um pouco, mas isso não me preocupa 0 () Não sinto nada disso</p> <p>4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas: 0 () Do mesmo jeito que antes 1 () Atualmente um pouco menos 2 () Atualmente bem menos 3 () Não consigo mais</p> <p>5) Estou com a cabeça cheia de preocupações: 3 () A maior parte do tempo 2 () Boa parte do tempo 1 () De vez em quando 0 () Raramente</p> <p>6) Eu me sinto alegre: 3 () Nunca 2 () Poucas vezes 1 () Muitas vezes 0 () A maior parte do tempo</p> <p>7) Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado: 0 () Sim, quase sempre 1 () Muitas vezes 2 () Poucas vezes 3 () Nunca</p>	<p>8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas: 3 () Quase sempre 2 () Muitas vezes 1 () De vez em quando 0 () Nunca</p> <p>9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago: 0 () Nunca 1 () De vez em quando 2 () Muitas vezes 3 () Quase sempre</p> <p>10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência: 3 () Completamente 2 () Não estou mais me cuidando como deveria 1 () Talvez não tanto quanto antes 0 () Me cuido do mesmo jeito que antes</p> <p>11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum: 3 () Sim, demais 2 () Bastante 1 () Um pouco 0 () Não me sinto assim</p> <p>12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir: 0 () Do mesmo jeito que antes 1 () Um pouco menos do que antes 2 () Bem menos do que antes 3 () Quase nunca</p> <p>13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico: 3 () A quase todo momento 2 () Várias vezes 1 () De vez em quando 0 () Não sinto isso</p> <p>14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa: 0 () Quase sempre 1 () Várias vezes 2 () Poucas vezes 3 () Quase nunca</p>
---	---

ANEXO D

Formulário de Avaliação do Entrevistador (MOREIRA, 2000)

Entrevistador: _____

Data da Entrevista: _____

Conceitos: 1=Excelente 2=Bom 3=Regular 4=Ruim 5= Inaceitável

TÉCNICA DO ENTREVISTADOR	1	2	3	4	5
1. Maneira de perguntar (Lê as perguntas como estão escritas)					
2. Esclarecimentos I (Obtém informações completas e precisas sem sugerir respostas)					
3. Esclarecimentos II (Sabe responder as dúvidas do entrevistado sem influenciar nas respostas)					
4. Dicção (Lê compassadamente, enuncia as questões de maneira clara e com inflexão apropriada)					
5. Compreensão do propósito das questões (compreende o racional de cada questão: coleta respostas adequadas)					
6. Manejo profissional da situação (desenvolve relacionamento apropriado com o entrevistado; mantém o entrevistado concentrado e interessado ao longo de toda a entrevista)					

COMENTÁRIOS:

Assinatura do avaliador

Assinatura do entrevistador em treinamento

ANEXO E

Instrumento *Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis* (NFI-MS)

NFI-MS Neurological Fatigue Index

Date:

Name: _____ Age: _____ Sex: _____

Instructions: For each statement, tick ✓ the box which best sums up your response as to how you have been feeling in the past **two weeks**.

1. I can become tired easily

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

2. Sometimes I lose my body strength

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

3. My limbs can become very heavy

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

4. My body can't keep up with what I want to do

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

5. The longer I do something the more difficult it becomes

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

6. Sometimes I have no option but to simply stop what I've been doing

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

7. I usually get tired on most days

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

8. I can become weak even if I've not been doing anything

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

9. Sometimes I really have to concentrate on what are usually simple things

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

10. I have problems with my speech when I'm tired

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

11. My coordination gets worse as the day goes on

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

Instructions: For each statement, tick ✓ the box which best sums up your response as to how you have been feeling in the past **two weeks**.

12. Mental effort really takes it out of me

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

13. I need to rest in the day

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

14. I need to sleep in the day

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

15. Sleep in the day can really help me

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

16. Resting allows me to carry on

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

17. I try to get everything done in the morning

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

18. I try to rest or sleep beforehand, if I know I've got to do something that requires a lot of effort

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

19. I get a feeling as if I have not slept for a couple of nights

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

20. I yawn a lot

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

21. I sometimes wake in the night for no reason

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

22. When I awake in the morning I feel unrefreshed

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

23. Often in the morning, I don't feel like getting out of bed

Strongly Disagree

Disagree

Agree

Strongly Agree

Tabulação do NFI-MS (MILLS et al., 2010)

A soma das questões dentro de seus respectivos domínios gera o resultado do respectivo domínio. A soma dos resultados de todos os domínios resulta no escore obtido por cada indivíduo que se traduz como a medida da fadiga. Cada opção de resposta recebe uma pontuação que varia de 0 a 3. O escore 0 indica ausência de correlação da fadiga com o item e o escore 3 indica alta correlação da fadiga com o item.

DOMÍNIOS	Tabulação (soma dos itens)
Físico	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8
Cognitivo	9, 10, 11, 12
Alívio da fadiga pelo sono diurno ou descanso	13, 14, 15, 16, 17, 18
Desordem no sono noturno e sonolência	19, 20, 21, 22, 23
Escore total	Todos os itens

A versão abreviada do NFI-MS pode ser calculada pela soma dos itens 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11 e 12.

Trata-se de uma escala classificatória e comparativa onde os maiores escores indicam mais fadiga na esclerose múltipla.

ANEXO F
Protocolo de Questionários

Identificação: _____
Número de registro Hospital Universitário: _____
Data: _____

*Cada questão deve ser respondida com somente uma opção de resposta.

Escala de Sonolência de Epworth (BERTOLAZZI et al., 2008)

Fala do entrevistador: Serão apresentadas algumas possibilidades que você pode cochilar ou adormecer. Responda considerando como você se sentiu neste último mês.

Qual possibilidade de você cochilar ou adormecer nas seguintes situações?	Nenhuma chance	Pequena chance	Moderada chance	Alta chance
1. Sentado e lendo				
2. Assistindo TV				
3. Sentado, quieto, em lugar público (sala de espera, cinema, teatro, igreja, palestra)				
4. Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro				
5. Deitado para descansar a tarde				
6. Sentado e conversando com alguém				
7. Sentado após uma refeição sem ter tomado bebida alcoólica				
8. Em um carro parado no trânsito por alguns minutos				

Escala de Severidade da Fadiga (MENDES et al., 2000)

Fala do entrevistador: Dê uma nota de 1 a 7 para cada afirmação. Considere nota 1 que você **DISCORDA COMPLETAMENTE** da afirmação e nota 7 que você **CONCORDA MUITO** com a afirmação. Dê somente uma nota para cada resposta. Considere como você tem se sentido neste último mês.

No último mês:	NOTA (de 1 a 7)
1. Minha motivação é menor quando eu estou fatigado.	
2. Exercícios me deixam fatigado.	
3. Eu estou facilmente fatigado.	
4. A fadiga interfere no meu desempenho.	
5. A fadiga causa problemas freqüentes em mim.	
6. Minha fadiga impede um desempenho físico constante.	
7. A fadiga interfere com a execução de certas obrigações e responsabilidades	
8. A fadiga é um dos três sintomas mais incapacitantes que tenho.	
9. A fadiga interfere no meu trabalho, na minha família ou na minha vida social.	

Escala Modificada de Impacto da Fadiga (PAVAN et al., 2007)

Fala do entrevistador: Para cada afirmação, escolha a resposta que melhor indica como você tem se sentido neste último mês.

No último mês...	Não	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre ou Sempre
1. Eu tenho apresentado movimentos descoordenados				
2. Eu tenho estabelecido meu próprio ritmo durante as tarefas				
3. Eu tenho sentido pouca motivação para qualquer atividade que requeira esforço físico				
4. Eu tenho problemas em manter o esforço físico por um longo período				
5. Meus músculos têm apresentado fraqueza				
6. Eu tenho desconforto físico				
7. Eu tenho sido menos hábil para completar tarefas que exijam esforço físico				
8. Eu tenho limitado minhas atividades físicas				
9. Eu tenho necessitado descansar mais e com mais frequência				
10. Eu tenho estado menos alerta				
11. Eu tenho dificuldade de manter minha concentração por longos períodos				
12. Eu tenho dificuldade de raciocinar claramente				
13. Eu tenho apresentado esquecimentos com frequência				
14. Eu tenho tido dificuldades de tomar decisões				
15. Eu tenho me sentido menos motivado para fazer coisas que exijam esforço mental				
16. Eu tenho problemas para terminar tarefas que envolvam raciocínio				
17. Eu tenho dificuldades de organizar meus pensamentos				
18. Meu raciocínio tem sido lento				
19. Eu tenho problemas de concentração				
20. Eu sinto menos motivação para participar de atividades sociais				
21. Eu tenho limitado as atividades que exigem que eu saia de casa				

Escala de Impacto da Esclerose Múltipla (LOPES et al., 2011)

Fala do entrevistador: Serão apresentadas algumas afirmações. Responda considerando como você se sentiu neste último mês.

No último mês, a esclerose múltipla limitou sua habilidade para...	Nada	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1. Realizar tarefas que exijam mais esforço?					
2. Segurar coisas com firmeza (ex. abrir uma torneira)?					
3. Carregar coisas (ex. sacola com objetos)?					
No último mês, você sentiu...	Nada	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
4. Problemas de equilíbrio?					
5. Dificuldades para se locomover em ambientes fechados (ex. dentro de casa)?					
6. Estar sendo desastrado (ex. tropeçar, esbarrar em algo)?					
7. Rigidez nas articulações (ex. juntas)?					
8. Os braços e/ou pernas pesados?					
9. Tremores nos braços e/ou pernas?					
10. Uma contração muscular (endurecimento) passageira e sem controle nos membros do corpo?					
11. Seu corpo não obedecer ao seu comando?					
12. Depender de outras pessoas fazendo coisas por você?					
No último mês, você...	Nada	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
13. Sentiu dificuldades para se divertir?					
14. Ficou mais tempo em casa do que gostaria?					
15. Sentiu dificuldades em utilizar suas mãos em atividades diárias (escrever, maquiar-se, barbear-se)?					
16. Reduziu o tempo dedicado ao trabalho ou a outras atividades?					
17. Demorou mais tempo para fazer as coisas?					
18. Teve dificuldades para fazer coisas sem planejar (ex. sair de repente)?					
19. Sentiu desânimo?					
20. Sentiu cansaço mental?					
21. Teve preocupações relacionadas a esclerose múltipla?					
22. Se sentiu ansioso ou tenso?					
23. Se sentiu irritado, impaciente ou de mau humor?					
24. Teve problemas de concentração?					
25. Sentiu falta de confiança em si mesmo?					
26. Se sentiu deprimido?					
27. Sentiu isolamento das pessoas?					
28. Sentiu falta de apoio familiar?					
29. Sentiu dificuldade em conversar com sua família sobre a doença?					

Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (BERTOLAZZI et al., 2008)

Fala do entrevistador: As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos de sono durante as duas últimas semanas. Suas respostas devem indicar o que aconteceu na maioria dos dias e noites deste último mês.

Durante o último mês:

1-Que horas você foi deitar à noite? _____

2- Quanto tempo (em minutos) você demorou para dormir? _____

3-Que horas você geralmente levantou de manhã? _____

4-Quantas horas de sono você dormiu por noite? _____

5-Durante último mês, quantas vezes você teve problemas para dormir por causa de...	Nenhuma vez	Menos de uma vez/ semana	1 ou 2 vezes/ semana	3 ou mais vezes/ semana
a)Demorar mais de 30 minutos para pegar no sono				
b) Acordar no meio da noite ou de manhã muito cedo				
c)Levantar-se para ir ao banheiro				
d)Ter dificuldade para respirar				
e)Tossir ou roncar muito				
f)Sentir muito frio				
g)Sentir muito calor				
h)Ter sonhos ruins ou pesadelos				
i)Sentir dores				

j) Durante o último mês, quantas vezes você teve problemas para dormir por causa de outras razões que não foram relatadas acima....

() Nenhuma vez () Menos de uma vez/ semana

() 1 ou 2 vezes/semana () 3 ou mais vezes/semana

Quais são estas razões? _____

6- Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono?

() Muito boa () Boa () Ruim () Muito ruim

Durante o último mês.....	Nenhuma vez	Menos de uma vez/ semana	1 ou 2 vezes/ semana	3 ou mais vezes/ semana
7- Você tomou remédio indicado pelo médico ou por conta própria?				
8- Quantas vezes você teve problemas para ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma festa, trabalho, estudo?				

9-Durante o último mês, você sentiu indisposição ou falta de entusiasmo (ânimo) para realizar suas atividades diárias?

() Nenhuma indisposição/ falta de entusiasmo () Indisposição/falta de entusiasmo moderado

() Indisposição/ falta de entusiasmo leve () Muita indisposição/falta de entusiasmo

Versão Final do NFI-MS/BR

Nome: _____

**ÍNDICE NEUROLÓGICO DE FADIGA PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA
(NFI-MS/BR)**

Instruções: Para cada afirmação, responda como você tem se sentido neste último mês.

1. Eu fico cansado facilmente.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

2. Às vezes sinto meu corpo fraco.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

3. Meus braços e/ou pernas podem se tornar muito pesados.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

4. Meu corpo não consegue acompanhar o que eu tenho vontade de fazer.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

5. Quanto mais tempo eu levo fazendo alguma coisa, mais difícil ela fica.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

6. Às vezes eu não tenho escolha a não ser parar o que estou fazendo.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

7. Eu fico cansado quase todos os dias.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

8. Eu me sinto fraco mesmo sem ter feito nada.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

9. Às vezes eu tenho que me concentrar muito para fazer coisas simples.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

10. É mais difícil falar quando estou cansado.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

11. Conforme o dia passa, fica mais difícil organizar e realizar minhas atividades.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

12. Esforço mental realmente exige muito de mim.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

13. Eu necessito descansar durante o dia.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

14. Eu necessito dormir durante o dia.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

15. Dormir durante o dia realmente me ajuda.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

16. Eu necessito descansar para continuar minhas atividades.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

17. Eu tento fazer todas as minhas atividades durante a manhã.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

18. Quando vou fazer alguma atividade que exija muito esforço, eu tento descansar ou dormir antes.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

19. Eu sinto como se estivesse há algumas noites sem dormir.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

20. Eu bocejo muito (abro muito a boca quando estou com sono ou cansado).

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

21. Às vezes eu acordo durante à noite sem nenhum motivo.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

22. Quando eu acordo de manhã, sinto que não descansei.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente

23. Frequentemente de manhã, eu não sinto vontade de levantar da cama porque estou com muito sono ou cansaço.

Discordo totalmente Discordo Concordo Concordo totalmente