



O IMPACTO DAS VACINAS DE RNA MENSAGEIRO PARA COVID-19 EM PACIENTES COM MIASTENIA GRAVE

ADRIELLY LUIZA LIMA MARCELINO; CAROLINA GALLINEA; JULIANA MARTINI DA SILVA RODRIGUES; LEONARDO RICHIA DA COSTA JOLY

RESUMO

A revisão sistemática realizada teve como objetivo principal avaliar a segurança das vacinas de RNA mensageiro da COVID-19 em pacientes com Miastenia Gravis. Foram encontrados um total de 32 resultados possíveis, dos quais 13 foram excluídos por não serem pertinentes ao objetivo da revisão. Após a leitura integral dos 19 artigos restantes, 11 textos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Os resultados indicam que a vacinação pode reduzir a proporção de COVID-19 sintomático e prevenir a evolução para quadros clínicos graves em pacientes com Miastenia Gravis. Estudos anteriores também apontam para a segurança e eficácia da vacinação nesse grupo populacional, destacando a importância da avaliação individualizada e do monitoramento pós-vacinação. É recomendado que pacientes com Miastenia Grave estável e em tratamento estável nos últimos 6 meses recebam a vacinação. Pacientes com sintomas bulbares graves e crise miastênica podem ser indicados para adiar a vacina de COVID-19, com monitoramento dos sintomas por 7 dias após a vacinação. Estudos de larga escala são necessários para confirmar os dados de segurança da vacina em pacientes com Miastenia Grave. Em suma, a revisão sistemática contribui significativamente para aprimorar as estratégias de vacinação em pacientes com Miastenia Grave, ressaltando a importância da segurança e eficácia das vacinas de RNA mensageiro da COVID-19 nesse contexto. No entanto, as limitações do estudo incluem o tamanho limitado das amostras, devido à escassez de estudos dedicados exclusivamente à vacinação em pacientes com Miastenia Grave. Portanto, há uma necessidade de pesquisas adicionais para aprofundar o conhecimento sobre a vacinação nesse grupo de pacientes.

Palavras-chave: Miastenia Gravis; SARS-CoV-2; vacinação; segurança; efeitos adversos.

1 INTRODUÇÃO

A miastenia gravis (MG) é uma doença autoimune em que indivíduos portadores possuem anticorpos contra os receptores de acetilcolina (AChR) ou em alguns casos autoanticorpos direcionados à quinase específica do músculo (MuSK), de junções neuromusculares (Dresser, L. *et al.*, 2021). Os sintomas de pacientes com MG são distintos pois trata-se de uma resposta autoimune do indivíduo, mas em sua maioria incluem fraqueza e fadiga muscular que pioram com exercícios e ao longo do dia, apresentando sintomas inicialmente oculares, como a ptose palpebral (Hehier, M.

K. *et al.*, 2018). Em grande parte dos casos de MG um fator predisponente não pode ser identificado, porém sabe-se que infecções (principalmente do trato respiratório superior), estresse, trauma e distúrbios metabólicos e alguns medicamentos podem ser fatores de início ou exacerbação da doença autoimune (Hehier, M. K. *et al.*, 2018).

Com início em dezembro de 2019, surgiu em Wuhan, uma província na China, novas apresentações clínicas correlatas à pneumonia viral, com um novo agente até então desconhecido (Huang C, *et al.*, 2020). Com o sequenciamento genético e estudos

laboratoriais, foi observado o surgimento de um novo vírus da família *Coronaviridae*, o SARS-CoV-2, que ocasionou a pandemia de COVID-19, com duração até meados de maio de 2023, de acordo com a Organização Mundial de Saúde. Por se tratar de uma infecção viral, o COVID-19 exige muito da resposta imune do hospedeiro contra o vírus, o qual causa danos patológicos importante em diversos infectados, levando a alteração na regulação de resposta imune e comprometimento funcional de múltiplos sistemas orgânicos (Wang D, *et al.*, 2020). Com a extrema necessidade de desenvolvimento de mecanismos que barrassem o avanço do Novo Coronavírus, houve um esforço conjunto de forças governamentais e científicas para o desenvolvimento de uma vacina, para combater os efeitos do Sars-Cov-2 na população (Li, L. *et al.*, 2021).

Com isso, essa revisão sistemática tem por objetivo principal avaliar a segurança de vacinas de RNA mensageiro da COVID para pacientes com quadro de MG.

2 METODOLOGIA

A condução dessa revisão literária está de acordo com os padrões da Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). A questão do artigo “Qual é a segurança da vacina de RNA mensageiro (mRNA) para COVID-19 em pacientes com miastenia gravis?” foi elaborada por meio do acrônimo PICO, no qual P - População, I - Interesse e Co – Contexto.

2.1 Pesquisa

Foi feita a pesquisa em duas bases de dados, o PubMed e o SciELO, no dia 12 de março de 2024, usando a combinação de palavras-chave com o operador booleano AND: ((mRNA vaccine) AND (COVID)) AND (Myasthenia gravis).

2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Para ser inclusos, todos os estudos deveriam atender os nossos critérios de elegibilidade. Os critérios de inclusão foram os seguintes: (1) relevância ao tópico estudo, após leitura de título e resumo e (2) estar escrito em inglês.

Os critérios de exclusão são: (1) artigos que não estejam disponíveis integralmente nas bases de dados pesquisadas; (2) artigos que foram escritos em outras línguas que não seja o inglês; (3) artigos que não possuíam qualquer relação com os objetivos desse estudo e (4) artigos duplicados. Nós não consideramos elegíveis os textos em que o paciente foi diagnosticado com MG após a vacinação com vacina de RNA mensageiro para a COVID.

3 RESULTADOS

A partir da pesquisa nas bases de dados, um total de 32 resultados possíveis foram encontrados. Após a leitura dos títulos e resumos, 13 artigos foram removidos por não serem pertinentes ao objetivo dessa revisão sistemática, por não estarem escritos em inglês ou por não estarem disponíveis integralmente nas bases de dados pesquisadas., ficando um total de 19 artigos para serem lidos integralmente. Após a leitura integral desses 19 artigos, 11 textos foram excluídos por não serem pertinentes ao objetivo dessa revisão sistemática.

Figura 1 - Fluxograma

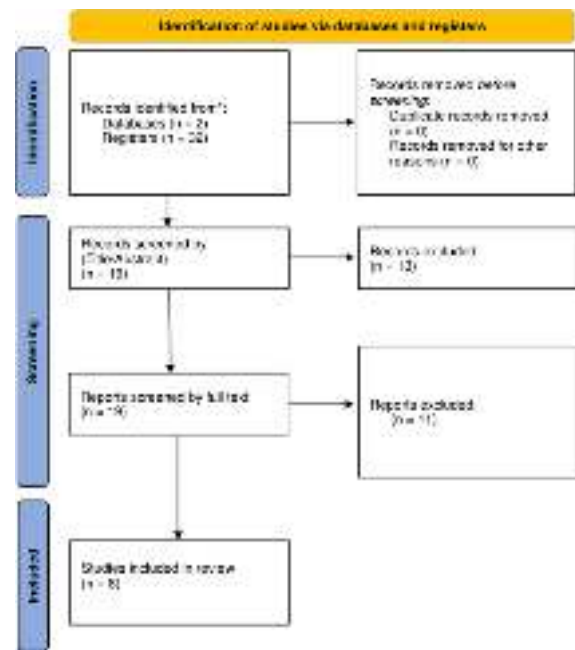


Tabela 1 – Classificação geral dos pacientes

	1	2	3	4	5	6	7	8	TOTAL
Pacientes	215	91	349	126	100	56	7	104	1048
Vacinados	150	91	349	126	98	55	7	104	980
Com MG	215	91	349	26	100	56	5	104	946
Idade	Média= 57	Acima de 18	20- 91	21-89	Média= 55	23- 81	SD	SD	

1 - Legenda: Números na primeira linha referentes aos respectivos estudos: 1 - Doron et al. (2002), 2 - Gamez et al. (2022), 3 - Ishizuchi et al. (2022), 4 - Giugliano et al. (2022), 5 - Leiva et al. (2022), 6 - Lotan et al. (2022). SD – Sem dados.

Tabela 2 – Efeitos colaterais

	1	2	3	4	5	6	7	8	TOTAL
Febre	0	8	SD	10	12	4	0	19	53
Dor de cabeça	0	15	SD	8	3	12	0	7	45
Fadiga	2	21	SD	28	8	19	0	0	78
Calafrios	0	2	SD	14	11	5	0	0	32
Mialgia	0	4	SD	21	11	SD	SD	SD	36
Artralgia	0	SD	SD	9	SD	2	0	1	12
Diarreia	0	0	SD	2	SD	SD	SD	SD	2
Dor abdominal	0	2	SD	SD	4	4	0	0	10
Dor na região aplicada	5	64	SD	SD	4	20	0	51	144
Diplopia	0	2	SD	SD	SD	1	0	3	6
Sintomas de gripe	7	2	SD	SD	11	0	0	10	30

Vômito	0	SD	SD	2	SD	SD	SD	SD	2
Letargia	0	4	SD	SD	SD	SD	SD	SD	4
Rash cutâneo	0	SD	SD	SD	2	0	0	3	5
Tontura	0	SD	SD	SD	SD	4	0	0	4
Ptose	0	SD	SD	SD	SD	1	0	1	2
Dispnéia	0	SD	SD	SD	SD	4	0	0	4
Fraqueza muscular	0	SD	SD	SD	SD	7	0	4	11
Dificuldade de marcha	0	SD	SD	SD	SD	5	0	0	5
Astenia	0	SD	SD	SD	SD	0	0	15	15
Sintomas bulbares	0	SD	SD	SD	SD	0	0	2	2

2 - *Legenda: Números na primeira linha referentes aos respectivos estudos: 1 - Doron et al. (2002), 2 - Gamez et al. (2022), 3 - Ishizuchi et al. (2022), 4 - Giugliano et al. (2022), 5 - Leiva et al. (2022), 6 - Lotan et al. (2022). SD – Sem dados.*

No estudo 3, apenas 3 pacientes apresentaram sintomas moderados a graves de MG. Diante das tabelas acima, é possível observar que 90% dos pacientes possuem MG e 93,5% receberam a vacina. Em relação aos efeitos colaterais, visualizamos que os principais sintomas encontrados foram: dor na região aplicada (14,6%), fadiga (7,9%), febre (5,4%), dor de cabeça (4,5%), mialgia (3,6%), calafrios (3,2%) sintomas de gripe (3%).

Em todos os artigos selecionados, foram relatados baixos índices de intercorrências em relação à vacinação de mRNA em pacientes com miastenia gravis. Dois estudos (Doron *et al.*, 2022; Damato *et al.*, 2023) concluíram que não apenas a vacina é segura, mas também previne COVID-19 grave, o qual gera um grande perigo aos pacientes com a doença. Josep Gamez *et al.* (2022) ainda afirma que a vacinação é recomendada para pacientes com a doença estável com base na classificação MGFA e que estão com a medicação estável nos últimos 6 meses. Ademais, é necessário relatar que as poucas exacerbações de sintomas da MG são observadas majoritariamente em jovens já possuidores de doenças, com seus devidos *status* de anticorpos e com seu marco de início da doença (Ishizuchi *et al.*, 2022). Além disso, ele ainda conta que pacientes com MG possuidores de sintomas bulbares graves e crise miastênica são indicados para adiar a vacina de COVID-19, e deve-se sempre monitorar os sintomas por 7 dias após a vacinação antes de iniciar o tratamento. Lotan *et al.* (2022) ainda afirma que a pequena taxa de efeitos colaterais imediatos pode ser reduzida em pacientes com tratamento por imunoterapia. Por fim, estes autores indicam que ainda são necessários estudos de larga escala para confirmar os dados de segurança da vacina.

4 DISCUSSÃO

Em novembro de 2021, mais de vinte vacinas foram aprovadas em diferentes localidades do mundo, incluindo vacinas de RNA mensageiro e vacinas de vetores adenovirais (MOHAMED *et al.*, 2021). No entanto, uma grande preocupação de cientistas e médicos pelo mundo foram as possíveis complicações neurológicas causadas pela vacina (GARG; PALIWAL, 2022).

De acordo com Graña *et al.* (2022), as vacinas, comparadas à placebo, reduzem a proporção de COVID-19 sintomático e a probabilidade da doença se tornar um quadro clínico grave. Além disso, infecções virais, assim como a do COVID-19, já são bem relatadas que podem exacerbar a MG (GALASSI; MARCHIONI, 2021). Assim, a vacinação pode atuar protegendo contra as possíveis complicações do COVID-19 assim como uma possível protetora de infecções virais para pacientes com miastenia gravis.

No estudo clínico de Polack *et al.* (2020) com vacinas BNT162b2, entre a população

geral, os efeitos adversos mais comuns foram dores no local da injeção, fadiga e cefaleia. Em nossa revisão sistemática, foi visto que os pacientes com MG apresentavam efeitos adversos semelhante à população geral.

Uma das principais formas de tratamento para a miastenia gravis envolve o uso de medicamentos como azatioprina, que são imunossupressores (SIEB, 2014). No entanto, pacientes que tenham um sistema imune saudável, como pacientes mais jovens, apresentam uma resposta imune mais robusta, assim sendo, apresentando mais efeitos adversos para as vacinas (MAHMOOD *et al.*, 2022). Portanto, como uma grande parte dos pacientes com miastenia gravis utilizam terapia imunológica que suprime o sistema imune, então esses pacientes têm menores probabilidades de apresentar efeitos adversos após a vacinação.

5 CONCLUSÃO

Diante dos resultados apresentados e das considerações críticas sobre o estudo, se torna evidente que os estudos analisados nessa revisão sistemática oferecem evidências encorajadoras de que a vacinação tanto com mRNA-1273 e BNT162b2 em pacientes com miastenia gravis é segura e eficaz, com baixos índices de intercorrências e efeitos colaterais. Os resultados indicam que a vacinação pode reduzir a proporção de COVID-19 sintomático e prevenir a evolução para quadros clínicos graves, representando uma medida importante de proteção para os pacientes com essa condição.

Apesar dos resultados promissores, é crucial reconhecer as limitações do estudo, como o tamanho limitado de amostras, que é consequência da escassez de estudos dedicados exclusivamente à vacinação em pacientes com MG. Isso destaca a necessidade de pesquisas adicionais para aprofundar o conhecimento sobre a vacinação desse recorte populacional.

Enfim, essa revisão sistemática não apenas se alinha com estudos anteriores sobre a segurança e eficácia da vacinação nesses pacientes, mas também oferece implicações práticas para a tomada de decisões clínicas. Ao destacarmos a necessidade de avaliação individualizada e monitoramento pós-vacinação, nossa revisão contribui significativamente para aprimorar estratégias de vacinação desses pacientes.

REFERÊNCIAS

DAMATO, V. et al. Immunological response after SARS-CoV-2 infection and mRNA vaccines in patients with myasthenia gravis treated with Rituximab. **Neuromuscular Disorders**, v. 33, n. 3, p. 288–294. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9922162/>. Acesso em: 15 mar. 2024.

DORON, A. et al. BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine three-dose safety and risk of COVID-19 in patients with myasthenia gravis during the alpha, delta, and omicron waves. **Journal of Neurology**, v. 269, n. 1, p. 6193–6201. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-022-11303-8>. Acesso em: 15 mar. 2024.

DRESSER, L. *et al.* Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 11, p. 2235, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm10112235>. Acesso em 22 mar. 2024.

FARINA, A. et al. Safety and tolerability of SARS-Cov-2 vaccination in patients with myasthenia gravis: A multicenter experience. **European Journal of Neurology**, v. 29, n. 8, p. 2505–2510. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9111609/pdf/ENE-29-2505>. Acesso em: 15 mar. 2024.

GALASSI, G.; MARCHIONI, A. Myasthenia gravis at the crossroad of COVID-19: focus on immunological and respiratory interplay. **Acta Neurologica Belgica**, v. 121, n. 3, p. 633-642, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8018746/>. Acesso em: 20 mar. 2024.

GAMEZ, Josep; GAMEZ, Alejandro; CARMONA, Francesc. Safety of mRNA COVID- 19 vaccines in patients with well-controlled myasthenia gravis. **Muscle & Nerve**, v. 66, n. 5 p. 612-617, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.27703>. Acesso em: 15 mar. 2024.

GARG, R. K.; PALIWAL; V. K. Spectrum of neurological complications following COVID-19 vaccination. **Neurological Sciences**, v. 43, n. 1, p. 3-40, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8557950/>. Acesso em: 20 mar. 2024.

GIUGLIANO, F. et al. SARS-CoV-2 vaccine in patients with thymic epithelial tumours with and without active or pre-existing autoimmune disorders: Brief report of a TYME network safety analysis. **European Journal of Cancer**, v. 166, n. 1, p. 202–207, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8872961/>. Acesso em: 15 mar. 2024.

GRAÑA, C. et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9726273/>. Acesso em: 20 mar. 2024.

HEHIR, Michael K.; SILVESTRI, Nicholas J. Generalized myasthenia gravis: classification, clinical presentation, natural history, and epidemiology. **Neurologic clinics**, v. 36, n. 2, p. 253-260, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.002>. Acesso em: 20 mar. 2024.

HUANG, Chaolin et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5). Acesso em: 19 de mar. de 2024.

ISHIZUCHI, K. et al. Flare of myasthenia gravis induced by COVID-19 vaccines. **Journal of the Neurological Sciences**, v 436, n. 1, 2022. Disponível em: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(22\)00087-9/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(22)00087-9/fulltext). Acesso em: 15 mar. 2024.

LEIVA, D.R. et al. Immune Response and Safety of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Patients with Myasthenia Gravis. **Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation**, v. 9, n. 4, 2022. Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/NXI.0000000000200002>. Acesso em: 16 mar. 2024.

LI, Lifeng et al. SARS-CoV-2 vaccine candidates in rapid development. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 17, n. 3, p. 644-653, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1804777>. Acesso em: 19 de mar. de 2024.

LOTAN, I. et al. Early safety and tolerability profile of the BNT162b2 COVID-19 vaccine in myasthenia gravis. **Neuromuscular Disorders**, v. 32, n. 3, p. 230–235, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8817458/>.

Acesso em: 15 mar. 2024.

MAHMOOD, A. et al. Acute Adverse Effects of Vaccines Against SARS-COV-2. **Cureus**, v. 14, n. 7, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9418632/>. Acesso em: 21 mar. 2024.

MOHAMED, K. et al. COVID-19 vaccinations: The unknowns, challenges, and hopes. **Journal of Medical Virology**, v. 94, n. 4, p. 1336-1349, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9015467>. Acesso em: 20 mar. 2024.

POLACK, F. P. et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. **The New England Journal of Medicine**, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7745181/>. Acesso em: 21 mar. 2024.

SIEB, J. P. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clinical & Experimental Immunology*, v. 175, n. 3, p. 408-418, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3927901/>. Acesso em: 21 mar. 2024.

WANG, Dawei et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. **jama**, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2761044>. Acesso em: 22 mar. 2024.