

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

EZEQUIEL FERNANDES DE OLIVEIRA

**ESTUDO DO SONO, FUNÇÃO PULMONAR, FORÇA MUSCULAR
VENTILATÓRIA E VALIDAÇÃO DE DOIS INSTRUMENTOS DE
EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM MIASTENIA GRAVIS:
QUANTITATIVE MYASTHENIA GRAVIS SCORE E MG COMPOSITE
SCALE.**

São Paulo - SP

2017

EZEQUIEL FERNANDES DE OLIVEIRA

**ESTUDO DO SONO, FUNÇÃO PULMONAR, FORÇA MUSCULAR
VENTILATÓRIA E VALIDAÇÃO DE DOIS INSTRUMENTOS DE
EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM MIASTENIA GRAVIS:
QUANTITATIVE MYASTHENIA GRAVIS SCORE E MG COMPOSITE
SCALE.**

Tese apresentada à Universidade Nove de Julho
para obtenção do Título de Doutor em Ciências da
Reabilitação.

Aluno: Ezequiel Fernandes de Oliveira

Orientadora: Claudia Santos Oliveira

Co-orientador: Acary Souza Bulle Oliveira

São Paulo - SP

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Oliveira, Ezequiel Fernandes de
Estudo do sono, função pulmonar, força muscular ventilatória e validação de dois instrumentos de evolução clínica de pacientes com miastenia gravis: Quantitative myasthenia gravis score e MG Composite Scale./Ezequiel Fernandes de Oliveira. 2017.
99 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2017.

Orientador (a): Prof. Dra. Claudia Santos Oliveira.

1. Miastenia gravis. 2. Sono. 3. Função pulmonar. 4. qualidade de vida. 5. validação de escalas.

I. Oliveira, Claudia Santos. II. Título

CDU 615.8

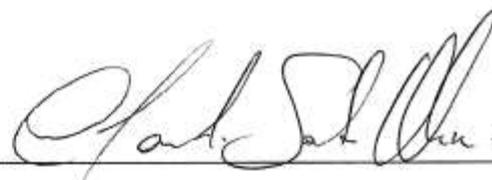
São Paulo, 13 de novembro de 2017.

TERMO DE APROVAÇÃO

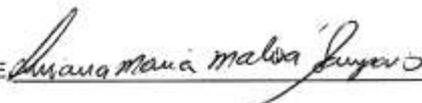
Aluno (a): Ezequiel Fernandes de Oliveira

Título da Tese: "Estudo do sono, função pulmonar, força muscular ventilatória e validação de dois instrumentos de evolução clínica de pacientes com Miastenia gravis: Quantitative Myasthenia gravis Score e MG Composite Scale"

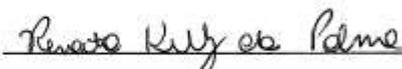
Presidente: PROFª. DRª. CLAUDIA SANTOS OLIVEIRA



Membro: PROF. DR. LUCIANA MARIA MALOSÁ SAMPAIO JORGE



Membro: PROFª. DRª. RENATA KELLY DA PALMA



Membro: PROFª. DRª. VERA LUCIA DOS SANTOS ALVES



Membro: PROF. DR. SERGIO ROBERTO NACIF



RESUMO

Introdução: Nossa hipótese é que os pacientes com MG apresentam um sono de má qualidade devido a presença de distúrbios respiratórios, comprometido pela fraqueza dos músculos ventilatórios acarretando em piora da condição clínica e qualidade de vida. **Objetivos:** Investigar o padrão fisiológico do sono através da polissonografia, verificar a função pulmonar e a força muscular ventilatória através de espirometria e manovacuometria e realizar a tradução, adaptação cultural e validação de duas escalas específicas para avaliar a evolução clínica de pacientes com MG, denominados "Teste Quantitativo para Miastenia gravis" e "Escala composta para Miastenia gravis". **Material e métodos:** Trata-se de um estudo transversal envolvendo pacientes com MG. As avaliações clínicas foram realizadas no Laboratório do sono da UNINOVE, no Setor de Investigação de Doenças Neuromusculares da UNIFESP, no Departamento de Neurologia da Santa Casa de São Paulo e no Departamento de Neurologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. **Resultados:** Os resultados desta tese são separados em três estudos. Estudo I: artigo intitulado "*Sono, função pulmonar e qualidade de vida em pacientes com Miastenia gravis: Um estudo transversal*" publicado no periódico Neuromuscular Disorders. Estudo II: intitulado "*Tradução, adaptação cultural e validação da escala Composta de Miastenia gravis para a língua portuguesa do Brasil: estudo multicêntrico*" publicado no periódico Arquivos de Neuropsiquiatria. Estudo III: intitulado "*Teste Quantitativo para Miastenia gravis: estudo multicêntrico brasileiro para tradução, adaptação cultural e validação.*" publicado no periódico Arquivos de Neuropsiquiatria. **Conclusão:** Os pacientes com MG apresentaram uma presença considerável de DRS com piora na qualidade de vida. Apresentaram valores reduzidos nas pressões máximas ventilatória associados com valores normais de função pulmonar. A tradução e validação das escalas foram realizadas com sucesso e acreditamos que o uso da nossa versão em português do Brasil irá auxiliar no atendimento de pacientes com MG, incluindo um monitoramento mais preciso do processo de reabilitação clínica.

Palavras-chave: Miastenia gravis, sono, função pulmonar, qualidade de vida, validação de escalas.

ABSTRACT

Introduction: Our hypothesis is that patients with MG present a poor sleep due to the presence of respiratory disorders, compromised by the weakness of the ventilatory muscles, causing worsening of the clinical condition and quality of life.

Objectives: To investigate the physiological pattern of sleep through polysomnography, to verify pulmonary function and ventilatory muscle strength through spirometry and manovacuometry, and to perform the translation, cultural adaptation and validation of two specific scales to evaluate the clinical evolution of patients with MG, denominated "Quantitative Test for Myasthenia Gravis" and "Composite Scale for Myasthenia Gravis".

Material and methods: This is a cross-sectional study involving patients with MG. Clinical evaluations were performed at the UNINOVE Sleep Laboratory, at the Neuromuscular Diseases Research Unit at UNIFESP, at the Santa Casa de São Paulo Department of Neurology and at the Department of Neurology at the Hospital do Servidor Público Estadual of São Paulo.

Results: The results of this thesis are separated into three studies. Study I: article entitled "*Sleep, lung function and quality of life in patients with Myasthenia gravis: A cross-sectional study*" published in the journal Neuromuscular Disorders.

Study II: entitled "*Brazilian- Portuguese translation, cross-cultural adaptation and validation of the Myasthenia Gravis Composite scale. A multicentric study.*" published in the journal Arquivos de Neuropsiquiatria.

Study III: entitled "Quantitative Myasthenia gravis Score: a Brazilian multicenter study for translation, cultural adaptation and validation", published in the journal Arquivos de Neuropsiquiatria.

Conclusion: Patients with MG presented a considerable presence of DRS with worsening quality of life. They presented reduced values in the maximum ventilatory pressures associated with normal values of pulmonary function. The translation and validation of the scales were performed successfully and we believe that the use of our Portuguese version from Brazil will assist in the care of patients with MG, including a more accurate monitoring of the clinical rehabilitation process.

Key words: Myasthenia gravis, sleep, pulmonary function, quality of life, validation of scales.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a meus pais Manoel Fernandes e Vera Lucia por todo apoio e incentivo em toda minha formação, meu maior prazer é ser motivo de orgulho para vocês que tanto lutaram para eu chegar onde cheguei.

Os nossos pais amam-nos porque somos seus filhos, é um fato inalterável. Nos momentos de sucesso, isso pode parecer irrelevante, mas nas ocasiões de fracasso, oferecem um consolo e uma segurança que não se encontram em qualquer outro lugar.

Bertrand Russell

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por mais essa conquista em vida e por sempre me ajudar a tomar as decisões corretas.

Em segundo lugar agradeço ao professor Luis Vicente Franco de Oliveira, por acreditar no meu potencial, por todos os ensinamentos e pela parceria.

Agradeço a minha orientadora professora Claudia Santos de Oliveira por todo apoio na conclusão desse projeto.

Agradeço a todos que me ajudaram a chegar aqui.

Dr. Acary Souza Bulle de Oliveira

Professor Sergio Nacif

Professora Jessica Julioti

Professor Israel Reis

Preceptor Anderson Silva

Aluna Letícia Lopes

Agradeço a Universidade Nove de Julho pelo apoio estrutural.

Agradeço a Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP pelo apoio financeiro através de Bolsa de Doutorado regular no País.

Obrigado a todas as pessoas que contribuíram para o que eu considero o meu crescimento profissional e como pessoa. Sou o resultado da confiança e da força de cada um de vocês.

O crescimento profissional nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis. Independentemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho.

SUMÁRIO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO -----	1
1.1. Distúrbios respiratorios e Miastenia gravis-----	2
1.2. Qualidade de vida e Miastenia gravis-----	3
2. OBJETIVOS -----	4
3. HIPÓTESE -----	4
4. RESULTADOS -----	4
4.1. Estudo I-----	5
4.1.2. Introdução-----	5
4.1.3. Material e métodos-----	6
4.1.4. Considerações éticas-----	6
4.1.5. Sujeitos-----	6
4.1.6. Cálculo do tamanho da amostra e análise estatística-----	7
4.1.7. Avaliação clínica-----	7
4.1.8. Exame físico-----	8
4.1.9. Escala de qualidade de vida de Miastenia Gravis-----	8
4.1.10. Espirometria-----	9
4.1.11. Análise das pressões ventilatórias máximas-----	9
4.1.12. Escala de Epworth-----	9

4.1.13. Questionário Clínico de Berlim	10
4.1.14. Polissonografia	10
4.1.15. Resultados	11
4.1.16. Discussão	14
4.1.17. Conclusão	18
4.2. Estudo II	19
4.2.1. Introdução	19
4.2.2. Métodos	20
4.2.3. O instrumento	20
4.2.4. Tradução, adaptação cultural e validação	21
4.2.5. Tradução	23
4.2.6. Tradução Reversa	23
4.2.7. Adaptação cultural	23
4.2.8. Avaliação psicométrica, Confiabilidade	24
4.2.9. Pré-teste	26
4.2.10. Validação	26
4.2.11. Análise estatística	27
4.2.12. Resultados	27
4.2.13. Confiabilidade e validade	28
4.2.14. Discussão	29
4.2.15. Conclusão	30
4.3. Estudo III	31
4.3.1. Introdução	31

4.3.2. Métodos-----	32
4.3.3. Primeiro estágio-----	34
4.3.4. Segundo estágio-----	34
4.3.5. Terceiro estágio-----	34
4.3.6. Confiabilidade e validade do QMGS do Brasil-----	36
4.3.7. Análise estatística-----	37
4.3.8. Resultados, Dados demográficos-----	38
4.3.9. Discussão-----	41
4.3.10. Conclusão-----	42
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS-----	43
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS-----	44
7. APENDICES-----	52
6.1. Estudo I. Artigo publicado-----	52
6.2. Estudo II. Artigo publicado-----	60
6.3. Estudo III. Artigo publicado-----	67
8. ANEXOS-----	74
8.1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa-----	74
8.2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido -----	76
8.3. MG QOL - 15-----	80
8.4. Questionário Clínico de Berlim-----	82
8.5. Escala de Sonolência de Epworth-----	84

LISTA DE ABREVIATURAS

AASM – American Academy of Sleep Medicine

AchR - Anticorpos contra os receptores de acetilcolina

AOS – Apneia obstrutiva do sono

CVF - Capacidade vital forçada

DRS - Distúrbios respiratórios do sono

ESE – Escala de sonolência de Epworth

IAH – Índice de apneia/hipopneia

IDR - Índice de distúrbios respiratórios

FCMSC-SP - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

FEV1 - Volume expiratório forçado no primeiro segundo

FEV₁ / FVC - Índice de Tiffeneau.

HSPE - Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

MG – Miastenia gravis

MGFA- Myasthenia Gravis Foundation of America

MG QOL-15 - Questionário de Qualidade de Vida Específico para Miastenia

MGC - Myasthenia Gravis Composite Scale

PEmax - Pressões expiratórias máximas

PImax - Pressões inspiratórias máximas

PSG – Polissonografia basal noturna

QMGS - Quantitative Myasthenia Gravis Score

QVRS - Qualidade de vida relacionada a saúde

REBEC - Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

REM – Estagio de sono com movimento rápido dos olhos

NREM – Estagio de sono sem movimentos rápidos dos olhos

SpO₂ - Saturação periférica de oxigênio

STROBE - Reporting of Observational Studies in Epidemiology

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TTS - Tempo total de sono

UNIFESP - Universidade federal de São Paulo

UTN - Universal Trial Number.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Correlação entre pressão inspiratória máxima e capacidade vital forçada e IAH.

Figura 2 - Distribuição da população em relação à gravidade do IAH.

Figura 3 - Fluxograma do estudo II

Figura 4 - Versão Portuguesa do Brasil da Escala Composta para Miastenia gravis

Figura 5 - Fluxograma do estudo III

Figura 6 - Teste quantitativo para Miastenia gravis em português brasileiro.

Figura 7 - Correlação entre o QMGS e o MGC e entre o QMGS e o MG QOL-15

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas e Função e Pulmonar (Estudo I).

Tabela 2 - Pressões ventilatórias máximas (Estudo I).

Tabela 3 - Variáveis Polissonográficas (Estudo I).

Tabela 4 - Características clínicas e demográficas (Estudo II).

Tabela 5 - Características clínicas, demográficas e gravidade da doença (Estudo III).

Tabela 6 - Avaliação da reprodutibilidade intra e inter-entrevistador para pontuação do QMGS com índice kappa (Estudo III).

Tabela 7 - Análise da reprodutibilidade por meio do coeficiente de correlação de Pearson e dos valores coeficientes de correlação intra-classe para o escore total (Estudo III).

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

A Miastenia gravis (MG) é uma doença crônica autoimune causada por anticorpos contra os receptores de acetilcolina (AChR) da membrana pós-sináptica na junção neuromuscular, caracterizada por fadiga e fraqueza progressiva dos músculos esqueléticos.^{1,2} É uma das doenças mais comuns que compromete a junção neuromuscular, sua prevalência tem sido relatada como 2-7 / 10 000 habitantes no Reino Unido, e cerca de 1 / 10 000 em cidadãos americanos entre as idades de 20 e 40 anos, sendo as mulheres mais comprometidas do que os homens, na proporção de 3:2.^{3,4}

Esta condição é geralmente caracterizada em três tipos, adquirida, neonatal e persistente congênita. A forma adquirida, é a mais comum e pode ocorrer em qualquer idade após o nascimento. De acordo com a classificação de Osserman e Genkins, a MG adquirida foi inicialmente dividida em tipos I, II-A e II-B, III e IV, em relação ao surgimento dos sintomas, sua gravidade e distribuição anatômica nos grupos musculares.⁵ Recentemente, esta classificação foi modificada por um comitê da *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA), visando à padronização para fins de pesquisa, classificando em Classe I: forma ocular pura; Classe II: forma generalizada leve; Classe III: forma generalizada moderada; Classe IV: forma generalizada grave; a: predomínio apendicular e/ou axial; b: predomínio orofaríngeo e/ou respiratório e a Classe V: insuficiência ventilatória com necessidade de ventilação mecânica.⁶

Aproximadamente 70% dos pacientes com MG adquirida são classificados em classe II e III. Na fase inicial da doença, observa-se a disfunção dos músculos respiratórios em apenas 1-4% dos pacientes, no entanto, nas fases posteriores, aproximadamente 30% dos pacientes irão desenvolver algum grau de fraqueza muscular respiratória. A extensão da fraqueza do músculo respiratório não está correlacionado com o de outros músculos esqueléticos, de modo que mesmo uma forma generalizada leve de MG pode ser associada a uma redução relevante da força dos músculos respiratórios.⁷⁻⁹

Durante o curso da doença, 15-20% dos pacientes com MG irão necessitar de ventilação mecânica,¹⁰ em analogia com outros distúrbios neuromusculares, MG também pode estar relacionada com a ocorrência de distúrbios respiratórios durante o sono (DRS).¹¹⁻¹⁴

1.1. Distúrbios respiratórios e Miastenia gravis

As manifestações da MG no sistema respiratório, geralmente, são atribuídas à fraqueza do músculo diafragma e demais músculos acessórios da ventilação. A debilidade destes músculos leva inicialmente à dispnéia de esforços, evoluindo para dispnéia de repouso. Dentre estas manifestações, destacamos o surgimento dos DRS devido ao enfraquecimento da musculatura da região orofaríngea.^{15,16} Os sintomas geralmente se desenvolvem progressivamente, o que torna difícil para os pacientes perceberem a doença.

No entanto, os distúrbios do sono, particularmente os respiratórios, surgem como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com doenças neuromusculares.¹⁷ A presença de distúrbios do sono em pacientes com doenças neuromusculares não é bem documentada na literatura científica e muitas vezes sintomas como a sonolência diurna e cansaço não são atribuídos a DRS e sim a doença neurológica de base.

Existem poucos estudos que evidenciam a presença dos DRS em pacientes com MG, embora alguns estudos sugerem que os eventos respiratórios durante o sono possam ocorrer nestes doentes.^{18,19} De acordo com pesquisas disponíveis, 40% a 60% dos pacientes com MG clinicamente estáveis têm DRS. A investigação de pausas respiratórias durante o sono pode ser de grande relevância, dado que há relatos de pacientes com MG que morrem de insuficiência respiratória no início da manhã.²⁰

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio caracterizado pela redução ou ausência de ventilação devido à obstrução nas vias aéreas superiores durante o sono, com conseqüente dessaturação da oxihemoglobina. Após a doença pulmonar obstrutiva crônica e a asma, a AOS é a doença respiratória mais importante e generalizada que compromete de 3% a 7% da população masculina e 2% a 5% da população feminina entre seus 40 e 65 anos de idade no mundo ocidental.²¹ No Brasil, a prevalência de AOS na população em geral é ainda maior, sendo 24,8% em homens e 9,6% em mulheres, de acordo com um estudo epidemiológico conduzido na cidade de São Paulo.²²

Em algumas doenças neuromusculares, já está bem descrito na literatura que os DRS podem comprometer a qualidade das trocas gasosas, devido à alteração do padrão ventilatório. Alguns estudos têm demonstrado um comprometimento da qualidade do sono, presença de sonolência diurna

excessiva, presença de DRS e até movimentos periódicos de membros. enquanto outros não observaram correlação positiva. No entanto, a maioria destes estudos foram realizados com uma pequena amostra de pacientes e nem todos através de exame de polissonografia de noite inteira (PSG).

Dado o estado atual da arte, inconclusivo e escasso, justifica-se um estudo do sono e da função pulmonar que possa eventualmente contribuir para a literatura científica. É importante que os profissionais de saúde, envolvidos com estes pacientes, saibam reconhecer precocemente as manifestações dos DRS nesta população no sentido de alterar o curso da doença, melhorar o prognóstico e reduzir os custos consideráveis em pacientes com MG.

1.2. Qualidade de vida e Miastenia gravis

As medidas de qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS) e de estado clínico, obtidas através de instrumentos orientados para o paciente, são consideradas essenciais na avaliação de doenças neurológicas, especialmente nas doenças que podem afetar o estado geral de um paciente, como na MG. Já está descrito na literatura que existe uma correlação entre QVRS e gravidade da MG.²³⁻²⁵

As observações sobre a QVRS dos pacientes podem influenciar decisões terapêuticas abrindo caminho para um suporte clínico adequado,²⁶ quanto mais específico for o instrumento de avaliação, mais relevante ele se torna na avaliação e seguimento dos pacientes. De acordo com nosso conhecimento, foram encontrados na literatura científica internacional, quatro instrumentos específicos para MG, dois de avaliação de QVRS e dois de avaliação de gravidade da doença.

Destes instrumentos, apenas o "Questionário de Qualidade de Vida específico para Miastenia Gravis - 15 itens (MG QOL-15)"²⁷ foi traduzido para o português do Brasil. Portanto, Justifica se um estudo como o objetivo de tradução e validação de dois instrumentos específicos para avaliar a evolução clínica e gravidade da MG no Brasil.

2. OBJETIVOS

1. Investigar o padrão fisiológico do sono através da polissonografia basal noturna;
2. Verificar a função pulmonar através de espirometria e as pressões máximas ventilatórias por meio de manovacuometria;
3. Verificar a qualidade do sono, o risco para AOS e a presença de sonolência excessiva diurna através de escala e questionário específico;
4. Realizar a tradução, adaptação cultural e validação de dois instrumentos específicos para avaliar a evolução clínica de pacientes com MG, denominados "Quantitative Myasthenia Gravis Score" (QMGS) e "Myasthenia Gravis Composite Scale" (MGC).

3. HIPÓTESE

Nossa hipótese é que pacientes com MG apresentam um sono de má qualidade devido a presença de distúrbios respiratórios, comprometido pela fraqueza dos músculos ventilatórios acarretando em dessaturações da oxihemoglobina, conseqüentemente em piora da condição clínica da MG.

4. RESULTADOS

Os resultados da presente tese serão apresentados no formato de três estudos. O estudo I, intitulado "*Sono, função pulmonar e qualidade de vida em pacientes com Miastenia gravis: Um estudo transversal*" publicado no periódico Neuromuscular Disorders. Estudo II: intitulado "*Tradução, adaptação cultural e validação da escala Composta Miastenia gravis para a língua portuguesa do Brasil: estudo multicêntrico*" publicado no periódico Arquivos de Neuropsiquiatria. Estudo III: intitulado "*Teste Quantitativo para Miastenia gravis: estudo multicêntrico brasileiro para tradução, adaptação cultural e validação*" publicado no periódico Arquivos de Neuropsiquiatria.

4.1. ESTUDO I

Sono, função pulmonar e qualidade de vida em pacientes com Miastenia gravis: Um estudo transversal



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Neuromuscular Disorders 27 (2017) 120–127



www.elsevier.com/locate/nmd

Sleep, lung function, and quality of life in patients with myasthenia gravis: A cross-sectional study

Ezequiel Fernandes Oliveira ^a, Sergio Roberto Nacif ^b, Jessica Julioti Urbano ^a,
Anderson Soares Silva ^a, Claudia Santos Oliveira ^a, Eduardo Araujo Perez ^c,
Melissa Nunes Polaro ^c, Berenice Cataldo Oliveira Valerio ^c, Roberto Stirbulov ^c,
Giuseppe Insalaco ^d, Acary Sousa Bulle Oliveira ^e, Luis Vicente Franco Oliveira ^{a,*}

^a Sleep Laboratory, Rehabilitation Sciences Master's and PhD Degree Program, Nove de Julho University – UNINOVE, Sao Paulo, SP, Brazil

^b Department of Doenças do Aparelho Respiratório, Instituto de Assistência Médica do Servidor Público Estadual – IAMSPE, Sao Paulo, SP, Brazil

^c Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil

^d National Research Council of Italy, Institute of Biomedicine and Molecular Immunology Alberto Monroy – CNR, Palermo, SI, Italy

^e Department of Neurology and Neurosurgery, Division of Neuromuscular Disorders, Federal University of Sao Paulo – UNIFESP, Sao Paulo, SP, Brazil

Received 13 April 2016; received in revised form 17 November 2016; accepted 21 November 2016

4.1.2. Introdução

Alguns estudos em pacientes com MG têm demonstrado um comprometimento da qualidade do sono, presença de sonolência diurna excessiva, presença de DRS e até movimentos de membros, enquanto outros não observaram correlação positiva. No entanto, estes estudos foram realizados com uma pequena amostra de pacientes e nem todos através de exame de polissonografia de noite inteira.

Dado o estado atual da arte, inconclusivo e escasso, justifica-se um estudo do sono e da função pulmonar que possa eventualmente contribuir para a literatura científica. É importante que os profissionais de saúde, envolvidos com estes pacientes, saibam reconhecer precocemente as manifestações dos DRS nesta população no sentido de alterar o curso da doença, melhorar o prognóstico e a qualidade de vida em pacientes com MG.

Os objetivos do estudo foram Investigar o padrão fisiológico durante o sono, a função pulmonar, pressões máximas ventilatorias, risco de AOS, presença de sonolência diurna excessiva e qualidade de vida em pacientes com Miastenia gravis clinicamente estáveis.

4.1.3. Material e métodos

Trata-se de um estudo transversal envolvendo pacientes com MG, de acordo com um protocolo publicado previamente estabelecido²⁸. As avaliações clínicas foram realizadas no laboratório de sono do Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado em Ciências da Reabilitação da Universidade Nove de Julho - UNINOVE, no Setor de Investigação de Doenças Neuromusculares da Universidade federal de São Paulo - UNIFESP e no Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - FCMSC-SP. O desenho e a condução deste estudo seguirão as normas do “Reporting of Observational Studies in Epidemiology” (STROBE). O diagnóstico de MG foi definido e classificado de acordo com a MGFA.⁶

4.1.4. Considerações éticas

O estudo foi conduzido de acordo com os princípios da declaração de Helsinque e às diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos conforme a resolução 196/96, formuladas pelo conselho nacional de saúde, estabelecida em dezembro de 2012. Este protocolo de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da UNINOVE (protocolo 220506/2009), foi exigida a assinatura do TCLE de todos os participantes, sendo permitido o afastamento a qualquer tempo.

Todos os procedimentos deste estudo foram de natureza confidencial e típicos da relação terapeuta/paciente. Os pacientes com diagnóstico de distúrbios do sono, alterações na função pulmonar e piora da condição clínica foram encaminhados para o tratamento adequado visando à melhoria da condição de saúde.

4.1.5. Sujeitos

Pacientes com MG, clinicamente estáveis, foram convidados prospectivamente do Setor de Investigação de Doenças Neuromusculares da UNIFESP e do Departamento de Neurologia da FCMSC-SP e encaminhados ao laboratório do sono da UNINOVE, seguindo os critérios de elegibilidade de acordo com o protocolo proposto.

Foram incluídos pacientes de 18 a 65 anos de ambos os sexos com diagnóstico clínico e laboratorial de MG, que apresentava um quadro estável da doença e que concordaram em participar do estudo, assinando o TCLE. Foram excluídos pacientes com descompensação aguda nos 2 meses anteriores, instabilidade mental e pacientes que apresentaram outros fatores de risco para distúrbios respiratórios como: alterações anatômicas na orofaringe, doenças cardiorrespiratórias, outras doenças neuromusculares, histórico de procedimentos cirúrgicos na região torácica, história de acidente vascular cerebral, uso de drogas e abuso de álcool.

4.1.6. Cálculo do tamanho da amostra e análise estatística

O cálculo do tamanho da amostra baseou-se em um estudo de Quera-Salva em 1992¹⁸ que utilizou o Índice de distúrbios respiratórios (IDR) como resultado. O IDR foi calculado como a soma das apneias e hipopneias divididas pelo tempo total de sono e multiplicadas por sessenta. Este estudo usou o valor médio do índice de apneia/hipopneia (IAH) de 38,05 como principal variável de resultado, adotando um erro alfa de 0,05 e um erro beta de 95% para calcular a amostra mínima de 16 pacientes. Estimando uma taxa potencial de abandono de 36%, foram adicionados nove pacientes, resultando em um total de 25 pacientes.

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade dos dados. Os dados paramétricos são apresentados como média \pm desvio padrão (DP), e os dados não paramétricos são apresentados como mediana e intervalo interquartil. As correlações entre o MG QOL-15, função pulmonar e PSG foram determinadas utilizando a correlação de Pearson para variáveis paramétricas e a correlação de Spearman para variáveis não-paramétricas.

4.1.7. Avaliação clínica

Todos os procedimentos foram explicados aos pacientes e aqueles que concordaram em participar do estudo foram submetidos a uma avaliação clínica detalhada, incluindo história da doença, exame físico, verificação da pressão arterial periférica, frequência cardíaca e respiratória, verificação de circunferência de pescoço e abdômen e avaliação visual das amígdalas e índice de Mallampati modificado. Após o exame clínico, os participantes completaram questionários, incluindo a Escala de sonolência de Epworth - ESE, para verificar a possível

presença de sonolência diurna excessiva, o Questionário clínico de Berlim para avaliar o risco de AOS e o MG QOL-15 para avaliar a sua QVRS.

Apos responderem os questionários, os pacientes foram submetidos a um teste de função pulmonar por meio de espirometria, exame de manovacuometria e PSG, nessa ordem. O protocolo clínico utilizado é descrito abaixo. A interpretação dos testes e análise dos resultados foram realizadas por investigadores cegos para os procedimentos.

4.1.8. Exame físico

A verificação da massa corporal e da altura foi realizada utilizando uma balança antropométrica eletrônica (modelo 200/5, welmy indústria e comércio Ltda, SP, Brasil) e o índice de massa corporal (IMC) calculado de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde²⁹. Para a avaliação do índice de Mallampati modificado, os indivíduos foram instruídos a ficarem sentados e a abrir a cavidade oral ao máximo possível.³⁰ A verificação das circunferências de pescoço e abdômen foram realizadas com uma fita métrica acrílica (largura 7 mm). A circunferência do pescoço foi verificada logo abaixo da cartilagem cricóide e a circunferência do abdômen foi verificada a altura da cicatriz onfalica.³¹

4.1.9. Escala de qualidade de vida de Miastenia Gravis

O MG QOL-15 é um instrumento específico que avalia a QVRS em pacientes com MG, consiste em 15 itens relacionados a características específicas de pacientes com MG e produz uma pontuação de 0 a 60. Cada item é pontuado de zero a quatro de acordo com sua frequência, quanto maior a pontuação, pior é percebida a qualidade de vida do paciente.

A escala tem pelo menos três funções possíveis, a primeira função avalia a percepção do nível de disfunção e grau de satisfação ou insatisfação com a doença. A segunda função avalia o curso da patologia e talvez, determine a eficácia do tratamento. A terceira função monitora a QVRS agregada de grupos de pacientes para auxiliar na determinação da eficácia do tratamento. Este instrumento não tem valor de corte determinado.²⁷

4.1.10. Espirometria

A espirometria foi realizada utilizando o aparelho KoKo PFT Versão 4.11 (*Nspire Inc; Louisville, CO, EUA*), seguindo as diretrizes nacionais para a execução de testes de função pulmonar preconizados pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.³² O equipamento foi calibrado com uma seringa de 3 litros antes de cada sessão de exames. Os pacientes realizaram os testes sentados, em posição confortável, com o corpo ereto e os membros superiores sem suporte. Todos os exames foram realizados por fisioterapeuta, acompanhados e laudados por médico pneumologista, visando a adequada operação do equipamento, a fim de garantir resultados precisos e reprodutíveis.

4.1.11. Análise das pressões ventilatórias máximas

As Pressões inspiratórias máximas - PImax foi verificada a partir da condição de volume residual, solicitando uma inspiração máxima após uma expiração máxima. As Pressões expiratórias máximas - PEmax foi obtida a partir da capacidade pulmonar total após o paciente realizar uma inspiração máxima. A PEmax foi determinada por uma expiração forçada súbita após uma inspiração máxima. Em cada caso, os esforços foram mantidos por pelo menos 1 segundo, sendo repetidos pelo menos 3 vezes, considerando-se a melhor prestação, desde que o valor não fosse superior a 10% ao valor da manobra anterior.^{33,34}

4.1.12. Escala de Epworth

A ESE é uma escala simples, auto-administrada com itens que abordam situações que envolvem as atividades da vida diária e a possível ocorrência de sonolência excessiva diurna em adultos. Os pacientes serão instruídos a classificar a sua probabilidade de cochilar ou dormir em oito situações cotidianas em uma escala de 0 a 3 (0, sem chance de cochilar; 1, pequena chance de cochilar, 2, possibilidade moderada de cochilar e 3, forte chance de cochilar). A pontuação varia de 0 a 24, onde acima de 10 pontos indica a ocorrência de sonolência diurna excessiva³⁵

4.1.13. Questionário Clínico de Berlim

O questionário clínico de Berlim foi utilizado para identificar o risco de AOS, este questionário de reconhecida eficácia clínica, distingue indivíduos com alto risco para AOS, em 10 itens, organizados em três categorias: ronco e apneia (5 itens), sonolência excessiva diurna (4 itens) e hipertensão arterial sistêmica e obesidade. Todas as respostas marcadas são consideradas positivas, a pontuação é dividida nas seguintes categorias: categoria 1 é considerado positiva quando há duas ou mais respostas positivas aos itens 1 a 5; categoria 2, quando há duas ou mais respostas positivas aos itens 6 a 8; e na categoria 3, quando a resposta ao item 9 é "sim" ou com IMC ≥ 30 kg / m². Duas ou mais categorias positivas indicam um alto risco de AOS.³⁶

4.1.14. Polissonografia

A PSG basal noturna foi realizada através de um sistema digital Embla A10 (Flaga, HS. Dispositivos Médicos, Islândia) no Laboratório do Sono da UNINOVE. Todos os transdutores serão conectados ao paciente de uma forma não-invasiva por meio de fita adesiva micropore. Foram analisados quatro canais para o eletroencefalograma (C3-A2, C4-A1, F3-A2, F4-A1, O1-A2, O2-A1), dois canais para o eletrooculograma (EOG-esquerdo A2, EOG-direito - A1), quatro canais para a eletromiografia de superfície (músculos da região submentoniana, músculo tibial anterior, um canal para um eletrocardiograma (derivação D2).

O fluxo de ar foi registrado através de dois canais de detecção, um termistor (diferença de temperatura) e uma cânula nasal (diferença de pressão), esforço ventilatório do tórax (um canal) e abdômen (um canal) através de cintas de pletismografia de indutância, sensor de ronco (um canal) e sensor de posição corporal (um canal), saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e frequência cardíaca através de um oxímetro digital de pulso (Nonin, Nonin Medical, Inc. Minneapolis, MN, USA).

Os estádios do sono foram analisados visualmente, por épocas de 30 segundos e pontuados de acordo com os critérios padronizados pela Academia Americana de Medicina do Sono (AASM) para investigar o sono. Os despertares, eventos respiratórios relacionados ao sono e movimentos de membros foram marcados de acordo com os critérios estabelecidos. Os pacientes foram orientados a permanecer o mais relaxado possível e dormir naturalmente, como

se estivessem em suas casas. Todos os sinais foram registrados continuamente ao longo da noite por um técnico experiente em PSG de acordo com o manual padrão.^{37,38}

4.1.15. Resultados

Este estudo incluiu 25 pacientes com MG clinicamente estáveis (21 mulheres). As características antropométricas e demográficas estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas e Função e Pulmonar

Variáveis	(n=25)
Idade (anos)	45,28 ± 12,33
Peso (kg)	75,24 ± 16,03
IMC (Kg/m ²)	28,09 ± 5,56
Pescoço (cm)	37,24 ± 3,75
Abdômen (cm)	92,36 ± 14,23
CVF	3,17 ± 0,74 (90% do valor previsto)
VEF ₁	2,65 ± 0,66 (91% do valor previsto)
VEF ₁ / CVF	0,85 ± 0,06 (100% do valor previsto)

Nota: Os dados foram expressos por média ± desvio padrão. IMC: índice de massa corporal; m²: metro quadrado; Kg: quilograma; CVF: capacidade vital forçada; FEV₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEV₁ / FVC: índice de Tiffeneau.

Os medicamentos inibidores da colinesterase foram utilizados por 96% dos pacientes e 30% utilizaram medicamentos imunossupressores. Apenas um paciente (4%) não usava terapia de drogas regularmente. Todos os pacientes apresentaram MG autoimune adquirida de acordo com a classificação da MGFA. Dois pacientes eram de classe I, 20 eram de classe II, 3 eram de classe III e não havia pacientes de classe IV ou V. Nenhum dos pacientes envolvidos neste estudo relatou sintomas de disfagia, disartria ou dispnéia nos três meses anteriores ao início do estudo. Todos os pacientes envolvidos neste estudo estavam tomando medicamentos regularmente prescritos e, portanto, estavam em estado clínico estável.

A maioria dos valores do teste de função pulmonar dos pacientes estava dentro do intervalo normal para seu sexo e idade. Não observamos nenhum padrão obstrutivo. Apenas 1 paciente apresentou um padrão acentuadamente restritivo com uma CVF de 45%, um VEF₁ de 49% e um índice de Tiffeneau de

92%. Todos os pacientes apresentaram P_Imax e P_Emax abaixo dos valores de referência³³. Os resultados dos testes de pressões ventilatórias máximas são apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Pressões ventilatórias máximas.

Valores	P _I max	P _E max
Homem	-59±6,5	76,6±40,4
Mulher	-43,8±13	38,8±18,6
Predito		
- Homem -		
40-49 anos	-115,8±87	126,3±18
- Mulher		
40-49 anos	-87±9,1	85,4±13,6

Nota: Os dados foram expressos em média ± desvio padrão.

P_Imax: pressão inspiratória máxima; P_Emax: pressão expiratória máxima.

É interessante notar a correlação moderadamente positiva observada entre CVF e P_Imax ($r = 0,565$; $p = 0,035$). (figura 1).

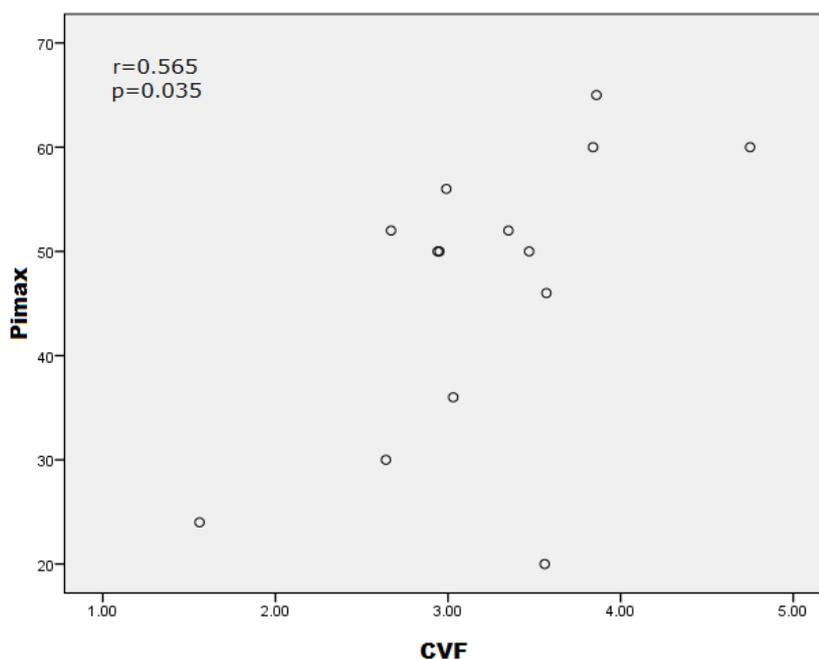


Figura 1. Correlação entre pressão inspiratória máxima e capacidade vital forçada e IAH.

As variáveis fisiológicas durante o sono analisadas incluíram saturação periférica de oxigênio (SpO₂), tempo de sono (TTS), estágio do sono com

movimentos rápidos dos olhos (REM) e presença de DRS. Em relação às variáveis da PSG, 64% dos pacientes apresentaram apneia do sono e destes 28% eram leves, 12% eram moderados e 24% eram graves. A maioria dos eventos respiratórios teve origem obstrutiva (4 (1-15,5)); Apenas cinco de nossos pacientes também apresentaram apneia central do sono (1 (0-5,5)). Durante o TTS, observamos um IAH médio de $16,5 \pm 18,9$ com mediana de 9,50 (2,95-26,95).

Foi registrado um IAH de $25,3 \pm 21,7$ no sono REM e $15,8 \pm 18,8$ durante o estágio de sono sem movimentos rápidos dos olhos (NREM). As variáveis fisiológicas do sono são mostradas na tabela 3.

Tabela 3. Variáveis Polissonograficas

Variáveis	Valores normais	Valores obtidos (n=25)
Latência para o sono (min)‡	10-20	11,40 (7,25-22,00)
Latência para o REM (min) ‡	70-110	128,00 (103,25-193,75)
Eficiência (%)‡	>85	89,60 (85,95-92,15)
NREM1 (%TST) ‡	3-5	4,80 (3,45-6,80)
NREM2 (%TST)*	45-55	52,92±11,38
NREM3 (%TST) ‡	18-23	24,30 (19,05-37,00)
REM (%TST)*	20-25	13,78±4,61
IAH/h‡	0-5	9,50 (2,95-26,95)
SpO ₂ basal (%)‡	>92	96 (94,50-97,00)
SpO ₂ media (%)‡	>92	96 (93,00-96,50)
SpO ₂ min (%)*	>90	84,88±6,58

Nota: *Os dados foram expressos em média \pm desvio padrão;

‡Os dados foram expressos em mediana (intervalo interquartil).

REM: estágio do sono com movimentos rápidos dos olhos - NREM: estágio do sono sem movimento rápido dos olhos. IAH: índice de apnéia-hipopnéia por hora. - SpO₂: saturação periférica de oxigênio.

A figura 2 mostra a distribuição dos pacientes de acordo com a gravidade de IAH.

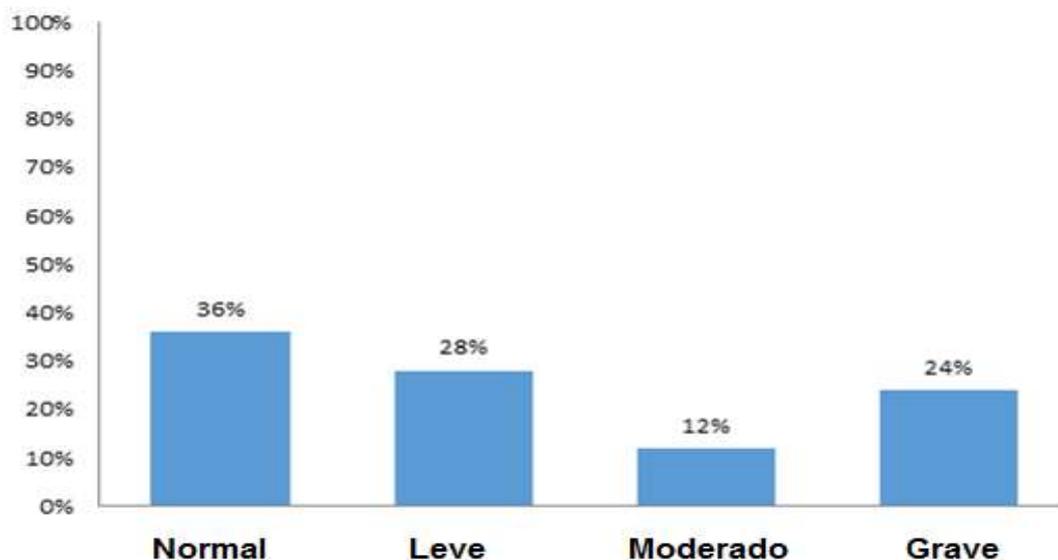


Figura 2. Distribuição da população em relação à gravidade do IAH.

Apesar de ter sido a primeira noite de sono do paciente em um laboratório, observamos uma latência média de sono de 11,40 minutos e a eficiência do sono foi de 89,6%. Esses valores sugerem que o ambiente laboratorial não afetou substancialmente na qualidade do sono. O índice médio do questionário MG QOL - 15 foi de 28 de um possível máximo de 60, indicativo de comprometimento da QVRS. O escore médio da ESE foi de 9,9 pontos e o Questionário de Berlim foi positivo para a presença de AOS em 56% dos pacientes.

4.1.16. Discussão

MG é uma desordem autoimune típica em que a fraqueza muscular ocorre como resultado de comprometimento da transmissão neuromuscular. Os sintomas clínicos são freqüentemente crônicos, tendo um impacto significativo na qualidade de vida que é diretamente proporcional à gravidade da doença. A insuficiência muscular progressiva gera mudanças na ventilação, inicialmente com padrão restritivo podendo levar ao desenvolvimento de insuficiência respiratória por hipoventilação.

Os pacientes com MG geralmente têm um "padrão miastênico" caracterizado por volumes reduzidos e resistência muscular reduzida.³⁹⁻⁴¹ Este comprometimento muscular ventilatório interfere no desempenho das atividades físicas e atividades de vida diária dos pacientes.

A espirometria é recomendada clinicamente como um suplemento quando se determina a gravidade das doenças respiratórias e o desenvolvimento de uma terapia adequada. Portanto, a avaliação da função respiratória e da força muscular é extremamente importante. É útil tanto para monitorar a progressão da doença como para prevenir e identificar mudanças precoces na ventilação-perfusão.

Fregonesi et al.⁴² estudaram 20 pacientes com MG generalizada com média de idade de 64 ± 11 anos. Eles relataram uma CVF média de $2,7 \pm 0,7$ e um FEV₁ médio de $2,0 \pm 0,6$. Keenan et al.⁴³ avaliaram 17 pacientes com MG com idade média de 46 ± 18 anos e relataram valores médios de CVF e FEV₁ de $3,4 \pm 0,6$ e $2,8 \pm 0,5$, respectivamente. Em outro estudo envolvendo dez pacientes com MG estáveis, Rassler et al.⁴⁴ observaram valores médios de CVF e FEV₁ de 3,63 (0,24) e 2,92 (0,23), respectivamente.

Esses valores são semelhantes aos valores obtidos neste estudo. No entanto, os valores relatados por Fregonesi et al.⁴² são menores; Isso pode estar relacionado ao fato de que os pacientes avaliados nesse estudo eram mais idosos. Nem Fregonesi et al.⁴² nem Keenan et al.⁴³ observaram padrões de teste de função pulmonar obstrutiva como foi o caso em nosso estudo.

As pressões ventilatórias máximas são os parâmetros mais fisiologicamente apropriados a serem usados para avaliar a capacidade de trabalho dos músculos ventilatórios e podem ser indicativo de desenvolvimento de insuficiência respiratória. A avaliação de P_Imax e P_Emax gerada pelos músculos ventilatórios é um método simples, prático e não invasivo para avaliação da função muscular em pacientes com várias condições patológicas pulmonares e neuromusculares.⁴⁵

É importante lembrar que o que é realmente medido é pressão, não força. Portanto, a terminologia que expressa o poder deve ser abandonada. Com relação à pressão máxima gerada pelos músculos ventilatórios no estudo atual, os valores médios de P_Imax foram de 43,8 centímetros de água (cmH₂O) em mulheres e 59,0 cmH₂O em homens e os valores médios de P_Emax foram 38,8 cmH₂O em mulheres e 76,6 cmH₂O em homens.

As pressões ventilatórias máximas obtidas em nosso estudo estão abaixo do intervalo normal para pessoas saudáveis da mesma idade e sexo. Munhoz e

Fernandez⁴⁶ estudaram 61 pacientes com MG clinicamente estável e relataram valores médios de P_Imax e P_Emax de 66,9 cmH₂O e 52 cmH₂O, respectivamente.

Keenan et al.⁴³ relataram valores médios de P_Imax e P_Emax de 67 cmH₂O e 86 cmH₂O, respectivamente. Nossos valores são semelhantes aos desses estudos, sugerindo que há uma redução considerável na força dos músculos ventilatórios em pacientes com MG. Em nosso estudo, houve uma correlação positiva moderada entre CVF e P_Imax, mostrando que existe uma estreita relação entre a função pulmonar e a força muscular respiratória.

Notavelmente, nossos resultados de espirometria foram quase normais, não mostrando padrões respiratórios restritivos ou obstrutivos, foi observado apenas em 1 paciente com padrão acentuadamente restritivo. No entanto, acreditamos que a espirometria por si só não é um indicador adequado da deterioração da capacidade pulmonar, uma vez que alguns pacientes com função pulmonar normal exibem simultaneamente uma redução significativa na força muscular respiratória.

Uma das limitações do nosso estudo foi que não realizamos o teste de função pulmonar no modo de ventilação voluntária máxima para investigar os níveis de fadiga dos músculos ventilatórios. A disfunção muscular ventilatória está associada à aparência de um "padrão miastênico", caracterizado por volumes pulmonares reduzidos e contribui para a piora da condição respiratória clínica geral e redução da qualidade de vida.^{43,45}

Portanto, a avaliação da pressão máxima gerada pelos músculos ventilatórios é de grande importância na avaliação e acompanhamento de pacientes com MG. Acreditamos que são necessários mais estudos para determinar os efeitos dos programas de treinamento muscular respiratório. Especula-se que o mecanismo mais provável para o aparecimento de DRS em pacientes com MG é a fraqueza e fadiga dos músculos dilatadores da faringe.

A presença e gravidade dos DRS em pacientes com MG ainda não está bem documentada. Alguns estudos publicados com um pequeno número de pacientes foram realizados usando PSG durante a noite e a prevalência de DRS em pacientes com MG permanece controversa. As variáveis fisiológicas do sono, avaliadas no presente estudo, incluíram valores de SpO₂, tempo de sono total, tempo total de sono REM e presença de DRS. O IAH médio por hora foi de 16,5±18,9, sendo a maior parte de apneia/hipopnéia de origem obstrutiva.

No entanto, cinco dos nossos pacientes também tiveram eventos de apneia central. Estes resultados são concordantes com os de Amino et al.⁴⁷ que realizou PSG em 12 pacientes com MG (8 mulheres) e relatou a presença de DRS em 9. Eles notaram um IAH médio de $10,9 \pm 6,3$ e 7 desses pacientes também apresentaram apneia central. Estes valores de IAH correlacionaram-se positivamente com o tempo de diagnóstico da doença. No entanto, em nosso estudo, observou-se uma correlação muito fraca entre os valores P_Imax e IAH.

Um estudo publicado por Teramoto et al.⁴⁸ em 2002 investigaram o envolvimento dos músculos das vias aéreas superiores em pacientes com MG, especialmente a laringe. Os autores relataram fraqueza de abdução e adução das cordas vocais e chamaram a atenção para os sintomas respiratórios clínicos, a presença de uma voz profunda, o aumento da fraqueza muscular e os distúrbios da fala que se acentuam à medida que a doença progride.

Portanto, pode-se concluir que a fraqueza dos músculos dilatadores da farínge aumenta a probabilidade de colapso das vias aéreas superiores. Isso predispõe o paciente aos sintomas de AOS, especialmente durante o sono REM devido à hipotonia muscular. Nossos dados de IAH diferem dos de Prudlo et al.⁴⁹ que realizaram PSG em 19 pacientes com MG clinicamente estáveis (11 mulheres) com média de idade de $55,4 \pm 12$ anos.

A apneia do sono central não foi observada nesse estudo e a AOS foi detectada em apenas 4 pacientes. Os autores também observaram uma média de SpO₂ de $95,3 \pm 1,4\%$ e um mínimo de SpO₂ de $89,7 \pm 5\%$, enquanto os valores correspondentes no estudo atual foram de $95,1 \pm 2,6\%$ e $81,4 \pm 9,8\%$, respectivamente. Os pacientes no estudo atual mostraram uma maior redução na SpO₂ durante o sono, o que é concordante com o maior IAH observado. No que se refere à QVRS, nosso estudo utilizou o questionário MG QOL-15, que foi validado para uso na população brasileira em 2013.²⁷

Nosso número médio de MG QOL-15 foi de 28, o que é maior que o relatado por Martínez-Lapiscina et al.⁵⁰ Eles avaliaram a qualidade do sono usando o questionário índice de qualidade do sono de Pittsburgh e ESE e avaliou a qualidade de vida usando o MG QOL-15 em 23 pacientes com MG generalizada com média de idade de $62,7 \pm 15,9$ anos. Eles relataram um valor médio de MG QOL-15 de $19,3 \pm 10,5$ e observaram uma correlação positiva entre o escore do MG QOL-15 e o escore do questionário de Pittsburgh. Os autores concluíram que

o MG QOL-15 poderia ser usado para estimar o impacto da MG sobre o sono e a qualidade de vida, bem como a eficácia do tratamento.

A média de idade dos pacientes no presente estudo ($45,28 \pm 12,33$ anos) foi menor que a média dos pacientes do estudo de Martínez-Lapiscina et al. e, portanto, podemos inferir que a percepção da qualidade de vida das pessoas idosas é menor do que a das pessoas mais jovens. No que diz respeito à sonolência diurna excessiva, nossos resultados ($9,9 \pm 5,5$) também foram ligeiramente superiores aos de Martínez-Lapiscina et al. ($7,2 \pm 4,2$). Geralmente, as pessoas idosas são aposentadas e podem dormir durante o dia, de modo que são menos propensas a fazer cochilos em situações adversas.

As limitações de nosso estudo incluem a falta de um grupo de controle. No entanto, para comparação de espirometria e pressões ventilatórias máximas, utilizamos os valores de referência anteriormente publicados.³³ Os valores de referência para os estudos do sono foram determinados de acordo com o Manual da AASM.^{37,38} Embora o efeito da primeira noite em um laboratório do sono existisse em nosso estudo, os pacientes tiveram uma excelente eficiência no sono ($89,60$ ($85,95-92,15$)). Outro ponto a considerar é a proporção de homens e mulheres; No entanto, este estudo envolveu uma amostra de conveniência que excedeu o tamanho da amostra calculada.

4.1.17. Conclusão

Em nosso estudo, os pacientes com MG apresentaram valores de pressão ventilatória máxima reduzidos, associados à função pulmonar normal. Os pacientes também apresentaram uma presença considerável de DRS associado a redução da SpO_2 , tempo de sono REM reduzido, alto risco para AOS, presença de sonolência excessiva diurna e qualidade de vida prejudicada.

4.2. ESTUDO II

Tradução, adaptação cultural e validação da escala Composta Miastenia Gravis para a língua portuguesa do Brasil: estudo multicêntrico

DOI: 10.1590/0004-282X20160129

CLINICAL SCALES, CRITERIA AND TOOLS

Brazilian-Portuguese translation, cross-cultural adaptation and validation of the Myasthenia Gravis Composite scale. A multicentric study

Tradução, adaptação cultural e validação da escala composta de Miastenia Grave para a língua portuguesa do Brasil. Estudo multicêntrico

Ezequiel Fernandes Oliveira¹, Valéria Cavalcante Lima², Eduardo Araujo Perez³, Melissa Nunes Polaro⁴, Berenice Cataldo Oliveira Valério⁴, João R Pereira⁵, Sergio Roberto Nacif⁵, Claudia Santos Oliveira¹, Acary Souza Bulle Oliveira², Luis Vicente Franco Oliveira¹

4.2.1. Introdução

As medidas de QVRS e de estado clínico, obtidas através de instrumentos orientados para o paciente, são consideradas essenciais na avaliação de doenças neurológicas, especialmente nas doenças que podem afetar o estado geral de um paciente, como na MG. As ferramentas derivadas do paciente adicionaram uma nova dimensão à avaliação de resultados clínicos. Estes são importantes, tanto para avaliação de pacientes individuais na clínica de neurologia quanto para comparações internacionais, ensaios multicêntricos e outros tipos de colaboração⁵¹.

Estudos anteriores descreveram uma correlação significativa entre QVRS e gravidade da MG.⁵²⁻⁵⁴ Encontramos apenas três ferramentas específicas para avaliar QVRS em pacientes com MG na literatura científica internacional (Myasthenia Gravis Questionnaire,⁵⁵ Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living Profile,^{56,57} MG QOL-15⁵⁸ e dois instrumentos para avaliar a avaliação clínica de pacientes com MG QMGS⁵⁹ e MGC.⁶⁰

Desses instrumentos, apenas o MG QOL-15 foi traduzido para Português brasileiro²⁷. Portanto, é importante realizar a tradução, adaptação cultural e validação do MGC para pacientes com MG no Brasil.

4.2.2. Métodos

O estudo foi realizado em três centros de pesquisa de doenças neuromusculares, de acordo com os padrões éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque de 1961 (revisada em Hong Kong em 1989 e Edimburgo, Escócia em 2000) e cumpriu as Diretrizes e Normas regulamentares para a pesquisa de humanos do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde emitido em dezembro de 2012.

Este estudo faz parte de um protocolo de pesquisa aprovado pelo comitê de ética em pesquisa em seres humanos da UNINOVE no processo nº. 360.488, foi obtido um consentimento informado e esclarecido, e os sujeitos foram autorizados a se retirar do estudo a qualquer momento sem conseqüências.

O estudo incluiu pacientes com diagnóstico clínico de MG de acordo com a MGFA, de 18 a 75 anos, ambos os sexos, clinicamente estáveis e que concordaram em participar do estudo assinando o TCLE. Excluímos pacientes com outros distúrbios neuromusculares, episódios de descompensação clínica aguda nos dois meses antes da consideração para inclusão e aqueles com história de acidente vascular cerebral, instabilidade mental ou abuso de drogas ou álcool.

4.2.3. O instrumento

MGC é uma escala validada e confiável usada para avaliar o estado clínico de pacientes com MG tanto na prática clínica quanto na pesquisa científica. A escala foi validada através de testes realizados em 2008 e 2009 em 11 centros de pesquisa nos Estados Unidos da América e na Europa.⁶¹ Trata-se de uma escala ordinal, consistindo de 10 itens, cada um representando uma função comumente afetada pela MG.

As categorias de resposta dos itens são ponderadas. Por exemplo, 'ptosis' marca 3 pontos, enquanto a "fraqueza acentuada da flexão do quadril" é equivalente a 5 pontos e a fraqueza respiratória grave ou seja, pacientes dependentes de ventilação mecânica equivale a 9 pontos. O escore máximo é de

50, e está diretamente relacionado à condição do paciente, isto é, uma pontuação alta reflete doença grave. Uma redução de 3 pontos na pontuação pode indicar uma melhora clínica significativa e confiável em pacientes com MG.

4.2.4. Tradução, adaptação cultural e validação

O desenho do estudo seguiu uma abordagem multimodal e foi conduzido em três etapas consistindo em tradução, adaptação cultural e validação do MGC de acordo com diretrizes internacionais propostas e desenvolvidas em outros contextos lingüísticos e sócio culturais.⁶²⁻⁶⁶ A figura 3 exibe o fluxograma do estudo.

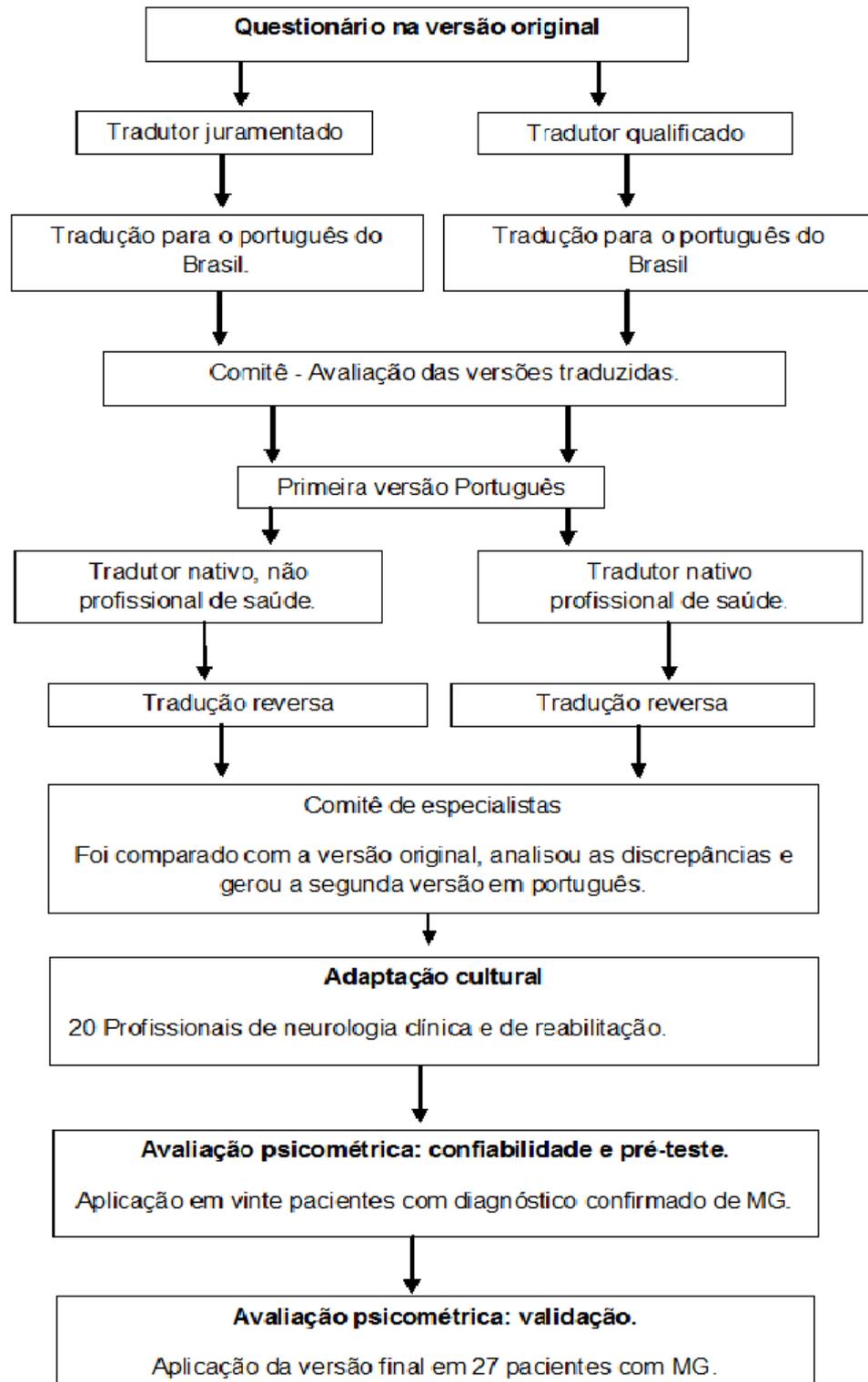


Figura 3. Fluxograma do estudo

4.2.5. Tradução

Dois tradutores brasileiros qualificados, um tradutor de inglês científico juramentado que não conhece a área de especialização, o outro um neurologista bilíngüe, realizou traduções independentes em português brasileiro. Em seguida, um comitê de quatro neurologistas e dois fisioterapeutas, todos bilíngües, comparou essas duas traduções iniciais, criando uma nova e primeira versão da escala no português brasileiro. Todos os membros deste comitê eram professores universitários bilíngües e pesquisadores com experiência clínica em doenças neuromusculares e tinham conhecimento avançado da língua inglesa.

4.2.6. Tradução Reversa

Dois profissionais nativos em inglês, um leigo e um tradutor profissional, realizaram posteriormente duas traduções reversas da versão preliminar brasileira da escala. Esses tradutores não foram informados sobre os objetivos do estudo e não tiveram acesso à versão original. Esta Tradução reversa teve como objetivo provar que a nova versão era equivalente ao original.

Outro comitê de especialistas, composto por seis profissionais de saúde, comparou as duas versões de tradução reversa com a versão original em inglês do MGC, realizou os ajustes necessários e gerou a versão final em português. A segunda versão em português da escala foi estabelecida após o consenso entre os membros do comitê em cada item.

4.2.7. Adaptação cultural

A segunda versão da escala, traduzida para o português, foi submetida a uma análise semântica e foi analisada por vinte profissionais de saúde, especializados em neurologia clínica e reabilitação (10 médicos e 10 fisioterapeutas), para determinar se os termos utilizados eram fáceis de entender. Este passo foi realizado para garantir que os itens traduzidos fossem equivalentes ao original e incluíam uma avaliação do grau de compreensão das questões propostas.

Os profissionais de saúde envolvidos nesta fase de pesquisa fizeram comentários sobre a compreensão da escala. Todos os termos ambíguos foram destacados e discutidos pelos membros do comitê de estudo e foram substituídos

por outros termos com equivalência semântica, apropriados para a cultura brasileira, gerando assim uma terceira versão em português, sem comprometer a versão original.

4.2.8. Avaliação psicométrica

Confiabilidade

Para verificar a confiabilidade inter-avaliador, a terceira versão em português foi administrada por 10 profissionais de saúde em 20 pacientes com diagnóstico confirmado de MG (15 mulheres), em duas ocasiões diferentes, ao mesmo tempo do dia, com intervalo de 48 horas, para avaliar a confiabilidade test-retest. Esses resultados foram utilizados para determinar o nível de compreensão semântica para consolidar a versão final da escala. A versão final da escala MGC traduzida para o português do Brasil é apresentada na figura 4.

Escala Composta Miastenia Gravis					Pontos
Ptose (olhar para cima facilmente) (exame médico)	> 45 segundos = 0	11-45 segundos = 1	1-10 segundos = 2	Imediata = 3	
Visão dupla (olhar fixo lateral) (esquerda ou direita). (exame médico)	> 45 segundos = 0	11-45 segundos = 1	1-10 segundos = 3	Imediata = 4	
Fechamento dos olhos (exame médico)	Normal = 0	Fraqueza leve (abertura com esforço externo) = 0	Fraqueza moderada (podem ser abertos facilmente) = 1	Fraqueza grave (incapaz de manter os olhos fechados) = 2	
Fala (História do paciente)	Normal = 0	Gagueira intermitente ou fala nasal = 2	Gagueira constante ou fala nasal que pode ser compreendida = 4	Dificuldade no entendimento da fala = 6	
Mastigação (História do paciente)	Normal = 0	Fadiga com alimentos sólidos = 2	Fadiga com alimentos moles = 4	Tube gástrico = 6	
Deglutição (História do paciente)	Normal = 0	Raros episódios de engasgo ou dificuldade para engolir = 2	Dificuldade frequente na deglutição com necessidade de alteração na dieta = 5	Tube gástrico = 6	
Respiração (consequência da MG)	Normal = 0	Dispneia de esforço = 2	Dispneia em repouso = 4	Ventilador dependente = 9	
Flexão ou extensão de pescoço. (exame médico)	Normal = 0	Fraqueza leve = 1	Fraqueza moderada (~50% fraca +/- 15%) = 3	Fraqueza grave = 4	
Abdução de ombros (exame médico)	Normal = 0	Fraqueza leve = 2	Fraqueza moderada (~50% fraca +/- 15%) = 4	Fraqueza grave = 5	
Flexão do quadril (exame médico)	Normal = 0	Fraqueza leve = 2	Fraqueza moderada (~50% fraca +/- 15%) = 4	Fraqueza grave = 5	

Nota: Observe que "fraqueza moderada" para os itens pescoço e membros deve ser interpretada como fraqueza equivalente a 50%±15% do esperado para uma força normal. Qualquer fraqueza mais leve do que isto seria classificada como leve e qualquer fraqueza mais grave seria classificada como grave.

Total de pontos: _____

Figura 4. Versão Portuguesa do Brasil da Escala Composta para Miastenia gravis.

4.2.9. Pré-teste

A validade do conteúdo foi avaliada qualitativamente em um estudo piloto, no qual os pacientes forneceram feedback crítico sobre o conteúdo e estrutura da escala, e em consulta com profissionais especializados na área de neurologia clínica. Eles foram cegados aos resultados ao registrar os sintomas nos prontuários dos 20 pacientes que participaram da fase de pré-teste. As características clínicas auto-relatadas no início da doença foram comparadas com os sintomas relatados no registro médico do paciente, e os sintomas clínicos relatados nos prontuários médicos foram considerados como os mais próximos de uma avaliação padrão dos sintomas do paciente.

4.2.10. Validação

Quarenta pacientes (29 mulheres) com diagnóstico confirmado de MG e classificados de acordo com a MGFA⁶ foram convidados a participar do estudo. Foram incluídos vinte e sete pacientes (21 mulheres), que compõem 11 pacientes do Setor de Investigação de Doenças Neuromusculares da UNIFESP, 11 pacientes do Departamento de Neurologia da FCMSC E cinco pacientes do Departamento de Neurologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE). Os dados demográficos e clínicos foram coletados, juntamente com detalhes dos sintomas atuais relacionados à MG e estratégias terapêuticas.

Nós excluímos nove pacientes por deficiência cognitiva, analfabetismo e ou outras doenças crônicas e quatro pacientes por se tratar do diagnóstico de MG na forma congênita. A versão final da MGC foi administrada em uma amostra final de 27 pacientes com MG e a pontuação total foi comparada com a versão em português do MG QOL-15, validada no Brasil, e comumente usada para avaliar a qualidade de vida em MG²⁷.

O MG QOL-15 é um instrumento eficaz, rápido e fácil de usar, composto por 15 itens, classificados em uma escala de 0-4, avaliando três dimensões da QVRS. A pontuação mais alta possível é de 60 pontos, indicando uma má qualidade de vida percebida pelo paciente. Esses 15 itens avaliam eficientemente os aspectos físicos, sociais e psicológicos da vida, que são componentes essenciais para a interpretação da QVRS. O instrumento não tem um valor de corte específico.

4.2.11. Análise estatística

Inicialmente, o teste Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a distribuição normal dos dados da amostra. Os dados paramétricos foram expressos como média e desvio padrão, incluindo valores antropométricos, idade e circunferências do pescoço e do abdômen. Os dados não paramétricos foram expressos por erro padrão. No pré-teste, utilizamos o coeficiente de Kappa para medidas ordinárias.

O coeficiente Kappa é frequentemente usado para testar a confiabilidade inter-avaliador. A confiabilidade do avaliador é importante, pois reflete a precisão dos dados coletados. A medição em que os avaliadores atribuem a mesma pontuação à mesma variável é chamada de confiabilidade inter-avaliador.

O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para correlação da avaliação subjetiva de MGC e MG QOL-15. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. As análises estatísticas foram realizadas com o StatView 5.0 (SAS Institute, Cary, N.C., EUA) e o software SPSS (versão 23.0, SPSS Inc. Chicago, IL, EUA)

4.2.12. Resultados

Participou do estudo 27 pacientes (21 mulheres) com diagnóstico confirmado de MG autoimune adquirida a média de idade foi de $46,55 \pm 11,71$ anos, intervalo de 32-74 anos. A duração média da doença nesses pacientes foi de $11,33 \pm 8,49$ anos. De acordo com a classificação do MGFA⁶, dois pacientes eram de classe I, 17 eram de classe II, oito eram de classe III e nenhum deles apresentaram a classe IV e V. 98% dos pacientes estavam tomando inibidores de colinesterase e 28% estavam tomando imunossupressores. As características clínicas e demográficas dos pacientes são apresentadas na tabela 4.

Tabela 4. Características clínicas e demográficas dos pacientes.

Variáveis	Pacientes (n = 27)	(%)
Mulher/Homem	21/6	
Idade (anos)	46,55±11,71	
Classificação da doença		
MGFA		
I	2	7,4
IIA	15	55,5
IIB	2	7,4
IIIA	4	14,8
IIIB	4	14,8
ECM	12,8±7	
MG QOL-15	21,7±12,2	

Nota: MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America.

ECM: Escala Composta para Miastenia gravis; MG QOL-15: Questionário de qualidade de vida Especifico para Miastenia gravis – 15 itens.

4.2.13. Confiabilidade e validade

O tempo médio necessário para completar a MGC pelos pacientes foi de 32 minutos. A expressão "ptosis, naturalmente ascendente", na versão original, foi substituída por "ptosis, olhar para cima facilmente". Os itens utilizados na avaliação da força muscular da flexão/extensão do pescoço, flexão do quadril e abdução do ombro geraram a maior dificuldade, especificamente, a classificação da fraqueza muscular como fraqueza moderada representava problemas. A versão original enfatiza que uma fraqueza moderada deve ser igual a aproximadamente 50%±15% da força normal esperada.

Consequentemente, adicionamos uma nota explicando como considerar a fraqueza muscular moderada para a versão final da escala. A consistência interna verificada pelo teste Kappa foi excelente (0,766). Os pacientes obtiveram uma média de 12,93±6,92 na escala MGC e uma média de 21,38±12,07 na escala MG QOL-15. A correlação entre MGC e MG QOL-15 foi forte ($R = 0,777$; $p = 0,000$). Não foram encontradas diferenças significativas entre as respostas dos pacientes na primeira e segunda aplicações da MGC.

4.2.14. Discussão

Nos últimos anos, os questionários específicos para doença tornaram-se medidas importantes para descrever a gravidade da doença quando comparados com instrumentos genéricos. De acordo com o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo sobre a tradução e validação da escala MGC para um idioma diferente do inglês.

A tradução da MGC para o português do Brasil foi bem sucedida, e a tradução reversa para o inglês correspondeu muito bem à versão original. A escala MGC foi devidamente traduzida e adaptada culturalmente seguindo uma seqüência de ações definidas de acordo com padrões já definidos⁶²⁻⁶⁶. Em 2012, uma força-tarefa recomendou o uso da MGC como a medida quantitativa para determinar a melhora ou deterioração em pacientes com MG.⁶⁷

A MGC pode ser usado na prática diária e em ensaios clínicos, esta escala difere da maioria das escalas na medida em que é um híbrido de itens relatados pelo paciente e relatados pelo médico. Não é surpreendente que certos itens relatados pelo paciente funcionem melhor do que suas contrapartes de exames relatadas pelo médico. A validade e a confiabilidade da MGC para medir a gravidade da doença em MG foi previamente demonstrada usando testes psicométricos convencionais.

A avaliação da QVRS de um paciente pode influenciar as decisões terapêuticas e proporcionar uma melhor compreensão de suas necessidades, permitindo a adoção de uma estratégia terapêutica adequada.²⁵ Um instrumento específico da doença pode ser a avaliação clínica e funcional mais relevante do estado da doença, evitando abordagens ineficazes. Na fase de validação, a versão brasileira da escala foi muito bem compreendida e aceita pelos pacientes e pelos profissionais da saúde.

Nem os pacientes nem os profissionais tiveram dificuldades em preencher a escala, na fase de validação do nosso estudo, a MGC foi comparada com o MG QOL-15, considerado instrumento de avaliação da QVRS padrão em MG, com uma correlação positiva. Este resultado corrobora o estudo de construção e validação do uso da MGC como ferramenta de avaliação em pacientes com MG.⁵²

Fatores relacionados à doença podem influenciar a QVRS na MG, como os sintomas predominantes, a frequência da crise miastênica e a estratégia terapêutica adotada. A frequência e gravidade dos sintomas de MG também

influenciam a percepção da QVRS. Portanto, espera-se que haja uma correlação entre estado clínico precário e redução na qualidade de vida.

3.2.15. Conclusão

A versão original da escala MGC, traduzida, culturalmente adaptada e validada no português do Brasil, provou ser um instrumento confiável, fácil de usar, altamente reprodutível podendo ser usada tanto na prática clínica quanto nos ensaios clínicos ,na avaliação de pacientes com MG no Brasil.

4.3. ESTUDO III

Teste Quantitativo para Miastenia Gravis: estudo multicêntrico brasileiro para tradução, adaptação cultural e validação

<https://doi.org/10.1590/0004-282X20170075>

CLINICAL SCALES, CRITERIA AND TOOLS

Quantitative Myasthenia Gravis Score: a Brazilian multicenter study for translation, cultural adaptation and validation

Teste Quantitativo para Miastenia Gravis: estudo multicêntrico brasileiro para tradução, adaptação cultural e validação

Ezequiel Fernandes Oliveira¹, Berenice Cataldo Oliveira Valério², Valéria Cavalcante³, Jessica Julioti Urbano¹, Anderson Soares Silva¹, Melissa Nunes Polaro², Sergio Roberto Nacif⁴, Claudia Santos Oliveira¹, Maria Bernadete Dutra Resende⁵, Acary Souza Bulle Oliveira³, Luis Vicente Franco Oliveira¹

3.3.1. Introdução

No seu formato atual, o QMGS é uma ferramenta de medição de 13 itens usada para quantificar a gravidade da doença em pacientes com MG, incluindo função ocular, bulbar, respiratória e de membros, com faixa de pontuação total de 0 a 39, onde uma pontuação maior é Indicativa de maior gravidade da doença. A confiabilidade e a validade longitudinal dos QMGS foram demonstradas em vários estudos.^{68, 69}

Do ponto de vista clínico, o QMGS fornece uma medida de resultado fácil de usar que requer equipamento mínimo. Além disso, uma mudança de 3,5 pontos na pontuação total é considerada uma melhoria clinicamente significativa para pacientes com MG. Portanto, o objetivo deste estudo foi realizar a tradução, adaptação cultural e validação do QMGS para ampliar sua aplicação em prática clínica e pesquisa com pacientes com MG no Brasil.

Segundo nosso conhecimento, esta é a primeira tradução e adaptação cultural do QMGS para outra língua.

4.3.2. Métodos

Foi realizada uma pesquisa da literatura para identificar pesquisas anteriores sobre a adaptação e uso da QMGS para a população portuguesa brasileira. Os seguintes bancos de dados foram pesquisados usando as palavras-chave de combinação "Quantitative Myasthenia Gravis Score e validação em português": Medline, PubMed, Scientific Electronic Library Online e Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe.

Nenhuma informação publicada foi identificada, quatro centros de pesquisa de doenças neuromusculares colaboraram em nosso estudo. Todos os métodos e procedimentos foram realizados de acordo com os padrões éticos estabelecidos na Declaração de Helsinki de 1964 (revisada em Hong Kong em 1989 e Edimburgo, na Escócia, em 2000). Nosso estudo cumpriu as diretrizes e normas regulatórias para pesquisa de assuntos humanos do conselho nacional de saúde do ministério da saúde, emitidas em dezembro de 2012.

Este estudo faz parte de um protocolo de pesquisa aprovado pelo comitê de ética em pesquisa humana da UNINOVE no processo nº. 360.488, o consentimento informado por escrito foi obtido antes da inscrição e os participantes foram autorizados a retirar-se do estudo, a qualquer momento, sem conseqüências. Nossos critérios de elegibilidade foram os seguintes: um diagnóstico clínico de MG de acordo com os critérios da MGFA, pacientes clinicamente estáveis acima de 18 anos de idade de ambos os sexos, capazes e dispostos a fornecerem o consentimento informado.

Exluímos do nosso estudo pacientes com outras doenças neuromusculares, cardiovasculares e respiratórias, episódios de descompensação clínica de sua doença nos dois meses anteriores ao estudo, acidente vascular cerebral prévio, história de doença mental ou abuso de drogas e ou álcool. Realizamos o processo de tradução, adaptação cultural e validação do QMGS com base em regras padronizadas previamente publicadas.^{54,55} O fluxograma do estudo é mostrado na figura 5.

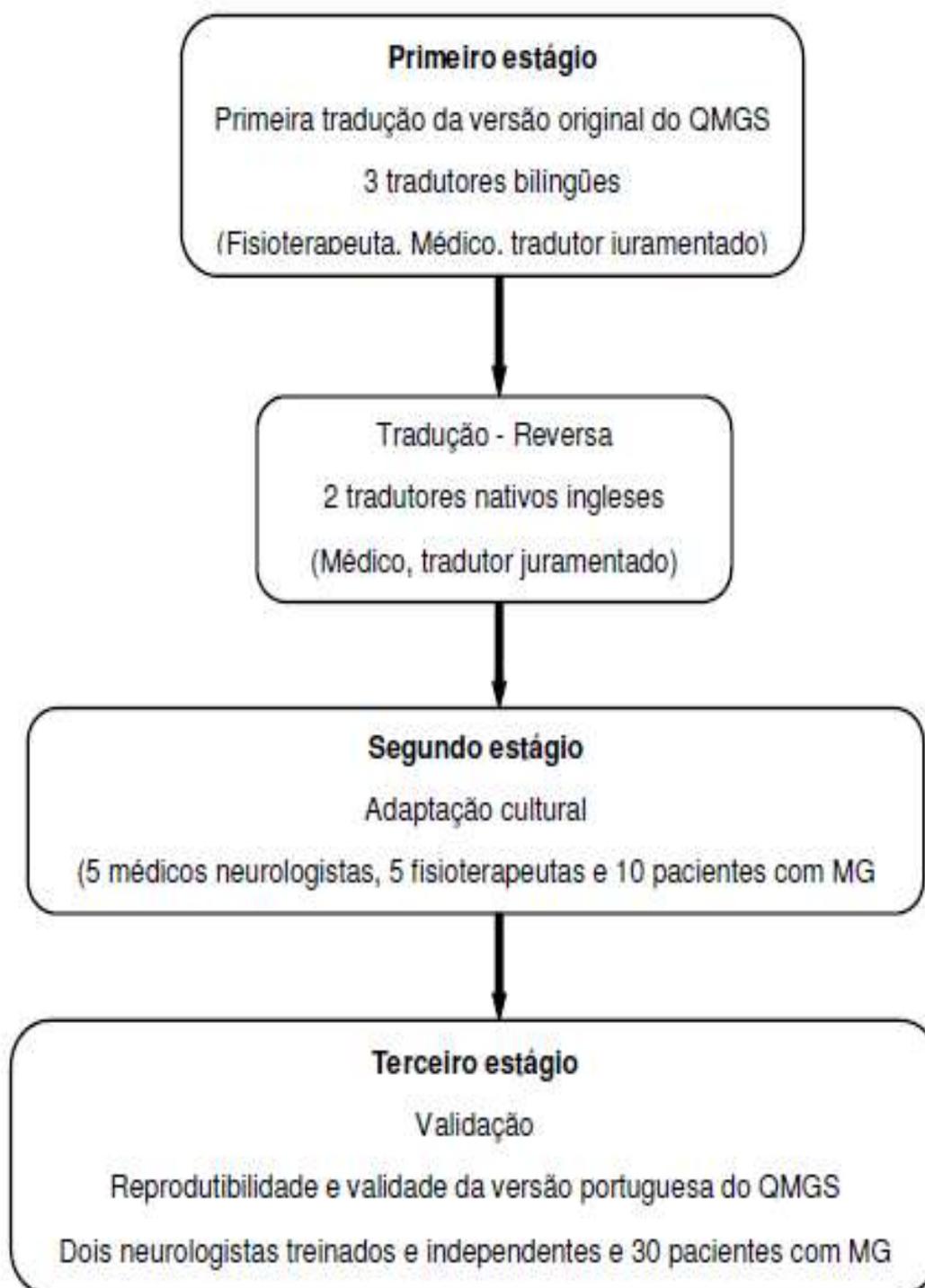


Figura 5. Fluxograma do estudo.

4.3.3. Primeiro estágio

A versão original do QMGS foi traduzida do inglês para o português brasileiro por três tradutores bilíngues, um fisioterapeuta; Um neurologista e um tradutor profissional certificado, todos os quais foram cegos para o propósito do nosso estudo. As três versões traduzidas foram avaliadas, comparadas e fundidas em uma primeira versão preliminar do português brasileiro.

4.3.4. Segundo estágio

Dois tradutores nativos de língua inglesa, um tradutor profissional certificado e um neurologista sem conhecimento do QMGS ou de nosso objetivo de pesquisa realizaram de forma independente uma tradução posterior da versão final do Português-brasil- para o Inglês. A versão inglesa traduzida foi comparada com a versão original em inglês com ajustes feitos na versão português-brasil para corrigir discrepâncias identificadas.

4.3.5. Terceiro estágio

Uma adaptação cultural da versão português-brasil do QMGS, atualizada após o processo de tradução posterior, foi subseqüentemente realizada, utilizando 10 pacientes com MG dos quatro centros de pesquisa de doenças neuromusculares que colaboraram em nosso estudo. Adicionamos a frase "difícil de entender" como uma opção de resposta na versão. Inicialmente, estabelecemos uma compreensão de cada item em 90% dos profissionais de saúde para que a tradução seja aceitável, com o processo de tradução a ser repetido se esse limite não fosse alcançado.

Foram recrutados 5 neurologistas e 5 fisioterapeutas para verificar a clareza da terminologia clínica para a versão do QMGS traduzida. Novamente, um limite de $\geq 90\%$ foi usado para que a tradução fosse considerada aceitável para a prática clínica. Ao completar a revisão, os profissionais de saúde fizeram comentários em relação a clareza do QMGS.

Os termos ambíguos foram discutidos e substituídos por termos alternativos com equivalência semântica e apropriados à cultura do Brasil. Uma versão final do QMGS na versão Português do Brasil foi consolidada sem comprometer o significado pretendido da versão original (figura 6)

Comprometimento	Nenhum	Leve	Moderado	Grave	Pontos
Graduação	0	1	2	3	
Visão dupla (olhar fixo lateral) (segundos)	60	11-59	1-10	Espontâneo	
Ptose (olhar fixo para cima) (segundos)	60	11-59	1-10	Espontâneo	
Músculos faciais	Fechamento normal das pálpebras.	Fechamento completo. Resistência fraca.	Fechamento completo. Sem resistência	Fechamento incompleto.	
Deglutição (120 ml água)	Normal	Tosse mínima ou Limpar a garganta	Tosse intensa, engasga ou regurgitação nasal	Não consegue engolir Teste não realizado.	
Contar em voz alta de 1 a 50. (início da disartria)	Nenhum sinal até 50	Disartria entre 30-49	Disartria entre 10-29	Disartria até 9	
Braço direito estendido (90° sentado) (segundos)	240	90-239	10-89	0-9	
Braço esquerdo estendido (90° sentado) (segundos)	240	90-239	10-89	0-9	
Capacidade Vital Forçada (% do predito)	≥ 80%	65-79%	50-64%	<50%	
Preensão palmar direita (kg)					
Homem	≥45	15-44	5-14	0-4	
Mulher	≥30	10-29	5-9	0-4	
Preensão palmar esquerda (kg)					
Homem	≥ 35	15-34	5-14	0-4	
Mulher	≥25	10-24	5-9	0-4	
Em supino, manter a cabeça erguida em 45 graus. (segundos)	120	30-119	1-29	0	
Perna direita estendida 45 a 50° (supino) (segundos)	100	31-99	1-30	0	
Perna esquerda estendida 45 a 50° (supino) (segundos)	100	31-99	1-30	0	

Figura 6. Teste quantitativo para a Miastenia gravis em português do Brasil.

4.3.6. Confiabilidade e validade do QMGS

Versão em português do Brasil

Uma amostra de 30 pacientes, com diagnóstico clínico confirmado de MG com base nos critérios da MGFA e confirmada pelos neurologistas, foram recrutados para avaliar a confiabilidade e validade da versão português-brasil do QMGS. Os 10 pacientes que participaram da fase III, foram incluídos no componente de validação do nosso estudo. Dois neurologistas treinados (observador A e B) avaliaram o QMGS em três pontos de tempo. Para avaliar a confiabilidade entre observadores, os neurologistas completaram o QMGS, independentemente, dentro de um intervalo de duas horas.

Para avaliar a confiabilidade intra observador, o observador A completou a avaliação do QMGS em intervalos de uma semana, com entrevistas realizadas no mesmo período do dia. A validade concorrente da versão em português do Brasil do QMGS foi avaliado em comparação com à versão em português da MGC⁷⁰ e à versão em português do MG QOL-15,²⁷ em um grupo de 30 pacientes com MG. O mesmo avaliador aplicou a MGC e o QMGS.

A MGC é uma escala de 10 itens projetada para avaliar a função de pacientes com MG, com uma escala de respostas para cada item ponderada em termos do impacto do item na função geral. Por exemplo, a pontuação de ptosis equivale a no máximo 3 pontos, a força de flexão do quadril atinge 5 pontos e a gravidade dos sintomas respiratórios para pacientes com ventilação dependente 9 pontos.

A pontuação máxima possível da MGC é de 50 pontos, com uma maior pontuação refletindo um estado de doença mais grave. A validade e a confiabilidade da MGC foram estabelecidas, nos Estados Unidos e na Europa, com uma redução de 3 pontos na pontuação total, sendo indicativa de uma melhoria clinicamente significativa na função de um paciente com MG.^{60,61}

O MG QOL-15 itens é um instrumento fácil de usar que avalia três dimensões da qualidade de vida relacionada à saúde. Os 15 itens são classificados em uma escala de 0 a 4, com a pontuação em cada item somado para fornecer a pontuação total. Um ponto de corte clinicamente significativo não está disponível para o MG QOL-15. Portanto, a pontuação total é interpretada com uma pontuação maior sendo indicativa de uma percepção de qualidade de vida mais prejudicada.

Tanto o MGC quanto o MG QOL-15 são amplamente utilizados para avaliar os aspectos físicos, sociais e psicológicos da vida de pacientes com MG e são usados para obter uma avaliação geral da qualidade de vida relacionada à saúde nesta população clínica.

Os testes de função pulmonar foram realizados no dia seguinte à avaliação clínica, utilizando o sistema KoKo® Sx 1000 (nSpire Health Inc., Longmont, CO, EUA), com base nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia.³² O volume expiratório forçado máximo (medido durante a expiração de 1-s) e a capacidade vital forçada foram utilizados para análise, independentemente da forma da curva (isto é, os valores de pico não foram necessariamente obtidos das melhores curvas expiratórias).

A força preensão palmar foi avaliada usando o dispositivo dinamometro hidráulico JAMAR (Lafayette Instrument Company, Inc., Lafayette, IN, EUA), que é amplamente utilizado para fornecer uma medida simples da força da mão em populações clínicas com doenças neuromusculares. O dinamômetro JAMAR é ajustável ao tamanho da mão do paciente.⁷¹ A força de preensão palmar foi avaliada com pacientes em posição sentada, com o ombro em 180° de flexão para frente e o cotovelo em extensão total.

4.3.7. Análise estatística

A normalidade da distribuição de dados foi avaliada usando o teste de Shapiro-Wilk, para dados paramétricos, incluindo medidas antropométricas e demográficas, os valores médio e desvio padrão foram calculados. A confiabilidade intra e inter-observador foi avaliada usando o coeficiente de correlação de Pearson e o coeficiente de correlação intra-classe com modelo de efeitos mistos bidirecionais onde os efeitos das pessoas são aleatórios e os efeitos das medidas são corrigidos.

A confiabilidade intra e inter-observador também foi avaliada para cada item do QMGS usando o teste kappa, com a seguinte interpretação do índice kappa: <0, sem acordo; 0-0,20, ligeiro acordo; 0,21-0,40, acordo justo; 0,41-0,60, acordo moderado; 0,61-0,80, acordo substancial; E 0,81-1, excelente acordo. O coeficiente de correlação de classificação de Spearman foi utilizado para avaliar a concordância entre a pontuação nos itens do QMGS e ECM e MG QOL-15.

Para todas as análises, um valor de $p < 0,01$ foi considerado significativo. A análise estatística foi realizada com o Stat View 5.0 (SAS Institute, Cary, N.C., EUA) e o software SPSS (versão 23.0, SPSS Inc. Chicago, IL, EUA).

4.3.8. Resultados

Dados demográficos

Trinta e seis pacientes (25 mulheres), com diagnóstico confirmado de MG utilizando os critérios da MGFA, foram identificados nas quatro clínicas neuromusculares envolvidas em nosso estudo: Setor de Investigação de Doenças Neuromusculares da UNIFESP; Departamento de Neurologia da FCMSC; Departamento de Neurologia do HSPE; E a Clínica de Neurologia do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Seis pacientes não atenderam aos nossos critérios de elegibilidade e, portanto, não foram incluídos em nosso estudo. Os dados demográficos, clínicos e a classificação da gravidade da doença são apresentados na tabela 5.

Tabela 5. Características clínicas, demográficas e gravidade da doença.

Variáveis	Pacientes (n = 30)	(%)
Mulher/Homem	24/6	
Idade (anos)	47,6±11,4	
Índice de massa corporal	27,5±5,4	
MGFA		
I	2	6,6
IIA	17	56,6
IIB	2	6,6
IIIA	5	16,6
IIIB	4	13,3
QMGS	11,4±5,7	
ECM	12,93±7	
MG QOL – 15 score	21,6±12	

Nota: Os valores são apresentados em número (%) e média ± DP. MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America Classificação clínica. QMGS: Quantitative da Miastenia Gravis Score; ECM: Escala composta para Miastenia Gravis; MG QOL-15: Questionário de Qualidade de Vida Específico para Miastenia Gravis-15 itens.

Dos 30 pacientes que formam nosso grupo de estudo, 24 eram mulheres, com média de idade de 47,6±11,4 anos (intervalo, 32-74 Anos) e uma duração média de doença de 11,33±8,49 anos. A da classificação da doença foi: quatro pacientes, Classe I; 17 pacientes, Classe II; Oito pacientes, Classe III; Nenhum

paciente na Classe IV ou V. Entre os pacientes em nosso grupo de estudo, 96% estavam usando inibidores da colinesterase e 36% estavam usando drogas imunossupressoras.

Em média, o QMGS foi completado em 32 minutos, com 18 minutos adicionais necessários para avaliação da capacidade vital forçada por espirometria e oito minutos para a força de preensão palmar. O índice kappa de confiabilidade inter e intra-observador para cada item do QMGS é relatado na tabela 6, com a maioria dos valores de kappa $\geq 0,81$, indicando uma excelente confiabilidade para os itens. A confiabilidade inter e intra-observação global foi confirmada pelo coeficiente de correlação intra-classe e o coeficiente de correlação de Pearson relatado na tabela 7.

A correlação entre o QMGS e o MGC foi forte ($R = 0,928$; $p < 0,001$) e substancial entre o QMGS e o MG QOL-15 ($R = 0,737$; $p < 0,001$), como mostrado na figura 7.

Tabela 6. Avaliação da reprodutibilidade intra e inter-entrevistador para pontuação do QMGS com índice kappa.

QMGS items	Intra-entrevistador	Inter-entrevistador
Visão dupla	0,896	0,897
Ptosis	0,890	0,721
Músculos faciais	0,947	0,893
Deglutição	0,710	0,815
Contar em voz alta de 1-50	1,000	0,930
Braço direito estendido	0,862	0,761
Braço esquerdo estendido	0,841	0,792
Capacidade vital forçada	1,000	0,762
Preensão palmar direita	1,000	0,826
Preensão palmar esquerda	0,939	0,876
manter a cabeça erguida	0,772	0,854
Perna direita estendida	0,875	0,875
Perna esquerda estendida	0,890	0,890

Tabela 7. Análise da reprodutibilidade por meio do coeficiente de correlação de Pearson e dos valores coeficientes de correlação intra-classe para o escore total.

Coeficiente	Intra-observador	Inter-observador	media±DP QMGS-A	media±DP QMGS-B	media±DP QMGS-A2
Pearson's	0,998*	0,991*	11,43±5,7	11,50±5.2	11,37±5.6
Intra-Classe	0,999**	0,994***			

* $P < 0,001$; ** IC = 95% (0,998 - 1.000); *** CI: 95% (0,987 - 0,997). DP = desvio padrão; QMGS-A = Quantitative Miastenia gravis pontuação entrevistador A; QMGS-B = Quantitative da Miastenia gravis entrevistador B; QMGS-A2 Quantitative Miastenia gravis pontuação do Analisador A2 (segunda entrevista).

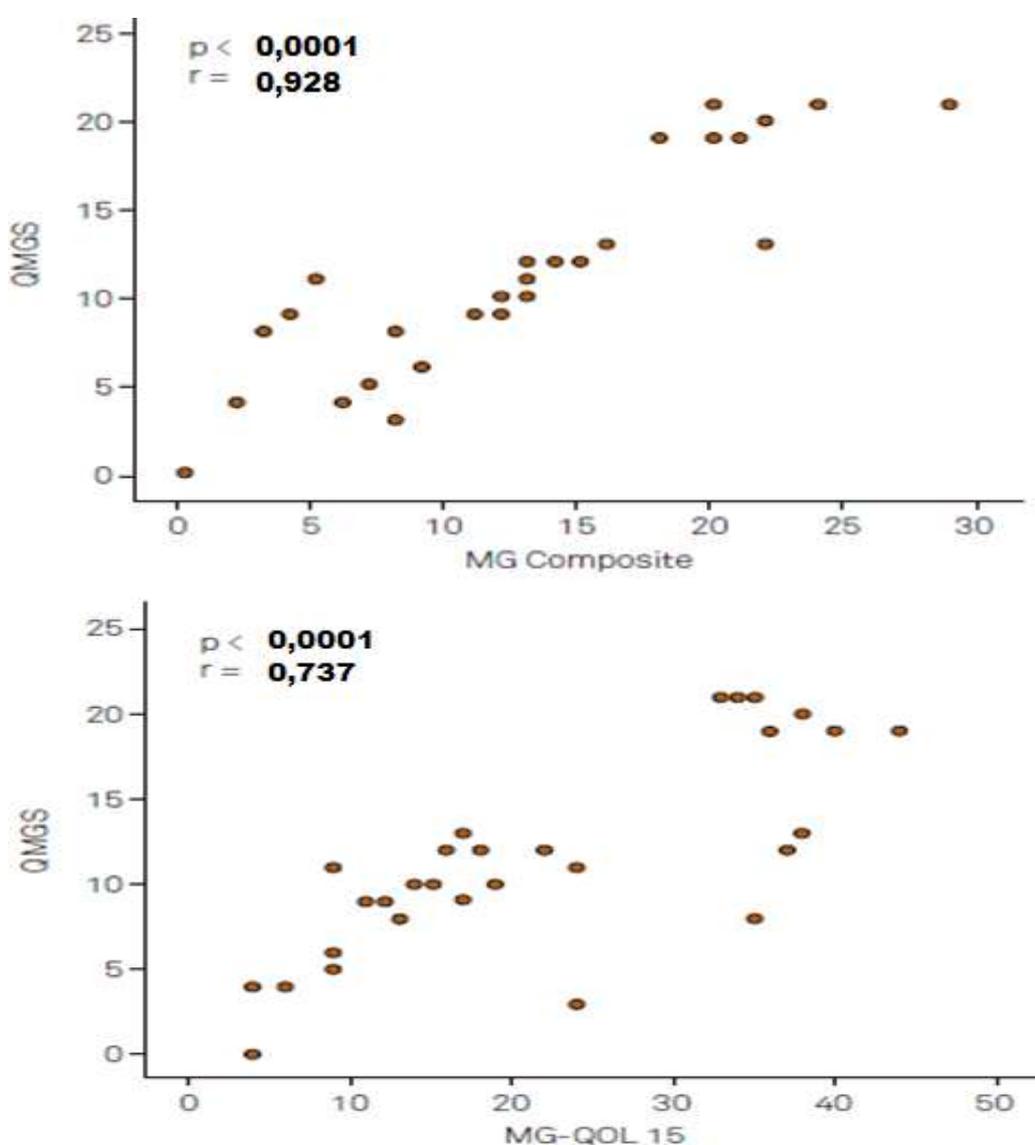


Figura 7. Correlação entre o QMGS e o ECM e entre o QMGS e o MG QOL-15.

4.3.9. Discussão

O uso de ferramentas de avaliação comuns é defendido pela força tarefa do conselho consultivo científico médico, com a MGFA propondo uma série de sistemas de classificação e definições de resposta à terapia para pacientes com MG,⁶⁷ para obter maior uniformidade na gravação e notificação de ensaios clínicos para MG. O QMGS está entre as ferramentas de avaliações recomendadas.

No entanto, para ser aplicável a diferentes grupos étnicos, as avaliações dos instrumentos como o QMGS, requerem tradução e validação para cada população. Um processo rigoroso de tradução e adaptação cultural é necessário para garantir a congruência com a versão original da ferramenta de medição, facilitar a aceitação da versão traduzida e eliminar o risco de tendência sistemática de resultados.

Por estas razões, realizamos a tradução e adaptação cultural da versão original em inglês do QMGS para uso com pacientes com MG no Brasil de acordo com padrões internacionais publicados.^{62,63} A excelente confiabilidade intra e inter-observador e a validade concorrente clinicamente aceitável do QMGS que relatamos em nosso estudo são comparáveis aos valores relatados anteriormente.

Sharshar et al.⁶⁸ avaliaram a confiabilidade entre observadores e a validade simultânea do QMGS contra o Myasthenia Muscle Score. Entre um grupo de 22 pacientes com MG, incluindo 13 homens e nove mulheres, com média de idade de 63 anos (faixa, 25 a 80 anos), relataram alto acordo entre observadores e uma alta correlação no escore entre o QMGS e a Miastenia Muscle Score.

Portanto, propomos que nossa versão traduzida do QMGS tenha a confiabilidade necessária para seu uso em ensaios clínicos e na prática. A validade da construção longitudinal do QMGS foi confirmada por Bedlack et al. em um estudo prospectivo com 53 pacientes com MG.⁶⁹ Neste estudo, os autores demonstraram a correlação entre o QMGS e os testes musculares manuais, além de provar a capacidade de resposta do QMGS para diferenciar a mudança na gravidade da doença entre duas visitas como: inalterado, melhorado ou pior. Em nosso estudo, encontramos uma correlação muito forte entre o QMGS e o MGC, bem como entre o QMGS e o MG QOL-15

Nossos resultados são comparáveis aos relatados por Barnett et al.⁷², que observaram uma boa associação entre o MGQOL-15 e o QMGS. Também confirmamos a concordância entre o QMGS e a classificação da gravidade da doença, Classe I a III. É importante reconhecer que nosso grupo de estudo não incluiu pacientes nas classes IV e V. Barnett et al.⁷³ também confirmaram a sensibilidade do QMGS para diferenciar a gravidade da doença entre pacientes com MG, bem como para quantificar a eficácia do tratamento.

No processo de validação da versão em português do Brasil do QMGS, os pacientes do nosso grupo de estudo relataram excelente compreensão, com profissionais de saúde confirmando a aplicabilidade clínica do QMGS traduzido. Além disso, as medidas de confiabilidade inter e intra-observador para o QMGS traduzido foram excelentes, atendendo aos padrões internacionais para o uso clínico e de pesquisa de uma ferramenta de medição traduzida e culturalmente adaptada.

4.3.10. Conclusão

Com base em nossos resultados, podemos afirmar que a tradução, adaptação cultural e validação do QMGS para o português do Brasil foi realizada com sucesso. Acreditamos que o uso de nossa versão vai melhorar o atendimento de pacientes com MG, incluindo um monitoramento mais preciso do processo de reabilitação clínica, bem como uma comparação mais efetiva do estado clínico.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os nossos resultados, podemos concluir que pacientes com MG apresentam um considerável índice de distúrbios respiratórios do sono, associado a redução na SpO₂, redução do tempo de sono REM, presença de sonolência excessiva diurna e QVRS comprometida. Estes pacientes apresentaram redução das pressões ventilatórias máximas associados a função pulmonar normal.

A versões originais das duas escalas traduzidas, culturalmente adaptadas e validadas no português do Brasil foram realizadas com sucesso, mostrando que podem ser utilizadas tanto na prática clínica quanto nos ensaios clínicos na avaliação de pacientes com MG no Brasil.

As limitações de nosso estudo incluem a falta de um grupo controle que daria mais segurança aos nossos resultados. No entanto, para comparação de espirometria e pressões ventilatórias máximas, utilizamos os valores médios de referência anteriormente publicados para população em geral de mesma idade peso e altura dos nossos pacientes.

Também não realizamos o teste de ventilação voluntária máxima que poderia avaliar melhor a capacidade dos pacientes em sustentar um alto nível de ventilação. O que poderia ter mais relação com os valores obtidos nos testes de pressões ventilatórias máximas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drachman D. Myasthenia gravis. In: Rose N, Mackay I. The autoimmune diseases. 3rd ed. San Diego: Academic Press, 1998:637–62.
2. Tzartos SJ, Barkas T, Cung MT, et al. Anatomy of the antigenic structure of a large membrane auto antigen, the muscle-type nicotinic acetylcholine receptor. *Immunol Rev* 1998;163:89–120.
3. Vincent A, Clover L, Buckley C, et al. The UK Myasthenia Gravis Survey: evidence of under diagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1105–8.
4. Phillips LH, Torner JC, Anderson MS, et al. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology* 1992;42:1883–93.
5. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty year of experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med* 1971;38:497–537.
6. Jablecki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000;55:16–23.
7. Mier-Jedrzejowicz A, Brophy C, Green M. Respiratory muscle function in myasthenia gravis. *The American review of Respiratory Disease* 1988; 138: 867–873.
8. Vincken W, Elleker MG, Cosio MG. Determinants of respiratory muscle weakness in stable chronic neuromuscular disorders. *American Journal of Medicine* 1987;82: 53–58.
9. Marlowe FI, D'Angelo AJ. Respiratory failure as the initial presentation of myasthenia gravis. *Ear Nose Throat J* 1989; 68:472-73.

10. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997; 48: 1253–1260.
11. Bourke SC, Gibson GJ. Sleep and breathing in neuromuscular disease. *European Respiratory Journal* 2002; 19:1194–1201.
12. Guilleminault C, Shergill RP. Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease. *Current Treatment Options in Neurology* 2002; 4: 107–112.
13. Labanowski M, Schmidt NW, Guilleminault C. Sleep and neuromuscular disease: frequency of sleep disordered breathing in a neuromuscular disease clinic population. *Neurology* 1996; 47:1173–1180.
14. Van Lunteren E, Kaminski HJ. Disorders of sleep and breathing during sleep in neuromuscular disease. *Sleep and Breathing* 1999; 3:23–30.
15. Foulks MCJ. Myasthenia gravis presenting as laryngeal stridor after exposure to chlorine gas. *South Med J* 1981; 74:1423-24.
16. Schmidt NW, Marder EJ, Feil PA. Respiratory failure in myasthenia gravis due to vocal cord paresis. *Arch Neurol* 1984; 41:567-68.
17. Bhat S, Gupta D, Chokroverty S. Sleep Disorders in Neuromuscular Diseases. *Neurol Clin* 2012; 30:1359–1387.
18. Quera-Salva MA, Guilleminault C, Chevret S, et al. Breathing disorders during sleep in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1992; 31:86-92.
19. Shintani S, Shiozawa Z, Shindo K, Matsui T, Tsunoda S. Sleep apnea in well-controlled myasthenia gravis. *Rinsho Shinkeigaku* 1989; 29:547-553.

20. Prudlo J, Koenig J, Ermert S, et al. Sleep disordered breathing in medically stable patients with myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2007; 14:321-6.
21. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 15:136-143.
22. Tufik S, Santos RS, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 2010; 11:441-6.
23. Raggi A, Leonardi M, Antozzi C, et al. Concordance between severity of disease, disability and health-related quality of life in Myasthenia gravis. *Neurol Sci* 2010; 31:41–45.
24. Leonardi M, Raggi A, Antozzi C, et al. The relationship between health, disability and quality of life in myasthenia gravis: results from an Italian study. *J Neurol* 2010; 257:98-102.
25. Morris J, Perez D, McNoe B. The use of quality of life data in clinical practice. *Qual Life Res* 1998; 7:85-91.
26. Besinger UA, Toyka KV, Homberg M, Heininger K, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A. Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology* 1983; 33:1316-21.
27. Mourão AM, Araújo CM, Barbosa LSM, et al. Brazilian cross-cultural translation and adaptation of the "Questionnaire of Life Quality Specific for Myasthenia gravis 15 items". *Arq Neuro-Psiquiatr* 2013; 71:955-958.
28. Oliveira EF, Nacif SR, Fonseca NT, et al. Cross-sectional analysis and prospective observational study of sleep quality, lung function, ventilatory muscle strength, ventilatory patterns, autonomic nervous activity, disease severity, clinical status and quality of life in myasthenia gravis: a research protocol. *MTP Rehab J* 2014; 12:165–74.

29. WHO: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. In WHO Technical Report Series 894. Geneva World Health Organization; 2000.
30. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, et al: A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32:429-434.
31. Gabrielsen AM, Lund MB, Kongerud J, Viken KE, Roislien J, Hjeltnes J. The relationship between anthropometric measures, blood gases and lung function in morbidly obese white subjects. *Obes Surg* 2011; 21:485-491.
32. Pereira CA, Neder JÁ, editors. Diretrizes para teste de função pulmonar. *J Bras Pneumol* 2002; 28(Suppl 30):S1-238.
33. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32:719-27.
34. Ambrosino N, Opasich C, Crotty Breathing pattern, ventilatory drive and respiratory muscle strength in patients with chronic heart failure. *Eur Respir J* 1994; 7:17-22.
35. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14:540-545.
36. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131:485-491.
37. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012; 8:597-619.

38. American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications 2015.
39. Saraiva PAP, Assis JL, Marchiori PE. Evaluation of the respiratory function in Myasthenia gravis. *Arq Neuro-Psiquiatr* 1996; 54:601-7.
40. Heliopoulos I, Patlakas G, Vadikolias K, et al. Maximal voluntary ventilation in Myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2003; 27:715-19.
41. Hughes T. The early history of Myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders* 2005; 15:878-86.
42. Fregonezi GFA, Regiane-Resqueti V, Pradas J, Vigil L, Casan P. Relación entre función pulmonar y calidad de vida relacionada con la salud em la Miastenia gravis generalizada. *Arch Bronconeumol* 2006; 42:218-24.
43. Keenan SP, Alexander D, Road JD, et al. Ventilatory muscle strength and endurance in Myasthenia gravis. *Eur Respir J* 1995; 8:1130-5.
44. Rassler B, Hallebach G, Kalischewski P, Baumann I, Schauer J, Spengler CM. The effect of respiratory muscle endurance training in patients with Myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders* 2007; 17:385-91.
45. Karvonen J, Saarelainen S, Nieminem MM. Measurement of respiratory muscle forces based on maximal inspiratory and expiratory pressures. *Respiration* 1994; 61:28-31.
46. Muñoz-Fernandez C, Díez-Tejedor E, Frank A, Pino JM, Pérez C, Barreiro P. Maximal respiratory pressures in Myasthenia gravis. Relation to single fiber electromyography. *Acta Neurol Scand* 2001; 103:392-5.
47. Amino A, Shiozawa Z, Nagasaka T, et al. Sleep apnoea in well-controlled Myasthenia gravis and the effect of thymectomy. *J Neurol* 1998; 245:77-80.

48. Teramoto K, Kuwabara M, Matsubara Y. Respiratory failure due to vocal cord paresis in myasthenia gravis. *Respiration* 2002;69:280-2.
49. Prudlo J, Koenig J, Ermert S, Juhász J. Sleep disordered breathing in medically stable patients with Myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2007; 14:321-6.
50. Martínez-Lapiscina EH, Erro ME, Ayuso T, Jericó I. Myasthenia gravis: sleep quality, quality of life, and disease severity. *Muscle Nerve* 2012; 46:174-80.
51. Tonali P, Padua L, Sanguinetti C, Padua R, Romanini E, Amadio P. Outcome research and patient-oriented measures in the multi perspective assessment of neurological and musculoskeletal disorders. Consensus Conference: Third Roman Neurophysiology Day, Outcome Research in Neurology and in Musculoskeletal Disorders *J Neurol Sci* 1999; 20:139-40.
52. Raggi A, Leonardi M, Antozzi C, et al. Concordance between severity of disease, disability and health-related quality of life in myasthenia gravis. *Neurol Sci* 2010; 31:41-5.
53. 53 - Leonardi M, Raggi A, Antozzi C, Confalonieri P, Maggi L, Cornelio F, et al. The relationship between health, disability and quality of life in myasthenia gravis: results from an Italian study. *J Neurol* 2010; 257:98-102.
54. Morris J, Perez D, McNoe B. The use of quality of life data in clinical practice. *Qual Life Res* 1998; 7:85-91.
55. Padua L, Evoli A, Aprile I, et al. Myasthenia gravis outcome measure: development and validation of a disease-specific self-administered questionnaire. *Neurol Sci* 2002; 23:59-68.
56. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology*. 1999; 52:1487.

57. Muppidi S. The myasthenia gravis: specific activities of daily living profile. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1274:114-9.
58. Burns TM, Grouse CK, Conaway MR, Sanders DB. Construct and concurrent validation of the MG QOL-15 in the practice setting. *Muscle Nerve* 2010; 41:219-6.
59. Besinger UA, Toyka KV, Hömberg M, Heininger K, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A. Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology* 1983; 33:1316-21.
60. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB. Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: the MG Composite. *Muscle Nerve* 2008; 38:1553-62.
61. Sadjadi R, Conaway M, Cutter G, Sanders DB, Burns TM. Psychometric evaluation of the Myasthenia gravis Composite using Rasch analysis. *Muscle Nerve* 2012; 45:820-5.
62. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* 1993; 46:1417-32.
63. Guillemin F. Cross-cultural adaptation and validation of health status measures. *Scand J Rheumatol* 1995; 24:61-3.
64. Reichenheim ME, Moraes CL. Operationalizing the crosscultural adaptation of epidemiological measurement instruments. *Rev Saúde Pú. b.* 2007; 41:665-73.
65. Maher CG, Latimer J, Costa LOP. The relevance of crosscultural adaptation and clinimetrics for physical therapy instruments. *Rev Bras Fisioter* 2007; 11:245-52.
66. Beaton D, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for process of crosscultural adaptation of self-report measures. *Spine* 2000; 24:3186-91.

67. Benatar M, Sanders DB, Burns TM, et al. Recommendations for myasthenia gravis clinical trials. *Muscle Nerve* 2012; 45:909-17.
68. Sharshar T, Chevret S, Mazighi M, et al. Validity and reliability of two muscle strength scores commonly used as endpoints in assessing treatment of Myasthenia gravis. *J Neurol* 2000; 247:286-90.
69. Bedlack RS, Simel DL, Bosworth H, Samsa G, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Quantitative myasthenia gravis score: assessment of responsiveness and longitudinal validity. *Neurology* 2005; 64:1968-70.
70. Oliveira EF, Lima VC, Perez EA, et al. Brazilian-Portuguese translation, crosscultural adaptation and validation of Myasthenia gravis Composite scale: a multicentric study. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2016; 74:914-20.
71. Figueiredo IM, Sampaio RF, Mancini MC, Silva FCM, Souza MAP. Test of grip strength using the Jamar dynamometer. *Acta Fisiatr* 2007; 14:104-10.
72. Barnett C, Katzberg H, Nabavi M, Brill V. The Quantitative Myasthenia gravis score: comparison with clinical, electrophysiological, and laboratory markers. *J Clin Neuromuscular Dis*. 2012; 13:201-5.
73. Barnett TC, Brill V, Davis AM. Performance individual items of the Quantitative Myasthenia gravis score. *Neuromuscular Disorders*. 2013; 23:413-7.

7. APENDICES

7.1. Estudo I. Artigo publicado.



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Neuromuscular Disorders 27 (2017) 120–127



www.elsevier.com/locate/nmd

Sleep, lung function, and quality of life in patients with myasthenia gravis: A cross-sectional study

Ezequiel Fernandes Oliveira ^a, Sergio Roberto Nacif ^b, Jessica Julioti Urbano ^a,
Anderson Soares Silva ^a, Claudia Santos Oliveira ^a, Eduardo Araujo Perez ^c,
Melissa Nunes Polaro ^c, Berenice Cataldo Oliveira Valerio ^c, Roberto Stirbulov ^c,
Giuseppe Insalaco ^d, Acary Sousa Bulle Oliveira ^e, Luis Vicente Franco Oliveira ^{a,*}

^a Sleep Laboratory, Rehabilitation Sciences Master's and PhD Degree Program, Nove de Julho University – UNINOVE, Sao Paulo, SP, Brazil

^b Department of Doenças do Aparelho Respiratório, Instituto de Assistência Médica do Servidor Público Estadual – IAMSPE, Sao Paulo, SP, Brazil

^c Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil

^d National Research Council of Italy, Institute of Biomedicine and Molecular Immunology Alberto Monroy – CNR, Palermo, SI, Italy

^e Department of Neurology and Neurosurgery, Division of Neuromuscular Disorders, Federal University of Sao Paulo – UNIFESP, Sao Paulo, SP, Brazil

Received 13 April 2016; received in revised form 17 November 2016; accepted 21 November 2016

Abstract

The purpose of this study was to investigate the physiological variables of lung function, respiratory muscle strength, and sleep in clinically stable patients with myasthenia gravis. This was a prospective cross-sectional study conducted in accordance with the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement. Patients adhering to the eligibility criteria were consecutively recruited from the Research Department of Neuromuscular Diseases at the Federal University of Sao Paulo and the Department of Neurology at Santa Casa de Misericórdia of Sao Paulo and were referred to the Nove de Julho University Sleep Laboratory (Sao Paulo, Brazil). The study included 25 patients (21 female) with a mean age of 45.28 ± 12.33 years. Only one patient exhibited a restrictive ventilatory pattern. The maximum ventilatory pressures observed were considerably reduced in most patients as compared to reference values. In sleep studies, the patients exhibited significantly reduced oxygen saturation, reduced rapid eye movement sleep time, increased non-rapid eye movement stage 3 sleep, and considerable apnoea/hypopnoea indexes. Clinically stable patients with myasthenia gravis exhibit a high prevalence of sleep-disordered breathing, significant reductions in maximum ventilatory pressures, and impairment of health-related quality of life.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Myasthenia gravis; Respiratory function test; Sleep; Health-related quality of life

1. Introduction

Myasthenia gravis (MG) is a chronic autoimmune disease caused by antibodies against the nicotinic acetylcholine receptor of the postsynaptic membrane at the neuromuscular junction; MG is characterized by progressive weakening and fatigue of skeletal muscles [1]. The disease spectrum ranges from weakness of the extraocular muscle to generalized muscle weakness, including respiratory failure [2]. MG has become increasingly common; recent reports suggest that it now affects 1 in 10,000 Americans between the ages of 20 and 40 years and

more women than men are diagnosed with MG (ratio 3:2) [3]. In both sexes, the condition can occur at any age. In different countries, the incidence rate varies between 1.7 and 21.3 per million according to a recent systematic review and its prevalence ranges from 15 to 179 per million [4]. In the US, the prevalence of MG is estimated at approximately 200 per million [5] and in a recent study performed in Canada, Breiner et al., found a prevalence rate of 32.0/100,000 [6].

The Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) categorizes MG into five classes based on the onset and severity of symptoms and the anatomical distribution of the muscle groups involved [7].

Respiratory muscle dysfunction is initially observed in 1–4% of patients and increases to 30–40% in the later stages [2]. The associated deficits in respiration are generally attributed to diaphragmatic and accessory ventilator muscle weakness.

All authors contributed equally to this work.

* Corresponding author. Sleep Laboratory, Rehabilitation Sciences Master's and PhD Degree Program, Nove de Julho University – UNINOVE, Sao Paulo, SP, Brazil. Fax: 3385-9279.

E-mail address: oliveira.lvfr@pq.cnpq.br (L.V.F. Oliveira).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2016.11.015>

0960-8966/© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

Weakness of the intercostal and diaphragm muscles leads to breathlessness and progresses to dyspnoea at rest. Manifestations also include the appearance of sleep-disordered breathing (SDB) due to the weakening of the oropharynx muscles, diaphragm, and other muscles that move the chest wall [8]. The available literature documents that in some neuromuscular diseases, SDB compromises the quality of gas exchange due to changes in breathing patterns [9].

Obstructive sleep apnoea (OSA) is a sleep disorder characterized by reduced or absent ventilatory flow due to obstruction of the upper airways during sleep, resulting in oxygen desaturation. After chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma, OSA is the most widespread respiratory disease, affecting between 3% and 7% of men and 2% and 5% of women between the ages of 40 and 65 years in western countries [10]. According to a recent epidemiological study, the prevalence of OSA in the general population of Brazil is even higher, affecting 24.8% of men and 9.6% of women [11].

SDB is a major cause of morbidity and mortality in patients with neuromuscular diseases. The symptoms develop progressively, which makes it difficult for patients to recognize deterioration of their condition. The presence of sleep disorders in patients with MG is not well documented in the literature. According to a recent systematic review, most studies have not included baseline polysomnography (PSG) at night, the gold standard for the diagnosis of sleep disorders [12].

It is important that health professionals recognize early manifestations of sleep disorders in patients with neuromuscular diseases so that they can prevent or mitigate disease progression and improve the patient's quality of life. Several studies have evaluated the quality of life in MG patients and there is reportedly a relationship between health-related quality of life (HRQOL) and disease severity [13,14].

This study reports on the quality of sleep and pulmonary function in MG patients, and the effects of interventions that can alter the course of the disease, improve the quality of life, reduce the costs of patient care and management, and may increase patient survival. The specific aims of the study were to investigate pulmonary function, respiratory muscle pressure, physiological sleep patterns, quality of sleep, risk of OSA, presence of excessive daytime sleepiness (EDS), and HRQOL in clinically stable MG patients.

2. Materials and methods

This was a cross-sectional descriptive study involving MG patients that was conducted in accordance with a previously published protocol [15]. Clinical assessments were performed at the Nove de Julho University (UNINOVE) by the Sleep Laboratory of the Rehabilitation Sciences Master's and Ph.D. programs, the Research Department of Neuromuscular Diseases at the Federal University of Sao Paulo (UNIFESP), and the Neurology Department of Santa Casa, Sao Paulo. This study was designed and conducted in accordance with the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement (Fig. 1).

The diagnosis of MG was determined via the examination of clinical history, electromyography tests with repetitive nerve

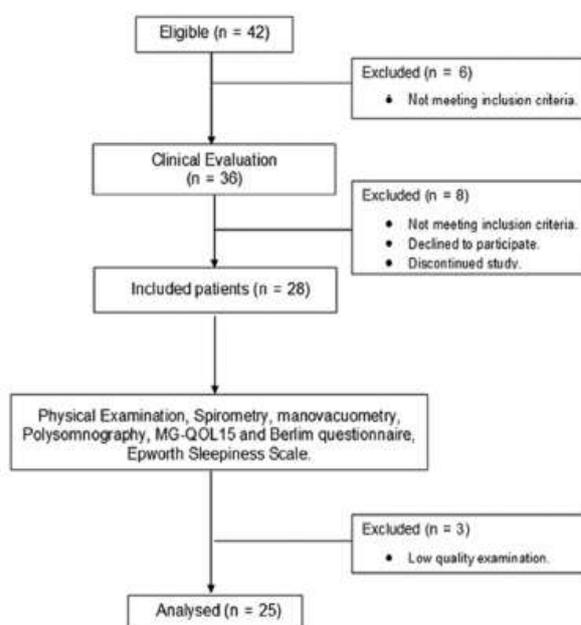


Fig. 1. Study flowchart.

stimulation, and the presence of acetylcholine antibodies and MuSK, and was defined and classified in accordance with the MGFA [7,16].

2.1. Ethical considerations

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and complied with the Brazilian Regulatory Guidelines and Research Rules Involving Human Subjects of the National Council of Health and the Ministry of Health, published in December 2012. The research protocol was approved by the Research Ethics Committee of Nove de Julho University, Sao Paulo, Brazil (certification number 360,488/2013) and the trial was registered (Universal Registration Trial Number U1111-1121-8873) and recorded in the Brazilian Registry of Clinical Trials (RBR-9k9hhv). All subjects gave informed consent and were informed that they were free to discontinue participating in the trial at any time. Patients diagnosed with sleep disorders, alterations in lung function, and deterioration of their clinical condition were referred for appropriate treatment aimed at improving their condition.

2.2. Subjects

Patients with a clinical diagnosis of MG according to the MGFA were prospectively recruited at the Research Department of Neuromuscular Diseases at UNIFESP and the Neurology Department at Santa Casa de Sao Paulo and were referred to the Sleep Laboratory at Nove de Julho University, Sao Paulo, Brazil, after it was confirmed that they complied with the eligibility criteria of the study. Subjects aged 18–65 years with a clinical diagnosis of MG who agreed to participate in the study were considered for inclusion. Patients with cardiorespiratory diseases, other neuromuscular disorders, episodes of acute clinical

decompensation in the 2 months prior to consideration for inclusion, a history of recent surgical procedures in the chest, anatomical alterations in the oropharynx, and those with a history of stroke, mental instability, or drug or alcohol abuse were excluded.

2.3. Sample size calculation and statistical analysis

The sample size calculation was based on a study of Quera-Salva in 1992 [17] which used the respiratory disorders index (RDI) as the outcome. RDI was calculated as the sum of the apnoeas and hypopnoeas divided by the total sleep time and multiplied by sixty. This study used the average value of the apnoea-hypopnoea index (AHI) (38.05 ± 36.23) as the main outcome variable, adopting an alpha error of 0.05 and a beta error of 95% to calculate the minimum sample of 16 patients. Estimating a potential drop-out rate of 36%, nine patients were added, resulting in a total of 25 patients.

The Shapiro–Wilk test was used to assess the normality of the data. Parametric data are presented as the mean \pm SD, and non-parametric data are presented as the median and quartile range. Correlations between the quality of life scale (MG-QOL15), pulmonary function, and PSG variables were determined using Pearson's correlation for parametric variables and Spearman's correlation for non-parametric variables.

2.4. Clinical evaluation

All procedures were explained to the patients and those who agreed to participate in the study underwent a detailed clinical evaluation including disease history, physical examination, peripheral blood pressure measurement, heart and respiratory rate verification, and neck and abdomen circumference measurement. After clinical examination, the participants completed questionnaires, including the Epworth Sleepiness Scale (ESS), to verify the possible presence of excessive diurnal sleepiness, the Berlin Clinical Questionnaire to assess the risk of OSA, and the MG-QOL15 to assess their HRQOL. The patients underwent a pulmonary function test via spirometry, a manometer test, and PSG, in that order. The clinical protocol utilized is described below. Investigators blinded to the results of these tests performed the analysis and interpreted the study data.

2.5. Physical examination

Body mass and height were assessed with an electronic anthropometric scale (model 200/5, Welmy Industria e Comercio Ltda, SP, Brazil) and body mass index (BMI) was calculated according to the World Health Organization (WHO) guidelines. Neck and abdomen circumferences were measured using an acrylic tape. Neck circumference was recorded up to the cricoid cartilage and the abdominal circumference was determined at the height of the omphalic scar [18]. For the evaluation of the tonsils via the modified Mallampati index, subjects were seated and instructed to open their mouth as wide as possible [19].

2.6. Myasthenia gravis quality of life scale

The MG-QOL15 is a scale used for the assessment of HRQOL in MG patients. It consists of 15 items relating to specific

characteristics of MG patients and yields a score of 0–60; the higher the score, the worse the patient's clinical condition. The first part of the survey evaluates the perceived levels of dysfunction and satisfaction or dissatisfaction with the disease. The second part evaluates the condition and determines the course of treatment. The third monitors the HRQOL of the patient and assists in determining the effectiveness of the treatment [20].

2.7. Pulmonary function tests

Pulmonary function tests were conducted using the KoKo PFT Version 4.11 spirometer (nSpire Health, Inc., Louisville, CO, USA) in accordance with the Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) guidelines for performing pulmonary function tests. The equipment was calibrated with a 3-litre syringe prior to each testing session. Patients underwent the test while seated in a comfortable position with their body upright and their upper limbs unsupported [21]. All tests were performed by a physical therapist who was accompanied by a pulmonologist.

2.8. Analysis of maximum ventilatory pressures

Maximum inspiratory pressure (MIP) and maximum expiratory pressure (MEP) are the most physiologically appropriate parameters to test in order to determine the muscular force generated by the ventilatory muscles. MIP is an indicator of ventilation capacity in the development of respiratory failure. MIP analysis is used to evaluate the degree of abnormality and for monitoring the weakening of inspiratory muscles as the disease progresses [22].

The tests were conducted on the same day that the patients underwent spirometry using a digital vacuum manometer (MVD300, Global Med, Porto Alegre, RS, Brazil) with an operating range of 0 to 300 cm H₂O. Before undergoing spirometry, patients were comfortably seated with their trunk at a 90-degree angle to their thighs while breathing at rest using a nose clip. As recommended, a nozzle adapter equipped with a hole approximately 2 mm in diameter and 15 mm long was used to provide an air leak. This prevents an increase in pressure in the oral cavity generated by orbicularis and buccinator muscle contractions, which would interfere with the results.

The MIP was obtained from the residual volume (RV) after requesting a maximum inspiration after a maximum expiration. The MEP was obtained from the total lung capacity (TLC) after the patient performed a maximum inspiration followed by a sudden forced exhalation. In each test, efforts were maintained for at least 1 second and repeated 3 times. The patient's best performance was recorded, provided that the value was no more than 10% higher than the previously obtained value [22].

2.9. Epworth Sleepiness Scale

The ESS is a self-administered scale consisting of items addressing activities of daily life and the possible occurrence of EDS in adults [23]. Patients were instructed to rate their likelihood of dozing or sleeping during eight everyday situations on a scale of 0–3 (0 = no chance of dozing, 1 = slight chance of dozing, 2 = moderate chance of dozing, and 3 = strong chance of dozing).

2.10. Berlin Questionnaire

The Berlin Questionnaire is a clinical instrument used to identify the risk of OSA. Its clinical efficacy has been verified and it distinguishes individuals at high risk of OSA based on 10 items that have been organized into three categories: 1. snoring and apnoea (5 items), 2. excessive daytime sleepiness (4 items), and 3. systemic arterial hypertension and obesity (1 item). All marked responses were considered positive. The score was derived as follows: category 1 was considered positive when there are two or more positive answers to the 5 items, category 2 was considered positive when there are two or more positive answers to the 4 related items, and category 3 was considered positive when the answer to the item is 'yes' or the patient's BMI was ≥ 30 . Two or more positive categories indicate a high risk of OSA [24].

2.11. Overnight standard polysomnography

Video-assisted overnight PSG was recorded by a digital system Embla A-10 (Flaga, hf – Medical Devices, Iceland) at the Sleep Laboratory at the UNINOVE. All transducers were connected to the patient non-invasively via adhesive tape. Six channels were used for electroencephalogram (EEG) (C3-A2, C4-A1, F3-A2, F4-A1, O1-A2, and O2-A1), two channels for electrooculogram (left-A2 and right-A1), two channels for surface electromyography (submental muscles and tibialis anterior muscle), and two channels for an electrocardiogram (D2 derivation). Airflow was recorded via a thermistor (air temperature difference between inspired and exhaled air) and a nasal cannula (pressure difference between inspired and exhaled air as determined by a pneumotachograph). Ventilatory efforts of the thorax and abdomen were recorded via inductance plethysmography bands and one sensor was used to detect snoring while another was used to sense body position. Peripheral oxyhaemoglobin saturation (SpO_2) and heart rate were recorded with a digital pulse oximeter (Nonin Medical Inc., Minneapolis, MN, USA).

Sleep stages were analysed visually for epochs of 30 seconds and scored using the criteria standardized by the American Academy of Sleep Medicine. The EEG, arousals, respiratory events related to sleep, and movement disorders were scored in accordance with standard criteria. Patients were instructed to stay as relaxed as possible and sleep naturally as if they were in their homes. All signals were continuously recorded throughout the night by an experienced PSG technologist in accordance with published standards [25].

According to the American Academy of Sleep Medicine, sleep apnoea is defined as a reduction in nasal flow of $>90\%$ and hypopnoea as a decrease in nasal flow of $>30\%$ for ≥ 10 s followed by a 3% desaturation [21]. The AHI was calculated by dividing the total number of respiratory events by the total time in bed. OSA was defined as an AHI ≥ 5 events/h where mild OSA was defined as 5 to 14.9 events/h, moderate as 15 to 29.9 events/h, and severe OSA as ≥ 30 events/h.

3. Results

This study included 25 clinically stable MG patients (21 females, 4 males). Cholinesterase inhibitors were used by 96%

Table 1
Anthropometric, demographic, and pulmonary function data.

Variables	(n = 25)
Age (years)	45.28 \pm 12.33
Weight (kg)	75.24 \pm 16.03
BMI (Kg/cm^2)	28.09 \pm 5.56
Neck (cm)	37.24 \pm 3.75
Abdomen (cm)	92.36 \pm 14.23
FVC	3.17 \pm 0.74 (90% of the predicted value)
FEV ₁	2.65 \pm 0.66 (91% of the predicted value)
FEV ₁ /FVC	0.85 \pm 0.06 (100% of the predicted value)

Data were expressed by mean \pm standard deviation. BMI: body mass index. FVC: forced vital capacity; FEV₁: forced expiratory volume at first second; FEV₁/FVC: Tiffeneau index. The predicted values are according to Pereira CAC [21].

of the patients and 30% used an immunosuppressant. Only one patient (4%) did not use drug therapy regularly. All patients exhibited acquired autoimmune MG in accordance with the MGFA classification. Two patients were Class I, 20 were Class II, 3 were Class III, and there were no Class IV or V patients. None of the patients involved in this study reported symptoms of dysphagia, dysarthria, or dyspnoea within the three months prior to the beginning of the study. All patients involved in this study were taking regularly prescribed medications and, therefore, were in stable clinical status. Anthropometric and demographic characteristics are summarized in Table 1.

Most patients' pulmonary function test values were within the normal range for their sex and age. We did not observe any obstructive lung ventilator patterns. Only 1 patient had a moderately restrictive pattern with a forced vital capacity (FVC) of 45%, a forced expiratory volume at first second (FEV₁) of 49%, and a 92% Tiffeneau index. All patients presented with MIP and MEP below the reference values. The results of the maximum ventilatory pressure tests are presented in Table 2. It is interesting to note the moderately positive correlation observed between FVC and MIP ($r = 0.565$; $p = 0.035$). However, only a very weak positive correlation between AHI and MIP was found ($r = 0.119$; $p = 0.686$) (Fig. 2).

The physiological variables of sleep assessed included nadir peripheral oxygen saturation, total rapid eye movement (REM), sleep time, and the presence of OSA. With regard to PSG variables, 64% of the patients had sleep apnoea and of these

Table 2
Maximum ventilatory pressures.

Values	MIP	MEP
Men	59 \pm 6.5*	76.6 \pm 40.4*
Women	43.8 \pm 13*	38.8 \pm 18.6*
Predicted		
Men		
40–49 years	115.8 \pm 87.0	126.3 \pm 18.0
Women		
40–49 years	87.0 \pm 9.1	85.4 \pm 13.6

* $p < 0.05$.

Data were expressed as mean \pm standard deviation. MIP: maximum inspiratory pressure; MEP: maximum expiratory pressure. The predicted values are according to Neder et al. [22].

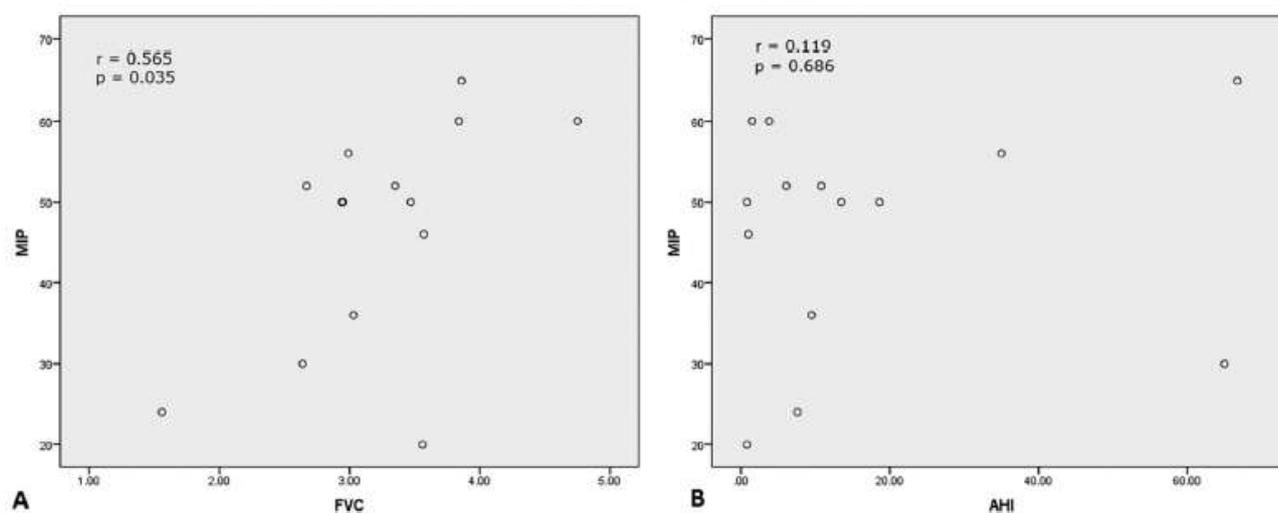


Fig. 2. Correlates between maximal inspiratory pressure and forced vital capacity and apnoea–hypopnoea index.

28% were mild, 12% were moderate, and 24% were severe. Most respiratory events had an obstructive origin (4 (1–15.5)); however, five of our patients also had central sleep apnoea (1 (0–5.5)). During the total sleep time, we observed a mean AHI of 16.5 ± 18.9 and median values of 9.50 (2.95–26.95). An AHI of 25.3 ± 21.7 in REM sleep and 15.8 ± 18.8 during NREM sleep was recorded.

Physiological sleep variables are shown in Table 3. Fig. 3 shows the distribution of patients according to AHI severity. Despite the fact that it was the patients' first night's sleep in a laboratory, we observed a mean sleep latency of 11.40 minutes and sleep efficiency was 89.6%. These values suggest that the laboratory environment did not substantially affect the quality of sleep.

The mean MG-QOL15 questionnaire score was 28 of a possible maximum of 60, indicative of impairment of HRQOL. The mean ESS score was 9.9 points and the Berlin Questionnaire was positive for the presence of OSA in 56% of the patients.

Table 3
Polysomnographic variables.

Variable	Normal value	Obtained values (n = 25)
Sleep latency (min)†	10–20	11.40 (7.25–22.00)
REM latency (min)†	70–110	128.00 (103.25–193.75)
Efficiency (%)†	>85	89.60 (85.95–92.15)
NREM1 (%TST)†	3–5	4.80 (3.45–6.80)
NREM2 (%TST)*	45–55	52.92 ± 11.38
NREM3 (%TST)†	18–23	24.30 (19.05–37.00)
REM (%TST)*	20–25	13.78 ± 4.61
AHI/h†	0–5	9.50 (2.95–26.95)
SpO ₂ basal (%)†	>92	96 (94.50–97.00)
SpO ₂ mean (%)†	>92	96 (93.00–96.50)
SpO ₂ min (%)*	>90	84.88 ± 6.58

* Data were expressed as mean \pm standard variation.

† Data were expressed as median (interquartile interval).

REM: sleep stage with rapid eyes movements; NREM: sleep stage without rapid eyes movement; AHI: apnoea–hypopnoea index per hour; SpO₂: peripheral oxygen saturation. The reference values are according to the AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events (2012).

4. Discussion

MG is a typical autoimmune disorder in which muscle weakness occurs as a result of impairment of neuromuscular transmission. The clinical symptoms are often chronic, having a significant impact on quality of life that is directly proportional to the severity of the disease. Progressive muscle impairment generates ventilatory changes, is initially restrictive in nature, and results in the development of respiratory failure due to hypoventilation. Patients with MG usually have a 'myasthenic pattern' characterized by reduced volumes and reduced ventilatory muscle endurance [26–28]. This ventilatory muscle impairment interferes with the patients' performance of physical activity and activities of daily living.

Pulmonary function test values correlate with scientific morbidity and life expectancy and reflect general cardiopulmonary health. Spirometry is recommended clinically as a supplement when determining the severity of respiratory disorders and developing an appropriate therapy. Therefore, the evaluation of respiratory function and muscle strength is extremely important

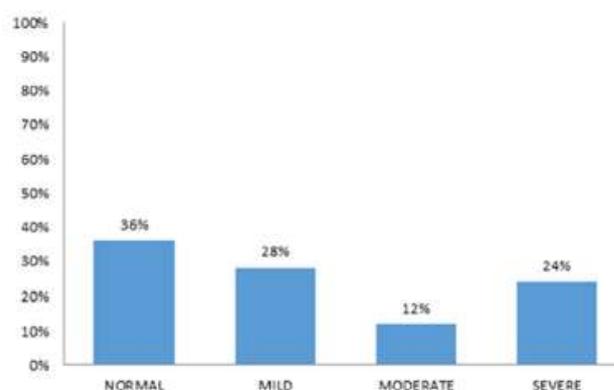


Fig. 3. Distribution of the population regarding AHI severity.

and useful both for monitoring disease progression and for preventing and identifying early changes in ventilation-perfusion.

Fregonesi et al. [29] studied 20 patients with generalized MG with a mean age of 64 ± 11 years. They reported a mean FVC of 2.7 ± 0.7 and a mean FEV₁ of 2.0 ± 0.6 . Keenan et al. [30] evaluated 17 patients with MG with a mean age of 46 ± 18 years and reported mean FVC and FEV₁ values of 3.4 ± 0.6 and 2.8 ± 0.5 , respectively. In another study involving ten stable MG patients, Rassler et al. [31] observed mean FVC and FEV₁ values of 3.63 (0.24) and 2.92 (0.23), respectively. These values are similar to the values obtained in this study. However, the values reported by Fregonesi et al. [29] are lower; this may be related to the fact that the patients evaluated in that study were older. Neither Fregonesi et al. [29] nor Keenan et al. [30] observed obstructive pulmonary function test patterns as was the case in our study.

Maximum ventilatory pressures are the most physiologically appropriate parameters to use to assess the working capacity of the respiratory muscles and they may be indicative of the development of respiratory failure. The evaluation of MIP and MEP generated by the ventilatory muscles is a simple, practical, and non-invasive method for the assessment of muscle function in patients with various pulmonary and neuromuscular pathological conditions [32].

It is important to remember that what is really measured is pressure, not force. Therefore, the terminology expressing power should be abandoned. With regard to the maximum pressure generated by the ventilatory muscles in the current study, the mean MIP values were 43.8 cmH₂O in women and 59.0 cmH₂O in men and the mean MEP values were 38.8 cmH₂O in women and 76.6 cmH₂O in men. The maximum ventilatory pressures obtained in our study are below the normal range for healthy people of the same age and sex. Munhoz and Fernandez [33] studied 61 patients with clinically stable MG and reported mean MEP and MIP values of 66.9 cmH₂O and 52.0 cmH₂O, respectively. Keenan et al. [30] reported mean MIP and MEP values of 67 cmH₂O and 86 cmH₂O, respectively. Our values are similar to those of these studies, suggesting that there is a considerable reduction in the strength of respiratory muscles in MG patients. In our study, there was a moderate positive correlation between FVC and maximum inspiratory pressures, showing that there is a close relationship between lung function and respiratory muscle strength.

Notably, our spirometry results were almost normal, showing no restrictive or obstructive respiratory patterns and a moderately restrictive pattern was only observed in 1 patient. However, we believe that spirometry alone is not an adequate indicator of pulmonary capacity deterioration, as some patients with normal pulmonary function concurrently exhibit a significant reduction in respiratory muscle strength.

One of the weaknesses of our study was that we did not perform a pulmonary function test in maximum voluntary ventilation mode to investigate the fatigue levels of the ventilatory muscles. Ventilatory muscle dysfunction is associated with the appearance of a 'myasthenic pattern', characterized by reduced lung volumes, and contributes to worsening of the overall clinical respiratory condition and reduced quality of life [30,32]. Therefore, the evaluation of the maximum pressure generated by the ventilatory muscles is of great importance in the respiratory

function assessment and follow-up of MG patients. We believe that further studies are needed to determine the effects of inspiratory muscle training programs. It is speculated that the most likely mechanism of the onset of OSA in MG patients is weakness and fatigue of the dilator muscles of the pharynx.

The presence and severity of SDB in MG patients is still not well documented. A few published studies with small numbers of patients have been conducted using overnight PSG and the prevalence of SDB in MG patients remains controversial. The physiological sleep variables assessed in the current study included SpO₂ values, total sleep time, total REM sleep time, and the presence of OSA. The mean AHI per hour was 16.5 ± 18.9 , with most of the apnoea/hypopnoea being obstructive in origin. However, five of our patients also had central apnoea events. These results are concordant with those of Amino et al. [34], who performed PSG in 12 MG patients (4 men, 8 women) and reported the presence of SDB in 9. They noted a mean AHI of 10.9 ± 6.3 and 7 of these patients also exhibited central apnoea. These AHI values correlated positively with the time of diagnosis of the disease. However, in our study, a very weak correlation was observed between the MIP and AHI values.

A study reported by Teramoto et al. [35] in 2002 investigated the involvement of the upper airway muscles in MG patients, especially the larynx. The authors reported weakness of abduction and adduction of the vocal cords and drew attention to the clinical respiratory symptoms, presence of a deep voice, increased muscle weakness, and speech disorders that are accentuated as the disease progresses [35]. Therefore, it can be concluded that weakness of the pharyngeal dilator muscles increases the likelihood of upper airway collapse. This predisposes the patient to the symptoms of OSA, especially during REM sleep due to muscle hypotonia.

Our AHI data differ from those of Prudlo et al. [36] who performed PSG in 19 clinically stable MG patients (8 men, 11 women) with a mean age of 55.4 ± 12.0 years. Central sleep apnoea was not observed in that study and OSA was detected in only 4 patients. The authors also observed a mean SpO₂ of $95.3 \pm 1.4\%$ and a minimum SpO₂ of $89.7 \pm 5\%$, while the corresponding values in the current study were $95.1 \pm 2.6\%$ and $81.4 \pm 9.8\%$, respectively. The patients in the current study showed a greater reduction in SpO₂ during sleep, which is concordant with the higher AHI observed [35].

With regard to HRQOL, the current study used the Portuguese MG-QOL15 questionnaire, which was validated for use in the Brazilian population in 2013 [20]. Our mean patient MG-QOL15 score was 28, which is higher than that reported by Martínez-Lapiscina et al. [37]. They evaluated the quality of sleep using the Pittsburgh Sleep Quality Index questionnaire and ESS and assessed the quality of life by using the MG-QOL15 in 23 patients with generalized MG with a mean age of 62.7 ± 15.9 years. They reported a mean MG-QOL15 score of 19.3 ± 10.5 and noted a positive correlation between the MG-QOL15 score and the Pittsburgh Sleep questionnaire score. The authors concluded that the MG QOL15 could be used to estimate the impact of MG on sleep and quality of life as well as the efficacy of treatment. The mean age of the patients in the current study (45.28 ± 12.33 years) was lower than that of

the patients in Martínez-Lapiscina et al. [37] and, therefore, we can infer that the perception of quality of life of older people is lower than that of younger people. With regard to excessive daytime sleepiness, our results (9.7 ± 5.5) were also slightly higher than those of Martínez-Lapiscina et al. [37] (7.2 ± 4.2). Generally, older people are retired and are able to sleep during the day, so they are less likely to take naps in adverse situations.

The limitations of our study include a lack of a control group; however, for comparison of spirometry and maximal ventilatory pressures, we used the previously published reference values for the Brazilian population [21,22]. The reference values for the sleep studies were determined according to the AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events, published in 2012 [25]. Although the first night effect in a sleep laboratory existed in our study, the patients had an excellent sleep efficiency (89.60 (85.95–92.15)). Another point to consider is the proportion of males and females; however, this study involved a sample of convenience that exceeded the calculated sample size.

5. Conclusion

In our study, the MG patients had lower maximum ventilatory pressure values than those associated with normal lung function. The patients also exhibited a considerable presence of SDB, an associated reduction of SpO₂, reduced REM sleep time, the presence of EDS, and impaired HRQOL.

Acknowledgements

The Sleep Laboratory receives funding from the Nove de Julho University (Brazil). Research projects are approved by the Brazilian fostering agencies Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (local acronym FAPESP; protocol no. 2003/01810-4) and LVFO receives funding from Research Productivity modality IB grants by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (local acronym CNPq; process no. 313053/2014-6). EFO receives grants from the Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (local acronym FAPESP; protocol no. 2015/11738-6).

References

- [1] Osserman KE. *Myasthenia gravis*. New York: Grune and Stratton; 1958. p. 286.
- [2] Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, et al. Mortality and survival in myasthenia gravis: a Danish population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(1):78–83.
- [3] Phillips LH, Torner JC, Anderson MS, Cox GM. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology* 1992;42(10):1888–93.
- [4] Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2010;10:46.
- [5] Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009;8(5):475–90.
- [6] Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, Barnett C, Bril V, Tu K. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscul Disord* 2016;26(1):41–6.
- [7] Jablęcki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000;55(1):16–23.
- [8] Schmidt-Nowara WW, Marder EJ, Feil PA. Respiratory failure in myasthenia gravis due to vocal cord paresis. *Arch Neurol* 1984;41(5):567–8.
- [9] Marlowe FL, D'Angelo AJ. Respiratory failure as the initial presentation of myasthenia gravis. *Ear Nose Throat J* 1989;68(6):472–3.
- [10] Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):136–43.
- [11] Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the São Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 2010;11(5):441–6.
- [12] Fernandes Oliveira E, Nacif SR, Alves Pereira N, et al. Sleep disorders in patients with myasthenia gravis: a systematic review. *J Phys Ther Sci* 2015;27(6):2013–18.
- [13] Raggi A, Leonardi M, Antozzi C, et al. Concordance between severity of disease, disability and health-related quality of life in myasthenia gravis. *Neurol Sci* 2010;31(1):41–5.
- [14] Burns TM, Grouse CK, Wolfe GI, Conaway MR, Sanders DB. MG composite and MG-QOL15 Study Group. The MG-QOL15 for following the health-related quality of life of patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2011;43(1):14–18.
- [15] Oliveira EF, Nacif SR, Fonseca NT, et al. Cross-sectional analysis and prospective observational study of sleep quality, lung function, ventilatory muscle strength, ventilatory patterns, autonomic nervous activity, disease severity, clinical status and quality of life in myasthenia gravis: a research protocol. *MTP Rehab J* 2014;12:165–74.
- [16] Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2006;16(7):459–67.
- [17] Quera-Salva MA, Guilleminault C, Chevret S, et al. Breathing disorders during sleep in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1992;31(1):86–92.
- [18] WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. In: WHO technical report series 894. Geneva (Switzerland): Geneva World Health Organization; 2000. p. 252.
- [19] Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J* 1985;32(4):429–34.
- [20] Mourão AM, Araújo CM, Barbosa LSM, et al. Brazilian cross-cultural translation and adaptation of the "Questionnaire of Life Quality Specific for Myasthenia Gravis – 15 items". *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71(12):955–8.
- [21] Pereira CAC. II Consenso Brasileiro de Espirometria. *J Pneumol* 2002;28(Suppl. 3):S1–82.
- [22] Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999;32(6):719–27.
- [23] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14(6):540–5.
- [24] Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131(7):485–91.
- [25] Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012;8(5):597–619.
- [26] Saraiva PAP, Assis JL, Marchiori PE. Evaluation of the respiratory function in myasthenia gravis. *Arq Neuropsiquiatr* 1996;54(4):601–7.
- [27] Heliopoulos I, Patlakas G, Vadikolias K, et al. Maximal voluntary ventilation in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2003;27(6):715–19.
- [28] Hughes T. The early history of myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2005;15(12):878–86.
- [29] Fregonezi GFA, Regiane-Resqueti V, Pradas J, Vigil L, Casan P. Relación entre función pulmonar y calidad de vida relacionada con la salud en la miastenia gravis generalizada. *Arch Bronconeumol* 2006;42(5):218–24.
- [30] Keenan SP, Alexander D, Road JD, Ryan CF, Oger J, Wilcox PG. Ventilatory muscle strength and endurance in myasthenia gravis. *Eur Respir J* 1995;8(7):1130–5.
- [31] Rassel B, Hallebach G, Kalischewski P, Baumann I, Schauer J, Spengler CM. The effect of respiratory muscle endurance training in patients with myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2007;17(5):385–91.

- [32] Karvonen J, Saarelainen S, Nieminem MM. Measurement of respiratory muscle forces based on maximal inspiratory and expiratory pressures. *Respiration* 1994;61(1):28–31.
- [33] Muñoz-Fernandez C, Díez-Tejedor E, Frank A, Pino JM, Pérez C, Barreiro P. Maximal respiratory pressures in myasthenia gravis. Relation to single fiber electromyography. *Acta Neurol Scand* 2001;103(6):392–5.
- [34] Amino A, Shiozawa Z, Nagasaka T, et al. Sleep apnoea in well-controlled myasthenia gravis and the effect of thymectomy. *J Neurol* 1998;245(2):77–80.
- [35] Teramoto K, Kuwabara M, Matsubara Y. Respiratory failure due to vocal cord paresis in myasthenia gravis. *Respiration* 2002;69(3):280–2.
- [36] Prudlo J, Koenig J, Ermert S, Juhász J. Sleep disordered breathing in medically stable patients with myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2007;14(3):321–6.
- [37] Martínez-Lapiscina EH, Erro ME, Ayuso T, Jericó I. Myasthenia gravis: sleep quality, quality of life, and disease severity. *Muscle Nerve* 2012;46(2):174–80.

7.2. Estudo II. Artigo publicado

DOI: 10.1590/0004-282X20160129

CLINICAL SCALES, CRITERIA AND TOOLS

Brazilian-Portuguese translation, cross-cultural adaptation and validation of the Myasthenia Gravis Composite scale. A multicentric study

Tradução, adaptação cultural e validação da escala composta de Miastenia Grave para a língua portuguesa do Brasil. Estudo multicêntrico

Ezequiel Fernandes Oliveira¹, Valéria Cavalcante Lima², Eduardo Araujo Perez³, Melissa Nunes Polaro⁴, Berenice Cataldo Oliveira Valério⁴, João R Pereira⁵, Sérgio Roberto Nacif⁶, Cláudia Santos Oliveira¹, Acary Souza Bulle Oliveira², Luis Vicente Franco Oliveira¹

ABSTRACT

Objective: To perform the translation, cultural adaptation and validation of the Myasthenia Gravis Composite (MGC) scale in Brazil.

Methods: The study was conducted at three neuromuscular disease research centers in accordance with the international ethical standards, following a multi-modal approach and was conducted in three steps consisting of translation, cultural adaptation, and validation according to international guidelines. The final version of the MGC was applied in a sample of 27 MG patients and the total score was compared to a Portuguese version of the MG-QOL-15. **Results:** The internal consistency verified by Cohen's Kappa test was excellent (0.766). The correlation between the MGC and MG-QOL-15 was strong ($R = 0.777$; $p = 0.000$). No significant differences were found between the responses of patients in the first and second applications of the MGC. **Conclusion:** The MGC scale, validated into Brazilian Portuguese, has proven to be a reliable instrument that is easy to use, and is highly reproducible.

Keywords: myasthenia gravis; translating; surveys and questionnaires.

RESUMO

Objetivo: Realizar a tradução e a adaptação transcultural da escala composta de Miastenia Grave (ECMG) Myasthenia Gravis Composite (MGC) no Brasil. **Métodos:** O estudo foi realizado em três centros de investigação em doenças neuromusculares, de acordo com as normas éticas internacionais, consistindo em tradução, adaptação cultural e validação de acordo com as diretrizes internacionais. A versão final do MGC ECMG foi aplicada em vinte e sete pacientes com MG e a pontuação total foi comparada ao questionário MG-QOL 15. **Resultados:** A consistência interna verificada pelo teste Kappa de Cohen foi excelente (0,766) e a correlação entre o a ECMG MGC e MG-QOL 15 foi positiva ($R = 0,777$; $p = 0,000$). Não foram encontradas diferenças entre as respostas dos pacientes na primeira e segunda aplicação da MGC. **Conclusão:** A ECMG escala MGC validada para o Português do Brasil provou ser um instrumento confiável, de fácil aplicação e altamente reprodutível.

Palavras-chave: miastenia gravis; tradução; inquéritos e questionários.

Myasthenia gravis (MG), a chronic autoimmune disease, is characterized by progressive weakness and fatigue of skeletal muscle caused, in 85% to 90% of patients, by antibodies

against the acetylcholine receptor (AChR) of the post-synaptic membrane of the neuromuscular junction¹. There is also a smaller number of patients showing autoantibodies against

¹Universidade Nove de Julho, Programa de Pós Graduação Mestrado e Doutorado em Ciências da Reabilitação, São Paulo SP, Brasil;

²Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Divisão de Doença Neuromuscular, São Paulo SP, Brasil;

³Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Programa de Mestrado e Doutorado em Pesquisa em Cirurgia, São Paulo SP, Brasil;

⁴Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Neurologia, São Paulo SP, Brasil;

⁵Hospital do Servidor Público Estadual, Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, São Paulo SP, Brasil.

Correspondence: Luis Vicente Franco Oliveira; Laboratório de Sono da UNINOVE; Rua Vergueiro 235/249; 01504-001 São Paulo SP, Brasil; E-mail: oliveira.lvf@pq.cnpq.br

Conflict of interest: There is no conflict of interest to declare.

Support: LVFO received Research Productivity modality IB grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; process no. 313053/2014-6) and, EFO receives grants from Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; protocol no. 2015/11738-6).

Received 18 March 2016; Received in final form 01 June 2016; Accepted 20 June 2016.



the muscle-specific kinase (MuSK) or the low-density lipoprotein-related protein 4 (LRP4) and even against agrin².

The prevalence of MG varies from 1.7 to 21.3 cases per million people per year in the general population, mainly affecting individuals aged 20–40 years, and more women than men (ratio 3:2). The mortality rate varies from 0.06 to 0.89 per million people each year^{3,4}.

Disease severity depends on the compromised muscle groups, varying from mild, with purely ocular symptoms, to the most serious cases with generalized muscle weakness and respiratory failure¹. The Myasthenia Gravis Committee Foundation of America (MGFA) categorizes MG into five levels of severity according to the appearance of symptoms and the anatomical distribution of affected muscle groups⁵.

Health Related Quality of Life (HRQoL) is an important component in the evaluation of MG patients, as the disease severity can vary widely. The assessment instruments of HRQoL and clinical progression can be generic or specific to a particular group of diseases, such as MG⁶. Clinical trials to test new therapeutic interventions require some scale of clinical evaluation to assess the level of disease severity and the response to therapy^{7,8}.

Information about clinical evaluation and HRQoL, obtained through specific instruments, enable a better understanding of the patient's needs, and allow provision of adequate clinical support⁶. The more specific the instrument, the more relevant it becomes for evaluation and monitoring of disease progress.

The HRQoL and clinical status measures, obtained through patient-oriented instruments, are considered essential in the evaluation of neurological diseases, especially in those diseases that may affect a patient's general status, such as MG. Patient-derived tools have added a new dimension to clinical outcome evaluation. These are important, both for assessing individual patients in the neurology clinic, and for international comparisons, multicenter trials and other types of collaborations⁹. Previous studies have described a significant correlation between HRQoL and severity of MG^{10,11,12}.

We found only three specific tools for evaluating HRQoL in MG patients in the international scientific literature (Myasthenia Gravis Questionnaire¹³, Myasthenia Gravis-specific Activities of Daily Living Profile^{14,15}, Questionnaire of Life Quality Specific for Myasthenia Gravis – 15 items (MG-QOL-15)¹⁶) and two instruments to assess the clinical evaluation of patients with MG (Quantitative Myasthenia Gravis Score¹⁷ and Myasthenia Gravis Composite scale (MGC)¹⁸). From these instruments, only the MG-QOL-15 has been translated into Brazilian Portuguese¹⁹. Therefore, it was important to study the translation, cultural adaptation and validation of the MGC in Brazilian patients.

METHODS

The study was conducted at three neuromuscular disease research centers in accordance with the ethical standards established in the 1961 Declaration of Helsinki (as revised in Hong Kong in 1989 and Edinburgh, Scotland in 2000) and complied with the Regulatory Guidelines and Norms for Research Involving Human Subjects of the National Health Board of the Brazilian Health Ministry issued in December 2012. This study is part of a research protocol that was approved by the Human Research Ethics Committee of Nove de Julho University (Brazil) under process no. 360.488 and is registered with the World Health Organization (WHO) under Universal Trial Number (UTN) U1111-1147-7853 and the Brazilian Registry of Clinical Trials (REBEC) RBR -7ckpdd. A written informed consent was obtained, and subjects were allowed to withdraw from the study at any time without consequence.

The study included patients with a clinical diagnosis of MG according to the MGFA, aged 18–75 years, both genders, who were clinically stable and who agreed to participate by signing the informed consent form. We excluded patients with other neuromuscular disorders, episodes of acute clinical decompensation in the two months prior to consideration for inclusion, and those with a history of stroke, mental instability, or drug or alcohol abuse.

The Instrument

The MGC scale is a valid and reliable instrument used to evaluate the clinical status of patients with MG both in clinical practice, and in scientific research. The scale was validated through tests conducted in 2008 and 2009 in 11 research centers in the United States of America and Europe²⁰. The MGC is an ordinal scale, consisting of 10 items, each representing a function commonly affected by MG. The response categories of MGC items are weighted. For example, 'ptosis' scores 3 points, while 'severe weakness of hip flexion' is equivalent to 5 points, and severe respiratory weakness (*i.e.* ventilator-dependent patients) equates to 9 points. The maximum MGC score is 50, and directly relates to patient condition *i.e.*, a high score reflects severe disease. A reduction of 3 points in the score may indicate a significant and reliable clinical improvement in patients with MG.

Translation, cross-cultural adaptation, and validation

The study design followed a multi-modal approach and was conducted in three stages consisting of translation, cultural adaptation, and validation of the MGC according to international guidelines proposed and developed in other linguistic and socio-cultural contexts^{21,22,23,24,25}. Figure 1 displays the flowchart of the study.

Translation

According to the established protocol previously published²⁶, two qualified Brazilian translators, one a professional scientific English translator who is unfamiliar with the area of expertise, the other a bilingual neurologist, performed independent Brazilian Portuguese translations. Then, a committee

of four neurologists and two physiotherapists, all bilingual, compared these two initial translations, creating a new, first version of the scale in Brazilian Portuguese. All members of this committee were bilingual university professors and researchers with clinical experience in neuromuscular diseases and had advanced knowledge of the English language.

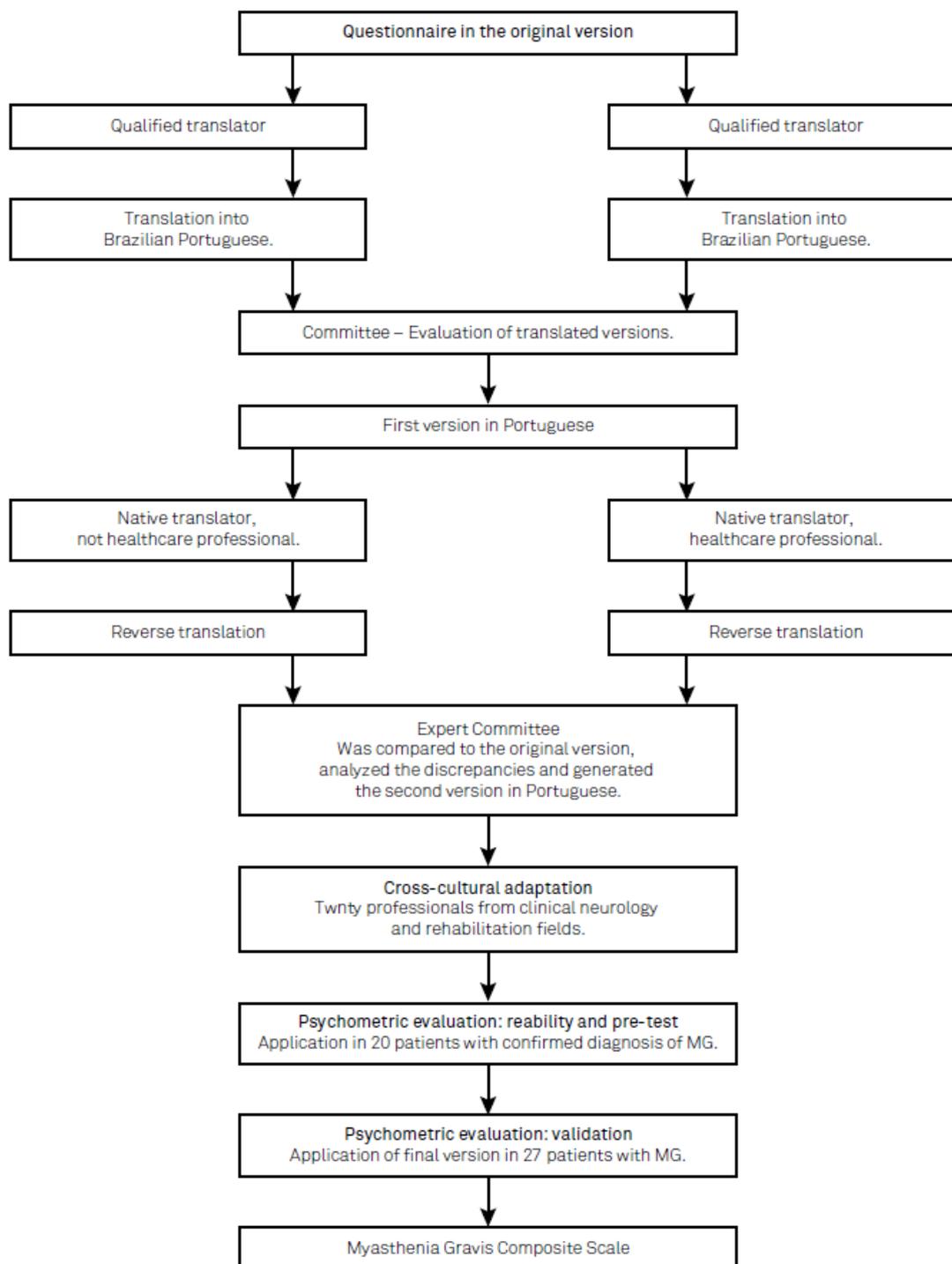


Figure 1. Flow chart of the methodological approach.

Reverse-translation

Two native English speakers, a layperson and a professional translator, subsequently performed two reverse-translations of the preliminary Brazilian Portuguese version of the scale. These translators were not informed about the study objectives and had no access to the original version. This reverse-translation aimed to prove that the new version was equivalent to the original.

Another expert committee, comprising one methodologist, six health professionals, two native-speaking professionals and the translators, compared the two reverse-translation versions with the original English version of the MGC, made necessary adjustments, and generated the final version in Portuguese. The second Portuguese version of the scale was established after consensus was reached among committee members on each item.

Cross-cultural adaptation

The second version of the scale, translated into Portuguese, underwent a semantic analysis, and was analyzed by twenty health professionals, specializing in clinical neurology and rehabilitation medicine (10 physicians and 10 physiotherapists), to determine whether the terms used were easy to understand. This step was performed to ensure that the translated items were equivalent to the original, and included an assessment of the degree of understanding of the issues proposed.

Health professionals involved in this research phase made comments about the understanding of the scale. Any ambiguous terms were highlighted and discussed by the members of the study committee, and were replaced by other terms with semantic equivalence, appropriate to Brazilian culture, thereby generating a third version in Portuguese, without compromising the original version.

Psychometric evaluation

Reliability

To check inter-rater reliability, the third Portuguese version was administered by 10 health professionals to 20 patients with a confirmed diagnosis of MG (15 women), on two different occasions, at the same time of the day, with an interval of 48 hours, to assess test-retest reliability. These results were used to determine the level of semantic understanding to consolidate the final version of the MGC scale. The final version of the MGC scale translated into Brazilian Portuguese is presented in Figure 2.

Pre-test

The content validity was assessed qualitatively in a pilot study, in which the patients provided critical feedback on the design, content, and structure of the questionnaire, and in consultation with specialized clinicians in the field. The validity of the questions on the clinical characteristics

and disease severity of MG were evaluated retrospectively by the two main investigators. They were blinded to the questionnaire results when registering the symptoms in the medical records of the 20 patients who participated in the pre-test stage.

The self-reported clinical characteristics of the disease at onset were compared with the symptoms reported in the patient's medical record, and the clinical symptoms reported in the medical records were considered to be the closest to a gold standard evaluation of the patients' symptoms.

Validation

Forty patients (29 women) with a confirmed diagnosis of MG, and classified according to MGFA, were invited to participate in this step of the study. Twenty-seven patients (21 women) accepted, comprising 11 patients from Setor de Investigação de Doenças Neuromusculares da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), 11 patients from Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSC), and five patients from Departamento de Neurologia do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE).

Demographic and clinical data were collected, along with details of current MG-related symptoms and therapeutic strategies. We excluded nine patients due to cognitive impairment, illiteracy and/or other chronic diseases and four patients because of a diagnosis of congenital myasthenic syndrome. The final version of the MGC was administered to in a final sample of 27 MG patients and the total score was compared to a Portuguese version of the MG-QOL-15, validated in Brazil, and commonly used to assess quality of life in MG¹⁹.

The MG-QOL-15 is an effective, quick, and easy-to-use instrument, consisting of 15 items, graded on a scale of 0-4, evaluating three dimensions of the HRQoL. The highest possible score is 60 points, indicating a poor quality of life as perceived by the patient. These 15 items efficiently evaluate physical, social, and psychological aspects of life, which are essential components for the interpretation of the HRQoL. The instrument does not have a specific cut-off value^{16,19}.

Statistical analysis

Initially, the Shapiro-Wilk test was used to verify the normal distribution of the sample data. Parametric data were expressed as mean and standard deviation, including anthropometric values, age, and the circumferences of the neck and abdomen. Non-parametric data were expressed by standard error.

In the pre-test, we used Cohen's Kappa coefficient for ordinal measures. The Kappa statistic is frequently used to test inter-rater reliability. Rater reliability is important as it reflects the accuracy of the data collected. Measurement of the extent to which data collectors (raters) assign the same score to the same variable is called inter-rater reliability.

Ptose (olhar para cima facilmente) (exame médico)	> 45 segundos 0	11–45 segundos 1	1–10 segundos 2	Imediata 3
Visão dupla (olhar fixo lateral) (esquerda ou direita). (exame médico)	> 45 segundos 0	11–45 segundos 1	1–10 segundos 3	Imediata 4
Fechamento dos olhos (exame médico)	Normal 0	Fraqueza leve (abertura com esforço externo) 0	Fraqueza moderada (podem ser abertos facilmente) 1	Fraqueza grave (incapaz de manter os olhos fechados) 2
Fala (História do paciente)	Normal 0	Gagueira intermitente ou fala nasal 2	Gagueira constante ou fala nasal que pode ser compreendida 4	Dificuldade no entendimento da fala 6
Mastigação (História do paciente)	Normal 0	Fadiga com alimentos sólidos 2	Fadiga com alimentos moles 4	Tube gástrico 6
Deglutição (História do paciente)	Normal 0	Raros episódios de engasgo ou dificuldade para engolir = 2	Dificuldade frequente na deglutição com necessidade de alteração na dieta 5	Tube gástrico 6
Respiração (consequência da MG)	Normal 0	Dispneia de esforço 2	Dispneia em repouso 4	Ventilador dependente 9
Flexão ou extensão de pescoço. (exame médico)	Normal 0	Fraqueza leve 1	Fraqueza moderada (~50% fraca ± 15%) = 3	Fraqueza grave 4
Abdução de ombros (exame médico)	Normal 0	Fraqueza leve 2	Fraqueza moderada (~50% fraca ± 15%) = 4	Fraqueza grave 5
Flexão do quadril (exame médico)	Normal 0	Fraqueza leve 2	Fraqueza moderada (~50% fraca ± 15%) = 4	Fraqueza grave 5

Nota: Observe que "fraqueza moderada" para os itens pescoço e membros deve ser interpretada como fraqueza equivalente a 50%±15% do esperado para uma força normal. Qualquer fraqueza mais leve do que isto seria classificada como leve e qualquer fraqueza mais grave seria classificada como grave. Total de pontos: _____

Figure 2. Portuguese-Brazil version of Myasthenia Gravis Composite Scale.

Pearson's rank correlation coefficient was used for correlation of the subjective assessment of MGC and MG-QOL 15. A p value < 0.05 was considered significant. Statistical analyses were performed with the StatView 5.0 (SAS Institute, Cary, N.C., USA), and SPSS software (version 23.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

RESULTS

There were 27 patients (21 women) with a confirmed diagnosis of MG acquired autoimmune form, and a mean age of 46.55 ± 11.71 years, range 32–74 years, enrolled in this study. The average duration of illness in these patients was 11.33 ± 8.49 years. According to the classification of MGFA,

two patients were class I, 17 were class II, eight were class III, and none were in classes IV and V. Ninety-eight percent of patients were taking cholinesterase inhibitors and 28% were taking an immunosuppressant. Clinical and demographic features of the MG patients are presented in the Table.

Reliability and validity

The average time required for completing the MGC by patients was 32 minutes. The expression "ptosis, ascending naturally", in the original version, was replaced by "ptosis, looking up easily". Items used in the evaluation of muscle strength of neck flexion/extension, hip flexion, and shoulder abduction generated the greatest difficulty. Specifically, the grading of muscle weakness as moderate weakness posed problems. The original version emphasizes that moderate weakness should

Table. Clinical and demographic features of the patients with myasthenia gravis.

Variables	Patients (n = 27)	(%)
Female/male	21/jun	-
Age (years)	46.55 ± 11.71	-
Disease classification		
Acquired autoimmune	27	-
MGFA		
I	2	7.4
IIA	15	55.5
IIB	2	7.4
IIIA	4	14.8
IIIB	4	14.8
MGC score	12.8 ± 7	-
MG-QOL - 15 score	21.7 ± 12.2	-

MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America Clinical classification; MGC: Myasthenia Gravis Composite scale; MG-QOL: Questionnaire of Life Quality Specific for Myasthenia Gravis - 15 items.

be equal to approximately 50% ± 15% of the expected normal force. Accordingly, we added a note explaining how to grade moderate muscle weakness to the final version of the scale.

The internal consistency verified by Cohen's Kappa test was excellent (0.766). Patients scored an average of 12.93 ± 6.92 in the MGC scale and an average of 21.38 ± 12.07 in the MG-QOL-15 scale. The correlation between the MGC and MG-QOL-15 was strong ($R = 0.777$; $p = 0.000$). No significant differences were found between the responses of patients in the first and second applications of the MGC.

DISCUSSION

In recent years, disease-specific, patient-derived questionnaires have become important measures to describe disease severity when compared with generic, patient-derived instruments.

According to our knowledge, this is the first study of the translation and validation of the MGC scale to a language other than English. Translation of the MGC to Brazilian Portuguese was successful, and reverse-translation to English corresponded very well with the original version. The MGC

scale was properly translated and culturally adapted following a defined sequence of actions in accordance with the standards for cultural adaptation^{21,22,33,34,35}.

In 2012, a Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the MGFA recommended using the MGC as the quantitative measure for determining improvement or deterioration in patients with generalized MG²⁷.

The MGC can be used in daily practice and in clinical trials. This instrument differs from most scales in that it is a hybrid of patient-reported and physician-reported test items. It is not surprising that certain patient-reported test items perform better than their physician-reported examination counterparts, and thus justify inclusion in the MGC.

The validity and reliability of the MGC for measuring disease severity in MG was previously demonstrated using conventional psychometric tests^{28,29}.

The evaluation of the HRQoL of a patient can influence therapeutic decisions and provide a better understanding of their needs, allowing the adoption of an appropriate therapeutic strategy^{16,30}. A disease-specific instrument may be the most relevant clinical and functional assessment of the disease state, avoiding ineffective approaches³⁰.

In the validation phase, the Brazilian version of the MGC was very well understood and accepted by patients and by health professionals. Neither patients nor professionals had difficulties completing the questionnaire. In the validation phase of our study, the MGC was compared with the MG-QOL-15, considered the gold standard HRQoL assessment instrument in MG, with a positive correlation. This result corroborates other studies that validated the use of the MGC as an evaluation tool in patients with MG^{16,18}.

Factors related to the disease can influence HRQoL in MG, such as the predominant symptoms, the frequency of myasthenic crisis and the therapeutic strategy adopted. The frequency and severity of MG symptoms also influence the perception of HRQoL. Therefore, it is expected that a poor clinical situation will lead to a poor HRQoL result.

In conclusion, the original version of the MGC scale, having been translated, culturally adapted, and validated into Brazilian Portuguese has proven to be a reliable instrument that is easy to use, highly reproducible, and can be used in both clinical practice and clinical trials in the evaluation of patients with MG.

References

1. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1994;330(25):1797-810.
2. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science*. 1973;180(4088):871-2. doi:10.1056/NEJM199406233302507
3. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McCorville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurology*. 2010;10(1):46. doi:10.1186/1471-2377-10-46
4. Mao ZF, Mo XA, Qin C, Lai YR, Hartman TO. Course and prognosis of myasthenia gravis: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2010;17(7):913-21. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03017.x
5. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, PennAS et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(1):327-34. doi:10.1016/S0003-4975(00)01595-2

6. Cella DF, Tulsky DS. Measuring quality of life today: methodological aspects. *Oncology (Williston Park)*. 1990;4(5):29-38.
7. Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1987;316(12):719-24. doi:10.1056/NEJM198703193161205
8. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;681:1 Myasthenia GR:539-51. doi:10.1111/j.1749-6632.1993.tb22937x
9. Tonali P, Padua L, Sanguinetti C, Padua R, Romanini E, Amadio P. Outcome research and patient-oriented measures in the multiperspective assessment of neurological and musculoskeletal disorders. Consensus Conference: Third Roman Neurophysiology Day, Outcome Research in Neurology and in Musculoskeletal Disorders – 24 October 1998. *Ital J Neurol Sci*. 1999;20(2):139-40. doi:10.1007/s100720050022
10. Raggi A, Leonardi M, Antozzi C, Confalonieri P, Maggi L, Cornelio F et al. Concordance between severity of disease, disability and health-related quality of life in myasthenia gravis. *Neurol Sci*. 2010;31(1):41-5. doi:10.1007/s10072-009-0167-y
11. Leonardi M, Raggi A, Antozzi C, Confalonieri P, Maggi L, Cornelio F et al. The relationship between health, disability and quality of life in myasthenia gravis: results from an Italian study. *J Neurol*. 2010;257(1):98-102. doi:10.1007/s00415-009-5279-z
12. Morris J, Perez D, McNoe B. The use of quality of life data in clinical practice. *Qual Life Res*. 1998;7(1):85-91. doi:10.1023/A:1008893007068
13. Padua L, Evoli A, Aprile I, Caliendo P, Batocchi AP, Punzi C et al. Myasthenia gravis outcome measure: development and validation of a disease-specific self-administered questionnaire. *Neurol Sci*. 2002;23(2):59-68. doi:10.1007/s100720200027
14. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology*. 1999;22;52(7):1487. doi:10.1212/WNL.52.7.1487
15. Muppidi S. The myasthenia gravis: specific activities of daily living profile. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1274(1):114-9. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06817x
16. Burns TM, Grouse CK, Conaway MR, Sanders DB. Construct and concurrent validation of the MG-QOL15 in the practice setting. *Muscle Nerve*. 2010;41(2):219-6. doi:10.1002/mus.21609
17. Besinger UA, Toyka KV, Homberg M, Heininger K, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A. Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology*. 1983;33(10):1316-21. doi:10.1212/WNL.33.10.1316
18. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB. Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: the MG composite. *Muscle Nerve*. 2008;38(6):1553-62. doi:10.1002/mus.21185
19. Mourão AM, Araújo CM, Barbosa LS, Gomez RS, Burns TM, Lemos SM et al. Brazilian cross-cultural translation and adaptation of the "Questionnaire of Life Quality Specific for Myasthenia Gravis - 15 items". *Arq. Neuropsiquiatr*. 2013;71(12):955-58. doi:10.1590/0004-282X20130180
20. Sadjadi R, Conaway M, Cutter G, Sanders DB, Burns TM. Psychometric evaluation of the myasthenia gravis composite using Rasch analysis. *Muscle Nerve*. 2012;45(6):820-5. doi:10.1002/mus.23260
21. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(12):1417-32. doi:10.1016/0895-4356(93)90142-N
22. Guillemin F. Cross-cultural adaptation and validation of health status measures. *Scand J Rheumatol*. 1995;24(2):61-3. doi:10.3109/03009749509099285
23. Reichenheim ME, Moraes CL. Operationalizing the cross-cultural adaptation of epidemiological measurement instruments. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(4):665-73. doi:10.1590/S0034-89102006005000035
24. Maher CG, Latimer J, Costa LDP. The relevance of cross-cultural adaptation and clinimetrics for physical therapy instruments. *Rev Bras Fisioter*. 2007;11(4):245-52. doi:10.1590/S1413-35552007000400002
25. Beaton D, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*. 2000;25(24):3186-91. doi:10.1097/00007632-200012150-00014
26. Oliveira EF, Urbano JJ, Santos IR, Silva AS, Guimarães LL, Peixoto RAO et al. Brazilian translation, cross-cultural adaptation and validation of the MG Composite scale and Quantitative Myasthenia gravis testing form: a multicentric study protocol. *Man Ther Posturology Rehabil J*. 2016;14:1-5. doi:10.17784/mtprehabjournal.2016.14.342
27. Benatar M, Sanders DB, Burns TM, Cutter GR, Guptill JT, Baggi F et al. Recommendations for myasthenia gravis clinical trials. *Muscle Nerve*. 2012;45(6):909-17. doi:10.1002/mus.23330
28. Burns TM, Conaway M, Sanders DB, MG Composite and MG-QOL15 Study Group. The MG Composite. A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology*. 2010;74(18):1434-40. doi:10.1212/WNL.0b013e3181dc1b1e
29. Burns TM. The MG composite: an outcome measure for myasthenia gravis for use in clinical trials and everyday practice. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1274(1):99-106. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06812.x
30. Morris J, Perez D, McNoe B. The use of quality of life data in clinical practice. *Qual Life Res*. 1998;7(1):85-91. doi:10.1023/A:1008893007068

7.3. Estudo III. Artigo publicado

<https://doi.org/10.1590/0004-282X20170075>

CLINICAL SCALES, CRITERIA AND TOOLS

Quantitative Myasthenia Gravis Score: a Brazilian multicenter study for translation, cultural adaptation and validation

Teste Quantitativo para Miastenia Gravis: estudo multicêntrico brasileiro para tradução, adaptação cultural e validação

Ezequiel Fernandes Oliveira¹, Berenice Cataldo Oliveira Valério², Valéria Cavalcante³, Jessica Julioti Urbano¹, Anderson Soares Silva¹, Melissa Nunes Polaro², Sérgio Roberto Nacif⁴, Claudia Santos Oliveira¹, Maria Bernadete Dutra Resende⁵, Acary Souza Bulle Oliveira³, Luis Vicente Franco Oliveira¹

ABSTRACT

Objective: To perform the translation, cross-cultural adaptation and validation of the Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMGS) to Brazilian Portuguese in accordance with international ethical standards. **Methods:** The following steps were taken: (1) implementation of the translation protocol and transcultural adaptation, (2) validation of the adapted content, and (3) assessment of reliability. To check intra- and inter-observer reproducibility, each patient underwent two interviews with interviewer-A and one with B. The QMGS was compared to the Myasthenia Gravis Composite Scale and Myasthenia-specific Quality of Life Questionnaire. **Results:** Our study group consisted of 30 patients, with a mean age of 47.6 ± 11.4 years and a mean duration of illness of 11.33 ± 8.49 years. Correlation between the QMGS and MGC was very strong ($r = 0.928$; $p < 0.001$) and substantial between the QMGS and MG-QOL 15 ($r = 0.737$; $p < 0.001$). **Conclusion:** The Brazilian Portuguese translation, and validation of the QMGS was successfully performed.

Keywords: myasthenia gravis; cross-cultural comparison; translations; validation studies.

RESUMO

Objetivo: O objetivo foi realizar a tradução e validação do teste quantitativo para Miastenia Gravis (QMGS) para Português do Brasil, de acordo com as diretrizes internacionais. **Métodos:** Foram realizadas as etapas de implementação do protocolo de tradução e adaptação transcultural, validação do conteúdo adaptado e avaliação da confiabilidade. Para verificar a reprodutibilidade intra e inter-observador cada paciente foi submetido a duas entrevistas por um entrevistador-A e um B. O QMGS foi comparado ao MG Composite Scale e Myasthenia-specific Quality of Life Questionnaire. **Resultados:** O estudo inclui 30 pacientes, com a média de idade de $47,6 \pm 11,4$ anos e tempo médio de doença de $11,33 \pm 8,49$ anos. A correlação entre QMGS e MGC apresentou-se muito forte ($r = 0,928$; $p < 0,001$) e substancial entre QMGS e MG-QOL 15 ($r = 0,737$; $p < 0,001$). **Conclusão:** A tradução, e validação do QMGS para o português do Brasil foi realizada com sucesso.

Palavras-chave: miastenia gravis; comparação transcultural; traduções; estudos de validação.

Myasthenia gravis (MG) is a chronic autoimmune neuromuscular disorder characterized by weakness of the skeletal muscles¹. In approximately 85% to 90% of patients with MG, antibodies against nicotinic acetylcholine receptors are

identified in the neuromuscular junctions, with a smaller group of patients having autoantibodies against muscle-specific kinase², low-density lipoprotein-related protein 4, and even against agrin^{3,4}.

¹Universidade Nove de Julho, Programa de Pós-Graduação Doutorado em Ciências da Reabilitação, São Paulo SP, Brasil;

²Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Neurologia, São Paulo SP, Brasil;

³Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Divisão de Distúrbios Neuromusculares, São Paulo SP, Brasil;

⁴Hospital Servidor Público Estadual, Programa de Pós-Graduação Doutorado em Ciências da Saúde, São Paulo SP, Brasil;

⁵Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Departamento de Neurologia Clínica, São Paulo SP, Brasil.

Correspondence: Luis Vicente Franco Oliveira; Rua Itapirucu, 380 / apto 111; 05006-000 São Paulo SP, Brasil; E-mail: oliveira.lvf@pq.cnpq.br

Conflict of interest: There is no conflict of interest to declare.

Support: The Sleep Laboratory receives funding from the Nove de Julho University (Brazil) and research projects approved by the Brazilian fostering agencies Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (local acronym FAPESP; protocol no. 2003/01810-4) and LVFO receives Research Productivity modality PQIB grants by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (local acronym CNPq; process no. 313053/2014-6). EFO receives grants of Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (local acronym FAPESP; protocol no. 2015/11738-6).

Received 03 October 2016; Received in final form 15 February 2017; Accepted 30 March 2017



The incidence and prevalence rates of MG vary greatly from country to country, making it difficult to generalize the data. Nonetheless, crude estimates are possible using the combination of pooled estimates and the range of observed frequencies. The incidence of all MG is: 5.3 per million person-years (C.I.: 4.41, 6.12), range: 1.7 - 21.3, and prevalence: 77.67 cases per million (C.I.: 63.98, 94.30), range: 15 - 179⁵.

The Myasthenia Gravis Foundation of America recommends that the Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMGS) be used in all prospective clinical trials on MG^{6,7}. The QMGS was developed by Besinger et al. in 1983 as a clinical scoring system to assess clinical outcomes in patients with MG⁸. The original scale comprised eight items, graded from 0 to 3, where 3 is indicative of a higher severity of impairment. In 1987, Tindall et al. modified the scale, increasing the number of items from eight to 13 to improve the responsiveness of the scale in evaluating outcomes of treatment interventions for MG^{9,10}.

In 1992, Tindall et al.¹⁰ used the modified QMGS to evaluate the effectiveness of a six-month treatment with cyclosporine (5 mg/kg per body weight) compared to a placebo group. Thirty-nine patients were randomized to the cyclosporine or the placebo group, with outcome measures evaluated monthly. Outcome measures included: the QMGS, anti-human acetylcholine receptor antibody titer, and dose of corticosteroid medication. At the six-month end-point, patients in the cyclosporine group exhibited significant increases in strength ($p = 0.004$) and reduction in antireceptor antibody titer ($p = 0.01$), compared to those in the placebo group. Subsequently, the QMGS scale underwent further modification by Barohn et al.¹¹

In its current format, the QMGS is a 13-item measurement tool used to quantify disease severity in patients with MG, including ocular, bulbar, respiratory, and limb function, with a total score range of 0 to 39, where a higher score is indicative of greater disease severity. The reliability and longitudinal validity of the QMGS have been demonstrated in several studies^{12,13}.

From a clinical perspective, the QMGS provides an easy-to-use outcome measure that requires minimal equipment. Moreover, a change of 3.5 points in the total score is considered a clinically meaningful improvement for patients with MG. Therefore, the aim of this study was to perform the translation, cultural adaptation, and validation of the QMGS to extend its application in clinical practice and research with patients with MG in the Portuguese community of Brazil. According to our knowledge, this is the first translation and cultural adaptation of QMGS for another language.

METHODS

A search of the literature was performed to identify previous research on the adaptation and use of the QMGS for the Brazilian Portuguese population. The following

databases were searched using the combination keywords "Quantitative Myasthenia Gravis Score and Portuguese validation": Medline, PubMed, Scientific Electronic Library Online, and Scientific and Technical Literature of Latin America and the Caribbean. No published information was identified.

Four neuromuscular disease research centers collaborated in our study. All methods and procedures were performed in accordance with the ethical standards established in the 1964 Declaration of Helsinki (as revised in Hong Kong in 1989 and Edinburgh, Scotland in 2000). Our study complied with the Regulatory Guidelines and Norms for Research Involving Human Subjects of the National Health Board of the Brazilian Health Ministry, issued in December 2012. Our study is part of a previously-published research protocol¹⁴, approved by the Human Research Ethics Committee of Nove de Julho University (Brazil) under process no. 360.488 and registered with the World Health Organization under Universal Trial Number (UTN) U1111-1147-7853 and the Brazilian Registry of Clinical Trials (REBEC) RBR -7ckpdd.

Written informed consent was obtained prior to enrollment and participants were allowed to withdraw from the study, at any time, without consequence. Our eligibility criteria were as follows: a clinical diagnosis of MG according to the Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) criteria; 18 to 75 years of age; both sexes; clinically stable patients; and capable of and willing to provide informed consent. Excluded from our study were patients with other neuromuscular, cardiovascular, and respiratory diseases, episodes of clinical decompensation of their disease in the two months prior to the study, a prior stroke, history of mental disease, or abuse of drugs and/or alcohol. We undertook the process of translation, cultural adaptation, and validation of the QMGS based on previously-published standardized rules^{15,16}. A flowchart of the study is shown in Figure 1.

First stage

The original version of the QMGS was translated from English to Brazilian Portuguese by three bilingual translators, a physical therapist; a neurologist, and a certified professional translator, all of whom were blinded to the purpose of our study. The three translated versions were evaluated, compared, and merged into an initial Brazilian Portuguese draft version.

Second stage

Two native English-speaking translators, a certified professional translator, and a neurologist with no knowledge of the QMGS or of our research aim independently performed a back-translation of the final draft version from Brazilian-Portuguese to English. The back-translated English version was compared to the original English version with adjustments made to the Brazilian-Portuguese version to correct identified discrepancies.

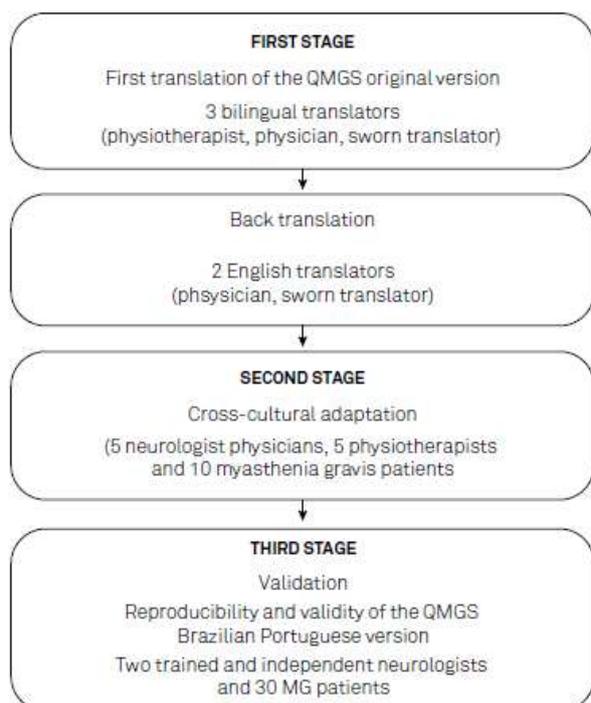


Figure 1. Flowchart of the study.

Third stage

A cultural adaptation of the Brazilian-Portuguese version of the QMGS, updated after the back-translation process, was subsequently undertaken, enrolling 10 patients with MG from the four neuromuscular disease research centers collaborating in our study. We added the phrase "difficult to understand" as a response option in the Brazilian-Portuguese version. Initially, we established an understanding of each item by 90% of healthcare professionals for the Brazilian-Portuguese translation to be acceptable, with the translation process to be repeated if this threshold was not achieved.

Five neurologists and five physiotherapists were recruited to verify the clarity of clinical terminology for the translated QMGS version. Again, a threshold of $\geq 90\%$ was used for the translation to be deemed acceptable for clinical practice. In completing their review, the healthcare professionals also commented on the overall clarity of the QMGS. Ambiguous terms were discussed and replaced by alternative terms having semantic equivalence and appropriate to the Brazilian culture. A final version of the Brazilian Portuguese QMGS was consolidated without compromising the intended meaning of the original version (Figure 2).

Comprometimento	Nenhum	Leve	Moderado	Grave	Pontos
Gradação	0	1	2	3	
Visão dupla (olhar fixo lateral) (segundos)	60	11-59	1-10	Espontâneo	
Ptose (olhar fixo para cima) (segundos)	60	11-59	1-10	Espontâneo	
Músculos faciais	Fechamento normal das pálpebras.	Fechamento completo. Resistência fraca.	Fechamento completo. Sem resistência	Fechamento incompleto.	
Deglutição (120 ml água)	Normal	Tosse mínima ou Limpar a garganta	Tosse intensa, engasga ou regurgitação nasal	Não consegue engolir Teste não realizado.	
Contar em voz alta de 1 a 50. (início da disartria)	Nenhum sinal até 50	Disartria entre 30-49	Disartria entre 10-29	Disartria até 9	
Braço direito estendido (90° sentado) (segundos)	240	90-239	10-89	0-9	
Braço esquerdo estendido (90° sentado) (segundos)	240	90-239	10-89	0-9	
Capacidade Vital Forçada (% do predito)	$\geq 80\%$	65-79%	50-64%	<50%	
Preensão palmar direita (kg)					
Homem	≥ 45	15-44	5-14	0-4	
Mulher	≥ 30	10-29	5-9	0-4	
Preensão palmar esquerda (kg)					
Homem	≥ 35	15-34	5-14	0-4	
Mulher	≥ 25	10-24	5-9	0-4	
Em supino, manter a cabeça erguida em 45 graus. (segundos)	120	30-119	1-29	0	
Perna direita estendida 45 a 50° (supino) (segundos)	100	31-99	1-30	0	
Perna esquerda estendida 45 a 50° (supino) (segundos)	100	31-99	1-30	0	

Figure 2. Quantitative tests for myasthenia gravis in Brazilian Portuguese.

Reliability and validity of the QMGS Brazilian Portuguese version

A sample of convenience of 30 patients, with a confirmed clinical diagnosis of MG based on the criteria of the MGFA and confirmed by the neurologists, was recruited to evaluate the reliability and validity of the Brazilian-Portuguese version of the QMGS. The 10 patients who participated in *Phase III*, cultural adaptation, were included in the validation component of our study.

Two trained neurologists (observer A and B) evaluated the QMGS at three time points. To assess inter-observer reliability, neurologists completed the QMGS, independently, within a two-hour interval. To assess intra-observer reliability, observer A completed the QMGS evaluation at one-week intervals, with interviews conducted at the same time of day.

The concurrent validity of the Brazilian Portuguese version of the QMGS was evaluated against the Portuguese version of the Myasthenia Gravis Composite Scale (MGC)¹⁷ and the Portuguese version of the 15-item Myasthenia-specific Quality of Life Questionnaire (MG-QOL 15)¹⁸ in a group of 30 patients with MG. The same evaluator applied the MGC and QMGS. The MGC is a 10-item scale designed to evaluate the function of patients with MG, with the response scale for each MGC items weighted in terms of the impact of the item on overall function. For example, ptosis scores 3 points, hip flexion weakness scores 5 points, and severity of respiratory symptoms for ventilator-dependent patients scores 9 points. The maximum possible score on the MGC is 50 points, with a higher score reflecting a more severe disease state. The validity and reliability of the MGC has been established, both in the United States and Europe, with a 3-point reduction in total score being indicative of a clinically meaningful improvement in the function of a patient with MG^{19,20}.

The 15-item MG-QOL is an easy-to-use instrument that evaluates three dimensions of health-related quality of life. The 15 items are scored on a scale of 0 to 4, with the score on each item summed to provide the total score. A clinically meaningful cutoff is not available for the MG-QOL. Therefore, the total score is interpreted along a continuum, with a higher score being indicative of a perception of an increasingly poorer quality of life. Both the MGC and MG-QOL are widely used to evaluate the physical, social, and psychological aspects of life of patients with MG and are used to derive an overall evaluation of the health-related quality of life in this clinical population^{18,21}.

Lung function tests were performed on the day following the clinical evaluation, using the KoKo' Sx 1000 system (nSpire Health Inc., Longmont, CO, USA), based on the guidelines of the Brazilian Society of Pneumology²². Peak forced expiratory volume (measured over a 1-s expiration) and forced vital capacity were used for analysis, regardless of the form of the curve (i.e., peak values were not necessarily obtained from the best expiratory curves).

Handgrip strength was assessed using the JAMAR hydraulic hand dynamometer device (Lafayette Instrument Company, Inc., Lafayette, IN, USA), which is widely used to provide a simple measure of hand strength in clinical populations with neuromuscular diseases. The JAMAR hand dynamometer is adjustable to the size of a patient's hand²³. Handgrip strength was evaluated with patients in a sitting position, with the shoulder in 180° of forward flexion and the elbow in full extension.

Statistical analysis

Prior to data analysis, normality of data distribution was evaluated using the Shapiro-Wilk test. For parametric data, including anthropometric and demographic measures, the mean and standard deviation values were calculated.

Intra- and inter-observer reliability was assessed using Pearson's correlation coefficient and the intra-class correlation coefficient with two-way mixed effects model where people effects are random and measures effects are fixed. The intra- and inter-observer reliability was also evaluated for each item of the QMGS using Cohen's kappa test, with the following interpretation of the kappa index: < 0, no agreement; 0–0.20, slight agreement; 0.21–0.40, fair agreement; 0.41–0.60, moderate agreement; 0.61–0.80, substantial agreement; and 0.81–1, excellent agreement.

Spearman's rank correlation coefficient was used to evaluate agreement between the score on the items of the QMGS and the MGC and MG-QOL. For all analyses, a p value < 0.01 was considered significant. Statistical analysis was performed with StatView 5.0 (SAS Institute, Cary, N.C., USA), and SPSS software (version 23.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

RESULTS

Demographic data

Thirty-six patients (25 women), with a confirmed diagnosis of MG using the criteria of the MGFA, were identified from the four neuromuscular clinics involved in our study: the Neuromuscular Diseases Research department of the Universidade Federal de São Paulo; the Department of Neurology of the Faculty of Sciences, physicians from Santa Casa de São Paulo; the Department of Neurology of the Hospital do Servidor Público Estadual; and the Child Neurology Clinic of the Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. Six patients did not meet our eligibility criteria and, therefore, were not enrolled in our study.

The demographic, clinical data, and classification of disease severity for our final study groups are shown in Table 1. Of the 30 patients forming our study group, 24 were women, with a mean age of 47.6 ± 11.4 years (range, 32–74 years), and a mean duration of illness of 11.33 ± 8.49 years. The distribution of MGFA classification was as follows: four patients, Class I; 17 patients, Class II; eight patients, Class III; no patients in Class IV or V. Among the patients in our study group, 96%

were using cholinesterase inhibitors and 36% were using immunosuppressant drugs.

On average, the QMGS was completed in 32 minutes, with an additional 18 minutes required for assessment of forced vital capacity by spirometry and eight minutes for hand grip strength. The kappa index of inter- and intra-observer reliability for each item of the QMGS is reported in Table 2, with all kappa values ≥ 0.81 , indicative of an excellent reliability for all items. Overall inter- and intra-observer reliability was confirmed by the intra-class correlation coefficient

and Pearson's correlation coefficient reported in Table 3. Correlation between the QMGS and MGC was very strong ($R = 0.928$; $p < 0.001$) and substantial between the QMGS and MG-QOL15 ($R = 0.737$; $p < 0.001$) as shown in Figure 3.

DISCUSSION

The use of common assessment tools is advocated by the Task Force of the Medical Scientific Advisory Council,

Table 1. Baseline clinical and demographic variables.

Variables	Patients (n = 30)	(%)
Female/Male	24/6	-
Age (years)	47.6 \pm 11.4	-
Body Mass Index	27.5 \pm 5.4	-
MGFA		
I	2	6.6
IIA	17	56.6
IIB	2	6.6
IIIA	5	16.6
IIIB	4	13.3
QMGS	11.4 \pm 5.7	-
MGC	12.93 \pm 7	-
MG QOL - 15 score	21.6 \pm 12	-

Note: Values shown are number (%), or mean \pm SD. MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America Clinical classification. QMGS: Quantitative Myasthenia Gravis Score; MGC: Myasthenia Gravis Composite Scale; MG-QOL: Questionnaire of Life Quality Specific for Myasthenia Gravis - 15 items.

Table 2. Assessment of intra- and inter-interviewer reproducibility of Quantitative Myasthenia Gravis score (QMGS) with Cohen's kappa.

QMGS items	Intra-interviewer	Inter-interviewer
Double vision	0.896	0.897
Ptosis	0.890	0.721
Facial muscles	0.947	0.893
Swallowing	0.710	0.815
Speech following counting aloud from 1-50	1.000	0.930
Right arm outstretched	0.862	0.761
Left arm outstretched	0.841	0.792
Forced vital capacity	1.000	0.762
Right hand grip	1.000	0.826
Left hand grip	0.939	0.876
Head lifted	0.772	0.854
Right leg outstretched	0.875	0.875
Left leg outstretched	0.890	0.890

Table 3. Analysis of the reproducibility by means of the Pearson's correlation coefficient and of the intra-class correlation coefficient values for the total score.

Coefficient	Intra-interviewer	Inter-interviewer	mean \pm SD QMGS-A	mean \pm SD QMGS-B	mean \pm SD QMGS-A2
Pearson's	0.998*	0.991*	11.43 \pm 5.7	11.50 \pm 5.2	11.37 \pm 5.6
Intra-class	0.999**	0.994***			

* $p < 0.001$; **CI = 95% (0.998-1.000); ***CI: 95% (0.987-0.997). SD: Standard Deviation; QMGS-A: Quantitative Myasthenia Gravis score interviewer A; QMGS-B: Quantitative Myasthenia Gravis interviewer B; Quantitative Myasthenia Gravis score interviewer A2 (second interview).

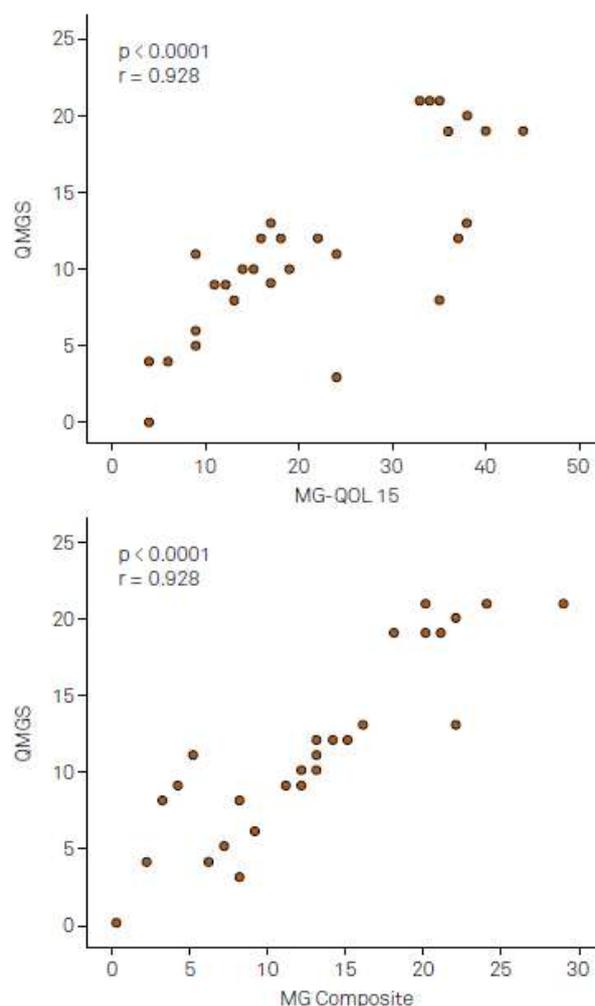


Figure 3. Correlation between the QMGS and MGC and between the QMGS and MG-QOL15.

with the MGFA proposing a series of classification systems and definitions of response to therapy for MG patients⁷, to achieve greater uniformity in the recording and reporting of clinical trials for MG. The QMGS is among the recommended assessment tools. However, to be applicable to different ethnic groups, patient-report assessments, such as the QMGS, require translation and validation for each population. A rigorous process of translation and cultural adaptation is required to ensure congruity with the original version of the measurement tool, facilitate uptake of the translated version, and eliminate the risk of systematic bias of results. For these reasons, we performed the translation and cultural adaptation of the original English version of the QMGS for use with patients with MG of Portuguese ethnicity in Brazil according to published international standards^{15,16}.

The excellent intra- and inter-observer reliability and clinically acceptable concurrent validity of the QMGS that we report in our study are comparable to values previously reported. Sharshar et al.¹² evaluated the inter-observer reliability and concurrent validity of the QMGS against the Myasthenia Muscle Score. Among a group of 22 patients with MG, including 13 men and nine women, with a mean age of 63 years (range, 25 to 80 years), they reported high inter-observer agreement and a high correlation in score between the QMGS and Myasthenia Muscle Score. Therefore, we propose that our translated version of the QMGS has the reliability required for its use in clinical trials and in practice.

The longitudinal construct validity of the QMGS was confirmed by Bedlack et al. in a prospective study with 53 patients with MG¹³. In this study, the authors demonstrated the correlation between the QMGS and manual muscle testing, as well as providing evidence of the responsiveness of the QMGS to

differentiate change in disease severity between two visits as: unchanged, improved, or worse.

In our study, we found a very strong correlation between the QMGS and the MGC, as well as between the QMGS and the 15-item MG-QOL. Our results are comparable to those reported by Barnett et al.²⁴ who observed a good association between the 15-item MG-QOL and the QMGS. We also confirmed the concordance between the QMGS and the MGFA classification of disease severity, Class I to III. It is important to acknowledge that our study group did not include patients in the MGFA Class IV and V. Barnett et al.²⁵ similarly confirmed the sensitivity of the QMGS to differentiate disease severity among patients with MG, as well as to quantify treatment effectiveness. In particular, Barnett et al. provided evidence of the discriminative value of the timed items of the QMGS, evaluating upper and lower limb function and neck endurance.

In the process of validating the Brazilian Portuguese version of the QMGS, patients in our study group reported excellent understanding and applicability of the QMGS, with health professionals confirming the clinical applicability of the translated QMGS. Moreover, reliability measures (inter- and intra-observer reliability) for the translated QMGS were excellent, meeting the international standards for the clinical and research use of a translated and culturally-adapted measurement tool.

In conclusion, based on our results, we can affirm that the Brazilian Portuguese translation, cultural adaptation, and validation of the QMGS was successfully performed. We believe that the use of our Brazilian Portuguese version of the QMGS will improve care of patients with MG, including more precise monitoring of the clinical rehabilitation process, as well as a more effective comparison of clinical status.

References

- Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):475-90. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70063-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70063-8)
- Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vicent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*. 2001;7(3):365-8. <https://doi.org/10.1038/85520>
- Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2011;69(2):418-22. <https://doi.org/10.1002/ana.22312>
- Zhang B, Shen C, Bealmeier B, Ragheb S, Xiong WC, Lewis RA. Autoantibodies to agrin in myasthenia gravis patients. *PLoS One*. 2014;9(3):e91816. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091816>
- Carr AS, Cardwell CR, McCarron PD, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol* 2010;10(1):46. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-46>
- Jaretski A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Neurology*. 2000;55(1):16-23. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.1.16>
- Benatar M, Sanders DB, Burns TM, Cutter GR, Guptill JT, Baggi F et al. Recommendations for Myasthenia Gravis Clinical Trials. *Muscle Nerve*. 2012;45(6):6:909-17. <https://doi.org/10.1002/mus.23330>
- Besinger UA, Toyka KV, Hömberg M, Heinger K, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A. Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology*. 1983;33(10):1316-21. <https://doi.org/10.1212/WNL.33.10.1316>
- Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a doubleblind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1987;316(12):719-24. <https://doi.org/10.1056/NEJM198703193161205>
- Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci*. 1993;681 Myasthenia Gr:539-51. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb22937x>
- Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann NY Acad Sci*. 1998;13(841):769-2. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb11015.x>

12. Sharshar T, Chevret S, Mazighi M, Chillet P, Huberfeld G, Berreotta C et al. Validity and reliability of two muscle strength scores commonly used as endpoints in assessing treatment of myasthenia gravis. *J Neurol*. 2000;247(4):286-90. <https://doi.org/10.1007/s004150050585>
13. Bedlack RS, Simel DL, Bosworth H, Samsa G, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Quantitative myasthenia gravis score: assessment of responsiveness and longitudinal validity. *Neurology*. 2005;64(11):1968-70. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000163988.28892.79>
14. Oliveira EF, Urbano JJ, Santos IR, et al. Brazilian translation, crosscultural adaptation and validation of the MG composite scale and quantitative myasthenia gravis testing form: a multicentric study protocol. *Man Ther Posturology Rehabil J*. 2016;14:1-5. <https://doi.org/10.17784/mtprehabjournal.2016.14.342>
15. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(12):1417-32. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90142-N](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90142-N)
16. Guillemin F. Cross-cultural adaptation and validation of health status measures. *Scand J Rheumatol*. 1995;24(2):61-3. <https://doi.org/10.3109/03009749509099285>
17. Oliveira EF, Lima VC, Perez EA, Polaro MN, Valério BC, Pereira JR et al. Brazilian-Portuguese translation, cross-cultural adaptation and validation of myasthenia gravis composite scale: a multicentric study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(11):914-20. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20160129>
18. Mourão AM, Araújo CM, Barbosa LSM, Gomez RS, Burns TM, Lemos SMA et al. Brazilian cross-cultural translation and adaptation of the Questionnaire of Life Quality Specific for Myasthenia Gravis - 15 items. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(12):955-8. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130180>
19. Sadjadi R, Conaway M, Cutter G, Sanders DB, Burns TM. Psychometric evaluation of the myasthenia gravis composite using Rasch analysis. *Muscle Nerve*. 2012;45(6):820-5. <https://doi.org/10.1002/mus.23260>
20. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB. Construction of an efficient evaluative instrument for Myasthenia gravis: the MG composite. *Muscle Nerve*. 2008;38(6):1553-62. <https://doi.org/10.1002/mus.21185>
21. Burns TM, Grouse CK, Conaway MR, Sanders DB. Construct and concurrent validation of the MG-QOL15 in the practice setting. *Muscle Nerve*. 2010;41(2):219-26. <https://doi.org/10.1002/mus.21609>
22. Pereira CAC. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(supl 3):S1-82.
23. Figueiredo IM, Sampaio RF, Mancini MC, Silva FCM, Souza MAP. Test of grip strength using the Jamar dynamometer. *Acta Fisiatr*. 2007;14(2):104-10. <https://doi.org/10.5935/0104-7795.20070002>
24. Barnett C, Katzberg H, Nabavi M, Brill V. The quantitative myasthenia gravis score: comparison with clinical, electrophysiological, and laboratory markers. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2012;13(4):201-5. <https://doi.org/10.1097/CND.0b013e31824619d5>
25. Barnett TC, Brill V, Davis AM. Performance of individual items of the quantitative myasthenia gravis score. *Neuromuscul Disord*. 2013;23(5):413-7. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2013.02.008>

8. ANEXOS

8.1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.



UNIVERSIDADE NOVE DE
JULHO - UNINOVE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo do sono, da função pulmonar, da força muscular ventilatória, da mecânica respiratória, da colapsabilidade da via aérea superior, do comportamento da atividade nervosa autonômica e qualidade de vida em pacientes com miastenia gravis.

Pesquisador: Luis Vicente Franco de Oliveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 13957713.7.0000.5511

Instituição Proponente: Universidade Nove de Julho - UNINOVE

Patrocinador Principal: Universidade Nove de Julho - UNINOVE

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 360.488

Data da Relatoria: 14/08/2013

Apresentação do Projeto:

Estudo do sono, da função pulmonar, da força muscular ventilatória, da colapsabilidade da via aérea superior e do comportamento da atividade nervosa autonômica em pacientes com Miastenia Gravis. Um estudo clínico, descritivo prospectivo e cego

Objetivo da Pesquisa:

Este estudo tem o objetivo de avaliar a capacidade pulmonar, a força dos músculos da respiração, o comportamento do sistema nervoso, o fechamento das vias aéreas superiores, a qualidade do sono e a ansiedade, depressão e qualidade de vida em pacientes com miastenia gravis.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são mínimos por se tratarem de procedimentos clínicos de diagnósticos comuns e consagrados na prática clínica. Todos os procedimentos de diagnóstico serão realizados por médicos e fisioterapeutas devidamente capacitados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem pendência

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9059

CEP: 01.504-001

E-mail: comitedeetica@uninove.br



UNIVERSIDADE NOVE DE
JULHO - UNINOVE



Continuação do Parecer: 360.488

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem pendência

Recomendações:

Recomendo a aprovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Foram realizadas as solicitações de correção do TCLE, como descrição do número de questionários, número de perguntas em cada questionário e tempo de aplicação.

SAO PAULO, 14 de Agosto de 2013

Assinador por:
Stella Regina Zamuner
(Coordenador)

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9059

CEP: 01.504-001

E-mail: comitedeetica@uninove.br

8.2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento para Participação em Pesquisa Clínica

Nome do voluntário: _____

Endereço: _____

Telefone para contato: _____

Cidade: _____ CEP: _____

E-mail: _____

As Informações contidas neste documento foram fornecidas pelo Prof Luis Vicente Franco de Oliveira e pelo fisioterapeuta Ezequiel Fernandes de Oliveira, objetivando firmar acordo escrito mediante o qual, o sujeito voluntário da pesquisa autoriza sua participação com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá, com a capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação.

1. Título do estudo:

Estudo do sono, função pulmonar, força muscular ventilatória e validação de dois instrumentos de evolução clínica de pacientes com miastenia gravis: quantitative myasthenia gravis score e mg composite scale.

2. Objetivo:

Este estudo tem o objetivo de avaliar o sono a capacidade pulmonar, a força dos músculos da respiração, a qualidade de vida e a evolução clínica de pacientes com miastenia gravis.

3. Justificativa:

A justificativa para a realização deste estudo baseia-se no pequeno número de estudos sobre a qualidade do sono e da respiração em pacientes com miastenia gravis. Acreditamos que o sono de pacientes com miastenia gravis é de má qualidade devido a fraqueza dos músculos respiratórios acarretando em piora da condição clínica.

4. Procedimentos:

Os pacientes envolvidos nesta pesquisa realizarão uma consulta médica, exame clínico objetivo e responderão a alguns questionários específicos para apnéia do sono, presença de sonolência diurna, qualidade de vida e de evolução

da doença. A coleta de dados será de forma totalmente anônima. Após a consulta médica, os pacientes realizarão os testes de função pulmonar, conhecido popularmente como espirometria e o teste de força dos músculos da respiração conhecido como manovacuometria.

Os pacientes irão responder a questionários sobre a qualidade do sono em casa e sobre alguns aspectos de qualidade de vida. Estes questionários já são reconhecidos na literatura mundial e são de fácil aplicação, levando no máximo dez minutos para responder cada um

5. Desconforto ou Riscos Esperados:

Os exames de função pulmonar e do sono não causam desconfortos aos pacientes, oferecerem riscos mínimos e serão realizados sempre por pessoal técnico competente e capacitado e sob a supervisão médica do Dr Sergio Roberto Nacif e do Prof Luis Vicente Franco de Oliveira. Estes exames são conhecidos na literatura e de rotina hospitalar para este tipo de pacientes.

6. Informações:

O voluntário da pesquisa tem garantia que receberá informações e respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos exames a serem realizados, sobre os riscos prováveis e benefícios bem como de outros assuntos relacionados com pesquisa. Também os pesquisadores supracitados assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando.

7. Métodos Alternativos Existentes:

Para a realização da presente pesquisa não existem métodos alternativos. Todos os exames propostos são consagrados na literatura e fazem parte da rotina de avaliação clínica para pacientes que apresentam estas disfunções.

8. Retirada do Consentimento:

O voluntário tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer ônus e ou obrigação.

9. Aspecto Legal:

Este termo de consentimento livre e esclarecido foi elaborado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres

Assinatura: _____

1ª via: Instituição

2ª via: Voluntário

Comitê de Ética em Pesquisa - COEP Universidade Nove de Julho – UNINOVE

Rua Vergueiro 235, Liberdade, São Paulo – SP CEP 01504-001

8.3 MG QOL - 15

Indicar quão verdadeiro cada afirmação tem sido (ao longo das última semanas).

Nome: _____

	Nunca	Um pouco	Às vezes	Bastante	Sempre
	0	1	2	3	4
1. Fico frustrado por conta da MG					
2. Tenho dificuldades para olhar					
3. Tenho dificuldades para comer					
4. Tenho atividade social limitada pela MG					
5. A MG limita meus hobbies e atividades de lazer.					
6. Eu tenho dificuldade em atender às necessidades de minha família por causa da MG					
7. Quando faço planos tenho que considerar minha MG					
8. Meu trabalho foi prejudicado pela MG					
9. Eu tenho dificuldade para falar devido a MG					
10. Eu tenho dificuldade para dirigir devido a MG					
11. Estou deprimido por causa da MG					
12. Eu tenho dificuldade para andar devido a MG					

13.Tenho problemas para me ir a locais públicos por causa da MG					
14.Tenho me sentido sufocado pela MG					
15.Tenho dificuldade para realizar com minhas necessidades de pessoais					

Total: _____

8.4 Questionário Clínico de Berlin

QUESTIONARIO CLÍNICO DE BERLIN

Nome: _____ Data: _____

Preencha o seu horário habitual de dormir e acordar durante a semana e nos finais de semana:

CATEGORIA 1

1. Você ronca?

() Sim () Não () Não sei

2. Seu ronco é:

- () Pouco mais alto que sua respiração
() Mais alto do que falando
() Muito alto que pode ser ouvido à distância

3. Com que frequência você ronca?

- () Praticamente todos os dias
() 3 a 4 vezes por semana
() 1 a 2 vezes por semana
() Nunca ou praticamente nunca

4. Seu ronco incomoda alguém? () Sim () Não sei

5. Alguém notou que você pára de respirar enquanto dorme?

- () Praticamente todos os dias
() 3 a 4 vezes por semana
() 1 a 2 vezes por semana
() Nunca ou praticamente nunca

CATEGORIA 2

6. Quantas vezes você se sente cansado ou com fadiga depois de acordar?

- () Praticamente todos os dias
() 3 a 4 vezes por semana
() 1 a 2 vezes por semana
() Nunca ou praticamente nunca

7. Quando você está acordado se sente cansado, fadigado ou não se sente bem?

- () **Praticamente todos os dias**
() **3 a 4 vezes por semana**
() 1 a 2 vezes por semana
() Nunca ou praticamente nunca

8. Alguma vez você cochilou ou caiu no sono enquanto dirigia?

- () **Sim** () Não

CATEGORIA 3

9. Você tem pressão alta?

- () **Sim** () Não () Não sei

PA: _____ mmHg

10. IMC: _____ Kg/m²

Pontuação das perguntas

Qualquer resposta negritada é considerada positiva

Pontuação das categorias:

- Categoria 1 é considerada positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 1-5
- Categoria 2 é considerada positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 6-8
- Categoria 3 é considerada positiva se a resposta para a questão 9 é (sim) ou IMC > 30

2 OU MAIS CATEGORIAS POSITIVAS INDICAM ALTO RISCO

8.5 Escala de Sonolência de Epworth

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Nome: _____ Data: _____

Qual a probabilidade de você cochilar ou adormecer nas situações apresentadas a seguir?

Ao responder, procure separar da condição de sentir-se simplesmente cansado.

Isso se refere ao seu estilo de vida normal recente. Mesmo que você não tenha feito algumas dessas coisas recentemente, tente imaginar como elas poderiam lhe afetar.

Utilize a escala abaixo para escolher a alternativa mais apropriada para cada s

0 – Nenhuma chance (de cochilar) 1 – Pequena chance (de cochilar)

2 – Moderada chance (de cochilar) 3 – Alta chance (de cochilar)

	0 – Nenhuma chance de cochilar	1 – Pequena chance de cochilar	2 – Moderada chance de cochilar	3 – Alta chance de cochilar
Sentado e lendo	()	()	()	()
Assistindo TV	()	()	()	()
Sentado, quieto em lugar publico, sem atividade (sala de espera, cinema, teatro, reunião)	()	()	()	()
Como passageiro de um carro, ônibus ou trem, andando uma hora sem parar	()	()	()	()
Deitado para descansar a tarde, quando as circunstâncias permitem	()	()	()	()
Sentado e conversando com alguém	()	()	()	()
Sentado calmamente após o almoço, sem ter bebido álcool	()	()	()	()
Se você estiver de carro, enquanto parar por alguns minuto no transito intenso	()	()	()	()

Pontuação total

EPWORTH:

()