



A EFICÁCIA DO USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NA MELHORA DA MEMÓRIA EM PACIENTES COM ALZHEMEIR

THE EFFICACY OF MONOCLONAL ANTIBODIES IN IMPROVING MEMORY IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE

Lamark Dante Valentins Leite Pinheiro¹

Maria Izadora de Caldas Francelino²

Luan Vieira Agostinho de Sousa³

Laylla Lorena Araújo Cunha⁴

Nedivania Medeiros da Nóbrega⁵

Isadelia Constancio de Oliveira⁶

RESUMO

A doença de Alzheimer é um transtorno neurodegenerativo, afetando cognição e memória do paciente. A fisiopatologia dessa afecção envolve o acúmulo de placas β -amiloide no cérebro, e esse é o alvo da terapia com anticorpos monoclonais. Este estudo consiste em resumo expandido. A pergunta norteadora foi: "Os anticorpos monoclonais são eficazes na melhora da memória em pacientes com Alzheimer?". Utilizaram-se os Descritores em Ciências Da Saúde: "Antibodies, Monoclonal" AND "Memory," AND "Alzheimer Disease," AND "Aged." Foram selecionados 7 artigos nas plataformas Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed. Nesse sentido, observou-se que anticorpos monoclonais contribuíram para diminuição na progressão clínica da doença de Alzheimer, e avanço na melhora cognitiva e comportamento. Além disso, demonstram redução nas placas de beta-amiloide no cérebro. Logo, a utilização desses tratamentos mostra resultados promissores e diminuição contínua dos biomarcadores. Entretanto, são necessários mais estudos clínicos para definir protocolos de tratamento clínico e intervenções mais eficazes.

Palavras-Chave: Doença de Alzheimer; Anticorpos Monoclonais; Beta-amiloide; Cognição; Memória.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder that affects the patient's cognition and memory. The pathophysiology of this condition involves the accumulation of β -amyloid plaques in the brain, which is the target of monoclonal antibody therapy. This study is an expanded summary. The guiding question was: "Are monoclonal antibodies effective in improving memory in patients with Alzheimer's disease?" Descriptors used were: "Antibodies, Monoclonal" AND "Memory," AND "Alzheimer Disease," AND "Aged." Seven articles were selected from the Virtual Health Library (BVS) and PubMed platforms. It was observed that monoclonal antibodies contributed to a reduction in the clinical progression of Alzheimer's disease, as well as improvements in cognitive

¹Graduando(a) em Medicina pelo Centro Universitário de Patos. E-mail: lamarkpinheiro@med.fiponline.edu.br

²Graduando(a) em Medicina pelo Centro Universitário de Patos. E-mail: mariafrancelino@med.fiponline.edu.br

³Graduando(a) em Medicina pelo Centro Universitário de Patos. E-mail: luansousa@med.fiponline.edu.br

⁴Graduando(a) em Medicina pelo Centro Universitário de Patos. E-mail: layllacunha1@med.fiponline.edu.br

⁵Graduando(a) em Medicina pelo Centro Universitário de Patos. E-mail: neidivanianobrega@med.fiponline.edu.br

⁶Mestre em Saúde e Docente no Centro Universitário de Patos. E-mail: isadelialoliveira@fiponline.edu.br

function and behavior. Additionally, they show a reduction in β -amyloid plaques in the brain. Thus, the use of these treatments demonstrates promising results and a continuous decrease in biomarkers. However, further clinical studies are needed to define clinical treatment protocols and more effective interventions.

Keywords: Alzheimer Disease; Antibodies, Monoclonal; Amyloid beta-Peptides; Cognition; Memory.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA), segundo Abdelazim et al (2024) e Lira et al. (2024), é uma condição neurodegenerativa que resulta em declínio cognitivo e perda de memória, afetando profundamente a qualidade de vida. Ela é especialmente prevalente em idosos e representa a maior parte dos casos de demência (Abdelazim et al., 2024; Silva; De Sousa, 2022).

Os principais achados patológicos da Doença de Alzheimer (DA) incluem a presença de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares, que são características centrais da neurodegeneração associada à doença. As placas amiloides resultam do acúmulo extracelular do peptídeo amiloide- β ($A\beta$), que se deposita no tecido cerebral formando agregados insolúveis, e da agregação da proteína tau, respectivamente. Esse acúmulo de $A\beta$ é um dos primeiros eventos patológicos observados na DA e está intimamente ligado ao início do processo de degeneração neuronal. (Pontecorvo *et al.*, 2022)

De acordo com Papp *et al.* (2024), o período entre a fase pré-clínica da Doença de Alzheimer e a manifestação clínica da demência pode se estender por até 30 anos. Durante esse intervalo, embora o paciente ainda não apresente sintomas evidentes de comprometimento cognitivo, processos patológicos, como o acúmulo de β -amiloide e a formação de emaranhados neurofibrilares de tau, já estão em andamento no cérebro. Esse longo intervalo oferece uma oportunidade valiosa para intervenções terapêuticas precoces, especialmente aquelas direcionadas ao acúmulo de β -amiloide, que podem ajudar a retardar ou até mesmo prevenir a progressão da doença.

Dessa forma, um anticorpo monoclonal tem como objetivo principal retardar a progressão da Doença de Alzheimer e melhorar a função cognitiva dos pacientes ao atacar diretamente as placas de β -amiloide, que são uma característica distintiva e patológica da doença. O mecanismo de ação desses anticorpos consiste em se ligar seletivamente às formas agregadas da proteína β -amiloide, que se acumulam no cérebro formando as placas amiloides tóxicas. Essa ligação ativa o sistema imunológico, especificamente as células da microglia, responsáveis pela remoção de substâncias indesejadas no sistema nervoso central. Ao facilitar a remoção dessas placas, o anticorpo monoclonal reduz a carga de β -amiloide no cérebro, o que é fundamental para interromper o processo de neurodegeneração (Abdelazim *et al.*, 2024).

Nesse sentido, o Donanemab é um anticorpo monoclonal do tipo imunoglobulina G1 que atua de forma altamente específica, direcionando-se à forma modificada e insolúvel da proteína β -amiloide, a qual é encontrada exclusivamente nas placas amiloides presentes no cérebro, associadas à doença de Alzheimer. O Donanemab foi projetado para se ligar de maneira precisa à β -amiloide truncada na extremidade N-terminal e ativar os mecanismos de defesa do sistema imunológico, particularmente por meio da micróglia. Ao ser reconhecida e ligada pelo anticorpo, a β -amiloide é marcada para remoção, promovendo a fagocitose das placas amiloides pela micróglia (Sim *et al* 2023).

Dessa forma, o Donanemab apresentou uma redução significativa das placas amiloides em pacientes com Doença de Alzheimer sintomática precoce, conforme medido por tomografia por emissão de pósitrons (PET). Essa técnica de imagem permitiu visualizar de forma precisa o impacto do tratamento no cérebro, revelando que o anticorpo monoclonal foi eficaz na remoção dessas placas, que são um dos principais marcadores patológicos da doença e sua acumulação no cérebro está intimamente associada à progressão da condição. Assim, a utilização da tomografia PET não apenas forneceu evidências visuais do efeito positivo do donanemab, mas também reforçou a importância desse tipo de tratamento na luta contra a doença. (Pontecorvo *et al.*, 2022).

Entretanto, o acesso a novas terapias modificadoras da doença (DMTs) para a Doença de Alzheimer (DA) requer a detecção eficaz da patologia cerebral amiloide- β (A β) em pacientes com a doença em estágio inicial. A necessidade da dependência atual de métodos invasivos e caros, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou o teste do líquido cefalorraquidiano (LCR) é um requisito fundamental que representa uma grande barreira ao acesso ao tratamento para muitos pacientes. Além disso, pode agravar as desigualdades raciais e étnicas já existentes no tratamento da Doença de Alzheimer. (Howe *et al.*, 2024)

Neste estudo, buscamos avaliar a eficácia do uso de anticorpos monoclonais na melhora da memória em pacientes com Alzheimer através da redução das placas beta-amiloides, analisando sua eficácia, os mecanismos envolvidos e suas implicações clínicas.

MÉTODO

O primeiro passo envolveu a formulação da pergunta principal: “Os anticorpos monoclonais são eficazes na melhora da memória em pacientes com Alzheimer?”. Em seguida, foram definidas as estratégias para a pesquisa na literatura relacionada à pergunta principal,

utilizando as bases de dados PubMed e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Essas plataformas foram escolhidas devido à sua abrangência e relevância nas ciências da saúde, oferecendo um vasto repertório de literatura científica. Para a busca e seleção dos artigos, foram usados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), um vocabulário controlado da BVS, com os seguintes termos: "Antibodies, Monoclonal" AND "Memory," AND "Alzheimer Disease," AND "Aged.". Esta combinação restritiva foi aplicada em todos os canais de pesquisa. Os critérios de inclusão foram artigos com texto completo e gratuito, publicados nos últimos 5 anos. Encontraram-se 12 artigos na PubMed e 16 artigos na BVS. Artigos que não respondiam à pergunta ou que estavam duplicados em mais de uma base de dados foram excluídos. Após a leitura e a aplicação dos filtros, apenas 7 artigos atenderam aos critérios de seleção.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em estudo clínico randomizado, realizado em pacientes com doença de Alzheimer sintomático precoce, o donanemab retardou significativamente a progressão clínica em >20% da doença de Alzheimer, com base na pontuação iADRS, em comparação com o placebo nas populações de tau baixo/médio e tau combinado. Esses achados indicam que o donanemab pode representar uma nova esperança no manejo clínico da doença de Alzheimer, proporcionando benefícios significativos para os pacientes em estágios iniciais da condição. A capacidade do donanemab de oferecer benefícios significativos para esses pacientes pode ter implicações importantes para a abordagem terapêutica da doença, potencialmente melhorando a qualidade de vida e retardando a progressão dos sintomas. (Sims *et al.*, 2023).

O tratamento com donanemab resultou em redução significativa da placa amiloide cerebral nos participantes em todos os pontos de tempo avaliados, com 80% (população de tau baixo/médio) e 76% (população combinada) dos participantes atingindo a depuração de amiloide em 76 semanas. Esses resultados ressaltam a eficácia do donanemab em promover a remoção da placa amiloide, o que pode ter implicações significativas para o tratamento da doença de Alzheimer, uma vez que a acumulação de amiloide é um dos principais fatores associados à progressão da doença. (Sims *et al.*, 2023).

O uso do aducanumab resultou em diminuição considerável na carga das placas amiloides no cérebro de camundongos. Além disso, mostraram benefícios no desempenho em avaliações comportamentais, ocorrendo melhora em memória e aprendizagem. Observou-se uma melhora significativa nas capacidades de memória e aprendizagem, sugerindo que o tratamento não apenas atua na remoção das placas, mas também pode contribuir positivamente

para as funções cognitivas. A melhora significativa nas capacidades de memória e aprendizagem observadas nos camundongos indica que o aducanumabe pode contribuir de maneira abrangente para o aprimoramento das habilidades cognitivas, potencialmente levando a uma maior qualidade de vida. (Leinenga et al., 2021).

O uso de anticorpos monoclonais apresentou benefícios cognitivos na doença de Alzheimer, relacionados a melhora nos marcadores hipocampais de perda sináptica e inflamação, contribuindo para bloqueio da perda de formação da memória à curto prazo. Esses anticorpos atuam de forma a contribuir para o bloqueio da perda de formação da memória a curto prazo, um aspecto crucial para a qualidade de vida dos pacientes. A preservação da memória de curto prazo permite que os indivíduos mantenham uma melhor interação com o ambiente e com as pessoas ao seu redor, o que pode ter um impacto positivo em sua autonomia e no bem-estar emocional. Assim, o tratamento com anticorpos monoclonais não apenas endereça os aspectos clínicos da doença, mas também pode melhorar a experiência diária dos pacientes, promovendo uma vida mais plena e satisfatória. (Gibbs *et al.*, 2019).

De acordo com Perneczky *et al.* (2023), a utilização dos anticorpos direcionados contra os beta-amiloides atingiram o objetivo de retardar a progressão da doença de Alzheimer ao longo de vários meses, como também demonstraram resultados clínicos secundários positivos e uma diminuição nos níveis de amiloide- β , conforme observado por meio de tomografias por emissão de pósitrons. Ademais, uma diminuição significativa nos níveis de amiloide- β foi observada, um marcador importante relacionado à patologia da doença de Alzheimer, conforme evidenciado por meio de tomografias por emissão de pósitrons (PET). Essas imagens são cruciais para avaliar a carga amiloide no cérebro e confirmam a eficácia dos anticorpos no processo de limpeza dessas placas que se acumulam.

Além disso, a aprovação do aducanumabe provocou um aumento significativo na disposição dos pacientes para se inscrever em ensaios clínicos. Após a autorização do medicamento, observou-se um crescimento no interesse de pacientes e familiares em participar de estudos clínicos, possivelmente impulsionado pela renovada esperança e expectativa de novas alternativas de tratamento. Este efeito pode ter sido amplificado pela cobertura midiática e pela visibilidade do aducanumabe, que elevaram a percepção de que novas terapias promissoras estão no horizonte. O entusiasmo gerado com a aprovação do aducanumabe parece ter levado a uma maior disposição para se engajar em pesquisas clínicas, refletindo uma mudança positiva na atitude em relação à participação em estudos experimentais e ao desenvolvimento de novos tratamentos (Ritchie *et al.*, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de anticorpos monoclonais tem mostrado benefícios significativos no tratamento da doença de Alzheimer. Esses anticorpos monoclonais não só contribuem para a redução dos biomarcadores da doença, como as placas beta-amiloide, mas também têm um impacto positivo na função cognitiva e no comportamento, ao melhorar a memória e a aprendizagem.

A utilização desses tratamentos mostra promissores resultados clínicos secundários e uma diminuição contínua dos níveis de amiloide- β , confirmando sua eficácia em retardar a progressão da doença ao longo do tempo. Entretanto, são necessários mais estudos clínicos controlados para definir protocolos de tratamento consistentes e identificar as intervenções mais eficazes. Assim, a combinação de efeitos positivos na progressão clínica, junto com melhorias nas capacidades cognitivas e comportamentais, sugere que os anticorpos monoclonais têm o potencial de transformar o manejo da doença.

Nesse sentido, percebe-se que, diante dos estudos, o uso de anticorpos monoclonais contribui para uma diminuição na progressão clínica da doença de Alzheimer, contribuindo também para avanço na melhora cognitiva e comportamento. Além disso, os resultados demonstram redução nos biomarcadores da doença, como as placas de beta-amiloide no cérebro.

Esses avanços oferecem esperança para pacientes e suas famílias, destacando a importância de continuar investindo em pesquisas que explorem o uso de anticorpos monoclonais no tratamento da doença de Alzheimer e suas implicações para a qualidade de vida dos afetados. À medida que a pesquisa avança, será crucial explorar ainda mais o impacto a longo prazo do donanemab no tratamento da doença, bem como as suas possíveis aplicações em diferentes estágios da condição.

REFERÊNCIAS

- ABDELAZIM, K. *et al.* The efficacy and safety of lecanemab 10 mg/kg biweekly compared to a placebo in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Neurological Sciences**, p. 1-15, 2024.
- AMARIGLIO, R. E. *et al.* Longitudinal Trajectories of the Cognitive Function Index in the A4 Study. **The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, v. 11, n. 4, p. 838-845, 2024.
- GIBBS, E. *et al.* A rationally designed humanized antibody selective for amyloid beta oligomers in Alzheimer's disease. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 9870, 2019.

HOWE, Matthew D. *et al.* Clinical application of plasma P-tau217 to assess eligibility for amyloid-lowering immunotherapy in memory clinic patients with early Alzheimer's disease. **Alzheimer's research & therapy**, v. 16, n. 1, p. 154, 2024.

LEINENGA, Gerhard; KOH, Wee Kiat; GÖTZ, Jürgen. A comparative study of the effects of Aducanumab and scanning ultrasound on amyloid plaques and behavior in the APP23 mouse model of Alzheimer disease. **Alzheimer's research & therapy**, v. 13, p. 1-14, 2021.

LIRA, Giovanna Gesley de Oliveira et al. Estilo de vida e a Doença de Alzheimer: uma revisão integrativa. **Revista de Pesquisa Interdisciplinar**, v. 7, p. 1, 2024.

MARSOOL, M. D. M. *et al.* Newer modalities in the management of Alzheimer's dementia along with the role of aducanumab and lecanemab in the treatment of its refractory cases. **Disease-a-Month**, v. 69, n. 5, p. 101547, 2023.

PAPP, K. V. *et al.* Change in Digital Cognitive Test Performance between Solanezumab and Placebo Groups in Preclinical Alzheimer's Disease: Secondary Analyses from the A4 Study. **The journal of prevention of Alzheimer's disease**, v. 11, n. 4, p. 846-856, 2024.

PERNECZKY, R. *et al.* Anti-amyloid antibody treatments for Alzheimer's disease. **European journal of neurology**, v. 31, n. 2, p. e16049, 2024.

PONTECORVO, M. J. *et al.* Association of donanemab treatment with exploratory plasma biomarkers in early symptomatic Alzheimer disease: a secondary analysis of the TRAILBLAZER-ALZ randomized clinical trial. **JAMA neurology**, v. 79, n. 12, p. 1250-1259, 2022.

RITCHIE, M. *et al.* Effect of Aducanumab Approval on Willingness to Participate in Preclinical Alzheimer's Disease Trials. **J Alzheimers Dis.**, v. 90, n. 3, p. 1291-1300, 2022.

SILVA, A. E.; DE SOUSA, M. N. A. Vivências emocionais de cuidadores de indivíduos com a doença de Alzheimer. **Bioethics Archives, Management and Health**, v. 2, p. 1-11, 2022.

SIMS, J. R. *et al.* Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. **Jama**, v. 330, n. 6, p. 512-527, 2023.