LUMEN ET VIRTUS
ISSN: 2177-2789

APLICABILIDADE DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NA DOENÇA DE ALZHEIMER- UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

https://doi.org/10.56238/levv16n47-025

Data de submissão: 10/03/2025 **Data de publicação:** 10/04/2025

Paulo Roberto Alves Teixeira
Autor para correspondência
Acadêmico de Medicina
Faculdade de medicina do Mucuri - UFVJM

Amanda Soares Gama
Acadêmica de Medicina
Faculdade de medicina do Mucuri - UFVJM

Ana Paula Maia
Acadêmica de Medicina
Faculdade de medicina do Mucuri - UFVJM

Alexandre Augusto de Assis Dutra
Doutor em Bioquímica - UFMG
Faculdade de medicina do Mucuri - UFVJM

RESUMO

O presente trabalho trata-se de uma revisão sistemática a respeito da Doença de Alzheimer (DA), uma condição neurodegenerativa prevalente entre idosos, a qual caracteriza-se por atrofia cortical, deposição de β-amilóide em placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada. Recentemente, anticorpos monoclonais como aducanumabe, lecanemabe e gantenerumabe têm sido estudados como potenciais tratamentos modificadores da doença, visando eliminar depósitos amiloides. Este trabalho revisa estudos clínicos e in vitro para avaliar a eficácia e segurança dessas terapias. Resultados mostram que, apesar de promissores, estes tratamentos apresentam limitações. O aducanumabe, aprovado pela FDA em 2021, apresentou efeitos inconsistentes entre ensaios clínicos e elevados riscos de edemas cerebrais (ARIA-E). O lecanemabe demonstrou maior afinidade por protofibrilas solúveis, com resultados positivos em biomarcadores, embora também associado a edemas. Já o gantenerumabe teve eficácia limitada em estudos anteriores, mas recentes ensaios exploram seu potencial. A heterogeneidade nos resultados clínicos e os potenciais efeitos adversos ao tratamento evidenciam a necessidade de rigor no desenvolvimento de terapias para DA. Neste estudo, iremos abordar as principais inovações terapêuticas no que tange à DA.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Anticorpos monoclonais. β-amiloide. Aducanumabe. Lecanemabe. Gantenerumabe.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa de causas não completamente compreendidas, sendo uma das mais prevalentes causas de demência na população idosa. (1) O principal achado macroscópico na DA é a atrofia cortical, mais evidente nas áreas neocorticais associativas e temporais mesiais - formação hipocampal. (7) Outrossim, microscopicamente, a DA é marcada pela perda neuronal, bem como pela deposição de peptídeo β-amiloide na forma de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares apresentando proteína tau hiperfosforilada.

(7) O acúmulo do peptídeo β-amiloide no tecido nervoso é o principal evento fisiopatológico na DA. 1 Tal peptídeo é formado a partir da clivagem da proteína precursora do amiloide, a qual é codificada por um gene localizado no cromossomo 21 pelas enzimas β e γ-secretases. (7) Via de regra, a proteína precursora é clivada pela α-secretase, dando origem a um fragmento não amiloidogênico, o qual não é tóxico. Contudo, no contexto da DA, atuam as secretases β e γ, com produção e liberação do peptídeo β-amiloide, o qual se aloja no espaço extracelular, a princípio, sob a forma de oligômeros solúveis, assumindo, posteriormente, a forma de placas difusas que contêm formas insolúveis do peptídeo. (7) Os oligômeros exercem um efeito neurotóxico e promovem uma cascata de eventos que levam à formação das placas neuríticas, as quais representam lesões maduras em que os densos depósitos do peptídeo β-amiloide acumulam-se na região central da placa, circundados por axônios e dendritos degenerados. (7)

O córtex entorrinal, assim como a formação hipocampal, são as primeiras áreas cerebrais acometidas pelos emaranhados neurofibrilares. Com o avançar da doença, há o comprometimento de núcleos colinérgicos situados no prosencéfalo basal, em especial o núcleo basal de Meynert, acarretando a perda de comunicação colinérgica para o córtex cerebral. (7) Em fase mais avançada, o processo patológico se dissemina para áreas neocorticais associativas, com relativa preservação dos córtices primários. A síndrome demencial característica da DA, a qual inclui um amplo espectro de alterações cognitivas e comportamentais, ocorre justamente nesse estágio neuropatológico. (7) As placas neuríticas, por sua vez, encontram-se principalmente em áreas neocorticais, sem obedecer ao mesmo padrão têmporo-espacial de distribuição topográfica dos emaranhados neurofibrilares.(7)

Devido à complexidade fisiopatológica da DA, vem surgindo grande interesse no meio científico em relação ao uso de anticorpos monoclonais direcionados contra as placas amiloides. Nesse sentido, diferentes drogas estão sendo desenvolvidas e testadas visando à opsonização e eliminação de tais formações. O tratamento com anticorpos monoclonais tem potencial para ser um aliado promissor no enfrentamento da doença de Alzheimer, caso se comprove seguro e eficiente, haja vista que tal estratégia terapêutica tem como alvo a base fisiopatológica da Doença de Alzheimer. (7)

Nesse contexto, deve-se ter em mente que os fatores de risco conhecidos para DA incluem idade avançada, história familiar de DA, presença do genótipo da apolipoproteína E4 (ApoE),

obesidade, hipercolesterolemia, lesão cerebral traumática, níveis educacionais mais baixos e depressão. Diabetes e hipertensão, fatores de risco para patologia cerebrovascular, diminuem o limiar para o aparecimento clínico de demência graças ao desenvolvimento de placas e emaranhados. Mutações nos genes presenilina 1, presenilina 2 e APP o qual codifica a proteína precursora de amiloide estão associadas à variante autossômica dominante de início precoce da DA (18;10;3).

Até há pouco tempo, nos Estados Unidos, haviam apenas cinco tratamentos aprovados pela FDA para sintomas neurocognitivos da DA. Incluindo três inibidores da colinesterase (donepezil, galantamina e rivastigmina) bem como um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (memantina), além da combinação de donepezil e rivastigmina. Nos Estados Unidos, uma combinação de dose baixa com donepezila e memantina foi aprovada em 2014 para o tratamento de indivíduos com demência de DA moderada a grave que permanecem estáveis com o donepezila, mas nenhum desses medicamentos é um tratamento modificador da doença para a DA (18;9).

2 OBJETIVOS

O presente artigo tem como finalidade a análise e a revisão sistemática de estudos baseados em ensaios clínicos e estudos *in vitro* em diferentes fases de realização nos quais pacientes acometidos pela Doença de Alzheimer foram submetidos ao tratamento com anticorpos monoclonais, com ênfase nas drogas aducanumabe, lecanemabe e gantenerumabe. Desse modo, o artigo analisa os resultados obtidos, com vistas a obter resposta ao seguinte questionamento: é de fato eficiente e segura a aplicação de anticorpos monoclonais no tratamento da doença de Alzheimer?

3 METODOLOGIA

Para a realização desta revisão literária, foram selecionados artigos científicos das plataformas PubMed, Scielo e Up to Date, usando se como palavras chave: “Doença de Alzheimer”, “anticorpos monoclonais”, “placas amiloides”, “aducanumabe”, “lecanemabe” e “gantenerumabe”, sendo selecionados artigos publicados após o ano de 2010, quando os ensaios começaram a apresentar resultados significativos, até o ano de 2024.

4 RESULTADOS

Dois ensaios de fase III duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo desenhados de forma idêntica (estudo 301 e estudo 302), visavam responder se o Aducanumabe, um anticorpo monoclonal IgG1 humano anti-Aβ seletivo para agregados, era eficaz na depuração amiloide e na proteção dos pacientes contra o declínio cognitivo e funcional. Nesse sentido, o Comitê Consultivo de Medicamentos para o Sistema Nervoso Periférico e Central (PCNS) em novembro de 2020, discutiu

os dados disponíveis dos ensaios com aducanumab e decidiram que os resultados apresentados pelo ensaio 302 seriam contraditórios, não sendo razoável tê-lo como evidência primária (18;2).

Alexander et al. afirmam que o Estudo 301 não atingiu o seu objetivo primário de redução na pontuação CDR-SB em relação ao placebo. Além disso, não foi possível chegar a conclusões estatisticamente válidas para qualquer um dos desfechos secundários deste estudo, de acordo com os planos pré-especificados. Entretanto, no Estudo 302, foi obtida significância estatística em seu desfecho primário, um efeito do tratamento correspondente a uma redução relativa de 22% no resultado CDR-SB para altas doses de aducanumabe quando comparado ao placebo ($p = 0,01$). No entanto, neste estudo, o grupo de dose baixa de aducanumabe não produziu efeitos estatisticamente significativos quando comparado ao placebo. (18)

Com base no plano analítico pré-especificado para o estudo, foi proibida a capacidade de avaliar a eficácia em relação aos resultados secundários nos grupos de dose alta e de dose baixa. Os autores também afirmam que qualquer seleção post hoc do ensaio clınico randomizado que alcance significância estatística sem reconhecer explicitamente essa escolha proposital pode introduzir um viés. Eles opinaram que quaisquer análises post hoc relativas ao aducanumab forneceram informações limitadas e úteis para decidir seu benefício e não deveriam ser a base para a aprovação da FDA. (18)

Os autores também observaram que as taxas de ARIA-E (que é um tipo de ARIA - amyloid-related imaging abnormalities) foram significativamente maiores no grupo de altas doses de aducanumab versus placebo (35,2% versus 2,7%). Além disso, de acordo com a revisão estatística da FDA, 0,9% dos participantes com ARIA apresentaram sintomas graves, sugerindo evidências de risco potencialmente maior para os indivíduos que receberam altas doses de aducanumab. Segundo os autores, embora o risco de ARIA possa ser mitigado através de uma monitorização rigorosa utilizando técnicas de imagiologia e gestão da dosagem, preocupavam-se em saber até que ponto isto poderia ser alcançado de forma consistente e abrangente na prática clínica. (18)

Morant et al. afirmam que, de 2012 a 2016, qualquer produto aprovado com base em um único ensaio principal foi associado a resultados estatisticamente significativos ($p \leq 0,005$) (17;1). Ademais, a maioria das aprovações foi apoiada por dados adicionais de eficácia de estudos não essenciais (18;17). O licenciamento nos EUA do aducanumab da Biogen como “o primeiro medicamento modificador da doença de Alzheimer” foi saudado por muitos como um grande avanço (26).

O Lecanemab é uma versão humanizada do anticorpo mAb158 murino que tem como alvo agregados Aβ solúveis (oligômeros e protofibrilas) com alta seletividade (13; 19; 15; 24). O Lecanemab exibiu grande eliminação da placa e sinais de eficácia em um estudo clınico de fase 2b (13;22); já o Aducanumab, desenvolvido pela Biogen, é um anticorpo humano recombinante que se liga aos aminoácidos 3–7 do peptıdeo Aβ. Seu foi interrompido em 2019, após a análise dos dados de dois ensaios de fase 3 ter indicado que o objetivo primário não seria alcançado (13). Uma análise mais

aprofundada dos dados mostrou uma eliminação profunda da placa e um sinal de eficácia que apoia a progressão do programa clínico, e o aducanumab foi aprovado nos EUA pela FDA em 2021 (13; 20; 23).

Por sua vez, gantenerumab foi identificado a partir de uma biblioteca combinatória de anticorpos humanos e está sendo desenvolvido pela Roche. Este anticorpo diverge das demais drogas de interesse do presente estudo por ter como alvo as regiões N-terminal, 3–11, e intermediária, 18–27, do peptídeo Aβ. Dois ensaios clínicos de fase 3 com gantenerumabe foram interrompidos em 2014 depois que uma análise provisória de futilidade não relatou eficácia nos desfechos primários ou secundários. Desde então, o anticorpo voltou ao desenvolvimento clínico e está atualmente em dois ensaios de fase 3, com leituras esperadas para o outono de 2022 (13).

Dados de ensaios clínicos de fase tardia indicam que a imunoterapia Aβ pode ter efeitos positivos. No entanto, foram observadas anormalidades de imagem relacionadas à amiloide, principalmente com edema. Os principais fatores de risco identificados para o desenvolvimento do edema foram a dose de anticorpos e a presença do alelo da apolipoproteína E4 (ApoE4) (13;11). O mecanismo exato para a ocorrência do edema não foi elucidado, mas provavelmente a ligação direta de anticorpos Aβ à angiopatia amilóide cerebral está envolvida. A angiopatia amilóide é uma patologia que consiste em Aβ fibrilar, principalmente Aβ1-40, depositado nas paredes dos vasos sanguíneos e é uma ocorrência comum na DA, que provavelmente pode ser acelerada pela terapia anti-amilóide. O edema em questão foi observado com as seguintes frequências: lecanemabe 10%, aducanumabe 35%, gantenerumabe 30% (13).

Ao analisarmos a ligação *in vitro* do aducanumab, gantenerumab e lecanemab, vemos que o aducanumab e o gantenerumab demonstraram seletividade em relação às fibrilas em relação às protofibrilas, ao passo que o lecanemabe mostrou ligação mais forte às protofibrilas do que às fibrilas. Esses dados estão de acordo com dados previamente publicados sobre o mAb158, o precursor murino do lecanemab (13;15). É possível que as diferenças observadas nos perfis de ligação de lecanemab, aducanumab e gantenerumab possam explicar a variação na eficácia e frequência de edema cerebral observada nos ensaios clínicos (13).

A ligação de lecanemabe, aducanumabe e gantenerumabe a diferentes espécies solúveis de Aβ geradas *in vitro*, monômeros, oligômeros e protofibrilas, foi investigada por ELISA de inibição. Para todos os anticorpos, os valores de IC50 na faixa μM para Aβ monomérico. Porém, o lecanemab e o aducanumab apresentaram ambos valores de IC50 acima de >25 μM, mostrando uma ligação muito fraca aos monómeros. Já o gantenerumab tinha um IC50 2,6 μM para monómeros Aβ, sugerindo uma ligação mais forte aos monómeros. Os valores mais baixos de IC50, ligação a protofibrilas pequenas e grandes, foram obtidos com o lecanemab com um IC50 0,8 nM. O aducanumab apresentou uma ligação

fraca comparado com o lecanemab e ao gantenerumab, tanto às protofibrilas pequenas como às grandes, com uma IC50 80 nM e 22 nM, respetivamente. (13)

O Gantenerumab mostrou uma ligação mais forte às protofibrilas grandes com um IC50 1,3 nM em comparação com as protofibrilas menores com um IC50 2,5 nM. As diferenças nas forças de ligação entre os anticorpos ficaram mais claras quando foram investigadas pequenas protofibrilas às quais o lecanemab demonstrou uma ligação três vezes mais forte do que o gantenerumab e mais 100 vezes mais forte do que o aducanumab.

Lecanemabe e gantenerumabe apresentaram ligação semelhante aos oligômeros, mas a força de ligação foi menor em comparação à ligação às protofibrilas e diminuiu com a redução do tamanho do oligômero. Para os oligômeros menores, como dímeros e trímeros, o gantenerumabe mostrou uma ligação aproximadamente dez vezes mais forte que o lecanemabe, já o aducanumab não se ligou aos oligômeros no intervalo de concentração utilizado (13).

Figura 1 - Perfis de ligação a diferentes formas de beta-amiloide podem explicar a eficácia e os efeitos colaterais em ensaios clínicos para a doença de Alzheimer.

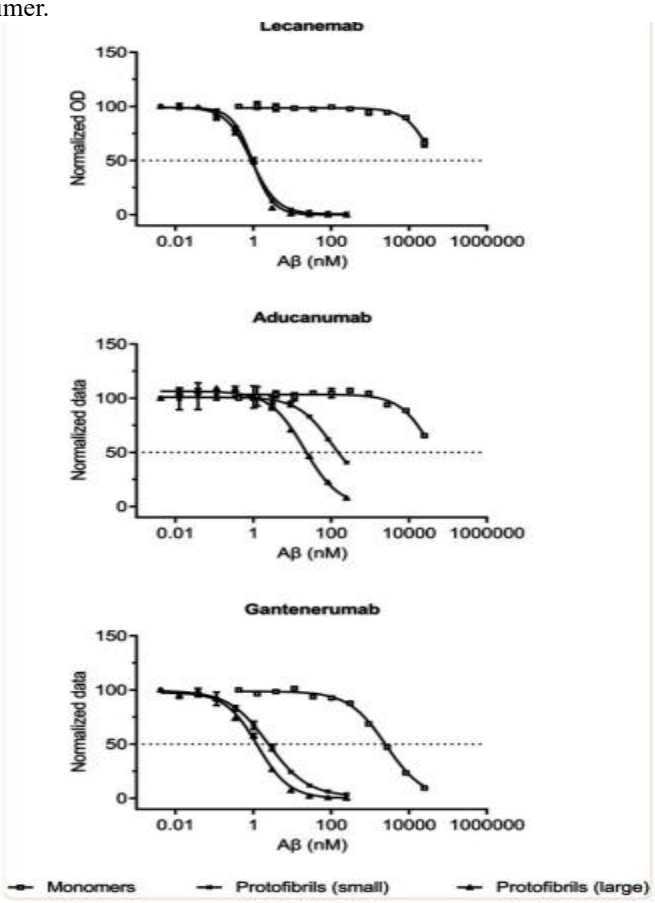


Figura 2

Resultados de ELISA de inibição com ligação a Aβ monomérico e protofibrilas pequenas e grandes. Os valores de DO 405 subtraídos normalizados e em branco foram plotados em relação à concentração de Aβ. As curvas representam média ± DP para Aβ monomérico, quadrados, protofibrilas pequenas, cruzes pretas e protofibrilas grandes, triângulos pretos

Fonte: LINDA, S.; JOHANNESSON, M.; MÖLLER, C.; et al. Lecanemabe, aducanumabe e gantenerumabe – Perfis de ligação a diferentes formas de beta-amiloide podem explicar a eficácia e os efeitos colaterais em ensaios clínicos para a doença de Alzheimer. *Neurotherapeutics*, Jan. 2023. Acesso em: 02 de Dezembro de 2024.

Tabela 1 - Ligação a monômeros Aβ e protofibrilas Aβ pequenas e grandes por ELISA de inibição apresentada como média ± DP

mesa 2

Ligação a monômeros Aβ e protofibrilas Aβ pequenas e grandes por ELISA de inibição apresentada como média ± DP

Anticorpo	Monômeros IC50 (nM)	Pequena protofibrila IC_{50} (nM)	Grande protofibrila IC_{50} (nM)
Lecanemabe	> 25.000	0,80±0,10	0,79±0,20
Aducanumabe	> 25.000	> 83	22,0 ± 2,0
Gantenerumabe	2600±130	2,5±0,10	1,3±0,10

Fonte: LINDA, S.; JOHANNESSON, M.; MÖLLER, C.; et al. Lecanemabe, aducanumabe e gantenerumabe – Perfis de ligação a diferentes formas de beta-amiloide podem explicar a eficácia e os efeitos colaterais em ensaios clínicos para a doença de Alzheimer. *Neurotherapeutics*, Jan. 2023. Acesso em: 02 de Dezembro de 2024.

Tabela 2 - Ligação a pequenos oligômeros Aβ por ELISA de inibição apresentada como média ± DP

Ligação a pequenos oligômeros Aβ por ELISA de inibição apresentada como média ± DP

Anticorpo	$IC50_{de}$ 8 a 12-meros (nM)	$IC50_{de}$ 6 a 8-meros (nM)	$IC50_{de}$ 2 a 3-meros (nM)
Lecanemabe	6,1±0,20	> 41	> 440
Aducanumabe	> 180	> 370	> 440
Gantenerumabe	5,7±1,1	> 41	> 49

Fonte: LINDA, S.; JOHANNESSON, M.; MÖLLER, C.; et al. Lecanemabe, aducanumabe e gantenerumabe – Perfis de ligação a diferentes formas de beta-amiloide podem explicar a eficácia e os efeitos colaterais em ensaios clínicos para a doença de Alzheimer. *Neurotherapeutics*, Jan. 2023.

O lecanemabe e o gantenerumabe demonstraram força de ligação semelhante aos oligômeros de 6 a 12 nanômetros, com afinidade aumentada com o aumento do tamanho do oligômero. O gantenerumab ligou-se a oligômeros de 2 a 3 metros mais fortemente do que o lecanemabe e o aducanumab. O aducanumab mostrou ligação fraca a oligômeros solúveis de todos os tamanhos e exigiu um número maior de cópias de Aβ para uma ligação eficiente. Lecanemabe mostrou ligação mais forte a protofibrilas solúveis pequenas e grandes em comparação com aducanumab e gantenerumab (13).

O estudo BAN 2401-G000-201 foi um ensaio clínico duplo cego randomizado realizado no intuito de estabelecer a dose efetiva 90% (ED90). O endpoint primário foi a análise bayesiana da alteração clínica de 12 meses no Alzheimer's Disease Composite Score (ADCOMS) para a dose ED90, que exigiu uma probabilidade de 80% de redução clínica ≥25% no declínio em comparação com o placebo. Os principais desfechos secundários contemplaram análises bayesianas e frequentistas de 18 meses de redução de amilóide cerebral usando tomografia por emissão de pósitrons; declínio clínico no ADCOMS, Clinical Dementia Rating-Sum-of-Boxes (CDR-SB) e Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog14); alterações nos principais biomarcadores do LCR; e volume total do hipocampo (VH) por ressonância magnética volumétrica (8).

Um total de 854 pacientes randomizados foram tratados, sendo que 609 usaram lecanemabe, enquanto 245 usaram placebo. Aos 12 meses de tratamento, a dose quinzenal de ED90 de 10 mg/kg mostrou uma probabilidade de 64% de ser melhor que o placebo em 25% no ADCOMS, o que não foi o bastante para atingir o limite de 80% para o desfecho primário.

Aos 18 meses, 10 mg/kg de lecanemabe quinzenalmente reduziu as placas amiloide cerebral (-0,306 unidades SUVr), ao mesmo tempo em que mostrou uma diferença entre medicamento e placebo em favor do tratamento ativo em 27% e 30% no ADCOMS, 56% e 47% no ADASCog14 e 33% e 26% no CDR-SB versus placebo de acordo com análises bayesianas e frequentistas, respectivamente. Os biomarcadores do LCR apoiaram o efeito do tratamento. Ademais, o Lecanemab foi bem tolerado com 9,9% de incidência de anomalias imunológicas relacionadas com amiloide – edema/derrame na dose de 10 mg/kg quinzenalmente (8).

A incidência de edema cerebral foi inferior a 10% nas doses mais elevadas para a população em geral e 14,3% para indivíduos positivos para ApoE4. As taxas de incidência de eventos adversos, eventos adversos graves e eventos adversos emergentes do tratamento foram consistentes com o esperado no estudo para esta população e semelhantes entre os grupos de tratamento com placebo e lecanemab.

Os eventos adversos emergentes do tratamento mais comuns foram reações à infusão (3,3% para placebo, 5,8% para 2,5 mg/kg quinzenalmente, 7,8% para 5 mg/kg mensalmente, 12,0% para 5 mg/kg quinzenalmente, 22,9% para 10 mg/kg kg mensalmente e 19,9% para 10 mg/kg quinzenalmente) e o edema (0,8% para placebo, 1,9% para 2,5 mg/kg quinzenalmente, 2,0% para 5 mg/kg mensalmente, 3,3% para 5 mg/kg quinzenalmente, 9,9% para 10 mg/kg mensalmente e 9,9% para 10 mg/kg quinzenalmente). As reações à perfusão foram na sua maioria ligeiras a moderadas (Grau 1–2) e geralmente responderam ao tratamento profilático. Não houve diferenças relevantes no tratamento entre lecanemabe e placebo em laboratórios, eletrocardiogramas ou sinais vitais.

A aplicação de lecanemabe no BAN2401-G000-201 não atendeu ao *endpoint* primário de 12 meses. Porém, análises bayesianas e frequentistas pré-especificadas de 18 meses demonstraram redução na amilóide cerebral acompanhada por uma redução importante do declínio clínico e da funcionalidade em vários casos analisados, além da perceptível redução de biomarcadores (8).

O ensaio Lecanemab 201, um estudo multinacional, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos, empregando desenho bayesiano com randomização adaptativa a resposta com um OLE. Foram selecionados indivíduos com diagnóstico de DA precoce (amiloide positivo) com pontuação global global da Classificação Clınica de Demência (CDR) de 0,5 ou 1. Aqueles que foram selecionados foram randomizados para receber placebo ou um dos 5 braços ativos de Lecanemabe (2,5 mg/kg quinzenalmente; 5 mg/kg mensalmente; 5 mg/kg quinzenalmente; 10 mg/kg mensalmente ou 10 mg/kg quinzenalmente) sem titulação. O tratamento estudado teve uma duração

de 3 meses, com um acompanhamento de 18 meses e uma meta de inscrição de aproximadamente 800 indivíduos. O desfecho primário foi baseado em uma análise Bayesiana aos 12 meses; o estudo prosseguiu de acordo com o protocolo sem revelar o cegamento até o 18° mês. Para manter o cego durante a parte duplo-cega do estudo, todos os indivıduos receberam infusões quinzenais de placebo ou Lecanemab, um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado que tem como alvo especies Aβ agregadas soluveis, um anticorpo (16).

O tratamento com Lecanemabe 10 mg/kg quinzenalmente demonstrou o maior efeito entre as doses testadas no que diz respeito à redução dos principais biomarcadores e desfechos clínicos, reduzindo a amiloide PET cerebral (medida por leitura visual, escala PET SUVr e Centiloid) com alterações correspondentes nos biomarcadores plasmáticos, enquanto retarda o declínio clínico conforme medido por CDR-SB, ADCOMS e ADAS-Cog1 conforme observado. Houveram relações consistentes entre alterações de biomarcadores e alterações clínicas. O tratamento com lecanemabe 10 mg/kg quinzenalmente resulta em uma diminuição mais significativa e mais rápida nos depósitos amiloides no PET SUVr, aumento na proporção plasmática Aβ42/40 e diminuição nos níveis plasmático de p- tau181 em comparação com a dosagem mensal de lecanemab de 10 mg/kg (16).

A concentração de lecanemab foi um preditor significativo da remoção de amiloide cerebral na modelagem PK/PD (exposição –PET) expressa como uma função de efeito máximo (Emax) (26; 12). Participantes com valores basais de PET SUVr mais baixos alcançaram negatividade amiloide mais rapidamente do que indivíduos com valores basais de PET mais elevados, todavia, um SUVr basal mais elevado foi associado a uma maior magnitude de redução de amiloide. O diagnóstico de portador de ApoE4 foi identificado como uma covariável significativa no PET SUVr basal. Os portadores de ApoE4 apresentaram PET SUVr basal mais elevado do que os não portadores de ApoE4 (1,39 vs 1,34). A idade influenciou a remoção máxima das placas amiloides, independente do nível basal do PET SUVr. Por exemplo, em relação a um indivíduo de 72 anos (conjunto de análise mediana), sendo maior a remoção quanto maior a idade do paciente. Um indivíduo de 84 anos (percentil 95 do conjunto de análise) teve uma redução de SUVr 24% maior, enquanto um indivíduo de 57 anos (percentil 5 do conjunto de análise) tiveram redução de PET SUVr 29% menor. A meia-vida de reacumulação de amiloide cerebral medida por PET de amiloide foi estimada em aproximadamente 4 anos, sugerindo que levará aproximadamente 16 a 20 anos, sendo necessárias 4 a 5 meias-vidas com meia-vida aproximada de 1,9 anos para Aβ42 /40 para que a amiloide cerebral reacumule e retorne ao seu valor antes do tratamento com Lecanemab (16).

As alterações observadas na razão plasmática Aβ42/40 durante a descontinuação do tratamento no período de intervalo indicam que interromper o tratamento levará a uma reversão dos efeitos positivos e a uma taxa mais rápida do que a agregação de Aβ medida por PET. A proporção plasmática Aβ42/40 começa a diminuir novamente e o p-tau181 plasmático e o PET SUVr amiloide revertem sua

trajetória e começam a aumentar, sendo indicadores precoces do acúmulo de amiloide cerebral (16; 21; 14) estando associado ao declínio clínico durante o período de intervalo. O declínio paralelo no período de intervalo entre o grupo tratado e o grupo placebo pode sugerir que o tratamento continuado é necessário para alcançar um benefício terapêutico contínuo.

O início do lecanemab no OLE reverteu estas tendências negativas dos biomarcadores. O tratamento continuado com lecanemabe no OLE mostrou melhoria contínua em múltiplos biomarcadores usados para rastrear processos de DA e sinais considerados que refletem a biologia da DA. Esses achados sugerem que o direcionamento contínuo de protofibrilas com Lecanemabe pode ser benéfico para pacientes ainda no estágio inicial da DA, mesmo após a depuração da amiloide cerebral medida pela PET com amiloide, porque podem existir outras formas de amiloide que não são detectadas pela PET amiloide. Portanto, a dosagem contínua de Lecanemab até um ponto de normalização dos níveis plasmáticos de Aβ42/40 e p-tau181 pode ser necessária para determinar melhor os efeitos modificadores da doença da normalização de Aβ (16).

Os resultados clínicos e cognitivos durante os períodos de intervalo e OLE foram limitados devido à pequena amostra disponível para estudos, além disso, os benefícios do medicamento foco do estudo em fases posteriores da doença são incertos. Os dados obtidos por meio do estudo CLARITY OLE de fase 3 em andamento até o momento em que tal texto foi redigido, provavelmente serão capazes de fornecer uma melhor avaliação do efeito do Lecanemabe em altas doses nos resultados cognitivos e clínicos em estágios posteriores da doença, porém os dados já obtidos pelo estudo Lecanemab 201 permitem algumas conclusões interessantes, as quais serão elucidadas a seguir.

A priori, a redução rápida e completa dos níveis amiloides está correlacionada com a desaceleração do declínio clınico. O tratamento com Lecanemab pode ser iniciado sem titulação com segurança aceitável (22). E a redução da amiloide é alcançada dentro de 3 meses de tratamento e a eficácia clínica dentro de 6 meses de tratamento, com mais de 80% dos indivíduos negativados para amiloide por leitura visual em 12 a 18 meses.

Ademais, pode haver potencial para usar biomarcadores plasmáticos para monitorar os efeitos do tratamento com Lecanemab. Correlações são observadas entre PET SUVr amiloide, desfechos clínicos e biomarcadores plasmáticos (razao Aβ42/40 e p-tau181) após tratamento com Lecanemab. A monitorização dos efeitos do tratamento utilizando biomarcadores plasmáticos permitem ajustes nas dosagens utilizadas nos pacientes, conforme necessidade após a remoção rápida e acentuada da amiloide, o que pode evitar a necessidade de repetição de exames PET para determinar o estado amiloide, o que até então vem sendo um grave fator dificultante na administração desta classe de terapias em uma população mais ampla.

Contudo, são necessários dados sobre os efeitos da dosagem a longo prazo com Lecanemab nos biomarcadores plasmáticos para determinar melhor o verdadeiro potencial destes biomarcadores

na monitorização da resposta terapêutica no longo prazo. O fato de os biomarcadores plasmáticos voltarem mais precocemente aos níveis de doença em relação ao PET amiloide durante o período de intervalo sugere que as medidas plasmáticas podem ser uma medida mais dinâmica do estado da doença para determinar estratégias de dosagem crônica após a normalização dos níveis de PET amiloide. Anticorpos monoclonais anti-amiloides foram desenvolvidos com base no papel central da amiloide na DA e na hipótese de que a diminuição da amiloide fibrilar e protofibrilar levaria a modificação da doença e a desaceleração do de clınio cognitivo. Não há consenso sobre os dados necessários para concluir que um agente é modificador da doença.

No entanto, três caracterısticas consistentes com a modificação da doença foram observadas neste ensaio:

a. nenhum retorno ao nível de placebo dos participantes tratados com a cessação da terapia;
b. efeitos sobre biomarcadores (Aβ, p-tau) considerados características importantes da biologia fundamental da DA; e
c. mudança persistente na trajetória da doença que, geralmente, se correlaciona com os biomarcadores da doença e que apoia a modificação da fisiopatologia subjacente da doença.

Estas características contribuem para a acumulação de dados para apoiar os potenciais efeitos modificadores da doença do Lecanemab.

Além disso, a relação temporal entre os biomarcadores solúveis e o PET amiloide agregado durante a fase core, gap e OLE fornece informações únicas sobre os efeitos da redução amiloide com anticorpos monoclonais anti-Aβ, recapitulando especificamente a sequência de eventos relatados em estudos observacionais. Embora tenha havido uma série de relatórios recentes que sugerem que as placas amiloides estão associadas ao aumento inicial da p-tau solúvel e que a redução das placas amiloides com anticorpos monoclonais anti-Aβ resulta numa redução dos biomarcadores solúveis de p-tau. O período neste estudo sugere que quando os anticorpos monoclonais anti-Aβ são descontinuados, o amiloide solúvel (na forma da razão plasmática Aβ42/40) começa a retornar aos níveis basais, seguido pelo p-tau plasmático e ambos percebem claramente a lenta reacumulaçao de PET amiloide , semelhante ao que foi observado em estudos observacionais (22; 26). Isto indica que no final do tratamento, mesmo com valores muito baixos de PET amiloide, é provável que haja uma recuperação de agregados de Aβ, conduzindo ao aumento tanto de Aβ solúvel como de p-tau (16). O Lecanemab tem alta seletividade para espécies agregadas solúveis de Aβ em comparação com o amiloide monomérico, com seletividade moderada sobre o amiloide fibrilar, um perfil que se acredita transmitir uma vantagem no direcionamento seletivo das espécies amiloides patológicas mais tóxicas (16; 24).

É importante salientar que o estudo Lecanemab 201 apresenta certas limitações, por exemplo, dos 856 indivíduos randomizados, 180 inscreveram-se voluntariamente no OLE. Assim, os indivíduos não foram randomizados por tratamento e características principais da doença no OLE. Além disso, o OLE foi iniciado após um atraso, resultando em um intervalo de duração variável, de 9 a 59 meses. Se o OLE tivesse começado imediatamente após a fase principal do estudo 201, poderiam ter sido obtidas mais informações sobre a dosagem contínua. No entanto, o período de intervalo apresentou a oportunidade de observar os indivíduos quando a terapia anti-amiloide foi interrompida (ou seja, o intervalo entre o núcleo e o OLE) e depois reiniciada no OLE (16).

Clarity AD foi um estudo de 18 meses, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, que envolveu pessoas com doença de Alzheimer precoce (comprometimento cognitivo leve ou demência leve devido à doença de Alzheimer) e com evidência de amiloide na tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou por teste de líquido cefalorraquidiano. Os participantes elegíveis foram aleatoriamente designados para receber Lecanemab intravenoso (10 mg por quilograma a cada semanas) ou placebo. A randomização foi estratificada de acordo com o subgrupo clínico (comprometimento cognitivo leve devido à doença de Alzheimer ou demência leve relacionada à doença de Alzheimer) com base nos critérios observados: presença ou ausência de medicação concomitante aprovada para sintomas da doença de Alzheimer no início do estudo (por exemplo, inibidores da acetilcolinesterase, memantina ou ambos), portadores ou não portadores de apolipoproteína E (ApoE) ε e região geográfica. (25)

Durante o estudo, os participantes foram submetidos a exames de sangue seriados para biomarcadores plasmáticos e puderam participar de três sub estudos opcionais que avaliaram alterações longitudinais na carga amiloide cerebral, medida por tomografia por emissão de pósitrons (PET), características patológicas da proteína tau cerebral, medidas por PET, e biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR) da doença de Alzheimer (25).

Um total de 5967 pessoas foram rastreadas e 1795 foram submetidas à randomização; 898 foram designadas para receber lecanemab e 857 para receber placebo em 235 locais da Ásia. Destes participantes, 729 pacientes (81,2%) no grupo lecanemab e 757 (84,4%) do grupo placebo concluíram o estudo e tiveram dados disponíveis sobre o desfecho primário. A população modificada com intenção de tratar incluiu 1734 participantes (859 no grupo lecanemab e 875 no grupo placebo), e a população de segurança incluiu todos os 1795 participantes designados aleatoriamente. A inscrição em três subestudos longitudinais incluiu participantes no subestudo de carga amiloide no PET, no estudo de características patológicas de tau no PET e no subestudo de biomarcadores do LCR da doença de Alzheimer. (25)

A pontuação média do CDR-SB no início do estudo foi de aproximadamente 3,2 nos grupos lecanemab e placebo, achados consistentes com a doença de Alzheimer precoce (pontuação de 0,5 a

6). A alteração média ajustada do início do estudo aos 18 meses na pontuação do CDR-SB foi de 1,21 no grupo lecanemab e 1,66 no grupo placebo (diferença, −0,45; intervalo de confiança [IC] de 95%, − 0,67 a − 0,23 ; P<0,001). No subestudo da carga amiloide no PET (um ponto final secundário importante) envolvendo 698 participantes, o nível médio de amiloide na linha de base foi de 77,92 centiloides no grupo lecanemab e 75,03 centiloides no grupo placebo. A alteração média ajustada da linha de base em 18 meses foi de − 55,48 centiloides no grupo lecanemab e 3,64 centiloides no grupo placebo. Na população modificada com intenção de tratar, as pontuações médias do ADAS-cog14 na linha de base foram de 24,45 no grupo lecanemab e 5058, no grupo placebo, ao passo que o ADCOMS médio na população modificada com intenção de tratar na linha de base foi de 0,398 no grupo lecanemab e 0,400 no grupo placebo, além disso, o ADCS-MCI-ADL na linha de base foram 41,2 para lecanemab e 40,9 para placebo (25).

As análises de sensibilidade da pontuação CDR-SB que avaliaram o efeito da Covid-19 (doses perdidas) e o potencial de viés da revelação funcional devido à ARIA foram geralmente consistentes com a análise primária. Os resultados também foram consistentes em todos os estratos de randomização principais, bem como para outros fatores que afetam a doença de Alzheimer (25). Mortes ocorreram em 0,7% dos participantes no grupo lecanemab e 0,8% daqueles no grupo placebo. Nenhuma morte foi considerada pelos pesquisadores como relacionada ao lecanemab ou ocorreu com ARIA. (25)

Eventos adversos graves ocorreram em 14,0 % dos participantes no grupo lecanemab e 11,3% daqueles no grupo placebo. Os eventos adversos graves mais comumente relatados foram relacionados à infusão em 1,2% dos participantes no grupo lecanemab e 0 participantes no grupo placebo. ARIA-E (em 0,8% e 0, respectivamente), fibrilação atrial (em 0,7% e 0,3%), síncope (em 0,7% e 0,1%), e angina de peito (em 0,7% e 0%). (25)

Em suma, a alteração em relação ao valor basal aos 18 meses na pontuação CDR-SB (desfecho primário) foi menor com o lecanemab do que com o placebo, favorecendo o lecanemab. Os resultados para os desfechos clínicos secundários estavam na mesma direção daqueles para o desfecho primário. O lecanemab tem alta seletividade para espécies agregadas solúveis de Aβ em comparação com o amiloide monomérico, com seletividade moderada para o amiloide fibrilar; este perfil é considerado como tendo como alvo as espécies amiloides patológicas mais tóxicas. Após meses de tratamento no subestudo amiloide, o nível médio de amiloide de 22,99 centiloides no grupo lecanemab estava abaixo do limite para positividade amiloide de aproximadamente 30 centiloides, acima do qual os participantes são considerados como tendo níveis elevados de amiloide no cérebro. No subestudo do LCR e nas análises plasmáticas envolvendo a população geral, os marcadores de amiloide, tau, neurodegeneração e neuroinflamação (GFAP plasmático) foram reduzidos em maior extensão com

lecanemab do que com placebo, com exceção do NfL, que é menos sensível à neurodegeneração do que os outros marcadores e tem um curso de tempo de mudança mais lento do que os outros. (25)

Uma definição de efeitos clinicamente significativos no ponto final primário da pontuação CDR-SB não foi estabelecida; no entanto, este ensaio excedeu a meta definida prospectivamente, com uma diferença de tratamento estimada de 3,73 pontos em uma escala de 18, um valor basal de 3,2 e doença de Alzheimer precoce tipicamente caracterizada por uma pontuação de 0,5 a 6. Em uma análise exploratória pré-especificada e multiplicidade não ajustada do tempo para piorar (aumento) da pontuação CDR global de pelo menos 0,5 pontos em duas visitas consecutivas, a taxa de risco para progressão para o próximo estágio de demência favoreceu numericamente o lecanemab em relação ao placebo. Um estudo de extensão aberto do Clarity AD está em andamento para fornecer dados adicionais de segurança e eficácia (25).

No grupo do lecanemab, a incidência de ARIA-E foi de 12,6%, e a incidência de ARIA-H foi de 17,3%. A incidência de ARIA, incluindo ARIA sintomática, foi numericamente menor do que em estudos clínicos semelhantes, mas as diferenças nos medicamentos usados e no desenho do estudo não permitem comparações diretas. A ARIA-E geralmente ocorreu nos primeiros meses, foi leve e assintomática, não levou à descontinuação do lecanemab ou placebo se leve, e foi resolvida em meses. As incidências de ARIA-E geral e sintomática foram maiores entre os homozigotos ApoE ε 4 (25).

Entre as limitações deste estudo está o fato de incluir dados de apenas meses de tratamento; um estudo de extensão aberto está em andamento. O estudo Clarity AD foi conduzido durante a pandemia de Covid-19 e encontrou obstáculos, incluindo doses perdidas, avaliações atrasadas e doenças intercorrentes. A taxa de abandono foi de 17,2%, e uma análise de sensibilidade que avaliou o efeito de doses perdidas foi consistente com a análise do ponto final primário. Uma limitação potencial adicional foi o uso de análise de intenção de tratar modificada sem imputação de valores ausentes. No entanto, uma análise de sensibilidade conduzida com o uso de uma população padrão de intenção de tratar com imputação produziu resultados semelhantes (25).

Em pessoas com doença de Alzheimer precoce, o lecanemab reduziu os níveis de amiloide cerebral e foi associado a um declínio moderadamente menor nas medidas clínicas de cognição e função do que o placebo em 18 meses, mas foi associado a eventos adversos. Ensaios mais longos são necessários para determinar a eficácia e a segurança do lecanemab na doença de Alzheimer precoce (25).

Dois ensaios clínicos de fase 3 multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo e de grupos paralelos sobre o gantenerumabe, um anticorpo monoclonal anti-Aβ IgG, totalmente humano com alta afinidade para Aβ agregado, (GRADUATE I e II) envolvendo participantes com comprometimento cognitivo leve ou demência leve devido à doença de Alzheimer

e evidência de placas amiloides na tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou teste de líquido cefalorraquidiano (LCR) (6).

Os participantes foram recrutados para o ensaio GRADUATE I de 156 locais em países 15 e 152 locais em 18 países no ensaio GRADUATE II) em cinco continentes. Os métodos de recrutamento diferiram entre os locais e incluíram revisão de bancos de dados de pacientes e publicidade local. Após a triagem, os participantes elegíveis entraram em um período de tratamento duplo-cego. Alguns participantes foram inscritos em subestudos que envolveram avaliação longitudinal do líquido cefalorraquidiano (LCR) para amiloide, avaliação PET para amiloide ou avaliação PET para tau. Esses subestudos foram conduzidos para avaliar o efeito do gantenerumabe nos níveis de amiloide e tau no cérebro. A avaliação do LCR foi conduzida apenas em locais onde a punção lombar pôde ser realizada. Todos os participantes foram avaliados quanto a eventos adversos, uso concomitante de medicamentos e sinais vitais em cada visita. (6)

As visitas ocorreram a cada semana (dependendo da frequência de dosagem), em um local de teste ou em casa (quando aplicável). Todas as avaliações clínicas foram concluídas por avaliadores que desconheciam as atribuições do grupo de teste. A escala Clinical Dementia Rating (CDR) foi usada por avaliadores que tinham treinamento e experiência apropriados, não estavam envolvidos em avaliações de segurança e não receberam nenhum dado sobre anormalidades de imagem relacionadas à amiloide (ARIA) (6).

No estudo GRADUATE I, a alteração média estimada da linha de base na pontuação CDR-SB na semana 116 foi de 3,5 no grupo gantenerumabe e 3,65 no grupo placebo (diferença, –0,31 ; intervalo de confiança [IC] de 95%, –0,66 a 0,05 ; P= 0,10). No estudo GRADUATE II, a alteração foi de 2,82 no grupo gantenerumabe e 3,01 no grupo placebo (diferença, –0,19 ; IC de 95%, –0,55 a 0,17; P= 0,30). Uma análise pré-especificada de dados agrupados de ambos os estudos mostrou uma diferença no declínio clínico na semana que favoreceu direcionalmente o gantenerumabe em relação ao placebo (diferença, 0,26 ; IC de 95%, –0,51 a –0,01). A análise combinada não fez parte da análise hierárquica e nenhuma conclusão definitiva pode ser tirada dos resultados. (6)

Os resultados das análises de sensibilidade e suplementares, incluindo a análise MMRM do desfecho primário, foram geralmente consistentes com os resultados da análise primária. As estimativas do efeito do tratamento com relação aos desfechos secundários — a mudança da linha de base nas pontuações ADAS-Cog13 , ADCS-ADL e FAQ na semana no grupo gantenerumabe em comparação com o grupo placebo — para os ensaios GRADUATE I e II não foram significativas porque a análise hierárquica falhou com a análise do desfecho primário em cada ensaio (6).

O nível de amiloide no PET na semana 116 entre os participantes que receberam gantenerumabe foi menor do que o nível entre aqueles que receberam placebo. Na semana 116, o status amiloide-negativo (nível amiloide, ≤ 24 centiloides) foi atingido em 28,0 % e 2,4% dos participantes

que receberam gantenerumabe e placebo, respectivamente, no estudo GRADUATE I e em 26,8% e nenhum dos participantes que receberam gantenerumabe e placebo, respectivamente, no estudo GRADUATE II. Uma análise exploratória post hoc da resposta clínica em participantes que atingiram o status amiloide-negativo foi realizada; nenhuma conclusão definitiva pode ser tirada dos achados. (6)

Na ressonância magnética volumétrica realizada na semana, os participantes do grupo gantenerumabe tiveram uma diminuição maior no volume do cérebro inteiro e um aumento maior no volume ventricular do que aqueles no grupo placebo em ambos os ensaios. Os participantes do grupo gantenerumabe tiveram uma diminuição maior no volume do hipocampo esquerdo do que aqueles no grupo placebo no ensaio GRADUATE I, mas esse achado não foi observado no ensaio GRADUATE II. A alteração no volume do hipocampo direito foi semelhante nos grupos gantenerumabe e placebo em ambos os ensaios. (6)

Na ressonância magnética volumétrica realizada na semana 116, os participantes do grupo gantenerumabe tiveram uma diminuição maior no volume do cérebro inteiro e um aumento maior no volume ventricular do que aqueles no grupo placebo em ambos os ensaios. Os participantes do grupo gantenerumabe tiveram uma diminuição maior no volume do hipocampo esquerdo do que aqueles no grupo placebo no ensaio GRADUATE I, mas esse achado não foi observado no ensaio GRADUATE II. A alteração no volume do hipocampo direito foi semelhante nos grupos gantenerumabe e placebo em ambos os ensaios. (6)

Não houve diferença apreciável entre o grupo gantenerumab e o grupo placebo no nível de tau avaliado em nenhuma das quatro regiões compostas no PET na semana 116. No teste de LCR realizado na semana 116, os participantes que receberam gantenerumabe apresentaram níveis médios geométricos mais baixos de tau total, tau181 fosforilado e A040β e apresentaram um nível médio geométrico mais alto de Aβ42 do que aqueles que receberam placebo em ambos os ensaios. Os participantes que receberam gantenerumabe apresentaram uma diminuição maior no nível de neurogranina (um biomarcador de integridade sináptica no LCR) e um aumento menor no nível de luz do neurofilamento (um biomarcador de neurodegeneração no LCR) do que aqueles que receberam placebo. No teste de plasma realizado na semana 116, os participantes que receberam gantenerumabe apresentaram um nível médio geométrico mais baixo de tau 181 fosforilado e um nível médio geométrico mais alto de Aβ42 do que aqueles que receberam placebo (6).

O perfil de segurança do gantenerumabe não difere substancialmente entre o ensaio GRADUATE I e o ensaio GRADUATE II. No geral, 10 mortes ocorreram no grupo gantenerumabe, e 14 mortes ocorreram no grupo placebo. Na população de segurança, eventos adversos graves foram relatados em 13,6% e 16,5% dos participantes nos grupos gantenerumabe e placebo, respectivamente. Pelo menos um evento adverso foi relatado em 90,1% dos que receberam gantenerumabe e 87,1% dos

que receberam placebo. A descontinuação do gantenerumabe ou placebo devido a um evento adverso ocorreu em 9,1% dos participantes no grupo gantenerumabe, em comparação com 1,8% dos que estavam no grupo placebo, uma diferença predominantemente impulsionada pelos critérios de descontinuação especificados pelo protocolo para ARIA-H.(26). Macrohemorragias intraparenquimatosas (>10mm) e hemorragias subaracnóideas foram relatadas em 1,4% e 1,0% dos participantes que receberam gantenerumabe e placebo, respectivamente. A incidência de ARIA-E relatada como um evento adverso foi de 21,8% com gantenerumabe e 1,8% com placebo (6).

5 DISCUSSÃO

Diante do que foi exposto, pode-se observar que existe uma considerável diferença do potencial das drogas analisadas por este estudo para o enfrentamento da doença de Alzheimer. Por exemplo, no tempo de duração dos estudos utilizados como base desse artigo de revisão, o lecanemab causou uma redução dos biomarcadores da doença de alzheimer nos pacientes tratados além de produzir um retardo, clinicamente significativo na progressão da doença de Alzheimer em fase precoce, porém carecemos de estudos mais prolongado sobre tal droga, para que sua eficácia e segurança possa ser verificada em um longo prazo.

O aducanumab não foi capaz de gerar resultados clinicamente significativos, não resultou numa satisfatória redução dos biomarcadores da doença de Alzheimer e também teve os seus ensaios suspensos por não atender bem aos requisitos de segurança.

A aprovação do aducanumab pela FDA gerou controvérsia significativa. Alexander e Karlawish destacam alguns problemas relevantes com a aprovação do aducanumab. A priori, o comitê responsável por analisar o medicamento não foi informado de que a via de aprovação acelerada estava a ser considerada para aprovação. Ademais, um ensaio de confirmação pós-aprovação não poderá ser concluído até 2030. Outra questão levantada diz respeito ao fato de ainda não estar totalmente claro se a Aβ é um substituto válido para o tratamento da DA e se pode ser utilizada na prática clínica de rotina. Outrossim, existe uma relação pouco clara entre a redução da Aβ e melhorias cognitivas. Houve também um efeito negativo no desenvolvimento e regulamentação de medicamentos, com as empresas farmacêuticas a procurarem aprovação para medicamentos que reduzem Aβ ou outros biomarcadores, mas com benefícios clínicos pouco claros.

Os pacientes com DA estão abandonando ensaios clínicos importantes para tomar aducanumab, e têm havido vários problemas com a rotulagem dos medicamentos, incluindo as indicações e a dosagem do medicamento. O monitoramento da ARIA por meio de ressonância magnética cerebral aumentaria o custo e a complexidade do tratamento de indivíduos com DA. É importante ressaltar que há um alto custo anual do medicamento por paciente, enquanto os ganhos em saúde não são tão significativos. Finalmente, a aprovação levou a discussões complexas entre médicos, pacientes e

familiares sobre a eficácia do medicamento, indicações, possível necessidade de testes genéticos, monitorização de efeitos secundários e custo do medicamento, incluindo copagamentos.

Tem-se que o gantenerumabe foi capaz de reduzir os biomarcadores da doença de Alzheimer além de atender aos requisitos de segurança, e o mesmo não causou um efeito clinicamente significativo no retardamento da evolução da doença.

De maneira geral existem várias preparações de anticorpos monoclonais anti-amiloides em estudo, visando o desenvolvimento de formulações efetivas no enfrentamento da doença de Alzheimer, algumas conseguiram resultados mais promissores do que outras porém, se tratando da primeira terapia que vai de encontro com o mecanismo fisiopatológico da doença de Alzheimer, a terapia com anticorpos monoclonais pode sim ser um aliado de grande valia no futuro.

Todavia, mais estudos são necessários, em especial os de longo prazo para que se possa fazer averiguações mais sólidas no que concerne à eficácia e segurança dos anticorpos monoclonais no tratamento da doença de Alzheimer, que é um dos mais relevantes focos de discussão de variados campos das ciências da saúde, e uma das mais relevantes causas de demência, perda de funcionalidade e prejuízo da qualidade de vida em nosso meio.

6 CONCLUSÃO

Os anticorpos monoclonais representam um avanço significativo na abordagem terapêutica da Doença de Alzheimer (DA), com potencial para atuar diretamente na base fisiopatológica da doença, como a remoção de placas beta-amiloides e a modulação da cascata inflamatória. Embora resultados clínicos recentes indiquem benefícios modestos na desaceleração do declínio cognitivo, sua aplicação clínica ainda requer cautela devido a riscos, como eventos adversos graves, e à variabilidade na eficácia entre os pacientes.

Além disso, a heterogeneidade genética e clínica da DA reforça a necessidade de abordagens personalizadas e de uma integração com avanços biotecnológicos, como biomarcadores de precisão e ferramentas de diagnóstico precoce. A imunoterapia anti-amilóide deve ser rigorosamente monitorada para equilibrar os riscos e os benefícios esperados, visando oferecer uma melhora cognitiva significativa e sustentável.

Assim, embora a aplicabilidade dos anticorpos monoclonais na DA seja promissora, ainda não representa uma solução definitiva. Investimentos em estudos de longo prazo, com foco em segurança e eficácia, bem como estratégias que conciliam inovação científica e acessibilidade, serão essenciais para consolidar o papel dessa classe terapêutica no manejo da doença e atender às complexidades individuais dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ADMINISTRAÇÃO DE ALIMENTOS E MEDICAMENTOS. Lei de Modernização da Administração de Alimentos e Medicamentos de 1997. Lei Pública 105-115, de 21 de novembro de 1997. Disponível em: https://www.fda.gov. Acesso em: 7 set. 2021.

ALEXANDER, G. C.; EMERSON, S.; KESSELHEIM, A. S. Avaliação do aducanumabe para doença de Alzheimer: evidências científicas e revisão regulatória envolvendo eficácia, segurança e futilidade. JAMA, v. 325, n. 17, p. 1717-1718, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1001/jama.2021.3854.

ASSOCIAÇÃO DE ALZHEIMER. Fatos e números da doença de Alzheimer de 2021. [S.l.]: Alzheimer's Association, 2021. Disponível em: https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures.pdf. Acesso em: 11 jul. 2021.

ARNT, J. W.; QIAN, F.; SMITH, B. A.; QUAN, C.; KILAMBI, K. P.; BUSH, M. W. et al. Base estrutural e cinética para a seletividade do aducanumabe para formas agregadas de beta-amiloide. Scientific Reports, v. 8, n. 1, 6412, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41598-018-24501-0.

BATEMAN, R. J. et al. Alterações clínicas e de biomarcadores na doença de Alzheimer hereditária dominante. New England Journal of Medicine, v. 367, p. 795-804, 2012. Disponível em: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202753.

BATEMAN, Randall J.; SMITH, Janice; DONOHUE, Michael C.; DELMAR, Paul; ABBAS, Rachid; SALLOWAY, Stephen; WOJTOWICZ, Jakub; GRADUAÇÃO I e II Investigadores; GRUPO DE ESTUDO DE GANTENERUMAB. Dois ensaios de fase de gantenerumabe na doença de Alzheimer precoce. The New England Journal of Medicine, 15 nov. 2013. Disponível em: https://www.nejm.org. Acesso em: 12 dez. 2024.

BRASIL NETO, J. P.; TAKAYANAGUI, O. M. Tratado de neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

CHAD, J. S.; ZHANG, Y.; DHADDA, S.; WANG, J.; KAPLOW, J.; LAI, R. Y. K. et al. Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de prova de conceito de fase 2b na doença de Alzheimer precoce com lecanemabe, um anticorpo protofibrila anti-Abeta. Alzheimer's Research & Therapy, v. 13, n. 1, 80, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13195-021-00813-8.

CUMMINGS, J. L.; TONG, G.; BALLARD, C. Combinações de tratamento para a doença de Alzheimer: opções de farmacoterapia atuais e futuras. Journal of Alzheimer's Disease, v. 67, n. 3, p. 779-794, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.3233/JAD-180766.

FATOS E NÚMEROS SOBRE A DOENÇA DE ALZHEIMER EM 2020. Alzheimer's & Dementia, v. 16, n. 3, p. 391-460, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1002/alz.12068.

GREENBERG, S. M.; REBECK, G. W.; VONSATTEL, J. P.; GOMEZ-ISLA, T.; HYMAN, B. T. Apolipoproteína E epsilon 4 e hemorragia cerebral associada a angiopatia amiloide. Annals of Neurology, v. 38, n. 2, p. 254-259, 1995. Disponível em: https://doi.org/10.1002/ana.410380219.

HAYATO, Seiichi et al. Farmacocinética populacional e análises de exposição-resposta do PET SUVr amiloide e biomarcadores plasmáticos razão Aβ42/40 e p-tau181 para lecanemab em indivíduos com doença de Alzheimer inicial. In: POPULATION APPROACH GROUP EUROPE, 2022, Liubliana. Anais [...]. Liubliana: PAGE, 28 jun.–1 jul. 2022. Disponível em: https://www.page-meeting.org/default.asp?abstract=9960. Acesso em: 1 dez. 2024.

LINDA, S.; JOHANNESSON, M.; MÖLLER, C. et al. Lecanemabe, aducanumabe e gantenerumabe – Perfis de ligação a diferentes formas de beta-amiloide podem explicar a eficácia e os efeitos colaterais em ensaios clínicos para a doença de Alzheimer. Neurotherapeutics, jan. 2023.

LI, Y.; SCHINDLER, S. E.; BOLLINGER, J. G.; OVOD, V. et al. Validação de amiloide β 42/40 plasmático para detecção de placas amiloides da doença de Alzheimer. Neurology, v. 98, p. e688-e699, 2022. Disponível em: https://n.neurology.org/content/98/7/e688. Acesso em: 1 dez. 2024.

MAGNUSSON, K.; SEHLIN, D.; SYVANEN, S. et al. Captação específica de um marcador de anticorpo de ligação a protofibrila beta-amiloide no cérebro de camundongo transgênico AbetaPP. Journal of Alzheimer's Disease, v. 37, n. 1, p. 29-40, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.3233/JAD-130029.

MCDADE, Eric et al. Lecanemabe em pacientes com doença de Alzheimer precoce: resultados detalhados sobre biomarcadores, efeitos cognitivos e clínicos da extensão randomizada e aberta do estudo de prova de conceito de fase 2. Journal of Alzheimer's Disease, 2024.

MORANT, A. V.; JAGALSKI, V.; VESTERGAARD, H. T. Características de ensaios únicos essenciais que apoiam aprovações regulatórias de novos medicamentos não órfãos e não oncológicos na União Europeia e nos Estados Unidos de 2012–2016. Clinical and Translational Science, v. 12, n. 4, p. 361-370, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1111/cts.12617.

RAJESH, R. T.; BRENT, P. F.; MARC, A. Aducanumabe: evidências de dados de ensaios clínicos e controvérsias. Drugs in Context, 4 out. 2021.

SEHLIN, D.; ENGLUND, H.; SIMU, B. et al. Grandes agregados são as principais espécies Abeta solúveis no cérebro da DA fracionadas com ultracentrifugação em gradiente de densidade. PLOS One, v. 7, n. 2, e32014, 2012. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032014.

SEVIGNY, J.; CHIAO, P.; BUSSIERE, T. et al. O anticorpo aducanumabe reduz as placas Abeta na doença de Alzheimer. Nature, v. 537, n. 7618, p. 50-56, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1038/nature19323.

SCHINDLER, S. E. et al. O β-amiloide 42/40 plasmático de alta precisão prevê amiloidose cerebral atual e futura. Neurology, v. 93, p. e1647-e1659, 2019. Disponível em: https://n.neurology.org/content/93/20/e1647. Acesso em: 1 dez. 2024.

SWANSON, Chad J. et al. Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de prova de conceito de fase 2b na doença de Alzheimer precoce com lecanemabe, um anticorpo protofibrila anti-Aβ. Alzheimer's Research & Therapy, 2024. Acesso em: 1 dez. 2024.

TOLAR, M.; HEY, J.; POWER, A.; ABUSHAKRA, S. Oligômeros amiloides solúveis neurotóxicos impulsionam a patogênese do Alzheimer e representam um alvo clinicamente validado para retardar a progressão da doença. International Journal of Molecular Sciences, v. 22, n. 12, 2021.

TUCKER, S.; MÖLLER, C.; TEGERSTEDT, K. et al. A versão murina do BAN2401 (mAb158) reduz seletivamente as protofibrilas beta-amiloides no cérebro e no líquido cefalorraquidiano de camundongos tg-ArcSwe. Journal of Alzheimer's Disease, v. 43, n. 2, p. 575-588, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.3233/JAD-140741.

VAN DYCK, Christopher H. et al. Lecanemab na doença de Alzheimer precoce. New England Journal of Medicine, nov. 2022.

WALSH, S.; MERRICK, R.; MILNE, R.; BRAYNE, C. Aducanumabe para a doença de Alzheimer? The BMJ, 5 jul. 2021.