

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Biológicas

Programa de Pós-Graduação em Neurociências

**Qualidade de vida em miastenia gravis:
tradução, adaptação cultural, validação do questionário de qualidade
de vida específico para o português brasileiro e estudo dos seus
determinantes em uma amostra de centro terciário.**

Aline Mansueto Mourão

Belo Horizonte
2013

Aline Mansueto Mourão

**Qualidade de vida em miastenia gravis:
tradução, adaptação cultural, validação do questionário de qualidade
de vida específico para o português brasileiro e estudo dos seus
determinantes em uma amostra de centro terciário.**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas
da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito
parcial à obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Orientador: Antônio Lúcio Teixeira Jr

Co-orientadora: Stela Maris Aguiar Lemos

Belo Horizonte
2013

ALINE MANSUETO MOURÃO

**QUALIDADE DE VIDA EM MIASTENIA GRAVIS: TRADUÇÃO,
ADAPTAÇÃO CULTURAL, VALIDAÇÃO DO QUESTIONÁRIO
DE QUALIDADE DE VIDA ESPECÍFICO PARA O PORTUGUÊS
BRASILEIRO E ESTUDO DOS SEUS DETERMINANTES EM UMA
AMOSTRA DE CENTRO TERCIÁRIO.**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Prof. Clélio Campolina Diniz
Reitor.

Prof. Ricardo Santiago Gomez
Pró-Reitor de Pós Graduação.

Prof. Tomaz Aroldo da Mota Santos
Diretor do Instituto de Ciências Biológicas.

Prof. Francisco José Penna
Diretor da Faculdade de Medicina.

Prof. Fabrício de Araújo Moreira
Coordenador do Curso de Pós Graduação em Neurociências.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Prof. Antônio Lúcio Teixeira pela confiança, compreensão, críticas e acolhimento que me mobilizaram na construção das idéias apresentadas neste trabalho. Pelo exemplo e incentivo a pesquisa e apoio durante todo seu desenvolvimento,

A Dra. Profa. Stela Maris Aguiar Lemos por todo carinho, paciência, incentivo e, acima de tudo, pela amizade. Por ser meu exemplo de profissionalismo,

Ao Dr. Rodrigo Santiago Gomez, Dra. Elizabeth Regina Comini Frota pelos ensinamentos em neurologia,

A Dra. Izabela Guimarães Barbosa pelo carinho e boas risadas. Pelo conhecimento compartilhado, suporte estatístico, receptividade e colaboração,

Aos colegas do Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica (LIIM) e do Curso de Pós-Graduação em Neurociências pela amizade e apoio,

Aos colegas do Ambulatório de Neuromuscular, em especial a Dra. Denise da Silva Freitas e Dr. Luiz Sergio Mageste, pela disponibilidade que recebi durante a execução da pesquisa,

Ao Dr. Prof. Ted Burns pela receptividade, disponibilidade e conhecimento compartilhado sobre miastenia gravis. Pela autorização prévia para validação do questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis,

Aos meus pais por se preocuparem com minha formação, aconselhando-me e fornecendo infinito amor,

Ao Breno pela dedicação, cumplicidade, conselhos, paciência e carinhos,

A todos os sujeitos envolvidos na pesquisa que se mostraram dispostos a colaborar de alguma forma.

“Nossa ciência não é uma ilusão. Ilusão seria imaginar que aquilo que a ciência não nos pode dar, podemos conseguir em outro lugar”.

Sigmund Freud
O pensamento Vivo de Freud
(1856-1939)

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	9
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE QUADROS	12
RESUMO	13
ABSTRACT	14
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. JUSTIFICATIVA	16
3 MIASTENIA GRAVIS	17
3.1 NEUROBIOLOGIA	17
3.2 CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA MIASTENIA GRAVIS	19
3.3 RECURSOS TERAPÊUTICOS NA MIASTENIA GRAVIS	24
4 QUALIDADE DE VIDA	27
4.1 QUALIDADE DE VIDA EM SAÚDE.....	27
4.2 QUESTIONÁRIOS DE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADOS À SAÚDE	30
5. ESTUDOS SOBRE QUESTIONÁRIOS DE QUALIDADE DE VIDA NA MIASTENIA GRAVIS	35
6 OBJETIVOS.....	37
6.1 OBJETIVO GERAL.....	37
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
7 CASUÍSTICA E MÉTODOS	38
7.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	38
7.2 CASUÍSTICA.....	38
7.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	38
7.2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	38
7.3 INSTRUMENTOS	39
7.3.1 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA	39

7.3.1.1 “MYASTHENIA GRAVIS FOUNDATION OF AMERICA CLINICAL CLASSIFICATION (MGFA)”	39
7.3.1.2 “MG COMPOSITE”	39
7.3.2 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO EM QUALIDADE DE VIDA	40
7.3.2.1 “MEDICAL OUTCOMES STUDY 36-ITEM SHORT-FORM HEALTH SURVEY (SF-36)”	40
7.3.2.2 “15-ITEM MYASTHENIA GRAVIS QUALITY-OF-LIFE QUESTIONNAIRE (MGQOL15)”	40
7.3.3 INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA.....	41
7.3.3.1 “HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HAD)”	41
7.4 PROCEDIMENTOS.....	41
7.4.1 ETAPA I: DADOS SECUNDÁRIOS	41
7.4.2 ETAPA II: DADOS PRIMÁRIOS	42
A)TRADUÇÃO, RETROTRADUÇÃO E VERSÃO FINAL DO MGQOL15 PARA O PORTUGUÊS.....	42
B) FASE TESTE DE APLICAÇÃO	42
C) FASE DE APLICAÇÃO	42
7.5 VARIÁVEIS.....	43
7.6 ANÁLISES DOS DADOS	44
8 RESULTADOS	45
8.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	45
8.2 PROCESSO DE VALIDAÇÃO DO MGQOL15	51
8.2.1 ANÁLISE DOS RESULTADOS ENTRE ITENS DO MGQOL15: CONSISTÊNCIA INTERNA.....	53
8.2.2 ANÁLISE DOS RESULTADOS ENTRE MGQOL15 COM OUTRO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA: VALIDAÇÃO DO CONSTRUTO	58
8.2.3 ANÁLISE DOS RESULTADOS ENTRE MGQOL15 E VARIÁVEIS CLÍNICAS: DETERMINANTES DA QUALIDADE DE VIDA EM MG.....	59
9 DISCUSSÃO.....	62
10 CONCLUSÕES.....	69

11 ANEXOS	70
11.1 ANEXO 1- Classificação Clínica da Fundação Americana de Miastenia Gravis (MGFA).....	70
11.2 ANEXO 2- Escala “MG Composite”	71
11.3 ANEXO 3- Questionário de qualidade de vida com 36 itens relacionados à saúde (SF-36).....	72
11.4 ANEXO 4- 15-item Myasthenia Gravis Quality-of-Life Questionnaire (MGQOL15).....	77
11.5 ANEXO 5- Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD)	78
11.6 ANEXO 6- Questionário de Qualidade de Vida Específico para Miastenia Gravis (MGQOL15).....	80
12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

MG – Miastenia Gravis

JNM – Junção Neuromuscular

AChE – Acetilcolinesterase

ACh – Acetilcolina

AChR – Receptor de acetilcolina

MGFA – Classificação Clínica da Fundação Americana de Miastenia Gravis (do inglês, Myasthenia Gravis Foundation of America Clinical Classification – MGFA)

QV – Qualidade de Vida

QVRS – Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

WHOQOL-100 - Instrumento de Avaliação de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde (do inglês, World Health Organization Instrument to Evaluate Quality of Life)

SF-36 – Questionário de Qualidade de Vida com 36 itens Relacionados à Saúde (do inglês, Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey)

MGQOL15 - Questionário de Qualidade de Vida Específico para Miastenia Gravis (do inglês, 15-item Myasthenia Gravis Quality-of-Life Questionnaire)

HAD – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (do inglês, Hospital Anxiety and Depression Scale)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resultados de 13 estudos nacionais sobre o perfil clínico de pacientes com miastenia gravis.....	21
Tabela 2. Características sócio-demográficas da população estudada.....	46
Tabela 3. Características clínicas da população estudada.....	47
Tabela 4. Medicamentos em uso pela população estudada.....	48
Tabela 5. Comparação de características clínicas e sócio-demográficas da população estudada não-timectomizados e timectomizados.....	49
Tabela 6. Características relacionadas à qualidade de vida da população estudada.....	50
Tabela 7. Modificações e adaptações após fase teste de aplicação do questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis (MGQOL15).....	52
Tabela 8. Características relacionadas aos itens avaliados no questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis (MGQOL15) na população estudada.....	53
Tabela 9. Matriz de correlação iter-item do questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis (MGQOL15) na população estudada por meio do coeficiente alfa de Cronbach.....	54
Tabela 10. Distribuição de frequência de respostas para cada item do questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis (MGQOL15) entre os pacientes classificados pelo principal sintoma (ocular, bulbar, generalizada).....	55
Tabela 11. Distribuição de frequência de respostas para cada item do questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis (MGQOL15) entre os pacientes classificados pela fundação americana de miastenia gravis (MGFA).....	56
Tabela 12. Distribuição de frequência de respostas para cada item do questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis (MGQOL15) entre os pacientes classificados pelo “MGComposite”.....	57

Tabela 13. Correlações entre questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis (MGQOL15) com SF-36 na população estudada.....	58
Tabela 14. Correlações entre questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis (MGQOL15) e variáveis clínicas (contínuas) na população estudada.....	59
Tabela 15. Análise dos resultados entre questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis (MGQOL15) com as variáveis clínicas (categóricas) da doença MG.....	60
Tabela 16. Análise de regressão multivariada linear entre o questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis (MGQOL15) com as variáveis independentes efetivamente associadas da doença MG.....	61

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Estudos nacionais e internacionais encontrados na literatura que relacionam a doença miastenia gravis com questionários de qualidade de vida.....	36
---	----

RESUMO

INTRODUÇÃO: A miastenia gravis apesar de ser rara constitui a doença autoimune da junção neuromuscular mais comum causando fraqueza muscular e fadigabilidade. No Brasil há lacunas de conhecimento a serem exploradas sobre a caracterização da doença e ausência de dados relacionados à qualidade de vida. **OBJETIVO:** Investigar a percepção de qualidade de vida em pacientes com miastenia gravis e seus determinantes relacionados por meio da tradução, adaptação transcultural e validação do MGQOL15.

MÉTODOS: Foi realizado um estudo transversal de 69 pacientes com diagnóstico de miastenia gravis submetidos à avaliação neurológica utilizando protocolos específicos (“MGComposite”, MGFA), questionários sobre qualidade de vida (SF-36, MGQOL15) e, ansiedade e depressão (HAD). **RESULTADOS:** Dos 69 pacientes, 55 (91%) eram do sexo feminino. Não houve diferença entre os grupos timentomizados (42) e não timentomizados (27). Também não houve diferença significativa entre MGQOL15 com as variáveis: gênero, idade, tempo de doença, MGFA, timentomia e crises miastênicas. Houve diferença estatisticamente significativa entre MGQOL15 com as variáveis: avaliação clínica (“MG Composite”, $p<0,01$), dosagem do medicamento prednisona ($p=0,02$) e com HAD ($p<0,01$). Em relação ao processo de validação do MGQOL15, a consistência interna, por meio do coeficiente alfa de Cronbach foi boa para todos os itens ($>0,70$). Para validade do construto observou-se correlação significativa do MGQOL15 com o SF-36 e seus domínios ($p<0,05$) exceto para o domínio dor ($p=0,32$). **CONCLUSÃO:** O perfil dos pacientes é similar ao descrito em outros serviços, não apresentando diferença entre os grupos analisados, timentomizados e não-timentomizados. Os determinantes para a qualidade de vida em miastenia gravis foram: dosagem administrada da medicação prednisona, avaliação clínica “MG Composite” e, escala de ansiedade e depressão (HAD). O MGQOL15 mostrou-se um instrumento confiável para o ensaio prático e científico brasileiro.

Palavras-chave: Miastenia Gravis; Qualidade de Vida; Questionário.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Myasthenia gravis, despite being rare in humans beings, represents the most common autoimmune disease of neuromuscular junction which causes muscle weakness and fatigue. In Brazil, there are few studies on the characterization of the disease, as well as, poor data related to quality of life. **OBJECTIVE:** To investigate the perception of quality of life in patients with myasthenia gravis and its determinants related by translation, cultural adaptation and validation of MGQOL15. **METHODS:** It was conducted a cross-sectional study of 69 patients diagnosed with myasthenia gravis. They underwent neurological assessment using specific protocols ("MG Composite", MGFA), questionnaires on quality of life (SF-36, MGQOL15) and, anxiety and depression (HAD). **RESULTS:** Among the 69 patients, 55 (91%) were female. There was no difference between groups thymectomized (42) and not thymectomized (27). There was also no significant difference between MGQOL15 with variables: gender, age, disease duration, MGFA, thymectomy and myasthenic crises. There was statistically significant difference between MGQOL15 with variables: clinical analyses ("MG Composite", $p<0.01$), the drug prednisone dosage ($p=0.02$) and HAD ($p<0.01$). Regarding the validation process MGQOL15, the internal consistency by Cronbach's alpha coefficient was statistically significant for all items (>0.70). For constructor validity, it was observed a significant correlation of MGQOL15 with the SF-36 and its domains ($p<0.05$) except for the pain domain ($p=0.32$). **CONCLUSION:** The profile of patients is similar to that described in other services, presenting no differences between the groups analyzed, thymectomized and non-thymectomized. The determinants of quality of life in myasthenia gravis were administered dosage of the medication prednisone, clinical evaluation "MG Composite" and, anxiety and depression scale (HAD). The MGQOL15 proved to be a reliable instrument for the practical test and Brazilian scientific.

Key Words: Myasthenia Gravis, Quality of Life, Questionnaire.

1. INTRODUÇÃO

As palavras “myasthenia gravis” têm origem grega e latina, “mys” músculo, “astenia” fraqueza e “gravis” pesado, severo. Na literatura foram muitas as denominações associadas às descobertas clínicas-científicas para definir tal nomeação apesar de que a fraqueza muscular não precisa ser necessariamente “grave” para o diagnóstico da doença (BEEKMAN et al., 1997; ALSHEKHLEE et al., 2009).

A miastenia gravis (MG) adquirida é uma doença neuromuscular autoimune rara, caracterizada por uma alteração na transmissão nervo-músculo, decorrente da deficiência, bloqueio e/ou destruição de receptores de acetilcolina e/ou outros componentes da membrana pós-sináptica da junção neuromuscular (KALB et al., 2002; ALSHEKHLEE et al., 2009; CARR et al., 2010). Percebe-se que a incidência varia de acordo com idade, sexo e grupo étnico, sendo que a incidência anual foi relatada de 1 a 15 casos por milhão de habitantes (SANCHEZ et al., 2012; BASTAIZ et al., 2012)

É caracterizada por fraqueza muscular flutuante dos músculos voluntários, sendo que a fadigabilidade piora em situações de esforços e tendem a melhorar com o repouso. A atividade muscular inicialmente vigorosa não consegue ser mantida ocorrendo enfraquecimento da musculatura ocular, bulbar e/ou generalizada. A fraqueza ocular, como ptose e/ou diplopia, é comum no estágio inicial da doença, ocorrendo em 85% dos pacientes (GROB et al., 2008; ALSHEKHLEE et al., 2009). Alterações de natureza bulbar podem comprometer mímica facial, funções de fala (95,5%), mastigação, respiração (86,4%), deglutição (81,9%), e voz (81,8%) (VICENT et al., 2001; BURNS et al., 2010; FARRUGIA et al., 2012).

Devido à flutuação da miastenia gravis há grande variabilidade das características clínicas inter e intrapaciente. Dependendo do tipo e gravidade de musculatura acometida, algumas pessoas tendem a se isolar, devido à mudança das atividades de vida diária por dificuldade em manter as atividades físicas e sociais que eram realizadas (LIMA, 2008; BURNS et al., 2010; BASTAIZ et al., 2012, MASSUDA et al., 2012; RAGGI et al., 2012).

Instrumentos específicos para miastenia gravis ainda estão sendo desenvolvidos com objetivo de adequar e definir as classificações clínicas da doença, bem como seu impacto na qualidade de vida (BURNS et al., 2010).

O acompanhamento da doença envolvendo a percepção da qualidade de vida do paciente pode melhorar o tratamento, contribuindo para períodos de remissão

temporária ou desaparecimento total dos sintomas sejam ocular, bulbar e/ou generalizada, bem como diminuição ou ausência de queixas referentes ao bem-estar físico, social, psicológico, promovendo maior adesão do paciente ao tratamento.

2. JUSTIFICATIVA

A expectativa do estudo é investigar a qualidade de vida em pacientes com miastenia gravis e seus determinantes. Entender o quanto que os sinais e sintomas envolvidos (ocular, bulbar e/ou generalizada) influenciam e/ou comprometem a qualidade de vida desses pacientes.

Aspectos como idade, gênero, gravidade e tipo dos sinais e sintomas, terapia e medicação dos pacientes com miastenia gravis são variáveis importantes na avaliação e/ou tratamento da doença. A frequência das características clínicas pode ser o principal fator que diminui a qualidade de vida desses pacientes. Assim, estes aspectos devem ser identificados, bem como seus efeitos na qualidade de vida a fim de traçar o melhor tipo de tratamento e avaliar necessidade ou não de reabilitação desses pacientes.

A saúde relacionada à qualidade de vida estimada de uma determinada doença pode desempenhar um papel importante no cuidado do paciente, fornecendo informações específicas sobre a percepção do paciente à limitação, deficiência, incapacidade e o grau em que o paciente tolera as manifestações desta doença.

Portanto, conhecer as características clínicas, físicas, emocionais, sócio-demográficas dos pacientes com miastenia gravis, bem como sua associação com a percepção da qualidade de vida por meio de protocolo específico da doença auxiliará na melhor compreensão e adequação do tratamento, melhorando o acesso e o acompanhamento.

A miastenia gravis é uma doença que ainda apresenta lacunas de conhecimento a serem exploradas e, no Brasil ainda não há estudos relacionados com a qualidade de vida específica.

3 MIASTENIA GRAVIS

3.1 NEUROBIOLOGIA

A miastenia gravis (MG) adquirida é caracterizada por uma alteração na transmissão neuromuscular, decorrente da deficiência, bloqueio e/ou destruição de receptores de acetilcolina e/ou outros componentes da membrana pós-sináptica da junção neuromuscular (JNM) (KALB et al., 2002; THANVI, LO, 2004; JUEL, MASSEY, 2005; CHAUDHURI, OBEHAN, 2004; CARR et al., 2010).

Historicamente, por volta de 1900, alguns neurologistas descreveram características clínico-patológicas importantes da doença, como a relação entre MG e timo, bem como a proposta de um agente causador da fraqueza muscular (GRONSETH, BAROHN, 2000; DONALD et al., 2003, GROB et al., 2008). Duas descobertas ajudaram identificar a MG como uma doença da transmissão neuromuscular. Primeiramente, descobriu-se que inibidores da acetilcolinesterase (AChE) revertem os sintomas da MG e, posteriormente, que a transmissão na JNM se dá através de um mediador químico denominado acetilcolina (ACh) (THANVI, LO, 2004; JUEL, MASSEY, 2005).

As principais alterações neurofisiológicas incluem redução do número de receptores de ACh (AChR), levando à diminuição do comprimento da membrana pós-sináptica, diminuição do comprimento das pregas sinápticas, devido à destruição das expansões terminais, e alargamento das fendas sinápticas causado pela diminuição do comprimento dessas pregas (KALB et al., 2002; THANVI, LO, 2004; ALSHEKHLEE et al., 2009). Estas alterações resultam numa membrana pós-sináptica de estrutura menos complexa do que a normalidade. Dessa forma, como o número de AChR está reduzido, a quantidade de AChR abertos por cada *quantum* de ACh vai ser menor, resultando um potencial da placa motora de menor amplitude, comprometendo a transmissão neuromuscular, e conseqüentemente surgindo à fraqueza miastênica (HUGHES et al., 2006; ALSHEKHLEE et al., 2009).

A concepção de que a MG é decorrente de um transtorno imunológico baseia-se na presença de alterações tímicas nos pacientes miastênicos e a associação da MG com outras doenças autoimunes (GRONSETH, BAROHN, 2000; SKEIE et al., 2010). Também sugere que os anticorpos compete diretamente com o AChR, bloqueando a

transmissão neuromuscular (MUNZ et al., 2009; VICENT, LEITE, 2005; PAL et al., 2011).

A MG é uma doença autoimune com produção de anticorpos contra vários constituintes da JNM. Cerca de 80% dos pacientes com MG têm anticorpos anti-AChR e os restantes 20% foram chamados de seronegativos (VICENT et al., 2001; MUNZ et al., 2009). Até 50% dos pacientes negativos para os anticorpos anti-AChR possuem outro anticorpo, o anti-MuSK (VICENT, LEITE, 2005). Os restantes dos pacientes são duplamente seronegativos, e destes, descobriu-se que alguns possuem outros tipos de anticorpos não identificáveis pelos testes de rotina, tais como, anti-AChR de baixa afinidade e anti-Lrp4 (LEITE et al., 2008; PEVZNER et al., 2012). Também foram descritos anticorpos contra outras proteínas da JNM e contra o músculo estriado esquelético (SUZUKI et al., 2011). Apesar de terem sido descritos tantos tipos de anticorpos na MG, até agora apenas se comprovou o papel patogênico dos anticorpos anti-AChR e anti-MuSK, responsáveis por cerca de 90% dos casos de MG (PAL et al., 2011). Os mecanismos subsequentes são bastante complexos e os seus detalhes fogem do âmbito desta dissertação.

A maneira como se inicia a produção de anticorpos contra os AChRs na MG autoimune ainda é desconhecida. Existe a hipótese de que o timo teria alguma relação com a MG, porém isso ainda não é claramente definido (SKEIE et al., 2010; PAL et al., 2011).

Pode-se dizer que a ação do timo na transmissão sináptica da JNM na MG ocorre através da presença de um antígeno que transforma linfócitos virgens em linfócitos ativados. De acordo com estudos, 75% dos pacientes com MG apresentam anormalidades no timo (SKEIE et al., 2010; PAL et al., 2011). O timo de pacientes com MG contém um número aumentado de células B e linfócitos B que liberam anticorpos contra AChR. Em decorrência a estímulos desconhecidos, as células mióides do timo se danificam provocando uma falha no mecanismo inflamatório de linfócitos T propiciando um aumento incontrolado de anticorpos contra os AChRs, produzidos pelos linfócitos B (DONALD et al., 2003; MUNZ et al., 2009; ALSHEKHLEE et al., 2009). Outras possibilidades compreendem na ocorrência de uma infecção viral que poderia alterar as propriedades da superfície da placa motora, tornando-a imunogênica ou na presença de antígenos virais ou bacterianos que compartilhem epítomos com o AChR, de modo que, quando uma pessoa é infectada, os anticorpos gerados contra o organismo

estranho também podem reconhecer o AChR (MUNZ et al., 2009; ALSHEKHLEE et al., 2009).

Apesar de não ter sido comprovada a maneira como se inicia a produção de anticorpos, estes interferem na interação da ACh com seus receptores. Os anticorpos ligam-se aos AChR induzindo sua internalização e degradação. Assim, quando a ACh é liberada na JNM, a chance da molécula de ACh encontrar um receptor antes de ser hidrolisada pela AChE torna-se menor visto que a densidade de AChR está reduzida (PAL et al., 2011). Além disso, algumas mudanças morfológicas, tais como a alteração na geometria da placa motora, a redução das dobras juncionais e o alargamento da fenda sináptica, levam à difusão da ACh para longe da fenda e diminuem ainda mais a probabilidade da ACh interagir com receptores funcionais ainda presentes (KALB et al., 2002; THANVI, LO, 2004). Todas essas mudanças interferem na transmissão nervo-músculo, já que a ACh torna-se menos eficaz na estimulação da placa motora e, como resultado, o músculo esquelético não se contrai adequadamente.

3.2 CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA MIASTENIA GRAVIS

Apesar de ser uma doença relativamente rara a MG constitui a doença autoimune da JNM mais comum (LANG, VICENT, 2009). A sua epidemiologia é estudada há mais de 60 anos, existindo uma grande variabilidade de dados relativos à sua frequência e distribuição (CARR et al., 2010). Nos EUA, provavelmente devido aos progressos no diagnóstico e tratamento, a prevalência da doença tem aumentado, estimando-se 20 casos por 100.000 habitantes (PHILLIPS, 2004; CARR et al., 2010).

Ressalta-se a importância do estudo que sintetizou pesquisas epidemiológicas de base populacional da MG e observou que as taxas de incidência e prevalência variam muito entre as populações (CARR et al., 2010). A heterogeneidade pode ser explicada em parte por diferenças metodológicas, bem como fatores biológicos (PHILLIPS, 2004; ALSHEKHLEE et al., 2009; CARR et al., 2010).

Houve mais de 50 estudos de base populacional de MG desde 1950. A maioria destes estudos foi realizada na Europa ou América do Norte. Em algumas grandes populações, as pesquisas têm sido incompletas (China e África Subsaariana) ou ausentes (América do Sul e Austrália) (PHILLIPS, 2004; CARR et al., 2010; BASTAIZ et al., 2012).

No Brasil ainda não há estudos de base populacional com objetivo analisar distribuição das doenças num determinado local. A maioria dos estudos brasileiros são pesquisas em clínicas especializadas com objetivo de explorar os aspectos clínicos e sócio-demográficos da doença e, ainda assim, existem estudos limitados no que se refere à análise desses aspectos de forma detalhada (CUNHA et al., 1999; AGUIAR et al., 2010).

A tabela 1 foi construída com o objetivo de caracterizar o perfil clínico dos pacientes miastênicos do cenário brasileiro. Foram selecionados, por meio de busca eletrônica, artigos nacionais publicados das bases de dados MEDLINE e LILACS. Os termos descritores foram utilizados em associação da palavra-chave da doença (*Myasthenia Gravis or Tymectomy*) com palavras relacionadas ao tipo de estudo realizado (*Epidemiology, Therapeutics, Review, Incidence, Prevalence*) no campo de busca de cada base de dados. Para a base de dados SciELO utilizou-se os mesmos descritores supracitados porém na língua portuguesa. Os critérios de exclusão para a seleção dos artigos foram: (1) artigos que não apresentavam texto completo e (2) artigos indisponíveis em português, inglês ou espanhol. Somente um artigo encontrado utilizou crianças e adolescentes como população de estudo. Cabe ressaltar o primeiro artigo descrito na tabela 1 refere ao mesmo cenário deste estudo (Ambulatório Neuromuscular do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais).

Tabela 1: Resultados de 13 estudos nacionais sobre o perfil clínico de pacientes com miastenia gravis.

Autores	N	Razão F:M	Idade (média)	Tempo de doença (anos)	Sinal e Sintoma				Tratamento				
					O	B	G	T	M	I	I+PDN	PDN	MS
OLIVEIRA et al., 1995	52	6,4:1,0	27	3,1	0	0	52	52	52	0	0	52	0
SARAIVA et al., 1996	324	2,1:1,0	34,6	.	62	16	246	16
CUNHA et al., 1999	153	2,1:1,0	32,1	6,2	103	121	76	0	153
ASIS et al., 1999	41	1,0:1,4	45	5	1	6	10	35	5	.	9	21	10
ALMEIDA et al., 2000	90	3,0:1,0	28,2	3,4	80	57	26	0	0	0	11	0	79
MORRITA et al., 2001	18	1,2:1,0	7,3	.	17	19	12	5	13	.	1	16	.
WERNECK., et al 2002	24	2,3:1,0	39,5	4,1	0	23	1	12	24	3	4	17	0
ODA et al., 2002	22	6,3:1,0	37,8	7,3
SAITO et al., 2003	21	6,0:1,0	29,7	6	.	.	.	0	0
MAFFEIS et al., 2004	26	2,7:1,0	28	18
RUIZ et al., 2004	46	2,0:1,0	30	26,3	4	22	20	46	37	0	1	7	9
MEGA et al., 2005	15	2,7:1,0	35	15
AGUAIR et al., 2010	122	2,2:1,0	31,9	8,9	6	0	111	52	149	0	40	109	122

N= número da amostra; Razão F:M= Razão feminino para masculino; O= ocular, B= bulbar; G= generalizada; T= timectomia; M= uso de medicamento; I= imunossupressor; I+PDN= Imunossupressor associado a Prednisona; PDN= Prednisona; MS= medicação sintomática.

Estudos realizados em diferentes países demonstraram um predomínio desta doença no sexo feminino (KALB et al., 2002; THANVI, LO, 2004; HUGHES et al., 2006; VICENT, LEITE, 2005; MUNZ et al., 2009; HAROUTIUNIAN et al., 2009). Entretanto, há evidências de que a diferença entre sexos varia com a idade: em adultos com idade inferior a 40 anos, incidência da MG é três vezes maior em mulheres; na puberdade e após os 40 anos de idade as incidências são semelhantes em ambos os sexos; após os 50 anos de idade a doença predomina no sexo masculino (GROB et al., 2008).

Quanto aos sinais e sintomas, as principais manifestações são caracterizadas por flutuação e combinação variável de fadiga e fraqueza muscular esquelética, não dolorosa, podendo ser de origem ocular, bulbar e/ou generalizada (MUNZ et al., 2009; ALSHEKHLIEE et al., 2009). Os sintomas variam de dia para dia ou mesmo de hora

para hora (HAROUTIUNIAN et al., 2009; MERIGGIOLI, SANDERS, 2009). Esta fadiga tende a aumentar ao longo do dia associada à atividade física contínua, sendo que o padrão da força muscular melhora com o repouso ou após administração de drogas anticolinesterase. Na maioria dos pacientes miastênicos, o nível máximo de gravidade é atingido durante os primeiros três anos da doença (SANCHEZ et al., 2012).

A fraqueza da MG na maioria dos casos afeta a musculatura ocular, sendo que 50% dos indivíduos apresentam diplopia transitória, quando a doença afeta os músculos extraoculares e ptose assimétrica por acometimento dos músculos elevadores das pálpebras (CUNHA et al., 1999; VICENT et al., 2001; GROB et al., 2008). As manifestações bulbares resultam, por exemplo, em alteração da mímica facial (face sem expressão), fala hipernasal (anasalada), disfonia (alteração vocal) e dificuldade para mastigar (fraqueza mandibular) ou deglutir (disfagia). A fraqueza da musculatura cervical faz com que a manutenção e/ou sustentação da cabeça seja prejudicada (VICENT et al., 2001; MERIGGIOLI, SANDERS, 2009).

A fraqueza dos músculos respiratórios nos pacientes com MG geralmente é sintomática, podendo variar desde uma dispnéia em repouso até uma dispnéia decorrente de esforço intenso. A alteração do volume pulmonar pode levar a áreas de atelectasia e conseqüente hipoxemia, pode haver hipercapnia, como resultado da hipoventilação, e debilidade do reflexo de tosse, devido à fraqueza dos músculos expiratórios (VICENT et al., 2001; ALSHEKHLIEE et al., 2009). A crise miastênica é uma das complicações mais importantes da MG. Um quadro de crise miastênica pode cursar com comprometimento rápido e progressivo dos músculos respiratórios, culminando em insuficiência respiratória e morte (WERNECK et al., 2002).

Frequentemente, há fraqueza dos músculos proximais dos membros superiores e inferiores produzindo dificuldade para subir escadas, deambular e levantar os braços, mas dificilmente são afetados isoladamente (VICENT et al., 2001; DONALD et al., 2003).

Os músculos enfraquecidos apresentam atrofia, mas os reflexos estão preservados. Outro sinal clínico importante é a fadiga muscular decorrente da estimulação repetitiva dos nervos, que prejudica o poder de contração muscular e leva a paresia progressiva. Vale ressaltar que, nessa situação, o repouso restaura parcialmente a força muscular (VICENT et al., 2001; MUNZ et al., 2009; SANCHEZ et al., 2012).

Para promover uma visão geral do quadro clínico do paciente miastênico facilitando a mensuração das suas manifestações clínicas vários estudos propuseram

escalas quantitativas para avaliar o grupo muscular prejudicado (JARETZKI et al, 2000; DONALD et al., 2003; BURNS et al., 2010). Tais medidas diferem na facilidade de utilização, tempo de execução, o que está sendo medido, como está sendo medido, e quem relata sintomas e prejuízos (isto é, relato do paciente contra relato médico). A maioria destas escalas é ponderada, sendo mais atualmente utilizada a “MG Composite” (BURNS et al., 2010).

A fraqueza ocular é manifestação inicial mais comum e ocorre em aproximadamente 85% dos casos. Após 2 anos de doença, ocorre tipicamente a progressão para bulbar e/ou generalizada (CUNHA et al., 1999; GROB et al., 2008). Dessa forma, os pacientes podem apresentar vários graus de disartria, disfagia, dispneia, fraqueza facial, fraqueza dos membros ou axial (MERIGGIOLI, SANDERS, 2009).

O início do quadro pode ser insidioso ou repentino e pode ser exacerbado, por exemplo, por infecções, no período pré-menstrual, durante gestações ou no pós-parto (JACOBSON et al., 1997; BELASCO et al., 2000).

A gravidade da MG foi graduada funcionalmente de acordo com a Classificação Clínica da Fundação Americana de Miastenia Gravis (MGFA). É reconhecida atualmente como norma para identificar subgrupos de pacientes com MG que compartilham características clínicas ou gravidade da doença que podem indicar diferentes prognósticos ou resposta ao tratamento. A MGFA veio para substituir classicamente a escala de Osserman (OSSERMAN, GENKIS, 1971; JARETZKI et al., 2000).

Existem algumas condições associadas à miastenia gravis frequentemente observadas em estudos sobre a doença. As principais são as alterações que acometem o timo (hiperplasia ou timoma) ou a tireóide (como, por exemplo, o hiper ou o hipotireoidismo) (THANVI, LO, 2004).

O diagnóstico da MG é baseado nos seguintes critérios: história progressiva e familiar, exame clínico e laboratorial, evidência clínica de fadigabilidade com recuperação em repouso, resposta clínica à administração de anticolinesterásicos, detecção de anticorpos de receptor de acetilcolina, diminuição da atividade elétrica na estimulação nervosa repetitiva; e exclusão de diagnósticos neurológicos alternativos (JARETZKI et al., 2000).

3.3 RECURSOS TERAPÊUTICOS NA MIASTENIA GRAVIS

As opções terapêuticas atualmente disponíveis atuam em diferentes componentes da junção neuromuscular e do sistema imunitário em que a MG está envolvida.

As drogas anticolinesterásicas ou inibidores da AChE são usadas para terapêutica sintomática. Essas drogas permitem a ACh uma disponibilidade maior na fenda sináptica e conseqüentemente uma maior probabilidade de se fixarem aos receptores remanescentes (CHAUDHURI, OBEHAN, 2004). Dessa forma, apesar de não influenciarem a história natural do processo autoimune dirigido à JNM, os inibidores da AChE melhoram a força muscular temporariamente (JUEL, MASSEY, 2005). A piridostigmina é o inibidor da AChE mais utilizado e a sua ação inicia-se rapidamente, cerca de 30 minutos após a ingestão, atingindo um máximo às 2 horas e prolonga-se por cerca de 3 a 4 horas (MANTEGAZZA et al., 2011).

Não há estudos randomizados controlados destes fármacos, mas alguns relatos de casos e a experiência clínica demonstram um efeito clínico notável e objetivo (SKEIE et al., 2010).

Os corticosteróides são sempre utilizados quando os pacientes não apresentam boas respostas ao uso dos anticolinesterásicos (MUNZ et al., 2009; SKEIE et al., 2010). A prednisona é o mais frequentemente usado (SATHASIVAM, 2011).

O mecanismo de ação dos corticoides é bastante complexo. Atuam no sistema imunitário diminuindo a produção de certas citocinas inibindo os linfócitos T e comprometendo a função monocítica e/ou macrofagocítica (SATHASIVAM, 2011).

Ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cegos demonstram sua eficácia contra a doença no controle dos sintomas e na diminuição de exacerbações (LINDBERG et al., 1998; PALACE et al., 1998). Estudos observacionais registraram remissão ou melhoria marcada em 70 a 80% dos pacientes com MG tratados com corticosteroides orais (PASCUZZI et al., 1984; SATHASIVAM, 2011; MANTEGAZZA et al., 2011). Segundo esses estudos, o tempo médio para obter pelo menos uma melhoria marcada foi de aproximadamente de 3 meses e o benefício máximo foi atingido entre os 5 e os 6 meses de tratamento (PASCUZZI et al., 1984; SATHASIVAM, 2011).

Outro tipo de recurso terapêutico são os imunossuppressores que incluem os inibidores da síntese de DNA e RNA (azatioprina, micofenolato mofetil, metotrexato,

ciclofosfamida); inibidores da via de ativação dos Linfócitos T (ciclosporina, tacrolímus), supressores dos Linfócitos B (rituximab), bem como as plasmaferese e imunoglobulinas intravenosas (IgIV) (MANTEGAZZA et al., 2011).

Os imunossupressores inibem a proliferação celular, suprimindo assim a imunidade celular e humoral, sendo a azatioprina mais utilizada. Alguns autores não encontram diferenças significativas quanto ao uso da azatioprina e corticoide, e por isso recomendam o tratamento com imunossupressor para reduzir a dose de corticoides (WERNECK et al., 2000; CARVALHO, 2006; LIMA, 2008; BASTAIZ et al., 2012).

Não existem evidências científicas formais dos efeitos da azatioprina na MG, porém, um estudo controlado revelou superioridade da combinação prednisona com azatioprina em relação ao uso isolado da prednisona. Com a azatioprina as remissões foram mais longas, as falências terapêuticas e efeitos adversos menos numerosos, e também permitiu doses inferiores de manutenção de corticoide (PALACE et al., 1998). Um ensaio clínico controlado e randomizado comprovou sua eficácia em 70% dos pacientes isoladamente ou em associação com prednisona, não somente sobre os sintomas motores, mas também como poupadora de glicocorticoide (WERNECK et al., 2000).

A remoção cirúrgica de timoma e a timentomia são dois procedimentos distintos. Quando há timoma, a remoção cirúrgica é necessária devido à possibilidade de disseminação. Na ausência de tumor, até 85% dos pacientes apresentam alguma melhora após a cirurgia e 35% podem apresentar remissão da doença (GRONSETH, BAROHN, 2000). Porém a relação entre timentomia e a melhora ou remissão da MG ainda trás dúvidas. Na revisão sistemática realizada por Gronseth e Barohn visava mostrar resultados, quanto à remissão ou melhora da MG, em pacientes que sofreram ou não a timentomia, mas os resultados obtidos não foram conclusivos mostrando relações conflitantes sobre os benefícios da timentomia em pacientes com MG. Outro estudo comparou grupos de pacientes, em estágio clínico similar, submetidos à timentomia ou que realizaram tratamento conservador e não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre esses grupos com relação a remissão ou a melhora da doença (WERNECK et al., 2000).

Uma revisão narrativa de 21 estudos concluiu que pacientes com MG sem timoma que serão submetidos à timentomia têm chance 1,7 vez maior de melhora clínica, 1,6 vez de se tornarem assintomáticos e 2 vezes de remissão espontânea sem medicamento (GROSETH, BAROHN, 2000).

Há várias abordagens cirúrgicas para a timectomia: esternotomia completa ou parcial, transcervical e toracoscópica. Não existem estudos randomizados e controlados sobre a timectomia na MG e é difícil comparar os resultados das diferentes técnicas cirúrgicas, mas os resultados são provavelmente similares (SKEIE et al., 2010).

Atualmente não existem estudos controlados da timectomia em pacientes com MG, mas está em andamento um estudo randomizado, *single-blind*, prospectivo, internacional sobre timectomia em pacientes com MG sem timoma (CLINICAL TRIALS GOV, 2012).

4 QUALIDADE DE VIDA

4.1 QUALIDADE DE VIDA EM SAÚDE

Concepções acerca do conceito de saúde, ao longo do processo histórico, demonstram-se um direito fundamental do homem, sendo a saúde relacionada aos aspectos social, econômico e pessoal, como também uma das mais importantes dimensões da qualidade de vida (BUSS, 2003). Neste sentido, a saúde não pode ser reduzida a uma relação biológica de causa e efeito, pois o homem é um ser histórico e como tal, sofre influência do meio social, cultural e político (ASSUMPÇÃO et al., 2007; ARAUJO et al., 2008).

As tentativas de construir e operacionalizar conceitos de saúde, que ampliassem a perspectiva biomédica de entender saúde apenas como ausência de doença-enfermidade se expande para os discursos e práticas de promoção de saúde, entendidas como ações que asseguram bem-estar, autonomia e produtividade (social, afetiva, política e cultural) cuja responsabilidade deve ser compartilhada pelos indivíduos, Estado e sociedade civil organizada (BUSS, 2003; ASSUMPÇÃO et al., 2007; ARANTES et al., 2008).

A elaboração do conceito de saúde inclui a complexidade do conhecimento e a condição humana global, tornando cada vez mais evidente a necessidade de considerar o indivíduo não apenas como ser biológico complexo, mas também um ser essencialmente social, cujos valores são diversos, requerendo, na maioria das vezes, relações diferenciadas, sob a justa proteção do Estado e da sociedade. Essas relações podem e devem ser sustentadas nos três consagrados princípios bioéticos: autonomia, beneficência e justiça (ASSUMPÇÃO et al., 2007; ARANTES et al., 2008; ARAUJO, et al., 2008).

O conceito de saúde tornou-se mais abrangente e passou a ser relacionado com qualidade de vida e os questionários de qualidade de vida relacionados à saúde (ROCHA et al., 2000; BUSS, 2003).

A grande questão atual é promover a saúde, fortalecer a autonomia dos sujeitos, com respeito às diferenças, potencializando as capacidades individuais, sociais e coletivas, levando em conta o contexto real em que as pessoas vivem, trabalham e fazem a vida acontecer (BACKES et al., 2009; SANT`ANNA, HENNINGTON, 2010).

A saúde está associada à qualidade de vida (QV), havendo diversos pontos de intersecção entre ambas as variáveis. No entanto, o conceito de QV transcende a sinonímia de saúde (FLECK et al., 2000; THIJSSSENS, 2006; KHANNA et al., 2012).

Há indícios de que o termo “qualidade de vida” surgiu pela primeira vez na literatura médica na década de 30, segundo um levantamento de estudos que tinham por objetivo sua definição e avaliação (COSTA-NETO, 1998).

Um estudo observou que mediante a revisão de 75 artigos com o termo “qualidade de vida” em seu título somente 15,0% dos trabalhos apresentavam uma definição conceitual e 36,0% explicitavam as razões para a escolha de determinado instrumento de avaliação (GILL et al., 1994).

Assim como é notável o avanço dos estudos em saúde, nota-se um interesse crescente sobre o tema QV, que surge como tema imprescindível de pesquisas desta área, já que seus resultados tendem a contribuir para avaliar a relação custo *versus* benefício do cuidado prestado, auxiliar na definição de tratamentos, além de orientar o acompanhamento ao paciente (ZIMPEL, FLECK, 2007; PALEPU et al., 2012).

Um estudo de 2005 resultou em uma revisão de 82 artigos referentes à QV. Nota-se que vem ocorrendo uma ligeira elevação do número de artigos publicados sobre QV ano após ano (OLIVEIRA, 2007). Pode-se associar o pico de publicações no ano 2000 à ação do grupo de estudos em qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde, que intensificou a divulgação da importância do tema para os profissionais da saúde (FLECK, 2000). Foram observadas muitas associações entre áreas profissionais, mostrando a importância da multidisciplinaridade, que se apresenta como característica principal da QV (THIJSSSENS, 2006; OLIVEIRA, 2007).

Grande parte dos estudos encontrados a partir do ano 2000, a abordagem metodológica foi quantitativa e mais da metade dos artigos analisados (60%) não fizeram referência ao conceito de QV, apesar de apresentarem o termo “qualidade de vida” como descritor (OLIVEIRA, 2007).

Qualidade de vida pode ser definida como uma condição alcançada por meio da mobilização de diferentes dimensões da pessoa e do meio, que se compensam e harmonizam entre si, na nossa própria interpretação de vida, sendo que o estilo de vida seria uma dessas dimensões a serem avaliadas entre os determinantes da qualidade de vida (MOTA et al., 2005; ACQUADRO et al., 2007; PALEPU et al., 2012).

Estudos mostram dois aspectos relevantes no conceito de QV: subjetividade e multidimensionalidade. No que concerne à subjetividade, trata-se de considerar a

percepção da pessoa sobre o seu estado de saúde e sobre os aspectos não-médicos do seu contexto de vida (STENNER et al., 2003; MOTA et al., 2005; ACQUADRO et al., 2007; PALEPU et al., 2012). Nesse sentido, há a preocupação quanto ao desenvolvimento de métodos de avaliação e de instrumentos que devem considerar a perspectiva da população ou dos pacientes, e não somente a visão de cientistas e de profissionais de saúde (PALEPU et al., 2012). O consenso quanto à multidimensionalidade refere-se ao reconhecimento de que o construto é composto por diferentes dimensões. A identificação dessas dimensões tem sido objeto de pesquisa científica, em estudos empíricos, usando metodologias qualitativas e quantitativas (KHANNA et al., 2012; PALEPU et al., 2012).

Há uma preocupação nos estudos sobre QV em valorizar parâmetros mais amplos que o controle de sintomas, diminuição da mortalidade ou o aumento da expectativa de vida (ACQUADRO et al., 2007; HOCAOGLU et al., 2012 KHANNA et al., 2012; PALEPU et al., 2012).

Os indicadores de saúde ainda permanecem em estado de evolução contínua. As expectativas passaram a enfatizar as habilidades individuais dos pacientes para desempenhar atividades de vida diária. O avanço da tecnologia e o desenvolvimento da bioética propiciaram modificações marcantes nas práticas relativas à saúde e às pesquisas envolvendo seres humanos (TESTA, SIMIONSON, 1996; SANT`ANNA, HENNINGTON, 2010).

A dificuldade em lidar com aspectos como limitação e incapacidade física pode comprometer a percepção do paciente em relação ao seu real estado de saúde e, consequentemente afeta sua avaliação sobre o grau de satisfação com a vida e adesão ao tratamento (ROCHA et al., 2000; ARAUJO et al., 2008; SANT`ANNA, HENNINGTON, 2010).

4.2 QUESTIONÁRIOS DE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADOS À SAÚDE

Os questionários de qualidade de vida relacionados à saúde (QVRS) tem se intensificado nas últimas décadas, sendo que o conceito de qualidade de vida passou a estar atrelado à mensuração de indicadores da área da saúde (ACQUADRO et al., 2007; KHANNA et al., 2012; PALEPU et al., 2012).

Os estudos começaram a convergir para o conceito da QV, pois a saúde mental tornou-se objeto de pesquisa da epidemiologia. A busca de indicadores sociais, bem como de saúde devido à insuficiência das medidas objetivas do desfecho em saúde mostrou-se importante para verificar a redução do impacto que a doença causa na vida do indivíduo. Assim as pesquisas apresentaram enfoque sobre os aspectos positivos da experiência humana além de analisar a satisfação do paciente e humanização do indivíduo (FLECK et al., 2000; ACQUADRO et al., 2007; KHANNA et al., 2012).

Os questionários de QVRS teve sua origem ligada à medicina e saúde pública, com o intuito de avaliar o resultado dos tratamentos utilizados. Enquanto a avaliação clínica exige conhecimento profissional para sua interpretação, a autoavaliação da qualidade de vida apresenta um maior significado para as pessoas em tratamento ou em recuperação (PATRICK, 2008; LANDEIRO et al., 2011). Na perspectiva apresentada, a avaliação da QV é utilizada como uma maneira de fornecer retroinformações para os pacientes, de forma que estes passem a possuir um melhor entendimento dos resultados de seus respectivos tratamentos (DUARTE, CICONELLI, 2006; PALEPU et al., 2012).

De acordo com Patrick (2008), a qualidade de vida, na condição de indicador humano, pode ser utilizada como descritor, indicando a presença ou a ausência da uma característica da vida; asserção avaliadora, pregando a adição de características de um indivíduo ou população; ou como asserção normativa ou prescritiva, indicando quais características presentes para se viver com qualidade.

A construção de questionários é um processo complexo e demorado. Não existe um método único quanto ao número de domínios e itens por domínio a serem incluídos, mas é importante que a estrutura do instrumento consiga ser mais do que a soma das partes (CAMPOLINA et al., 2011; TOSH et al., 2012).

Há duas propriedades essenciais que um questionário de qualidade de vida deve possuir: a capacidade de avaliar os domínios que influenciam a condição de saúde analisada e possuir uma medida de avaliação que permita a integração dos domínios, de

forma a permitir uma avaliação completa da qualidade de vida (DUARTE, CICONELLI, 2006; CAMPOLINA et al., 2011).

Um modelo proposto por Testa e Simionson (1996) integra esquematicamente os domínios e variáveis envolvidas no questionário QVRS. Tal modelo demonstra que cada domínio pode ser medido em dois sentidos: mediante a avaliação objetiva do funcionamento e a percepção subjetiva da saúde. Embora a avaliação objetiva seja muito importante para identificar o nível da saúde do paciente, a percepção subjetiva e as expectativas transformam objetividade da qualidade de vida em vivência.

Cabe ressaltar que a elaboração de questionários deve levar em consideração as etapas de conceitualização, elaboração propriamente dita, objetivação, tipificação e adaptação cultural, cuja ordem não necessariamente é rígida, podendo voltar a etapas prévias para realizar ajustes antes de continuar o processo (CASAS et al., 2001; PRIGOL et al., 2012).

Os instrumentos de avaliação da QV, objetivando a fomentação de resultados fidedignos, devem possuir algumas propriedades psicométricas. As principais propriedades psicométricas desejáveis em um instrumento de avaliação da qualidade de vida são: confiabilidade, validade e responsividade (BELASCO, SESSO, 2006; DUARTE, CICONELLI, 2006; TOSH et al., 2012).

A confiabilidade é verificada por meio da avaliação da consistência interna do instrumento. Um instrumento é confiável quando os resultados de aplicações repetidas deste, em indivíduos estáveis, apresentam resultados semelhantes (CASAS et al., 2001; TOSH et al., 2012). A validade de um instrumento é obtida a partir do momento em que se constata que este é capaz de mensurar as variáveis a que se propõe avaliar. Para tanto, é preciso avaliar a validade do conteúdo, do construto e do critério do instrumento (BELASCO, SESSO, 2006; ACQUADRO et al., 2007). A responsividade, por sua vez, representa a capacidade de um instrumento detectar mudanças em uma determinada população (DUARTE, CICONELLI, 2006; TOSH et al., 2012).

Cabe ressaltar que a medição da QVRS com frequência pressupõe a utilização de um questionário desenvolvido originalmente em outro contexto cultural. Nesse caso, é necessário adaptar o instrumento à língua ou cultura onde se pretenda utilizá-lo, mediante um processo de adaptação cujo objetivo principal deve ser o de preservar o conteúdo semântico no uso habitual da linguagem da nova tradução, atingindo assim uma equivalência de significados dos questionários em ambas culturas. Adaptação cultural, portanto, é diferente de tradução, que é um processo simplista. A tradução

considera apenas os aspectos de equivalência linguísticos no sentido mais básico e não os de significado no contexto. A adaptação cultural pode significar, as vezes, mudanças na estruturação dos itens no questionário e na modelagem, próprios domínios para preservar as hipóteses dos construtos (CASAS et al., 2001; ACQUADRO et al., 2007; PRIGOL et al., 2012).

O “Mapi Research Institute” da França é um centro famoso e influente, dedicado à adaptação de questionários relacionados à saúde humana, além de depositário de um grande banco de instrumentos que disponibiliza gratuitamente *online* para usos acadêmicos e pagos para pesquisas financiadas. Seguem uma metodologia padrão que inclui a utilização do clássico método de tradução-retradução entre as etapas importantes do processo de validação dos questionários em outra língua e cultura.

Ainda que a avaliação da qualidade de vida tenha evoluído nas últimas décadas e que inúmeros esforços têm sido concentrados para melhorar a precisão de tal avaliação, prevalecem algumas limitações circunstanciais que podem acabar por distorcer os resultados. A dependência do estado cognitivo, as mudanças nas respostas devido a patologias e as modificações nos valores pessoais constituem tais limitações (BELASCO, SESSO, 2006; PALEPU et al., 2012).

De acordo com Duarte e Ciconelli (2006), os instrumentos de avaliação da QV podem ser classificados de duas formas: com relação a sua aplicação e com relação ao seu foco. Quanto à aplicação, os instrumentos podem ser avaliadores, preditivos e discriminativos. No que diz respeito à classificação quanto ao foco, os instrumentos de avaliação da qualidade de vida podem ser genéricos ou específicos.

Outro fator importante na avaliação da qualidade de vida é o modo de aplicação dos instrumentos. A administração dos instrumentos nos respondentes pode ocorrer por meio de entrevistas, por telefone, por correio, pela internet, pode ser autoadministrável ou ser preenchido por uma terceira pessoa (DUARTE, CICONELLI, 2006; TOSH et al., 2012). Ainda que dotado de um considerável leque de opções, cada uma destas apresenta suas respectivas vantagens e desvantagens, que devem ser defrontadas com o tipo de instrumento que se deseja realizar a aplicação, de forma a verificar qual é o modo de aplicação mais adequado ao instrumento cuja aplicação é pretendida (BELASCO, SESSO, 2006).

É possível identificar as principais tendências metodológicas sobre a avaliação da QV, tanto nos trabalhos que utilizam métodos quantitativos quanto nos estudos qualitativos. Nos estudos quantitativos, hegemônicos e predominantes na literatura

especializada, os esforços são voltados para a construção de instrumentos, visando a estabelecer o caráter multidimensional do construto e sua validade (GUYATT et al., 1993; GARRAT et al., 2002; BELASCO, SESSO, 2006; GRAMM et al., 2012). São estudos de análise da estrutura fatorial com testes de confiabilidade, bem como testes de validade de critério, discriminante e de construto. No caso da análise da validade, a ausência de uma medida denominada padrão-ouro em qualidade de vida dificulta a investigação. Quanto à validade de construto, o aporte teórico é fundamental, levando à necessidade do estabelecimento de um modelo teórico que permita a análise de determinada estrutura, para a predição do comportamento de variáveis do modelo (GUYATT et al., 1993; GARRAT et al., 2002; DUARTE, CICONELLI, 2006; PRIGOL et al., 2012; TOSH et al., 2012).

Os estudiosos adeptos de enfoques qualitativos, por sua vez, enfatizam que a utilização de medidas padronizadas pode levar a respostas estereotipadas, que têm pouco ou nenhum significado para a pessoa. Defendem o uso de técnicas como as histórias de vida ou as biografias, e outras análises típicas dos enfoques qualitativos que podem trazer contribuições à área (PANZINI, 2011; PALEPU et al., 2012)

Alguns pesquisadores defendem a complementaridade das metodologias, por meio da combinação de medidas padronizadas com análises de cunho qualitativo, de modo a permitir a emergência de temas que fazem sentido para o sujeito, ao mesmo tempo que se garante a validade e confiabilidade das técnicas que viabilizam a comparação de resultados de grupos e de indivíduos (GILL et al., 1994; GROENVOLD et al., 1997; PRIGOL et al., 2012; TOSH et al., 2012).

A análise da literatura revela que os instrumentos comumente usados são os questionários, sendo as formas de administração mais frequentes a autoaplicação e a entrevista (GARRAT et al., 2002; DUARTE, CICONELLI, 2006; TOSH et al., 2012). Um estudo investigou se haveria diferenças entre os escores de instrumentos de QV administrados mediante entrevista e autoaplicados, em amostras de pessoas soro positivas, encontrando diferenças não significativas entre as duas modalidades de aplicação. Verificaram, no entanto, que as respostas dadas por outros respondentes (familiares ou pessoas próximas) mostraram diferenças relevantes se comparadas aos escores dos próprios pacientes, sendo que familiares e amigos tenderam a avaliar de modo menos favorável a qualidade de vida dos sujeitos. Ressaltaram, ainda, que a autoaplicação parece ser vantajosa, pois, além de requerer menos tempo, permite que a

pessoa responda no seu ritmo, podendo voltar aos itens e refletir melhor sobre suas respostas (WU et al., 1997).

Outra tendência evidenciada na literatura, sobretudo em relação à construção de instrumentos específicos, é a adaptação de questionários ou escalas construídos originalmente para determinada enfermidade, ou mesmo de caráter genérico, que são modificados para adequar-se à avaliação da QV em pacientes de outro país. (PANZINI, 2011; SEKEFF-SALLEM et al., 2011; CAMPOLINA et al., 2011)

No Brasil, igualmente, vem crescendo o interesse pelo tema qualidade de vida no campo da saúde. Alguns trabalhos publicados no Brasil foram considerados tendo em vista a sua contribuição para o avanço das pesquisas sobre QV no país e por sua consonância com as tendências históricas observadas no contexto internacional (LANDEIRO et al., 2011; PANZINI, 2011; SEKEFF-SALLEM et al., 2011; CAMPOLINA et al., 2011).

Um trabalho pioneiro disponibilizou um instrumento genérico de avaliação da QV, o SF-36; utilizando os procedimentos canônicos de tradução reversa e adaptação transcultural para uma amostra de cinquenta pacientes com artrite reumatóide, permitiu evidenciar a utilidade de medidas gerais para a investigação de impacto da doença crônica sobre a vida das pessoas acometidas (CICONELLI et al., 1997). Posteriormente, o desenvolvimento do Instrumento de Avaliação de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100) para a língua portuguesa (FLECK et al., 1999) e o estudo para a validação das versões completa e breve (FLECK et al., 2000), permitiram a utilização abrangente desse instrumento por pesquisadores brasileiros no campo da saúde.

Existe um grande número de questionários que avaliam QVRS e outros que continuam sendo construídos (PANZINI, 2011; SEKEFF-SALLEM et al., 2011; CAMPOLINA et al., 2011). A principal vantagem de contar com questionários próprios é que esses responderão às necessidades particulares de uma pesquisa, doença ou grupo alvo. A principal desvantagem parte do princípio de que, para comparar entre grupos, as medidas de aferição devem ser similares. Obviamente, além de similares, os instrumentos devem responder às perguntas que os pesquisadores ou clínicos procuram responder mediante a sua utilização. Antes de optar pela construção de um novo instrumento, recomenda-se pesquisar na literatura científica por questionários existentes que possam ser adequados aos nossos interesses e cujo comportamento psicométrico demonstre solidez (PATRICK, 2008; LANDEIRO et al., 2011).

5. ESTUDOS SOBRE QUESTIONÁRIOS DE QUALIDADE DE VIDA NA MIASTENIA GRAVIS

A descoberta de uma doença crônica provoca muitas vezes estresse que pode agravar a evolução da doença. A qualidade de vida sofre, portanto, influência pela gravidade e duração da doença, resposta à terapêutica e percepção do seu estado de saúde. A percepção individual que a pessoa tem da sua doença repercute na maneira como ela irá aceitar a doença, aderir ao tratamento e manter uma vida melhor dentro das limitações impostas pela doença (VICENT et al., 2005).

Doenças neuromusculares são doenças raras com um curso crônico e debilitante. Infelizmente, os dados sobre a QVRS em doenças neuromusculares são limitadas (WINTER et al., 2010; BURNS et al., 2012).

Como em toda enfermidade crônica, na miastenia gravis os pacientes experimentam reações emocionais à sua enfermidade. Desta forma, as emoções têm um significado especial quanto ao aumento da fraqueza muscular. O estresse emocional pode agravar ou exacerbar os sintomas (YBARRA et al., 2011).

O que se tem documentado sobre a QVRS de pessoas com MG ainda é muito restrito na literatura, embora seja um tema muito utilizado e pesquisado no momento (BURNS et al., 2010; BURNS et al., 2012).

Em resumo o quadro 1 demonstra os estudos nacionais e internacionais encontrados na literatura que relacionam a doença miastenia gravis com os questionários de qualidade de vida relacionados à saúde.

Quadro 1. Estudos nacionais e internacionais encontrados na literatura que relacionam a doença miastenia gravis com questionários de qualidade de vida relacionados à saúde.

Estudos	Objetivos	Instrumento de QVRS	Resultados
PADUA et al., 2001	Verificar relação entre medidas clínicas e de QV	SF-36	As medições clínicas estão relacionadas com a classificação de Osserman
ROTH T et al., 2002	Avaliar eficácia e da qualidade de vida após abordagem cirúrgica	SF-36	A timectomia transesternal radical é uma modalidade terapêutica eficaz e segura para o MG.
NALISSI, 2005	Verificar a influência da timectomia na qualidade de vida	SF-36	A presença ou não da timectomia não impactou a qualidade de vida dos paciente
ROSTEDT et a.l, 2005	Verificar relação entre aspectos clínicos, QV e dados eletrofisiológicos	SF-36	Associação entre QV e dados eletrofisiológicos somente na forma generalida da MG
CARVALHO, 2006	Verificar a influência do tratamento na QV	SF-36, WHOQOL, BDI	A timectomia produziu um efeito benéfico na QV
LIMA, 2008	Avaliar a QV dos paciente com MG	SF-36	Houve impacto da QV somente nos domínios limitação física e aspectos emocionais
FREGONEZI et al., 2006	Avaliar alterações respiratórias e QV dos pacientes com MG	SF-36	Os domínios envolvidos foram limitação por aspectos físicos e estado geral de saúde
WINTER et al., 2000	Comparar QV em pacientes com ELA, DM, MG	SF-36	Os domínios relacionados à saúde física foram mais afetados. Os padrões de QVRS foram similares
TWORK et al., 2010	Avaliar a percepção da QV em pacientes com MG: estudo longitudinal	SF-36	Apesar de expectativa de vida prolongada a percepção da QV é ruim
RAGGI et al., 2010	Verificar se há concordância entre gravidade da MG, QV e incapacidade	SF-36	Há uma relação entre gravidade da doença, QV e perfis de deficiência (leve, intermediária e incapacitante)
LEONARD et al., 2010	Verificar a relação entre QV e deficiência nos pacientes com MG	SF-36	O impacto da MG sobre deficiência e QV aumenta de forma consistente com a gravidade da doença
FARRUGIA et al., 2011	Avaliar um instrumento de medida da forma bulbar da MG	MGQOL15	O estudo confirmou a validade de construto do instrumento
BASTAIZ et al, 2012	Avaliar os fatores que podem influenciar a QV	SF-36	Idade avançada, escolaridade, gravidade da doença, aceitação da doença e ansiedade e depressão são fatores que influenciam a QV
MASUDA et al., 2012	Traduzir para o japonês o MGQOL15	MGQOL15	MGQOL15j é uma medida confiável para avaliar QV em MG

QV= Qualidade de Vida; SF-36= Questionário de Qualidade de Vida com 36 itens Relacionados à Saúde, BDI= Inventário Beck de Depressão; WHOQOL= Questionário de Avaliação de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde; MGQOL15= Questionário de Qualidade de Vida Específico para Miastenia Gravis.

6 OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a percepção de qualidade de vida em pacientes com miastenia gravis e seus determinantes relacionados.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar a amostra estudada, traçando o perfil epidemiológico dos pacientes com MG no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e comparar com séries brasileiras.

2. Comparar as características clínicas e sócio-demográficas dos pacientes com MG não-timectomizados e timectomizados.

3. Analisar tradução, adaptação transcultural e validação do MGQOL15 para o português brasileiro.

4. Verificar associação entre qualidade de vida e aspectos clínicos e sócio-demográficos da MG.

5. Verificar os determinantes relacionados à qualidade de vida dos pacientes com MG.

7 CASUÍSTICA E MÉTODOS

7.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo transversal analítico de amostra não probabilística de 69 pacientes com diagnóstico de miastenia gravis dos gêneros masculino e feminino que foram submetidos à avaliação neurológica utilizando protocolos específicos, bem como questionários sobre qualidade de vida, ansiedade e depressão. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (processo n° ETIC 0476.0.203.000-11).

7.2 CASUÍSTICA

A amostra foi composta de pacientes adultos diagnosticados com MG que estavam em acompanhamento no Ambulatório Neuromuscular do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG). Há aproximadamente 70 pacientes diagnosticados com MG que estão em acompanhamento ambulatorial de 3 em 3 meses. Foi selecionada amostra não probabilística de 69 pacientes que atenderam aos seguintes critérios:

7.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Diagnóstico médico definido de miastenia gravis;
- Maioridade;
- Pacientes atendidos no Ambulatório Neuromuscular do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais;
- Pacientes com estabilidade clínica médica da crise miastênica;
- Concordar em participar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

7.2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes que desistirem durante a aplicação das avaliações;
- Pacientes que apresentarem evidências ou histórico de alterações cognitivas e/ou neurológicas.

7.3 INSTRUMENTOS

7.3.1 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

7.3.1.1 “MYASTHENIA GRAVIS FOUNDATION OF AMERICA CLINICAL CLASSIFICATION (MGFA)” (anexo 1)

É reconhecida como norma para pesquisar manifestações clínicas em MG por apresentar classificações separadas para pacientes com envolvimento puramente ocular (Classe I) daqueles com fraqueza da musculatura bulbar ou generalizada, e ainda especificando a fraqueza como leve (II), moderada (III) ou grave (IV). A MGFA veio para substituir classicamente a escala de Osserman (OSSERMAN e GENKIS, 1971).

As classificações II, III e IV podem ser subdivididas em A e B. O paciente é classificado como “A” quando a fraqueza muscular predominante for os membros (musculatura generalizada) e “B” quando se destaca a musculatura bulbar dos demais sinais e sintomas.

A sua aplicação destina avaliar o estágio histórico dos sinais e sintomas da miastenia gravis, ou seja, é uma a classificação definida pela gravidade da MG, bem como o predomínio dos grupos musculares envolvidos e maiores comprometidos ao longo da doença.

7.3.1.2 “MG COMPOSITE” (anexo 2)

É uma escala que consiste em 10 itens que avaliam sinais e sintomas da miastenia gravis de acordo com sua manifestação, sendo três itens referentes às manifestações oculares, quatro para bulbares e o restante (três) para as generalizadas. Os itens referentes às formas oculares e generalizadas são examinados pelo avaliador a fim de analisar o valor ponderal para a fraqueza muscular. Já os itens referentes aos sintomas bulbares são coletas por meio do relato do paciente da sua melhor percepção em identificar o estágio das funções neurovegetativas como fala, mastigação, alimentação e respiração.

A sua aplicação destina avaliar o estágio atual dos sinais e sintomas da miastenia gravis, pois o grau de flutuação e gravidade da MG, bem como o predomínio variável dos grupos musculares envolvidos, torna se extremamente difícil para classificar definitivamente esses pacientes como um todo.

7.3.2 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO EM QUALIDADE DE VIDA

7.3.2.1 “MEDICAL OUTCOMES STUDY 36-ITEM SHORT-FORM HEALTH SURVEY (SF-36)” (anexo 3)

O SF-36 foi proposto para avaliar a percepção da qualidade de vida relacionada à saúde na pesquisa científica e prática clínica.

Por meio de uma escala de multi-itens mede-se cada oito conceitos (domínios) de saúde: Capacidade funcional, Limitação por aspectos físicos, Dor, Estado geral de saúde, Vitalidade, Aspectos sociais, Aspectos emocionais e Saúde mental.

O questionário apresenta 11 itens podendo ser pontuados de diferentes maneiras, variando de um a 6. Em relação ao resultado final, a pontuação pode variar de 0 a 100, sendo que quanto maior a pontuação melhor considera-se a percepção de qualidade de vida do paciente.

A tradução para o português e validação do questionário foi realizada por Ciconelli (1997).

7.3.2.2 “15-ITEM MYASTHENIA GRAVIS QUALITY-OF-LIFE QUESTIONNAIRE (MGQOL15)” (anexo 4)

O MGQOL15 foi derivado a partir de uma escala de 60 itens de qualidade de vida relacionada à saúde específico de MG com objetivo principal de fornecer aspectos clínicos de forma eficaz, rápida e, fácil de usar para avaliar e interpretar a qualidade de vida dos pacientes com MG. Cada um dos seus itens pode ser pontuado de zero a quatro, compondo de uma pontuação máxima de 60 pontos. Assim, a distribuição do escore realizada foi 0 para “não”, 1 “pouco”, 2 “às vezes”, 3 “frequentemente” e 4 “sempre”. Em relação ao resultado final, quanto maior a pontuação pior considera-se a qualidade de vida do paciente.

7.3.3 INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA

7.3.3.1 “HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HAD)” (anexo 5)

A Escala HAD foi desenvolvida como objetivo avaliar, de forma breve, os níveis de ansiedade e depressão em doentes com patologia e sob tratamento ambulatorial. Possui 14 itens, dos quais sete são voltados para a avaliação da ansiedade (HAD-A) e sete para a depressão (HAD-D). Cada um dos seus itens pode ser pontuado de zero a três, compondo uma pontuação máxima de 21 pontos para cada escala. Os autores recomendam como ponto de corte para ambas as subescalas ≥ 9 , sendo inferior a nove classificado sem alteração, entre 9 e 10 forma leve de ansiedade/depressão e, 11 e 14 forma moderada (ZIGMOND, 1983).

A validação da versão em português da HAD é relatada em diversos grupos de pacientes, sendo realizada em pacientes da enfermaria de clínica médica por Botega (1995).

7.4 PROCEDIMENTOS

Os pacientes foram avaliados de forma consecutiva no período de novembro de 2011 a novembro de 2012. A coleta de dados foi realizada em duas etapas, sendo realizadas de forma concomitante.

7.4.1 ETAPA I: DADOS SECUNDÁRIOS

Na primeira etapa, por meio da análise de prontuários, foram extraídas classificação clínica e dados para a caracterização da amostra dos 69 pacientes com MG por meio das duas avaliações neurológicas (MGFA” e “MG Composite”).

O MGFA é classificado de acordo com a leitura de dados dos prontuários dos pacientes desde a data da admissão no ambulatório e o “MG Composite” destina-se a avaliação clínica realizada pelo médico neurologista no mesmo dia em que é realizada a etapa II.

7.4.2 ETAPA II: DADOS PRIMÁRIOS

A) TRADUÇÃO, RETROTRADUÇÃO E VERSÃO FINAL DO MGQOL15 PARA O PORTUGUÊS.

Para produzir o MGQOL15 em português, foram entregues duas versões concomitantemente a dois investigadores que fizeram a tradução inicial de forma individual e independente. As duas traduções foram então revisadas por um terceiro investigador que analisou juntamente as duas traduções para construção da versão revisada em português. A versão revisada foi retrotraduzida para o inglês por outro investigador (professor de inglês). A seguir, a versão retrotraduzida foi comparada à versão original em inglês. Ao compará-las, foram corrigidas eventuais divergências no texto em português para que fosse mantido o significado proposto pelo autor original do questionário, chegando-se à versão final em português utilizada na fase teste de aplicação.

B) FASE TESTE DE APLICAÇÃO

Foram selecionados aleatoriamente dez pacientes dos gêneros masculino e feminino com idade acima de 18 anos para a fase teste de aplicação do MGQOL15.

A aplicação do MGQOL15 foi realizada sob forma de leitura em voz alta do aplicador para os 10 pacientes avaliados individualmente. À medida que os pacientes respondiam ao questionário comentavam sobre eventuais dificuldades no entendimento e, os itens mal compreendidos foram assinalados e posteriormente analisados pelos investigadores. O objetivo dessa etapa foi verificar se os itens estavam claramente expressos e condizentes com nossa cultura para aplicação nos demais pacientes estudados (n=69).

C) FASE DE APLICAÇÃO

Os instrumentos deste estudo foram aplicados nos 69 pacientes com MG pela pesquisadora responsável (MOURÃO AM).

O “MG Composite” avaliado na etapa I pelo médico neurologista foi reaplicado na etapa II pela pesquisadora responsável no mesmo dia a fim de observar a

confiabilidade para prática clínica brasileira. Os outros questionários aplicados incluem qualidade de vida: MGQOL15, SF-36, bem como escala de ansiedade e depressão HAD.

A pesquisadora responsável pelas aplicações dos instrumentos compareceu semanalmente ao Ambulatório Neuromuscular do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Os pacientes maiores de 18 anos que preenchessem os critérios de diagnóstico de MG e não se enquadrassem nos critérios de exclusão eram convidados a participar do estudo no dia da consulta médica ambulatorial. Diante da aceitação, os protocolos de avaliações e questionários propostos eram realizados em apenas uma avaliação por dia de trabalho conforme o número de pacientes agendados no serviço.

O diagnóstico de MG foi definido pela equipe de Neurologia experiente na área. Após avaliação clínica por neurologista, o participante preenchia o termo de consentimento e era avaliado pela pesquisadora. Os pacientes foram entrevistados em sala disponível para consultas individuais e cada avaliação durava em média uma hora, dependendo do estado clínico do paciente.

Para aplicação do “MG Composite” dois investigadores, tanto o médico neurologista quanto a pesquisadora responsável foram treinados. Foi realizado teste estatístico para verificar a confiabilidade entre examinadores ($p < 0,01$, $Rho = 0,96$). Os demais protocolos de questionário de qualidade de vida, ansiedade e depressão foram aplicados somente pela pesquisadora responsável.

O processo de validação do MGQOL15 foi realizado por meio de análises estatísticas como validação do construto e consistência interna.

7.5 VARIÁVEIS

O MGQOL15 foi a variável resposta do estudo. Como variáveis explicativas incluíram-se a) dados demográficos: idade, gênero, escolaridade, raça e estado civil; b) dados clínicos: tempo de doença, primeiro sintoma, principal sintoma, classificação da MG, comorbidades, tratamento e medicação c) avaliação da qualidade de vida SF-36 e, a escala de ansiedade e depressão HAD.

7.6 ANÁLISES DOS DADOS

Inicialmente todos os instrumentos foram analisados conforme descritos na literatura. A seguir os dados foram digitalizados para construção do banco de dados.

Para análise descritiva de variáveis categóricas, proporções foram calculadas e apresentadas.

Foi verificado se as variáveis contínuas possuíam distribuição normal através do teste Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas são apresentadas como médias, medianas, desvios-padrão e faixa de variação.

Para a comparação de variáveis contínuas paramétricas realizou-se o teste de Pearson. Na comparação de variáveis contínuas não-paramétricas utilizou-se o teste de Spearman.

Na comparação de variáveis contínuas *versus* categóricas de dois grupos, empregou-se o teste U de Mann-Whitney em variáveis de distribuição não-paramétrica. Para a variável contínua *versus* categóricas de 3 ou mais categorias, utilizaram-se Kruskal-Wallis com correção de Dunn em variáveis de distribuição não-paramétrica e One-way ANOVA para variáveis de distribuição paramétrica.

Para validação do construto, investigou-se a possível correlação entre MGQOL15 e SF-36. A possibilidade de correlação do questionário de qualidade de vida específico em MG e outras variáveis contínuas ocorreram por meio do teste de Spearman.

A consistência interna para avaliar se há confiabilidade entre o escore total e os itens do MGQOL15 foram analisados por meio do coeficiente alfa de Cronbach (α_C), sendo calculado ao se parear correlações entre os itens. O α_C de 0,60 a 0,70 indica confiabilidade aceitável e acima de 0,80 indica boa confiabilidade. Alta confiabilidade (maior ou igual a 0,95) não é desejada, já que indica que os itens podem ser redundantes (HORA et al., 2010).

Para a análise de regressão multivariada linear foram selecionadas todas as variáveis que estiveram associadas ao MGQOL15 com $p < 0,20$.

As análises foram realizadas utilizando-se o programa estatístico SPSS versão 20. Um valor de p bilateral menor que 0,05 foi adotado como nível de significância estatística para todos os testes.

8 RESULTADOS

Os resultados estão apresentados em duas seções. Inicialmente são apresentados os dados referentes à caracterização sócio-demográfica e clínica, bem como dados relacionados à caracterização da qualidade de vida da população estudada.

Na segunda seção serão apresentados dados referentes ao processo de validação do MGQOL15: tradução, adaptação cultural e validação, sendo subdivida em três partes.

A primeira parte representa análise entre itens do MGQOL15 que se testou a consistência interna, através do coeficiente alfa de Cronbach que avalia correlações específicas entre os itens totais e por domínio do MGQOL15. Foi também realizada a análise dos itens do MGQOL15 com as variáveis: principal sinal e sintoma, estágio atual dos sinais e sintomas (“MGComposite”) e o estágio histórico dos sinais e sintomas (MGFA).

Na segunda parte foi realizada a validação do construto por meio da correlação entre MGQOL15 com outro questionário de qualidade de vida (SF-36).

A terceira parte representa os determinantes para a qualidade de vida em MG por meio da análise entre MGQOL15 com as variáveis clínicas (contínuas e categóricas) da doença MG: sexo, gênero, tempo de doença, classificação clínica, timectomia, crise miastênica, tratamento, medicação, bem como a escala hospitalar de ansiedade e depressão (HAD). Para finalizar, ainda na terceira parte da seção dois dos resultados, a análise de regressão múltipla foi estudada para verificar o relacionamento entre MGQOL15 com as variáveis independentes.

8.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

As características sócio-demográficas referentes a gênero, idade, escolaridade e estado civil da população estudada estão exibidas na tabela 2.

Tabela 2. Características sócio-demográficas da população estudada.

Características	Pacientes (69)	
	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)
Gênero		
Masculino	14	20,3
Feminino	55	79,7
Idade (anos)	44,5 ±10	45,0 (22-68)
Escolaridade (anos de estudo)	8,6 ±2.5	8 (4-13)
Estado civil		
Solteiro	18	26,1
Casado/União estável	51	73,9

N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média.

Dados de 69 pacientes foram neste estudo, 55 (91%) do sexo feminino e 14 (9%) do sexo masculino. A proporção do sexo feminino em comparação ao masculino foi de 4:1.

Variáveis clínicas da amostra estudada são apresentadas na tabela 3 na forma de frequência, média, desvio-padrão, mediana e faixa de variação.

Tabela 3. Características clínicas da população estudada.

Característica	Pacientes (69)	
	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)
Tempo de doença	14,5 ± 10,5	12 (1-39)
Primeiro Sintoma		
Ocular	47	68,1
Bulbar	2	2,9
Generalizada	20	29
Sintoma Isolado	48	69,6
Principal Sintoma		
Ocular	23	33,3
Bulbar	21	30,4
Generalizada	25	36,2
MGFA		
I	13	18,8
IIA	14	20,3
IIB	2	2,9
IIIA	12	17,4
IIIB	7	10,1
IVA	4	5,8
IVB	3	4,3
V	14	20,3
MG Composite	7,5 (5)	6 (0-23)
Comorbidades	28	40,6
Hipotireoidismo	23	33,3
Diabetes Mellitus	5	7,2
Autoimunes (outras)	12	17,4
HAD Ansiedade	7,7 (3,2)	7 (2-16)
HAD Depressão	4,6 (4,4)	3 (0-17)

N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média. MGFA= Classificação Clínica da Fundação Americana de Miastenia Gravis; HAD= Escala hospitalar de ansiedade e depressão.

Como se observa na tabela 3, que o hipotireoidismo apresenta-se como tipo de comorbidade associada à doença miastenia gravis (82%). O hipotireoidismo encontrado é a tireoidite de Hashimoto representando também uma doença autoimune. Dentre as outras doenças autoimune associadas a MG encontraram-se lúpus eritematoso sistêmico (7), artrite reumatoide (4) e vitiligo (1).

Conforme a tabela 3 a média de ansiedade e depressão foi de 7,7 e 4,6 respectivamente sugerindo que este resultado reflete ausência de transtorno de ansiedade e depressão da população estudada segundo os autores da escala HAD.

Tabela 4. Medicamentos em uso pela população estudada.

Medicamento	Pacientes (69)		Dose média (mg/d)	
	N	Proporção (%)	Média ± DPM	Mediana (faixa)
Medicação Sintomática (dose)	58	84,1	200,8 (110,7)	240 (0-360)
Prednisona (dose)	44	63,8	20,3 (18,5)	20 (0-60)
Azatioprina (dose)	30	43,5	26,3 (41,1)	0(0-150)
Outros imunossupressores (dose)	9	13	-	-

N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média; Dose média mg/d= miligrama por dia.

Como se observa na tabela 4, 58 (84,1%) dos pacientes estavam em uso de medicação sintomática (piridostigmina), cuja dose média era de 200,8mg/dia; 44 (63,8%) pacientes encontraram-se em uso de corticoide, prednisona, cuja dose média era de 20,3mg/d; 30 (43,5%) pacientes encontraram-se em uso de azatioprina, cuja dose média era de 26,3mg/d; 9 (13%) pacientes encontravam-se em uso de outros medicamentos como 5 (7,2%) ciclofosfamida, 2 (2,9%) ciclosporina, 2 (2,9%) plasmaferese.

A tabela 5 mostra comparativamente as características sócio-demográficas e clínicas da população estudada separada em grupos de tratamento (timectomizados e não-timectomizados).

Tabela 5. Comparação de características clínicas e sócio-demográficas da população estudada não-timectomizados e timectomizados.

Características	Não-timectomizados	Timectomizados	p Valor
Sexo			0,22
Feminino	30	25	
Masculino	12	2	
Idade	42	27	0,36
Tempo médio de tratamento (anos)	14	14,2	0,55
Principal Sintoma			0,36
Ocular	15	8	
Bulbar	10	11	
Generalizada	13	12	
MFGA			0,19
I	9	4	
IIA	10	4	
IIB	2	0	
IIIA	5	7	
IIIB	3	7	
IVA	2	2	
IBB	3	1	
V	6	8	
Média do MG Composite	7,2	8	0,75
Média de crises miastênicas (anos)	3	9	0,07
Medicamentos			0,75
Medicação sintomática	38	20	
Prednisona	22	22	
Azatioprina	14	16	
Outros imunossupressores	6	3	

MFGA=Classificação Clínica da Fundação Americana de Miastenia Gravis;

Testes estatísticos utilizados: não paramétrico Mann-Whitney, teste exato de Fisher.

Os pacientes foram divididos em timectomizados (42) e não timectomizados (27) para melhor verificar se houve diferença entre o tipo de tratamento adotado (conservador e cirúrgico). Não houve diferença entre a divisão dos grupos no que diz respeito à faixa etária, gênero, sinais e sintomas, MGFA e medicação. Apenas a média de crises miastênicas anuais apresentou em maior número ao grupo timectomizado.

De acordo com Classificação Clínica da Fundação Americana de Miastenia Gravis (MGFA), a Classe IIA e V apresentaram maior número de pacientes sendo 14 (20,3%) seguidos de 13 pacientes da Classe I (18,8%) e VB (14,3%). Em relação ao tratamento, o uso de somente prednisona foi o mais adotado apresentando 44 pacientes (66%), seguidos de 30 pacientes (43%) em uso de azatioprina.

Em relação às características relacionadas à qualidade de vida os resultados são apresentados na tabela 6 na forma de média, desvio-padrão, mediana e faixa de variação.

Tabela 6. Características relacionadas à qualidade de vida da população estudada.

Características	Pacientes (69)	
	Média ± DPM	Mediana (faixa)
MGQOL15	23,8 (12,2)	21 (4-48)
SF-36	99,3 (14,7)	100 (67-100)
SF-36 domínio capacidade funcional	53,2 (30)	50 (10-100)
SF-36 domínio limitação por aspectos físicos	53,9 (43)	30 (0-100)
SF-36 domínio dor	63,6 (29)	62 (0-100)
SF-36 domínio estado geral de saúde	53,4 (15)	57 (20-85)
SF-36 domínio vitalidade	61,5 (23,2)	60 (20-100)
SF-36 domínio aspectos sociais	61,0 (23,3)	62,5 (12,5-100)
SF-36 domínio aspectos emocionais	66,2 (38,1)	67 (0-100)
SF-36 domínio saúde mental	54,1 (22)	60 (8-92)

DPM= desvio-padrão da média; MGQOL15= Questionário de Qualidade de Vida Específico para Miastenia Gravis; 15-item Myasthenia Gravis; SF-36= Questionário de Qualidade de Vida com 36 itens Relacionados à Saúde.

Conforme a tabela 6, a média da percepção da qualidade de vida, SF-36, foi de 99,3 sugerindo que este resultado reflete uma boa percepção do indivíduo com relação ao seu bem-estar físico, psíquico e social.

Para componente Saúde Física, que engloba os domínios capacidade funcional, limitação por aspectos físicos e estado geral de saúde, os valores das médias foram abaixo de 55. Ressaltam-se o resultado encontrado no domínio dor como único componente da saúde física com média superior a 50 (média e desvio padrão de 63,3 e 29 respectivamente).

No componente Saúde Mental, que engloba os domínios vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental, os valores de média (desvio padrão) foram 61,5 (23,2), 61 (23,3), 66,2 (38,1) e 54,1 (22) respectivamente, mostrando valores superiores a 60 exceto para último domínio descrito, saúde mental. Os domínios que englobam a saúde mental estão associados a problemas com o trabalho e atividades diárias como consequência de problemas emocionais, tais como depressão e ansiedade.

8.2 PROCESSO DE VALIDAÇÃO DO MGQOL15

Os resultados sobre as modificações e adaptações realizadas no questionário diante da fase teste de aplicação estão apresentadas na tabela 7.

Tabela 7. Modificações e adaptações após fase teste de aplicação do questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis (MGQOL15).

Item	Versão original	Versão final em português
1	I'm frustrated by my Myasthenia Gravis.	Eu estou frustrado por causa da Miastenia Gravis
2	I have trouble using my eyes because of my Myasthenia Gravis.	Eu tenho dificuldade para usar meus olhos por causa da Miastenia Gravis
3	I have trouble eating because of my Myasthenia Gravis.	Eu tenho dificuldade para comer por causa da Miastenia Gravis
4	I have limited my social activity because of my Myasthenia Gravis.	Eu limitei a minha atividade social por causa da Miastenia Gravis
5	My Myasthenia Gravis limits my ability to enjoy hobbies and activities.	A Miastenia Gravis limita minha capacidade de ter divertimento e atividades de lazer
6	I have trouble meeting the needs of my family because of my Myasthenia Gravis.	Eu tenho dificuldade para atender as necessidades da minha família por causa da Miastenia Gravis
7	I have to make plans around my Myasthenia Gravis.	Eu tenho que fazer os meus planos em torno da Miastenia Gravis
8	My occupational skills and job status have been negatively affected by my Myasthenia Gravis.	Minhas habilidades profissionais e minha posição no trabalho (cargo) foram afetadas negativamente por causa da Miastenia Gravis
9	I have difficulty speaking due to my Myasthenia Gravis.	Eu tenho dificuldade para falar por causa da Miastenia Gravis
10	I have trouble driving due to my Myasthenia Gravis.	Eu tenho problemas para dirigir por causa da Miastenia Gravis
11	I am depressed about my Myasthenia Gravis.	Eu estou deprimido por causa da Miastenia Gravis
12	I have trouble walking due to my Myasthenia Gravis.	Eu tenho dificuldade para andar por causa da Miastenia Gravis
13	I have trouble getting around public places because of my Myasthenia Gravis.	Eu tenho dificuldade de passear em lugares públicos por causa Miastenia Gravis
14	I feel overwhelmed by my Myasthenia Gravis.	Sinto-me sobrecarregado por causa da Miastenia Gravis
15	I have trouble performing my personal grooming needs because of my Myasthenia Gravis.	Eu tenho dificuldade para realizar meus cuidados pessoais (higiene) por causa da Miastenia Gravis

8.2.1 ANÁLISE DOS RESULTADOS ENTRE ITENS DO MGQOL15: CONSISTÊNCIA INTERNA

Os valores (média, desvio-padrão, mediana, faixa de variação) dos pacientes com MG nos itens do MGQOL15 são apresentados na tabela 8. Os resultados relacionados à consistência interna estão apresentados nas tabelas 8 e 9.

Tabela 8. Características relacionadas aos itens avaliados no questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis (MGQOL15) na população estudada.

Questões:	Média	Mediana	Coefficiente de alfa de Cronbach
	(DPM)	(faixa)	(αC)
1. Eu estou frustrado por causa da Miastenia Gravis	1,3 (1,5)	1 (0-4)	0,74
2. Eu tenho dificuldade para usar meus olhos por causa da Miastenia Gravis	1,4 (0,9)	2 (0-3)	0,75
3. Eu tenho dificuldade para comer por causa da Miastenia Gravis	1,6 (0,9)	2 (0-4)	0,75
4. Eu limitei a minha atividade social por causa da Miastenia Gravis	1,6 (1,2)	1 (0-3)	0,74
5. A Miastenia Gravis limita minha capacidade de ter divertimento e atividades de lazer	1,9 (0,9)	2 (0-4)	0,75
6. Eu tenho dificuldade para atender as necessidades da minha família por causa da Miastenia Gravis	1,9 (1)	2 (0-4)	0,75
7. Eu tenho que fazer os meus planos em torno da Miastenia Gravis	2 (1)	2 (0-4)	0,75
8. Minhas habilidades profissionais e minha posição no trabalho (cargo) foram afetadas negativamente por causa da Miastenia Gravis	2,1 (1,1)	2 (0-4)	0,75
9. Eu tenho dificuldade para falar por causa da Miastenia Gravis	1,8 (1,1)	2 (0-4)	0,75
10. Eu tenho problemas para dirigir por causa da Miastenia Gravis	1,3 (1,3)	1,5 (0-3)	0,77
11. Eu estou deprimido por causa da Miastenia Gravis	1 (1)	1 (0-3)	0,75
12. Eu tenho dificuldade para andar por causa da Miastenia Gravis	1,9 (0,9)	2 (0-3)	0,75
13. Eu tenho dificuldade de passear em lugares públicos por causa Miastenia Gravis	2 (1,2)	2 (0-4)	0,74
14. Sinto-me sobrecarregado por causa da Miastenia Gravis	1,6 (1)	1 (0-4)	0,75
15. Eu tenho dificuldade para realizar meus cuidados pessoais (higiene) por causa da Miastenia Gravis	1,1 (0,7)	1 (0-3)	0,75
TOTAL:	23,8 (12,2)	21 (4-48)	0,95

DPM= desvio-padrão da média

Em relação à avaliação da consistência interna, através do coeficiente alfa de Cronbach das correlações específicas entre o escore total entre itens do MGQOL15 apresentada na tabela 8 observou-se uma boa confiabilidade para todos os itens (>0,70).

Tabela 9. Matriz de correlação iter-item do questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis (MGQOL15) na população estudada por meio do coeficiente alfa de Cronbach.

	escore total	item 1	item 2	item 3	item 4	item 5	item 6	item 7	item 8	item 9	item 10	item 11	item 12	item 13	item 14	item 15
escore total	1	0,81	0,80	0,81	0,88	0,92	0,85	0,80	0,84	0,77	0,08	0,77	0,77	0,91	0,90	0,79
item 1	0,81	1	0,52	0,64	0,77	0,79	0,69	0,59	0,49	0,59	-0,09	0,34	0,52	0,80	0,78	0,57
item 2	0,78	0,52	1	0,46	0,64	0,63	0,53	0,74	0,68	0,61	0,11	0,36	0,70	0,68	0,68	0,67
item 3	0,81	0,65	0,46	1	0,64	0,68	0,70	0,51	0,69	0,70	-0,03	0,57	0,49	0,72	0,80	0,65
item 4	0,89	0,77	0,64	0,64	1	0,87	0,86	0,78	0,68	0,51	-0,02	0,63	0,52	0,77	0,70	0,64
item 5	0,92	0,79	0,63	0,68	0,87	1	0,82	0,71	0,76	0,59	0,09	0,59	0,62	0,85	0,79	0,68
item 6	0,85	0,70	0,53	0,70	0,86	0,82	1	0,62	0,78	0,53	-0,01	0,61	0,47	0,72	0,70	0,59
item 7	0,80	0,60	0,74	0,51	0,78	0,71	0,62	1	0,66	0,44	0,12	0,53	0,48	0,68	0,61	0,68
item 8	0,84	0,50	0,68	0,69	0,68	0,76	0,78	0,66	1	0,54	0,18	0,51	0,56	0,74	0,71	0,74
item 9	0,73	0,59	0,61	0,70	0,51	0,59	0,53	0,44	0,54	1	-0,16	0,34	0,56	0,67	0,75	0,58
item 10	0,08	-0,09	0,11	-0,03	-0,02	0,09	-0,01	0,12	0,18	-0,16	1	0,03	0,16	0,06	0,04	0,05
item 11	0,77	0,34	0,36	0,57	0,63	0,59	0,61	0,53	0,51	0,34	0,03	1	0,17	0,43	0,42	0,34
item 12	0,77	0,52	0,69	0,49	0,52	0,62	0,47	0,48	0,56	0,56	0,16	0,17	1	0,73	0,68	0,51
item 13	0,91	0,80	0,68	0,72	0,77	0,85	0,72	0,68	0,74	0,67	0,06	0,43	0,73	1	0,88	0,68
item 14	0,90	0,78	0,68	0,80	0,70	0,79	0,70	0,61	0,71	0,75	0,04	0,42	0,68	0,88	1	0,79
item 15	0,79	0,57	0,67	0,65	0,64	0,68	0,59	0,68	0,74	0,58	0,05	0,34	0,51	0,68	0,79	1

De acordo com a tabela 9 somente o escore total do MGQOL15 correlacionou estatisticamente com todos os itens do questionário ($>0,77$), exceto o item 10 (0,08). Cabe ressaltar que apenas 12 pacientes responderam o item 10 que representa a dificuldade dos pacientes para dirigir por causa da miastenia gravis. Para os demais pacientes (57) esta pergunta não se aplica, pois não têm carteira de habilitação.

Para que a consistência interna apresente uma forte correlação entre itens, o coeficiente alfa de Cronbach tem que ser superior a 0,77, sendo que o alfa de Cronbach padrão neste estudo é de 0,95.

A distribuição da frequência de respostas para cada item do questionário MGQOL15 entre os pacientes classificados pelas variáveis: principal sintoma, estágio histórico dos sinais e sintomas (MGFA) e estágio atual dos sinais e sintomas (“MGComposite”) são mostrados nas tabelas 10, 11 e 12.

Tabela 10. Distribuição de frequência de respostas para cada item do questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis (MGQOL15) entre os pacientes classificados pelo principal sintoma (ocular, bulbar, generalizada).

Itens	Ocular					Bulbar					Generalizada					p valores
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	
1. Eu sou frustrado por causa da Miastenia Gravis	39	26	17	9	9	57	0	10	19	14	52	8	12	12	16	0.29
2. Eu tenho dificuldade para usar meus olhos por causa da Miastenia Gravis	26	18	52	4	0	28	20	47	5	0	12	28	52	8	0	0.82
3. Eu tenho dificuldade para comer por causa da Miastenia Gravis	26	40	30	4	0	0	38	38	5	19	0	42	50	4	4	0.01
4. Eu limitei a minha atividade social por causa da Miastenia Gravis	0	65	14	21	0	28	38	0	10	24	12	32	24	24	8	<0.01
5. A Miastenia Gravis limita minha capacidade de ter divertimento e atividades de lazer	0	48	22	30	0	5	52	10	28	5	0	20	48	30	2	0.09
6. Eu tenho dificuldade para atender as necessidades da minha família por causa da Miastenia Gravis	0	40	43	17	0	8	4	66	22	0	10	8	50	24	8	0.04
7. Eu tenho que fazer os meus planos em torno da Miastenia Gravis	8	4	66	22	0	28	10	20	28	14	12	8	48	24	8	0.14
8. Minhas habilidades profissionais e minha posição no trabalho (cargo) foram afetadas negativamente por causa da Miastenia Gravis	26	8	22	44	0	0	42	30	4	24	0	16	24	56	4	<0.01
9. Eu tenho dificuldade para falar por causa da Miastenia Gravis	34	8	40	18	0	0	28	42	20	10	16	8	28	44	4	0.01
10. Eu tenho problemas para dirigir por causa da Miastenia Gravis	67	0	33	0	0	0	0	25	75	0	0	58	14	14	14	0.24
11. Eu estou deprimido por causa da Miastenia Gravis	43	34	13	10	0	38	28	14	20	0	36	36	8	20	0	0.92
12. Eu tenho dificuldade para andar por causa da Miastenia Gravis	22	14	34	30	0	0	34	52	14	0	0	24	40	36	0	0.02
13. Eu tenho dificuldade de passear em lugares públicos por causa Miastenia Gravis	26	21	30	13	10	0	52	14	20	14	0	28	28	16	28	0.01
14. Sinto-me sobrecarregado por causa da Miastenia Gravis	26	34	30	10	0	0	57	10	23	10	0	48	24	28	0	<0.01
15. Eu tenho dificuldade para realizar meus cuidados pessoais (higiene) por causa da Miastenia Gravis	26	60	14	0	0	25	33	33	9	0	4	60	36	0	0	0.03

Teste utilizado: Teste qui-quadrado de Pearson.

Tabela 11. Distribuição de frequência de respostas para cada item do questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis (MGQOL15) entre os pacientes classificados pela Fundação Americana de Miastenia Gravis (MGFA).

Itens	MGFA I					MGFA II					MGFA III/IV					p valores
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	
1. Eu sou frustrado por causa da Miastenia Gravis	38	23	16	23	0	40	12	18	12	18	40	8	21	26	5	0.76
2. Eu tenho dificuldade para usar meus olhos por causa da Miastenia Gravis	33	15	14	21	17	16	3	18	21	42	21	18	26	19	15	0.33
3. Eu tenho dificuldade para comer por causa da Miastenia Gravis	43	24	14	11	8	21	24	11	32	13	24	29	21	18	8	0.61
4. Eu limitei a minha atividade social por causa da Miastenia Gravis	5	11	13	29	42	21	18	26	19	15	33	15	14	21	17	0.19
5. A Miastenia Gravis limita minha capacidade de ter divertimento e atividades de lazer	26	15	16	24	20	17	16	21	22	24	12	18	22	24	24	0.71
6. Eu tenho dificuldade para atender as necessidades da minha família por causa da Miastenia Gravis	31	14	20	17	11	10	20	20	26	24	36	17	20	9	13	0.63
7. Eu tenho que fazer os meus planos em torno da Miastenia Gravis	38	27	19	12	5	31	14	14	20	20	5	10	14	29	42	0.15
8. Minhas habilidades profissionais e minha posição no trabalho (cargo) foram afetadas negativamente por causa da Miastenia Gravis	74	22	4	9	9	37	14	20	17	11	12	18	22	24	24	0.06
9. Eu tenho dificuldade para falar por causa da Miastenia Gravis	39	20	18	12	11	37	21	20	9	13	26	15	16	24	20	0.18
10. Eu tenho problemas para dirigir por causa da Miastenia Gravis	33	15	14	21	17	21	18	26	19	15	33	15	19	17	15	0.77
11. Eu estou deprimido por causa da Miastenia Gravis	5	8	21	26	40	15	25	19	24	17	29	24	15	28	4	0.79
12. Eu tenho dificuldade para andar por causa da Miastenia Gravis	21	18	26	19	15	21	24	11	32	13	16	10	32	10	32	0.12
13. Eu tenho dificuldade de passear em lugares públicos por causa Miastenia Gravis	5	16	21	26	32	16	21	24	18	21	29	16	26	11	18	0.14
14. Sinto-me sobrecarregado por causa da Miastenia Gravis	44	17	14	13	13	21	11	18	26	24	5	11	13	29	42	0.35
15. Eu tenho dificuldade para realizar meus cuidados pessoais (higiene) por causa da Miastenia Gravis	8	8	16	37	32	16	10	32	10	32	33	15	19	17	15	0.21

Teste utilizado: Teste qui-quadrado de Pearson.

Tabela 12. Distribuição de frequência de respostas para cada item do questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis (MGQOL15) entre os pacientes classificados pelo “MGComposite”.

Itens	MGC menor ou igual 4					MGC entre 5 e 11					MGC maior ou igual a 12					p valores
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	
1. Eu sou frustrado por causa da Miastenia Gravis	82	12	0	0	6	48	16	18	14	4	14	0	14	26	46	<0.01
2. Eu tenho dificuldade para usar meus olhos por causa da Miastenia Gravis	29	24	35	12	0	30	24	48	0	0	0	13	74	13	0	0.06
3. Eu tenho dificuldade para comer por causa da Miastenia Gravis	6	64	30	0	0	15	37	40	6	2	0	13	55	6	26	0.01
4. Eu limitei a minha atividade social por causa da Miastenia Gravis	24	54	17	5	0	14	51	14	16	5	0	20	6	40	34	<0.01
5. A Miastenia Gravis limita minha capacidade de ter divertimento e atividades de lazer	5	60	30	5	0	0	43	33	22	2	0	7	13	73	7	<0.01
6. Eu tenho dificuldade para atender as necessidades da minha família por causa da Miastenia Gravis	0	64	30	0	6	0	45	40	10	5	6	0	26	34	34	<0.01
7. Eu tenho que fazer os meus planos em torno da Miastenia Gravis	23	11	55	11	0	20	9	45	21	5	0	0	34	46	20	0.07
8. Minhas habilidades profissionais e minha posição no trabalho (cargo) foram afetadas negativamente por causa da Miastenia Gravis	5	41	24	30	0	14	20	27	37	2	0	6	20	40	34	<0.01
9. Eu tenho dificuldade para falar por causa da Miastenia Gravis	18	18	41	23	0	22	16	37	22	3	7	7	26	47	13	0.04
10. Eu tenho problemas para dirigir por causa da Miastenia Gravis	100	0	0	0	0	25	13	25	37	0	0	0	50	50	0	0.09
11. Eu estou deprimido por causa da Miastenia Gravis	48	42	5	5	0	45	35	10	10	0	20	20	20	40	0	0.07
12. Eu tenho dificuldade para andar por causa da Miastenia Gravis	5	43	35	17	0	10	22	40	28	0	0	6	54	40	0	0.03
13. Eu tenho dificuldade de passear em lugares públicos por causa Miastenia Gravis	6	64	18	6	6	14	32	30	14	10	0	0	20	34	46	<0.01
14. Sinto-me sobrecarregado por causa da Miastenia Gravis	5	76	5	14	0	13	46	28	13	0	0	13	26	48	13	<0.01
15. Eu tenho dificuldade para realizar meus cuidados pessoais (higiene) por causa da Miastenia Gravis	18	70	12	0	0	24	48	28	0	0	0	40	47	13	0	0.01

Teste utilizado: Teste qui-quadrado de Pearson.

Observa-se presença de diferença estatisticamente significativa para todos os itens do MGQOL15 quando comparados à classificação do estágio atual dos sinais e sintomas “MGComposite” ($p < 0,05$). Não houve diferença entre os itens do questionário para a classificação de gravidade do estágio histórico dos sinais e sintomas (MGFA) ($p > 0,05$).

8.2.2 ANÁLISE DOS RESULTADOS ENTRE MGQOL15 COM OUTRO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA: VALIDAÇÃO DO CONSTRUTO

A validação do construto por meio das correlações do MGQOL15 com outro questionário de qualidade de vida (SF-36) é apresentada na tabela 13.

Tabela 13. Correlações entre questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis (MGQOL15) com SF-36 na população estudada.

Variáveis contínuas	Rho	p valor
SF-36	-0,63**	<0,01
SF-36 domínio capacidade funcional	-0,45**	<0,01
SF-36 domínio limitação por aspectos físicos	-0,75**	<0,01
SF-36 domínio dor	-0,12	0,32
SF-36 domínio estado geral de saúde	-0,46**	<0,01
SF-36 domínio vitalidade	-0,46**	<0,01
SF-36 domínio aspectos sociais	-0,24*	0,04
SF-36 domínio aspectos emocionais	-0,23*	0,04
SF-36 domínio saúde mental	-0,22	0,06

Rho= correlação de Sperman; SF-36= Questionário de Qualidade de Vida com 36 itens Relacionados à Saúde.

Teste utilizado: Teste de Sperman

Ao analisar estatisticamente os dados observou-se correlação significativa de forma negativa do MGQOL15 com o SF-36 e seus domínios ($p < 0,05$) exceto para o domínio dor ($p = 0,32$).

8.2.3 ANÁLISE DOS RESULTADOS ENTRE MGQOL15 E VARIÁVEIS CLÍNICAS: DETERMINANTES DA QUALIDADE DE VIDA EM MG.

Os determinantes para a qualidade de vida em MG por meio da análise entre MGQOL15 com as variáveis clínicas da doença MG: sexo, gênero, tempo de doença, classificação clínica, timentomia, crise miastênica, tratamento, medicação, bem como a correlação com a escala de ansiedade e depressão serão apresentados nas tabelas 14 e 15.

Tabela 14. Correlações entre questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis (MGQOL15) com as variáveis clínicas (contínuas) na população estudada.

Variáveis contínuas	Rho	p valor
Idade	-0,01	0,88
Tempo de tratamento	0,06	0,60
MGComposite	0,60	<0,01
Medicação sintomática	-0,14	0,22
Prednisona (dose)	0,36	<0,01
Azatioprina (dose)	0,01	0,90
HAD Ansiedade	0,38 ^{**}	<0,01
HAD Depressão	0,45 ^{**}	<0,01

Rho (P)=correlação de pearson; HAD=Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.
 Teste utilizado: Teste de Pearson (variáveis contínuas paramétricas).

Tabela 15. Análise dos resultados entre questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis (MGQOL15) com as variáveis clínicas (categóricas) da doença MG.

Variáveis	Z	p valor
Sexo	-0,14 [*]	0,87
Primeiro sintoma	<0,01 ^{**}	0,76
Principal sintoma	<0,01 ^{**}	0,23
MGFA	>0,00 ^{***}	0,29
Timectomia	-0,81 [*]	0,41
Crise miastênica	-0,81 [*]	0,41

Z:=teste de normalidade; MGFA= Classificação Clínica da Fundação Americana de Miastenia Gravis.

Teste utilizado: U-Mann Whitney^{*} (variáveis categóricas não paramétricas – duas variáveis); Kruskal-Wallis^{**} (variáveis categóricas não-paramétricas – três variáveis); One-way ANOVA^{***} (variáveis categóricas paramétricas – três variáveis);

Em relação aos resultados encontrados nas tabelas 14 e 15 referentes aos determinantes relacionados à qualidade de vida houve diferença significativa nas variáveis: avaliação do estágio atual da MG (“MG Composite”, $p < 0,01$), uso de dosagem do medicamento prednisona ($p = 0,02$) e com a escala de ansiedade e depressão ($p < 0,01$).

A análise de regressão multivariada linear onde se procurou identificar essas variáveis independentes efetivamente associadas ao MGQOL15 (MG Composite, dose de prednisona e HAD Ansiedade e Depressão) em nível de 5% de significância ($p < 0,05$) está representada na tabela 16.

Tabela 16. Análise de regressão multivariada linear entre o questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis (MGQOL15) com as variáveis independentes efetivamente associadas da doença MG.

Variáveis contínuas	Coefficiente B	p valor	Intervalo de confiança 95%
MGComposite	0.93	<0.01	0.45 – 1.41
Prednisona (dose)	0.12	0.04	0.03 – 0.24
HAD Ansiedade	0.77	0.03	0.05 – 1.49
HAD Depressão	0.69	<0.01	0.18 – 1.21

HAD=Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
 Teste utilizado: Regressão de Modelagem Linear Automática

Ao se processar a análise de regressão multivariada linear, tabela 16, encontrou-se um coeficiente R ajustado de 0,48, indicando o quanto que as variáveis independentes efetivamente associadas estão influenciando a qualidade de vida.

As variáveis: MG Composite, Prednisona (dose), HAD Ansiedade e HAD Depressão, apresentaram coeficiente B positivo, mostrando uma relação diretamente proporcional com o questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis (MGQOL15).

9 DISCUSSÃO

O perfil dos pacientes do HC/UFMG mostrou-se similar ao descrito em outros serviços (SANCHEZ et al., 2002; GROB et al., 2008; ALSHEKHLEE et al., 2009; CARR et al., 2010, SUZUKI et al., 2011). A relação do sexo feminino para o masculino, média da idade, tempo de doença, comorbidades associadas, bem como medicamento mais adotado e tipo de seguimento foram semelhantes às outras séries brasileiras (MORRITA et al., 2001; WERNECK et al., 2002; MAFFEIS et al., 2004; RUIZ et al., 2004; AGUIAR et al., 2010).

A maioria dos pacientes que apresentam algum tipo de comorbidade associada à miastenia gravis refere-se ao hipotireoidismo. Tal achado está de acordo com diversos estudos que demonstram a tireoidite de Hashimoto como doença autoimune mais encontrada e associada a MG seguido de artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico (FLECK et al., 1999; ROWLAND et al., 2003; THANVI, LO, 2004).

Em relação à idade e gênero, estudiosos da MG descrevem que a doença pode ocorrer em qualquer faixa etária, sendo que nas mulheres ocorre na segunda década de vida e nos homens após a terceira e quarta décadas (CUNHA et al., 1999; ROTH, 2002; ALSHEKHLEE et al., 2009). Não houve associação entre o questionário de qualidade de vida específico para miastenia gravis (MGQOL15) com idade e gênero da população total estudada. Tal associação poderia ter sido encontrada partindo do pressuposto que MG é uma doença que nos homens, o início ocorre geralmente após os 50 anos e, a piora da capacidade funcional (domínio da qualidade de vida) pode ser maior quando comparada as mulheres que apresentam um início mais precoce da doença, por exemplo (RUFF, 2008; CARR et al., 2010). Pode-se também discutir que uma população mais velha (acima de 50 anos) e com maior tempo de doença já se encontra em remissão, não apresentando queixas referentes à MG. Porém, como a MG é uma doença de caráter flutuante, a manifestação é bastante individual, tornando um dado difícil de ser mensurado (BURNS et al., 2010).

O tempo de doença também não influenciou na percepção da qualidade de vida nos pacientes miastênicos devido à flutuação das manifestações clínicas. Portanto, não necessariamente pacientes com maior tempo de doença apresentam maior número de sintomas e, possivelmente maior impacto na qualidade de vida. Ao contrário, pode-se perceber que com maior tempo de doença há maior probabilidade do paciente apresentar

remissão dos sinais e sintomas (CUNHA et al., 1999; ROTH, 2002; PHILLIPS, 2004; GROB et al., 2008; CARR et al., 2010).

Em relação ao tratamento, o uso de prednisona e medicação sintomática (piridostigmina) foram os mais adotados, sendo estes resultados semelhantes aos descritos na literatura (FLECK et al., 1999; PATRICK, 2008; CARVALHO, 2006). Ao analisar qualidade de vida por meio do MGQOL15 com a dosagem medicamentosa observou-se correlação entre piora da qualidade de vida com aumento da dose administrada da prednisona. Estudos mostram que a introdução de doses corticosteroides associada ou não a outras drogas é positiva para tratamento a pacientes miastênicos (CUNHA et al., 1999; CHAUDHURI, OBEHAN, 2004; CARVALHO, 2006; SATHASIVAM, 2011; MANTEGAZZA et al., 2011). Entretanto, corre-se o risco de evocar uma série de mazelas futuras, procedentes de efeitos colaterais pelo uso, em longo prazo, desse medicamento. Os corticosteroides costumam provocar no paciente osteoporose facilitando fraturas, catarata, glaucoma, hiperglicemias, miopatias e queda de cabelo (FLECK et al., 1999; WERNECK et al., 2000; SKEIE et al., 2010). Assim, diante dos efeitos consequentes à medicação, os pacientes podem apresentar piora da percepção da qualidade de vida perante o tratamento adotado.

Não houve diferença entre os grupos analisados, timectomizados e não-timectomizados, o que também está de acordo com outros estudos (CUNHA et al., 1999; SANCHEZ et al., 2002; NALISSI, 2005; SKEIE et al., 2010). A média de crises miastênicas anuais apresentou maior número ao grupo de timectomizados. Tal dado pode estar relacionado com o fato de pacientes timectomizados que estão em acompanhamento ambulatorial apresentam pior prognóstico. Os pacientes timectomizados que apresentaram remissão dos sinais e sintomas não são acompanhados por motivo de alta médica ou abandono do tratamento devido ausência de queixas. Esses pacientes que apresentam ou apresentaram alteração do timo podem manifestar alterações respiratórias em maior frequência proporcionando aumento no número de crises miastênicas antes do procedimento cirúrgico de retirada do timo (FREGONEZI et al., 2006).

Cabe mencionar que os pacientes do grupo timectomizados foram submetidos à cirurgia devido à pouca resposta ao tratamento medicamentoso e/ou gravidade dos sinais e sintomas. Além disso, havia pacientes no grupo do não timectomizados que apresentavam alteração no timo, mas não realizaram timectomia devido ao bom prognóstico da doença com relação à medicação adotada e/ou ausência de queixas.

Para problematizar a dúvida da indicação da timectomia como benefício para o tratamento da MG, ao analisar o procedimento cirúrgico realizado e crise miastênica com a percepção da qualidade de vida não se encontrou associação. Ou seja, a realização ou não da timectomia não impactou na percepção da qualidade de vida do paciente com MG, bem como presença ou não de crises.

Há certa polêmica sobre a pertinência ou não da indicação de timectomia, visto que foi uma opção de tratamento iniciada por meio de observações empíricas em que os pacientes com MG apresentavam maior probabilidade de melhora ou remissão das manifestações clínicas após remoção do timo (GUYATT et al., 1993; CASAS et al., 2001; SANCHEZ et al., 2002; SKEIE et al., 2010). Em contrapartida, o presente estudo e vários estudos transversais realizados não encontraram diferença significativa entre os pacientes submetidos à timectomia e os com tratamento conservador (SMITH et al., 1999; CUNHA et al., 1999; CARVALHO, 2006). Atualmente há um grande ensaio clínico em curso para responder essa questão (CLINICAL TRIALS GOV, 2012)

Diante da discussão dos resultados encontrados não houve associação entre qualidade de vida em MG com primeiro e/ou principal manifestação clínica identificada, e com a classificação clínica definida pelo histórico dos sinais e sintomas (MGFA). Entretanto, houve correlação positiva entre qualidade de vida em MG e avaliação do estágio atual dos sinais e sintomas (“MG Composite”).

Os sintomas oculares (ptose e diplopia) foram os primeiros sintomas descritos pela maioria dos pacientes, contudo não foram os caracterizados como os principais sintomas no decorrer da doença. Não houve definição do grupo de musculatura envolvida (ocular, bulbar ou generalizada) para indicar qual é a principal manifestação clínica relatada pelos pacientes, concordando alguns estudos descritos (FLECK et al., 1999; CUNHA et al., 1999; SANCHEZ et al., 2002; MERIGGIOLI, SANDERS, 2009).

A ausência de associação entre o escore total do MGQOL15 e as manifestações clínicas, mas a presença de relação estatística entre alguns itens do MGQOL15 com tais manifestações pode indicar que cada grupo de musculatura envolvida, compromete de alguma forma, a qualidade de vida destes pacientes. Apesar das manifestações oculares representarem pacientes com menor gravidade da doença, a qualidade de vida é prejudicada a médio e longo prazo. A diplopia e a ptose não costumam significar grande impedimento a seus portadores por se tratar de um desconforto físico. Contudo, essas alterações podem alterar a aparência física visual do paciente com MG, chamando atenção de terceiros, curiosidade, especulações e, não raro, provocando rejeição nas

peças ao redor. Outros estudos descrevem que as alterações bulbares por comprometerem as funções neurovegetativas (respiração, alimentação e comunicação) impactam negativamente na percepção da qualidade de vida devido à gravidade da doença. E as manifestações generalizadas pela limitação física, provocando perda da autonomia para realizar funções (FLECK et al., 1999; PADUA 2001; PATRICK, 2008; MERIGGIOLI, SANDERS, 2009; TOWORK et al., 2010; RAGGI et al., 2010; LEONARD et al., 2010; BURNS et al., 2012).

Em relação à classificação clínica MGFA, não houve associação com os itens e o escore total do MGQOL15. A sua aplicação destina avaliar o estágio histórico dos sinais e sintomas da MG, ou seja, é uma classificação definida em relação ao predomínio dos grupos musculares envolvidos e maiores comprometidos ao longo da doença. Por não referir ao estágio atual em que o paciente se encontra, sendo este o momento em que está sendo avaliado a sua percepção da qualidade de vida, há grande probabilidade do paciente não resgatar a memória das manifestações passadas para descrever o bem-estar físico, psíquico e social atual baseando-se apenas nos sinais e sintomas do presente (JARETZKI et al., 2000). Cabe mencionar que a Fundação Americana de Miastenia Gravis não determina o uso de diferenciação entre leve, moderado e grave. Esta diferenciação deve ser realizada pela prática clínica do próprio examinador (JARETZKI et al., 2000). A ausência de diferenciação padrão para mensurar e definir os grupos de pacientes pode comprometer a classificação MGFA.

As recomendações de normas de pesquisa clínica em MG e literatura internacional preconizam e adotam o MGFA desde o início dos anos 2000 (JARETZKI et al., 2000; BURNS et al., 2010; BURNS et al., 2012). Entretanto, os estudos nacionais continuam empregando a classificação clínica de Osserman (ROTH, 2002; CUNHA et al., 2009, AGUIAR et al., 2010).

Outra discussão pertinente é a correlação positiva encontrada em MGQOL15 com “MG Composite” em que sua aplicação destina na avaliação do estágio atual dos sinais e sintomas. Assim, quanto maior o escore total do “MG Composite” maior a gravidade da paciente miastênico naquele momento da avaliação clínica e, conseqüentemente maior impacto na qualidade de vida em MG. Estudo mostra a importância dessa nova escala para ensino prático e científico, pois o grau de flutuação e gravidade da MG, bem como o predomínio variável dos grupos musculares envolvidos, torna-se extremamente difícil para classificar “definitivamente” esses pacientes (BURNS et al., 2010).

Para estimar o grau de interferência do quadro de ansiedade e depressão que geralmente acompanha pacientes crônicos, a escala HAD foi associada às análises. A média encontrada neste estudo reflete ausência de transtorno de ansiedade e depressão da população estudada. Houve uma correlação positiva do MGQOL15 com HAD, permitindo discutir que quanto pior a percepção da qualidade de vida específica para miastenia gravis, piores serão os escores na escala de ansiedade e depressão, concordando com a literatura (YBARRA et al., 2010, SUZUKI et al., 2011; BASTAIZ et al., 2012).

O gerenciamento diário de uma doença crônica de característica flutuante leva invariavelmente o paciente a um estresse emocional, podendo provocar variações no nível do humor, gerando insegurança para lidar com as dificuldades impostas pela doença e influência no bem-estar (SUZUKI et al., 2011).

No decorrer desta discussão percebem-se três variáveis contribuintes que determinam a qualidade de vida em MG, influenciando diretamente a percepção da qualidade de vida dos pacientes com miastenia gravis. Com os resultados da regressão múltipla têm-se mais evidências de umnexo associativo entre qualidade de vida em MG e seus determinantes: dose da medicação prednisona, avaliação do estágio atual da doença (“MG Composite”) e, ansiedade e depressão (HAD).

Com relação ao MGQOL15, os autores do questionário original (BURNS et al., 2010), não apresentam e/ou recomendam algum valor como ponto de corte para classificação da qualidade de vida. Apenas parte do pressuposto que quanto maior o valor pior a qualidade de vida dos pacientes com MG, sendo uma escala com pontuação máxima de 60. A média de percepção da qualidade de vida avaliada neste estudo pelo MGQOL15 foi de 23,8. Pode-se inferir que os pacientes estudados apresentam, no geral, boa percepção da qualidade de vida.

A consistência interna é uma forma de medida baseada na correlação entre diferentes itens do teste, medindo se os diversos itens que se propõe a medir o mesmo construto geral produzem resultados semelhantes. A consistência interna foi medida através do alfa de Cronbach (α C), calculado ao se parear correlações entre os itens. A consistência interna do MGQOL15 foi superior a 0,70, apresentando uma matriz de confiabilidade. Assim o MGQOL15 mostrou-se um instrumento confiável para aplicabilidade nos paciente com MG.

O SF-36 foi incorporado ao estudo por ser um questionário de qualidade de vida relacionado à saúde já validado na versão português indicado como padrão-ouro para

correlacionar com os resultados mensurados e encontrados no MGQOL15. Assim, escolha pelo SF-36 baseou-se na orientação e cumprimento de critérios para validação do construto do MGQOL15. A validade do construto se refere ao grau que o instrumento de medidas que se quer validar relacione consistentemente com outros questionários de medidas semelhantes.

A média da percepção da qualidade de vida do SF-36 foi de 99,3 sugerindo boa percepção do indivíduo com relação a seu bem-estar físico, psíquico e social. Para o componente Saúde Física, que engloba capacidade funcional, limitação por aspectos físicos e estado geral de saúde, os valores das médias foram abaixo de 55. Este resultado foi concordante com o estudo de Pádua et al (1999) e Carvalho (2006), onde mostra que os pacientes mesmo recebendo atendimento médico ainda apresentam dificuldades e limitações na realização de atividades diárias e no trabalho, estando às vezes até impossibilitados de realizar algumas tarefas específicas, o que indica prejuízo na qualidade de vida. Ressalta-se o resultado encontrado no domínio dor como único componente da saúde física com o resultado da média superior a 50 e, conforme análise de correlação entre MGQOL15 e SF-36, somente este domínio não apresentou correlação. Esse achado é bastante inusitado, já que a literatura não refere presença de dor muscular na MG, nesta extensão e incapacidade (PÁDUA et al., 2001; NALISSI et al., 2005; ROSTEDT et al., 2005). Um estudo observou valores maiores do domínio dor quando comparado ao tempo de doença dos pacientes com MG, sendo que o valor foi significativamente maior para aqueles pacientes com maior tempo de doença (DUARTE, CICONELLI, 2006).

No componente Saúde Mental, que engloba a vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental, os valores da média foram superiores a 50 exceto para último domínio descrito, saúde mental. Houve correlação entre qualidade de vida em MG com todos os domínios deste componente de QV. Os domínios que englobam a saúde mental estão associados a problemas com o trabalho e atividades diárias como consequência de problemas emocionais, tais como depressão e ansiedade. Magniet et al (2002) e Carvalho (2006) ao estudarem aspectos emocionais nos pacientes com MG verificaram baixos resultados neste domínio, identificando a MG como uma doença crônica que pode levar ao paciente desenvolver um nível de estresse emocional, piora do quadro clínico, e interferência na qualidade de vida.

O MGQOL15 está inversamente relacionado com o SF-36. Quanto maior é o resultado do MGQOL15, que representa pior percepção de qualidade de vida do

paciente miastênico, menor será o resultado do SF-36 indicando pior percepção de estado geral de saúde deste paciente.

O processo de validação do MGQOL15 se torna importante, pois permite avaliar a aplicabilidade do instrumento de qualidade de vida específico para MG no Brasil e partir disso completar os ajustes que sejam necessários (ACQUADRO et al., 2007). Tal processo iniciou desde a escolha aleatória de dez pacientes de ambos os gêneros da população total estudada para tradução e adaptação cultural à validação e análise estatística dos resultados.

De maneira geral a versão brasileira do MGQOL15 foi bem compreendida e aceita pela maioria dos pacientes. No entanto, ficou claro que este instrumento é dependente da colaboração do avaliador e da preservação cognitiva dos pacientes. Assim, mostrou-se necessário à utilização desse instrumento sob forma de leitura em voz alta do aplicador para os pacientes avaliados individualmente. Estudo mostra que a entrevista individual apresenta maior índice de concordância interna do que questionários auto-administrados (CICONELLI et al., 1997; MASSUDA et al., 2012).

Este estudo investiga detalhadamente a qualidade de vida em miastenia grave e seus determinantes, fornecendo “insights” sobre os efeitos negativos na qualidade de vida dos pacientes com MG, além de apresentar a validação do MGQOL15 para o português.

Algumas implicações deste estudo para a clínica e a pesquisa futuras devem ser salientadas. A presença de uma pontuação de corte para o MGQOL15 seria interessante para determinar e mensurar com maior detalhe a boa ou a ruim percepção da qualidade de vida dos pacientes com MG.

Um estudo longitudinal registrando várias etapas do acompanhamento do tratamento da doença seria de extrema valia para traçar melhor o perfil flutuante da MG correlacionando com as variáveis clínicas, principalmente de dosagem medicamentosa, gravidade dos sintomas, classificação clínica da doença e qualidade de vida.

10 CONCLUSÕES

Esta pesquisa teve sua importância porque possibilitou uma investigação e análise das características sócio-demográficas e clínicas da MG, bem como suas repercussões na qualidade de vida:

1. O perfil dos pacientes do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais é similar ao descrito em outros serviços;
2. Não houve diferença entre os grupos analisados, timentomizados e não-timentomizados;
3. O MGQOL15 é um instrumento confiável e válido para ser utilizado de modo satisfatório para ensino prático e científico brasileiro.
4. Não houve associação entre qualidade de vida em miastenia gravis e aspectos sócio-demográficos (gênero e idade) e clínicas (tempo de tratamento, classificação dos sinais e sintomas, timentomia e crises miastênicas).
5. Os determinantes para a qualidade de vida em miastenia gravis foram: dosagem administrada da medicação prednisona, avaliação clínica do estágio atual da doença (“MG Composite”) e, ansiedade e depressão (HAD).

11 ANEXOS

11.1 ANEXO 1- Classificação Clínica da Fundação Americana de Miastenia Gravis (MGFA).

Classe I: Puramente ocular	Qualquer fraqueza dos músculos oculares; Pode ter fraqueza no fechamento dos olhos; Todos os outros grupos musculares apresentam força normal.
Classe II: Leve	
II A	Fraqueza predominantemente em membros; Pode ter menor participação de músculos da orofaringe.
II B	Fraqueza predominantemente em músculos da região orofaringe e/ou das vias respiratórias; Pode ter participação igual ou menor de membros.
Classe III: Moderado	
III A	Fraqueza predominantemente em membros; Pode ter menor participação de músculos da orofaringe.
III B	Fraqueza predominantemente em músculos da região da orofaringe e/ou das vias respiratórias; Pode ter participação igual ou menor de membros.
Classe IV: Grave	
IV A	Fraqueza predominantemente em membros; Pode ter menor participação de músculos da orofaringe.
IV B	Fraqueza predominantemente em músculos da região da orofaringe e/ou das vias respiratórias; Pode ter participação igual ou menor de membros.
Classe V: Definido por Intubação	Definido por intubação, com ou sem mecânica ventilação, exceto quando utilizado durante a rotina do manejo cirúrgico. O uso de via alternativa de alimentação, sem intubação, classifica-se o paciente em classe IVB.

Fonte: JARETZKI et al, 2000.

11.2 ANEXO 2- Escala “MG Composite”.

Ptose, olhar fixo para cima (exame médico)	>45 segundos = 0	11-45 segundos = 1	1-10 segundos = 2	Imediato = 3
Diplopia, olhar fixo para direita e/ou esquerda (exame médico)	>45 segundos = 0	11-45 segundos = 1	1-10 segundos = 3	Imediato = 4
Fechamento Ocular (exame médico)	Normal = 0	Fraqueza leve (aberto com esforço) = 0	Fraqueza moderada (aberto facilmente) = 1	Fraqueza severa (não é possível manter os olhos fechados) = 2
Fala (anamnese)	Normal = 0	Discurso pouco articulado ou hipernasalidade de forma intermitente = 2	Discurso pouco articulado ou hipernasalidade de forma constante, porém inteligível = 4	Dificuldade em compreender o discurso falado = 6
Mastigação (anamnese)	Normal = 0	Fraqueza para comer alimentos sólidos = 2	Fraqueza para comer alimentos pastosos/líquidos = 4	Via alternativa de alimentação = 6
Deglutição (anamnese)	Normal = 0	Raros episódios de asfixia ou dificuldade para engolir = 2	Problema freqüente em engolir, exigindo mudanças na dieta = 5	Via alternativa de alimentação = 6
Respiração (decorrente da MG)	Normal = 0	Falta de ar com esforço = 2	Falta de ar no repouso = 4	Ventilação mecânica = 9
Flexão ou Extensão (mais fraca) cervical (exame médico)	Normal = 0	Fraqueza leve = 1	Fraqueza moderada* = 3	Fraqueza grave = 4
Abdução do ombro (exame médico)	Normal = 0	Fraqueza leve = 2	Fraqueza moderada* = 4	Fraqueza grave = 5
Flexão do quadril (exame médico)	Normal = 0	Fraqueza leve = 2	Fraqueza moderada* = 4	Fraqueza grave = 5
Fraqueza moderada* deve ser interpretada como fraqueza que equivale cerca de 50%.				
Escore total:				

FONTE: BURNS et al, 2010 .

11.3 ANEXO 3- Questionário de qualidade de vida com 36 itens relacionados à saúde (SF-36)

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão, marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

Item 1. Em geral, você diria que sua saúde é:	
Excelente.....	1
Muito Boa.....	2
Boa.....	3
Ruim.....	4
Muito Ruim.....	5
Item 2. Comparada há um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora?	
Muito melhor agora do que há um ano atrás.....	1
Um pouco melhor agora do que há um ano atrás.....	2
Quase a mesma de um ano atrás.....	3
Um pouco pior agora do que há um ano atrás.....	4
Muito pior agora do que há um ano atrás.....	5

Item 3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido a sua saúde , você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?			
Atividades	Sim. Dificulta muito.	Sim. Dificulta um pouco	Não. Não dificulta de modo algum
A. Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar de esportes árduos	1	2	3
B. Atividades moderadas , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
C.Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
D.Subir vários lances de escada	1	2	3
E.Subir um lance de escada	1	2	3
F.Curva-se, ajoelhar-se, ou dobrar-se	1	2	3
G.Andar mais de 1 quilometro	1	2	3
H.Andar vários quarteirões	1	2	3
I.Andar um quarteirão	1	2	3
J.Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

Item 4. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde física?		
	sim	não
A.Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou outras atividades?	1	2
B.Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
C.Esteve limitado no seu tipo trabalho ou outras atividades?	1	2
D.Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (por exemplo, necessitou de um esforço extra?)	1	2

Item 5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?		
	sim	não
A.Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou outras atividades?	1	2
B.Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
C.Não trabalhou, ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado , como geralmente faz?	1	2

Item 6. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo?	
De forma nenhuma	1
Ligeiramente	2
Moderadamente	3
Bastante	4
Extremamente	5

Item 7. Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?	
Nenhuma	1
Muito leve	2
Leve	3
Moderada	4
Grave	5
Muito grave	6

Item 8. Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa quanto o dentro de casa?)	
De maneira nenhuma	1
Um pouco	2
Moderadamente	3
Bastante	4
Extremamente	5

Item 9. Estas questões são sobre como você se sente e sobre como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, dê, por favor, uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. **Em relação as últimas 4 semanas:**

	Tempo todo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
A.Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
B.Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa nervosa?	1	2	3	4	5	6
C.Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido, que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
D. Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
E.Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
F. Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
G.Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
H.Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
I.Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

Item 10. Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a **sua saúde física ou problemas emocionais** interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

Todo tempo	1
A maior parte do tempo	2
Alguma parte do tempo	3
Um pequena parte do tempo	4
Nenhuma parte do tempo	5

Item 11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?						
	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	Alguma parte do tempo	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa
A.Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas.	1	2	3	4	5	6
B.Eu não sou tão saudável quanto qualquer outra pessoa que conheço.	1	2	3	4	5	6
C.Eu acho que minha saúde vai piorar.	1	2	3	4	5	6
D. Minha saúde é excelente.	1	2	3	4	5	6

11.4 ANEXO 4- 15-item Myasthenia Gravis Quality-of-Life Questionnaire (MGQOL15)

15-item Myasthenia Gravis Quality-of-Life Questionnaire - MGQOL15

Please indicate how true each statement has been (over the past few weeks)

	Not a t all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
	0	1	2	3	4
1. I'm frustrated by my Myasthenia Gravis.					
2. I have trouble using my eyes because of my Myasthenia Gravis.					
3. I have trouble eating because of my Myasthenia Gravis.					
4. I have limited my social activity because of my Myasthenia Gravis.					
5. My Myasthenia Gravis limits my ability to enjoy hobbies and activities.					
6. I have trouble meeting the needs of my family because of my Myasthenia Gravis.					
7. I have to make plans around my Myasthenia Gravis.					
8. My occupational skills and job status have been negatively affected by my Myasthenia Gravis.					
9. I have difficulty speaking due to my Myasthenia Gravis.					
10. I have trouble driving due to my Myasthenia Gravis.					
11. I am depressed about my Myasthenia Gravis.					
12. I have trouble walking due to my Myasthenia Gravis.					
13. I have trouble getting around public places because of my Myasthenia Gravis.					
14. I feel overwhelmed by my Myasthenia Gravis.					
15. I have trouble performing my personal grooming needs because of my Myasthenia Gravis.					
Total MGQOL15 score:					

FONTE: BURNS et al, 2010.

11.5 ANEXO 5- Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD)

Este questionário ajudará o seu médico a compreender um pouco melhor como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um X uma resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na última semana. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Escolha apenas uma resposta para cada pergunta.

A 1) Eu me sinto tenso e contraído:

- 3 () A maior parte do tempo
- 2 () Boa parte do tempo
- 1 () De vez em quando
- 0 () Nunca

D 2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:

- 0 () Sim, do mesmo jeito que antes
- 1 () Não tanto como antes
- 2 () Só um pouco
- 3 () Já não consigo ter prazer em nada

A 3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:

- 3 () Sim, e de jeito muito forte
- 2 () Sim, mas não tão forte
- 1 () Um pouco, mas isso não me preocupa
- 0 () Não sinto nada disso

D 4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:

- 0 () Do mesmo jeito que antes
- 1 () Atualmente um pouco menos
- 2 () Atualmente bem menos
- 3 () Não consigo mais

A 5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:

- 3 () A maior parte do tempo
- 2 () Boa parte do tempo
- 1 () De vez em quando
- 0 () Raramente

D 6) Eu me sinto alegre:

- 3 () Nunca
- 2 () Poucas vezes
- 1 () Muitas vezes
- 0 () A maior parte do tempo

A 7) Consigo ficar sentado(a) à vontade e me sentir relaxado(a):

- 0 () Sim, quase sempre
- 1 () Muitas vezes
- 2 () Poucas vezes
- 3 () Nunca

D 8) Eu estou lento para pensar e fazer coisas:

- 3 () Quase sempre
- 2 () Muitas vezes
- 1 () De vez em quando
- 0 () Nunca

A 9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago: 0 () Nunca

- 1 () De vez em quando
- 2 () Muitas vezes
- 3 () Quase sempre

D 10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:

- 3 () Completamente
- 2 () Não estou me cuidando como eu deveria
- 1 () Talvez não tanto quanto antes
- 0 () Me cuido do mesmo jeito que antes

A 11) Eu me sinto inquieto(a), como se eu não pudesse ficar parado(a) em lugar algum:

- 3 () Sim, demais
- 2 () Bastante
- 1 () Um pouco
- 0 () Não me sinto assim

D 12) Fico esperando animado(a) as coisas boas que estão por vir

- 0 () Do mesmo jeito que antes
- 1 () Um pouco menos que antes
- 2 () Bem menos do que antes
- 3 () Quase nunca

A 13) De repente tenho a sensação de entrar em pânico:

- 3 () A quase todo momento
- 2 () Várias vezes
- 1 () De vez em quando
- 0 () Não senti isso

D 14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa:

- 0 () Quase sempre
- 1 () Várias vezes
- 2 () Poucas vezes
- 3 () Quase nunca

11.6 ANEXO 6- Questionário de Qualidade de Vida Específico para Miastenia Gravis (MGQOL15)

Questionário de Qualidade de Vida Específico para Miastenia Gravis (MG-QOL15)					
Por favor, Marque a afirmativa verdadeira (referente às semanas passadas)					
Perguntas:	Não	Pouco	Às vezes	Frequentemente	Sempre
	0	1	2	3	4
1. Eu estou frustrado por causa da miastenia gravis.					
2. Eu tenho dificuldade para usar meus olhos por causa da miastenia gravis.					
3. Eu tenho dificuldade para comer por causa da miastenia gravis.					
4. Eu limitei a minha atividade social por causa da miastenia gravis.					
5. A miastenia gravis limita minha capacidade de ter divertimento e atividades de lazer					
6. Eu tenho dificuldade para atender as necessidades da minha família por causa da miastenia gravis.					
7. Eu tenho que fazer os meus planos torno da miastenia gravis.					
8. Minhas habilidades profissionais e minha posição no trabalho (cargo) foram afetadas negativamente por causa da miastenia gravis.					
9. Eu tenho dificuldade para falar por causa da miastenia gravis.					
10. Eu tenho problemas para dirigir por causa da miastenia gravis.					
11. Eu estou deprimido por causa da miastenia gravis.					
12. Eu tenho dificuldade para andar por causa da miastenia gravis.					
13. Eu tenho dificuldade de passear em lugares públicos por causa da miastenia gravis.					
14. Sinto-me sobrecarregado por causa da miastenia gravis.					
15. Eu tenho dificuldade para realizar meus cuidados pessoais (higiene) por causa da miastenia gravis.					
Total:					

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.ACQUADRO C, CONWAY K, HAEREENDRAN A, AARONSON N. Lieratura Review of Methods to translate health-related quality of questionnaires for use in multinational clinical trials. **Value health**. 2007; 11(3):509-21.
- 2.AGUIAR ADE A, CARVALHO AF, COSTA CM, FERNANDES JM, D'ALMEIDA JA, FURTADO LE, CUNHA FM. Myasthenia gravis in Ceará, Brazil Clinical and epidemiological aspects. **Arq Neuropsiquiatr**. 2010; 68(6):843-48.
- 3.ALSHEKHLEE A, MILES JD, KATIRJI B, PRESTON DC, KAMINSKI HJ. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. **Neurology**. 2009; 72:1548-54.
- 4.ARANTES RC, MARTINS JLA, LIMA MF, ROCHA MN, SILVA RC, VILELA WV. Health-illness process and health promotion: conceptual and theoretical aspects. **Rev. APS** 2008; 11(2):189-98.
- 5.ARAUJO AA, BRITO AM, NOVAES M. Saúde e autonomia: novos conceitos são necessários? **Revista Bioética**. 2008; 16(1):117-24.
- 6.ASSUMPCÃO LOT, MORAIS PP, FONTOURA H. Relação entre atividade física, saúde e qualidade de vida. **Revista Brasileira de Educação Física, Esporte, Lazer e Dança**. 2007; 2(4):140-53.
- 7.BACKES MTS, ROSA LM, FERNANDES GCM, BECKER SG, MEIRELLES BHS, SANTOS SMA. Conceitos de saúde e doença ao longo da história sob olhar epidemiológico e antropológico. **Rev. enferm**. 2009; 17(1):111-7.
- 8.BASTAIZ P, PERICSZ KT, RAKOCEVC-STOJANOVIC VM, STEVIC ZD, LAVRNIC DV. Assessment of health-related quality of life in patients with myasthenia gravis in Belgrade (Serbia). **Neurol Sci**. 2012; 33(6):1375-81.
- 9.BEEKMAN R, KUKS JB, OSTERHUIS HJGH. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. **J Neurol**. 1997; 244:112-8.
- 10.BELASCO C, CARBILLON L, LOUAIB D, GAUDELUS J, UZAN M. Myasthénie et grossesse: l'atteinte du nouveau-né peut être révélatrice. **Arch Pédiatr**. 2000; 7:263-6.
- 11.BELASCO AGS, SESSO RCC. Qualidade de vida: princípios, focos de estudo e intervenções. In: DINIZ, D. P.; SCHOR, N. **Qualidade de vida**. São Paulo: Manole, 2006;1-10.
- 12.BOTEGA NJ, BIO MR, ZOMIGNANI MA, GARCIA C JR, PEREIRA WA. Transtornos de humor em enfermarias de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. **Rev Saúde Pública**. 1995; 29(5):355-63.
- 13.BURNS TM, CONAWAY M, SANDERS DB. On behalf of the MG Composite and MG-QOL15 Study Group. Construct and Concurrent validation of tha MG-QOL15 in the practice setting. **Muscle and Nerve**. 2010; 219-26.

14. BURNS TM, CONAWAY M, SANDERS DB. On behalf of the MG Composite and MG-QOL15 Study Group. The MG Composite. A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. **Neurology**. 2010; 74(4):1434-40.
15. BURNS TM, GRAHAM CD, ROSE MR, SIMMONS Z. Quality of life and measures of quality of life in patients with neuromuscular disorders. **Muscle and Nerve**. 2012; 46(1):9-25.
16. BUSS PM. **Saúde, Sociedade e qualidade de vida**. Fiocruz, 2003. Disponível em: <http://www.invivo.fiocruz.br>.
17. CAMPOLINA AG, BORTOLUZZO AB, FERRAZ MB, CICONELLI, RM. Validação da versão brasileira do questionário genérico de qualidade de vida short-form 6 dimensions (SF-6D Brasil). **Ciênc. saúde coletiva** 2011, 16 (7):3103-10.
18. CARR AS, CARDWELL CR, MCCARRON PO, MCCONVILLE J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. **BMC Neurol**. 2010; 18:10-46.
19. CARVALHO SR. As contradições da promoção da saúde à saúde em relação à produção de sujeitos e a mudança social. **Ciência & Saúde coletiva**. 2005; 9(3):669-78.
20. CARVALHO NB. Influência da terapêutica sobre a qualidade de vida do paciente com miastenia gravis [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina . Departamento de Neurologia. 2006.
21. CASAS AJ, REPULLO LJR, PEREIRA CJ. Medidas de calidad de vida relacionada com La salud. Conceptos básicos, construcción y adaptación cultural. **Med Clin (Barc)** 2001; 116:798-96.
22. CHAUDHURI A, OBEHAN P. Fatigue in neurological disorders. *The Lancet* 2004; 363: 978-87.
23. CICONELLI RM. Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida “medical outcomes study 36-item short-form health survey (SF-36) [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina; 1997.
24. CICONELLI RM, FERRAZ MB, SANTOS W, MEINÃO I, QUARESMA MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Rev Bras Reumatol**. 1997; 39:143-50.
25. COSTA NETO SB. Qualidade de vida dos portadores de câncer de cabeça e pescoço [Tese]. Brasília: Instituto de Psicologia, Universidade de Brasília; 2002.
26. CLINICALTRIALSGOV. Thymectomy trial in non-thymomatous myasthenia gravis patients receiving prednisone therapy [Internet]. 2006

- 27.CUNHA FMB, SCOLA RH, WERNECK LC. Myasthenia gravis: clinical evaluation of 153 patients. **Arq Neuropsiquiatr** 1999;57(2-B):457-64.
- 28.DONALD B, SANDERS, BERNADETTE TL, MASSEY JM. A simple manual muscle test for Myasthenia Gravis. Validation and Comparison with the QMG score. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**2003; 998:440-4.
- 29.DUARTE PS, CICONELLI RM. Instrumentos para a avaliação da qualidade de vida: genéricos e específicos. In: DINIZ, D. P.; SCHOR, N. **Qualidade de vida**. São Paulo: Manole, 2006.11-18.
- 30.FARRUGIA ME, HARLE HD, CARMICHAEL C, BURNS TM. The oculobulbar facial respiratory score is a tool to assess bulbar function in myasthenia gravis patients. **Muscle and Nerve**. 2012; 43(3):329-34.
- 31.FLECK MP, LOUZADA S, XAVIER M, CACHAMOVICH E,VIEIRA G, SANTOS L. Aplicação da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100). **Rev Saúde Pública** 1999; 33:198-205.
- 32.FLECK MP, LOUZADA S, XAVIER M, CACHAMOVICH E,VIEIRA G, SANTOS L. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida WHOQOL. **Rev Saúde Pública** 2000; 34:350-6.
- 33.FREGONEZI GA, REGIANE-RESQUETI V, PRADAS J, VIGIL L, CASAN P. The relationship between lung function and health-related quality of life in patients with generalized myasthenia gravis. **Arch Bronconeumol**. 2006; 42(5):218-24.
- 34.GARRAT A, SCHMIDT L, MACKINTOSH A, FITZPATRICK R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. **Br Med J** 2002; 324:1417-9.
- 35.GILL TM, ALVAN MD, FEINSTEIN MD. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. **JAMA**. 1994; 272:619-26.
- 36.GRAM ML, FARIN E, JAECKEL WH. Psychometric properties of the German version of the MacNew heart disease health-related quality of life questionnaire. **Health Qual-Life Outcomes**. 2012; 10(83):1477-87
- 37.GROB D, BRUNNER N, NAMBA T, PAGALA M. Lifetime course of myasthenia gravis. **Muscle and Nerve** 2008; 37:141–9.
- 38.GRONSETH GS, BAROHN RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**. 2000; 55(1):7-15.
- 39.GROENVOLD M, KLEE MC, SPRANGERS MAG, AARONSON NK. Validation of the EORTC QLQ-C30 Quality of Life Questionnaire through combined qualitative

and quantitative assessment of patient-observer agreement. **J Clin Epidemiol** 1997; 50:441-50.

40.HAROUTIUNIAN S, LECHT S, ZUR AA, HOFFMAN A, DAVIDSON E. The challenge of pain management in patients with myasthenia gravis. **J Pain Palliat Care Pharmacother.** 2009; 23(3):242-60.

41.HOCAOGLU MB, GAFFAN EA, HO AK The Huntington's Disease health-related Quality of Life questionnaire (HDQoL): a disease-specific measure of health-related quality of life. **Clin Genet.** 2012; 81(2): 117-22.

42. HORTA HRM, MONTEIRO GT, ARICA J. Confiabilidade em Questionários para qualidade: Um estudo com o coeficiente de Cronbach. **Produto & Produção.** 2010; 11(2), 85-103.

43.HUGHES BW, KUSNER LL, KAMINSKI HJ. Molecular architecture of the neuromuscular junction. **Muscle Nerve.** 2006 33(4):445-61.

44.JACOBSON DL, GANGE SJ, ROSE NR, GRAHAM NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. **Clin Immunol Immunopathol** 1997; 84:223-243.

45.JARETZKI A, BAROHN RJ, ERNSTOFF RM, KAMINSKI HJ, KEESEY JG, PENN AS, 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; 55:1-14.

46.JUEL VC, MASSEY JM. Autoimmune Myasthenia Gravis: Recommendations for Treatment and Immunologic Modulation. **Curr Treat Options Neurol.** 2005; 7(1):3-14.

47.KALB B, MATELL G, PIRSKANEN R, LAMBE M. Epidemiology of myasthenia gravis a population-based study in Stockholm, Sweden. **Neuroepidemiology.** 2002;21(5):221-25.

48.KHANNA PP, NUKI G, BARDIN T, TAUSCHE AK, FORSYTHE A, GOREN A, VIETRI J, KHANNA D. Tophi and frequent gout flares are associated with impairments to quality of life, productivity, and increased healthcare resource use: Results from a cross-sectional survey. **Health Qual Life Outcomes.** 2012; 10:1-11.

49.LANDEIRO GMB, PEDROZO CCR, GOMES MJ, OLIVEIRA ERA. Revisão sistemática dos estudos sobre qualidade de vida indexados na base de dados SciELO. **Ciênc. saúde coletiva.** 2011; 16(10):4257-66.

50.LANG B, VINCENT A. Autoimmune disorders of the neuromuscular junction. **Curr Opin Pharmacol.** 2009; 9(3):336-40.

51. LEITE MI, JACOB S, VIEGAS S, COSSINS J, CLOVER L, MORGAN BP. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. **Brain**. 2008; 131(7):1940-52.
52. 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.
53. LIMA MCDE. Avaliação da Qualidade de vida da pessoa com Miastenia Grave. [dissertação]. Lisboa: Universidade Técnica de Lisboa. Faculdade de Motricidade Humana. 2008.
54. MANTEGAZZA R, BONANNO S, CAMERA G, ANTOZZI C. Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. **Neuropsychiatr Dis Treat**. 2011; 7:151-60.
55. MASUDA M, UTSUGISAWA K, SUZUKI S, NAGANE Y, ITO S, KABASAWA C, et al. The MG-QOL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors. **Rinsho Shinkeigaku**. 2012; 52(11):1043-6.
56. MERIGGIOLI MN, SANDERS DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. **Lancet Neurol**. 2009; 8(5): 475-90.
57. MOTA DDCF, CRUZ DALM, PIMENTA CAM. Fadiga: uma análise do conceito. **Acta Paul Enferm**. 2005; 18(3):285-93.
58. MUNZ C, LUNEMANN JD, GETTS MT, MILLER SD. Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? **Nat Rev Immunol**. 2009; 9(4):246-58.
59. NALISSI S, POOSTIZADEH A, NOURAIIE M, SILAROODI H, MONTAREZI . The effects of thymectomy on quality of life in patients with myasthenia gravis. **J Neuro Sci**. 2005; 238:126.
60. OLIVEIRA CJ, PEREIRA CAR, PONTES JNC, FIALHOAVM, MOREIRA TMM. Análise da produção científica na área da saúde sobre qualidade de vida no Brasil entre 2000 e 2005: um estudo bibliográfico. **Revista Eletrônica de Enfermagem** 2007; 9(2):496-505.
61. OSSETMAN KE, GENKIS G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. **MT Sinai J Med**. 1971; 38:497-537.
62. PADUA L, EVOLI A, CALIANDRO P, MAZZA S, PADUA R, TONALI P. Health-related quality of life in patients with myasthenia gravis and the relationship between patient-oriented assessment and conventional measurements. **Neurol Sci** 2001; 22:363-9
63. PAL J, ROZSA C, KOMOLY S, ILLES Z. Clinical and biological heterogeneity of autoimmune myasthenia gravis. **J Neuroimmunol**. 2011; 231(1-2):43-54.

- 64.PALACE J, NEWSOM-DAVIS J, LECKY B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. **Neurology**. 1998; 50(6):1778-83.
- 65.PALEPU A, HUBLEY AM, RUSSELL LB, GADERMANN AM, CHINNI M. Quality of life themes in Canadian adults and street youth who are homeless or hard-to-house: a multi-site focus group study. **Health Qual Life Outcomes**. 2012, 15:10-93.
- 66.PANZINI RG. Validação brasileira do Instrumento de Qualidade de Vida/espiritualidade, religião e crenças pessoais. **Rev. Saúde Pública**. 2011, 45(1):153-165.
- 67.PATRICK DL. A qualidade de vida pode ser medida? Como?. In: FLECK, M. P. A. et al. A avaliação de qualidade de vida: guia para profissionais da saúde. **Artmed** 2008; 29-39.
- 68.PEVZNER A, SCHOSER B, PETERS K, COSMA NC, KARAKATSANI A, SCHALKE B. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. **J Neurol**. 2012; 259(3):427-35.
- 69.PHILLIPS LH. The epidemiology of myasthenia gravis. **Semin Neurol**. 2004;24(1):17-20.
- 70.PRIGOL AM. Tradução e validação do índice da doença da superfície ocular para a língua portuguesa. **Arq. Bras. Oftalmol**. 2012, 75(1):24-28.
- 71.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.
- 72.ROCHA AD, OKABE I, MARTINS MEA, MACHADO MEA, MELLO TC. Qualidade de vida, ponto de partida ou resultado final? **Ciência e saúde coletiva**. 2000; 5(1):63-81.
- 73.ROSTEDT, A, PADUA L, STALBERG EV. Correlation between a patient-derived functional questionnaire and abnormal neuromuscular transmission in myasthenia gravis. **Clin neurophysiol**. 2005;116:2058-64.
- 74.ROTH T, ACKERMANN R, STEIN R, INDERBITZI R, ROSLER K, SCHIMID RA. Thirteen years follow-up after radical transsternal thymectomy for myasthenia gravis. Do short-term results predict long-term outcome?. **J Cardiothorac Surg**. 2002; 21:664-70
- 75.SANCHEZ JL, URIBE CS, FRANCO AF, JIMENEZ ME, ARCOS-BURGOS OM, PALACIO LG. Prevalence of myasthenia gravis in Antioquia, Colombia. **Rev Neurol** 2002; 34:1010-12.

76.SANT`ANNA ASR, HENNINGTON EA. Promoção da saúde e redução das vulnerabilidades: estratégia de produção de saberes e (trans)formação do trabalho em saúde com base na Ergologia. **Comunicação Saúde Educação**, 2010; 32(14):207-15.

77.SATHASIVAM S. Current and emerging treatments for the management of myasthenia gravis. **Ther Clin Risk Manag.** 2011;7:313-23.

78.SEKEFF-SALLEM FA, CARAMELLI P, BARBOSA ER. Cross-cultural adaptation of the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) to Brazilian Portuguese. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** 2011; 69 (2)316-19.

79.SKEIE GO, APOSTOLSKI S, EVOLI A, GILHUS NE, ILLA I, HARMS L. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. **Eur J Neurol.** 2010; 17(7):893-902.

80.STENNER P, COOPER D, SKEVINGTON S. Putting the Q into quality of life; the identification of subjective constructions of health-related quality of life using Q methodology. **Social Science e Medicine** 2003; 57:2161-72.

81.SUZUKI Y, UTSUGISAWA K, SUZUKI S, NAGANE Y, MASUDA M, KABASAWA C, et al. Factors associated with depressive state in patients with myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study. **BMJ Open** 2011; 1: 113-33

82.TESTA MA, SIMIONSON DC. Assessment of Quality-of-Life outcomes. **N. Eng. J. Med** 1996; 334(13):835-40.

83.THANVI BR, LO TC. Update on myasthenia gravis. **Postgrad Med J.** 2004; 80(950):690-700.

84.THE WHOQOL GROUP. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. **Soc Sci Med** 1998; 46:1569-85.

85.THUJSSENS KM, HOEKSTRA-WEEBERS JE, VAN GINKEL RJ, HOEKSTRA HJ. Quality of life after hyperthermic isolated limb perfusion for locally advanced extremity soft tissue sarcoma. **Annals of Surgical Oncology** 2006, 13(6), 864-871.

86. TOSH J, BRAZIER J, EVANS P, LONGWORTH L. A review of generic preference-based measures of health-related quality of life in visual disorders. **Value Health** 2012; 15 (1): 118-27.

87.TWORK S, WIESMETH S, KLEWER J, PÖHLAU D, KUGLER J. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. **Health Qual Life Outcomes.** 2010; 11(8): 129.

88.VINCENT A, LEITE MI. Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis. **Curr Opin Neurol.** 2005;18(5):519-25.

89.VINCENT A, PALACE J, HILTON-JONES D. Myasthenia gravis. **Lancet.** 2001; 30;357(9274):2122-28.

- 90.WERNECK LC, CUNHA FMB, SCOLA RL. Myasthenia gravis: a retrospective study comparing tymectomy to conservative treatment. **Acta Neurol Scand** 2000; 101:41-46.
- 91.WERNECK LC, SCOLA RH, GERMINIANI FMB, COMERLATO EA, CUNHA FMB. Myasthenic crisis: report of 24 cases. **Arq Neuropsiquiatr**. 2002;60(3-A):519-24.
- 92.WINTER Y, SCHEPELMANN K, SPOTTKE AE, CLAUS D, GROTHE C, SCHRÖDER R, et al. Health-related quality of life in ALS, myasthenia gravis and facioscapulohumeral muscular dystrophy. **Journal of Neurology**. 2010, 257(9) 1473-81
- 93.WU AW, HAYS RD, KELLY S, MALITZ F, BOZZETTE SA. Applications of the medical Outcomes study healthrelated quality of life measures in HIV/AIDS. **Qual Life Res** 1997; 6:531-54.
- 94.YBARRA MI, KUMMER A, FROTA ERC, OLIVEIRA JT, GOMEZ RS, TEIXEIRA AL. Psychiatric disorders in myasthenia graivs. **Arq Neuropsiquiatr** 2011;69(2): 176-9
- 95.ZIGMOND AS, SNAITH RP. The hospital anxiety and depression scale. **Acta Psychiatr Scand** 1983; 67:361-370.
- 96.ZIMPEL RR, FLECK MP. Quality of life in HIV-positive Brazilians: application and validation of the WHOQOL-HIV, Brazilian version. **AIDS Care** 2007, 19 (7), 923-30.