

NOVAS TERAPIAS MODIFICADORAS DA DOENÇA DE ALZHEIMER: EFICÁCIA, SEGURANÇA E PERSPECTIVAS CLÍNICAS

NEW DISEASE-MODIFYING THERAPIES FOR ALZHEIMER'S DISEASE: EFFICACY, SAFETY, AND CLINICAL PERSPECTIVES

Thaís Gabriele Alves da Silva¹, Claudjane Cavalcante dos Santos¹, Joyce Maria Brandão de Alencar¹, Juliana Lopes Coelho¹, Kaio Rodrigo Pereira de Lima Galindo², Maria Júlia de Freitas Cavalcante¹.

1. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns - Afya; 2. Professor do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns - Afya.
mariafreitascav2022@gmail.com

Eixo Temático: Saúde

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência, caracterizada por declínio cognitivo e funcional progressivo. O desenvolvimento de terapias modificadoras, especialmente anticorpos monoclonais anti-amiloide, representa uma mudança no tratamento ao atuar sobre mecanismos fisiopatológicos da doença. **Objetivo:** Analisar a eficácia, segurança e perspectivas clínicas das terapias modificadoras da DA, com ênfase nos anticorpos anti-amiloide. **Métodos:** Realizou-se revisão integrativa nas bases PubMed, ScienceDirect e Scopus, incluindo estudos publicados entre 2021 e 2026, em português, inglês ou espanhol. Foram utilizados os descritores “Alzheimer’s disease”, “disease-modifying therapy”, “anti-amyloid monoclonal antibodies”, “lecanemab”, “donanemab” e “aducanumab”. Foram priorizados ensaios clínicos, revisões sistemáticas, revisões de escopo e estudos de acompanhamento clínico. **Resultados:** Lecanemab e donanemab demonstraram redução estatisticamente significativa do declínio cognitivo e funcional em pacientes com DA inicial, associada à redução da carga amiloide cerebral. O aducanumab representou um marco inicial, porém apresentou controvérsias quanto à consistência dos resultados e ao benefício clínico. A principal limitação das terapias anti-amiloide foi a ocorrência de anormalidades de imagem relacionadas à amiloide (ARIA), além da necessidade de confirmação da patologia amiloide, monitoramento por ressonância magnética, administração intravenosa e infraestrutura especializada. Os achados reforçam a importância do diagnóstico e tratamento precoces. **Conclusão:** As terapias anti-amiloide representam avanço relevante no tratamento da DA, sendo capazes de retardar sua progressão, embora não revertam a neurodegeneração. Sua utilização exige seleção criteriosa dos pacientes e avaliação individualizada de riscos e benefícios. O futuro envolve diagnóstico precoce, biomarcadores, medicina de precisão e terapias combinadas.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Anticorpos Monoclonais. Tratamento Farmacológico. Biomarcadores. Progressão da Doença.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia and is characterized by progressive cognitive and functional decline. The development of disease-modifying therapies, particularly anti-amyloid monoclonal antibodies, represents a shift in treatment by targeting the pathophysiological mechanisms of the disease. **Objective:** To analyze the efficacy, safety, and clinical perspectives of disease-modifying therapies for AD, with emphasis on anti-amyloid antibodies. **Methods:** An integrative literature review was conducted in PubMed, ScienceDirect, and Scopus, including studies published between 2021 and 2026 in Portuguese, English, or Spanish. The descriptors "Alzheimer's disease," "disease-modifying therapy," "anti-amyloid monoclonal antibodies," "lecanemab," "donanemab," and "aducanumab" were used. Clinical trials, systematic reviews, scoping reviews, and clinical follow-up studies were prioritized. **Results:** Lecanemab and donanemab demonstrated statistically significant reductions in cognitive and functional decline in patients with early AD, associated with reduced cerebral amyloid burden. Aducanumab represented an initial milestone, but its use was marked by controversies regarding the consistency of results and clinical benefit. The main limitation of anti-amyloid therapies was the occurrence of amyloid-related imaging abnormalities (ARIA), in addition to the need for confirmation of amyloid pathology, magnetic resonance imaging monitoring, intravenous administration, and specialized infrastructure. The findings reinforce the importance of early diagnosis and treatment. **Conclusion:** Anti-amyloid therapies represent a significant advance in AD treatment, being capable of slowing disease progression, although they do not reverse neurodegeneration. Their use requires careful patient selection and individualized assessment of risks and benefits. Future approaches include early diagnosis, biomarkers, precision medicine, and combination therapies.

Keywords: Alzheimer Disease. Antibodies, Monoclonal. Drug Therapy. Biomarkers. Disease Progression.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada por comprometimento cognitivo e perda da independência funcional. Sua fisiopatologia envolve deposição de beta-amiloide ($A\beta$), emaranhados neurofibrilares de proteína tau, neuroinflamação e perda neuronal. A compreensão desses mecanismos direcionou o desenvolvimento de intervenções capazes de atuar sobre a fisiopatologia, além do tratamento sintomático.^{1,2}

Durante décadas, o tratamento concentrou-se em inibidores da acetilcolinesterase e memantina, que promovem melhora ou estabilização temporária dos sintomas, mas não interrompem a progressão da doença.¹ Os anticorpos monoclonais anti-amiloide aducanumab, lecanemab e donanemab representaram uma mudança terapêutica por promoverem a remoção de formas agregadas de $A\beta$.^{2,3}

O aducanumab recebeu aprovação acelerada da Food and Drug Administration (FDA) em 2021, mas sua utilização foi controversa devido à inconsistência dos estudos clínicos e à incerteza sobre o benefício clínico.^{4,5} Posteriormente, lecanemab e donanemab demonstraram

redução do declínio cognitivo e funcional em pacientes com DA inicial.^{6,7} Apesar dos avanços, essas terapias apresentam desafios relacionados às anormalidades de imagem relacionadas à amiloide (ARIA), necessidade de confirmação da patologia amiloide, monitoramento por ressonância magnética, custo e acesso.^{3,8} Diante disso, o presente estudo teve como objetivo analisar a eficácia, segurança e perspectivas clínicas das novas terapias modificadoras da DA, com ênfase nos anticorpos monoclonais anti-amiloide.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura nas bases PubMed, ScienceDirect e Scopus, entre janeiro e agosto de 2026, utilizando os termos “Alzheimer’s disease”, “anti-amyloid monoclonal antibodies”, “lecanemab”, “donanemab” e “aducanumab”, combinados pelos operadores AND e OR.

Foram incluídos estudos publicados entre 2021 e 2026, em português e inglês, que abordassem eficácia, segurança, mecanismos de ação ou aplicação clínica das terapias modificadoras da DA. Foram priorizados ensaios clínicos, revisões sistemáticas, revisões de escopo e estudos de acompanhamento clínico. Excluíram-se estudos anteriores a 2021, exclusivamente pré-clínicos, relatos de caso e publicações sem dados sobre eficácia ou segurança.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Da terapia sintomática à modificação da doença

A introdução das terapias anti-amiloide representa uma mudança de paradigma no tratamento da DA. Diferentemente dos medicamentos sintomáticos, essas intervenções têm como objetivo interferir em processos fisiopatológicos relacionados à progressão da doença. A estratégia consiste em promover a remoção ou redução de formas agregadas de A β no cérebro, buscando retardar a deterioração cognitiva e funcional.^{2,3}

Os anticorpos monoclonais apresentam diferenças quanto ao alvo molecular. O aducanumab atua principalmente sobre fibrilas e placas amiloides, o lecanemab apresenta maior afinidade por protofibrilas solúveis, enquanto o donanemab reconhece uma forma modificada de A β presente nas placas.³ Apesar dessas diferenças, os três agentes compartilham o objetivo de aumentar a depuração da proteína amiloide por mecanismos mediados pelo sistema imunológico.

A eficácia observada nos estudos recentes reforça a importância da intervenção precoce. Os principais ensaios foram realizados em indivíduos com comprometimento

cognitivo leve ou demência leve por DA, com confirmação de patologia amiloide.^{2, 6, 7} Isso está relacionado ao entendimento de que alterações patológicas se iniciam anos antes dos sintomas, tornando menos provável que a remoção de amiloide produza grande benefício quando a neurodegeneração já está avançada.⁸

3.2. Lecanemab e donanemab: principais evidências clínicas

Entre as terapias atualmente disponíveis, lecanemab e donanemab apresentam as evidências clínicas mais consistentes. No estudo Clarity AD, que incluiu 1.795 participantes com DA inicial, o lecanemab produziu diferença de -0,45 ponto na escala CDR-SB após 18 meses em comparação ao placebo, correspondendo a aproximadamente 27% de redução relativa no declínio clínico. Também houve redução expressiva da carga de amiloide cerebral.⁶ Embora estatisticamente significativo, o efeito absoluto sobre a cognição foi relativamente pequeno, esse aspecto é relevante na prática clínica, pois a diferença observada deve ser interpretada considerando a magnitude do benefício percebido pelo paciente e pela família, e não apenas sua significância estatística. A discussão sobre a relevância clínica dos efeitos permanece, portanto, fundamental na tomada de decisão compartilhada.

O donanemab, avaliado no estudo TRAILBLAZER-ALZ 2, também demonstrou redução significativa da progressão clínica. Entre os participantes com níveis baixos ou intermediários de tau, houve diferença de -0,67 ponto na CDR-SB em 76 semanas, além de redução da progressão da doença.⁷ O tratamento também promoveu importante redução da carga amiloide, permitindo, em alguns participantes, a interrupção do tratamento após atingir níveis predefinidos de remoção de placas.⁷

Esses resultados sustentam a eficácia dos anticorpos anti-amiloide na desaceleração da progressão da DA inicial. Entretanto, os benefícios não representam reversão da doença nem recuperação das funções cognitivas perdidas. Assim, essas terapias devem ser compreendidas como estratégias de retardo da progressão, e não como tratamentos curativos.^{3, 8}

3.3. Aducanumab e as limitações da primeira experiência clínica

O aducanumab marcou o início da era das terapias modificadoras ao receber aprovação acelerada da FDA em junho de 2021, baseada principalmente na redução da carga de placas amiloides, considerada um marcador substituto de possível benefício clínico.⁴ Entretanto, os estudos de fase III EMERGE e ENGAGE apresentaram resultados divergentes, gerando controvérsias sobre sua eficácia clínica e sobre a relação entre benefícios, riscos e custos.^{4, 5}

Apesar das limitações, essa experiência contribuiu para o aprimoramento das terapias posteriores, com critérios mais definidos de seleção dos pacientes, confirmação da patologia amiloide e avaliação sistemática dos desfechos cognitivos e funcionais.^{3, 6, 7}

3.4. Segurança e ARIA

O principal desafio relacionado às terapias anti-amiloide é a ocorrência de ARIA. Essas alterações são classificadas principalmente em ARIA-E, caracterizada por edema ou efusão, e ARIA-H relacionada a micro-hemorragias e outras alterações hemorrágicas.^{3, 8}

No estudo Clarity AD, ARIA-E ocorreu em 12,6% dos participantes tratados com lecanemab, enquanto reações relacionadas à infusão ocorreram em 26,4%.⁶ No TRAILBLAZER-ALZ 2, ARIA-E foi observada em 24% dos participantes que receberam donanemab, sendo sintomática em parte deles.⁷

O risco de ARIA é relevante em indivíduos portadores do alelo APOE ε4, especialmente homozigotos, o que reforça a importância da avaliação individual do risco antes do início do tratamento.^{3, 8} Dessa forma, a utilização dessas terapias requer confirmação da patologia amiloide, avaliação por ressonância magnética antes do tratamento e acompanhamento periódico durante a terapia.

Além da segurança, outros fatores dificultam a implementação em larga escala. A necessidade de administração intravenosa, exames de imagem seriados, infraestrutura especializada e acompanhamento por equipes treinadas aumenta a complexidade do tratamento.⁸

3.5. Perspectivas futuras

As perspectivas concentram-se na intervenção mais precoce, considerando que a remoção de amiloide antes de dano neuronal extenso pode proporcionar maior benefício. Uma possibilidade é a combinação de terapias dirigidas a diferentes mecanismos, considerando o envolvimento de tau, neuroinflamação e neurodegeneração na doença.^{2, 3}

Biomarcadores sanguíneos e métodos menos invasivos poderão ampliar a identificação de indivíduos em fases iniciais e favorecer uma seleção mais precisa dos pacientes, aumentando a relação benefício-risco.⁸ Assim, o futuro provavelmente envolverá diagnóstico precoce, confirmação biomolecular, seleção individualizada e terapias multimodais.

CONCLUSÃO

As terapias modificadoras representam avanço no tratamento da doença de Alzheimer, especialmente lecanemab e donanemab, ao retardarem o declínio cognitivo e funcional. Entretanto, seus benefícios são modestos e devem ser ponderados frente aos riscos de ARIA, custos e necessidade de monitoramento. Perspectivas futuras incluem diagnóstico precoce, biomarcadores, terapias combinadas e medicina de precisão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Park SH, Suh J, Roh JH. Recent advances in symptomatic management and immunotherapies for Alzheimer's disease treatment: a narrative review. J Korean Med Assoc [Internet]. 2025;68(12):837–54. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5124/jkma.25.0141>
- 2.Rudman M., Ulrich J., Holtzman D. Recent advances in Alzheimer's disease: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. Cell. 2026;189(14):4193-4224.
- 3.Kim B-H, Kim S, Nam Y, Park YH, Shin SM, Moon M. Second-generation anti-amyloid monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: current landscape and future perspectives. Transl Neurodegener [Internet]. 2025;14(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s40035-025-00465-w>
- 4.Liu KY, Howard R. Can we learn lessons from the FDA's approval of aducanumab? Nat Rev Neurol. 2021;17:715-722. doi:10.1038/s41582-021-00557-x.
- 5.Alexander GC, Knopman DS, Emerson SS, et al. Revisiting FDA approval of aducanumab. N Engl J Med. 2021;385:769-771. doi:10.1056/NEJMp2110468.
- 6.van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2023;388(1):9-21. doi:10.1056/NEJMoA2212948.
- 7.Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. JAMA. 2023;330(6):512-527. doi:10.1001/jama.2023.13239.
- 8.Cummings JL. Maximizing the benefit and managing the risk of anti-amyloid monoclonal antibody therapy for Alzheimer's disease: strategies and research directions. Neurotherapeutics. 2025;22(3):e00570. doi:10.1016/j.neurot.2025.e00570.