

## ANÁLISE DA SEGURANÇA DOS IMUNOBIOLÓGICOS EM PACIENTES COM MIASTENIA GRAVIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Camilla Leal de Souza Cajui<sup>1</sup>  
Daiane Pedreira dos Santos<sup>2</sup>  
Diogo Souza Bittencourt<sup>3</sup>  
Hylla de Almeida Carneiro<sup>4</sup>  
Jósquia dos Santos Barbosa<sup>5</sup>  
Rayssa Seixas Lopes Sá<sup>6</sup>  
Marcus Vinicius Cardoso Matos Santos<sup>7</sup>  
Keven Wallace Almeida Cardoso<sup>8</sup>

**RESUMO:** **Introdução:** A miastenia gravis é uma doença neuromuscular autoimune caracterizada por fraqueza muscular flutuante, decorrente de falha na transmissão neuromuscular mediada por autoanticorpos. Embora existam tratamentos convencionais, limitações na eficácia e efeitos adversos de terapias prolongadas impulsionaram o desenvolvimento de imunobiológicos direcionados ao sistema complemento e ao receptor Fc neonatal (FcRn). **Objetivo:** Avaliar a segurança e os efeitos adversos associados ao uso de imunobiológicos em pacientes com miastenia gravis, em comparação ao placebo, por meio de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados publicados entre 2020 e 2025 nas bases de dados PubMed e Cochrane. A seleção focou em estudos que comparavam imunobiológicos ao placebo com relato detalhado de desfechos de segurança, utilizando a ferramenta Cochrane Risk of Bias 2.0 para avaliação de viés. **Resultados:** Foram incluídos 15 estudos, avaliando drogas como efgartigimod, ravulizumabe e rozanolixizumabe. As terapias demonstraram melhora clínica significativa e rápida nos escores funcionais. Os eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) foram predominantemente leves a moderados, sendo a cefaleia e as infecções os mais frequentes, apresentando incidência comparável ao grupo placebo. Não foi observado aumento consistente de eventos adversos graves ou mortalidade atribuível às terapias biológicas. **Conclusão:** Os imunobiológicos representam uma alternativa terapêutica segura e eficaz, com perfil de tolerabilidade aceitável para o manejo da miastenia gravis. Apesar dos benefícios, o tempo de seguimento curto limita a detecção de eventos raros, e o elevado custo ressalta a necessidade de critérios clínicos rigorosos para sua prescrição.

**Palavras-chave:** Miastenia gravis. Imunobiológicos. Segurança. Revisão sistemática. Efeitos adversos.

<sup>1</sup> Acadêmica de Medicina do Centro Universitário de Excelência – UNEX.

<sup>2</sup> Acadêmica de Medicina do Centro Universitário de Excelência – UNEX.

<sup>3</sup> Acadêmico de Medicina do Centro Universitário de Excelência – UNEX.

<sup>4</sup> Acadêmica de Medicina do Centro Universitário de Excelência – UNEX.

<sup>5</sup> Acadêmica de Medicina do Centro Universitário de Excelência – UNEX.

<sup>6</sup> Acadêmica de Medicina do Centro Universitário de Excelência – UNEX.

<sup>7</sup> Professor do Centro Universitário de Excelência – UNEX.

<sup>8</sup> Pesquisador independente, UNEF – Centro Universitário. Bacharel em Biomedicina.

**ABSTRACT: Introduction:** Myasthenia gravis is an autoimmune neuromuscular disease characterized by fluctuating muscle weakness, resulting from impaired neuromuscular transmission mediated by autoantibodies. Although conventional treatments are available, limitations in efficacy and the adverse effects of long-term therapies have driven the development of biologics targeting the complement system and the neonatal Fc receptor (FcRn). **Objective:** To evaluate the safety and adverse effects associated with the use of biologics in patients with myasthenia gravis, compared to placebo, through a systematic review of randomized clinical trials. **Methods:** A systematic review of randomized clinical trials published between 2020 and 2025 was conducted using the PubMed and Cochrane databases. The selection focused on studies comparing biologics to placebo with detailed reporting of safety outcomes, using the Cochrane Risk of Bias 2.0 tool for bias assessment. **Results:** Fifteen studies were included, evaluating drugs such as efgartigimod, ravulizumab, and rozanolixizumab. The therapies demonstrated significant and rapid clinical improvement in functional scores. Treatment-emergent adverse events (TEAEs) were predominantly mild to moderate, with headache and infections being the most frequent, showing incidence comparable to the placebo group. No consistent increase in serious adverse events or mortality attributable to the biological therapies was observed. **Conclusion:** Biologics represent a safe and effective therapeutic alternative, with an acceptable tolerability profile for the management of myasthenia gravis. Despite their benefits, the short follow-up duration limits the detection of rare events, and the high cost highlights the need for strict clinical criteria for their prescription.

**Keywords:** Myasthenia gravis. Biologics. Safety. Systematic review. Adverse effects.

## INTRODUÇÃO

A miastenia gravis (MG) é uma doença neuromuscular autoimune caracterizada por fraqueza muscular flutuante decorrente de falha na transmissão neuromuscular mediada por autoanticorpos dirigidos contra componentes da membrana pós-sináptica. Na maioria dos casos, esses autoanticorpos são direcionados ao receptor de acetilcolina (AChR), embora outros alvos, como a quinase músculo-específica (MuSK) e a proteína relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade 4 (LRP4), também estejam envolvidos, contribuindo para diferentes fenótipos clínicos e respostas terapêuticas.<sup>1,2</sup>

O comprometimento da junção neuromuscular resulta em redução da eficiência da transmissão sináptica, levando à fadigabilidade e à fraqueza muscular que se agrava com o uso repetido. Clinicamente, a doença manifesta-se com ptose palpebral, diplopia, disartria, disfagia e fraqueza de membros, podendo evoluir, em casos mais graves, para crise miastênica com insuficiência respiratória.<sup>3</sup> A avaliação da gravidade e da resposta ao tratamento é frequentemente realizada por meio de escalas validadas, como o Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) e o Quantitative Myasthenia Gravis (QMG), amplamente empregadas em ensaios clínicos randomizados recentes.<sup>4</sup>

No panorama epidemiológico, a miastenia gravis é considerada uma doença rara, com prevalência estimada entre 150 e 200 casos por milhão de habitantes e incidência anual variando de 4,1 a 30 casos por milhão. Observa-se aumento progressivo na prevalência ao longo das últimas décadas, fenômeno atribuído, em parte, à melhora no diagnóstico e ao aumento da sobrevida dos pacientes.<sup>5</sup> No Brasil, a análise recente demonstrou crescimento no acesso a medicamentos para o tratamento da miastenia gravis no período de 2011 a 2023 no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), evidenciando ampliação da assistência aos pacientes no país.<sup>6</sup>

O tratamento da MG baseia-se em estratégias que visam melhorar a transmissão neuromuscular e modular a resposta imune, incluindo inibidores da acetilcolinesterase, corticosteroides, imunossuppressores convencionais, imunoglobulina intravenosa, plasmaférese e timectomia em casos selecionados. Apesar dessas opções, uma parcela significativa dos pacientes permanece refratária ou apresenta resposta subótima, além de limitações relacionadas aos efeitos adversos do uso prolongado de corticosteroides.<sup>3</sup>

Nesse contexto, avanços na compreensão da imunopatogênese da MG impulsionaram o desenvolvimento de terapias imunobiológicas direcionadas a alvos específicos, como o sistema complemento e o receptor Fc neonatal (FcRn). Ensaios clínicos randomizados demonstraram que agentes como efgartigimod estão associados à melhora de desfechos clínicos e funcionais.<sup>7</sup>

Ainda assim, eventos adversos como cefaleia, infecções e reações infusionais têm sido descritos, reforçando a necessidade de avaliação criteriosa desses desfechos, especialmente em estudos com seguimento prolongado.<sup>7</sup>

Apesar desses avanços, permanecem lacunas relevantes quanto à avaliação sistemática da segurança dos imunobiológicos, especialmente no que se refere a eventos adversos raros e de longo prazo. A heterogeneidade metodológica dos estudos, aliada a tamanhos amostrais limitados e períodos de seguimento relativamente curtos, dificulta a consolidação de evidências robustas.<sup>1</sup>

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos adversos associados ao uso de imunobiológicos em pacientes com miastenia gravis, em comparação ao placebo, por meio de uma revisão sistemática baseada em ensaios clínicos randomizados.

## MÉTODOS

### Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, conduzida exclusivamente a partir de ensaios clínicos randomizados (ECRs). A revisão seguiu metodologia estruturada e reprodutível para identificação, seleção, avaliação crítica e síntese dos estudos incluídos.<sup>8</sup>

A presente revisão teve como objetivo responder à seguinte pergunta norteadora: quais são os efeitos adversos associados ao uso de imunobiológicos em pacientes com miastenia gravis, em comparação ao placebo?

O protocolo do estudo foi registrado na base PROSPERO, sob o número CRD420251065412.

### Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis para inclusão nesta revisão sistemática ensaios clínicos randomizados (ECR), duplo-cegos ou simples-cegos, que avaliaram a segurança do uso de imunobiológicos em pacientes com diagnóstico confirmado de Miastenia Gravis, independentemente de idade, sexo, etnia ou localização geográfica. Os estudos deviam apresentar comparações diretas entre imunobiológicos e placebo, com relato detalhado dos desfechos relacionados à segurança, especialmente a ocorrência de eventos adversos. Foram considerados apenas estudos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol, com texto completo disponível. Foram excluídos estudos pré-clínicos, experimentais em animais ou in vitro, estudos que não apresentaram dados sobre desfechos relacionados à segurança ou efeitos adversos e publicações duplicadas em diferentes bases de dados.

4

### Fontes de informação

As fontes de informação utilizadas para a identificação dos estudos primários incluem bases de dados eletrônicas reconhecidas pela literatura científica e recomendadas pelas diretrizes metodológicas da Cochrane Collaboration. Foram consultadas as seguintes, PubMed e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Além disso, foi realizada busca manual nas listas de referências dos artigos incluídos.

## Estratégia de busca

Os descritores utilizados na busca de artigos científicos foram selecionados a partir dos vocabulários controlados Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), reconhecidos por sua padronização terminológica e ampla aplicação em bases de dados nacionais e internacionais. O MeSH, mantido pela National Library of Medicine (NLM), é amplamente empregado em bases como a PubMed.

Para ampliar e refinar os resultados da busca, foram utilizados operadores booleanos, como AND e OR, permitindo a combinação de descritores, a inclusão de sinônimos e a exclusão de termos irrelevantes.

Os descritores selecionados foram: Myasthenia Gravis, Immunoglobulins, Immunobiological, Drug Therapy e Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Esses termos, juntamente com seus sinônimos, foram escolhidos para abranger as principais variáveis da pesquisa, o que garantiu a relevância dos artigos recuperados.

Foram utilizadas as seguintes bases de recuperação dos artigos: PubMed e Cochrane Library. No PubMed, a estratégia de busca aplicada foi: ((Myasthenia Gravis) AND (Immunoglobulins OR immunobiological)) AND (Drug Therapy OR Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions), com filtros para os últimos cinco anos e para ensaios clínicos randomizados. Na Cochrane Library, a estratégia aplicada foi: ("Myasthenia Gravis"):ti,ab,kw AND (Immunoglobulins):ti,ab,kw OR (Immunobiological):ti,ab,kw AND (Drug therapy):ti,ab,kw OR (Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions):ti,ab,kw (Word variations have been searched), Com filtro para os últimos cinco anos, nas bases de dados CT-GOV, ICTRP e CINAHL.

A fim de assegurar a qualidade metodológica dos estudos incluídos, foi aplicado um filtro para incluir exclusivamente ensaios clínicos randomizados, por se tratar de um delineamento que fornece evidências mais robustas a respeito da eficácia e segurança das intervenções terapêuticas analisadas.

## Processo para coleta de dados

A triagem dos estudos seguiu o fluxo usual de revisões sistemáticas, conforme ilustrado na Figura 1, garantindo transparência e reprodutibilidade do processo. Esse procedimento permitiu organizar de forma clara as etapas de seleção, desde a identificação inicial dos registros

até a inclusão final dos artigos elegíveis, assegurando que apenas os estudos que atendiam aos critérios previamente definidos fossem considerados na revisão.

A seleção dos estudos foi realizada com base na utilização dos descritores e nos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. A busca foi feita por dois pesquisadores, de forma independente, onde foram obtidos os mesmos resultados. Inicialmente, foi feita a leitura dos títulos dos artigos duplicados, com o intuito de excluir duplicatas oriundas de diferentes bases de dados. Em seguida, foi realizada a leitura dos resumos dos artigos restantes, promovendo a exclusão daqueles que não estiverem em conformidade com o tema da pesquisa ou que não atenderem aos critérios estabelecidos. Por fim, os artigos que passaram por essa triagem inicial foram analisados de forma minuciosa, e a seleção final foi efetuada com base nos critérios previamente estipulados.

### **Itens de dados**

A extração e análise dos dados dos estudos incluídos na revisão sistemática foram conduzidas de forma rigorosa e padronizada, considerando exclusivamente ensaios clínicos randomizados como base para a construção da evidência. Foi utilizada uma ficha de coleta previamente estruturada, com base nos critérios da declaração PRISMA (9). Foram extraídas informações como: identificação do estudo, delineamento metodológico, características da população, intervenções avaliadas, desfechos mensurados, principais resultados, avaliação do risco de viés, fontes de financiamento e potenciais conflitos de interesse.

Dois revisores realizaram a extração de dados de forma independente, registrando as informações em planilha previamente testada. As divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso ou, caso necessário, com a participação de um terceiro revisor.

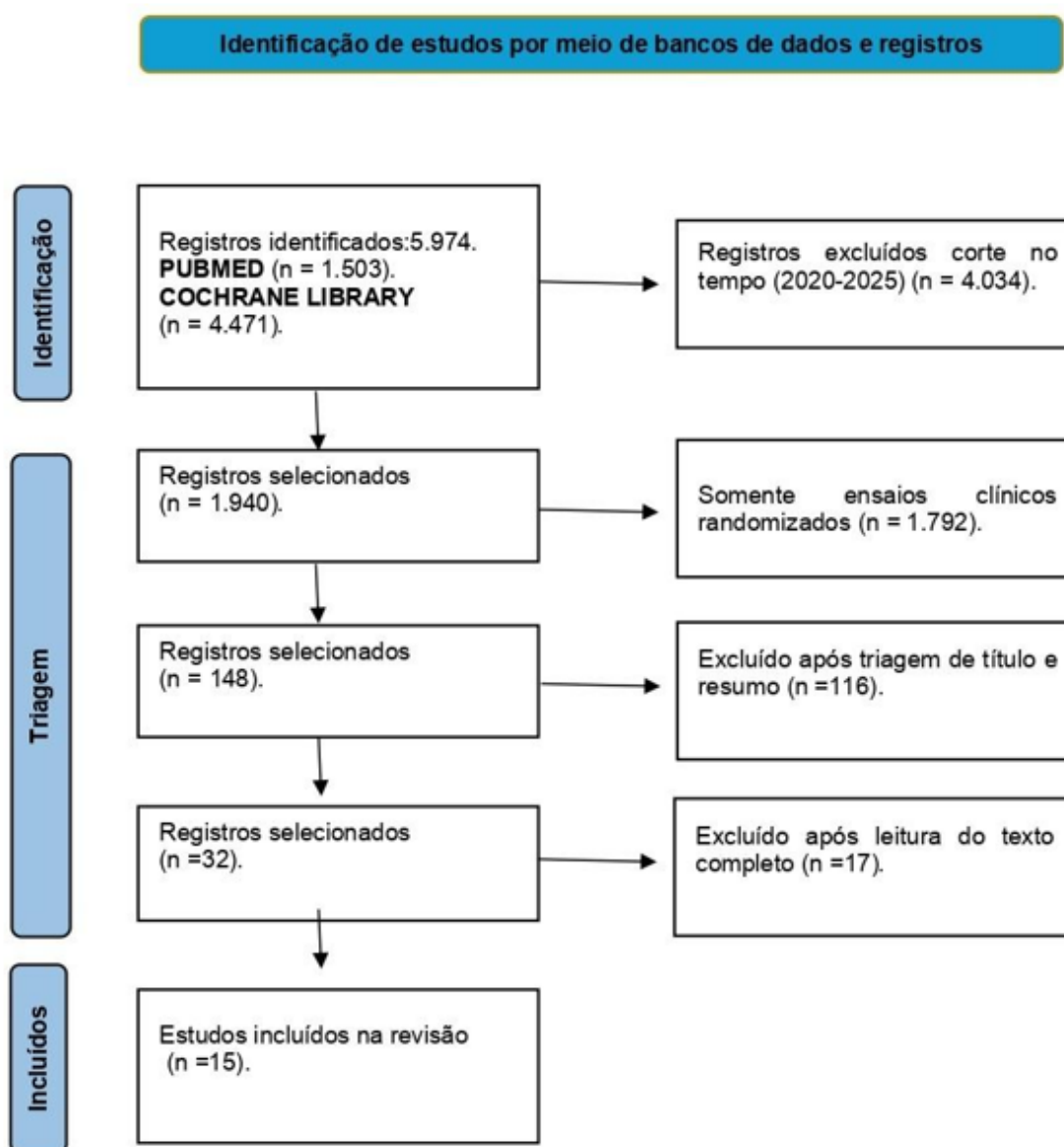
### **Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés**

Subsequentemente, o risco de viés dos estudos selecionados foi avaliado de forma detalhada utilizando a ferramenta Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0), conforme as recomendações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Essa ferramenta realiza uma análise estruturada de cinco domínios: (1º) viés decorrente do processo de randomização; (2º) viés devido a desvios da intervenção pretendida; (3º) viés decorrente de dados de desfecho incompletos; (4º) viés na mensuração do desfecho; e (5º) viés no relato seletivo dos resultados.

RESULTADOS:

A pesquisa inicial identificou 5.974 registros, sendo 4.471 provenientes da Cochrane Library e 1.503 da PubMed. Após a aplicação do recorte temporal (2020–2025), 4.034 registros foram excluídos. Dos 1.940 artigos restantes, 1.792 foram eliminados por não se enquadrarem como ensaios clínicos randomizados, por apresentarem menor nível de evidência para subsidiar a revisão sistemática. Dos 148 estudos elegíveis para triagem, 116 foram excluídos após a leitura de títulos e resumos. Por fim, 32 artigos foram avaliados na íntegra, dos quais 17 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Assim, 15 estudos foram incluídos na revisão sistemática, conforme ilustrado no fluxograma (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção do material do estudo.



### Características gerais dos artigos:

Os artigos selecionados foram publicados nos últimos cinco anos (2020–2025), com predominância de estudos de 2025. Todos eram multicêntricos; apenas um contou com participação da América do Sul, representada pelo Brasil (Unicamp, Campinas, São Paulo). Entre os quinze artigos, todos incluíram centros da América do Norte (Canadá e EUA), seguidos pela Europa (12 artigos) e pela Ásia (10 artigos). A maior parte foi publicada em revistas da área de neurologia (13 artigos), além de uma revista de medicina clínica e outra voltada para a ciência da evidência.

Os artigos analisados concentraram-se na eficácia, segurança, tolerabilidade e efeitos clínicos de terapias imunológicas para miastenia gravis generalizada, sobretudo em pacientes soropositivos para AChR ou MuSK. A maior parte avaliava anticorpos monoclonais que atuam no complemento ou no FcRn, incluindo ravulizumabe, eculizumabe, zilucoplan, efgartigimod e rozanolixizumabe. Alguns estudos investigaram também o uso de imunoglobulina intravenosa ou subcutânea, especialmente na manutenção terapêutica e redução de corticosteroides. Os desfechos mais utilizados foram MG-ADL, QMG e escalas de qualidade de vida. De modo geral, os artigos enfatizavam segurança, tolerabilidade e efeitos clínicos, com alguns acompanhamentos em longo prazo. Em conjunto, refletiam a expansão de novas terapias biológicas no manejo da MG.

Todos os estudos eram de ensaios clínicos randomizados, os delineamentos abrangeram fases II (7 artigos) e III (8 artigos). Os estudos apresentaram tamanhos amostrais variáveis e utilizaram metodologias rigorosas, com critérios de inclusão e exclusão bem definidos e acompanhamento sistemático dos participantes ao longo dos períodos de intervenção e follow-up.

Em relação à qualidade metodológica, a avaliação baseada no instrumento RoB 2.0 indicou que seis artigos apresentaram risco de viés classificado como “baixo”, enquanto nove foram categorizados como apresentando “algumas suspeições”. Esses julgamentos foram sustentados por práticas adequadas de geração de sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento e manejo apropriado dos dados incompletos. A qualidade global foi fortalecida pela adesão às diretrizes CONSORT, frequentemente mencionadas nos artigos, e pela transparência na apresentação de protocolos registrados previamente.

## Principais resultados

Os estudos incluídos demonstraram melhora clínica consistente na miastenia gravis generalizada com terapias que atuam principalmente na inibição do complemento e do FcRn. Inibidores de C<sub>5</sub>, como ravulizumabe e eculizumabe, mostraram reduções rápidas e sustentadas em MG-ADL e QMG, com manutenção do efeito em extensões de longo prazo. Entre os antagonistas de FcRn, efgartigimod (IV e SC) e rozanolixizumabe evidenciaram início precoce de resposta e melhora funcional clinicamente significativa, inclusive em uso crônico.

Já zilucoplan reafirmou eficácia robusta na modulação do complemento, enquanto nipocalimabe mostrou efeito dependente de dose com boa tolerabilidade. Outros imunomoduladores apresentaram resultados variados: IGIV, tanto em manutenção quanto como estratégia poupadora de corticosteroides, não superou o placebo, apesar de segurança aceitável; iscalimabe teve benefícios modestos e sem diferença no desfecho primário; e satralizumabe, bloqueador de IL-6, resultou em melhora pequena, porém estatisticamente significativa em MG-ADL. Em síntese, a maioria dos ensaios indicou que terapias biológicas direcionadas produziram ganhos clínicos relevantes, perfil de segurança favorável e potencial para reduzir a necessidade de imunossupressores tradicionais no manejo da MG.

A tabela a seguir foi elaborada com o objetivo de apresentar de forma organizada as principais informações dos artigos incluídos nesta revisão. A tabela apresenta autor, ano, revista, local em que o estudo foi realizado, tipo de estudo, descreve os objetivos, os resultados e os riscos de viés de cada trabalho analisado.

9

**Tabela 1: Síntese dos Estudos Incluídos, segundo a ordem de citação (sistema Vancouver).**

Artigo	Local / Tipo de estudo	Objetivo	Resultados/ Risco de vies
10	Multicêntrico – América do Norte/ Ensaio clínico fase 3	Avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia a longo prazo do rozanolixizumab administrado semanalmente em pacientes com miastenia gravis generalizada.	O rozanolixizumabe semanal foi bem tolerado, com eventos adversos leves a moderados (cefaleia, diarreia e redução de IgG), sem infecções graves ou anafilaxia, e promoveu melhora sustentada nos escores MG-ADL, MGC e QMG./ Baixo
11	Multicêntrico – América do Norte/ Ensaio clínico fase 2	Avaliar se IGIV facilita redução da dose diária de corticosteroide ( $\geq 50\%$ redução) em pacientes com MG dependentes de CS, ao longo de 36 semanas de tratamento (desfecho primário na semana 39).	Sem diferença no desfecho primário (60,0% IGIV vs 63,3% placebo; $p=1,00$ ) ou nos secundários. TEAEs ~90% vs 93% e SAEs 13,3% vs 20,0%. Houve óbitos e exacerbações em ambos os grupos. IGIV foi bem tolerado./ Baixo
12	Multicêntrico – América do	Avaliar a eficácia (principalmente mudança no QMG em 24	Sem diferença no desfecho primário (QMG $\Delta -5,1$ vs $-3,1$ ; $p=0,187$ ). Houve benefício em

	Norte/ Ensaio clínico fase 2	semanas) e segurança da manutenção com IGIV em pacientes com gMG AChR+.	desfechos secundários (MG-ADL $\geq$ 70% vs 40,6%; $p=0,025$ ). Segurança semelhante, com mais hospitalizações por exacerbação no IGIV e um óbito no grupo ativo. / Baixo
13	Multicêntrico – América do Norte/ Ensaio clínico fase 3	Avaliar os efeitos do efgartigimod sobre a qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) em pacientes com miastenia grave generalizada, por meio das escalas MG-QOL15r e EQ-5D-5L, durante dois ciclos de tratamento no estudo ADAPT.	Melhora rápida e significativa da qualidade de vida e função já na 1ª semana, mantida por até 8 semanas, com correlação com a redução de IgG e perfil de segurança favorável, reproduzido em dois ciclos. / Baixo
14	Multicêntrico – América do Norte/ Ensaio clínico fase 3	Avaliar a eficácia e segurança do inebilizumabe, um anticorpo monoclonal anti-CD19, em pacientes com miastenia gravis generalizada soropositivos para AChR ou MuSK, medindo as mudanças nos escores MG-ADL e QMG após 26 semanas de tratamento.	Reduções significativas em MG-ADL e QMG, com melhora sustentada até 52 semanas, eficácia em AChR+ e MuSK+, e segurança semelhante ao placebo, sem aumento de eventos graves. / Baixo
15	Multicêntrico – América do Norte Ensaio clínico fase 3	Avaliar a eficácia e segurança em longo prazo do ravulizumabe, um anticorpo monoclonal anti-C5, em adultos com miastenia gravis generalizada soropositiva para anticorpos anti-receptor de acetilcolina (AChR-Ab+), após até 4 anos de tratamento contínuo.	Eficácia sustentada até 4 anos, com melhora $\geq$ 20 pontos em MG-ADL em 88% dos pacientes, redução de corticosteroides e perfil de segurança estável, sem infecções meningocócicas. / Baixo
16	Multicêntrico – América do Norte/ Ensaio clínico fase 2	Avaliar os efeitos clínicos, segurança e tolerabilidade do zilucoplan, um inibidor subcutâneo do componente C5 do complemento, em pacientes com miastenia gravis generalizada AChR-Ab+, incluindo diferentes graus de gravidade e histórico terapêutico.	Zilucoplan promoveu melhora significativa em QMG e MG-ADL, com efeito rápido e sustentado, boa tolerabilidade, ausência de infecções meningocócicas e maior eficácia na dose de 0,3 mg/kg. / Algumas suspensões
17	Multicêntrico – América do Norte / Ensaio clínico fase 3	Avaliar a não inferioridade do efgartigimod PH2o por via subcutânea (SC) em comparação com a formulação intravenosa (IV) em pacientes com miastenia gravis generalizada (gMG), com foco na redução percentual de IgG total e avaliação da segurança, tolerabilidade e eficácia em longo prazo.	Efgartigimod SC foi não inferior ao IV na redução de IgG, com melhora clínica semelhante em MG-ADL e QMG já na 1ª semana, eficácia sustentada, boa tolerabilidade e ausência de aumento de eventos adversos graves ou infecções. / Algumas suspensões
<b>Artigo</b>	<b>Local / Tipo de estudo</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultados/ Risco de vies</b>
18	Multicêntrico – América do Norte/ Ensaio clínico fase 3	Avaliar se o eculizumabe auxilia pacientes com miastenia gravis generalizada refratária soropositiva para anticorpos anti-receptor de acetilcolina (AChR+)	25% alcançaram manifestações mínimas em 26 semanas (vs 13% placebo), chegando a 57% em 130 semanas, com melhora clínica sustentada, redução de imunossupressores e eficácia

		a alcançar o status pós-intervenção de manifestações mínimas (MM), conforme critérios da Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA), durante o estudo REGAIN e sua extensão aberta.	duradoura em pacientes refratários./ Algumas suspensões
19	Multicêntrico – América do Norte/ Ensaio clínico fase 2	Avaliar a eficácia clínica, segurança, tolerabilidade e efeitos farmacodinâmicos do rozanolixizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-FcRn, em pacientes com miastenia gravis generalizada moderada a grave, explorando dose e frequência de administração subcutânea.	Redução de 68% na IgG e melhora em MG-ADL e MGC, com efeito clínico relevante, porém sem significância no QMG, e boa tolerabilidade sem eventos graves./ Algumas suspensões
20	Multicêntrico – América do Norte / Ensaio clínico fase 3	Avaliar a eficácia e segurança do satralizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-receptor de IL-6, em pacientes com miastenia gravis generalizada soropositiva, atuando nos mecanismos imunopatogênicos a montante da produção de autoanticorpos.	Melhora significativa, porém modesta, em MG-ADL e QMG, sem impacto na qualidade de vida, com resposta da 4 <sup>a</sup> à 24 <sup>a</sup> semana; eventos adversos frequentes, em sua maioria leves, poucos eventos graves e sem óbitos, com benefício clínico limitado./ Algumas suspensões
21	Multicêntrico – América do Norte/ Ensaio clínico fase 3	Avaliar a melhora dos sintomas relatados pelos pacientes com miastenia gravis generalizadas tratados com rozanolixizumabe, utilizando a ferramenta MG Symptoms PRO, que mede fraqueza muscular, fadigabilidade e fadiga física sob a perspectiva do paciente.	Rozanolixizumabe melhorou significativamente sintomas autorreferidos, com maiores taxas de resposta que o placebo e forte correlação com MG-ADL, refletindo melhora perceptível ao paciente./Algumas suspensões
22	Multicêntrico – América do Norte/ Ensaio clínico fase 2	Avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética do iscalimab (CFZ533), um anticorpo monoclonal anti-CD40, como terapia adjuvante em pacientes com miastenia gravis moderada a grave em uso de tratamento padrão (SoC)	Iscalimabe apresentou segurança favorável e sinais de benefício clínico, porém sem diferença no desfecho primário (QMG) vs placebo, não demonstrando eficácia. Algumas suspensões
23	Multicêntrico – América do Norte/ Ensaio clínico fase 3	Avaliar a eficácia e segurança do ravulizumabe, um inibidor do complemento terminal C5, em pacientes adultos com miastenia gravis generalizada positiva para anticorpos anti-AChR, comparado ao placebo.	Ravulizumabe promoveu melhora rápida e sustentada em MG-ADL e QMG, com início em 1 semana, boa tolerabilidade e segurança semelhante ao placebo, sem infecções meningocócicas. / Algumas suspensões
24	Multicêntrico – América do Norte/ Ensaio clínico fase 2	Avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética, farmacodinâmica e eficácia clínica do nipocalimab (M281), um anticorpo monoclonal anti-FcRn,	Nipocalimabe foi seguro e bem tolerado, com eventos adversos semelhantes ao placebo, sem óbitos ou descontinuações, apresentando melhora dose-dependente em MG-ADL e

		em pacientes com miastenia grave generalizada (gMG) com resposta inadequada ao tratamento padrão (SOC).	redução de IgG e anticorpos anti-AChR./ Algumas suspensões
--	--	---	---

Quanto à homogeneidade dos estudos, observou-se heterogeneidade clínica moderada, especialmente devido a diferenças entre as populações (refratários vs. não refratários), à sorologia (AChR vs. MuSK), aos regimes posológicos (doses e frequência) e às durações de seguimento (12 semanas a vários anos em OLEs). Como consequência, a integração direta de todos os desfechos de segurança em uma única metanálise foi limitada, exigindo, portanto, estratificação por classe terapêutica ou por período de acompanhamento.

No perfil das intervenções, destacavam-se as modalidades terapêuticas, e os esquemas foram reportados detalhadamente em cada ECR. Por exemplo, rozanolixizumab foi administrado por via subcutânea em ciclos semanais (7-10 mg/kg) nos estudos fase 2/3. Da mesma forma, nipocalimab foi administrado por via endovenosa em esquemas Q<sub>4</sub>W/Q<sub>2</sub>W conforme desenho de dose escalonada. Além disso, ravulizumab foi administrado por via IV com dose de carregamento seguida de manutenção a cada 8 semanas; eculizumab seguiu esquema de indução e manutenção a cada 2 semanas; zilucoplan foi administrado por injeção subcutânea diária (0,1 ou 0,3 mg/kg); inebilizumab (anti-CD19) foi administrado IV em esquema semestral; iscalimab (anti-CD40) foi administrado IV a cada 4 semanas; e efgartigimod foi administrado em ciclos (4 doses semanais) por via IV ou SC (formulação PH<sub>2</sub>o). Conseqüentemente, os períodos de acompanhamento variaram de 12 semanas (fase 2) a 26 semanas (fase 3 primária) e até vários anos nas extensões abertas.

No tocante aos desfechos de segurança avaliados, os estudos reportaram consistentemente treatment-emergent adverse events (TEAEs), serious adverse events (SAEs), eventos adversos de interesse especial (AESI), descontinuações por EA, hospitalizações e óbitos. Entre as categorias clínicas mais monitoradas, incluíram-se cefaleia, reações infusionais, sintomas gastrointestinais (náusea/diarreia), infecções (respiratórias e urinárias), reações locais, queda de IgG e infecções graves, além de eventos relacionados ao mecanismo de ação (como risco de meningococo com anti-C<sub>5</sub> e hipogamaglobulinemia transitória com anti-FcRn).

Consonante à frequência e comparação dos eventos adversos, os achados quantitativos evidenciaram resultados consistentes. Especificamente, no estudo de rozanolixizumab fase 2, houve cefaleia em 57% vs. 14% no placebo; para nipocalimab, TEAEs em 83,3% vs. 78,6% e

infecções em 33,3% vs. 21,4%; zilucoplan mostrou perfil semelhante ao placebo, sem novos sinais; ravulizumab apresentou eventos comparáveis ao placebo e ausência de meningococemia entre vacinados; eculizumab demonstrou segurança consistente com estudos prévios; inebilizumab cursou com cefaleia, tosse, ITU e reações infusionais, sem aumento de SAEs; satralizumabe apresentou AE em 90% vs. 73% no placebo, com poucos SAEs; e efgartigimod (IV e SC) teve perfis semelhantes entre formulações. No conjunto dos estudos, diferenças estatisticamente significativas foram raras e restritas a eventos específicos. Quando a metanálise foi possível, a heterogeneidade ainda limitou a combinação ampla dos dados.

No que se refere aos eventos adversos de interesse especial, os anti-C5 demandaram vacinação prévia, sem casos relatados de meningococemia; os anti-FcRn apresentaram queda transitória de IgG e cefaleia/diarreia frequentes; terapias anti-CD19/CD40 estiveram associadas principalmente a infecções e reações infusionais; e anti-IL-6 mostraram pequeno aumento de infecções, sem novos sinais graves.

Considerando a gravidade e a descontinuação por eventos adversos (EA), estas foram raras. Além disso, hospitalizações ocorreram apenas esporadicamente, sobretudo por exacerbação de MG e os óbitos foram raros e não diretamente atribuídos aos imunobiológicos.

Em suma, quanto à síntese narrativa global, os imunobiológicos apresentaram perfis de segurança aceitáveis, com TEAEs predominantemente leves a moderados, sem evidência de aumento consistente de SAEs ou de mortalidade atribuível. Assim, os dados sustentaram um perfil de segurança compatível com o uso clínico e a continuidade da investigação, embora permanesse a necessidade de vigilância para eventos raros em longo prazo.

## DISCUSSÃO

A análise dos ensaios clínicos randomizados incluídos nesta revisão indica que as terapias imunobiológicas direcionadas apresentam um equilíbrio favorável entre eficácia clínica e segurança no manejo da miastenia gravis generalizada, especialmente aquelas que atuam sobre o complemento (anti - C5) e o FcRn. . Fármacos como ravulizumabe, eculizumabe, zilucoplan, efgartigimod, rozanolixizumabe e nipocalimabe evidenciaram melhora significativa nos escores MG-ADL e QMG, com início de resposta precoce e manutenção do efeito em extensões de longo prazo.

Em relação à segurança, os eventos adversos foram predominantemente leves a moderados, sem aumento consistente de eventos adversos graves ou mortalidade atribuível às

terapias. Diferenças estatisticamente significativas entre grupos ativo e placebo foram raras e geralmente restritas a eventos específicos. Embora alguns imunomoduladores, como IGIV e iscalimabe, não tenham demonstrado superioridade significativa nos desfechos primários, mantiveram perfil de tolerabilidade aceitável. Assim, os achados reforçam que as terapias biológicas direcionadas representam avanços relevantes no manejo da miastenia gravis, com benefícios clínicos significativos e segurança compatível com o uso clínico.

A avaliação da segurança na comparação entre terapias alvo-específicas para miastenia gravis generalizada indica que os inibidores do complemento C5, representados pelo ravulizumabe, apresentam um perfil de segurança globalmente comparáveis ao placebo, mesmo em pacientes com doença moderada a grave. No estudo CHAMPION MG, não se observou aumento significativo na incidência de eventos adversos, tampouco ocorrência de infecção meningocócica durante o período controlado, fato possivelmente relacionado à exigência de vacinação prévia. Na fase de extensão aberta, o perfil de segurança permaneceu estável, sem surgimento de novas preocupações ou alterações clinicamente relevantes em exames laboratoriais e sinais vitais, reforçando a consistência do fármaco no acompanhamento prolongado. Esses achados sugerem que o bloqueio do complemento, quando associado a medidas preventivas adequadas, apresenta segurança aceitável no médio prazo.<sup>15,23</sup>

Entre os inibidores do receptor neonatal Fc (FcRn), efgartigimod e rozanolixizumabe demonstram perfis de segurança comparáveis ao placebo, com eventos adversos predominantemente leves a moderados. No ADAPT-SC, o efgartigimod foi bem tolerado, com baixa taxa de descontinuação e ausência de alterações laboratoriais clinicamente relevantes, além de infecções majoritariamente leves. De forma semelhante, o estudo MycarinG mostrou que o rozanolixizumabe apresentou perfil previsível, com redução esperada de IgG sem aumento clinicamente significativo de infecções graves, baixa imunogenicidade e boa tolerabilidade geral. Em conjunto, os dados sugerem que a modulação do FcRn, apesar de reduzir imunoglobulinas circulantes, não comprometeu de forma relevante a imunidade humoral no período avaliado.<sup>17,21</sup>

Quando se analisa o uso de imunoglobulina intravenosa (IGIV) em dois ensaios clínicos controlados, observa-se boa tolerabilidade global, com proporção semelhante de eventos adversos entre os grupos ativo e placebo. No estudo de manutenção, a maioria dos eventos foi leve ou moderada, embora exacerbações de miastenia tenham ocorrido com maior frequência no grupo IGIV, incluindo um caso de crise miastênica, além de reduções transitórias em

parâmetros hematológicos. Já no ensaio que avaliou o efeito poupador de corticoide, as taxas de eventos adversos graves foram baixas e comparáveis entre os grupos, com óbitos atribuídos principalmente à evolução da doença e não diretamente ao tratamento. Esses achados reforçam que a segurança da IGIV deve ser interpretada considerando o contexto clínico e a gravidade da doença.<sup>11,12</sup>

Por fim, ao comparar classes terapêuticas distintas, observa-se que tanto os inibidores de FcRn quanto os inibidores do complemento compartilham um perfil de segurança semelhante ao placebo, com eventos adversos leves a moderados e ausência de sinais laboratoriais relevantes no curto e médio prazo. Em contraste, embora a IGIV também apresente segurança aceitável, sua interpretação é mais dependente da evolução clínica da miastenia e das estratégias concomitantes de imunossupressão, que podem influenciar a ocorrência de exacerbações e eventos graves. Assim, a escolha terapêutica deve considerar não apenas a eficácia, mas também o mecanismo de ação e o contexto clínico do paciente, especialmente em relação ao risco infeccioso e à estabilidade da doença.<sup>11,12,17,23</sup>

Quanto aos efeitos adversos, a comparação entre os estudos (I1) e (I2) demonstra que a imunoglobulina intravenosa (IGIV) apresenta perfil de segurança global semelhante ao placebo em pacientes com miastenia gravis, embora com diferenças na frequência e na gravidade dos eventos adversos. No estudo I1, a proporção de pacientes com TEAEs foi elevada em ambos os grupos (90,0% no IGIV vs. 93,3% no placebo), com destaque para cefaleia, infecção do trato respiratório superior e náusea no grupo tratado, além de uma taxa relativamente alta de descontinuação (23,3%), frequentemente associada à piora da miastenia gravis e crise miastênica.

Já no estudo (I2), a incidência de TEAEs foi menor e semelhante entre os grupos (73,3% vs. 68,8%), com predominância de eventos leves e moderados e baixa taxa de retirada ( $\approx 6\%$ ), sugerindo melhor tolerabilidade no contexto de terapia de manutenção. Em ambos os ensaios, a cefaleia e as infecções respiratórias superiores figuraram entre os eventos mais comuns, reforçando um padrão consistente de segurança, enquanto a maior taxa de eventos graves e descontinuações no estudo I1 pode refletir diferenças no desenho, na população ou no regime terapêutico avaliado, aspectos que devem ser considerados na interpretação dos dados de segurança da IGIV em miastenia gravis.<sup>11,12</sup>

Nos estudos ADAPT<sup>13</sup> e ADAPT-SC<sup>17</sup>, observa-se um perfil de segurança consistente do efgartigimod, independentemente da via de administração, com predominância de eventos

adversos leves a moderados e incidência semelhante ao placebo. No ADAPT-SC, a taxa global de eventos adversos foi comparável entre os grupos (77% vs. 84%), com cefaleia e infecções do trato respiratório superior como eventos mais frequentes e baixa incidência de eventos graves (5% vs. 8%), sem evidência de toxicidade específica ou aumento clinicamente relevante de infecções graves, apesar da redução dos níveis de IgG.

De forma semelhante, o estudo ADAPT evidenciou boa tolerabilidade, ausência de novas preocupações relacionadas ao mecanismo de ação e manutenção do tratamento sem interrupções significativas, além de impacto positivo na qualidade de vida. Em conjunto, os achados reforçam que o efgartigimod apresenta perfil de segurança favorável e previsível, com consistência entre diferentes formulações e estudos de fase 3, sustentando sua utilização como terapia eficaz e bem tolerada na miastenia gravis generalizada.<sup>13,17</sup>

No caso do ravulizumabe, a comparação entre o estudo pivotal controlado (23) e a extensão aberta de longo prazo CHAMPION MG (15) evidencia manutenção de um perfil de segurança consistente ao longo do tempo em pacientes com miastenia gravis generalizada anti-AChR positiva. No ensaio controlado, a incidência de eventos adversos foi semelhante ao placebo (91% vs. 87%), com eventos graves em 23% dos pacientes tratados e ausência de padrão de toxicidade emergente, destacando cefaleia, diarreia e náusea como eventos mais frequentes. Na extensão aberta, embora a incidência global de eventos adversos tenha sido elevada (96,4%), a maioria foi leve a moderada, e apenas 6,5% dos eventos graves foram considerados relacionados ao fármaco, sem aumento da frequência com o uso prolongado ou associação dos óbitos ao tratamento. A maior proporção de eventos graves no estudo de extensão pode refletir o seguimento mais longo e o contexto pandêmico (ex.: COVID-19), mais do que um risco intrínseco do medicamento. Em conjunto, os dados reforçam a segurança sustentada do ravulizumabe em curto e longo prazo, sem sinal de toxicidade cumulativa ou aumento de crises miastênicas, apoiando seu uso contínuo como terapia alvo do complemento na miastenia gravis.<sup>15,23</sup>

De forma semelhante, os dados sobre o rozanolixizumabe mostram um perfil de segurança consistente e previsível, conforme demonstrado pela comparação entre o estudo de extensão aberta MG0004<sup>10</sup> e o ensaio fase 3 MycarinG<sup>21</sup>. No MG0004, a incidência de TEAEs foi elevada (85,7%), porém majoritariamente leve a moderada, com cefaleia, diarreia e redução dos níveis de IgG entre os eventos mais comuns, além de baixa taxa de descontinuação (5,7%) e ausência de óbitos ou eventos graves relacionados ao tratamento. De forma semelhante, o

MycarinG identificou cefaleia, náusea, vômitos e reações no local da infusão subcutânea como eventos mais frequentes, geralmente transitórios, autolimitados e manejáveis, com eventos graves raros e não atribuídos ao fármaco. A convergência dos achados entre um estudo de extensão de longo prazo e um ensaio fase 3 controlado reforça que o rozanolizumabe apresenta boa tolerabilidade, sem surgimento de novos sinais de segurança ou toxicidade cumulativa, mantendo um perfil coerente com outros inibidores do FcRn e apoiando seu uso contínuo na prática clínica.<sup>10,21</sup>

A avaliação da eficácia das terapias alvo-específicas na miastenia gravis generalizada evidencia um avanço significativo em relação às estratégias imunossupressoras tradicionais, sobretudo no que se refere à magnitude, rapidez e sustentação da resposta clínica. De maneira consistente, os ensaios clínicos analisados demonstraram melhora significativa nos desfechos funcionais validados, particularmente nos escores MG-ADL e QMG, indicando redução clinicamente relevante da carga sintomática e impacto positivo nas atividades da vida diária.<sup>13,18,23</sup>

Os inibidores do complemento terminal C5 destacam-se pela elevada eficácia em pacientes com doença moderada a grave, especialmente na população soropositiva para anticorpos anti-receptores de acetilcolina. Estudos de fase 3 demonstraram reduções robustas e sustentadas nos escores de gravidade, com início de resposta precoce e manutenção do benefício ao longo do seguimento. Além disso, os dados de extensão aberta reforçam a durabilidade da resposta, com progressiva consolidação de estados de mínima manifestação da doença, sugerindo que o bloqueio do complemento atua de forma direta e eficaz sobre os mecanismos fisiopatológicos centrais da MGG.<sup>15,19,24</sup>

De forma complementar, os inibidores do receptor neonatal Fc (FcRn) demonstraram eficácia consistente na melhora clínica, particularmente em desfechos centrados no paciente. A redução seletiva dos níveis de IgG circulante observada com essas terapias foi acompanhada por melhora significativa nos escores MG-ADL e em instrumentos de avaliação de sintomas, como o MG Symptoms PRO. Esses achados indicam que a modulação do FcRn resulta em alívio clínico mensurável, com início rápido e perfil de resposta previsível, ainda que a duração do efeito esteja relacionada ao esquema de administração e à dinâmica de recuperação dos níveis de IgG.<sup>17,21</sup>

Quando comparadas às terapias alvo-específicas, as estratégias baseadas na imunoglobulina intravenosa de manutenção apresentaram eficácia mais heterogênea. Embora

alguns estudos tenham demonstrado estabilização clínica e potencial efeito poupador de corticoide, os benefícios observados foram menos consistentes e, em geral, de menor magnitude nos desfechos funcionais primários. Esses resultados sugerem que a IGIV desempenha papel relevante em contextos selecionados, porém com impacto clínico mais dependente da gravidade da doença, do perfil do paciente e das terapias concomitantes, diferindo do efeito mais direto e reprodutível observado com os imunobiológicos direcionados.<sup>11,12</sup>

A análise comparativa entre as diferentes classes terapêuticas evidencia que tanto os inibidores do complemento quanto os moduladores do FcRn oferecem respostas clínicas mais rápidas e sustentadas em relação às abordagens convencionais, refletindo mecanismos de ação mais específicos e alinhados à fisiopatologia da MGG. Enquanto o bloqueio do complemento interrompe a cascata inflamatória terminal responsável pela lesão da junção neuromuscular, a inibição do FcRn reduz a disponibilidade sistêmica de autoanticorpos patogênicos, resultando em melhora funcional significativa. Dessa forma, os dados disponíveis sustentam que as terapias alvo-específicas representam um avanço substancial em termos de eficácia no manejo da miastenia gravis generalizada, especialmente em pacientes com resposta inadequada ao tratamento padrão.<sup>11,12,1723</sup>

O presente estudo destaca-se pelo rigor metodológico empregado, pela seleção exclusiva de ensaios clínicos randomizados, pelo registro prévio do protocolo na plataforma PROSPERO e pela aplicação da ferramenta Cochrane Risk of Bias 2.0 para avaliação da qualidade dos estudos incluídos, além disso a condução conforme as diretrizes PRISMA<sup>9</sup> e recomendações metodológicas do Ministério da Saúde<sup>25</sup>. A extração de dados foi realizada por revisores independentes, com resolução de divergências por consenso, o que fortalece a confiabilidade dos resultados. Outro aspecto relevante foi o foco específico na segurança dos imunobiológicos ainda pouco explorado de forma sistematizada na literatura com análise detalhada de eventos adversos emergentes do tratamento, eventos adversos graves, hospitalizações, descontinuações e óbitos. A inclusão de estudos multicêntricos de fase II e III, com diferentes períodos de acompanhamento, amplia a aplicabilidade clínica dos achados e reforça a relevância científica da revisão.

O estudo apresenta algumas limitações relevantes. Dentre elas, observa-se um número reduzido de estudos disponíveis para alguns fármacos e tamanho amostral relativamente pequeno em parte dos ensaios. Outro ponto relevante é a curta duração do acompanhamento, restringindo a avaliação de efeitos adversos raros ou de longo prazo. Por fim, a ausência de

padronização na descrição dos eventos adversos e a escassez de estudos envolvendo populações específicas, como gestantes e pacientes com comorbidades relevantes, reduzem a generalização dos achados.

A partir da análise crítica dos estudos incluídos nesta revisão, os imunobiológicos configuram avanço relevante no tratamento da miastenia gravis generalizada por serem terapias alvo-específicas que atuam em mecanismos centrais da fisiopatologia da doença, demonstrando, nos ensaios clínicos, perfil de segurança globalmente aceitável, com predominância de eventos adversos leves a moderados e baixas taxas de descontinuação. Contudo, o elevado custo dessas terapias constitui importante limitação sob a perspectiva prática e de saúde pública, restringindo o acesso e podendo ampliar desigualdades em relação às opções tradicionais, mais disponíveis e de menor custo.

Dessa forma, entende-se que a incorporação dos imunobiológicos deve ser pautada por critérios clínicos rigorosos, priorizando pacientes com formas refratárias, intolerância ou contraindicação às terapias convencionais, maior gravidade clínica ou elevado risco de eventos adversos relacionados ao uso prolongado de corticosteroides. Esse uso mais racional e direcionado permite maximizar o benefício clínico, otimizar recursos e promover maior equidade no cuidado de pacientes com miastenia gravis.

Nesse contexto, recomenda-se a realização de ensaios clínicos com períodos de seguimento mais prolongados, amostras populacionais mais representativas, padronização internacional dos desfechos de segurança e inclusão de subgrupos clínicos específicos, o que possibilitaria uma avaliação mais robusta e consistente do perfil de segurança dos imunobiológicos na Miastenia Gravis. Tais estratégias metodológicas são fundamentais para minimizar vieses, ampliar a generalização dos resultados e subsidiar decisões terapêuticas mais seguras na prática clínica.

Além disso, torna-se imprescindível o desenvolvimento de estudos que comparem diretamente a terapia com imunobiológicos ao uso isolado de corticosteroides, uma vez que a maioria das evidências disponíveis avalia os imunobiológicos apenas como terapia adjuvante ou em comparação ao placebo. Essa limitação metodológica compromete a análise do real benefício clínico dessas terapias frente ao tratamento convencional.

## CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática demonstra que os imunobiológicos utilizados no tratamento da Miastenia Gravis generalizada estão associados a benefício clínico relevante e a um perfil de segurança globalmente aceitável, quando comparados ao placebo, nos ensaios clínicos randomizados analisados. De modo geral, os eventos adversos foram predominantemente leves a moderados, com baixa incidência de eventos adversos graves, descontinuações e óbitos diretamente atribuíveis às intervenções avaliadas.

As terapias direcionadas ao complemento terminal e ao receptor neonatal Fc destacaram-se por associarem benefícios clínicos consistentes a um padrão de segurança previsível, mesmo em pacientes com doença moderada a grave. Esses achados reforçam o potencial dos imunobiológicos como opções terapêuticas relevantes, especialmente em contextos de refratariedade ou intolerância às estratégias convencionais.

Embora os dados disponíveis sejam encorajadores, é importante reconhecer que o tempo de seguimento ainda é relativamente curto para a detecção de eventos raros ou efeitos de longo prazo. Além disso, a comparação predominante com placebo e não com esquemas tradicionais isolados limita uma avaliação mais ampla do impacto real dessas terapias na prática clínica cotidiana.

Conclui-se, portanto, que os imunobiológicos ampliam o arsenal terapêutico da miastenia gravis e oferecem novas perspectivas de manejo, ao mesmo tempo em que evidenciam a necessidade de estudos com acompanhamento mais prolongado e maior padronização na avaliação de desfechos de segurança.

## REFERÊNCIAS

1. Witek W, Sliwiak J, Ruszkowski M. Structural and mechanistic insights into the bifunctional HSN2 enzyme catalyzing the second and third steps of histidine biosynthesis in plants. *Scientific Reports* [Internet]. 2021 May 6;11(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-88920-2.pdf>
2. Vlassopoulos A, Govers E, Mulrooney H, Androustos O, Hassapidou M. Dietetic management of obesity in Europe: gaps in current practice. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2021 Jan 4;75(7):1155–8.
3. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology*. 2020 Nov 3;96(3):10.1212/WNL.00000000000011124.

4. Vitek JL, Johnson LA. Understanding Parkinson's disease and deep brain stimulation: Role of monkey models. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019 Dec 23;116(52):26259–65.
5. Tamazin M, Korenberg MJ, Elghamrawy H, Noureldin A. GPS Swept Anti-Jamming Technique Based on Fast Orthogonal Search (FOS). *Sensors (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2021;21(11):3706. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34073549/>
6. Sousa PR de, Silva AE da, Sousa MAD de, Teixeira LB, Fuzaro CSC, Silveira GC, et al. Tendência do acesso aos medicamentos para Miastenia Gravis no Brasil, 2011 a 2023. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*. 2025 Jul 29;8(19):e082337.
7. Seifert SA, Armitage JO, Sanchez EE. Snake Envenomation. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jan 6;386(1):68–78.
8. Barbosa FT, Lira AB, Oliveira Neto OB de, Santos LL, Santos IO, Barbosa LT, et al. Tutorial para execução de revisões sistemáticas e metanálises com estudos de intervenção em anestesia. *Brazilian Journal of Anesthesiology* [Internet]. 2019 May;69(3):299–306. Available from: <https://www.scielo.br/j/rba/a/GhGJS6XPLX8NyZpTDhLMgnF/?format=pdf&lang=pt>
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *British Medical Journal*. 2021 Mar 29;372(71).
10. Bril V, Drużdż A, Grosskreutz J, Habib AA, Kaminski HJ, Mantegazza R, et al. Safety and efficacy of chronic weekly rozanolixizumab in generalized myasthenia gravis: the randomized open-label extension MGo004 study. *Journal of Neurology*. 2025 Mar 19;272(4).
11. Bril V, Szczudlik A, Vaitkus A, Rozsa C, Kostera-Pruszczyk A, Hon P, et al. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of the Corticosteroid-Sparing Effects of Immunoglobulin in Myasthenia Gravis. *Neurology*. 2023 Feb 14;100(7).
12. Bril V, Berkowicz T, Szczudlik A, Nicolle MW, Bednarik J, Hon P, et al. Efficacy and safety of maintenance intravenous immunoglobulin in generalized myasthenia gravis patients with acetylcholine receptor antibodies: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Muscle & Nerve*. 2024 Nov 7;71(1):43–54.
13. Saccà F, Barnett C, Vu T, Peric S, Phillips GA, Zhao S, et al. Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT). *Journal of Neurology*. 2023 Jan 4;270(4):2096–105.
14. Nowak RJ, Benatar M, Ciafaloni E, Howard JF, Leite MI, Utsugisawa K, et al. A Phase 3 Trial of Inebilizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *New England Journal of Medicine*. 2025 Jun 19;392(23):2309–20.
15. Vu TH, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Meisel A, Nicolle MW, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adults With Anti-Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: Final Results From the Phase 3 CHAMPION MG Open-Label Extension. *European Journal of Neurology*. 2025 Apr;32(4).

16. Howard JF, Nowak RJ, Wolfe GI, Freimer ML, Vu TH, Hinton JL, et al. Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis. *JAMA Neurology*. 2020 Feb 17;77(5).
17. Howard JF, Vu T, Li G, Korobko D, Smilowski M, Liu L, et al. Subcutaneous efgartigimod PH2o in generalized myasthenia gravis: A phase 3 randomized noninferiority study (ADAPT-SC) and interim analyses of a long-term open-label extension study (ADAPT-SC+). *Neurotherapeutics*. 2024 Sep;21(5):e00378.
18. Mantegazza R, Wolfe GI, Muppidi S, Wiendl H, Fujita KP, O'Brien FL, et al. Post-intervention Status in Patients With Refractory Myasthenia Gravis Treated With Eculizumab During REGAIN and Its Open-Label Extension. *Neurology*. 2021 Jan 26;96(4).
19. Bril V, Benatar M, Andersen H, Vissing J, Brock M, Greve B, et al. Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis. *Neurology*. 2021 Feb 9;96(6).
20. Habib AA, Zhao C, Aban I, França MC, José JG, zu Hörste GM, et al. Safety and efficacy of satralizumab in patients with generalised myasthenia gravis (LUMINESCE): a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2025 Feb;24(2):117–27.
21. Kaminski HJ, Antozzi C, Habib AA, Pascuzzi RM, Sacconi S, Utsugisawa K, et al. Improvement in Patient-Reported Symptoms of Generalised Myasthenia Gravis With Rozanolixizumab in the Randomised Phase 3 MycarinG Study Using the MG Symptoms PRO. *European Journal of Neurology*. 2025 Aug;32(8).
22. GomezMancilla B, Meriggioli MN, Genge A, Roubenoff R, Espié P, Dupuy C, et al. Efficacy and safety of iscalimab, a novel anti-CD40 monoclonal antibody, in moderate-to-severe myasthenia gravis: A phase 2 randomized study. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2024 Jan;119(10.1016/j.jocn.2023.11.013):76–84.
23. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evidence*. 2022 Apr 26;1(5).
24. Antozzi C, Guphill J, Bril V, Gamez J, Meuth SG, Nowak RJ, et al. Safety and Efficacy of Nipocalimab in Patients With Generalized Myasthenia Gravis. *Neurology*. 2024 Jan 23;102(2).
25. Ministério da Saúde. Página inicial [Internet]. Ministério da Saúde. 2024. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br>