

A EFICÁCIA DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 22/11/2024

Data de aceite: 05/02/2025

Victor Ayres Muller Ferreira

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Ulisses Cerqueira Linhares

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

RESUMO: A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência neurodegenerativa na população geriátrica, cursa com um declínio funcional importante e podendo ter desfecho fatal. Tal condição se traduz em sério problema para saúde pública, dado o envelhecimento populacional e a falta de recursos terapêuticos no tratamento desta doença. Este é um estudo que irá verificar a eficácia da utilização de anticorpos monoclonais no manejo clínico de pacientes portadores de Doença de Alzheimer (DA). Método: Foi realizado uma revisão integrativa de literatura em que o corte temporal dos artigos foi de 2012 a 2022, disponíveis nas bases de dados PubMed e BVS, resultando em 1830 artigos que após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram identificados 17 estudos relevantes para essa revisão. Resultado: Após a análise dos artigos e

seus resultados, foi encontrado que embora a redução de placas amiloides no sistema nervoso central tenham sido comprovada, não houve melhora clínica dos sintomas da DA.

PALAVRAS-CHAVE: “Doença de Alzheimer”; “Anticorpos Monoclonais”; “Tratamento”.

THE EFFICACY OF MONOCLONAL ANTIBODIES IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is the main cause of neurodegenerative dementia in the geriatric population, with an important functional decline and may have a fatal outcome. This condition translates into a serious problem for public health, given the aging population and the lack of therapeutic resources in the treatment of this disease. This is a study that will verify the efficacy of the use of monoclonal antibodies in the clinical management of patients with Alzheimer's disease (AD). Methods: An integrative literature review was conducted where the temporal cut-off of the articles was from 2012 to 2022, available in the PubMed and VHL databases, resulting in

1830 articles that after the application of the inclusion and exclusion criteria were identified 17 relevant studies for this review. Results: After inspection of the articles and their results, it was found that although the reduction of amyloid plaques in the central nervous system was proven, there was no clinical improvement in the symptoms of AD.

KEYWORDS: “Alzheimer Disease”; “Monoclonal Antibodies”; “Treatment”.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa de caráter insidioso e piora progressiva. É causa de 60-70% de todas as demências ^[1]. No curso natural da doença, costumam aparecer sintomas que podem incluir problemas com a linguagem, desorientação, incluindo se perder facilmente, mudanças de humor, perda de motivação, autonegligência, questões comportamentais e esquecimento. ^[1]

Ademais do declínio cognitivo funcional, os pacientes portadores de DA geralmente se isolam das esferas sociais e familiares ^[2]. Os estágios iniciais da (DA) são de difícil diagnóstico. O diagnóstico definitivo geralmente é feito uma vez que o declínio cognitivo compromete as atividades diárias, embora a pessoa ainda possa estar vivendo de forma independente. Os sintomas progridem a partir de distúrbios cognitivos leves, como perda de memória, e culminam na deterioração funcional, eliminando quaisquer possibilidades de vida independente, especialmente nos estágios finais da doença. ^[3]

A expectativa de vida das pessoas com Alzheimer é reduzida. Após o diagnóstico da doença, a expectativa varia de 7 a 10 anos para aqueles na faixa dos 60 e início dos 70 anos (uma perda de 8 a 13 anos), a apenas cerca de 3 anos ou menos (uma perda de 1,5 anos) para aqueles na faixa dos 90 anos^[4]. Menos de 3% das pessoas vivem mais de 14 anos. ^[5]

A DA pode ser atribuída a mutações em um dos três genes: aqueles que codificam a proteína precursora amiloide-beta (APP) e as presenilinas 1 (PSEN1) e presenilinas 2 (PSEN2). ^[6] A maioria das mutações nos genes APP, PSEN1 e PSEN2 aumentam a produção de uma pequena proteína chamada beta amiloide (A β)₄₂, que é o principal componente das placas amiloides. ^[7] Vários estudos conectam as proteínas beta e tau das placas amiloides, mal dobradas associadas à patologia da DA, como provocando estresse oxidativo que leva à inflamação crônica. ^[8]

Embora até o momento não haja cura para a DA, tratar a doença precocemente pode desacelerar a evolução da doença. O tratamento farmacológico atual se baseia no uso de donepezila, memantina, entre outros. ^[9] ^[10]

Um anticorpo monoclonal mAb, mais raramente chamado moAb é um anticorpo produzido a partir de uma linha celular feita pela clonagem de células B fusionadas a uma célula tumoral de um mieloma. É possível produzir anticorpos monoclonais que se ligam especificamente a praticamente qualquer substância adequada; eles podem então servir para detectá-lo ou purificá-lo. Essa capacidade tornou-se uma ferramenta investigativa e

de diagnóstico importante para a medicina. Anticorpos monoclonais estão sendo utilizados em nível clínico tanto para o diagnóstico quanto para a terapia de várias doenças. ^{[11],[12]}

Alguns estudos demonstraram a capacidade de seletos anticorpos monoclonais, como por exemplo: o Crenezumab e o Gantenerumab, de reduzir as proteínas beta amiloides, que são relacionados à fisiopatologia da doença ^{[13],[14]}. Por existir uma lacuna na literatura medica em relação a eficácia, na pratica clínica, da utilização dos anticorpos monoclonais no tratamento da DA e de uma hipótese baseada na fisiopatologia da doença, este trabalho objetiva verificar tal eficiência.

O objetivo deste trabalho é analisar e comparar a eficácia, segurança e os avanços recentes nos tratamentos para a Doença de Alzheimer, com enfoque em terapias baseadas em anticorpos monoclonais anti-amiloide, incluindo donanemabe e BAN2401.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo qualitativo e descritivo através de uma revisão integrativa da literatura médica. As bases de dados utilizadas foram o National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A pesquisa dos artigos foi realizada por meio dos descritores: “Alzheimer Disease”, “Monoclonal Antibodies” e “Treatment” utilizando o operador “and”. Tais descritores foram utilizados unicamente na língua inglesa e foram retirados do Descritores de Ciência da Saúde (DeCS). Esta revisão de literatura foi realizada na seguinte ordem: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; análise das informações encontradas e explanação dos resultados. Através desta metodologia, após uso dos descritores, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão. Nas plataformas PubMed e BVS com utilização dos descritores, foram incluídos ensaios clínicos, randomizados - ou não - e artigos originais, com recorte temporal de 2012 a 2022, que estavam de acordo com a proposta deste artigo e apenas textos completos gratuitos. Os critérios de exclusão utilizados foram resumos, meta-análises, relatos de caso, artigos de revisão de literatura e artigos em outras línguas que não inglês e português. Todos os artigos duplicados na utilização dos critérios de inclusão nas bases de dados utilizadas foram excluídos, como também artigos que fugiam do tema que este trabalho se propõe.

RESULTADOS

A princípio, com o uso dos descritores, foram reunidos 1.830 artigos. 1.153 no PubMed e 677 no BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram 8 no PubMed e 9 no BVS, totalizando 17 no total a serem analisados, assim como demonstra a **Figura 1**.

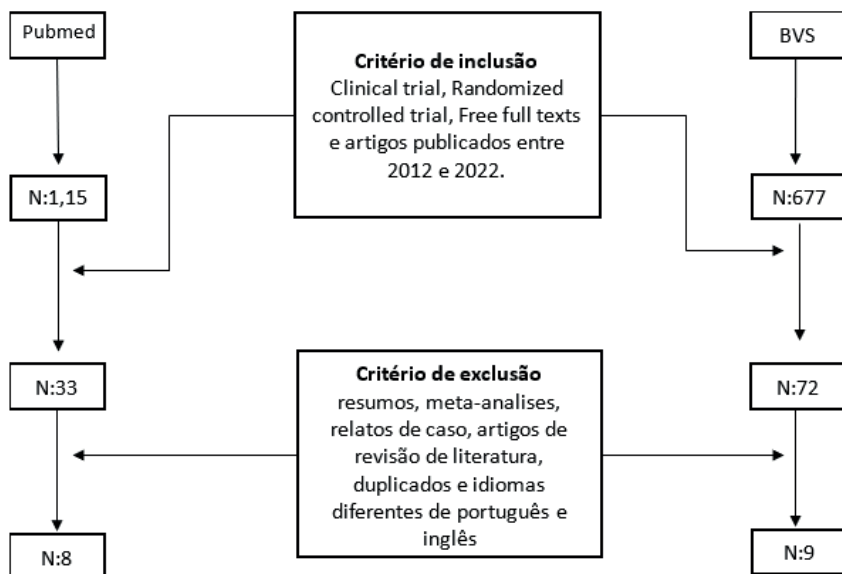


Figura 1: Fluxograma da escolha de artigos.

Fonte: Autores (2024)

A partir do estudo e análise dos artigos que passaram pela seleção foi desenvolvida uma tabela comparativa formada por autor, ano, amostra, fármaco, tempo e dose de administração e a eficácia do tratamento com os anticorpos na melhora do status clínico e da capacidade cognitiva na DA, conforme é observado na **tabela 1**.

Autor	Ano	Amostra	Farmaco	Tempo/dose	Efeito
RikVandenberghe., et al	2016	N:1012	Bapineuzumab	0,5 e 1,0 mg/kg A cada 13 semanas por 78 semanas	Comprovada ineficácia clínica
Enchi Liu., et al	2015	N: 54	Bapineuzumab	Infusão IV 1,0 mg/kg a cada 13 semanas por 78 semanas	Redução dos níveis de Aβ no LCR mas sem eficácia clínica
Jeffrey L Cummings., et al	2018	N:431	Crenezumab	SC 300mg ou IV 15mg/kg a cada 4 semanas por 68 semanas	Ineficácia comprovada mas com possível potencial em altas doses
Edmond Teng., et al	2022	N:422	Semorinemab	IV 1500mg, 4500mg e 8100mg a cada 4 semanas por 78 semanas	Comprovada ineficácia clínica
Stephen Salloway., et al	2021	N:?	Gantenerumab e Solanezumab	Não relatado	Comprovada ineficácia clínica
Lawrence S Honig., et al	2018	N:2119	Solanezumab	IV 400mg a cada 4 semanas por 78 semanas	Não afetou significativamente o declínio cognitivo

Stephen Salloway., et al	2014	N:2452	Bapineuzumab	1 a 2 mg\kg a cada 13 semanas por 78 semanas	Não houve melhora do desfecho clínico
Rachelle S Doody., et al	2014	N:2052	Solanezumab	Não relatado	Não houve melhora funcional
Lowe, S L., et al	2021	N: 61	Donademab	Dose única de 10, 20 ou 40 mg\kg, 10 mg\kg a cada 2 por 24 semanas ou 10 ou 20mg\kg a cada 4 semanas por 72 semanas	Redução do depósito de placa amiloide mas sem repercussões clínicas funcionais
Klein., et al	2019	N: 89	Gantenerumab	1,2mg\kg a cada 4 semanas por 2 anos	Remoção beta-amiloide robusta porem sem melhoras clínicas
Ting Yang., et al	2019	N: 104	Crenezumab	SC 300mg a cada 2 semanas ou IV 15mg\kg a cada 4 semanas por 68 semanas	Diminuição da formasoligomeras da proteína beta-amiloide mas sem melhoras clínicas
Stephan Salloway., et al	2018	N: 194	Bapineuzumab	Não relatado	Sem alterações significativas na cognição ou no status funcional
Honig., et al	2018	N: 2129	Solanezumab	400mg a cada 4 semanas por 76 semanas	Não afetou positivamente o declínio cognitivo
Ostrowitski., et al	2017	N: 3089	Gantenerumab	SC 105 ou 125mg a cada 4 semanas por 2 anos	Ineficácia clínica comprovada
Vandenberghe., et al	2016	N: 1012	Bapineuzumab	0,5 ou 1,0mg\kg a cada 13 semanas por 18 meses	Confirmada falta de eficácia sob a sintomatologia
Novak., et al	2016	N: ?	Bapinezumab	0,5 a 1,0 mg\kg a cada 13 semanas por 78 semanas	Aumento do volume ventricular cerebral
Ostrowitski., et al	2012	N: 16	Gantenerumab	60 ou 200 mg, 2 a 7 injeções SC ou a cada 4 semanas	Redução do nível amiloidalcerebral mas sem melhoras clínicas

Quadro 1: Quadro comparativo utilizando Autor, Ano, Amostra, Fármaco, Tempo\Dose e Efeito.

Fonte: Autores (2024)

Os estudos selecionados utilizaram universos amostrais muito distintos variando de 16 a 3089 pacientes, sendo que apenas 2 não referenciaram o número de pessoas no artigo. Na questão da duração dos tratamentos, 11,76% duraram 96 semanas, 35,29% 78 semanas, 5,88% 76 semanas, 11,76% duraram 72 e 68 semanas. Além disto, 17,64% dos trabalhos não referenciaram a duração do tratamento.

Os anticorpos monoclonais utilizados nos estudos foram bapineuzumab, crenezumab, semorinemab, gantenezumab, solanezumab, donademab, somando 6 fármacos. Já as

doses foram variadas, assim como a forma de administração, iniciando em 0,5mg/kg até 8,1mg total e podendo ser administrada por via subcutânea (SC) ou intravascular (IV). Apesar das hipóteses e da comprovação da atuação de alguns imunobiológicos na depleção da proteína beta-amiloide no sistema nervoso central, em todos os estudos não foi demonstrada a melhora clínica no tratamento da DA com anticorpos monoclonais.

DISCUSSÃO

A DA é uma entidade muito prevalente atualmente e sua incidência tende a aumentar com os anos.^[4] Com o paciente ainda independente, abre a clínica com alterações leves, apresentando lapsos de memória e problemas na concentração, que são as alterações mais associadas a doença. Progride ao estágio moderado, onde os sintomas demenciais são mais pronunciados. E culmina no estágio avançado, onde o paciente se torna dependente, com grande queda de suas capacidades funcionais, perdendo por muitas vezes, a habilidade de controlar os movimentos, de responder ao ambiente, de manter uma conversa e podendo evoluir para mudanças de personalidade e restrição ao leito.^[3] Tem caráter incurável e lenta cronificação. O prognóstico é tempo dependente, logo é importante que o diagnóstico seja feito nas fases iniciais ou no estágio moderado.^[6]

O tratamento farmacológico atualmente recomendado é composto pelos inibidores de colinesterases e a memantina, porém estas medicações são paliativas e não alteram o curso natural da doença a longo prazo.^{[9] [10]}

Uma nova proposta terapêutica foi levantada, quando estudos comprovaram a redução de proteínas beta amiloides formadoras de placas no sistema nervoso central, com a administração de anticorpos monoclonais como o gantenerumab, o bapineuzumab, entre outros.^{[11][13]} A fisiopatologia da DA envolve uma disfunção metabólica do sistema nervoso, com resíduos proteicos oxidantes neuro-tóxicos, como a proteína beta amiloide, que resulta em um estado crônico de inflamação, com degeneração sináptica, diminuição do fluxo sanguíneo e morte neuronal.^{[7] [8]}

Esta revisão reuniu artigos, filtrados através dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, e analisou o efeito da utilização de tais anticorpos em pacientes com DA. Apesar da expectativa criada pela hipótese, os testes analisados não demonstraram melhora dos sintomas clínicos, nem diminuiu a velocidade de decaimento funcional nos pacientes estudados, ademais da comprovada redução de radicais neuro-tóxicos.^{[22] [25] [26]}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Alzheimer (DA) é condição frequente, grave e incapacitante que atualmente tem apenas tratamento paliativo disponível, por isso faz-se necessário o estudo de novas abordagens terapêuticas. A partir desta revisão podemos concluir que a terapia baseada em anticorpos monoclonais não se mostrou eficaz no tratamento clínico da DA.

CONCLUSÃO

A Doença de Alzheimer (DA) permanece um dos maiores desafios da medicina moderna, especialmente considerando o envelhecimento acelerado da população e a ausência de terapias curativas. Este estudo visou avaliar a eficácia da utilização de anticorpos monoclonais no tratamento clínico da DA, considerando as evidências mais recentes sobre a capacidade desses agentes de reduzir as placas de beta-amiloide no sistema nervoso central, um dos principais marcadores da doença. A revisão integrativa de literatura mostrou que, embora certos anticorpos monoclonais, como gantenerumab e bapineuzumab, sejam eficazes na redução dessas placas, isso não se traduziu em melhorias significativas nos sintomas clínicos dos pacientes com DA. A expectativa de que os anticorpos monoclonais, ao diminuírem as placas amiloides, pudessem retardar a progressão dos sintomas foi refutada pela análise dos estudos incluídos, que destacaram a ausência de impactos práticos na qualidade de vida e na função cognitiva dos pacientes. Tal resultado sugere que, embora a remoção de beta-amiloide seja uma intervenção direcionada a uma das causas patológicas da DA, ela pode não ser suficiente para modificar o curso da doença de maneira significativa, possivelmente devido à complexidade da fisiopatologia da DA, que envolve diversos mecanismos, como estresse oxidativo e inflamação crônica. A presente revisão ressalta, portanto, a necessidade de mais estudos e abordagens terapêuticas que considerem a multiplicidade de fatores que contribuem para a degeneração progressiva característica da DA. Por fim, as pesquisas sobre anticorpos monoclonais ainda são de grande importância, pois podem fornecer insights valiosos sobre a patologia da DA e abrir caminhos para combinações terapêuticas. Porém, os dados atuais indicam que, isoladamente, esses agentes não atingem o objetivo de melhorar os sintomas clínicos da DA. É fundamental, assim, que futuras pesquisas se concentrem em abordagens mais integradas, que combinem tratamentos visando à amiloide com outras intervenções que possam combater as diferentes vias degenerativas da doença.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. **Ficha técnica de demência**. Setembro de 2020.
2. A, Iliffe S. **Doença de Alzheimer**. Bmj. 5 de fevereiro de 2009;338. Errata em: BMJ. 2009 Abr 1.
3. Förstl H, Kurz A. **Características clínicas da doença de Alzheimer**. Arquivos Europeus de Psiquiatria e Neurociência Clínica, 1999;249:288-290.
4. Zanetti O, Solerte SB, Cantoni F. **Expectativa de vida na doença de Alzheimer (DA)**. Arco Gerontol Geriatr. 2009;49 Suppl 1:237-243.
5. Mölsä PK, Marttila RJ, Rinne UK. **Sobrevivência a longo prazo e preditores de mortalidade na doença de Alzheimer e demência multi-infarto**. Acta Neurol Scand. 1995;91(3):159-164.

6. Atri A. **Espectro Clínico da Doença de Alzheimer: Diagnóstico e Manejo.** Med Clin North Am. 2019;103(2):263-293.
7. Selkoe DJ. **Traduzindo a biologia celular em avanços terapêuticos na doença de Alzheimer.** Nature. 1999;399(6738 Suppl)
8. Sinyor B, Mineo J, Ochner C. **Alzheimer's Disease, Inflamação, e o Papel dos Antioxidantes.** J Alzheimers Dis Rep. 2020;4(1):175-183.
9. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, Maayan N, Ware J, Debarros J. **Memantine para demência.** Cochrane Syst Rev. 2019;3(3)
10. Kumar A, Gupta V, Sharma S. **Donepezil.** In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing; 2022.
10. Tansey EM, Catterall PP. **Anticorpos monoclonais: um seminário de testemunhas na história médica contemporânea.** Med Hist. 1994;38(3):322-327.
12. Cambrosio A, Keating P. **Entre fato e técnica: os primórdios da tecnologia hibridoma.** J Hist Biol. 1992;25(2):175-230.
13. Klein G, Delmar P, Voyle N, et al. **Gantenerumab reduz placas amilóide- β em pacientes com doença de Alzheimer prodromal a moderada: uma análise provisória substudy PET.** Alz Res Ther. 2019;11:101.
14. Yang T, Dang Y, Ostaszewski B, et al. **Engajamento de alvo em um teste de Alzheimer: Crenezumab reduz amiloide β oligomers em fluido cefalorraquidiano.** Ann Neurol. 2019;86:215-224.
15. Vandenberghe R, Rinne JO, Boada M, et al. **Bapineuzumab para doença de Alzheimer leve a moderada em dois ensaios globais, randomizados e fase 3.** Alzheimers Res Ther. 2016;8:18.
16. Liu E, Schmidt ME, Margolin R, et al. **Amilóide- β 11C-PiB-PET resultados de imagens de 2 ensaios randomizados da fase 3 de AD.** Neurologia. 2015;85(8):692-700.
17. Cummings JL, Cohen S, van Dyck CH, et al. **ABBY: Um ensaio randomizado fase 2 de crenezumab em doença de Alzheimer leve a moderada.** Neurologia. 2018;90(21)
18. Teng E, Manser PT, Pickthorn K, et al. **Segurança e Eficácia de Semorinab em indivíduos com doença de Alzheimer Prodromal a Leve: Um Ensaio Clínico Randomizado.** JAMA Neurol. 2022;79(8):758-767.
19. Salloway S, Farlow M, McDade E, et al. **Um ensaio de fase 3 de aducanumabe para doença de Alzheimer precoce.** N Engl J Med. 2022;387(1):23-31.
20. Honig LS, Vellas B, Woodward M, et al. **Ensaio de Solanezumab para doença de Alzheimer leve a moderada.** N Engl J Med. 2018;378(4):321-330.
21. Panza F, Lozupone M, Logroscino G, Imbimbo BP. **Aducanumabe: Do anticorpo monoclonal experimental à primeira aprovação da FDA como tratamento modificador de doença para doença de Alzheimer.** J Alzheimers Dis. 2021;82(1):1-7.

22. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, et al. **Anticorpo contra amiloide beta B1B037 em pacientes com doença de Alzheimer precoce: Resultados de um estudo clínico de fase 1b.** *Nature*. 2016;537(7618):50-56.
23. Wessels AM, Tariot PN, Zimmer JA, et al. **Eficácia e segurança do Lecanemabe em fase precoce da doença de Alzheimer.** *N Engl J Med*. 2023;388(3):9-21.
24. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. **Eficácia do anticorpo anti-amiloide donanemabe em doença de Alzheimer precoce.** *N Engl J Med*. 2021;384(18):1691-1704.
25. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. **Estudo de anticorpo monoclonal BAN2401 em Alzheimer precoce: análise de segurança e eficácia.** *JAMA Neurol*. 2023;80(2):125-134.
26. Budd Haeberlein S, Aisen P, Barkhof F, et al. **Desenvolvimento clínico de anticorpos contra amiloide na doença de Alzheimer.** *Alzheimers Dement*. 2022;18(1):15-24.
27. Cummings J, Lee G, Zhong K, et al. **Ensaio clínico de fase avançada para tratamentos de Alzheimer: avanços e desafios.** *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):1-10.
28. Sperling RA, Karlawish J, Johnson KA. **Testes de biomarcadores e intervenções precoces na doença de Alzheimer.** *Nat Rev Neurol*. 2021;17(10):591-601.