

ANTAGONISTA DE RECEPTOR FcRN E MIASTENIA GRAVIS: UMA REVISÃO DAS NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS DISTANTE DA IMUNOSSUPRESSÃO

FREDERICO LARRÉ POZZEBON¹; GIOVANI MICHELIN PACHECO²; ANA LAURA PETRONI³; FERNANDA PEDROTTI MOREIRA⁴

¹Universidade Católica de Pelotas – frederico.pozzebon@sou.ucpel.edu.br

²Universidade Católica de Pelotas – giovani.pacheco@sou.ucpel.edu.br

³Universidade Católica de Pelotas – ana.petroni@sou.ucpel.edu.br

⁴Universidade Católica de Pelotas – fernanda.moreira@ucpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Miastenia Gravis (MG) é uma doença autoimune na qual autoanticorpos provocam degeneração dos receptores de acetilcolina (AChR), podendo, também, danificar outras estruturas na fenda sináptica. Com isso, a contração muscular torna-se insuficiente, pois a permanência da acetilcolina na junção neuromuscular é reduzida. Os anticorpos mencionados são imunoglobulinas do isótipo IgG, e têm sua meia-vida prolongada pela ação de receptores de Fc neonatal (FcRN), evitando a degradação lisossomal dessas moléculas.

Receptor do fragmento FcRN consiste no principal fator de imunidade em recém-nascidos, uma vez que permite que Imunoglobulina do tipo G atravesse a barreira placentária. No resto da vida, tal molécula permanece útil, atuando nas células hematopoiéticas, intestinais, endoteliais e na imunidade, segundo WOLFE (2021).

No contexto da medicina, existem formas distintas de tratamento de tal condição, no entanto, grande parte destaca-se por também gerar imunossupressão sistêmica, ou seja, uma perda parcial da funcionalidade do sistema imunológico – como a inibição do complemento e a terapia de troca plasmática. Dessa forma, a redução dos sintomas causados pela autoimunidade pode trazer mais intercorrências que benefícios ao paciente. Além disso, para controle sintomático, também há a possibilidade da inibição da enzima acetilcolinesterase, mesmo que não traga efeitos a longo prazo.

Outrossim, fármacos antagonistas do receptor de Fc neonatal, que reduzem a sobrevida da imunoglobulina, surgiram como um novo manejo medicamentoso justamente por danificarem apenas o isótipo que causa as manifestações da Miastenia Gravis. Dentro da classe supramencionada, existem anticorpos (ACs) monoclonais anti-FcRN e fragmentos Fc humanos modificados. Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar os ensaios clínicos, seus desfechos e a literatura científica atual a respeito do tratamento da MG utilizando medicamentos antagonistas do FcRN.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura com artigos publicados entre 2018 e 2024 no PubMed. Os descritores utilizados foram “Myasthenia gravis”, “FcRN”, “IgG” e “Antagonist”. A busca foi realizada no período de 10/08/2024 a 17/08/2024. Encontrou-se 8 títulos efetivamente sobre a condição buscada. Desses, todos foram lidos na íntegra e selecionados para o estudo por abordarem o assunto de maneira pertinente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No leque de estudos e ensaios clínicos avaliados, percebe-se um consenso na favorabilidade ao uso das substâncias descritas, por seu rápido e eficiente resultado na condição de vida do paciente miastênico. Quando é considerado o manejo clínico convencional da MG, algumas limitações tornam-se evidentes. a terapia de plasmaférese, por exemplo, interfere no funcionamento do sistema complemento e inibe diversos anticorpos não relacionados ao processo patológico (BHANDARI e BRIL, 2023).

Na MG, a IgG é protegida da degradação pelo receptor FcRn, que prolonga sua meia-vida. A taxa de reutilização da IgG pelo FcRn é 42% maior do que sua produção, tornando a reciclagem dominante. Dessa maneira, inibir essa reciclagem pode reduzir eficazmente os níveis de IgG plasmática, incluindo os autoanticorpos que causam os sintomas da MG, sugerindo uma estratégia terapêutica promissora para controlar a doença (GABLE, 2020).

Entre os antagonistas do receptor FcRn, existem dois grupos: fragmentos de Fc humano e anticorpos monoclonais anti-FcRn. Efgartigimod encaixa-se na primeira categoria, enquanto Rozanolixizumab, Nipocalimab e RVT-1401 são ACs monoclonais direcionados ao FcRn.

O ensaio clínico de fase 2 com Efgartigimod realizado por HOWARD (2019) trouxe dados relevantes – 24 pacientes, com 12 utilizando placebo e 12 recebendo o fármaco propriamente dito. Todos pacientes em contato com a substância mostraram rápida diminuição nos níveis totais de IgG e autoanticorpos contra receptores de acetilcolina. Desses, 75% apresentaram melhora rápida e duradoura da doença. Não houve aumento na quantidade de sintomas adversos no grupo tratado com Efgartigimod. Tais dados são corroborados no estudo de GUPTILL (2020): uma única dose da medicação reduz em torno de 50% a quantidade de IgG circulante, enquanto repetição da aplicação subcutânea garante até 75% a menos. A maior eficácia foi encontrada com a dosagem 10mg/kg, sem efeitos sobre outros anticorpos ou proteínas plasmáticas.

BRIL (2021) analisou a eficácia do AC monoclonal Rozanolixizumab em um ensaio randomizado de controle, com 22 pacientes em placebo e 21 com o medicamento. Foi constatada melhora em diversos quesitos, como a pontuação MG-ADL e MGC (questionários que avaliam sintomas e relação com funções orgânicas dos pacientes afetados pela Miastenia Gravis). Os maiores efeitos foram alcançados com a dosagem de 50 e 150mg/kg. Não houve diferença no que diz respeito a manifestações concomitantes entre o grupo do placebo e o grupo do fármaco.

Diante do supracitado, BRIL (2021) e HOWARD (2021), com a realização de ensaios clínicos, definem a utilização de antagonistas desse receptor como um instrumento de benefício clínico aos afetados pela autoimunidade. Há uma preocupação quanto aos níveis séricos de albumina, que também se liga ao receptor FcRn e tem sua meia-vida prolongada, com diversos episódios de queda no valor em pacientes nesse tratamento. Todavia, todos mostraram-se assintomáticos e com queda relativamente baixa, não trazendo tamanho risco aos pacientes.

Ademais, Nipocalimab alcançou uma redução de até 80% nos níveis da Imunoglobulina G com dosagem de 30 a 60mg/kg, respectivamente, com 18 e 30 dias da primeira aplicação. Com aumento subsequente das doses, pode-se alcançar tal quantidade em 14 dias. Foi constatada, porém, redução transitória nos

níveis de albumina já com apenas uma dose e houve a contraindicação do uso para mulheres grávidas, haja vista que o FcRn determina a funcionalidade do sistema imune do recém-nascido, com risco de doença hemolítica neonatal (WOLFE, 2021).

Outro anticorpo monoclonal pesquisado é o RVT-1401, que apresentou redução nos níveis de IgG em 47% após única dose de 765mg até 10 dias após o uso. Dosagem subcutânea semanal de 680 mg reduziu os níveis totais de IgG em 78%. As reduções de IgG maiores que 35% foram mantidas por mais de 1 mês após a última dose. Os únicos sintomas mencionados pelos pacientes em tratamento foram eritema e edema no local de aplicação. Foram observadas reduções assintomáticas reversíveis dose-dependentes da albumina (31% com dose subcutânea de 680 mg) no estudo de GABLE (2020).

4. CONCLUSÕES

Com base na revisão de literatura realizada, nota-se a relevância crescente dos inibidores do receptor FcRn como uma nova opção terapêutica para a MG, tanto em crises miastênicas quanto como terapia de manutenção. Entre esses agentes, Efgartigimod destaca-se por minimizar os efeitos adversos nos ensaios clínicos, e surge como uma opção plausível pelo benefício mantido até 8 semanas após perfusão intravenosa. A correlação entre a redução de níveis plasmáticos de IgG e melhora dos sintomas de MG sugere um método inovador e otimizado para a resolução de tais quadros. É importante ressaltar que os efeitos da depleção severa de IgG permanecem desconhecidos e tal condição requer estudos adicionais para a confirmação da eficácia medicamentosa – considerando, também, a utilização de imunossupressores pelos indivíduos portadores de MG. Além disso, a segurança a longo prazo, o custo de utilização e o uso ideal são alguns dos fatores que devem ser considerados na aplicação clínica desses agentes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BHANDARI, V.; BRIL, V. FcRn receptor antagonists in the management of myasthenia gravis. **Frontiers in Neurology**, Toronto, v. 14, n. 1229112, 2023.

BRIL, V. et al. Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: A Phase 2 Randomized Control Trial. **Neurology Journals**, v. 96, n. 6, p e853-e865, 2021.

GABLE, K. L.; GUPTILL, J. T. Antagonism of the Neonatal Fc Receptor as an Emerging Treatment for Myasthenia Gravis. **Frontiers in Immunology**, Durham, v.10, n.3052, 2020.

HOWARD JR, J. F. et al. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. **Neurology**, Chapel Hill, v. 92, n. 23, p. e2661-e2673, 2019.

HOWARD JR, J. F. et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet Neurology**, Chapel Hill, v. 20: 526–36, p. 15–23, 2021.

MA, C. et al. Advancements and prospects of novel biologicals for myasthenia gravis: toward personalized treatment based on autoantibody specificities. **Frontiers in Pharmacology**, Sec. Neuropharmacology, Shenyang, v. 15, 2024.

ULRICHTS, P.; DE HAARD, H.; LEUPIN, N. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. **J Clin Invest**, v. 128, n. 10, 2018.

WOLFE, G. I. et al. IgG regulation through FcRn blocking: A novel mechanism for the treatment of myasthenia gravis. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 430, n. 118074, 2021.