

## Evidências e novas perspectivas no tratamento da doença de Alzheimer

## Evidence and new perspectives in the treatment of Alzheimer's Disease

DOI:10.34117/bjdv8n11-143

Recebimento dos originais:10/10/2022

Aceitação para publicação: 09/11/2022

### **Gabriel Meira Xavier**

Discente no curso de Medicina pela Faculdades de Saúde Santo Agostinho  
(FASA) - Afya Educacional

Instituição: Faculdades de Saúde Santo Agostinho (FASA) - Afya Educacional  
Endereço: Rua Alice Ferraz Rodrigues, 4, Candeias, Vitória da Conquista – BA,  
CEP: 45028-130

E-mail: Gabrielmeiraxavier78@gmail.com

### **Maira Érika da Silva Carvalho**

Discente no curso de Medicina pela Faculdades de Saúde Santo Agostinho  
(FASA) - Afya Educacional

Instituição: Faculdades de Saúde Santo Agostinho (FASA) - Afya Educacional  
Endereço: Rua Alice Ferraz Rodrigues, 4, Candeias, Vitória da Conquista – BA,  
CEP: 45028-130

E-mail: Mairaerika10@gmail.com

### **Vitor Andrade de Araújo**

Discente no curso de Medicina pela Faculdades de Saúde Santo Agostinho  
(FASA) - Afya Educacional

Instituição: Faculdades de Saúde Santo Agostinho (FASA) - Afya Educacional  
Endereço: Rua E, 50, Inocoop II, Candeias, Vitória da Conquista – BA,  
CEP: 45028-642

E-mail: vitordearaujo@hotmail.com

### **Leonardo Sousa Gomes**

Discente no curso de Medicina pela Faculdades de Saúde Santo Agostinho  
(FASA) - Afya Educacional

Instituição: Faculdades de Saúde Santo Agostinho (FASA) - Afya Educacional  
Endereço: Rua Laudicéia Gusmão, 375, Centro - Vitória da Conquista – BA,  
CEP: 45000-555

E-mail: leo.gomes.2@hotmail.com

### **Antonio Tito de Araújo Dantas**

Discente no curso de Medicina pelo Centro Universitário UniFacid

Instituição: Centro Universitário UniFacid

Endereço: Rua Bonifácio de Abreu, 3604, Morada do Sol, Teresina - PI,  
CEP: 64055-370

E-mail: titomed98@yahoo.com

**Arthur Leandro Anjos Neves**

Discente no curso de Medicina pela Faculdades de Saúde Santo Agostinho  
(FASA) - Afya Educacional

Instituição: Faculdades de Saúde Santo Agostinho (FASA) - Afya Educacional  
Endereço: Avenida Larissa Cavalcante, 9886, Boa Vista, Vitória da Conquista – BA,  
CEP: 45027-400

E-mail: arthurleandro86@gmail.com

**Juliana de Oliveira Nunes**

Especialização em Atenção Básica pela Universidade Federal do Maranhão e  
Residência em Neurologia pela Santa Casa de Misericórdia da Bahia – Hospital Santa  
Izabel

Instituição: Faculdades de Saúde Santo Agostinho (FASA) - Afya Educacional  
Endereço: Av. Olívia Flores, 200, Candeias, Vitória da Conquista – BA,  
CEP: 45055-090

E-mail: juliana.nunes@vic.fasa.edu.br

**RESUMO**

A doença de Alzheimer é uma demência progressiva, irreversível, caracterizada pelo depósito de  $A\beta_{42}$  em diversas regiões encefálicas, além de atrofia cerebral difusa, mas com preferência pela região hipocampal. O tratamento atual da doença de Alzheimer é feito com anticolinesterásicos e a memantina. Esses medicamentos possuem eficácia moderada e não alteram a história natural da doença, apesar de atrasar o declínio cognitivo. Resultados: Foram analisados 17 artigos, avaliando os fármacos: aducanumab, atabecestat, bapineuzumab, solanezumab e verubecestat, além de mudanças nas doses dos fármacos já utilizados atualmente. Objetivos: avaliar a eficácia, tolerabilidade e segurança dos novos medicamentos sendo desenvolvidos para o Alzheimer, assim como mudanças nos tratamentos já utilizados. Discussão: Diversos estudos têm sido feitos a fim de desenvolver um tratamento que altere o prognóstico da doença. Os medicamentos sendo testados são anticorpos monoclonais contra os depósitos de  $A\beta_{42}$ , ou inibidores da enzima BACE1. Considerações finais: Não foi comprovado diminuição do declínio cognitivo nos estudos das substâncias testadas, além de custo elevado, necessidade de monitoramento constante e presença de efeitos colaterais significativos. Alterações feitas na dosagem dos anticolinesterásicos demonstraram benefício, mas são necessários mais estudos para implementar essas mudanças na prática clínica.

**Palavras-chave:** doença de Alzheimer, tratamento medicamentoso, tratamento da doença de Alzheimer.

**ABSTRACT**

Alzheimer's disease is a progressive, irreversible dementia characterized by the deposition of  $A\beta_{42}$  in several brain regions, in addition to diffuse brain atrophy, but with preference for the hippocampal region. The current treatment of Alzheimer's disease uses cholinesterase inhibitors and memantine. These drugs are moderately effective and do not alter the natural history of the disease, despite delaying cognitive decline. Results: 17 articles were analyzed, evaluating the drugs: aducanumab, atabecestat, bapineuzumab, solanezumab and verubecestat, in addition to adjusts in the doses of currently used drugs. Objectives: to evaluate the efficacy, tolerability and safety of new drugs being developed for Alzheimer's disease, as well as adjusts in treatments already used. Discussion: Several studies have been done in order to develop a treatment that alters the prognosis of the

disease. The drugs being tested are monoclonal antibodies against  $A\beta_{42}$  plaques, or BACE1 inhibitors. Conclusion: No evidence of a decrease in cognitive decline in the studies of the substances tested was found, in addition to the high cost, need for constant monitoring and the presence of significant side effects. Changes made to the dosage of cholinesterase inhibitors have shown benefit, but more studies are needed in order to implement these changes in clinical practice.

**Keywords:** Alzheimer's disease, pharmacological treatment, Alzheimer's disease treatment.

## 1 INTRODUÇÃO

As demências são síndromes caracterizadas pela presença do declínio cognitivo persistente de pelo menos duas das cinco funções seguintes: memória, funções executivas, habilidades visuoespaciais, linguagem e comportamento. Tais alterações devem interferir nas atividades sociais ou profissionais do indivíduo, independente de alterações do nível de consciência (FROTA et al, 2016).

A doença de Alzheimer (DA) é a demência mais prevalente (50-75% das demências) e geralmente começa a aparecer aos 65 anos de vida, com um aumento considerável no número de casos a cada década, alcançando cerca de 20 a 40% da população com mais de 85 anos. Antes dessa idade, a DA é considerada rara, com prevalência menor que 1% dos casos. Há estimativas que 47 milhões de pacientes são afetados por demências no mundo, com expectativa de atingir 81 milhões de pessoas em 2040 (JAMESON et al., 2020; KEENE et al., 2018).

A idade é o principal fator de risco para o desenvolvimento de demência e alguns outros fatores que aparentam influenciar são: perda auditiva, isolamento social, baixa escolaridade, trauma cranioencefálico, acidente vascular encefálico, tabagismo, diabetes, entre outros. A genética se mostra importante, principalmente na DA precoce (diagnosticada antes dos 50 anos), caracterizando um padrão de herança autossômica recessiva. Mutações nos genes APP, PSEN1 e PSEN2 carregam risco de quase 100% para desenvolvimento de DA precoce. Para a DA tardia, mutações no ApoE  $\epsilon 4$  são consideradas os fatores de risco mais prevalente acarretando chance de três a doze vezes maior de desenvolver DA. (JAMESON et al., 2020; ROWLAND, L.P.; PEDLEY T.A., 2010).

A principal teoria da fisiopatologia da DA é a deposição de proteína amiloide- $\beta$  ( $A\beta$ ) de 42 aminoácidos. Entretanto, ainda não se sabe o motivo pelo qual a deposição

acontece. A A $\beta$  é advinda da proteína precursora amiloide (PPA), clivada pela enzima  $\beta$ -secretase (BACE1) em APP-  $\beta$  e fragmento C99 de ligamento membranar. Após sucessivas clivagens desses fragmentos, surgem peptídeos com 40 ou 42 aminoácidos e enfim, liberação da A $\beta$ 42. Em condições normais o peptídeo é neurotrófico e neuroprotetor contra trauma, neuroinfecção e inflamação, no entanto, o acúmulo excessivo devido à baixa depuração ou produção elevada é prejudicial. Esses peptídeos se agregam e formam oligômeros hidrofóbicos na conformação folha-beta e se depositam nos vasos do cérebro e na substância branca. Essa deposição causa funcionamento defeituoso da unidade neuronal e neurovascular, além de distúrbio dos astrócitos e micróglia. Apesar de ser a principal e mais conhecida, a teoria amiloide é considerada fundamental, mas insuficiente para explicar todo o desenvolvimento da DA. (FROTA et al, 2016; LONG; HOLTZMAN, 2019).

A proteína tau também é uma protagonista da fisiopatologia da DA. Sua função é regular o transporte de microtúbulos e estabilização dos neurônios. Quando redirecionada do compartimento axonal para o compartimento somatodendrítico, a tau hiperfosforilada inibe receptores glutamatérgicos e piora a função sináptica (KEENE, et al., 2018; LONG; HOLTZMAN, 2019).

No quadro clínico da DA, a perda de memória é a manifestação precoce mais encontrada, principalmente da memória episódica anterógrada com certa preservação de eventos remotos. A memória retrograda é mais afetada em quadros avançados. A memória imediata pode ser poupada inicialmente, mas com a progressão da doença também é afetada. O insight do paciente costuma se apresentar diminuído, é comum que o paciente não identifique sua perda cognitiva (anosognosia), a qual é notada por parentes ou amigos. Pode haver dificuldade para fazer atividades cotidianas como cozinhar ou dirigir, além de afastamento progressivo dos passatempos e atividade complexas. A linguagem também é afetada, inicialmente como anosmia e perda leve da memória semântica, com dificuldade para nomear objetos ou pessoas. Na progressão da doença, observa-se uma piora de todas as funções cognitivas inicialmente comprometidas além do acometimento de outros domínios cognitivos. No estágio terminal o paciente é acamado, incontinente, sem capacidade de comunicação e de realização de atividades da vida diária (JAMESON et al., 2020; ROWLAND; PEDLEY, 2010; WOLK; DICKERSON, 2020; FROTA et al, 2016).

Atualmente, não há cura para a DA. O principal tratamento é sintomático e não altera a trajetória da evolução da doença. Os anticolinesterásicos donepezila, rivastigmina e galantamina são os medicamentos mais usados no tratamento, além da memantina, um antagonista não competitivo do receptor de N-metil-d-aspartato (NMDA). Na demência leve a moderada, os anticolinesterásicos mostraram melhora modesta nas funções cognitivas ao mini exame do estado mental (MMSE), sintomas neuropsiquiátricos e das atividades de vida diária quando comparados à placebo, porém, 30 a 50% dos pacientes não tem benefício considerável na cognição e tendem a descontinuar o tratamento devido aos efeitos colaterais gastrointestinais. No quadro mais avançado ou que não respondem aos anticolinesterásicos, a memantina pode ser associada, mas sem efeitos surpreendentes (PRESS; ALEXANDER, 2019).

A fisiopatologia da DA e a descoberta de novos marcadores associados a doença, permitiram que novos estudos com novas perspectivas de tratamento para a doença de Alzheimer fossem desenvolvidos nos últimos anos. O objetivo desse estudo é avaliar quais as novas perspectivas de tratamento para a DA, tanto com mudanças nas doses e apresentações dos medicamentos já utilizados atualmente, quanto das drogas desenvolvidas e testadas, a fim de verificar se tais estudos mostraram eficácia e segurança suficientes para a mudança do atual tratamento para o Alzheimer.

## 2 MÉTODOS

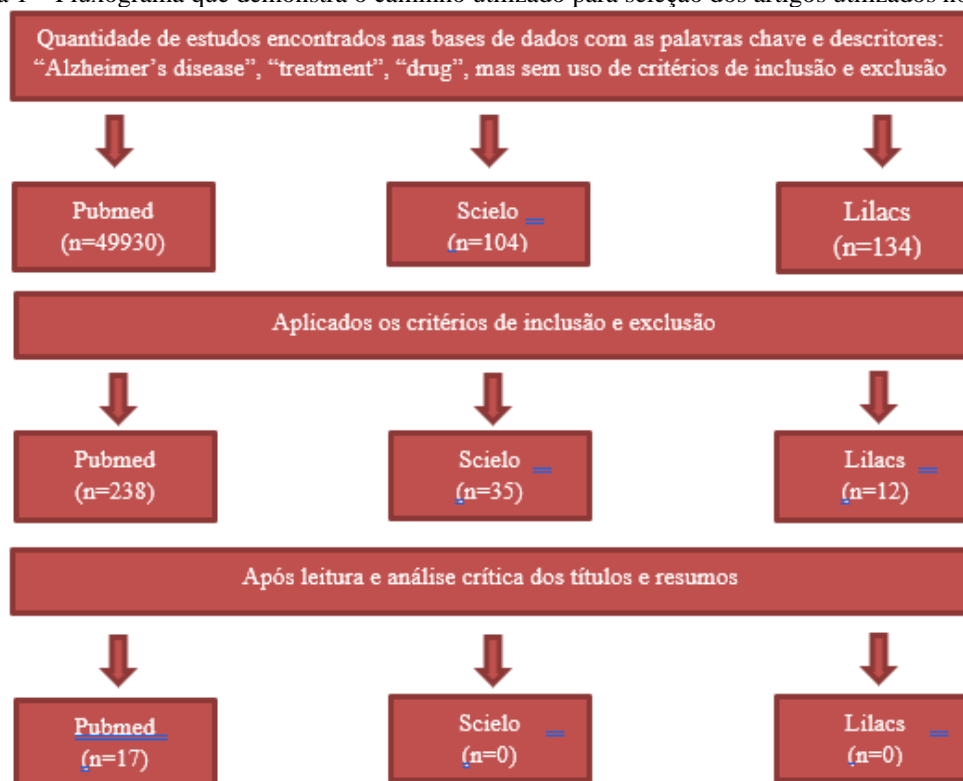
Trata-se de uma pesquisa pautada em revisão integrativa de literatura, de caráter qualitativo e exploratório, com a finalidade de compreender o tratamento com mais evidência para o paciente com doença de Alzheimer. Segundo Souza *et al.* (2010) a revisão integrativa permite que sejam usados diversos estudos experimentais e não experimentais com o objetivo de “identificar, analisar e sintetizar resultados de estudos independentes sobre o mesmo assunto [...]” (SOUZA *et al.*, 2010, p.103).

Os critérios de inclusão adotados serão: artigos originais, disponíveis eletronicamente na íntegra, gratuitos, publicados em inglês, português ou espanhol, entre os anos de 2016 e 2022, que demonstrem a eficácia do uso dos novos medicamentos para o tratamento da doença de Alzheimer, assim como seus desfechos. Serão excluídos artigos pagos, artigos de revisão, estudos de caso, monografias, artigos de opinião, cartas ao editor e não ser compatível com os objetivos da pesquisa e publicados fora do período estipulado.

A coleta dos artigos para estudo foi obtida através da pesquisa bibliográfica por meio do acesso às bases de dados Pubmed e biblioteca virtual em saúde (BVS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), considerando o período de 2016 à 2022. Para delimitar a pesquisa, foram usados os seguintes descritores: Doença de Alzheimer; Tratamento da Doença de Alzheimer; Medicamentos na Doença de Alzheimer. Também foram utilizados seus equivalentes em inglês, de acordo o Medical Subject Headings (MeSH) e os Descritores em Ciência as Saúde (DeCs) do Portal BVS.

Inicialmente foram encontrados 50168 artigos: 49930 no Pubmed, 104 no SciELO e 134 no Lilacs. Após aplicação dos critérios de exclusão e inclusão, obtiveram-se 283 artigos no Pubmed, 35 no SciELO e 12 no Lilacs, dos quais foram selecionados 17 artigos com na leitura e análise crítica dos artigos, além da exclusão dos que não se encontravam dentro dos parâmetros dos objetivos do estudo.

Figura 1 – Fluxograma que demonstra o caminho utilizado para seleção dos artigos utilizados no estudo



Fonte: Elaborado pelo autor

### 3 RESULTADOS

Para a elaboração deste estudo, inicialmente haviam 50168 estudos, após aplicação dos critérios de inclusão, exclusão e análise crítica dos títulos e resumos, selecionaram-se 17 produções científicas, com data de publicação entre 2016 e 2022,

todos artigos originais, escritos em inglês, advindos da base de dados Pubmed, não foram utilizadas produções das plataformas Scielo e Lilacs. Foram excluídos revisões integrativas, revisões narrativas, relatos de caso, cartas ao editor, artigos de opinião, estudos de caso, revisões sistemáticas e revisões bibliométricas.

O ano predominante de publicação foi 2018, com 4 artigos, seguido de 2016, 2019 e 2022 com 3 artigos cada e então 2017 e 2020 ambos com 2 artigos. Entre os estudos selecionados, foram incluídos medicamentos já em uso para o tratamento da DA, como os anticolinesterásicos e memantina, a fim de verificar sua eficácia em relação a novas posologias e apresentações, assim como substâncias ainda em fase de teste e desenvolvimento (anticorpos monoclonais e inibidores da BACE1) para determinar perfil de segurança e eficácia de cada. Destas, foram omitidos fármacos com menor quantidade de estudos publicados e selecionados os mais relevantes quanto ao número de publicações, foram estes: aducanumab, atabecestat, bapineuzumab, solanezumab e verubecestat.

No quadro 1, há síntese dos artigos selecionados, avaliados conforme título, ano de publicação, autoria, objetivos e resultados do estudo, dispostos em ordem alfabética sobre os anticorpos monoclonais e inibidores da BACE1. Já o quadro 2, organizado da mesma maneira, estão dispostos os artigos sobre os anticolinesterásicos e a memantina.

Quadro 1 – Artigos que se adequaram nos critérios e objetivos do estudo sobre o desenvolvimento de novos tratamentos para a DA.

<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Autores</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Resultados</b>
<b>Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) in 2 phase 3 studies evaluating aducanumab in patients with early Alzheimer disease</b>	2022	SALLOWAY <i>et al.</i>	Descrever as características clínicas e radiográficas de ARIA que ocorreram nos estudos EMERGE e ENGAGE	Dos 3258 pacientes, 764 participantes do EMERGE e 709 do ENGAGE, 41.3% apresentaram ARIA, com casos severos em 14 pacientes. ARIA-edema foi o efeito colateral mais comum, visto em portadores do gene ApoE ε4
<b>BACE inhibition causes rapid, regional, and non-progressive volume reduction in Alzheimer's disease brain</b>	2020	SUR <i>et al.</i>	Caracterizar o efeito do verubecestat no volume cerebral, avaliando o curso do tempo das alterações volumétricas;	A perda de volume cerebral medida por ressonância magnética associada ao verubecestat não se deve a neurodegeneração

			compreender o mecanismo através do qual o verubecestat pode causar perda de volume do hipocampo	progressiva e generalizada, mas pode ser mediada por efeitos nos processos amiloides relacionados com BACE
<b>Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials</b>	2016	VANDEN-BERGHE <i>et al.</i>	Avaliar a eficácia (clínica e biomarcadores) e segurança de bapineuzumab intravenoso em pacientes com DA leve a moderada.	O estudo não demonstrou evidência do bapineuzumab nas doses testadas nos desfechos clínicos em pacientes com DA leve a moderada. Nenhum efeito adverso inesperado foi encontrado
<b>Further analyses of the safety of verubecestat in the phase 3 EPOCH trial of mild-to-moderate Alzheimer's disease</b>	2019	EGAN <i>et al.</i>	Relatar o perfil de segurança do verubecestat na população com DA leve a moderada para ajudar a informar o desenvolvimento de inibidores da BACE1	O verubecestat foi associado ao aumento do risco de vários tipos de eventos adversos. Quedas e lesões foram notáveis por aumentos progressivos ao longo do tempo
<b>Long-term safety and tolerability of Atabecestat (JNJ-54861911), an oral BACE1 inhibitor, in early Alzheimer's disease spectrum patients</b>	2020	NOVAK <i>et al.</i>	Avaliar a segurança a longo prazo e o efeito do atabecestat no desempenho cognitivo em pacientes com pré DA	O atabecestat foi associado à tendência de declínio da cognição e elevação das enzimas hepáticas
<b>Long-term safety and tolerability of bapineuzumab in patients with Alzheimer's disease in two phase 3 extension studies</b>	2016	IVANOIU <i>et al.</i>	Descrever a tolerabilidade e segurança a longo termo do bapineuzumab nos estudos de extensão para esses dois protocolos	O bapineuzumab intravenoso administrado por aproximadamente três anos não mostraram sinais de segurança inesperado e um perfil de segurança consistente com estudos anteriores de bapineuzumab
<b>Pharmacodynamics of atabecestat (JNJ-54861911), an oral BACE1 inhibitor in patients with early Alzheimer's disease</b>	2018	TIMMERS <i>et al.</i>	Apresentar o mecanismo de ação do atabecestat, um inibidor da BACE oral para o tratamento da DA em populações caucasianas e	Atabecestat em doses diárias de 10 e 50 mg após 4 semanas resultou em reduções médias de 67% e até 90% de A $\beta$ <sub>1-40</sub> no Líquor de pacientes



			japonesas com DA precoce sem sinais de demência	caucasianos e japoneses com DA em estágio inicial
<b>Population pharmacokinetics and standart uptake value ratio of aducanumab, an amyloid plaque-removing agent, in patients with Alzheimer's disease</b>	2022	KANDADI <i>et al.</i>	Descrever as características farmacocinéticas e as relações da exposição ao Aducanumab e as mudanças na relação de valor de absorção padrão em pacientes com DA inicial	A farmacocinética do Aducanumab foi bem tolerada, com cinética linear e pequena variabilidade. A remoção de A $\beta$ medida pela PET-CT aumentou com a exposição
<b>Randomized trial of verubecestat for mild-to-moderate Alzheimer's disease</b>	2018	EGAN <i>et al.</i>	Determinar se o verubecestat na dose de 12 mg por dia ou 40 mg por dia pode retardar a progressão da doença em pacientes com DA leve a moderada	Verubecestat não reduziu o declínio cognitivo ou funcional em pacientes com DA leve a moderada e foi associado a eventos adversos relacionados ao tratamento
<b>Randomized trial of verubecestat for prodromal Alzheimer's disease</b>	2019	EGAN <i>et al.</i>	Determinar se o verubecestat pode retardar a progressão da doença em pacientes no estágio prodrômico da DA	Verubecestat não melhorou as classificações clínicas de demência entre pacientes com DA prodrômica, e algumas medidas sugeriram que a cognição e a função diária foram piores entre os pacientes que receberam verubecestat em relação àqueles que receberam placebo
<b>Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease</b>	2018	HONIG <i>et al.</i>	Testar a hipótese de que o solanezumab retardaria o declínio cognitivo da DA, em comparação com placebo, em pacientes com demência leve devido à DA	Solanezumab na dose de 400 mg administrada a cada 4 semanas em pacientes com DA não afetou significativamente o declínio cognitivo
<b>Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early alzheimer's disease</b>	2022	BUDD HAEBERLEIN <i>et al.</i>	Avaliar a eficácia e segurança do aducanumab na DA precoce	Foi observado redução dose e tempo dependente dos marcadores fisiopatológicos da

				DA. O efeito adverso mais comum foi a ARIA.
--	--	--	--	---

Fonte: Elaborado pelo autor

Quadro 2 – Artigos que se adequaram nos critérios e objetivos do estudo sobre a mudança na dosagem ou apresentação dos anticolinesterásicos e memantina.

<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Autores</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Resultados</b>
<b>Cognitive efficacy (SIB) of 13.3 versus 4.6 mg/24h rivastigmine patch in severe Alzheimer's disease</b>	2016	ISAACSON <i>et al.</i>	Examinar a eficácia cognitiva de 13.3mg/24h <i>versus</i> 4.6 mg/24h do adesivo de rivastigmina em itens individuais do <i>severe impairment battery</i> (SIB)	A eficácia máxima da dose de 13.3 mg/24h do adesivo de rivastigmina demonstrou maior eficácia que 4.6 mg/24h na maioria dos domínios do SIB
<b>Cost-effectiveness of donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (the DOMINO-AD trial)</b>	2017	KNAPP <i>et al.</i>	Examinar se continuar com donepezila ou trocar para memantina é custo-efetivo para pacientes com DA moderada a grave	A continuidade da donepezila por 52 semanas foi melhor custo-efetiva que a descontinuação. Iniciar memantina foi mais econômico que a descontinuação da donepezila. A combinação donepezila - memantina não é mais econômico que a donepezila em monoterapia
<b>Memantine extended release (ER) maintains patient response in moderate to severe Alzheimer's disease</b>	2018	GROSSB-ERG <i>et al.</i>	Verificar a eficácia do uso de memantina ER em pacientes com DA tratados com inibidores da colinesterase	A memantina ER foi eficaz e bem tolerada em pacientes com DA em tratamento concomitante com inibidores da colinesterase
<b>Reduced basal forebrain atrophy progression in a randomized donepezil trial in prodromal Alzheimer</b>	2017	CAVEDO <i>et al.</i>	Estudar o efeito de um ano de tratamento com donepezila na taxa de atrofia no sistema colinérgico do prosencéfalo basal em pacientes com DA prodrômica	Redução das taxas anuais de atrofia no sistema colinérgico do prosencéfalo basal foram encontrados no grupo donepezila em comparação com o grupo tratado com placebo
<b>Safety and tolerability of donepezil 23 mg</b>	2019	HONG <i>et al.</i>	Descobrir se a titulação da dose (10 mg-15 mg-23	Titulação da dose antes de escalar para donepezila

with or without intermediate dose titration in patients with Alzheimer's disease taking donepezil 10 mg			mg) antes de escalar para donepezila 23 mg é preferida a escalar de 10 mg para 23 mg	23 mg /dia mostrou melhor segurança em termos de eventos adversos
---	--	--	--	---

Fonte: Elaborado pelo autor

#### 4 DISCUSSÃO

A partir da análise dos artigos, foram comprovados que os novos fármacos desenvolvidos para o tratamento da DA, apesar de atuarem diretamente em um dos mecanismos fisiopatológicos da doença, que é a deposição de  $A\beta_{42}$ , são comprovadamente ineficazes em melhorar a cognição, retardar o avanço da doença, ou curar o Alzheimer, além de possuírem diversas limitações como preço elevado, presença de muitos efeitos colaterais e necessidade de diversas aplicações e acompanhamento constante (VANDENBERGHE et al., 2016; HONIG et al., 2018; EGAN et al., 2019;). No entanto, os estudos que tentaram demonstrar qual a maneira mais eficaz e segura de administração dos medicamentos já atualmente utilizados, os anticolinesterásicos e a memantina, conseguiram demonstrar qual a maneira mais eficiente de aplicação, assim como seus benefícios na cognição, diferenças nos padrões de efeitos colaterais e ação a longo prazo (ISAACSON et al., 2016; GROSSBERG et al., 2018).

O aducanumab é uma imunoglobulina G1 humana e um anticorpo monoclonal anti  $A\beta$ , com a função de remover os agregados de  $A\beta_{42}$ , desde sua forma como oligômero solúvel, quanto na forma de fibrilas insolúveis. Esse mecanismo fisiopatológico é o foco dos fármacos em desenvolvimento devido à teoria de que a agregação de  $A\beta_{42}$  seja um marco importante na doença. Foi aprovada para tratamento de DA em 2021 pela FDA nos EUA, apesar de diversas controvérsias envolvendo tal aprovação. Nesse contexto, duas grandes pesquisas foram realizadas: ENGAGE (1647 pacientes) e EMERGE (1638 pacientes), estudos randomizados, duplo-cego e controlado por placebo, ambos com o objetivo de demonstrar a eficácia e segurança do aducanumab na DA em pacientes entre 50 e 85 anos de idade, com diagnóstico confirmado por tomografia por emissão de pósitrons (PET) e MMSE de 24 a 30 pontos além da avaliação dos efeitos colaterais pela anamnese, exame físico, exames de imagem e de laboratório. Entretanto, foram encerrados antes do planejado devido a análise de futilidade (BUDD HAEBERLEIN et al., 2022; KANDADI MURALIDHARAN et al., 2022)

No estudo EMERGE, os pacientes em uso de aducanumab em alta dose demonstrou redução de 22% do declínio cognitivo quando comparado a placebo no MMSE com 78 semanas de uso do medicamento. No entanto, no grupo em uso de dose baixa não relatou diferença estatisticamente significante. Em contraste com o primeiro estudo, no ENGAGE, a diferença observada no grupo de alta dose foi de apenas 2%, com pouca importância clínica e no prognóstico dos pacientes, o grupo de baixa dose teve resultados semelhantes. Ambos obtiveram redução dos agregados de  $A\beta_{42}$  na PET, mas com menor redução no ENGAGE, somado a isso, foram encontradas reduções da tau plasmática no grupo em tratamento e aumento da tau plasmática no grupo placebo, achados compatíveis com atuação no mecanismo fisiopatológico da DA. Também foi mensurado a neuroanatomia à ressonância magnética, com aumento do volume dos ventrículos laterais, porém sem mudança no hipocampo ou outras regiões do encéfalo. Há contradição entre os estudos, considerados robustos e de boa qualidade, EMERGE com achados positivos, ENGAGE com achados negativos, fato esse contribuinte para a controvérsia da aprovação do medicamento (BUDD HAEBERLEIN et al., 2022).

Quanto aos efeitos adversos, cefaleia, nasofaringites, tontura e quedas foram achadas em aproximadamente 10% dos casos. O grupo de efeitos colaterais mais constatados, presentes em cerca de 41% dos pacientes, foram as anormalidades de imagem relacionadas à amiloide (ARIA), que variam de edema cerebral e efusão sulcal (ARIA-E), até micro hemorragias no parênquima cerebral com consequente depósito de hemossiderina (ARIA-H). Dos pacientes que tinham essas alterações, um quarto eram sintomáticos e cursavam com cefaleia, tontura, confusão e náuseas. As ARIA foram mais constatadas no grupo usando dose alta e em portadores do gene ApoE  $\epsilon 4$  e foram raras no grupo placebo (2%). Esses efeitos tendem a começar cedo no tratamento, geralmente nas primeiras 8 doses, e eram classificados como leve, moderado e severo, respectivamente em 30%, 58% e 12% dos pacientes, mas com tratamento adequado, 98% tinham resolução do quadro, geralmente com menos de 18 semanas (BUDD HAEBERLEIN et al., 2022; SALLOWAY et al., 2022).

O bapineuzumab é um anticorpo monoclonal que tem como alvo o fragmento N-terminal do  $A\beta_{42}$ , a fim de evitar a deposição e aumentar a depuração da  $A\beta_{42}$ . Os estudos objetivaram avaliar a segurança e eficácia da aplicação intravenosa (IV) do bapineuzumab por 18 meses em pacientes entre 50 e 88 anos de idade, MMSE 16 a 26 e RM consistente com DA leve a moderada, quando comparado à placebo. Havia grupos com doses de

0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg e 2.0 mg/kg, com o total de 6 aplicações (uma a cada 13 semanas), divididos em grupo de portadores do gene ApoE  $\epsilon 4$  e não portadores do gene, porém o grupo 2.0 mg/kg foi descontinuado precocemente devido à alta incidência de ARIA-E. Foi feito acompanhamento com PET, exame do líquido e RM para verificar volume cerebral.

Ao fim do teste, foi comprovado que não há benefício na cognição dos pacientes de todos os grupos (0.5 mg/kg e 1.0 mg/kg), o mesmo é verdadeiro para portadores do gene ApoE  $\epsilon 4$  quanto no de não portadores do gene, quando avaliados na escala *Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive subscale* (ADAS-Cog/11). A avaliação de biomarcadores pela PET e proteína tau no líquido estava diminuída em portadores de ApoE  $\epsilon 4$ , mas inalterado em não portadores. O volume cerebral avaliado à RM não mostrou alterações em ambos os grupos e a queda de volume encefálico com o passar do tempo também não se modificou. Um dos pacientes com efeitos colaterais de ARIA evoluiu com óbito, devido à hemorragia subaracnoide (VANDENBERGHE et al., 2016; IVANOIU et al., 2016).

O solanezumab é um anticorpo monoclonal que se liga ao domínio mediano da  $A\beta_{42}$ , com intenção de aumentar a depuração do  $A\beta_{42}$  solúvel. O estudo duplo cego, controlado por placebo, tinha como objetivo investigar a eficácia do solanezumab e verificar se ele diminuía o declínio cognitivo em pacientes de 55 a 90 anos de idade, diagnosticados com DA leve a moderado, MMSE de 20 a 26, e com presença de biomarcadores de deposição beta amiloide. Os 2129 pacientes foram divididos para receber solanezumab 400 mg IV ou placebo a cada 4 semanas, por 76 semanas. (HONIG et al., 2018).

Após 80 semanas de aplicação de solanezumab, não foram observadas alterações cognitivas em relação ao grupo placebo, houve diminuição do MMSE e ADCS-ADL, tanto no grupo com o medicamento quando no grupo placebo. A teoria que tenta explicar o motivo da baixa ocorrência de ARIA é o fato que o solanezumab somente se liga à fração solúvel do  $A\beta_{42}$ , diferente dos outros, que se ligam também à fração insolúvel. Provalmente esse é o mesmo motivo pelo qual o medicamento não se mostrou eficaz, pois ele não seria suficiente para reduzir os depósitos de  $A\beta_{42}$  centralmente, pois o mesmo se mostrou mais eficaz apenas no  $A\beta_{42}$  solúvel periférico, ou a dose de 400 mg utilizada no estudo seja insuficiente para penetração eficiente no sistema nervoso central (SNC), a

concentração no líquido se mostrou apenas 0.1 a 0.3% da concentração no plasma (HONIG et al., 2018).

O atabecestat é um inibidor da BACE1, enzima responsável pela clivagem da APP em A $\beta$ , tem como mecanismo farmacológico a interrupção da formação das placas amiloides, e possui elevada penetração no SNC. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e segurança a longo prazo (6 meses de tratamento, seguidos de mais 12 meses) do uso de atabecestat em pacientes com DA em estágios iniciais, incluindo distúrbio cognitivo leve e DA pré-clínica, com exclusão de pessoas com diagnóstico de demência. Foram estudos multicêntricos, randomizados, controlados por placebo, duplo cego, mas foram descontinuados precocemente devido às elevações das enzimas hepáticas, e foi julgado que os riscos superavam os benefícios (NOVAK et al., 2020).

Devido à interrupção precoce do estudo, não se mostrou claro se o benefício cognitivo é clinicamente relevante, mas foi relatado tanto mudanças insignificantes, quanto deterioração em testes cognitivos quando comparado a placebo. Os autores teorizam que a inibição excessiva da BACE1 possa afetar o funcionamento normal dos neurônios e resultar na aparente ineficácia do medicamento. (TIMMERS et al., 2018; NOVAK et al., 2020).

O verubecestat é principalmente um inibidor da BACE1, mas também inibe a BACE2, presente em maior quantidade no cérebro de pessoas com DA quando comparado à pessoas saudáveis, consegue diminuir em cerca de 63-81% os níveis de A $\beta$  no líquido dos pacientes. O principal estudo sobre o verubecestat é o EPOCH, publicado em 2018 com 1958 participantes, com o objetivo de determinar se o verubecestat 12 mg ou 40 mg é capaz de retardar a progressão da DA leve a moderada com MMSE de 15 a 26 pontos, e duas extensões do mesmo estudo publicado em 2019 com 1454 participantes, pretendia demonstrar se o fármaco conseguiria retardar a progressão da DA prodrômica, em pacientes que não cumpriam critérios diagnóstico para DA, mas cursavam com perda cognitiva e de memória por pelo menos 1 ano segundo um informante. O EPOCH, assim como sua extensão para a DA prodrômica foram parados antes do previsto devido a análise de futilidade, mas a maior parte dos dados já haviam sido coletados nesse momento (EGAN et al., 2018; EGAN et al., 2019<sup>a</sup>; EGAN et al., 2019<sup>b</sup>)

Em ambos os grupos em uso de verubecestat e no grupo placebo, o declínio cognitivo e das atividades da vida diária continuaram a acontecer, sem diferença significativa entre os grupos quando avaliados na semana 78 pelas escalas ADAS-cog e

ADCS-ADL, somado a piora modesta reversível na cognição nas primeiras 13 semanas de tratamento, não foram relatadas diferenças a depender de ser portador do gene APOE  $\epsilon 4$  ou não (EGAN et al., 2018; EGAN et al., 2019<sup>a</sup>; EGAN et al., 2019<sup>b</sup>, SUR et al., 2020).

Atualmente os anticolinérgicos donepezila, rivastigmina, galantamina são usados com benefício comprovado em pacientes com DA leve a moderada, seu mecanismo farmacológico é aumentar os níveis de acetilcolina nos núcleos da base de Meynert, local com maior vulnerabilidade à degeneração por A $\beta$ , por meio da inibição da enzima acetilcolinesterase, que degrada a acetilcolina, local esse acometido pela DA. A memantina, aprovada para a DA moderada a severa, no entanto, são medicamentos apenas sintomáticos, não modificam a trajetória da doença nem são considerados neuroprotetores (GROSSBERG et al., 2018; PRESS; ALEXANDER, 2019).

Quando se trata da DA moderada a severa, não há diretrizes clínicas com evidência sobre o uso de anticolinesterásicos, associação com memantina, ou descontinuação do tratamento devido à baixa eficácia e presença de efeitos colaterais. A fim de verificar o custo-benefício do uso desses medicamentos, foi realizado o DOMINO-AD, um ensaio clínico duplo cego, controlado por placebo, com duração de 52 semanas, em pacientes com DA moderada a severa, em uso de anticolinesterásicos, MMSE de 5 a 13. Os grupos foram: continuar donepezila + memantina placebo, descontinuar donepezila + memantina placebo, descontinuar donepezila e iniciar memantina 20 mg e continuar donepezila e adicionar memantina. (KNAPP et al., 2017).

Foram recrutados 295 participantes e divididos nos grupos citados anteriormente. A continuação da donepezila se mostrou eficaz quando comparada a placebo e a descontinuação da mesma, com índice melhores no MMSE e BADLS, o mesmo resultado se mostrou verdadeiro para a memantina quando comparado a placebo, além do achado que a retirada da donepezila aumentava o número de admissões em lar de idosos. A associação donepezila + memantina não mostrou benefício estatisticamente relevante em relação ao uso de donepezila isolada. Quanto ao custo-benefício do tratamento, sendo considerado tanto os gastos com medicamentos, quanto aos gastos relacionados à saúde e cuidado social, a continuação da donepezila se mostrou mais eficaz que a sua descontinuação, pois o uso do medicamento apresentava melhora no quadro clínico e diminuição dos gastos com outros serviços de saúde. O uso isolado de memantina também se mostrou mais custo-efetiva que a descontinuação da donepezila, no entanto, a

associação donepezila + memantina demonstrou menos benefício que o uso somente de donepezila (KNAPP et al., 2017).

A donepezila costuma ser usado em doses de 5 a 10 mg por dia, com inibição de 20-40% da colinesterase total no córtex, com suposição de que doses mais elevadas seriam mais efetivas. O estudo pretendia verificar a segurança e tolerabilidade do uso de donepezila 23 mg por dia quando comparado a 10 mg por dia, assim como avaliar os efeitos adversos do aumento de dose e se a titulação da dose mostra benefício ou não. O teste foi realizado ao longo de 12 semanas, em pacientes que já faziam uso contínuo de 10 mg por dia por pelo menos 3 meses, com 45 a 90 anos de idade, diagnosticados com DA moderada a severa por critérios clínicos. Os 160 pacientes foram divididos em 4 grupos: continuar com uso de 10 mg por dia, aumentar para 23 mg por dia com titulação (2 maneiras diferentes) e aumentar para 23 mg sem titulação (HONG et al., 2019).

No estudo, 63% dos pacientes tiveram pelo menos um efeito adverso, os mais comuns foram: anorexia, tontura, náuseas, vômito e fraqueza generalizada, destes, 94% foram considerados leves. Nos grupos que foram realizado titulação da dose, foram encontrados menos efeitos adversos, principalmente náuseas e tontura. De maneira geral, o aumento de dose foi bem tolerado apesar da maior frequência de efeitos colinérgicos, o aumento gradual de dose para 15 mg/dia e então 23 mg/dia foi considerado benéfico quando comparado à elevação brusca para 23 mg/dia, todavia, devido à baixa amostra, população predominantemente coreana e falta de avaliação à longo prazo, não foram feitas conclusões sobre a efetividade clínica do aumento de dose, apesar de melhoras na escala do MMSE no grupo em uso de 23 mg/dia comparado ao uso de 10 mg/dia (HONG et al., 2019).

Apesar de classicamente tratada como medicamento apenas sintomático, estudos buscam verificar se a donepezila é capaz de reduzir a velocidade com que a atrofia dos neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal aconteça, devido a evidências que os anticolinesterásicos previnam a deposição de A $\beta$ , que somado à promoção do fator de crescimento de nervos (NGF), estimulador da diferenciação neuronal, atrase a evolução fisiopatológica da DA. O estudo randomizado duplo cego, controlado por placebo, incluiu 332 pacientes com DA prodrômica, feito tratamento de donepezila 10 mg/dia durante 1 ano. O acompanhamento feito por RM demonstrou redução da taxa de diminuição anual do volume de matéria cinzenta do sistema colinérgico do prosencéfalo basal no grupo em uso de donepezila quando comparado com grupo placebo ao longo dos 12 meses de teste.



Esse achado se mostra importante pois a atrofia foi menor em diversas áreas encefálicas com variadas conexões importantes nos circuitos encefálicos em envolvidas na cognição e na memória, áreas essas que podem se mostrar como alvos terapêuticos em estágios iniciais e pré clínicos da DA, fases potencialmente reversíveis da doença, entretanto, o estudo não relata pesquisa sobre tais teorias até o momento (CAVEDO et al., 2017).

A rivastigmina possui apresentação oral e transdérmica, a última sendo disponível em em 4,6; 9,5 e 13,3 mg/24 horas. O estudo objetiva demonstrar a eficácia das dosagens de 4,6 e 13,3 mg/24 h do adesivo de rivastigmina em pacientes com mais de 50 anos de idade, com DA provável, MMSE de 3 a 12 pontos, durante 24 semanas de tratamento. Os 716 pacientes foram divididos em um grupo em uso de 4,6 mg/24 h e outro grupo usando 13,3 mg/24 h (com titulação da dose, de 4,6; depois 9,5 e então 13.3 mg/24 h). Após 24 semanas de tratamento, foi relatado menor declínio cognitivo no grupo utilizando a maior dose, com diversos itens do *Severe Impairment Battery* (SIB) mostrando melhores resultados. (ISAACSON et al., 2016).

## 5 CONCLUSÕES

Apesar de inúmeros estudos publicados com medicamentos que objetivaram mudar o quadro clínico e o prognóstico da DA, nenhum até o momento apresentou eficácia e segurança para modificar as terapias atualmente utilizadas. O aducanumab foi aprovado apenas pela FDA americana, não sendo aprovado no Brasil, no entanto é um estudo com algumas controvérsias. O tratamento atual recomendado para a DA continua sendo os anticolinesterásicos e a memantina. Novas doses para esses medicamentos estão sendo estudadas, e apesar de estudos demonstrarem que doses mais elevadas possuem benefício, ainda são necessários mais estudos para que sejam instituídos na prática clínica.

## REFERÊNCIAS

- CAVEDO, E. et al. Reduced basal forebrain atrophy progression in a randomized Donepezil trial in prodromal Alzheimer's disease. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 11706, dez. 2017.
- EGAN, M. F. et al. Further analyses of the safety of verubecestat in the phase 3 EPOCH trial of mild-to-moderate Alzheimer's disease. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 11, n. 1, p. 68, dez. 2019.
- EGAN, M. F. et al. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 18, p. 1691–1703, 3 maio 2018.
- EGAN, M. F. et al. Randomized Trial of Verubecestat for Prodromal Alzheimer's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 15, p. 1408–1420, 11 abr. 2019.
- GROSSBERG, G. T. et al. Memantine ER Maintains Patient Response in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: Post Hoc Analyses From a Randomized, Controlled, Clinical Trial of Patients Treated With Cholinesterase Inhibitors. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, v. 32, n. 3, p. 173–178, jul. 2018.
- HONG, Y.J. et al. Safety and tolerability of donepezil 23 mg with or without intermediate dose titration in patients with Alzheimer's disease taking donepezil 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, parallel-design, three-arm, prospective trial. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 11, n. 1, p. 37, dez. 2019.
- HONIG, L. S. et al. Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 4, p. 321–330, 25 jan. 2018.
- ISAACSON, R. S. et al. Cognitive Efficacy (SIB) of 13.3 Versus 4.6 mg/24 h Rivastigmine Patch in Severe Alzheimer's Disease. **American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias**, v. 31, n. 3, p. 270–277, maio 2016.
- IVANOIU, A. et al. Long-term safety and tolerability of bapineuzumab in patients with Alzheimer's disease in two phase 3 extension studies. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 8, n. 1, p. 24, dez. 2016.
- JAMESON, J. Larry et al. **Medicina interna de Harrison**. 20<sup>a</sup> ed. Porto Alegre. AMGH, 2020 V. 1. e V. 2.
- KANDADI MURALIDHARAN, K. et al. Population pharmacokinetics and standard uptake value ratio of aducanumab, an amyloid plaque-removing agent, in patients with Alzheimer's disease. **CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology**, v. 11, n. 1, p. 7–19, jan. 2022.
- KEENE, C. Dirk, et al. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease. **UpToDate**, 2018. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online%3E>. Acesso em: 04/06/2021.

KNAPP, M. et al. Cost-effectiveness of donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (the DOMINO-AD trial): Donepezil and memantine cost-effectiveness. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 32, n. 12, p. 1205–1216, dez. 2017.

LONG, J. M.; HOLTZMAN, D. M. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. **Cell**, v. 179, n. 2, p. 312–339, 3 out. 2019.

LOUIS, E. D.; MAYER, S. A.; ROWLAND, L. P. **Merritt**: Tratado de neurologia. 13<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018

NOVAK, G. et al. Long-term safety and tolerability of atabecestat (JNJ-54861911), an oral BACE1 inhibitor, in early Alzheimer's disease spectrum patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study and a two-period extension study. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 12, n. 1, p. 58, dez. 2020.

PRESS, Daniel; ALEXANDER, Michael. Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer disease. **UpToDate**, 2019. Disponível em: <http://uptodate.com/online%3E>. Acesso em 04/06/2021.

SALLOWAY, S. et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease. **JAMA Neurology**, v. 79, n. 1, p. 13, 1 jan. 2022.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **SciELO**. São Paulo, 2010. 5 p. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?lang=pt#>. Acesso em: 5 jun. 2021.

SUR, C. et al. BACE inhibition causes rapid, regional, and non-progressive volume reduction in Alzheimer's disease brain. **Brain**, v. 143, n. 12, p. 3816–3826, 1 dez. 2020.

TIMMERS, M. et al. Pharmacodynamics of atabecestat (JNJ-54861911), an oral BACE1 inhibitor in patients with early Alzheimer's disease: randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 10, n. 1, p. 85, dez. 2018.

BUDD HAEBERLEIN, S. et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. **The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, 2022.

VANDENBERGHE, R. et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 8, n. 1, p. 18, dez. 2016.

WOLK, David A.; Dickerson, Bradford C. Clinical features and diagnosis of Alzheimer disease. **UpToDate**, 2020. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online%3E>. Acesso em: 03/06/2021.