

UTILIZAÇÃO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER E SUA EFICÁCIA

¹ Romana Brito Azevedo Sousa; ² Alyne Rocha Gomes; ³ Antônio Boaventura Júnior Maciel Melo; ⁴ Marya Clara Barros Mororó.

¹ Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Ceará – UFC; ² Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Ceará - UFC; ³ Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Ceará- UFC; ⁴ Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Ceará-UFC.

Área Temática: Inovações em Ciências Médicas

Modalidade: Comunicação Oral Presencial

E-mail dos autores: romana.brito.sousa2015@gmail.com¹; alynerochag1@gmail.com²; boaventurajunior12@gmail.com³; mclarabarro920@gmail.com⁴.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa grave caracterizada por perda de memória e deterioração cognitiva. Acúmulos de proteína tau e peptídeos beta-Amiloides são fatores patogênicos chave. Anticorpos monoclonais (mAbs) surgem como promissora terapia, atuando contra placas amiloides e emaranhados tau para retardar a progressão da DA. **OBJETIVO:** Analisar as informações pertinentes presentes na literatura disponível a respeito da utilização de anticorpos monoclonais para o tratamento do Alzheimer e elucidar sobre sua eficácia. **MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão integrativa de literatura, por meio da busca nas bases Pubmed, LILACS e MEDLINE, utilizando os descritores “Anticorpos Monoclonais” e “Doença de Alzheimer” com o operador booleano “AND”. Os critérios de inclusão foram publicações dos últimos 5 anos, focadas na eficácia dos anticorpos monoclonais no tratamento do Alzheimer. **RESULTADOS:** Os resultados da pesquisa na literatura estão representados por meio de um quadro, no qual foram expostos os dados acerca dos 10 trabalhos selecionados, como: data da publicação, tipo de estudo e objetivo do artigo. **DISCUSSÃO:** Os anticorpos monoclonais (mAbs) têm sido estudados para tratar a doença de Alzheimer, visando reduzir a carga de beta-Amiloide e tau. Aprovado em 2021, Aducanumabe enfrenta controvérsias devido à eficácia incerta e efeitos adversos, especialmente em portadores do alelo APOE4. Outros mAbs em desenvolvimento, como Lecanemabe e Donanemabe, mostram resultados promissores. A vigilância é essencial devido aos riscos e custos elevados dos tratamentos. Apesar dos desafios, oferecem esperança para pacientes e familiares, exigindo uma decisão de uso cuidadosa baseada em dados clínicos. **CONCLUSÃO:** O uso de anticorpos monoclonais para o tratamento da DA vem se mostrando eficiente, desacelerando o deterioramento cognitivo dos pacientes. No entanto, os mAbs estão em desenvolvimento e apresentam efeitos adversos significativos, necessitando avaliação crítica da literatura para equilibrar suas vantagens e desvantagens.

Palavras-chave: Anticorpos monoclonais; Doença de alzheimer; Peptídeos beta-amiloides.

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) consiste em uma enfermidade neurodegenerativa grave, com perda de memória, deterioração cognitiva progressiva e distúrbios comportamentais como sinais característicos. A causalidade exata da DA permanece desconhecida, mas estudos indicam que ela se deve ao acúmulo de emaranhados neurofibrilares, formados pela proteína tau, e por peptídeos beta-Amiloides no cérebro (Vukmir et al., 2024). Esses peptídeos, quando presentes em altas quantidades, agem como gatilho patogênico dos eventos que geram o comprometimento cognitivo. Apesar dessa doença ser considerada a causa mais comum de demência em todo o mundo, o manejo de pacientes que apresentam DA ainda é desafiador para a comunidade médica, sobretudo devido à escassez de uma farmacoterapia eficaz. Por conta dessa necessidade e das evidências relacionadas aos beta-Amiloides, os medicamentos da classe dos Anticorpos Monoclonais (mAbs) emergiram como potenciais soluções para a problemática (VITEK GE et al., 2023).

Os anticorpos monoclonais (mAbs) para a doença de Alzheimer representam uma abordagem inovadora e promissora no tratamento dessa doença neurodegenerativa. Atuando diretamente contra as placas amiloides e os tau-emaranhados, eles visam retardar ou prevenir a progressão da DA. Diferente dos medicamentos tradicionais que aliviam sintomas, os mAbs atacam as causas subjacentes da doença: os anticorpos anti-amiloides se ligam à proteína beta-amiloide, prevenindo a formação de novas placas e promovendo a remoção das existentes, enquanto os anticorpos anti-tau se ligam à proteína tau, prevenindo a formação de emaranhados e ajudando a restaurar a função neuronal. Mesmo aparentando ter um bom desempenho, é sabido que esse tipo de tratamento ainda está em processo de desenvolvimento e aprimoramento; além de ser uma abordagem recente, os mAbs tendem a gerar efeitos colaterais relevantes (Barrera-OCampo et al., 2024). Portanto, a análise da literatura disponível é crucial para examinar diferentes perspectivas sobre o tema, elucidando tanto as vantagens quanto as desvantagens.

2. MÉTODO

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa de literatura que foi realizada com base na pergunta “O que há de mais atualizado na literatura a respeito do uso de anticorpos monoclonais para o tratamento da Doença de Alzheimer?”. Para respondê-la, foram buscados artigos científicos nas bases de dados Pubmed, LILACS e MEDLINE, por meio dos descritores “Anticorpos

Monoclonais” e “Doença de Alzheimer”, presentes na plataforma *DeCS* – Descritores em Ciências da Saúde, além de ter sido utilizado o operador booleano “AND”. Os critérios de inclusão foram publicações dos últimos 5 anos, que englobassem a área da medicina e discorressem sobre a eficácia da utilização dos anticorpos monoclonais para o tratamento do Alzheimer e trouxessem atualizações sobre o tema.

3. RESULTADOS

Após a busca inicial nas bases de dados, obteve-se um resultado de 2045 artigos na base MEDLINE, 8 artigos na base LILACS e 780 artigos na base PubMed. Com a aplicação dos critérios de inclusão foram selecionados apenas os 10 artigos mais pertinentes; o restante foi descartado por não responder a pergunta chave da pesquisa, por ser duplicado ou por não atender aos outros critérios de inclusão. O Quadro 1 apresenta os achados obtidos por meio da pesquisa feita na literatura selecionada.

Quadro 1- Informações dos artigos selecionados

	Base de dados	Ano	Autor	Tipo de estudo	Objetivo do artigo
1.	MEDLINE	2024	Vukmir et al.	Revisão sistemática	Analisar anormalidades de imagem relacionadas aos mAbs
2.	MEDLINE	2024	Bhalala et al.	Revisão integrativa	Analisar benefícios e riscos da terapia antiamilóide
3.	MEDLINE	2024	Hossain et al.	Revisão sistemática	Avaliar a eficácia do medicamento Lecanemabe
4.	LILACS	2023	Camargos EF et al.	Revisão integrativa	Analisar a eficácia do tratamento de DA com mAbs
5.	LILACS	2022	Brucki et al.	Revisão sistemática	Fazer uma análise crítica sobre a terapia com mAbs
6.	LILACS	2024	Barrera-Ocampo et al.	Revisão sistemática	Discutir sobre os aspectos da DA
7.	PubMed	2023	Van Dyck CH et al.	Ensaio Clínico Randomizado	Analisar a eficiência do Lecanemabe na DA precoce
8.	PubMed	2021	Averginos KI et al.	Metanálise	Analisar os efeitos dos mAbs
9.	PubMed	2024	Cumings J et al.	Revisão sistemática	Analisar os efeitos dos mAbs
10.	PubMed	2023	Vitek GE et al.	Revisão sistemática	Analisar a eficiência do Lecanemabe

Fonte: Elaborada pelos autores

4. DISCUSSÃO

Os medicamentos da classe dos Anticorpos Monoclonais (mAbs) têm sido relevantes alvos de pesquisa nos últimos anos, devido ao seu potencial no que diz respeito ao tratamento da doença de Alzheimer (DA). Análises de Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) mostram que o uso dos mAbs contra os peptídeos beta-Amiloides desaceleraram em até 22% o declínio cognitivo de pacientes com DA quando comparado com o placebo, diminuindo fortemente a carga amiloide cerebral (Averginos KI et al., 2021; Bhalala et al., 2024), como por exemplo o medicamento Lecanemab, que se liga com alta afinidade às protofibrilas solúveis beta-Amiloides e vem sendo testado em pacientes com DA em estágio inicial (van Dyck CH et al., 2023).

Atualmente, apenas um anticorpo monoclonal para a doença de Alzheimer, o Aducanumabe, foi aprovado em junho de 2021 pela *Food and Drug Administration* (FDA), órgão governamental dos EUA que faz o controle dos medicamentos. Este anticorpo anti-amiloide demonstrou uma redução significativa nos níveis de placas amiloides em estudos clínicos, embora sua aprovação tenha sido controversa devido a preocupações sobre a sua eficácia clínica. Outros mAbs estão em desenvolvimento clínico, incluindo Lecanemabe e Donanemabe, ambos anticorpos anti-amiloides que mostraram resultados promissores em estudos e estão em fases finais de desenvolvimento. Além disso, anticorpos direcionados aos emaranhados de tau estão sendo investigados, apresentando resultados iniciais encorajadores, o que pode ampliar a disponibilidade terapêutica para o tratamento da DA (Cumings J et al., 2024). O tratamento com Donanemabe resultou em um benefício estatisticamente significativo, tanto para níveis baixos quanto médios de acúmulo de proteína tau. De modo geral, observou-se uma redução de 38,6% no risco de progressão da doença, destacando a sua eficácia potencial no tratamento da doença de Alzheimer (Camargos EF et al., 2023).

Apesar dos benefícios, as pesquisas apontam que alguns dos medicamentos dessa classe, como o Aducanumabe tendem a gerar uma série de eventos adversos (EA), sobretudo anormalidades de imagem relacionadas à amiloide (ARIA). Essas anormalidades são identificadas por ressonância magnética como ARIA-E (edema ou derrame sulcal) e ARIA-H (hemorragias parenquimatosas ou depósitos de hemossiderina). Ensaios clínicos com anticorpos monoclonais mostraram que ARIA é uma complicação comum, especialmente em pacientes portadores do alelo APOE4. A incidência de ARIA varia, mas a maioria dos casos é assintomática e resolvida

radiograficamente (Vukmir et al., 2024). Tanto ARIA-E como ARIA-H se mostraram presentes em 30,7 a 41,2% dos pacientes; tais EA apresentaram-se como náusea, tontura, cefaleia e distúrbios visuais (Brucki et al., 2022).

A compreensão das complicações e a vigilância rigorosa são essenciais para melhorar os cuidados aos pacientes tratados com terapias anti-amiloide. Esses avanços oferecem esperança significativa para indivíduos com doença de Alzheimer, assim como para seus cuidadores e familiares. No entanto, ao discutir esses tratamentos com os pacientes, é crucial adotar uma abordagem cuidadosa, levando em consideração os riscos associados e o custo financeiro dos fármacos, que tende a ser alto. A decisão de seguir com esses tratamentos deve ser pessoal e pode se basear nos resultados de ensaios clínicos em nível de grupo. Embora existam riscos inerentes ao tratamento, os benefícios potenciais são promissores e merecem consideração cuidadosa (Bhalala et al., 2024).

Vale ressaltar que o presente estudo apresenta limitações, como o tamanho da amostra de artigos selecionados e o viés presente em cada um deles, o que dificulta a generalização dos resultados. Visto isso, recomenda-se a realização de mais pesquisas acerca do tema.

5. CONCLUSÃO

Anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de Alzheimer são medicamentos promissores que vem tendo sua eficácia testada nos últimos anos. Os estudos realizados até o presente momento indicam que os mAbs desaceleram significativamente o declínio cognitivo dos pacientes com DA, atuando contra as placas beta-Amiloides e os emaranhados tau no cérebro, e podem ser encarados como alternativa em potencial na terapia contra a doença. Contudo, a literatura indica que nem todos os fármacos dessa classe apresentam uma eficácia importante, além de haver a ocorrência de efeitos adversos relacionados a esses medicamentos, sobretudo anormalidades de imagem relacionadas à amiloide (ARIA), e um alto custo financeiro. Desse modo, mais pesquisas são necessárias para o aprimoramento dos mAbs e para obter mais evidências acerca das suas vantagens e das suas desvantagens.

REFERÊNCIAS

AVGERINOS, K.I.; FERRUCCI, L.; KAPOGIANNIS, D. Efeitos de anticorpos monoclonais contra amiloide- β em resultados clínicos e de biomarcadores e riscos de eventos adversos: uma

revisão sistemática e meta-análise de RCTs de fase III na doença de Alzheimer. **Ageing Research Reviews**, v. 68, p. 101339, jul. 2021. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101339. Epub 2021 Abr 5. PMID: 33831607; PMCID: PMC8161699.

BARRERA-OCAMPO, Alvaro; LOPERA, Francisco. Amyloid-beta immunotherapy: the hope for Alzheimer disease?. **Colombian Medical Journal**, Cali, v. 47, n. 4, p. 203-212, dez. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342016000400203&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 19 jul. 2024.

BHALALA, O.G.; THOMPSON, J.; WATSON, R.; YASSI, N. Contextualising the benefits and risks of anti-amyloid therapy for patients with Alzheimer disease and their care team. **Medical Journal of Australia**, v. 221, p. 78-82, 2024. DOI: 10.5694/mja2.52359.

BRUCKI, S.M.D., et al. Are we ready to use anti-amyloid therapy in Alzheimer's disease?. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 80, n. 5 suppl 1, p. 15-23, 2022. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S117>

CAMARGOS, E.F.; SUEMOTO, C.K.; CARAMELLI, P. Monoclonal antibodies for Alzheimer disease: statistical significance vs clinical efficacy. **Geriatrics, Gerontology and Aging**, v. 17, e0000095, 2023. DOI: https://doi.org/10.53886/gga.e0000095_EN.

CUMMINGS, J.; OSSE, A.M.L.; CAMMANN, D.; POWELL, J.; CHEN, J. Anticorpos monoclonais anti-amiloides para o tratamento da doença de Alzheimer. **BioDrugs**, v. 38, n. 1, p. 5-22, jan. 2024. DOI: 10.1007/s40259-023-00633-2. Epub 2023 nov. 13. PMID: 37955845; PMCID: PMC10789674.

HOSSAIN, M.F.; HUSNA, A.U.; KHAREL, M. Use of lecanemab for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review. **Brain and Behavior**, v. 14, e3592, 2024. DOI: 10.1002/brb3.3592.

VAN DYCK, C.H., et al. Lecanemab na doença de Alzheimer precoce. **New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 1, p. 9-21, jan. 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948. Epub 2022, 29 de novembro. PMID: 36449413.

VITEK, G.E.; DECOURT, B.; SABBAGH, M.N. Lecanemab (BAN2401): um anticorpo monoclonal anti-beta-amilóide para o tratamento da doença de Alzheimer. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 32, n. 2, p. 89-94, fev. 2023. DOI: 10.1080/13543784.2023.2178414. Epub 2023 fev. 28. PMID: 36749830; PMCID: PMC10275297.

VUKMIR, R. B. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): diagnosis, management, and care in the setting of amyloid-modifying therapy. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 11, p. 1669-1680, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/acn3.52042>.