



Síntese de evidências de relatos de casos de pacientes com MG acometidos de COVID-19. Avaliação da gravidade e interação medicamentosa

Ronan Marques Teixeira¹; Alessandra Sant'Ana Couto Alencar²; Fábio Tonissi Moroni³; Ben-Hur Braga Taliberti⁴

Resumo

Introdução: Diante do contexto pandêmico da COVID-19, torna-se pertinente a análise da patologia Miastenia Gravis (MG), uma doença autoimune que provoca fraqueza muscular devido ao comprometimento da junção neuromuscular. O objetivo geral deste trabalho é avaliar o possível risco de desenvolvimento de sintomas graves em pacientes com COVID-19, bem como as possíveis consequências de interações medicamentosas nesses grupos.

Metodologia: Foram consultadas as bases de dados BVS (Virtual Health Library) e PubMed (National Library of Medicine), utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) "Miastenia gravis" e "Covid-19", associados pelo operador booleano (OP) "AND". Para a seleção de obras na plataforma PubMed, os DeCS escolhidos foram "Covid-19", "Myasthenia gravis" e "SARS-CoV-2", associados pelo OP "AND", seguindo os mesmos critérios de escolha e exclusão adotados na BVS. **Resultados:** Foram incluídos 5 relatos de caso e 1 estudo clínico. Foram excluídos 205 outros artigos como revisões, estudos de coorte, etc., e aqueles que não abordavam diretamente a interação medicamentosa (como a avaliação da eficácia das vacinas). **Discussão:** Embora o uso de imunossuppressores no tratamento de infecções possa contribuir para a acentuação das crises miastênicas, a maioria desses medicamentos deve ser mantida em pacientes miastênicos que contraíram a COVID-19. **Conclusão:** Conclui-se que mais estudos são necessários para elucidar os efeitos da COVID-19 em pacientes miastênicos. Não há consenso ou evidências concretas que indiquem que pacientes com MG tenham maior risco de desenvolverem sintomas graves quando afetados pelo SARS-CoV-2.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Coronavírus; Doença autoimune; Miastenia Gravis.

¹ Discente medicina, UFU, Minas Gerais, Brasil. ronan.teixeira@ufu.br (correspondência)

² Discente medicina, UFU, Minas Gerais, Brasil. alessandra.alencar@ufu.br

³ Dr em Ciências Biológicas, INPA, Manaus, Amazonas, ftmoroni@ufu.br

⁴ Dr em Medicina (Reumatologia) USP, São Paulo, Brasil. bhtaliberti@hotmail.com



Synthesis of evidence from case reports of patients with MG suffering from COVID-19. Assessment of severity and drug interaction. Introduction: Given the pandemic context of COVID-19, it is pertinent to analyze the pathology of Myasthenia Gravis (MG), an autoimmune disease that causes muscle weakness due to the compromise of the neuromuscular junction. The general objective of this study is to assess the potential risk of developing severe symptoms in COVID-19 patients, as well as the possible consequences of drug interactions in these groups. **Methodology:** The databases BVS (Virtual Health Library) and PubMed (National Library of Medicine) were consulted using the Health Sciences Descriptors (DeCS) "Myasthenia gravis" and "Covid-19," linked by the Boolean operator (AND). For the selection of works on the PubMed platform, the chosen DeCS were "Covid-19," "Myasthenia gravis," and "SARS-CoV-2," associated with the operator "AND," following the same criteria for selection and exclusion adopted in BVS. **Results:** Five case reports and one clinical study were included. 205 other articles, such as reviews, cohort studies, etc., were excluded, as well as those that did not directly address drug interaction (such as the evaluation of vaccine efficacy). **Discussion:** Although the use of immunosuppressants in the treatment of infections may contribute to the exacerbation of myasthenic crises, most of these medications should be maintained in myasthenic patients who have contracted COVID-19. **Conclusion:** It is concluded that further studies are needed to elucidate the effects of COVID-19 on myasthenic patients. There is no consensus or concrete evidence indicating that MG patients are at a higher risk of developing severe symptoms when affected by SARS-CoV-2.

Keywords: SARS-CoV-2; Coronavirus; Autoimmune disease.

1. Introdução

A pandemia da COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, foi reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 ("Coronavirus Disease (Covid-19)" n.d.). Essa é uma doença causada pelo SARS-CoV-2, um retrovírus envelopado pertencente ao gênero Betacoronavirus, subgênero Sarbecovirus. Quando o SARS-CoV-2 infecta seu hospedeiro, tende a ocasionar a síndrome respiratória aguda, sendo a sintomatologia mais comum: pirexia, cefaleia, amigdalite e tosse. Em casos mais graves, podem ser necessários cuidados intensivos e procedimentos em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) (Rodriguez-Morales et al. 2020). A forma grave da doença pode resultar em lesões pulmonares, levando à insuficiência respiratória e à possibilidade de desenvolvimento de fibrose pulmonar como parte do processo de reparação da lesão nos pulmões, muitas vezes requerendo suporte respiratório, variando de oxigenoterapia à ventilação mecânica invasiva prolongada ("Jornal Brasileiro de Pneumologia - Reabilitação Pulmonar Pós-COVID-19" n.d.).

Nesse contexto, surge a preocupação com os pacientes afetados por doenças autoimunes, como a Miastenia Gravis (MG), que provoca fraqueza muscular devido ao comprometimento da transmissão nervosa na junção neuromuscular. Essa patologia pode manifestar-se nas formas paraneoplásicas, associadas ao timoma (câncer no timo), e não paraneoplásicas (Carr et al.



2010). Essa condição pode afetar a coordenação motora dos movimentos voluntários e involuntários, comprometendo diretamente a qualidade dos movimentos respiratórios do indivíduo miastênico (Iorio et al. 2014).

Em relação aos medicamentos utilizados no tratamento da MG, recomenda-se os inibidores da acetilcolinesterase, que aumentam os efeitos da acetilcolina, por impedir sua hidrólise, o que resulta no aumento da efetividade desse neurotransmissor. Exemplos de tais medicamentos são a eserina, a neostigmina e piridostigmina (Oliveira, 1986). Porém, alguns de seus efeitos adversos cursam com alguns sintomas da COVID-19, tais como bradicardia, broncoespasmo, aumento das secreções bronquiais, dentre outros (Finsterer and Scorza 2021). Além disso, pacientes com miastenia gravis (MG) e infecção por SARS-CoV-2 podem enfrentar desafios de tratamento devido a potenciais interações medicamentosas (Chen et al., 2023).

Em síntese, é importante mencionar que tanto a COVID-19 quanto a MG podem apresentar características clínicas como astenia e fadiga (Finsterer and Scorza 2021). Portanto, surge a questão de compreender por que alguns indivíduos progridem para a forma grave da COVID-19. Nesse sentido, vários estudos têm tentado revelar uma relação significativa entre a gravidade da doença e marcadores imunes (Brandão et al. 2020).

Sob essa perspectiva, buscam correlacionar as patologias autoimunes, especialmente a MG e a COVID-19, com uma possível contribuição para a elucidação da complexidade de quadros mais graves da doença em pacientes miastênicos. Além disso, novos estudos são necessários para avaliar de maneira mais eficiente os desfechos clínicos em pacientes com MG e COVID-19 (Abbas et al. 2022). Dessa forma, o objetivo geral deste trabalho é avaliar o possível risco de desenvolvimento de sintomas graves em pacientes com COVID-19, bem como avaliar possíveis consequências de interações medicamentosas nesses grupos.

2. Metodologia

A elaboração deste estudo foi realizada mediante consulta às bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed (National Library of Medicine). Na seleção de publicações científicas na BVS no período de 2020 a 2023, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) "Miastenia gravis" e "Covid-19", associados pelos operadores booleanos "OR" e "AND". Isso resultou na escolha de 5 relatos de caso e 1 estudo clínico. Foi feita a exclusão de 205 outros artigos, como revisões, estudos de coorte, etc., e daqueles que não tratavam diretamente da interação medicamentosa, como a avaliação da eficácia das vacinas.

Nos artigos selecionados, os autores consideraram pacientes com MG com base em critérios clínicos. As buscas por trabalhos nas bases de dados foram conduzidas de maneira independente, com um pesquisador responsável pela busca na BVS e outro na PubMed. Finalmente, a análise dos trabalhos escolhidos foi realizada por 4 revisores, contribuindo conjuntamente em reuniões regulares.

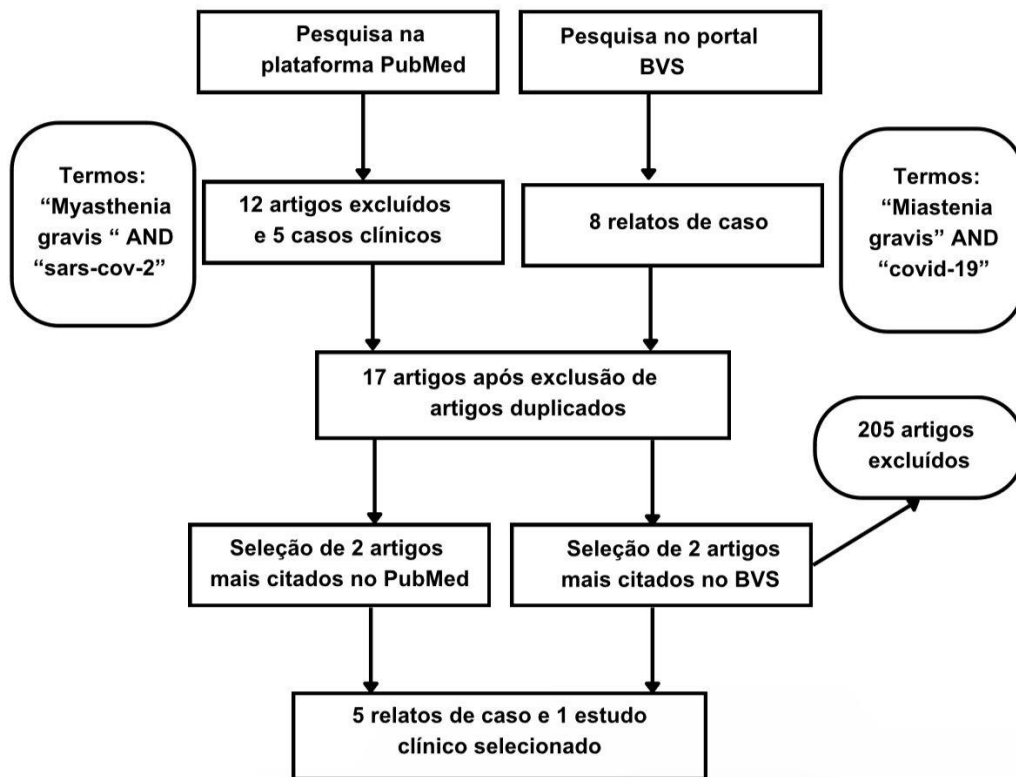


Figura 1: Fluxograma representando os critérios utilizados para seleção dos artigos que relacionam MG e COVID-19, publicados entre 2021 e 2023 pesquisados nas bases de dados PubMed e BVS. Fonte: Elaborada pelos autores, 2023.

3. Resultados

De acordo com os critérios de seleção previamente elucidados, foram obtidas as seguintes obras científicas: "COVID-19 in Refractory Myasthenia Gravis - A Case Report of Successful Outcome" (Ramaswamy and Govindarajan 2020), "Description of 3 patients with myasthenia gravis and COVID-19" (Rein et al. 2020), "COVID-19 and generalized Myasthenia Gravis exacerbation: A case report" (Singh and Govindarajan 2020), "Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection" (Restivo et al. 2020), "Drug-drug interaction between paxlovid and tacrolimus in a patient with myasthenia gravis and SARS-CoV-2 infection" (Chen et al., 2023) e "COVID-19 in patients with myasthenia gravis" (Anand et al. 2020). Em síntese, elaborou-se uma tabela com o resumo dos estudos selecionados (Quadro 1).

Quadro 1: Artigos que relacionam o COVID-19 e a MG e descrevem os principais desfechos observados.

Autor (es)	Base de Dados	Tipo de Estudo	Principais Desfechos
Ramaswamy and Govindarajan 2020	BVS	Relato de Caso	O estudo enfatiza que a maioria dos medicamentos empregados no tratamento da Miastenia Gravis (MG) deve ser mantida, mesmo em casos de infecção pelo vírus da COVID-19. Contudo, ressalta a necessidade de uma adaptação individualizada da terapêutica, levando em consideração a gravidade do paciente em relação à coexistência do coronavírus e da MG.
Rein <i>et al.</i> 2020	BVS	Relato de Caso	O estudo evidencia a associação entre o agravamento dos sintomas clínicos da miastenia e o uso dos medicamentos hidroxiquina, lopinavir e ritonavir, administrados em uma paciente miastênica. Além disso, aponta para a importância da manutenção de terapias imunossupressoras, principalmente o uso de esteroides, em pacientes miastênicos que adquirem a COVID-19.
Singh and Govindarajan 2020	BVS	Relato de Caso	O uso de medicamentos imunossupressores para tratar infecções pode intensificar crises miastênicas graves. No entanto, apesar desse risco, especialistas em MG ainda recomendam a continuidade desses recursos terapêuticos, orientando a interrupção somente em casos de manifestação de sintomas graves da COVID-19. O estudo também levanta dúvidas sobre a possibilidade de agravamento dos sintomas da COVID-19 devido ao uso de medicamentos como hidroxiquina e azitromicina.
Restivo <i>et al.</i> 2020	PubMed	Relato de Caso	A pesquisa destaca a relação entre o surgimento dos sintomas de MG e a utilização contínua de hidroxiquina. Além disso, confirma o desenvolvimento de MG após infecção pelo coronavírus, seguindo relatos existentes sobre o desenvolvimento de doenças autoimunes induzidas por infecções.
Anand <i>et al.</i> 2020	PubMed	Estudo Clínico	O estudo aponta o uso de fármacos, como cloroquina e azitromicina, como possíveis agentes agravantes, contribuindo para o agravamento da MG.
Chen <i>et al.</i> 2023	BVS	Relato de caso	O relato descreve a interação medicamentosa entre paxlovid e tacrolimus em uma paciente com miastenia gravis e infecção por SARS-CoV-2, a qual teve picos dos níveis sanguíneos de talicromus após receber paxlovid para o tratamento da COVID-19.

Fonte: Elaborada pelos autores, 2023.



4. Discussão

O consenso nos achados bibliográficos desta pesquisa aponta para um período de maior agravamento dos sintomas gerados por Miastenia Gravis (MG), nomeadamente as crises miastênicas. Contudo, não foram encontrados indícios concretos de que pacientes com MG sejam mais suscetíveis a desenvolverem sintomas graves da COVID-19 caso contraíam o vírus. Nos estudos, a hipótese de degeneração de proteínas de membrana pós-sináptica devido à utilização de determinados medicamentos é levantada.

Essas afirmações alinham-se com Ramaswamy and Govindarajan (2020), que justificam seus estudos pela presença de dois fatores principais nas crises miastênicas: imunossupressão crônica e fraqueza muscular respiratória. Os autores concluem que os medicamentos devem ser continuados mesmo após a constatação de infecção pelo novo Coronavírus, com a ressalva de que o tratamento medicamentoso deve ser individualizado, de acordo com a necessidade de cada paciente.

Essas conclusões são corroboradas por Rein et al. (2020), que apresentam a recuperação de três pacientes miastênicos após infecção pelo SARS-CoV-2. Dentre os casos, destaca-se um paciente que desenvolveu sintomas graves, com inúmeras complicações em seu quadro clínico após receber hidroxicloroquina, lopinavir e ritonavir. O estudo sugere a necessidade da manutenção de terapias imunossupressoras, especialmente o uso de esteroides, em pacientes com MG que contraírem COVID-19.

Segundo Singh and Govindarajan (2020), o uso de medicamentos imunossupressores no tratamento de infecções pode acentuar as crises miastênicas graves. Apesar disso, especialistas em MG ainda recomendam o uso desses recursos terapêuticos, sendo indicada sua interrupção apenas em situações de manifestação de sintomas graves da COVID-19. No entanto, as complicações do Coronavírus podem estar relacionadas com comorbidades e tempo de espera para devidos tratamentos, de modo que os imunossupressores não parecem ter influência direta no agravamento dos sintomas da MG (Singh and Govindarajan 2020).

Restivo et al. (2020) relatam os três primeiros casos registrados de MG após infecção pelo SARS-CoV-2. O estudo descarta a relação de surgimento dos sintomas de MG pela utilização de hidroxicloroquina, que foi utilizada em uma paciente de 71 anos durante o período de um dia. O desenvolvimento de MG após infecção pelo novo Coronavírus está em conformidade com relatos de desenvolvimento de doenças autoimunes induzidas por infecções e não de forma medicamentosa (Restivo et al. 2020).

Em última análise, diferentemente de Singh and Govindarajan (2020) e Rein et al. (2020), que apenas questionam a possibilidade de relação entre o agravamento de sintomas da COVID-19 em pacientes miastênicos com a utilização de determinados medicamentos, Anand et al. (2020) destacam que o uso de terapêuticas como cloroquina e azitromicina pode contribuir para o agravamento da MG e induzir possíveis crises.

Adicionalmente, é importante destacar a necessidade de atenção em relação a possíveis interações medicamentosas, como relatado por Chen et al. (2023). Assim, em virtude da ampla gama de medicamentos utilizados nos procedimentos terapêuticos, é possível inferir que esses eventos possam ocorrer



com mais frequência do que foi relatado na literatura pesquisada, durante o período analisado.

Portanto, a prematuridade da discussão e a ausência de estudos em material humano que possam corroborar essa investigação indicam a necessidade de mais pesquisa para validar ou descartar tal correlação.

5. Conclusão

De acordo com a revisão bibliográfica sistemática realizada, não há evidências concretas que indiquem que pacientes com MG tenham maior risco de desenvolverem sintomas graves se eventualmente forem acometidos pelo SARS-CoV-2. Os achados na literatura, evidenciados nesta revisão de literatura, são classificados como inconclusivos, destacando a necessidade de mais estudos em material humano para a compreensão dos efeitos deletérios da COVID-19 em pacientes miastênicos, além de elucidar se realmente são casos com maior potencial de evolução negativa do quadro.

Divulgação

Este artigo de revisão é inédito. Os autores e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista *Scientia Amazonia* detém os direitos autorais e possui a aprovação e permissão dos autores para a divulgação desta revisão por meio eletrônico.

6. Referências

- Abbas, Alzhraa Salah, Nicole Hardy, Sherief Ghozy, Mahmoud Dibas, Geeta Paranjape, Kirk W. Evanson, Natalie L. Reiersen, et al. 2022. "Characteristics, Treatment, and Outcomes of Myasthenia Gravis in COVID-19 Patients: A Systematic Review." *Clinical Neurology and Neurosurgery* 213 (February). <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107140>
- Anand, Pria, Michaël C. C. Slama, Michelle Kaku, Charlene Ong, Anna M. Cervantes-Arslanian, Lan Zhou, William S. David, and Amanda C. Guidon. 2020. "COVID-19 in Patients with Myasthenia Gravis." *Muscle & Nerve* 62 (2): 254–58. <https://doi.org/10.1002/MUS.26918>.
- Brandão, Simone Cristina Soares, Emmanuelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi, Júlia de Oliveira Xavier Ramos, Leila Maria Magalhães Pessoa de Melo, and Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho. 2020. "COVID-19 Grave: Entenda o Papel Da Imunidade, Do Endotélio e Da Coagulação Na Prática Clínica." *Jornal Vasculiar Brasileiro* 19 (November): 1–11. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200131>.
- Carr, Aisling S, Chris R Cardwell, Peter O McCarron, and John McConville. 2010. "A Systematic Review of Population Based Epidemiological Studies in Myasthenia Gravis." *BMC Neurology* 2010 10:1 10 (1): 1–9. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-46>.
- Chen, Y., Wan, W., Yao, X., & Guan, Y. 2023. Drug-drug interaction between paxlovid and tacrolimus in a patient with myasthenia gravis and SARS-CoV-2 infection. *Journal of neuroimmunology*. Advance online publication. 385, 578245. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2023.578245>.
- "Coronavirus Disease (COVID-19)." n.d. Accessed September 6, 2021. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.



Finsterer, Josef, and Fulvio A. Scorza. 2021. "Perspectives of Neuro-COVID: Myasthenia." *Frontiers in Neurology* 12 (February). <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2021.635747>.

Iorio, Raffaele, Valentina Damato, Paolo Emilio Alboini, and Amelia Evoli. 2014. "Efficacy and Safety of Rituximab for Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of Neurology* 262:5 262 (5): 1115–19. <https://doi.org/10.1007/S00415-014-7532-3>.

"Jornal Brasileiro de Pneumologia - Reabilitação Pulmonar Pós-COVID-19." n.d. Accessed September 6, 2021. <http://www.jornaldepneumologia.com.br/details/3500/en-US/pulmonary-rehabilitation-after-covid-19>.

Oliveira, D. S. 1986. Interação Medicamentosa: Parte 1. Caderno de Farmácia (2): 3-20.

Page, Matthew J, Joanne E McKenzie, Patrick M Bossuyt, Isabelle Boutron, Tammy C Hoffmann, Cynthia D Mulrow, Larissa Shamseer, et al. 2021. "The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews." *BMJ* 372 (March). <https://doi.org/10.1136/BMJ.N71>.

Ramaswamy, Swathi Beladakere, and Raghav Govindarajan. 2020. "COVID-19 in Refractory Myasthenia Gravis- A Case Report of Successful Outcome." *Journal of Neuromuscular Diseases* 7 (3): 361–64. <https://doi.org/10.3233/JND-200520>.

Rein, Netaniel, Nitzan Haham, Efrat Orenbuch-Harroch, Marc Romain, Zohar Argov, Adi Vaknin-Dembinsky, and Marc Gotkine. 2020. "Description of 3 Patients with Myasthenia Gravis and COVID-19." *Journal of the Neurological Sciences* 417 (October): 117053. <https://doi.org/10.1016/J.JNS.2020.117053>.

Restivo, Domenico A., Diego Centonze, Alessandro Alesina, and Rosario Marchese-Ragona. 2020. "Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection." *https://Doi.Org/10.7326/L20-0845* 173 (12): 1027–28. <https://doi.org/10.7326/L20-0845>.

Rodriguez-Morales, Alfonso J., Jaime A. Cardona-Ospina, Estefanía Gutiérrez-Ocampo, Rhui Villamizar-Peña, Yeimer Holguin-Rivera, Juan Pablo Escalera-Antezana, Lucia Elena Alvarado-Arnez, et al. 2020. "Clinical, Laboratory and Imaging Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Travel Medicine and Infectious Disease* 34 (March): 101623. <https://doi.org/10.1016/J.TMAID.2020.101623>.

Singh, Shivangi, and Raghav Govindarajan. 2020. "COVID-19 and Generalized Myasthenia Gravis Exacerbation: A Case Report." *Clinical Neurology and Neurosurgery* 196 (September): 106045. <https://doi.org/10.1016/J.CLINEURO.2020.106045>.