

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS
CURSO CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – MODALIDADE A DISTÂNCIA

Camila Francisco Polucenio

Eficácia do Eculizumab aos portadores de Miastenia Gravis refratária:
Uma revisão sistemática

Araranguá
2021

Camila Francisco Polucenio

Eficácia do Eculizumab aos portadores de Miastenia Gravis refratária:
Uma revisão sistemática

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Ciências Biológicas do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Andreoli Miyake

Araranguá

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Polucenio, Camila Francisco

Eficácia do Eculizumab aos portadores de Miastenia Gravis refratária : Uma revisão sistemática / Camila Francisco Polucenio ; orientador, Juliano Andreoli Miyake, 2021.

46 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Graduação em Ciências Biológicas, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Ciências Biológicas. 2. Miastenia Gravis. 3. Eculizumab. 4. Revisão Sistemática. I. Andreoli Miyake, Juliano. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Ciências Biológicas. III. Título.

Camila Francisco Polucenio

Eficácia do Eculizumab aos portadores de Miastenia Gravis refratária:
Uma revisão sistemática

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “Licenciado em Ciências Biológicas” e aprovado em sua forma final pelo Curso Ciências Biológicas

Local, 22 de novembro de 2021.

Prof. Dr. Viviane Mara Woehl
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Juliano Andreoli Miyake
Orientador
UFSC

Profa. Dra. Carolina Amália Barcellos Silva
Avaliadora
UFSC

Profa. Dra. Daniela Cristina de Toni
Avaliadora
UFSC

Dedico este projeto aos cientistas pela dedicação em realizar estudos que são primordiais, visando a qualidade de vida para os portadores de doenças crônicas, como a Miastenia Gravis.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Pedro Moises Polucenio e Custodia Francisco Polucenio pelo apoio que me deram durante toda a minha vida.

Ao meu orientador Prof. Dr. Juliano Andreoli Miyake, por sempre estar presente, por suas correções e seus incentivos.

Aos meus amigos do curso de graduação que compartilharam dos inúmeros desafios que enfrentamos, pelas trocas de ideias e ajuda mútua.

À Universidade Federal de Santa Catarina e a cada membro do corpo docente, a direção e a administração dessa instituição de ensino.

Aos professores que fizeram parte desde a minha Educação básica até o Ensino superior e todos aqueles que lutam diariamente para transformar o mundo através da educação.

“Que os nossos esforços desafiem as impossibilidades. Lembrai-vos de que as grandes proezas da história foram conquistadas do que parecia impossível”.
(Charles Chaplin)

RESUMO

A Miastenia Gravis (MG) é uma doença autoimune, onde o próprio corpo produz anticorpos que agem contra receptores de acetilcolina (ACh). Seu principal sintoma é a fraqueza e a fadiga muscular, ambas apresentadas de formas flutuantes. Uma gama de tratamentos sintomáticos e imunossupressores estão atualmente disponíveis para pacientes com MG com resultados variáveis. No entanto, a maioria dos tratamentos imunossupressores é caracterizada por início de ação retardado e, em alguns casos, não são suficientes para induzir a remissão estável da doença. O Eculizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga com alta afinidade proteína C5 do sistema complemento. Estudos recentes forneceram evidências de que o Eculizumab pode ser um tratamento eficaz para pacientes com miastenia refratária à terapia padrão utilizada. Esse trabalho tem como objetivo verificar eficácia do medicamento Eculizumab para o tratamento de exacerbações agudas em caso de Miastenia Gravis generalizada refrataria, através de uma revisão sistemática de estudos clínicos que utilizaram esse fármaco. Um total de 141 artigos foi identificado, dos quais três ensaios clínicos foram selecionados para análise qualitativa. A eficácia do Eculizumab avaliada nos estudos ainda necessita de complementação e comprovação, mas mostram que existem evidências de melhora na sintomatologia da Miastenia Gravis.

Palavras-chave: Miastenia Gravis. Eculizumab. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Myasthenia Gravis (MG) is an autoimmune disease, that patient produces antibodies against acetylcholine (ACh) receptors. Its main symptoms are muscle weakness and fatigue, both presented in fluctuating forms. A range of symptomatic and immunosuppressive treatments is currently available for MG patients with variable outcomes. However, most immunosuppressive treatments characterized by a delayed onset of action, in some patients, are not sufficient to induce stable disease remission. Eculizumab is a humanized monoclonal antibody that binds with high affinity to the C5 protein of the complement system. Recent studies have provided evidence that Eculizumab may be an effective treatment for patients with myasthenia refractory to the standard therapy used. This study aims to verify the efficacy of the Eculizumab for the treatment of acute exacerbations in cases of refractory generalized MG, through a systematic review of clinical studies that used this drug. Three out of 141 articles found in the database were selected for qualitative analysis. Although the efficacy of Eculizumab evaluated in the studies still needs to be complemented and confirmed, the studies have shown there is evidence of improvement in the symptoms of myasthenia gravis.

Key-words: Myasthenia Gravis. Eculizumab. Systematic Review

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura da JNM normal e com MG.....	16
Figura 2 - A ativação do complemento e o mecanismo de ação do Eculizumab.....	21
Figura 3 - Fluxograma	28
Figura 4 - Teste quantitativo para MG (OLIVEIRA et al., 2017)	29
Figura 5 - Avaliação de risco de viés.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da MG conforme Osseman e Genkins (1971).....	18
Tabela 2 - Método de Pesquisa.....	26
Tabela 3 - Dados demográficos de estudos selecionados para esta revisão.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh – Acetilcolina

AChR – Receptor de acetilcolina

AChE - Acetilcolinesterase

IVIG –Imunoglobulina humana intravenosa

JNM – Junção neuromuscular

MG – Miastenia Gravis

MG-ADL – Miastenia Gravis - Atividades da vida diária

QMG – Miastenia Gravis quantitativa

MGQOL15 – Questionário de Qualidade de Vida Específico para Miastenia Gravis

MGFA – Classificação Clínica da Fundação Americana de Miastenia Gravis

PPM - Potencial de placa motora.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	MIASTENIA GRAVIS.....	15
1.1.1	Fisiopatologia	15
1.1.2	Diagnóstico	18
1.1.3	Tratamento	19
1.2	ECULIZUMAB	21
2	OBJETIVOS	24
2.1	OBJETIVO GERAL.....	24
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	24
3	MATERIAIS E MÉTODOS	25
3.1	FONTE DE PESQUISA	25
3.2	CRITÉRIO DE INCLUSÃO	27
3.3	CRITÉRIO DE EXCLUSÃO	27
4	RESULTADOS	28
4.1	EXTRAÇÃO DE DADOS	28
4.2	RISCO DE VIÉS	34
4.3	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	35
5	CONCLUSÃO	37
	REFERÊNCIAS	38
	APÊNDICE–Risco de Viés Artigo I	41
	APÊNDICE –Risco de Viés Artigo II	43
	APÊNDICE – Risco de ViésArtigo III	45

1 INTRODUÇÃO

1.1 MIASTENIA GRAVIS

A Miastenia Gravis (MG) é uma doença neuromuscular autoimune, no qual o corpo produz anticorpos que agem contra receptores de acetilcolina (ACh). Esses receptores encontram-se principalmente na junção neuromuscular, sendo assim, a MG causa uma redução na resposta motora e conseqüentemente fadiga e fraqueza muscular nos portadores dessa doença. Os sintomas envolvem a musculatura estriada esquelética, sendo mais frequentes: fadiga extrema, fraqueza muscular, falta de ar, voz anasalada, dificuldade para mastigar e engolir, pálpebras caídas (ptose palpebral), visão dupla (diplopia). Os sintomas são apresentados de forma flutuante, ou seja, o indivíduo geralmente acorda com energia e no decorrer do dia o portador tem sua condição física prejudicada (CASTRO, 2020).

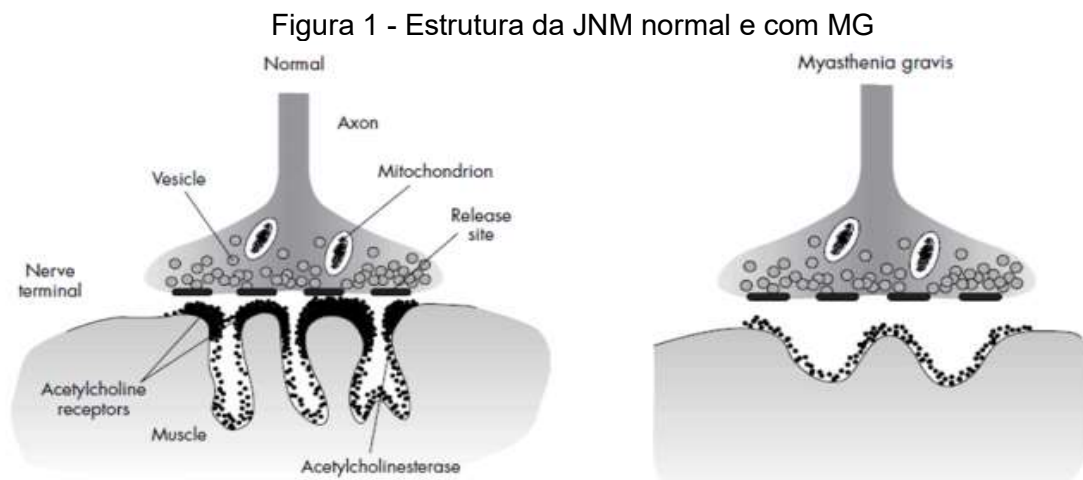
1.1.1 Fisiopatologia

Para que o corpo possa executar a contração muscular, faz-se necessária a comunicação do sistema nervoso com o músculo estriado esquelético, através de sinapses na junção neuromuscular. Em um indivíduo normal temos de um lado, como terminal pré-sináptico o neurônio e, como terminal pós-sináptico, a fibra muscular. A primeira característica importante é que por ser uma sinapse do tipo química o neurônio irá passar a sua informação para o músculo através de neurotransmissores, entre eles destacamos a acetilcolina (AMATO; SALAJEGHEH, 2019).

O potencial de ação gerado na célula nervosa causada pela inversão da polaridade na membrana plasmática percorre o axônio até chegar no terminal pré-sináptico (região do telodendro). Nessa região o influxo de sódio (Na^+) leva a abertura dos canais de cálcio (Ca^{++}) dependente de voltagem que irão se abrir causando a entrada do íon cálcio no citoplasma do neurônio. O Ca^{++} promove a liberação (exocitose) de vesículas que contém os neurotransmissores, neste caso a acetilcolina, liberando-a na fenda sináptica. A acetilcolina atua nos receptores da membrana pós-sináptica, nesse caso, uma célula muscular estriada esquelética. A ligação da acetilcolina com seu receptor causa a abertura dos canais de sódio, permitindo o

influxo desse íon na célula muscular. Como consequência dessa despolarização, o Ca^{++} retido no retículo endoplasmático liso é liberado no citoplasma da célula muscular. O Ca^{++} se liga a proteína troponina que associada a tropomiosina, libera o sítio de ligação do filamento de actina, que se liga à cabeça da miosina (essas últimas proteínas, caracterizadas como proteínas contrateis). Como consequência dessa ligação e com a quebra do ATP em ADP+ fosfato, ocorre a sobreposição dos filamentos de actina e miosina e conseqüentemente a contração da célula muscular. A despolarização da membrana plasmática da célula muscular gera o que chamamos de potencial de placa motora (PPM) que tem como resultado a contração muscular, o que permite o indivíduo realizar diversos tipos de movimentos (Niks et al.;2010).

Segundo Thanvi e Lo (2004) a MG afeta a junção neuromuscular a nível pós-sináptico. As principais alterações anatômicas da Junção Neuromuscular (JNM) na MG são: (i) redução do número de receptores de acetilcolina (AChR), levando à diminuição do comprimento da membrana pós-sináptica; (ii) Diminuição do comprimento das pregas sinápticas, devido à destruição das expansões terminais; (iii) Alargamento das fendas sinápticas causado pela diminuição do comprimento das pregas (Figura 1).



À esquerda, esquema da JNM normal. À direita, esquema da JNM na MG: fenda sináptica alargada, redução do número de AChR e simplificação da membrana pós-sináptica. (THANVI; LO, 2004)

Na Miastenia Gravis, como o número de AChR encontra-se reduzido, a quantidade de AChR apto a ligar-se ao neurotransmissor será menor, o que resulta em um PPM de menor amplitude. Este efeito, em conjunto com a diminuição das

dobras sinápticas e dos canais de sódio dependentes de voltagem da JNM leva à redução do fator de segurança (THANVI; LO, 2004). O fator de segurança é quando, em um adulto normal há uma alta transmissão na junção neuromuscular para a geração do potencial de ação na célula muscular (KAULING et al., 2011). Essa redução do fator de segurança associada ao fenômeno de esgotamento sináptico nas estimulações repetitivas leva à redução progressiva da amplitude do PPM, até que a transmissão neuromuscular é comprometida, surgindo à fraqueza miastênica, caracterizada por cansaço sob esforços (HUGHES et al., 2006).

Uma das principais características da Miastenia Gravis é o quadro de fadiga muscular, que limita determinados grupamentos musculares, sendo eles (CASTRO, 2020):

Músculos dos olhos:

- Pálpebras caídas
- Visão dupla
- Estrabismo

Músculos do rosto e pescoço:

- Fala anasalada
- Falta de ar
- Dificuldade para engolir
- Engasgos
- Dificuldade de sorrir
- Cabeça caída
- Músculo dos membros

Músculos dos membros:

- Fraqueza dos músculos dos braços
- Fraqueza dos músculos das pernas.

As diretrizes do Ministério da Saúde utilizam os critérios de Osserman e Genkins (1971) para classificar a MG. Os pacientes com MG podem ser classificados em quatro grupos levando em consideração o padrão de fraqueza. Na Tabela 1 estão indicados os grupos e as respectivas prevalências.

Tabela 1 - Classificação da MG conforme Osserman e Genkins (1971)

GRUPO	SINAIS
Grupo I: Ocular	Ptose, diplopia.
Grupo II: Generalizada leve	Acometimento ocular e de extremidades, com a forma bulbar, onde têm alterações da fala (anasalada, voz pelo nariz) proeminentes.
Grupo III: Generalizada moderado-grave	Sinais oculares ou bulbares, acometimento variável da musculatura apendicular, sem crises.
Grupo IV: Aguda fulminante	Sinais generalizados com acometimento bulbar proeminente, com crises.
Grupo V: Grave de instalação tardia	Generalizada, sinais bulbares proeminentes, com crises.

1.1.2 Diagnóstico

O diagnóstico da Miastenia Gravis é feito primariamente através da história clínica do paciente. Se o indivíduo inicia o dia sem fraqueza muscular e termina o dia com fraqueza severa, as pálpebras rebaixadas, fadiga e respiração ofegante que, melhora com repouso, pode-se suspeitar de Miastenia Gravis. Complementa-se o diagnóstico através de exames laboratoriais e neurofisiológico (eletroneuromiografia) (CASTRO, 2019).

Além da Anamnese, o profissional realiza uma investigação clínica para identificar se o indivíduo apresenta anormalidades oculares, anormalidades de musculatura bulbar e facial, fraqueza muscular dos membros e anormalidades respiratórias. Estão disponíveis para auxiliar o diagnóstico de MG também os exames:

- Exames laboratoriais de sangue;
- Tomografia computadorizada;
- Teste do gelo;
- Eletromiografia convencional;
- Eletromiografia fibra única;

Os exames laboratoriais de sangue com dosagem de anticorpos contra o receptor de acetilcolina visam identificar a presença de evento inflamatório por meio dos anticorpos contra os receptores musculares (por exemplo, anticorpo para o

receptor de acetilcolina) (BRASIL, 2015). Como auxílio no diagnóstico, a tomografia computadorizada, pode ser uma ferramenta importante para a identificação de uma possível anormalidade anatômica ou tumoral (ex. Timoma). O teste de gelo consiste em resfriar uma região que visa aumentar a quantidade de acetilcolina local. No caso de um portador de MG que apresenta um quadro de ptose, é colocado gelo sobre a pálpebra fechada, e como consequência do aumento de acetilcolina local provocado pelo resfriamento, o paciente apresenta uma abertura maior do olho, temporariamente. (CASTRO, 2020).

Segundo Castro (2019) a eletromiografia convencional é uma técnica que avalia o nervo. Essa técnica pode trazer resultados quando o paciente está muito sintomático, enquanto nos pacientes com leve fadiga muscular o resultado pode ser normal em quase 50% dos casos. Neste caso é necessário aumentar a precisão da investigação utilizando a eletroneuromiografia de fibra única. A eletroneuromiografia é um exame no qual uma agulha é inserida precisamente na região (da junção neuromuscular) e é avaliado o padrão de contração de uma única fibra muscular, analisando tempo que o nervo dispara e o tempo que o músculo contrai, dessa maneira por meio de cálculos matemático, é possível documentar a disfunção da junção neuromuscular.

1.1.3 Tratamento

O brometo de piridostigmina, princípio ativo do medicamento Mestinon, é um eficaz inibidor da Acetilcolinesterase (AChE) que impedem a hidrólise da ACh ao nível da junção neuromuscular, prolongando a sua disponibilidade para a ligação aos AChR, aumentando a probabilidade de uma transmissão neuromuscular bem-sucedida (JUEL; MASSEY, 2005). Apesar de não influenciar a história natural do processo autoimune dirigido à JNM, os inibidores da AChE melhoram a força muscular temporariamente posicionando-se em primeira linha de escolha para o tratamento sintomático da MG (SATHASIVAM, 2011).

A Prednisolona oral é o imunossupressor frequentemente utilizado, em geral está associado à piridostigmina, no entanto, esse período de associação entre esses dois medicamentos não deve ser muito longo por causa dos efeitos colaterais provenientes do uso prolongado de corticoides, podendo levar a manifestações de

diabetes, catarata e/ou obesidade. Os efeitos colaterais causados pelo uso prolongado de corticoide são: (i) alterações hidroeletrólíticas: retenção de sódio, perda de potássio; (ii) alterações gastrintestinais: pancreatite; distensão abdominal; (iii) alterações dermatológicas: retardo na cicatrização, pele fina e frágil; (iv) alterações oftálmicas: catarata subcapsular posterior, aumento da pressão intraocular (LONGUI, 2007).

Em casos agudos da doença faz-se o uso de imunoglobulina ou a plasmaférese, este último consiste na remoção rápida de complexos imunes e outros mediadores inflamatórios do plasma, essa troca plasmática, permite a retirada de anticorpos circulantes no sangue, tendo como finalidade estabelecer o equilíbrio no sistema imune do paciente (SATHASIVAM, 2011). A imunoglobulina é um produto extraído do sangue humano, agrupado de múltiplos doadores que são cuidadosamente examinados. Ao fornecer aos pacientes de MG anticorpos normais do sangue doado, este tratamento possibilita modificar temporariamente o sistema imunológico do portador (CASTRO, 2021), seu mecanismo de ação inclui a interferência na via de sinalização dos receptores Fc das células inflamatórias, neutralizando o complemento ativado (SATHASIVAM, 2011).

Ao contrário da maioria das opções terapêuticas da MG, a plasmaférese e a imunoglobulina intravenosa (IVIG) permite uma imunomodulação a curto-prazo, resultando numa resposta clínica drástica após 2 a 3 dias. Dado o seu rápido início de ação, estas modalidades terapêuticas estão indicadas durante agravamentos agudos da doença incluindo a crise miastênica e no período pré-operatório de doentes com MG (GILHUS et al., 2011).

Segundo Skeie et al. (2010) a timectomia é um tratamento cirúrgico que se retira o timo, órgão do sistema imunológico presente no processo de diferenciação e maturação dos linfócitos T que são responsáveis por gerenciar a nossa resposta imunológica. A timectomia está sempre indicada em pacientes com Timoma (tumor no timo), tendo como objetivo a sua ressecção cirúrgica e o tratamento da MG. A retirada do timo pode reduzir os sintomas de MG reequilibrando o sistema imunológico. Essa melhora é imprevisível, pode levar vários meses após a cirurgia para ocorrer, como pode não haver remissão da doença.

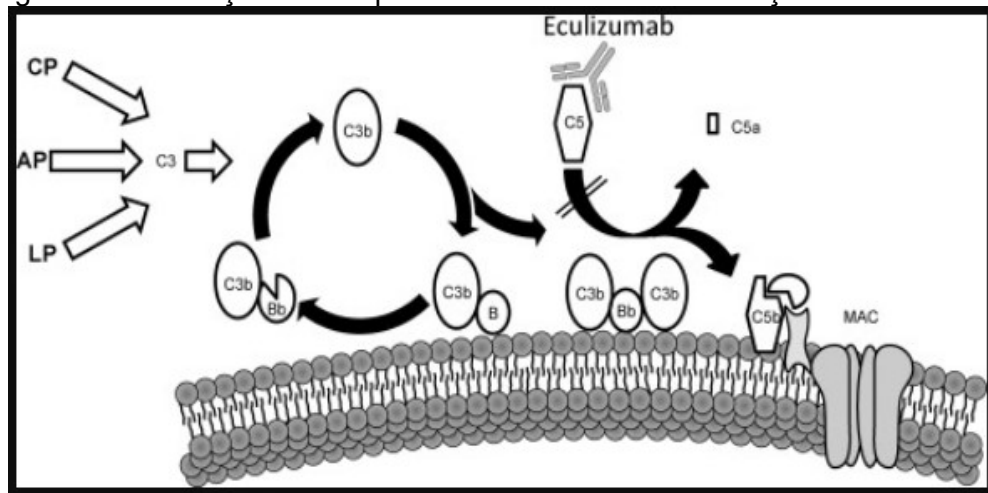
Em alguns pacientes os tratamentos convencionais não apresentam efeitos satisfatórios, devido a uma sintomatologia bastante ativa e que não responde as

estratégias mais convencionais de tratamento. Outros pacientes podem apresentar falhas nos tratamentos com pelo menos um dos medicamentos, ao longo de mais de um ano; ou estavam exigindo plasmaférese crônica ou imunoglobulina intravenosa (IVIG) para manter alguma aparência de melhora. Nesses casos os pacientes podem vir a sofrer hospitalizações, necessitando de cuidados intensivos, e são considerados com MG refratária (MUPPIDI et al., 2019).

1.2 ECULIZUMAB

O sistema complemento é o principal mediador humoral do processo inflamatório junto aos anticorpos. Está constituído por um conjunto de proteínas, tanto solúveis no plasma como expressas na membrana plasmática celular. Sua principal função é coordenar a destruição e remoção de organismos infecciosos conhecidos como patógenos ou células danificadas no corpo que precisam ser eliminadas. O sistema complemento consiste em uma cascata de proteínas, que se ativam mutuamente, por clivagem do processo de divisão de cada proteína. O sistema complemento pode ser ativado por três caminhos diferentes, a via clássica, a via alternativa e via da lectina, porém todos os três dependem da proteína complemento 3 (C3). C3 age como uma proteína chave que acaba por causar a destruição da célula (ZHANG et al., 2016).

Figura 2 - A ativação do complemento e o mecanismo de ação do Eculizumab



Fonte: (EDWIN et al., 2013)

A etapa crítica da ativação desse sistema é a clivagem de C3, que pode ser através da via clássica (IgM ou IgG), via alternativa (superfície microbiana, mucopolissacarídeos, entre outros), e a via da lectina (açúcares da parede de vírus, bactéria e fungos). Independente da via, a enzima C3 convertase cliva a proteína em C3a e C3b. Esta última se associa ao fator B formando o complexo enzimático C3bB, que é uma convertase da proteína C5. Quando C5 é clivado libera o fragmento C5a e C5b, este último se agrega a outras proteínas do sistema complemento e isso levará à ativação da via do complemento terminal com geração das moléculas efetoras; a anafilatoxina C5b e o complexo de ataque à membrana (MAC-Figura 5) (EDWIN et al., 2013). C5a tem ação quimiotática para neutrófilos, monócitos, basófilos e eosinófilos, e ação enzimática (lipoxigenase) exacerbando a resposta inflamatória (ROBBINS, 2000).

Eculizumab é um medicamento indicado no tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna, doença rara das células-tronco, caracterizada por uma anemia hemolítica. O Eculizumab é um anticorpo (IgG) monoclonal humanizado recombinante que se liga à proteína humana C5 do complemento e inibe a ativação do complemento terminal. De forma sucinta esse fármaco liga-se a proteína C5 e impede sua clivagem nas moléculas efetoras, C5a e C5b e finalmente, ao MAC, impedindo a formação de canais que rompem a membrana plasmática das células alvo, que causaria a lise e a morte celular (EDWIN et al., 2013). Embora o mecanismo exato seja desconhecido, acredita-se que o Eculizumab exerce seus efeitos terapêuticos em pacientes com MG, reduzindo a destruição da estrutura pós-sináptica. Eculizumab bloqueia a cascata do complemento ao nível de C5, mas preserva a geração de C3b, que é essencial para a depuração de complexos imunes circulantes e a fagocitose normal de patógenos bacterianos e fúngicos (ZHANG et al., 2016).

Segundo Mantegazza (2020), a primeira evidência que sugeriu envolvimento do complemento no AChR + MG foi a observação de deposição de C3 e MAC no JNM, mesmo na ausência de inflamação. Outros achados importantes a seguir foram: estrutura simplificada persistente e detritos no espaço intra-sináptico de JNM consistente com dano mediado pelo complemento, redução dos níveis de C3 e C4 com aumento dos componentes terminais do complemento no soro dos pacientes, e destruição mediada pelo complemento de cultura de miotubos provocados pelo soro de pacientes com MG. Esses achados também foram refletidos nos modelos animais

de MG, permitindo investigar mais a fundo o papel do complemento na patogênese da MG e elaborar novas estratégias terapêuticas possíveis.

Devido aos diferentes tipos de tratamento e de acordo com a resposta dos pacientes com MG, esse trabalho busca avaliar o uso do eculizumab no tratamento dos pacientes refratários, que não respondem bem aos tratamentos convencionais, e analisar se esse fármaco pode melhorar a sintomatologia da doença, melhorando a qualidade de vida desses pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como finalidade realizar uma revisão sistemática da literatura a respeito da eficácia do medicamento Eculizumab para o tratamento de exacerbações agudas em caso de Miastenia Gravis generalizada refratária.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Analisar o papel terapêutico do Eculizumab para o tratamento da MG refratária baseado em estudo clínicos randomizados.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 FONTE DE PESQUISA

Uma pesquisa abrangente da literatura foi realizada para artigos usando banco de dados online como: PubMed, Lilacs, Clinical Trials e a biblioteca Cochrane. Os seguintes termos foram usados para as pesquisas: ("Myasthenia Gravis" OR "Myasthenia Gravis, Generalized" OR "Generalized Myasthenia Gravis" OR "Muscle-Specific Receptor TyrosineKinase Myasthenia Gravis" OR "Muscle Specific Receptor TyrosineKinase Myasthenia Gravis" OR "Muscle-Specific Tyrosine Kinase Antibody Positive Myasthenia Gravis" OR "Muscle Specific Tyrosine Kinase Antibody Positive Myasthenia Gravis" OR "MuSK MG" OR "MuSK Myasthenia Gravis" OR "Myasthenia Gravis, MuSK" OR "Anti-MuSK Myasthenia Gravis" OR "AntiMuSK Myasthenia Gravis" OR "Myasthenia Gravis, Anti-MuSK") AND ("Eculizumab" OR "Alexion" OR "Soliris" OR "5G1.1" OR "H5G1.1VHC+H5G1.1VLC" OR "H5G1.1" OR "H5G11").

Pergunta para esta revisão: O uso de Eculizumab aos portadores de Miastenia Gravis refratária melhora a sua sintomatologia?

Estratégia PICO:

P = Paciente com Miastenia Graves Refrataria

I = Uso de Eculizumab

C = Placebo

O = Melhora dos sintomas

Tabela 2 - Método de Pesquisa

PICO	Palavras Chaves	Decs	Mesh	Entry Terms
P	Miastenia Gravis	Myasthenia Gravis	Myasthenia Gravis	<ul style="list-style-type: none"> •Myasthenia Gravis, Generalized •Generalized Myasthenia Gravis <ul style="list-style-type: none"> •Muscle-Specific Receptor Tyrosine Kinase Myasthenia Gravis •Muscle Specific Receptor Tyrosine Kinase Myasthenia Gravis •Muscle-Specific Tyrosine Kinase Antibody Positive Myasthenia Gravis •Muscle Specific Tyrosine Kinase Antibody Positive Myasthenia Gravis <ul style="list-style-type: none"> •MuSK MG •MuSK Myasthenia Gravis •Myasthenia Gravis, MuSK •AntiMuSK Myasthenia Gravis •AntiMuSK Myasthenia Gravis •Myasthenia Gravis, AntiMuSK
I	Eculizumab	Nenhum resultado foi encontrado	Eculizumab	<ul style="list-style-type: none"> •Alexion •Soliris •5G1.1 <ul style="list-style-type: none"> •H5G1.1VHC+H5G1.1VLC •H5G1.1 •H5G1-1 •H5G11
C	Placebo	x	x	X
O	Melhora da Sintomatologia	x	x	X

Fonte: <https://decs.bvsalud.org/>

3.2 CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Estudos incluídos

- Ensaios clínicos randomizados;
- Estudos realizados somente em humanos;
- Ensaios clínicos publicados na Língua Inglesa
- Pacientes com MG generalizada refrataria maiores de 12 anos;
- Deveriam ter falhado pelo menos 2 terapias ao longo de um ano;
- Artigos publicados entre 01 de janeiro de 2000 até 31 de março de 2021.

O diagnóstico de MG foi baseado nos três critérios a seguir:

- Fraqueza adquirida dos músculos voluntários;
- Flutuação de fatigabilidade e presença de anticorpo anti-AChR;

3.3 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Participantes

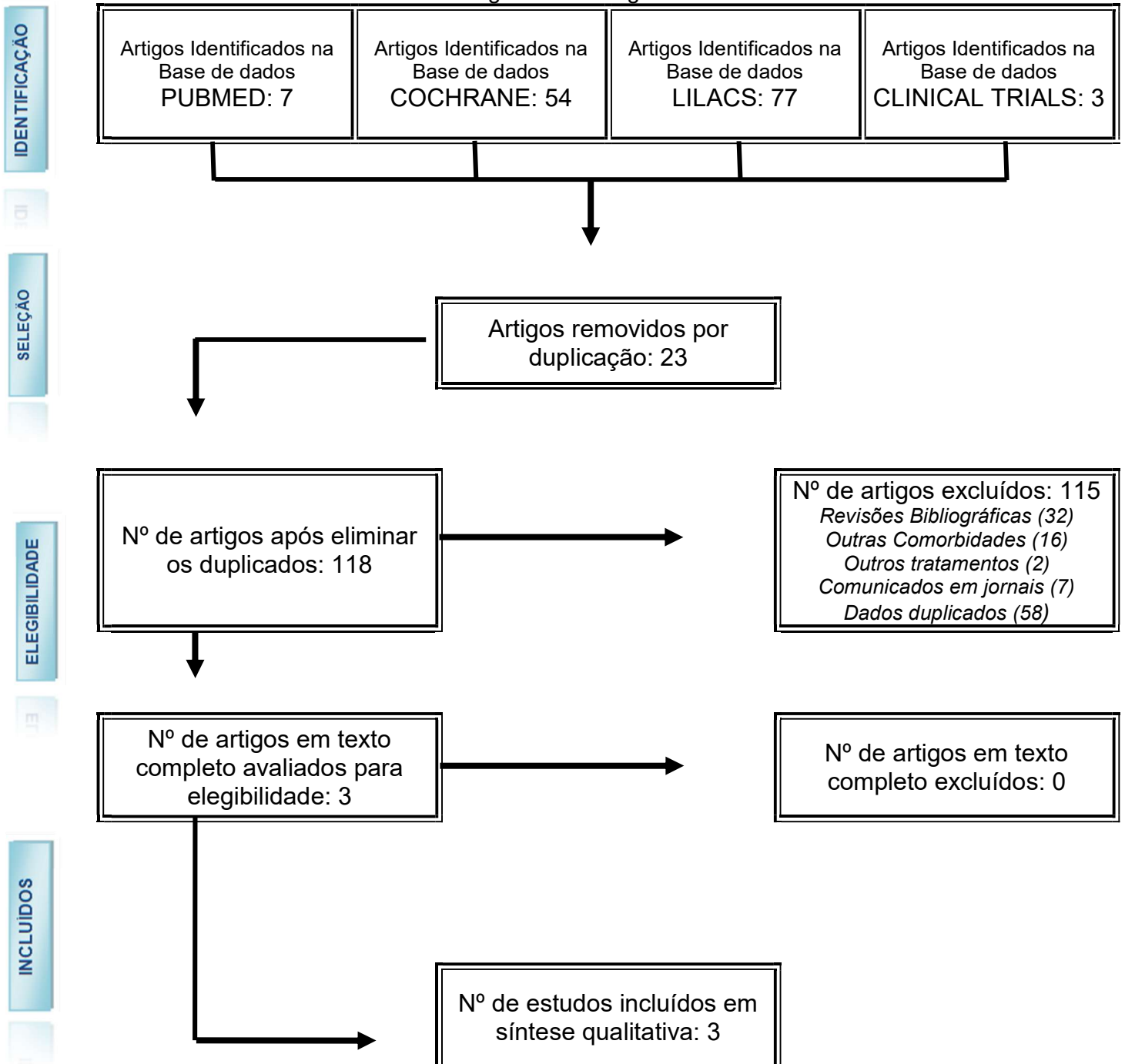
- Crianças menores de 11 anos;
- Crise miastênica (MGFA classe V);
- Ensaios com menos de cinco (5) indivíduos;
- Miastenia Gravis exclusivamente ocular (MGFA classe I)
- Pacientes com história de timectomia dentro de 12 meses do estudo;
- Pacientes com outras comorbidades;
- Relatos de Casos;
- Estudos experimentais;
- Revisão bibliográfica;
- Uso de imunoglobulina intravenosa dentro de 4 semanas;
- Uso de plasmaférese dentro de 4 semanas;
- Uso de rituximabe dentro de 6 meses;

4 RESULTADOS

4.1 EXTRAÇÃO DE DADOS

As buscas, coleta de dados e análise de conteúdo dos estudos selecionados foram realizadas utilizando os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos para a elaboração desta revisão sistemática, dessa maneira forma selecionados 3 trabalhos para realização da revisão sistemática (Figura 3).

Figura 3 - Fluxograma



Muitos estudos que avaliam melhorias no quadro sintomático da Miastenia Gravis utilizam escalas que permitam a comparação entre os grupos. Uma escala bastante utilizada é o teste quantitativo para Miastenia Gravis (QMG). Esse teste gradua os pacientes em 4 grupos, de acordo com a sintomatologia, ou o grau de dificuldade em exercer algumas atividades musculares (Tabela 3). Nos estudos selecionados o QMG foi validado e comparado a outros testes equivalentes como o MG Composite Scale (MGC) e o Myasthenia-specific Quality of Life Questionnaire (MG-QOL), para o Português do Brasil, de acordo com as diretrizes internacionais (Oliveira et al, 2017). Segundo Oliveira et al. (2017) concluiu que há correlação entre os testes QMG e MGC muito forte ($r = 0,928$; $p < 0,001$) e substancial entre QMG e MG-QOL 15 ($r = 0,737$; $p < 0,001$).

Figura 4 - Teste quantitativo para MG (OLIVEIRA et al., 2017)

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

Foram avaliados três estudos em questão. O primeiro estudo, considerado como piloto (HOWARD JR. ET AL, 2013), trata-se de ensaio clínico de fase II, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, em pacientes com Miastenia Gravis generalizada refratária, aplicado a 14 participantes, por um período máximo de 16 semanas, tendo como objetivo estudar a eficácia e segurança do inibidor terminal do complemento Eculizumab como uma terapia potencial em pacientes com MG refratária.

Os pacientes foram randomizados em dois grupos, o Placebo (PL) e o Eculizumab (EC); o grupo EC recebeu o medicamento por um período de 16 semanas, em seguida os grupos tiveram uma pausa de 5 semanas e posteriormente foram trocados, ou seja, quem recebeu o PL passou a receber o medicamento, e vice-versa por mais 16 semanas. As doses aplicadas foram distribuídas em uma (1) dose semanal por um (1) mês, e no mês seguinte a cada duas (2) semanas como dose de manutenção.

Quando comparados os grupos, o que recebeu PL com que o recebeu o EC algumas diferenças foram observadas, como o fato de que 86% dos pacientes tratados com Eculizumab tiveram redução de média de 57% na pontuação total do QMG comparado ao grupo placebo; essa redução na pontuação total do QMG foi observada já nas primeiras 3 semanas de tratamento com um tempo médio de resposta de 12 dias (intervalo de 7 a 21 dias). Observando outra escala comparativa entre os pacientes, o estudo verificou que os pacientes tratados com Eculizumab tiveram uma melhora na média de MG-QOL em comparação com os pacientes que receberam placebo durante o primeiro período de tratamento; que houve uma diferença estatisticamente significativa na pontuação MG-QOL entre o Eculizumab e o placebo, 4,29 (1,80) vs. 7,86 (3,72); $p = 0,0410$ na média entre os dois períodos de tratamento; e que além disso, 6/7 (86%) dos pacientes tratados com Eculizumab tiveram pelo menos alguma melhora nos índices QMG ou MG-QOL em comparação com os pacientes tratados com placebo após o estudo (HOWARD JR. ET AL, 2013).

O estudo traz ainda relatos de eventos adversos como náuseas, dores nas costas, dores leves generalizadas, nasofaringite, dor de cabeça e tosse, porém nada que justificasse o abandono do paciente durante o estudo. Dessa forma, os autores concluíram que se houve um benefício clínico significativo do Eculizumab na melhora da pontuação de QMG em relação ao placebo, sendo que a mudança geral na

pontuação total média do QMG desde o início até a última visita do tratamento. O Eculizumab foi seguro e bem tolerado em todos os pacientes tratados com MG; e considerando as modalidades terapêuticas imunomoduladores tradicionais que se concentram no gerenciamento de células T e B, este ensaio clínico apresentou-se como uma modalidade terapêutica única com foco no sistema imunológico inato. Sendo assim, o Eculizumab representa uma nova abordagem potencial para o tratamento de pacientes com MG grave e refratária.

No segundo estudo multicêntrico de fase 3 (HOWARD JR. ET AL, 2017), randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, envolveu 125 pacientes portadores de MG. O estudo contou com dois grupos, o placebo (62 pacientes) e o que utilizou o Eculizumab (63 pacientes) por um período de 26 semanas. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e a segurança do Eculizumab nessa população de pacientes em um estudo de fase 3, confirmando os resultados do estudo piloto, de Fase II.

O estudo conclui que, com a análise de medidas repetidas, os pacientes que receberam Eculizumab mostraram uma melhora na pontuação total na escala (MGC) inicial na 1^a. semana, e a pontuação total na escala MG-QOL na 4^a. semana, com a maior melhora do tratamento ocorrendo na 12^a. semana e se sustentado até a 26^a. semana. O Eculizumab foi bem tolerado e consistente com o fator de segurança. Numericamente, menos relatos de exacerbações da sintomatologia da doença, redução de medicação de resgate e menos internações hospitalares ocorreram nos grupos tratados com Eculizumab em comparação com o grupo placebo. Os resultados do estudo (REGAIN) sugerem um benefício potencial do tratamento com Eculizumab em pacientes com Miastenia Gravis generalizada refratária positiva para anticorpos contra o receptor da acetilcolina.

E por fim o último estudo de extensão aberto de fase 3, duplo-cego (MUPPIDI ET AL, 2019) foi realizado e finalizado com 90 pacientes, com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia de Eculizumab em pacientes com AChR + MG refratário. Nesse estudo de extensão, os pacientes que receberam Eculizumab no REGAIN (estudo descrito anteriormente) continuaram a receber o Eculizumab durante o estudo aberto, aqueles que receberam placebo no REGAIN iniciaram o tratamento com Eculizumab. Todos os pacientes no REGAIN foram obrigados a receber a vacina contra *Neisseria meningitidis*, para atenuar o risco de infecção meningocócica associada à inibição terminal do sistema complemento.

Como resultado o estudo mostrou que a eficácia do Eculizumab nesta população avaliada foi mantida com tratamento à longo prazo; A prevalência de infecções e outros eventos de interesse especial não se alteraram com a exposição contínua ao Eculizumab; houveram três (3) óbitos em pacientes com comorbidades importantes que provavelmente contribuíram para o resultado clínico. Esse estudo aberto não apenas apoia e amplia o corpo de evidências para o efeito do tratamento de Eculizumab, mas também fornece novos dados sobre seu impacto positivo na carga clínica em pacientes que apresentam sintomas persistentes de MG. O tratamento com Eculizumab reduziu significativamente as taxas de exacerbações de MG e hospitalizações relacionadas a MG em comparação com o último ano completo antes de entrada no estudo e, a taxa de necessidade de terapia de resgate em comparação com pacientes tratados com placebo no REGAIN. Os efeitos colaterais mais comuns foram náuseas e dores de cabeça em torno de 34% dos pacientes. A maioria dos pacientes apresentaram melhorias clínicas globais durante o estudo aberto avaliados rotineiramente baseado nas escalas QMG, MG-QOL, MGC, e mais da metade dos pacientes do estudo atingiram o estado mínimo de manifestações ou remissão farmacológica de acordo com a avaliação do estado pós-intervenção de MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America), mostrando evidências dos benefícios clínicos fornecidos pelo Eculizumab e o impacto que ele teve no alívio da carga da doença em pacientes com MG previamente refratário. O resumo dos trabalhos analisados nesses estudos clínicos encontra-se na tabela 4.

Tabela 3 - Dados demográficos de estudos selecionados para esta revisão

Autor/Ano	Howard JF, Jr, Barohn RJ, Cutter GR/2013	Howard JF, Utsugisawa K, Benatar M/2017	Howard J, Wang JJ, O'Brien F/2017
Tipo de Estudo	RCTs	RCTs	Estudo de Extensão Aberto
Número de Participantes (NP)	14 pacientes	125 pacientes	117 pacientes
NP Masc. / NP Fem.	6 M / 8 F	43 M / 82 F	38 M / 79 F
NP ECU / NP PL	13 ECU / 13 PL 13 ECU / 11 PL	62 ECU / 63 PL	117 ECU
Tempo Estudo	16 semanas	26 semanas	130 semanas
Duração mediana da Doença	7 anos	10 anos	10 anos
Outros Tratamentos	Pós-timectomia; Inibidores da colinesterase; Prednisolona.	Corticosteroides; Azatioprina; Micofenolato de mofetil; Ciclosporina; Tacrolimus; Metotrexato; Ciclofosfamida	Corticosteroides; Azatioprina; Micofenolato de mofetil; Ciclosporina; Tacrolimus; Metotrexato; Ciclofosfamida
Conclusão	Houve mudança geral na pontuação total média do QMG desde o início até a última visita do período de tratamento. Foi melhorado significativamente o grupo que receberam Eculizumab em comparação com os que receberam placebo.	As análises pré-planejadas e os resultados sugerem um benefício potencial do tratamento com Eculizumab em pacientes com MG generalizada refratária positiva para anticorpos contra o receptor da acetilcolina.	Foram mostradas melhorias clínicas globais durante o estudo aberto, e mais da metade atingiu o estado mínimo de manifestações ou remissão farmacológica de acordo com a avaliação do estado pós-intervenção de MGFA

Fonte: (HOWARD JR et al., 2013), (HOWARD JR et al., 2014), (MUPPIDI et al., 2019).

4.2 RISCO DE VIÉS

A imagem a seguir diz respeito a avaliação de risco de viés dos artigos selecionados baseado no Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (Rob2). Essa etapa avalia cinco domínios em cada artigo científico incluído no estudo, são eles: Domínio 1- referente ao processo de randomização do estudo. Domínio 2- conhecimento do paciente sobre as intervenções pretendidas no estudo. Domínio 3- referente a divulgação dos resultados do estudo. Domínio 4- referente ao método de avaliação e de medição do estudo. Domínio 5- referente a análise dos resultados do estudo. Em cada um desses domínios deve ser respondidas diversas perguntas, onde cada pergunta possui cinco possibilidades de respostas: Sim, Provavelmente Sim, Não, Provavelmente Não e Não Informado (STERNE ET AL, 2019).

Conforme está exposto no Apêndice, as perguntas foram respondidas individualmente, e ao final de cada domínio foram apresentados os resultados, conduzindo as seguintes informações dos artigos selecionados: baixo risco (Low risk) representado pela cor verde, mas que se fosse o caso, poderia apresentar algumas preocupações (Some concerns) ou alto risco (High risk) representado pela cor amarela e vermelha, respectivamente. Sendo assim, de acordo com a ferramenta RoB2, todos os artigos apresentaram baixo risco de viés nos seus estudos (Figura 4).

Figura 5 - Avaliação de risco de viés

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Howard JF, Jr, Barohn RJ, Cutter GR/2013						
Howard JF, Utsugisawa K, Benatar M/2017						
Howard J, Wang JJ, O'Brien F/2017						

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 Low

Fonte: <https://mcguinlu.shinyapps.io/robvis/>

4.3 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

De acordo com o que foi observado nos estudos analisados, seus resultados mostram que o Eculizumab é um medicamento que pode ser utilizado como uma nova opção medicamentosa aos pacientes com MG, especialmente, aqueles que não estão respondendo bem aos tratamentos e terapias convencionais. Pessoas que são refratárias às terapias atuais, vivem com medo de novas crises, às vezes, sendo admitidos para hospitalizações frequentes, certamente este tratamento irá ajudar aqueles pacientes cujas vidas são tão afetadas pela MG. Os efeitos demonstram que a droga pode ter um potente papel no tratamento da Miastenia Gravis refratária.

A administração do Eculizumab é através da via intravenosa de 900mg uma vez por semana durante por 4ª semanas, na 5ª semana ocorre um aumento da dose do medicamento para 1200mg e posteriormente, administrada uma dose de reforço a cada duas semanas na dosagem de 1200mg (ALEXION PHARMACEUTICALS INC., 2015). Como foi descrito, o medicamento tem como principal ação bloquear a cascata do complemento ao nível de C5, preservando todas as demais atividades do sistema complemento, como as ações sobre infecções bacterianas, infecções virais, infecções fúngicas, segundo Wagner e Frank (2009), porém outros estudos (KONAR; GRANOFF, 2017) e os três artigos aqui analisados recomendam a vacinação prévia ao tratamento com o Eculizumab para *Neisseria meningitidis*. Dessa maneira não se pode afirmar que o uso do medicamento preserva, de fato, as vias alternativas do sistema complemento e permite esse sistema reconhecer e auxiliar no combate de vírus, bactérias e fungos. Mais estudos avaliando esses patógenos devem ser realizados junto a utilização do Eculizumab.

Avaliando os três estudos quanto a segurança e a eficácia da utilização do Eculizumab como terapia potencial para pacientes com MG refratária generalizada, AChR positivo, demonstraram que o medicamento foi eficaz e, os resultados mostraram uma redução significativa na pontuação total média do QMG em comparação ao placebo. Não havendo problemas ou perda de paciente relacionados ao tratamento com Eculizumab durante os estudos.

O estudo de Howard Jr. et al (2017) buscou confirmar a eficácia e a segurança do uso de Eculizumab sobre pacientes para confirmação dos resultados obtidos no estudo piloto. O estudo demonstrou que a melhora dos pacientes foi gradativa, tendo

seu maior grau na 12^a. semana do estudo, sustentada até o final do mesmo (26^a. semana). O estudo mostrou ainda, que apesar de ainda existirem exacerbações ou internações hospitalares, estas ocorrem com menor frequência e menor período de tempo quando comparado com o grupo placebo, o que sugere que o Eculizumab oferece potencial benefício no tratamento de MG.

No estudo de Mippidi et al (2019), a eficácia e a segurança no uso de Eculizumab são também prerrogativas. Este estudo mostrou que a utilização do Eculizumab trouxe uma rápida e significativa resposta sintomatológica e clínica sobre as atividades diárias dos pacientes. Isso foi evidenciado através da melhora da força muscular, da capacidade funcional e da qualidade de vida dos pacientes. O estudo mostrou ainda que o tratamento com Eculizumab reduziu significativamente as taxas de exacerbações de MG e hospitalizações relacionadas com MG, corroborando com os resultados prévios (Howard Jr. et al 2017). Os efeitos do tratamento apresentaram uma constância e manutenção do estado de normalidade dos pacientes por mais de 3 anos.

O Eculizumab por ser um anticorpo que se liga à proteína humana C5 do complemento e inibe a ativação do complemento terminal, parece agir impedindo a destruição das junções neuromusculares nesses pacientes. Além disso, pode levar a redução da formação e deposição do complexo de ataque a membrana das células envolvidas na junção neuromuscular e a destruição da estrutura pós-sináptica, pelos anticorpos AChR que acomete os pacientes de MG (ZHANG et al., 2016) (MANTEGAZZA; CAVALCANTE, 2020). O uso do medicamento nos estudos analisados mostrou resultado satisfatório, uma vez que pode estar havendo uma atenuação na destruição da JNM, e como consequência disso, um maior número de AChR pode levar a uma maior e mais efetiva resposta motora e conseqüentemente a melhora da sintomatologia dos pacientes. No entanto, a duração geral ao tratamento com Eculizumab precisa ainda ser determinada e pode depender do mecanismo da doença. Mais pesquisas são necessárias para determinar se a formação do MAC e a destruição do JNM recomeçariam após a descontinuação do tratamento ou uma adaptação do paciente ao medicamento (GILHUS, 2017).

5 CONCLUSÃO

Os estudos selecionados comprovam que o Eculizumab é um medicamento eficaz e seguro no tratamento da Miastenia Gravis generalizada e refratária. Os estudos mostraram que houve melhora dos sintomas que acometem os pacientes com MG, proporcionando qualidade de vida e menos internações e/ou exacerbações. Porém mais estudos necessitam ser realizados para avaliar a duração do tratamento, a adaptação desses pacientes ao Eculizumab, e os efeitos a longo prazo.

REFERÊNCIAS

- ALEXION PHARMACEUTICALS INC. **Soliris (Eculizumab): US prescribing information.** 2015. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125166s422lbl.pdf. Acesso em: 10 jul. 2021.
- AMATO, Anthony A.; SALAJEGHEH, Mohammad Kian. **Distúrbios na Junção Neuromuscular.** 2019. Disponível em: https://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/7710/disturbios_na_juncao_neuromuscular.htm. Acesso em: 10 jul. 2021.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAUDE. **PORTARIA Nº 1.169, DE 19 DE NOVEMBRO DE 2015.** 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_miastenia-gravis_2015.pdf. Acesso em: 06 ago. 2021.
- CASTRO, Diego de. **Quais são as Alternativas de Tratamento na Miastenia Gravis?** 2021. Disponível em: <https://drdiegodecastro.com/miastenia-gravis-tratamento/>. Acesso em: 17 ago. 2021.
- CASTRO, Diego de. **Eletroneuromiografia de Fibra Única - Exame para Diagnóstico de Miastenia.** 2019. Disponível em: <https://drdiegodecastro.com/eletroneuromiografia-de-fibra-unica/>. Acesso em: 10 jul. 2021.
- CASTRO, Diego de. **Miastenia Gravis - Sintomas.** 2020. Disponível em: <https://drdiegodecastro.com/miastenia-gravis-sintomas/>. Acesso em: 10 jul. 2021.
- EDWIN, K.S et al. **Complement therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS).** 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161589013003921?via%3Dihub>. Acesso em: 05 ago. 2021.
- GILHUS, Nils Erik et al. **Myasthenia gravis: a review of available treatment approaches.** 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22007295/>. Acesso em: 10 jul. 2021.
- GILHUS, Nils Erik. **Eculizumab: a treatment option for myasthenia gravis?** 2017. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(17\)30363-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(17)30363-0/fulltext). Acesso em: 29 ago. 2021.
- HOWARD JR, James F *et al.* **Safety and efficacy of Eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study.** 2014. 10.1016/S1474-4422(17)30369-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29066163/>. Acesso em: 10 jul. 2021.
- HOWARD JR, James F. **Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction.** 2017. Disponível em: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nyas.13522>. Acesso em: 08 set. 2021.
- HOWARD JUNIOR, James F *et al.* **A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of Eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis.** 2013.

10.1002/mus.23839. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23512355/>. Acesso em: 10 jul. 2021.

HUGHES, Benjamin W et al. **Molecular architecture of the neuromuscular junction**. 2006. Muscle Nerve. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16228970/>. Acesso em: 10 jul. 2021.

KAULING, Ana Laura Colle et al. **Miastenia Gravis: Relato de Dois Casos e Revisão da Literatura**. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/86BPFXBTrKgJLmVDzVddKJK/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 17 ago. 2021.

KONAR, Monica; GRANOFF, Dan M. **Eculizumab treatment and impaired opsonophagocytic killing of meningococci by whole blood from immunized adults**. 2017. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/130/7/891/36990/Eculizumab-treatment-and-impaired-opsonophagocytic>. Acesso em: 18 out. 2021.

LONGUI, Carlos Alberto. **Corticoterapia: minimizando efeitos colaterais**. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/fjqmm8pXQSkrrqPGRnk6TTgD/?lang=pt>. Acesso em: 29 ago. 2021.

MANTEGAZZA, R. **Complement Inhibition for the Treatment of Myasthenia Gravis**. 2020. Disponível em: <https://www.dovepress.com/complement-inhibition-for-the-treatment-of-myasthenia-gravis-peer-reviewed-fulltext-article-ITT>. Acesso em: 05 ago. 2021.

MANTEGAZZA, Renato; CAVALCANTE, Paola. **Eculizumab for the treatment of myasthenia gravis**. 2020. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14712598.2020.1786530>. Acesso em: 18 out. 2021.

MUPPIDI, S et al. **Long-term safety and efficacy of Eculizumab in generalized myasthenia gravis**. 2019. <https://doi.org/10.1002/mus.26447>. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01955866/full>. Acesso em: 10 jul. 2021.

NIKS, Erik H et al. **Pre-and postsynaptic neuromuscular junction abnormalities in musk myasthenia**. 2010. Muscle Nerve. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20544919/>. Acesso em: 10 jul. 2021.

OLIVEIRA, Ezequiel Fernandes et al. **Quantitative Myasthenia Gravis Score: a Brazilian multicenter study for translation, cultural adaptation and validation**. 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/9hBCnr9kFhFmXsBm7NLSNBj/?lang=en>. Acesso em: 29 ago. 2021.

OSSERMAN, K e; GENKINS, G. **Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients**. 1971. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4941403/>. Acesso em: 10 jul. 2021.

ROBBINS, Stanley L. **Patologia Estrutural e Funcional**. 6ª. ed. [S. l.]: Guanabara, 2000. 1252 p.

SKEIE, G O et al. **Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders**. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20402760/>. Acesso em: 10 jul. 2021.

STERNE, Jonathan A C et al. **RoB2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials**. 2019. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898>. Acesso em: 18 out. 2021.

THANVI, B R; LO, T C N. **Update on myasthenia gravis**. 2004. Postgrad Med J. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15579606/>. Acesso em: 10 jul. 2021.

WAGNER, E.; FRANK, Michael M. **Therapeutic potential of complement modulation**. 2009. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrd3011.pdf>. Acesso em: 18 set. 2021.

ZHANG, Y et al. **Structural Basis for Eculizumab-Mediated Inhibition of the Complement Terminal Pathway**. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27194791/>. Acesso em: 10 jul. 2021.

APÊNDICE – Risco de Viés Artigo I

A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of Eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis.	
Domain 1	
1.1 Was the allocation sequence random?	<u>Y/PY</u>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were recruited and assigned to interventions?	<u>Y/PY</u>
1.3 Were there baseline imbalances that suggest a problem with the randomization process?	<u>PN/N</u>
Risk of bias judgement	Low
Domain 2	
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	<u>PN/N</u>
2.2. Were carers and trial personnel aware of participants' assigned intervention during the trial?	<u>PN/N</u>
2.3. <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	NI
2.4. <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	NI
2.5. <u>If Y/P Y/NI to 2.4:</u> Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	<u>Y/PY</u>
2.7 <u>If N/P N/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NI
Risk of bias judgement	Low
Domain 3	
3.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants randomized?	PN/N
3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	PN/N

3.3 <u>If N/ P N to 3.2</u> : Could missingness in the outcome depend on its true value?	Y/PY
3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3</u> : Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	<u>PN/N</u>
Risk of bias judgement	Low
Domain 4	
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	<u>PN/N</u>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	<u>PN/N</u>
4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2</u> : Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	<u>PN/N</u>
4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3</u> : Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	<u>PN/N</u>
4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4</u> : Is it likely that assessment of the outcome was influenced by know ledge of intervention received?	<u>PN/N</u>
Risk of bias judgement	Low
Domain 5	
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...	Y/PY
5.2. multiple eligible	<u>PN/N</u>
5.3. multiple eligible analyses of the data?	<u>PN/N</u>
Risk of bias judgement	Low

APÊNDICE – Risco de Viés Artigo II

Safety and efficacy of Eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study	
Domain 1	
1.1 Was the allocation sequence random?	<u>Y/PY</u>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were recruited and assigned to interventions?	<u>Y/PY</u>
1.3 Were there baseline imbalances that suggest a problem with the randomization process?	<u>PN/N</u>
Risk of bias judgement	Low
Domain 2	
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	<u>PN/N</u>
2.2. Were carers and trial personnel aware of participants' assigned intervention during the trial?	<u>PN/N</u>
2.3. <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	<u>PN/N</u>
2.4. <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	<u>PN/N</u>
2.5. <u>If Y/P Y/NI to 2.4:</u> Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	<u>Y/PY</u>
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	<u>Y/PY</u>
2.7 <u>If N/P N/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyses participants in the group to which they were randomized?	<u>PN/N</u>
Risk of bias judgement	Low
Domain 3	
3.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants randomized?	<u>Y/PY</u>
3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	<u>Y/py</u>

3.3 <u>If N/ P N to 3.2</u> : Could missingness in the outcome depend on its true value?	<u>PN/N</u>
3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3</u> : Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	<u>PN/N</u>
Risk of bias judgement	Low
Domain 4	
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	<u>PN/N</u>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	<u>PN/N</u>
4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2</u> : Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	<u>PN/N</u>
4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3</u> : Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	<u>PN/N</u>
4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4</u> : Is it likely that assessment of the outcome was influenced by know ledge of intervention received?	<u>PN/N</u>
Risk of bias judgement	Low
Domain 5	
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...	<u>Y/PY</u>
5.2. multiple eligible	<u>PN/N</u>
5.3. multiple eligible analyses of the data?	<u>PN/N</u>
Risk of bias judgement	Low

APÊNDICE – Risco de Viés Artigo III

Efficacy of Eculizumab on myasthenia gravis-activities of daily living and its respiratory, bulbar, limb and ocular domains in patients with ACHR+ refractory generalized myasthenia gravis	
Domain 1	
1.1 Was the allocation sequence random?	<u>Y/PY</u>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were recruited and assigned to interventions?	<u>Y/PY</u>
1.3 Were there baseline imbalances that suggest a problem with the randomization process?	<u>PN/N</u>
Risk of bias judgement	Low
Domain 2	
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	<u>Y/PY</u>
2.2. Were carers and trial personnel aware of participants' assigned intervention during the trial?	<u>Y/PY</u>
2.3. <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2</u> : Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	<u>PN/N</u>
2.4. <u>If Y/PY to 2.3</u> : Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	<u>PN/N</u>
2.5. <u>If Y/P Y/NI to 2.4</u> : Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	<u>Y/PY</u>
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	<u>Y/PY</u>
2.7 <u>If N/P N/NI to 2.6</u> : Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	<u>PN/N</u>
Risk of bias judgement	Low
Domain 3	
3.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants randomized?	<u>Y/PY</u>
3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1</u> : Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	<u>Y/PY</u>

3.3 <u>If N/ P N to 3.2</u> : Could missingness in the outcome depend on its true value?	<u>PN/N</u>
3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3</u> : Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	<u>PN/N</u>
Risk of bias judgement	Low
Domain 4	
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	<u>PN/N</u>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	<u>PN/N</u>
4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2</u> : Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	<u>Y/PY</u>
4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3</u> : Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	<u>PN/N</u>
4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4</u> : Is it likely that assessment of the outcome was influenced by know ledge of intervention received?	<u>PN/N</u>
Risk of bias judgement	Low
Domain 5	
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...	<u>Y/PY</u>
5.2. multiple eligible	<u>PN/N</u>
5.3. multiple eligible analyses of the data?	<u>PN/N</u>
Risk of bias judgement	Low