

# **Terapia anti-amilóide na doença de Alzheimer**

**Inês Maria dos Reis Ferreira**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Mestrado Integrado)

Orientador: Professor Doutor Francisco Jose Alvarez Perez  
Co-orientadora: Dra. Ana Rita Cagigal Gregório

**Abril 2022**



## Agradecimentos

Quero agradecer em primeira instância à minha família. Um grande “obrigada” aos meus pais por sempre me proporcionarem as melhores oportunidades educativas possíveis, por me darem muito mais do que tiveram acesso. Sem eles não seria possível estar aqui.

Obrigada à minha irmã por sempre acreditar em mim, por celebrar os meus sucessos como os seus próprios, por me aturar e me ensinar tanto. Obrigada por ser sempre um verdadeiro modelo a seguir e me apoiar em todos os momentos em que precisei. Sem ela não estaria no ano final deste curso.

Quero agradecer ao meu namorado, Fábio, por acreditar em mim e no meu potencial, principalmente quando eu não acreditava. Por me ajudar em tudo e me lembrar que apesar da vida não ser tal como planeamos, não deixa de ser bela.

Muito obrigada à minha família na Covilhã, a todos os meus amigos que me acompanharam durante estes 6 anos que passaram num “pisar de olhos”, especialmente às minhas companheiras de sempre, Francisca Braz e Ana Lobão.

Gostaria de agradecer também ao meu orientador Professor Doutor Francisco Alvarez, por toda a ajuda, paciência e apoio.

Um especial agradecimento à minha co-orientadora, Dra. Ana Rita Cagigal, por toda a ajuda e dedicação, por ter sido um pilar fundamental para o desenvolvimento desta tese e por ter partilhado comigo o seu vasto conhecimento.



## Resumo

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência. Caracteriza-se por défice mnésico precoce seguido de deterioração progressiva dos restantes domínios cognitivos.

Esta tese almeja rever literatura sobre terapias anti-amilóides, mais especificamente imunoterapia passiva e os novos desenvolvimentos acerca dos anticorpos monoclonais bem como a sua eficácia e segurança.

A pesquisa foi realizada com recurso às bases de dados “Pubmed”, “Cochrane Library” e “MEDLINE”.

O tratamento atual da DA é meramente sintomático e não há tratamento modificador de prognóstico.

A hipótese amilóide defende que a DA depende da deposição de beta-amiloide no tecido cerebral. Tendo esta teoria como base, foram criadas em 1999 as primeiras vacinas contra beta-amilóide. No entanto, os seus efeitos adversos proeminentes levaram à investigação da imunização passiva como uma alternativa mais segura. A aprovação rápida do primeiro anticorpo monoclonal para o tratamento da DA (aducanumab) levantou algumas suspeitas acerca da sua eficácia e segurança. Na verdade, há uma falta de evidência quanto à eficácia de vários anticorpos monoclonais alternativos nos seus ensaios clínicos.

Apesar das expectativas altas no que concerne ao aducanumab, não há evidência suficiente, quanto à sua eficácia clínica, que apoie o seu uso na prática médica. Além disso, este tratamento apresenta indicações restritas e efeitos adversos potencialmente danosos. De facto, outros anticorpos monoclonais não demonstraram benefício cognitivo em ensaios clínicos apesar de se verificar uma diminuição da deposição de placas amilóides in vitro, facto que sugere uma fisiopatologia multifatorial da DA.

## **Palavras-chave**

Doença de alzheimer, anticorpos monoclonais, anti-amilóide, tratamento alzheimer, beta amiloide

## **Abstract**

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia. It is characterized by early memory deficit followed by progressive deterioration of the remaining cognitive domains.

This thesis aims to review literature about anti-amyloid therapies, more specifically passive immunotherapy and the new developments about monoclonal antibodies and their efficacy and safety

The research took place in the main databases such as Pubmed, Cochrane Library and MEDLINE.

The current AD treatment is merely symptomatic and currently there is no proven prognostic modifier treatment.

The amyloid hypothesis states that AD depends on the deposition of beta-amyloid in the brain tissue. Based on this theory, the first vaccines against beta-amyloid were created in 1999, however its prominent side effects turned the research towards passive immunization as a safer alternative. The recent fast-track approval, of the first monoclonal antibody for the treatment of AD (aducanumab) has raised some eyebrows regarding its efficacy and safety. Many other monoclonal antibodies still lack proof of their efficacy in their clinical trials.

Despite the high expectations surrounding aducanumab, there was not enough substantiated evidence about its effect on cognitive decline to uphold its use in clinical practice. Farther, this therapy has restricted indications and potentially serious side effects. Although other monoclonal antibodies show a decreased deposition of amyloid plaques in vitro, they failed to show improvement in clinical trials, which suggests a multifactorial pathophysiology of AD.

## **Keywords:**

Alzheimer's disease, monoclonal antibodies, anti-amyloid, Alzheimer's treatment, beta amyloid



# Índice

Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	v
Abstract.....	vii
Índice .....	ix
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Tabelas .....	xiii
Lista de Acrónimos .....	xv
1- Introdução e contextualização .....	1
2- Metodologia.....	3
3-Desenvolvimento.....	5
3.1.- A doença de Alzheimer .....	5
3.2.- A formação de amiloide e a hipótese amilóide.....	11
4-A terapia anti-amilóide.....	15
4.1.- Imunização ativa contra A $\beta$ .....	15
4.2.- Imunização passiva contra A $\beta$ .....	19
5-Conclusões finais .....	45
6-Referências Bibliográficas:.....	49



## Lista de Figuras

Figura 1- A percentagem da população portuguesa com demência de 2018 a 2050 .....	5
Figura 2- Fases da Doença de Alzheimer .....	8
Figura 3- Formação e processamento APP (adaptado de Vardy et al., 2005).....	12



## **Lista de Tabelas**

Tabela 1 - Resumo das características da imunização ativa .....	18
Tabela 2 - Resumo das características da imunização passiva.....	41



## Lista de Acrónimos

A $\beta$	Beta amilóide
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognitive Subscale
ADCOMS	Alzheimer's Disease Composite Score
ADCS-iADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study- Instrumental Activities of Daily Living Inventory
ADCS-MCI-ADL-24	Alzheimer's Disease Cooperative Study Mild Cognitive Impairment-Activities of Daily Living 24 item questionnaire
APOE	Apolipoproteína E
APP	proteína precursora de amiloide
ARIA	Anormalidades de imagem relacionadas com amilóide
ARIA-E	Anormalidades de imagem relacionadas com amilóide se presença de efusão
ARIA-H	Anormalidades de imagem relacionadas com amilóide se presença de depósitos de hemossiderina
AVDs	Atividades de vida diária
CCL	défice cognitivo ligeiro
CDR-SB	Clinical Dementia Rating- Sum of Boxes
DA	Doença de Alzheimer
DAD	Disability Assessment for Dementia
ECG	Eletrocardiograma
FCSRT	Free and Cued Selective Reminding Teste with Immediate Recal
iADRS	Integrated Alzheimer's Disease Rate Scale
Ig	Imunoglobulina
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LRP	Recetor de LDL
MAD	Multiple ascending dose
MMSE	Mini mental state examination
NIA-AA	National Institute on Aging- Alzheimer's Association
NMDA	N-metil-D-aspartato
NTB	Neuropsychological teste battery
PET	Tomografia de emissão de protões

PIB-PET	Tomografia de emissão de prótons usando o composto de Pittsburgh
RM	Ressonância Magnética
SAD	Single ascending dose
SNC	Sistema Nervoso Central

# 1- Introdução e contextualização

A doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência (1). Esta patologia caracteriza-se clinicamente por alterações mnésicas precoces, afetando progressivamente os restantes domínios cognitivos, nomeadamente o da linguagem, da orientação visuoespacial e até da função executiva, podendo também coexistir com alterações comportamentais em qualquer fase da doença.

Por um lado, os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento desta patologia incluem o sexo feminino, patologia vascular (como a diabetes mellitus e a hipertensão arterial) e a idade, sendo este último o mais importante. Por outro, estão descritos alguns fatores protetores como nível educacional elevado, prática de exercício físico regular e alimentação saudável. (2)

De facto, esta doença afeta sobretudo indivíduos a partir dos 65 anos, podendo manifestar-se também numa idade mais precoce.

O fenómeno histopatológico predominante é a formação de placas senis pela deposição extracelular de beta-amiloide na substância cinzenta cerebral e também a formação de tranças neurofibrilares causadas pela aglomeração intracelular da proteína tau. Apesar destas alterações apresentarem um surgimento precoce, a sua manifestação clínica é mais tardia.

As terapêuticas vigentes que visam atrasar o curso da doença, nomeadamente os inibidores da colinesterase e a memantina apresentam uma parca resposta clínica na maioria dos indivíduos, acabando por não alterar o curso natural da doença e, portanto, acabando por ter pouco benefício, quando comparado com o conjunto de efeitos secundários inerentes à sua utilização.

Segundo a hipótese amiloide, a formação anormal e deposição de beta amiloide marcam o desfecho para o desenlace desta doença. Assim, a terapia anti-amiloide pode constituir uma ferramenta potencialmente modificadora da história natural da doença de Alzheimer e merece a sua devida exploração.

Nesta tese, tenho como objetivo primordial a revisão de conteúdos mais recentes acerca da terapia anti-amiloide e a sua implicação na doença de Alzheimer, bem como a breve recapitulação desta doença e dos mecanismos conhecidos acerca dela.



## 2- Metodologia

Para a realização desta dissertação foi feita pesquisa bibliográfica nos livros “Harrison’s Manual of Medicine” e “Bradley’s Neurology in Clinical Practice “, bem como nas plataformas Pubmed, Cochrane Library e MEDLINE.

A pesquisa bibliográfica teve lugar entre os meses de agosto de 2021 e abril de 2022.

Para pesquisa foram usados os termos: *alzheimer’s treatment*, *beta amyloid*, *alzheimer’s disease*, *monoclonal antibodies* e *anti amyloid*, os quais foram associados ao operador booleano “AND”.

Foi dada preferência a artigos redigidos em língua portuguesa, inglesa e espanhola. Adicionalmente, como critério de inclusão, foi dada importância ao fator de impacto da revista e o número de citações.

A presente dissertação encontra-se estruturada essencialmente em 3 partes. Na primeira parte é definida a doença de Alzheimer, explicando a distribuição epidemiológica, os fatores de risco, clínica e diagnóstico. A segunda parte é constituída por noções acerca da fisiopatologia da DA, nomeadamente a hipótese amiloide e o seu papel na DA. Finalmente, na terceira parte pretende-se descrever o tratamento desta doença, tanto sintomático como potencialmente modificador de prognóstico.



## 3-Desenvolvimento

### 3.1.- A doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer foi descrita pela primeira vez por um psiquiatra alemão, Alois Alzheimer, em 1906, que descreveu uma mulher, de cerca de 50 anos, que exibiu um quadro clínico de alterações mnésicas e comportamentais, mas com função motora preservada. (1)

#### **Epidemiologia:**

De acordo com o relatório da Alzheimer Europe denominado “Dementia in Europe Yearbook 2019” é possível estimar uma diminuição da população portuguesa durante o período de 2018-2025, com outro decréscimo mais acentuado até 2050.

O crescimento da população geriátrica, motivada pelo aumento progressivo da esperança média de vida, determina assim um fator de risco para o aumento da prevalência da DA. Com base neste pressuposto, prevê-se que o número de pessoas com demência irá aumentar para mais do dobro (de 193 516 em 2018 para 346 905 em 2050), que representará em percentagem de incidência na população, um aumento de 1,88% (2018) para 3,82% (em 2050). (3)

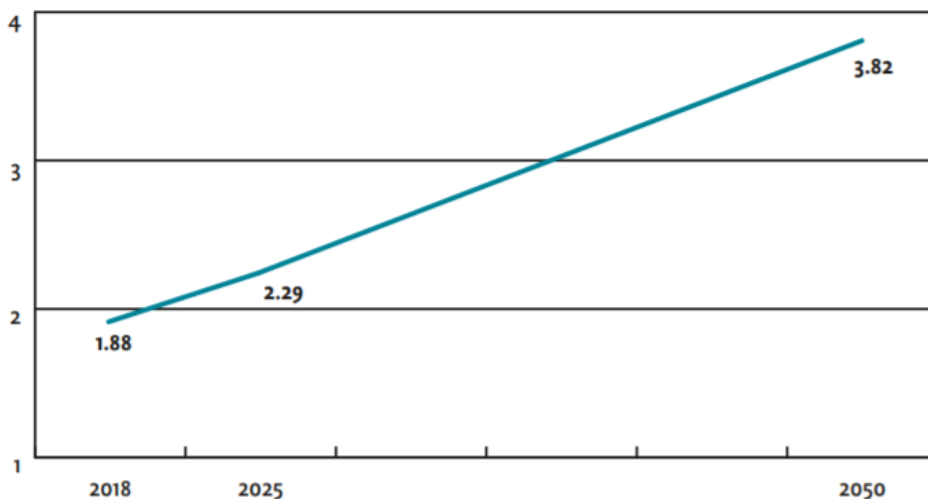


Figura 1- A percentagem da população portuguesa com demência de 2018 a 2050

## **Fatores de risco:**

O mecanismo exato desta doença não é totalmente compreendido, no entanto, são conhecidos alguns fatores de risco potenciadores para o seu surgimento.

Apesar da idade constituir o principal fator, também contribuem para a sua manifestação outros determinantes vasculares (tais como a hipertensão arterial e a elevação do colesterol), e outras características tais como o sexo feminino e défice de memória preexistente. (1)

A hipertensão arterial pode ser correlacionada positivamente como fator de risco para DA. Segundo o estudo “Honolulu - Asia Aging Study” (4) o uso de beta bloqueantes foi associado uma menor taxa de défice cognitivo principalmente em doentes diabéticos.

A diabetes mellitus tipo 2 e a resistência à insulina associam-se com neurodegeneração e DA. A hiperinsulinémia promove a competição com A $\beta$  (beta amilóide) pelo facto da insulina e A $\beta$  serem substratos para a enzima degradadora da insulina, propiciando a acumulação de A $\beta$ . (2)

A obesidade, pela sua relação consequente com hipertensão arterial, acidentes vasculares e diabetes mellitus tipo 2, é um fator de risco indireto que promove o declínio cognitivo e o desenvolvimento da DA. (5)

Um trauma crânio-encefálico grave com concussão pode correlacionar-se com a diminuição de concentração de A $\beta$ <sub>42</sub> no líquido cefalorraquidiano (tal como evidenciado na fase pré-clínica da DA). (2)

Existe um risco genético para o desenvolvimento da DA. O principal é a presença do alelo  $\epsilon$ <sub>4</sub> acarretando um risco 2-3 vezes superior de progressão para DA ou 16 vezes se 2 alelos estiverem presentes. (1)

Em contraste, alguns fatores parecem ser protetores para o desenlace da DA. Neste contexto, pela discrepância entre uma histopatologia compatível com lesão do tecido cerebral e o declínio cognitivo correspondente foi proposta uma teoria denominada: *teoria da reserva cognitiva*. A reserva cognitiva é definida como a diferença entre a lesão do tecido cerebral e as suas manifestações clínicas. Este conceito subdivide-se em 2 modelos: o modelo de reserva cerebral - quantidade de substrato neuronal disponível; e o modelo de reserva cognitiva - capacidade de usar a rede neuronal em indivíduos saudáveis e recrutamento de mais recursos para apoio do normal funcionamento cerebral em indivíduos com lesão no tecido cerebral. Deste modo, a reserva cognitiva aumenta de acordo com o nível educativo, com atividades de lazer e atividade física, sendo estes componentes protetores para o desenvolvimento de demência no futuro. (6)

Também a atividade física pode ter um efeito positivo na função mental; uma dieta saudável incluindo gorduras não saturadas em detrimento das saturadas está associada a uma proteção relativamente a esta doença. (2)

### **Manifestações clínicas:**

A DA é uma doença neurodegenerativa e habitualmente as suas manifestações surgem cerca de 20 anos após o começo dos primeiros sintomas como falhas mnésicas, frequentemente negligenciadas pelos doentes.

Tipicamente apresenta-se com alterações mnésicas episódicas, mais especificamente memórias relativas a uma determinada data e lugar, revelando a seletividade da DA pelo lobo temporal medial. Esta primeira manifestação clínica é particular desta doença, no entanto, as restantes são heterogéneas dependendo de cada doente. (2)

Inicialmente, estes défices supracitados podem ser confundidos por muitos com o esquecimento benigno da idade. No entanto, podemos classificar como *déficé cognitivo ligeiro* (CCL), apenas se estas falhas de memória forem:

- Percetíveis tanto ao doente como aos que o rodeiam;
- Se afetarem as atividades de vida instrumentais;
- Se o doente apresentar uma diminuição de 1,5 desvio-padrão em relação ao valor normal realizando testes de memória padronizados; (1)

Após a alteração mnésica episódica pode surgir transtorno da memória semântica (atingimento do lobo temporal anterior) identificado através do teste de fluência de categorias (pedindo ao doente que nomeie o maior número de itens que conseguir acerca de uma dada categoria). (2)

A DA ligeira pode manifestar-se através de:

- disfunção executiva (atingimento lobo frontal) habitualmente leve até uma fase mais tardia da doença, quando comparada com a demência frontotemporal;
- distúrbios da linguagem com dificuldade em nomear certas palavras, progredindo mais tarde para afasia e declínio visuoespacial (atingimento occipitotemporal).

Numa fase inicial da DA o doente ainda é capaz de manter as suas atividades rotineiras, podendo sentir alguma destabilização por alterações no ambiente habitual.

Na fase intermediária desta doença está preservada a capacidade comunicativa quotidiana, conversação superficial, bem como o traquejo social. No entanto, é notório o comprometimento da linguagem (mais especificamente quanto à nomeação, compreensão

e fluência), apraxia (principalmente em tarefas motoras sequenciais aprendidas), confusão fácil, défices visuoespaciais que interfiram com as atividades básicas de vida diária tais como comer, vestir, andar.

Na fase avançada pode haver perda do discernimento crítico, das capacidades cognitivas, alucinações, alteração do ritmo sono-vigília, marcha arrastada, movimentos lentificados e até rigidez muscular generalizada frequentemente relacionada com anquilose pela diminuição de atividade comum nestes doentes. Este padrão de manifestações pode assemelhar-se àquelas de um doente parkinsoniano, no entanto, raramente apresentam tremores de grande amplitude e baixa frequência em repouso.

Numa fase terminal, os doentes encontram-se frequentemente acamados, incontinentes, mudos, com hiperrreflexia osteotendinosa, alguma rigidez, mioclonias e com dependência total de terceiros para realização das AVDs. Nestes doentes, a morte frequentemente ocorre por complicações médicas, nomeadamente infeções, sendo a principal causa a pneumonia de aspiração, uma vez que estes doentes podem apresentar disfagia para líquidos.(1)

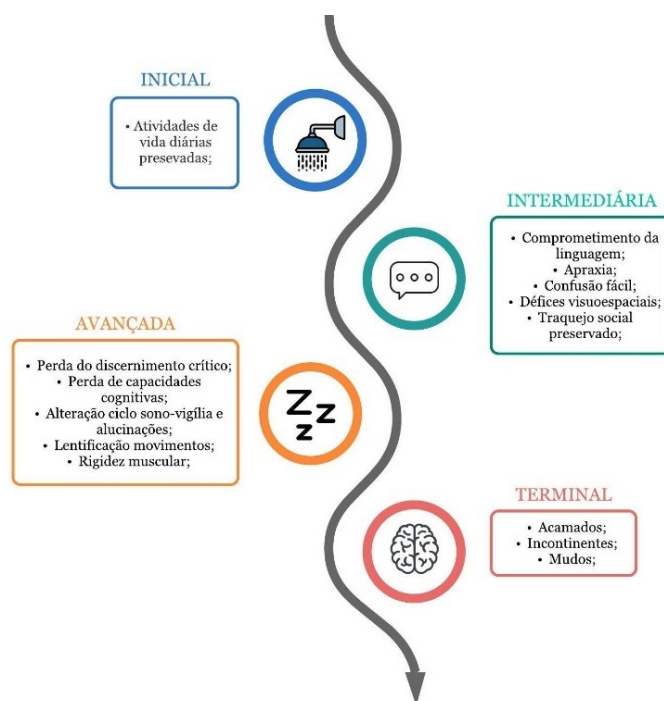


Figura 2- Fases da Doença de Alzheimer

Esta distribuição desigual de aptidões preservadas e ausentes, consoante a evolução natural da doença, pode ser explicada pela localização das tranças neurofibrilares. Estas são mais prevalentes no lobo temporal medial poupando o córtex sensorial primário e motor. O défice mnésico isolado pode ser explicado por atingimento do hipocampo. (2).

O atingimento neuropsiquiátrico é um componente de extrema relevância nestes doentes, acompanhando-os nas variadas fases supracitadas, sendo a depressão e ansiedade muito prevalentes. Com o desenvolvimento da doença podem surgir alucinações, agressividade e agitação, sendo a apatia a manifestação mais persistente. Também é vulgar a disrupção de ritmos circadianos, podendo afetar e intensificar os restantes sintomas neuropsiquiátricos. Deste modo, é importante o reconhecimento precoce destas características clínicas, visto que doentes com sintomas neuropsiquiátricos e declínio cognitivo ligeiro podem evoluir mais rapidamente para DA e ter efeitos negativos na qualidade de vida e capacidade funcional. (2,7)

### **Diagnóstico:**

O diagnóstico de DA é essencialmente clínico. Segundo as *guidelines* de National Institute on Aging- Alzheimer's Association (NIA-AA) de 2011 a DA divide-se em 3 estadios clínicos (pré-clínico, défice cognitivo ligeiro e demência de Alzheimer).

No estadio pré-clínico pode haver alguma alteração cerebral como a acumulação de amilóide ou outro tipo de transformação nervosa ou celular, no entanto, não há evidência de sintomas clinicamente relevantes.

O estadio seguinte, o défice cognitivo ligeiro, remete para um quadro clínico com manifestações significativamente relevantes e mais proeminentes do que o esperado para um indivíduo numa determinada faixa etária e nível de escolaridade. Nesta fase pode ou não haver progressão para DA.

A demência de Alzheimer é caracterizada por défices mnésicos, distúrbios linguísticos e alterações visuoespaciais que se tornam impeditivos para a execução das atividades de vida diária de forma independente. (8)

### **Tratamento:**

O tratamento da doença de Alzheimer baseia-se no tratamento sintomático, sem intuito curativo.

Na fase inicial da doença, é possível recorrer a medidas não farmacológicas, tais como:

- Auxiliares de memória;
- Promoção de atividades agradáveis e seguras por parte da família do doente e cuidadores.

No entanto, à medida que a doença evolui é importante a comunicação repetitiva e tranquilizadora tentando diminuir ao máximo a agitação do doente, bem como o descanso dos cuidadores principais.

Na verdade, a terapia farmacológica é definida essencialmente por inibidores da acetilcolinesterase ou bloqueadores dos recetores de glutamato NMDA.

Os inibidores da acetilcolinesterase aumentam os níveis cerebrais de acetilcolina, que normalmente se encontram diminuídos na DA pela degeneração dos núcleos colinérgicos. Os fármacos habitualmente usados desta classe são o donepezilo, a galantamina e a rivastigmina. Estes fármacos são usados pelo seu efeito benéfico cognitivo ajudando a tratar sintomas mnésicos e têm como efeitos colaterais: alterações do trato gastrointestinal (como náuseas e vômitos), alterações do sono, bradicardia ou câibras.

Os bloqueadores dos recetores de glutamato (N-metil-D-aspartato) NMDA hiperexcitados têm como mecanismo de ação o bloqueio de glutamato prevenindo o influxo aumentado de cálcio para dentro das células nervosas. Apresentam assim um efeito neuroprotetor, ajudando a prevenir o dano das células nervosas. O fármaco desta classe mais usado na prática clínica é a memantina e é indicada particularmente nos casos de DA moderada a grave. Tem um efeito benéfico na capacidade funcional e cognitiva dos doentes com DA, podendo ser administrada isoladamente ou em associação com os inibidores da acetilcolinesterase. (1,2)

Em concomitância, é relevante tratar outras patologias associadas à DA. Deste modo, é comum, principalmente na fase inicial da DA, o surgimento de depressão. Esta deve ser tratada com recurso a antidepressivos, nomeadamente inibidores seletivos da recaptação de serotonina, como o escitalopram, em detrimento de antidepressivos tricíclicos, pelo seu efeito potencialmente anticolinérgico, que podem exacerbar o declínio cognitivo. Para além disso, os sintomas neuropsiquiátricos, como agitação e alucinações, devem ser tratados, inicialmente, tentando remover o estímulo que as poderá estar a causar e, mais tarde, usando fármacos tais como antipsicóticos atípicos ou de 2ª geração (risperidona e quetiapina). (1,2,7)

**Prognóstico:**

A DA é uma patologia ainda sem terapêutica modificadora de prognóstico e apesar do tratamento sintomático o declínio cognitivo é inevitável.

A média de sobrevida após o diagnóstico, em pacientes com cerca de 65 anos, é entre 4 a 8 anos, no entanto alguns pacientes podem viver até 20 anos com DA. (2,9)

**3.2.– A formação de amilóide e a hipótese amilóide**

As alterações neuropatológicas que ocorrem na DA podem-se caracterizar em dois tipos: por acumulação (positivas) e por perdas (negativas).

As alterações por acumulação são causadas por tranças neurofibrilares, placas senis – formações de diferentes morfologias constituídas por depósitos extracelulares da proteína beta amiloide e outros tipos de depósitos.

A proteína precursora de amiloide (APP) é uma proteína transmembranar do tipo 1, codificada num gene no cromossoma 21, que participa em diversas funções tais como: desenvolvimento neuronal, sinalização, transporte intracelular e outros papéis essenciais para a homeostase dos neurónios. (10,11)

A APP é clivada de forma sequencial por enzimas como a  $\alpha$ -secretase,  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase. Este processo pode ser realizado por duas vias: a via amiloidogénica e não amiloidogénica.

Em primeiro lugar, a APP é clivada pela  $\alpha$ -secretase dando origem a sAPP $\alpha$  e ao fragmento intracelular C-terminal C83 ( $\alpha$ CTF) – processo não amiloidogénico porque dele não resultará A $\beta$ .

O processo amiloidogénico é iniciado pela clivagem da APP, pela  $\beta$ -secretase, gerando sAPP $\beta$  e C99. Este processo é mais frequente nos neurónios pela maior quantidade de  $\beta$ -secretase.

Posteriormente a  $\gamma$ -secretase cliva o C83 e C99 gerando A $\beta$  do fragmento C99. Deste modo, dependendo dos locais de clivagem podem-se originar péptidos A $\beta$  de diferentes comprimentos, sendo os mais comuns os aminoácidos A $\beta$ 1-40 e A $\beta$ 1-42. (12)

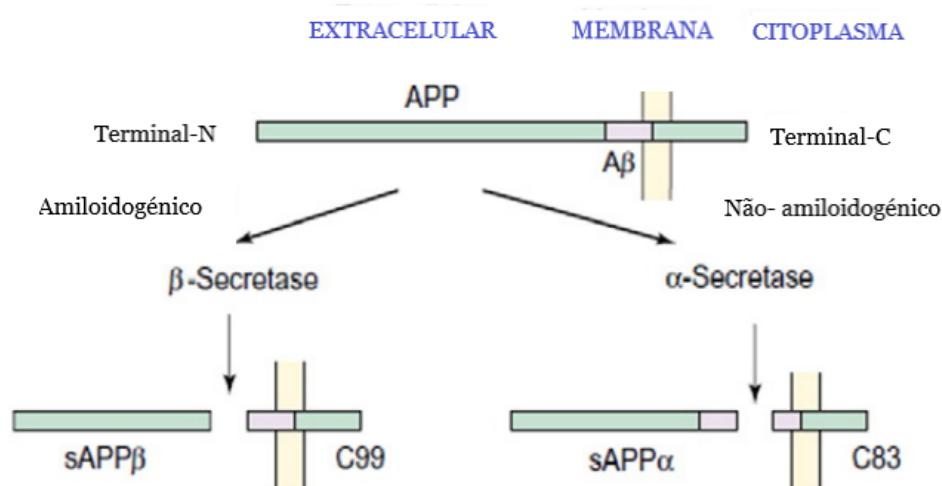


Figura 3- Formação e processamento APP (adaptado de Vardy et al., 2005)(12)

A hipótese amiloide, descrita pela primeira vez na década de 90 por Hardy e Allsop, (13) defende que a doença de Alzheimer depende da deposição de beta-amiloide no cérebro como *trigger*, causando fenómenos neurodegenerativos tais como: lesões neuríticas e formação de tranças neurofibrilares, via proteína tau que, conseqüentemente, resultam em morte e disfunção celular e, posteriormente, manifestações sintomáticas características desta doença. (14,15)

A proteína precursora de amiloide, APP, é clivada por diversas secretases levando a diferentes isoformas de Aβ que se depositam no tecido cerebral. A isoforma Aβ<sub>1-40</sub> é a mais prevalente e a isoforma Aβ<sub>1-42</sub> é a mais amiloideogénica e com maior potencial para se agregar rapidamente.

Acredita-se que, subsequentemente à deposição de Aβ, existe uma hiperfosforilação da proteína tau que resulta em fibrilas insolúveis, não aderentes a microtúbulos e conseqüentemente em tranças neurofibrilares, contribuindo para fenómenos citotóxicos. (16)

O Aβ pode ser libertado para o espaço extracelular ou permanecer associado ao plasma e a outras estruturas lipídicas. O gangliosídeo *GM1*, quando associado ao Aβ, favorece a sua agregação.

Adicionalmente, a ligação entre Apolipoproteína E (ApoE) e Aβ, mediada pela proteína relacionada ao recetor LDL (LRP) e o recetor de LDL (LDLR) regula a agregação e a absorção de Aβ. (10)

A acumulação de Aβ extracelular dá origem a placas neuríticas, sendo que a agregação de Aβ a diversos recetores é tida como uma das causas para a sua

neurotoxicidade. Estes monómeros aglomeram-se depois em oligómeros que podem induzir stress oxidativo e disfunção mitocondrial em neurónios e formam fibrilas que se depositam no cérebro. As fibrilas amilóides, por serem grandes e insolúveis, podem-se agregar em placas amiloides. O péptido A $\beta$  pode apresentar-se em diferentes agregados, nomeadamente em monómeros, dímeros e trímeros, denominadas estruturas oligoméricas. Também, se podem organizar em fibrilas – estruturas intermediárias entre agregados e placas senis.(17)

Deste modo, o processo amiloidogénico tornou-se um alvo potencial para a prevenção e tratamento da DA.



## 4-A terapia anti-amilóide

Tendo como base o processo amiloidogénico é possível identificar possíveis alvos para a terapia anti-amilóide, tais como: a diminuição da produção de A $\beta$  inibindo as enzimas responsáveis pela sua formação ( $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase); eliminação dos depósitos de A $\beta$  via imunoterapia; prevenção da agregação de A $\beta$  e promoção da depuração de A $\beta$ . (18)

Tendo em conta o potencial da imunoterapia para eliminação de diversos agentes, foi introduzida na DA como potencial tratamento com vista a diminuir a densidade e quantidade de placas de beta amiloide no tecido cerebral. Deste modo, esta *clearance* pode ser realizada por imunização ativa – mediada por antigénios A $\beta$ , ou imunização passiva – veiculada por anticorpos anti-A $\beta$ .

É importante salientar que as vacinas monoclonais dirigidas a A $\beta$  produzem uma resposta policlonal e necessitam apenas de administração periódica, ao contrário do verificado com anticorpos monoclonais cuja aplicação deve ser mais regular e frequente. (19,20)

Em 1990 Solomon *et al.* (21) demonstraram a eficácia de anticorpos monoclonais para prevenir a formação de A $\beta$  *in vitro*.(21) Posteriormente, Bard *et al* comprovam que anticorpos administrados passivamente contra A $\beta$  podem diminuir a extensão de deposição de placas amiloides em experiências com ratos. (22)

### 4.1.- Imunização ativa contra A $\beta$

#### AN1792

Tendo em conta os resultados pré-clínicos, a farmacêutica *Elan Pharmaceuticals*, iniciou a imunização ativa em pacientes com DA leve-moderada.

Em 1999, foi iniciada a fase I deste ensaio clínico. Foi administrada a primeira vacina destinada ao combate da DA - AN1792, que consistia no péptido A $\beta$ 42 sinteticamente agregado ao adjuvante imune QS-21 (de modo a conferir maior solubilidade à vacina).

Os doentes foram distribuídos aleatoriamente em 4 grupos tendo em conta as substâncias a administrar: AN1792, AN1792 + QS-21, QS-21 e placebo. Nesta fase foram administradas 4 injeções intramusculares num período de 6 meses. Verificou-se tanto uma boa tolerância como segurança neste ensaio, sem registos de quaisquer efeitos adversos. (23)

Em outubro de 2001 iniciou-se a fase IIa avaliando a eficácia de AN1792 + QS-21 num estudo multicêntrico, duplamente cego, controlado por placebo. No entanto, este estudo teve de ser interrompido precocemente, em 2002, devido ao desenvolvimento de meningoencefalite asséptica em 6% dos participantes que receberam a vacina AN1792. Não se evidenciou melhoria da função cognitiva e da sobrevivência em nenhum dos doentes, apesar de se ter registado a diminuição de placas de A $\beta$  no tecido cerebral em alguns participantes. (24,25)

Nas autópsias posteriormente realizadas em doentes que participaram no estudo AN1792, foram visualizadas reações mediadas por células T citotóxicas envolvendo vasos cerebrais. Este fenómeno sugere um excesso de resposta mediada por Th1, sem, no entanto, se ter descoberto a causa. (19)

Foram, entretanto, desenvolvidos vários estudos pré-clínicos no intuito de perceber e corrigir as lacunas no primeiro ensaio da vacina AN1792. Descobriu-se haver relação entre o terminal carboxilase da vacina, a ativação das células Th1 e o desenvolvimento subsequente de meningoencefalite. (23)

Lemere e os seus colegas desenvolveram imunogénios péptido A $\beta$  para imunização ativa cujo alvo seriam os epítomos das células B, evitando os epítomos tidos como responsáveis pela sinalização de células T e a consequente meningoencefalite. (19) Deste modo, a vacina ideal deveria provocar um estímulo de resposta imune particularmente de células Th2, evitando-se o estímulo de Th1.

### **ACC-001**

A vacina ACC-001 (*Vanidade crificar*), da Elan Corporation, constituída pelo péptido A $\beta$ 1-7 amino-terminal conjugada com a toxina da difteria e com o adjuvante QS-21, foi avaliada em 2 fases, com o intuito de averiguar a segurança e a tolerância, assim como a eficácia – com e sem o adjuvante QS-21. Os participantes no estudo apresentavam DA leve a moderada. Posteriormente foram realizadas extensões (fase IIa) deste ensaio clínico na União Europeia, Estados Unidos e Japão. (20,26)

A avaliação da segurança e da tolerância mostrou que a vacina ACC-001 + QS-21 foi bem tolerada com um perfil de segurança aceitável. Tendo em conta que os efeitos adversos mais graves foram apenas reações no local de injeção de severidade moderada a grave e algumas cefaleias.

Quanto ao perfil de eficácia e imunogenicidade não foram encontradas diferenças significativas do declínio cognitivo antes e após administração desta vacina- mesmo nos estudos com uso prolongado de ACC-001. A análise cognitiva foi realizada com recurso ao MMSE (Mini Mental State Examination). Todos os pacientes que tomaram a vacina ACC-

001 com ou sem o adjuvante mantiveram níveis estáveis de IgG anti- A $\beta$ , tendo-se atingido níveis mais altos nos indivíduos que participaram no estudo extensivo. Assim, as respostas imunes seriam otimizadas aquando do uso de ACC-001+ QS-21 com doses repetidas com um intervalo de cerca de seis meses. (26)

### **CAD-106**

A vacina CAD-106, da Novartis, é uma vacina de 2<sup>a</sup> geração que contém várias cópias do péptido A $\beta$ 1-6 (que agem como epítopo de célula B), agrupadas a uma proteína viral QB. Para assegurar a imunogenicidade, a dose ótima e a sua segurança (com e sem o coadjuvante) foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplamente controlado por placebo.

Os pacientes elegíveis tinham menos de 85 anos e apresentavam DA leve. Verificou-se uma incidência de 24,5% de efeitos adversos classificados como graves e não foram reportados efeitos adversos autoimunes nos 2 anos subsequentes. Este estudo demonstrou um perfil aceitável de segurança e tolerância. O tratamento com CAD-106 induziu, na maioria dos pacientes, uma resposta dos anticorpos direcionados à A $\beta$ . No entanto, a relação entre anticorpos IgG A $\beta$  induzidos por CAD-106 e a eficácia clínica não ficou explícita. (27,28)

### **ADo1 e ADo2**

As vacinas *Affitope* (ADo1 e ADo2) são constituídas por peptídeos curtos que mimetizam o amino-terminal de A $\beta$ , chamados mimotopos - simulam a estrutura dum epítopo dum antigénio. Por serem substâncias não-endógenas apresentam globalmente um bom perfil de segurança. As ADo1 e ADo2 mostraram uma diminuição da carga global de amilóide cerebral em 62% e 70% respetivamente. Demonstraram também, um grande grau de seletividade para A $\beta$  insolúvel e depósitos de A $\beta$ , quando estudadas em ratos transgênicos.(29)

Posteriormente, foi estudada a eficácia clínica de ADo2 em doentes com DA leve. Relativamente aos efeitos cognitivos não se verificou diminuição do declínio cognitivo, demonstrando assim a falha no potencial terapêutico desta vacina. (30)

Na Tabela 1, encontram-se elencadas, de forma resumida, as principais características correspondentes a cada vacina.

Tabela 1 - Resumo das características da imunização ativa

Vacina	Uso	Limitações	Benefícios
<b>AN1792 (A<math>\beta</math>42 sintético) + QS-21</b>	DA leve-moderada	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Meningoencefalite asséptica em 6% dos participantes;</li> <li>o Sem melhoria da função cognitiva/ sobrevida;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Primeira a ser desenvolvida;</li> <li>o Diminuição dos níveis de placas de A<math>\beta</math>;</li> </ul>
<b>ACC-001 (A<math>\beta</math>1-7 amino-terminal) + QS-21 + toxina difteria</b>	DA leve-moderada	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Sem melhoria da função cognitiva/sobrevida;</li> <li>o Reações moderadas-severas locais no sítio da injeção;</li> <li>o Cefaleias;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Um perfil de segurança tido como aceitável;</li> </ul>
<b>CAD-106 (A<math>\beta</math>1-6) + proteína viral QB</b>	<85 anos DA leve	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Efeitos adversos em 24,5% dos doentes;</li> <li>o Relação entre anticorpos IgG A<math>\beta</math> induzidos por CAD-106 e a eficácia clínica pouco explícita;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Indução de resposta dos anticorpos direcionados à A<math>\beta</math>;</li> </ul>
<b>ADo1 e ADo2 (peptídeos curtos que mimetizam o amino-terminal de A<math>\beta</math>)</b>	DA leve (ADo2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Apenas realizada em ratos (a ADo1);</li> <li>o A ADo2, não diminui o declínio cognitivo, quando aplicada em humanos;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Diminuição da carga global de amilóide cerebral em 62 e 70% (ADo1 e ADo2, respetivamente)</li> </ul>

## 4.2.- Imunização passiva contra A $\beta$

Considerada promissora, pela comunidade científica internacional, devido ao seu potencial na diminuição da carga de A $\beta$  no tecido cerebral, a imunoterapia passiva é uma terapêutica que usa anticorpos anti- A $\beta$  humanizados. Administrados, via intravenosa, os anticorpos anti- A $\beta$ , cujos alvos são as diferentes morfologias e porções de compostos de A $\beta$ , tais como: A $\beta$  solúvel, oligomérica e fibrilar.

Não obstante, estas substâncias devem ser usadas com precaução tendo em conta a sua capacidade para despoletar reações adversas nomeadamente o edema cerebral e as microhemorragias intraparenquimatosas. Estas alterações podem ser visualizadas por RM (ressonância magnética) cerebral notando-se nestas imagens fenómenos concordantes com edema do parênquima, efusão sulcal ou depósitos de hemossiderina. Globalmente, estas anormalidades denominam-se ARIA (anormalidades de imagem relacionadas com amilóide). Podem ser subdivididas em ARIA-E (se há presença de efusão) ou ARIA-H (se há presença de depósitos de hemossiderina). (31,32)

Em seguida, descreve-se, de forma sucinta, os principais anticorpos monoclonais que, até à data, foram testados em humanos.

### **Bapineuzumab**

O bapineuzumab (AAB-001) foi o primeiro anticorpo monoclonal a ser testado em humanos com o propósito de alterar a progressão da DA. Trata-se de uma imunoglobulina (Ig) G1 anti-A $\beta$  que tem como alvo o péptido A $\beta$ , na sua morfologia fibrilar, através da sua conjugação com o amino-terminal de A $\beta$  (A $\beta$ 1-5).

Os estudos pré-clínicos do análogo deste anticorpo monoclonal (3D6), em roedores transgênicos produtores de excesso de A $\beta$ , demonstraram uma diminuição da carga de A $\beta$  do tecido cerebral e uma melhoria cognitiva. (33)

Na fase II deste ensaio clínico, usando participantes com DA leve a moderada, obtiveram-se resultados considerados satisfatórios. Constatou-se que os pacientes que receberam bapineuzumab apresentavam uma diminuição mais acentuada de substância amilóide no tecido cerebral relativamente aos pacientes que receberam o placebo. Esta alteração foi analisada por tomografia de emissão de protões usando o composto de Pittsburgh PIB-PET – um análogo radioativo da tioflavina T, usado para visualizar imagens de placas amilóides no tecido cerebral. (34)

Quanto aos efeitos adversos deste anticorpo monoclonal, na fase III deste estudo foram relatados eventos compatíveis com ARIA-E, com maior incidência em doentes portadores da mutação APOE- $\epsilon$ 4 e quando foram administradas doses mais altas deste anticorpo.

Complementarmente, numa extensão da fase III deste estudo, para avaliar a segurança e tolerância deste anticorpo, concluiu-se que era mais frequente a presença de ARIA-E em pacientes que foram expostos pela primeira vez a este anticorpo contrariamente aos pacientes que já tinham tido mais do que uma exposição a bapineuzumab. Esta constatação sugere, assim, que o risco de ARIA-E diminui com a duração e continuidade do tratamento. (31)

Relativamente à fase III do ensaio clínico, que tinha como objetivo validar bapineuzumab como tratamento da DA, foram incluídos participantes que tinham DA leve a moderada. Foram realizados dois estudos distintos em paralelo: num deles os pacientes eram portadores da mutação APOE- $\epsilon$ 4 e no outro não eram portadores desta mutação. Esta distinção foi feita por diferenças na incidência de ARIA-E nestes dois grupos, havendo uma maior taxa de ARIA-E em portadores da mutação APOE- $\epsilon$ 4. Os resultados deste estudo mostraram que não houve melhoria significativa nos parâmetros clínicos dos participantes. (33)

### **Solanezumab**

O solanezumab (LY2062430) é um anticorpo humanizado IgG1. O seu mecanismo de ação baseia-se na depuração do domínio central solúvel de A $\beta$ . Deste modo, formulou-se a hipótese de que este anticorpo monoclonal, por apresentar especificidade pela porção solúvel de A $\beta$  e pela porção amino-terminal, iria aumentar a *clearance* de péptidos A $\beta$  amino-terminal truncados e formas modificadas de A $\beta$  e assim limitar a formação de placas senis. (32,35)

Foi demonstrada, nos estudos pré-clínicos do precursor do anticorpo monoclonal solanezumab (m266.2.) em roedores, haver uma menor propensão ao surgimento de efeitos adversos, nomeadamente fenómenos hemorrágicos, comparativamente a 3D6 – análogo do bapineuzumab. (36)

Na fase I deste ensaio clínico, foram administradas 4 dosagens diferentes (0.5, 1.5, 4.0 ou 10.0 mg/kg) aos 19 participantes. Verificou-se que a concentração máxima de solanezumab no plasma aumentou com a dose, de forma linear, sugerindo uma relação

dose-dependente. Foram reportados 4 casos de efeitos adversos graves em participantes e um deles pertencia ao grupo placebo. No entanto, nenhum dos efeitos foi atribuído à administração deste anticorpo. (35)

A fase II deste ensaio contou com a participação de 52 indivíduos, com DA leve a moderada. Foram administradas, em 4 sessões, doses de sonalezumab até ao máximo de 400mg/semana.

Relativamente ao perfil de segurança, foram realizadas, periodicamente, RM e análises ao LCR (líquido cefalorraquidiano) dos participantes. Não foram reportados quaisquer fenómenos de meningoencefalite, microhemorragias ou edema cerebral. (37)

Os pacientes que receberam este anticorpo monoclonal, demonstraram um aumento do valor da concentração de A $\beta$  solúvel no plasma e no LCR, e níveis elevados de A $\beta$ 42 livre no LCR. Intui-se haver uma relação dose-dependente com a administração de solanezumab. Por hipótese, esta descoberta poderá indicar que este anticorpo (com afinidade para A $\beta$  solúvel) terá a capacidade de mobilizar os depósitos de amilóide. (30,34,36)

Foram realizados dois estudos fase III, duplo-cegos e placebo-controlados, denominados “EXPEDITION” e “EXPEDITION2”, o primeiro contou com 1012 participantes e o segundo com 1040 participantes.

Após a eleição de participantes com DA leve a moderada foram distribuídos pelos grupos placebo e de tratamento com solanezumab.

Relativamente à segurança deste ensaio clínico verificou-se uma baixa incidência de ARIA-E e uma incidência ligeiramente superior de ARIA-H no grupo que recebeu o anticorpo monoclonal comparativamente ao grupo placebo.

Os ensaios (“EXPEDITION” e “EXPEDITION2”) falharam na tarefa de demonstrar melhoria cognitiva ou funcional após 80 semanas de tratamento. (38)

O “EXPEDITION3” foi um ensaio clínico fase III, duplo cego, randomizado, cujo objetivo era a demonstração da eficácia clínica de sonalezumab, na redução do declínio cognitivo em pacientes com demência ligeira causada por DA.

Os critérios de elegibilidade incluíram:

- pontuação de MMSE entre 20-26 pontos;
- evidência de patologia com presença de amilóide comprovada em exame tais como:
  - PET usando florbetapir, ou,
  - Redução da concentração de A $\beta$  no LCR.

Cada participante recebeu 400mg de solanezumab i.v. ou placebo. Neste processo administrava-se uma dose a cada 4 semanas, durante 76 semanas.

Avaliando a eficácia clínica não foram encontradas evidências que apoiassem uma diminuição do declínio cognitivo em sujeitos que recebiam solanezumab relativamente aos que recebiam placebo. No que concerne à segurança, não foram encontradas discrepâncias entre os grupos de placebo e do anticorpo e não foi descrita qualquer evidência de meningoencefalite. (39,40)

Foi realizado um pós-estudo do “EXPEDITION3” para analisar os dados obtidos e a eventual evidência de melhoria clínica após administração do anticorpo monoclonal. Nas suas conclusões não há evidências de diferenças entre os doentes tratados com sonalezumab relativamente aos do grupo placebo.(32)

Ainda relativamente a este anticorpo monoclonal, está a decorrer um ensaio clínico denominado “A4” que conta com a participação de indivíduos que têm evidência de deposição de placas de amilóide no tecido cerebral e que estão em risco para défice de memória e declínio cognitivo por DA, não tendo, no entanto, ainda iniciado a fase sintomática da doença.

Este estudo, ainda a decorrer, tem como objetivo avaliar a possibilidade do sonalezumab retardar a progressão da DA. O término deste estudo está previsto ocorrer em junho de 2023. (41)

## **Gantenerumab**

O Gantenerumab é o primeiro anticorpo completamente humano IgG1 anti- A $\beta$  com afinidade para o amino-terminal e porção central do péptido A $\beta$ . Foi desenvolvido com o objetivo de se agregar ao A $\beta$  na sua morfologia fibrilar. (32,36,41)

O ensaio clínico de fase I tinha como objetivo analisar o efeito de infusões de gantenerumab i.v. ou placebo, administradas a cada 4 semanas, em pacientes com DA leve a moderada. Foram recolhidas amostras de DNA para genotipagem de APOE- $\epsilon$ 4 a todos os pacientes. Os participantes a quem era administrado o anticorpo monoclonal foram divididos em dois grupos: um deles recebia 2 infusões de gantenerumab (60mg) e o outro recebia 7 infusões (200mg).

Sistematicamente, estes pacientes, realizavam uma PET-PIB antes e depois do tratamento para comparar os níveis de amilóide visualizados e, conseqüentemente analisar a eficácia.

Simultaneamente, foi estudado o mecanismo de ação deste anticorpo - estudo *ex vivo*. Foram realizadas incubações de cortes cerebrais de pacientes que tiveram DA, infundidos com gantenerumab, em doses crescentes, juntamente com células microgлияs humanas. (42)

A observação das imagens obtidas por PET-PIB revela uma diminuição de até 30% dos níveis de amilóide comprovando uma relação dose-dependente. No entanto, este achado não foi consistente com uma melhoria cognitiva dos participantes que receberam o anticorpo monoclonal.

No estudo *ex vivo*, foi possível verificar uma relação dose-dependente da *clearance* de placas amilóides, nos cortes cerebrais incubados com o anticorpo. Levantou-se a hipótese de que o mecanismo mais provável para este fenómeno ser a fagocitose das placas amilóides.

Foi descrito também o surgimento de edema cerebral e microhemorragias em 2 dos participantes que receberam a dose máxima de gantenerumab (200mg) e que eram portadores APO $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4. Este fenómeno deixou de se observar após a suspensão da administração deste anticorpo.

Verificou-se ainda, um incremento de deposição de placas amilóides nos participantes que receberam placebo comparativamente aos que foram tratados com gantenerumab. (42–44)

O ensaio clínico “SCarlet RoAD” é um estudo fase III que contou com a participação de 797 pacientes com DA prodrómica, isto é, com défice cognitivo ligeiro e diminuição da concentração de A $\beta$  no LCR.

Os doentes receberam doses de 105mg ou 225 mg de gantenerumab administradas, por via subcutânea, a cada 4 semanas.

O objetivo do estudo era determinar a influência deste anticorpo monoclonal em doentes com DA prodrómica, avaliando, concomitantemente, a sua eficácia e tolerância.

Para a avaliação da cognição basal e subsequentemente da eficácia do gantenerumab foram usadas ferramentas tais como: Clinical Dementia Rating 13-item Alzheimer’s Disease Assessment Scale Cognitive subscale (ADAS-Cog 13), o MMSE, Cambridge Neuropsychological Test Automate Battery, Free and Cued Selective Reminding Test.

Relativamente à eficácia de gantenerumab, após avaliação de todos os parâmetros supracitados, não foram observadas discrepâncias entre o início do estudo e ao final de 2 anos.

Para análise dos parâmetros celulares foram realizadas análises ao LCR e às imagens obtidas através de PET. Observou-se uma diminuição na quantidade de amilóide avaliada por PET por efeito do anticorpo gantenerumab. Acerca da pesquisa do LCR foi demonstrada uma relação dose e tempo dependente deste anticorpo com uma diminuição

de t-tau (marcador de hiperfosforilação), p-tau (marcador de neurodegeneração) e neurogranina (marcador que reflete disfunção sináptica). Não foi encontrada nenhuma alteração significativa dos níveis de A $\beta$ 42.

Este estudo foi descontinuado por futilidade após 50% dos participantes terem realizado um follow-up de 2 anos. Relativamente aos efeitos adversos verificados notou-se um aumento da incidência de ARIA com uma relação dose-dependente mais acentuada em portadores de APOE- $\epsilon$ 4. A percentagem de eventos ARIA-E foi cerca de 15% e a de ARIA-H cerca de 32%. (31,32,43,45)

Os parâmetros de segurança do gantenerumab foram reavaliados por um estudo fase III denominado “Marguerite roAD”, em que pacientes com DA leve receberam 105mg de gantenerumab ou placebo, durante 24 semanas.

Após a infusão do tratamento verificava-se a existência de ARIA. Nos pacientes em que fossem detetadas anomalias de imagem a dosagem era mantida e nos pacientes em que não houvesse evidência de ARIA era feito um gradual aumento da dosagem até 225 mg. No entanto, mesmo realizando um aumento de dose faseado não foi possível prevenir fenómenos de imagem anormais. Dos participantes que receberam o tratamento 10,8% tinham evidência de ARIA-E comparativamente a 1,6% dos restantes. (37)

Posteriormente realizou-se um estudo que incluiu participantes do estudo “SCarlet roAD” e “Marguerite roAD” e outros pacientes com diagnóstico de DA prodrómica e DA moderada.

Os doentes foram distribuídos por 5 grupos de diferentes posologias de gantenerumab, durante 2 a 10 meses, recebendo uma dose alvo de 1200mg a cada 4 semanas.

A análise exploratória (e provisória) deste estudo, usando PET para determinar os níveis de amilóide depositados no cérebro, permitiu inferir que doses até 1200 mg resultam em grande remoção de depósitos amilóides em cerca de 50% dos participantes, após 2 anos. (46)

Decorre, atualmente, um estudo fase II randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico. O objetivo é avaliar a segurança, tolerância e eficácia dos biomarcadores de gantenerumab comparativamente a solanezumab. Foram incluídos pacientes em risco de desenvolver DA e com DA autossómica dominante estabelecida.

Este ensaio conta com 490 participantes que recebem gantenerumab, solanezumab ou placebo e a data estimada para conclusão, segundo clinicaltrials.gov, será julho de 2022. (43)

Para avaliar, de forma minuciosa, as características deste anticorpo monoclonal, bem como o seu perfil de tolerância e segurança em doses mais altas estão a ser realizados dois estudos fase III, denominados “GRADUATE” e “GRADUATE2”. Ambos irão contar com participantes com DA prodrômica ou ligeira. Receberão gantenerumab ou placebo, durante 2 anos, seguindo-se um estudo extensivo open-label opcional. Estes estudos têm prevista data de término em 2022. (32)

## **Crenezumab**

O crenezumab é um anticorpo monoclonal humanizado isotipo IgG4, que confere uma menor ativação dos recetores Fc-gamma (FcγRs) e consequentemente, uma diminuição de fenómenos inflamatórios e neurotóxicos mediados FcγRs, preservando os fenómenos de fagocitose e remoção de Aβ. (47)

O alvo de crenezumab é a porção medial dos péptidos Aβ1-40 e Aβ1-42, na sua morfologia oligomérica e fibrilar, inibindo a sua agregação. (32)

Com o objetivo de analisar a eficácia, segurança e tolerância de crenezumab foi realizado o ensaio clínico “ABBY”, um estudo fase II, multicêntrico, randomizado, placebo-controlado, duplo-cego.

Foram selecionados 431 participantes com DA leve a moderada divididos em dois grupos: num dos grupos os participantes receberam doses baixas (300mg) de crenezumab subcutânea, a cada 2 semanas, ou placebo; no outro grupo os pacientes receberam crenezumab intravenoso em alta dose (15mg/kg), a cada 4 semanas ou placebo. Todos com a duração de 68 semanas.

Para a avaliação da eficácia primária, foram usadas ferramentas tais como: ADAS-Cog12 (Alzheimer’s Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale) ou CDR-SB (Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes) - estas escalas dão um valor correspondente ao nível basal do paciente e são usadas novamente passadas 73 semanas. Quanto maior a pontuação maior é a disfunção cognitiva.

Quanto à avaliação secundária da eficácia foi usado o ADCS-ADL (Alzheimer’s Disease Cooperative Study–Activities of Daily Living).

Relativamente à análise das medidas de eficácia primária não foram encontradas discrepâncias entre as pontuações obtidas pelos pacientes que receberam a dose mais baixa, dose mais alta ou por sua vez o placebo.

Na análise exploratória “post hoc” verificou-se que os pacientes que receberam a dose mais elevada e que se encontravam num subgrupo com DA mais leve revelavam uma

diminuição percentual de ADAS-Cog12 e CDR-SB que foi consistentemente aumentando relativamente ao grupo placebo. Este pressuposto poderia indicar que doses mais altas, numa fase inicial da doença se poderiam traduzir em maior eficácia. Porém, estes dados necessitam de ser analisados e validados em estudos follow-up.

Quanto à análise secundária não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo de placebo e as duas doses de crenezumab.

Relativamente à análise de biomarcadores, verificou-se um aumento dose-dependente de crenezumab no soro e LCR, sugerindo uma penetração dose proporcional no sistema nervoso central (SNC). Foi também observado um aumento de A $\beta$ 1-42 no LCR revelando que este anticorpo se relacionou com o seu alvo. Quanto a efeitos adversos observou-se uma fraca incidência de ARIA-E. Observou-se uma incidência de ARIA-H de 10,3% em pacientes a receber o anticorpo e de 14,6% em doentes a receber o placebo. Conclui-se, assim, que este anticorpo não provocou um aumento de fenómenos microhemorrágicos nos participantes. (32,37,47)

Tendo como objetivo a avaliação do efeito de crenezumab nos biomarcadores da DA, na neurodegeneração e na progressão da DA foi criado um ensaio clínico fase II denominado “BLAZE”.

Este estudo contou com a participação de pacientes com DA leve a moderada que foram divididos em dois regimes posológicos distintos: recebiam crenezumab subcutâneo em baixa dose a cada 2 semanas ou placebo; ou recebiam crenezumab em alta dose a cada 4 semanas ou placebo.

Os participantes realizaram uma PET usando florbetapir no início do estudo e passadas 69 semanas. Usando a mesma metodologia realizaram-se análises do LCR e PET usando fluorodeoxiglucose (FDG).

Foram também aplicadas as ferramentas ADAS-Cog12 e CDR-SB no início do estudo e passado 73 semanas.

Similarmente ao ensaio clínico “ABBY” não foram encontradas alterações significativas quanto à eficácia entre o grupo placebo e o grupo que recebeu o anticorpo monoclonal. Em paralelo com o mesmo estudo, verificou-se um aumento dos níveis de A $\beta$ 1-42 no LCR.

O crenezumab revelou um bom perfil de segurança e não foram reportadas anormalidades de imagem relacionadas com amilóide, microhemorragias ou edema cerebral. (32,47,48)

Os estudos “CREAD” e “CREAD2” são ensaios clínicos fase III, que tinham como objetivo avaliar a segurança e eficácia de crenezumab. Nestes estudos administraram-se doses de cerca de quatro vezes superiores, relativamente aos feitos anteriormente.

Os 1500 participantes com DA prodrómica ou leve recebiam 60mg/kg de crenezumab a cada 4 semanas ou placebo.

Estes estudos foram descontinuados após a pré-análise de resultados provisória ter revelado que era improvável que os ensaios viessem a alcançar o seu objetivo primário que era a alteração do parâmetro CDR-SB, em relação ao valor basal. (49)

Está a decorrer, ainda, um estudo com participantes portadores da mutação autossómica dominante PSEN1 E280A e que se encontram na fase pré-clínica da DA. O término está previsto para o final do ano de 2022. (48)

### **Ponezumab**

O ponezumab (PF-04360365) é um anticorpo monoclonal dirigido ao epítopo da porção carboxil do péptido A $\beta$ 1-40. É uma imunoglobulina Ig G2a com substituição de dois aminoácidos para minimizar a atividade do sistema complemento e diminuir a citotoxicidade contra este anticorpo monoclonal.(50,51)

Foi realizado um ensaio clínico fase I para aferir a segurança, tolerância, a farmacodinâmica e farmacocinética de uma infusão intravenosa de 2 horas de 0.1, 0.3, 1.3 e 10mg/kg de ponezumab.

Os 54 participantes deste estudo tinham DA leve a moderada e recebiam uma dose de ponezumab de 0.1 a 10mg/kg ou placebo. Foram seguidos durante 1 ano.

Relativamente à segurança e tolerância do ponezumab não foram descritos fenómenos de edema cerebral, macro ou microhemorragias, meningoencefalite ou anafilaxia.

Os efeitos adversos mais frequentes são: infeções respiratórias altas (em 6 participantes que receberam ponezumab e 4 que receberam placebo), cefaleias (em 4 que receberam o anticorpo e 5 que receberam placebo) e lombalgias (em 5 com ponezumab e 1 com placebo).

Este anticorpo foi considerado seguro e bem tolerado pela baixa incidência de efeitos adversos verificados. Este fenómeno que presumivelmente pode dever-se ao facto de neste ensaio apenas ter sido administrada uma dose do anticorpo ou ao perfil farmacocinético do anticorpo. Relembre-se que este não se liga ao péptido A $\beta$  na forma de placa amilóide, o que poderá atenuar o perfil de respostas imunes.

Quanto à sua eficácia celular verificou-se um aumento de A $\beta$  tanto no plasma como no LCR.(50)

Após este ensaio clínico realizou-se um outro, de fase I, que tinha como objetivo avaliar a segurança, farmacocinética e farmacodinâmica de uma infusão intravenosa de 10 minutos de ponezumab, de dose 1mg/kg, 3mg/kg, 5mg/kg ou 10mg/kg.

Os participantes selecionados tinham DA leve a moderada e foram seguidos durante 6 meses após a infusão deste anticorpo monoclonal.

No que diz respeito aos efeitos adversos o ponezumab foi considerado seguro e bem tolerado não tendo havido qualquer descrição de mortes ou desistências do estudo. Os efeitos adversos reportados foram leves e os de gravidade moderada ou severa não foram relacionados com o tratamento.

Quanto à farmacodinâmica e farmacocinética foi observada uma relação dose proporcional com a exposição. Além disso, o perfil plasmático deste anticorpo foi semelhante ao observado no estudo de ponezumab infundido durante 2 horas. (51)

De modo a caracterizar a segurança, tolerância, farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia e imunogenicidade de múltiplas doses intravenosas de ponezumab foi realizado um estudo fase II, duplo-cego, placebo-controlado e randomizado.

Os participantes sofriam de DA leve a moderada e o estudo dividiu-se em duas partes.

A parte A consistia na randomização de 77 participantes para receberem 0,1, 0,5, e 1mg/kg de ponezumab ou placebo.

A parte B contava com a participação e randomização de 63 pacientes que recebiam 3 ou 8.5 mg/kg de ponezumab ou placebo.

A administração do tratamento consistia em 10 infusões com a duração de 2 horas a cada 60 dias, durante 18 meses seguindo-se um período de seguimento de 6 meses, totalizando-se, assim, a duração do estudo de 24 meses.

Relativamente à segurança este anticorpo foi considerado bem tolerado e seguro e os efeitos adversos mais comuns foram:

- quedas (16,7% ponezumab e 21,4% placebo);
- cefaleias (13,8% ponezumab e 21,4% placebo);
- microhemorragia cerebral (13,8% ponezumab e 19,6% placebo).

O efeito adverso considerado mais comum relacionado com o tratamento foi ARIA-H (8,7% ponezumab e 16,1% placebo). Não se verificaram evidências de macrohemorragia ou meningoencefalite entre os participantes.

Verificou-se que as concentrações de ponezumab no plasma aumentavam paralelamente ao incremento da dose, mas a penetração no sistema nervoso central e no

LCR era baixa. Deste modo, os biomarcadores do LCR permaneceram imutáveis. Simultaneamente, não houve efeito cognitivo, funcional ou alteração do volume cerebral. (52)

Com o objetivo de avaliar o efeito de múltiplas doses de ponezumab na quantidade de amilóide cerebral e na função cognitiva de pacientes com DA leve a moderada, foi realizado outro estudo de fase II, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado.

Neste estudo, os participantes foram divididos em dois grupos, o grupo Q e o grupo M.

O grupo Q recebia uma dose de 10mg/kg de ponezumab trimestralmente ou placebo.

O grupo M recebia uma dose de 10mg/kg e adicionalmente 7,5mg/kg de ponezumab mensalmente ou placebo.

Relativamente à segurança e tolerância este anticorpo foi considerado seguro e bem tolerado.

Nos pacientes incluídos no estudo, verificou-se um aumento de concentração de ponezumab no plasma que se relacionava com o incremento de dose, em contraste com uma baixa penetração no LCR.

Foi realizada PET com o composto de Pittsburgh inicialmente e após 13 meses para avaliar a carga de amilóide.

Para avaliar a cognição foram usadas as seguintes ferramentas: ADAS-Cog (no começo do estudo, 3, 6, 9, 13 e 18 meses após), MMSE (inicialmente e 13 meses depois), Disability Assessment for Dementia (DAD) (ao mês 6, 13 e 18). Esta avaliação veio a demonstrar uma pior pontuação nas vertentes cognitivas e funcionais.

Os exames de imagem não demonstraram qualquer alteração da carga amilóide.

Em conclusão, e, apesar dos dados favoráveis e esperançosos dos estudos de fase I, o desenvolvimento de ponezumab foi descontinuado pela falta de evidência (demonstrada por dois estudos de fase II) que pudesse comprovar a eficácia deste anticorpo em indivíduos com DA. (50–53)

## **Lecanemab**

O lecanemab (BAN2401), de Eisai laboratórios, é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 amino-terminal cujos alvos são as protofibrilas solúveis de A $\beta$  e, com menor afinidade, as placas amilóides. Pensa-se que o seu mecanismo de ação envolva um aumento da *clearance* de A $\beta$  ou neutralização dos seus efeitos tóxicos nos neurónios. (37,54,55)

O primeiro ensaio clínico em que este anticorpo monoclonal foi testado teve como objetivo aferir a sua segurança e tolerância em pacientes com DA leve a moderada. Este estudo foi subdividido em duas partes.

Numa das partes (SAD - single ascending dose) foi administrada uma dose única ascendente (0.1, 0.3, 1, 3, 10 e 15mg/kg) de lecanemab ou placebo.

Na outra parte (MAD - multiple ascending dose), foram administradas doses múltiplas ascendentes (0.3, 1 e 3 mg/kg) de lecanemab. Consecutivamente, a cada 4 semanas, até perfazer 4 doses e posteriormente uma dose de 10mg/kg, bi-semanal, com o número total de 7 doses ou placebo.

Foram realizados exames de imagem 3 semanas após a primeira dose para avaliar a existência de ARIA-E e/ou ARIA-H.

Os efeitos adversos mais frequentes para SAD foram:

- tonturas (8,3% recebiam lecanemab e 8,3% placebo);
- fadiga (5,6% recebiam lecanemab e 8,3% placebo);
- sinusite (5,6% lecanemab e 0% placebo);

Relativamente aos efeitos adversos de MAD os mais frequentes foram:

- infecção respiratória alta (16,7% que recebeu lecanemab e 12,5% placebo);
- cefaleias (12,5% receberam lecanemab e 25% placebo);
- hipotensão ortostática (12,5% receberam lecanemab e 0% placebo).

Em síntese, verificaram-se 3 casos de ARIA-H em 60 participantes que receberam BAN2401 (5%) comparativamente a 2 participantes de 20 (10%) do grupo placebo.

Constatou-se haver penetração de BAN2401 na barreira hematoencefálica e este anticorpo era mensurável no LCR. No entanto, não houve alterações significativas nos níveis de t-tau, p-tau ou A $\beta$ 1-42.

Devido à ausência de um meio disponível para determinar protofibrilas no LCR, não foi possível aferir se o alvo primário deste anticorpo monoclonal foi atingido.

Na generalidade, neste estudo, o anticorpo foi considerado como seguro e bem tolerado. (54,55)

Posteriormente realizou-se um estudo de fase IIb com o intuito de avaliar a eficácia, segurança e tolerância de lecanemab. Neste ensaio clínico randomizado, multicêntrico, placebo-controlado, duplo-cego, participaram 856 sujeitos com défice cognitivo ligeiro devido a DA ou com demência ligeira por DA. Adicionalmente, os participantes realizaram PET e análise ao LCR para confirmar a presença de amilóide no início do ensaio clínico.

Os participantes foram randomizados em 1 de 6 grupos possíveis, poderiam receber:

- 2,5mg/kg de lecanemab duas vezes por semana;
- 5mg/kg mensalmente de lecanemab;
- 5mg/kg de lecanemab duas vezes por semana;

- 10mg/kg mensalmente de lecanemab;
- 10mg/kg duas vezes por semana de lecanemab;
- Placebo.

Todos os participantes receberam 2 infusões por semana que poderiam ser constituídas pelo anticorpo monoclonal ou por placebo de modo a manter a característica “duplo-cego” deste ensaio clínico.

Este ensaio clínico seguiu um modelo Bayesiano adaptado e a randomização foi ponderada para a dose mais eficaz.

Foi usada uma ferramenta denominada “Alzheimer’s Disease Composite Score” (ADCOMS) que consiste numa composição de vários elementos de escalas usadas na DA para avaliar da forma mais sensível possível a progressão da DA.

Os participantes também foram avaliados, no início do estudo e após 18 meses, segundo: Clinical Dementia Rating-Sum-of-Boxes (CDR-SB), Alzheimer Disease Assessment Scale Cognitive Subscale (ADAS-Cog14), avaliação de biomarcadores de LCR e análise de volume hipocampal usando RM volumétrica.

Todos os participantes que evidenciaram ARIA-E interromperam o estudo, independentemente da existência de sintomas ou severidade das anomalias.

Relativamente à segurança deste anticorpo monoclonal, os efeitos adversos mais comuns que necessitaram de tratamento incluíram:

- reações à infusão em:
  - 3,3% no grupo placebo;
  - 5,8% no grupo que recebeu 2,5mg/kg de lecanemab bi-semanal;
  - 7,8% no grupo que recebeu 5mg/kg lecanemab mensalmente;
  - 12% no grupo que recebeu 5mg/kg de lecanemab bi-semanal;
  - 22,9% no grupo que recebeu 10mg/kg mensalmente;
  - 19,9% se receberam lecanemab 10mg/kg bi-semanal;
- ARIA-E em:
  - 0,8% no grupo placebo;
  - 1,9% no grupo que recebeu 2,5mg/kg de lecanemab bi-semanal;
  - 2,0% no grupo que recebeu 5mg/kg lecanemab mensalmente;
  - 3,3% no grupo que recebeu 5mg/kg de lecanemab bi-semanal;
  - 9,9% no grupo que recebeu 10mg/kg mensalmente;
  - 9,9% se receberam lecanemab 10mg/kg bi-semanal;

A frequência de ARIA-H, independentemente da presença de ARIA-E, foi de 5,31% no grupo placebo e de 10,7% no grupo que recebeu lecanemab e não se verificou uma tendência dose-efeito para este efeito adverso.

Globalmente este anticorpo foi considerado seguro e bem tolerado.

Relativamente à eficácia deste anticorpo monoclonal a dose 10mg/kg bi-semanal foi a considerada dose ED90, isto é, grupo tratamento que alcança pelo menos 90% do efeito máximo programado.

O objetivo primário deste estudo requeria que em, pelo menos 80% dos participantes, se verificasse uma redução maior ou igual a 25% do declínio cognitivo comparativamente ao placebo. Para a comprovação dos resultados, tal como foi dito anteriormente, usava-se a ferramenta ADCOMS, passados 12 meses. Esse desígnio não foi atingido, visto que em apenas 64% dos participantes se verificou haver uma redução do declínio cognitivo de, pelo menos, 25%.

Constatou-se haver uma diferença de cerca de 30% nas pontuações de ADCOMS de 79 sujeitos que receberam a substância comparativamente a 160 sujeitos que receberam placebo, aos 18 meses. Resultados semelhantes foram obtidos usando as ferramentas CDR-SB e ADAS-Cog.

Analisando as imagens obtidas por PET- usando florbetapir- 81% dos sujeitos tratados com lecanemab fez a conversão de imagens amilóide – positivas para amilóide – negativas comparativamente ao grupo placebo.

Com base nos resultados do ensaio fase IIb supracitado a US Food and Drug Administration (FDA) decidiu conferir ao lecanemab a designação de “breakthrough therapy” e aprovação “Fast track” para o seu desenvolvimento, isto é, a facilitação do desenvolvimento deste anticorpo experimental e a sua revisão acelerada. (49,50,56)

Entretanto foi iniciado em março de 2021, um estudo fase III com o objetivo de confirmar a segurança, tolerância e eficácia a longo prazo de pacientes com DA precoce sintomática. Este estudo denomina-se “CLARITY” e inclui 1795 participantes com DA inicial.

Este ensaio usará a ferramenta CDR-SB após 18 meses do início do estudo bem como na avaliação inicial. Também será avaliada a manutenção dos resultados clínicos obtidos passados 18 meses. Prevê-se que o final deste estudo ocorra em setembro de 2022. (57,58)

Concomitantemente, está a decorrer a fase de recrutamento para a realização de outro estudo fase III, o estudo “AHEAD 3-45”, com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia de lecanemab em sujeitos com DA pré-clínica e níveis de amilóide elevados ou intermédios.

Estima-se que este estudo esteja terminado em outubro de 2027. (59)

## **Donanemab**

O donanemab (LY3002813) é uma imunoglobulina IgG1 cujo alvo é o epítipo piroglutamato na porção amino-terminal do péptido A $\beta$ , característico das placas amilóides presentes no cérebro.

De facto, este anticorpo monoclonal foi desenvolvido com o objetivo de remover placas amilóides no tecido cerebral através de um processo fagocítico mediado por células microgliais.

Verificou-se eficácia do equivalente deste anticorpo para roedores na diminuição de placas amilóides com uma relação dose-dependente e com baixa probabilidade de causar fenómenos microhemorrágicos.(60–62)

Foi desenvolvido um ensaio clínico fase Ia com o objetivo de analisar a segurança, tolerância e farmacocinética de donanemab em sujeitos amilóide-positivos com défice cognitivo ligeiro ou DA leve ou moderada.

Os sujeitos com DA iniciaram o estudo no grupo SAD (single ascending dose) e foram divididos em 5 grupos distintos:

- grupo 1 – recebiam 0,1 mg/kg de donanemab intravenoso;
- grupo 2 – 0,3 mg/kg de donanemab intravenoso;
- grupo 3 – 1 mg/kg de donanemab intravenoso;
- grupo 4 – 3 mg/kg de donanemab intravenoso;
- grupo 5 – 10 mg/kg de donanemab intravenoso;
- ou placebo.

Após a primeira infusão intravenosa os pacientes participaram numa fase follow-up de 12 semanas.

Seguiu-se a fase MAD (multiple ascending dose) que consistiu em 5 grupos que recebiam várias doses de donanemab intravenoso de 0,3 a 10 mg/kg ou placebo, mensalmente até 4 doses. Após esta fase, houve um período de follow-up de 12 semanas.

Paralelamente, criaram-se dois grupos independentes: um deles era constituído por pacientes com DA que receberam uma dose simples de 3mg/kg de donanemab subcutâneo; o outro tinha como participantes sujeitos saudáveis que receberam uma dose de 1mg/kg de donanemab intravenosa. Estes dois estudos foram não-cegos e não continuaram para a fase MAD.

A segurança deste ensaio foi avaliada com recurso a exames de imagem (como a RM), ECG (eletrocardiograma), medição de sinais vitais e realização de análises laboratoriais (como hemograma, urianálise). Foi também realizada PET-usando

florbetapir- no início deste estudo, após a fase MAD e 500 dias após receberem o anticorpo monoclonal.

A cognição foi avaliada por ferramentas tais como: ADAS-Cog, MMSE e FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test with Immediate Recall).

Relativamente à segurança, não foram descritos óbitos, reações adversas graves relacionadas com o tratamento, edema cerebral ou achados laboratoriais, no ECG, no exame físico e neurológico.

Foram reportados 2 casos de ARIA por microhemorragia assintomática num paciente que recebeu 3mg/kg de donanemab intravenoso e outro paciente que recebeu 3mg/kg de donanemab subcutâneo, mas ambos apresentavam esta característica imagiológica na avaliação inicial.

Este anticorpo monoclonal foi considerado globalmente seguro e bem tolerado.

Foi verificada uma semivida de donanemab mais curta do que o esperado, sendo cerca de 4 horas e podendo chegar até 10 horas com a dosagem do anticorpo mais alta (10mg/kg). Quanto à farmacocinética do anticorpo no grupo de voluntários saudáveis, os valores de semivida foram sobreponíveis aos verificados nos sujeitos com DA. Deste modo, este achado pode sugerir que o tempo de semivida não estará dependente da ligação com o antigénio.

Cerca de 90% dos participantes desenvolveram anticorpo anti-fármaco três meses após uma dose única de donanemab.

Relativamente à eficácia desta imunoglobulina verificou-se uma diminuição de 40-50% da carga de depósitos de amilóide, sendo esta diminuição mais significativa na dose de 10mg/kg.

No que concerne a avaliação cognitiva, não foi verificada qualquer alteração nos grupos que receberam donanemab comparativamente ao grupo placebo. (60,61)

Com o intuito de determinar os efeitos de diferentes doses e regimes na segurança, eficácia e imunogenicidade, foi realizado um estudo fase Ib paciente e investigador-cegos, placebo-controlado, randomizado nos grupos.

O objetivo primário seria avaliar os efeitos de donanemab na quantidade de amilóide cerebral com recurso a PET usando florbetapir.

O objetivo secundário seria avaliar a segurança, imunogenicidade e efeitos cognitivos após 1 dose intravenosa ou múltiplas doses intravenosas.

Os participantes foram eleitos por evidência de défice cognitivo (em ferramentas tais como: FCSRT, MMSE de pontuação entre 16 e 30, CDR com pontuação 0,5 a 2) e adicionalmente demonstração de imagens amilóide-positivas verificadas na PET usando florbetapir.

Os participantes foram divididos em 6 grupos:

- os grupos 1-3 receberam apenas uma dose ou placebo, assim:
  - grupo 1 recebia 10mg/kg de donanemab intravenoso;
  - grupo 2 recebia 20 mg/kg de donanemab intravenoso;
  - grupo 3 recebia 40mg/kg de donanemab intravenoso.

Os grupos 1 e 2 passaram por um período de follow-up de 72 semanas e o grupo 3 de 24 semanas.

- O grupo 4 deste estudo recebia múltiplas doses de 10mg/kg de donanemab intravenoso ou placebo a cada 2 semanas, durante 24 semanas, seguindo-se um período de 48 semanas de follow-up para avaliar a segurança e potencial *clearance* de amilóide;
- o grupo 5 recebia uma dose de 10mg/kg de donanemab intravenoso;
- o grupo 6 recebia 20mg/kg de donanemab intravenoso, a cada 4 semanas durante 72 semanas com um período de follow-up de 12 semanas.

Foi realizada PET no início do estudo e 12, 24, 36, 48 e 72 semanas após o começo do tratamento.

A avaliação cognitiva foi realizada 24, 48 e 72 semanas após o início do tratamento, com recurso às ferramentas CDR, MMSE, FCSRT, ADAS-Cog, Alzheimer's Disease Cooperative Study-Mild Cognitive Impairment-Activities of Daily Living 24-item questionnaire (ADCS-MCI-ADL-24) e Neuropsychological test battery (NTB).

Relativamente à segurança deste anticorpo, foram reportados 7 efeitos adversos graves experienciados por 6 sujeitos:

- 1 sujeito foi descontinuado do estudo por óbito consequente a um enfarte agudo do miocárdio não relacionado com o tratamento - fazia parte do grupo placebo.
- ARIA-E noutra sujeito com sintomas intermitentes e foi considerado relacionado com o tratamento - recebeu 20 mg/kg de donanemab a cada 4 semanas;
- os restantes 5 efeitos adversos graves foram considerados não relacionados com o tratamento.

Os efeitos adversos mais comuns foram:

- edema cerebral vasogénico em 19,7%;
- microhemorragia cerebral em 13%;
- eventos de siderose superficial em 4,3%.

Quanto aos resultados da PET usando florbetapir foi observada uma diminuição consistente de amilóide cerebral nos grupos que receberam donanemab tanto em dose única como em múltiplas doses. Foi observada uma *clearance* completa de amilóide cerebral em

5 dos 10 sujeitos que receberam 20 mg/kg a cada 4 semanas e estes resultados perduraram passados 18 meses. Globalmente verificou-se uma *clearance* rápida e mantida até 72 semanas.

Não se conseguiu aferir alterações quanto à capacidade cognitiva e funcional destes participantes. (60)

Posteriormente foi conduzido um estudo fase II com o intuito de avaliar a segurança e eficácia de donanemab em pacientes com DA sintomática e evidência de deposição de amilóide e proteína tau na PET usando flortaucipir e florbetapir.

Este ensaio denominado “TRAILBLAZER-AZL” é um estudo randomizado, multicêntrico e duplo-cego. Os participantes apresentavam uma faixa etária compreendida entre os 60 e 85 anos e tinham DA prodrômica com déficit cognitivo ligeiro ou DA ligeira com demência, com pontuações de MMSE entre 20-28 (tendo em conta que se trata de uma escala de 0 a 30 pontos e as pontuações mais altas indicam uma melhor performance cognitiva).

Os participantes foram randomizados numa proporção de 1:1, recebendo donanemab intravenoso, a cada 4 semanas, na dose de 700 mg nas primeiras três doses, subindo a dose para 1400 mg para as restantes tomas, durante 72 semanas.

Os pacientes que recebiam donanemab eram avaliados com recurso a PET às 24 e 52 semanas. Se nestas análises se verificasse um indício de remoção de placas de amilóide a dose seria diminuída para 700 mg, pelo contrário, se não se verificasse evidência de *clearance* de placas de amilóide o anticorpo era trocado por placebo. Se fosse verificada evidência de ARIA-E nas primeiras 3 doses de 700mg, a dose primária permanecia inalterada.

Relativamente aos efeitos adversos, verificou-se ARIA-E em 1 em cada 4 participantes que receberam donanemab, sendo maior neste grupo de tratamento (27,5%) comparativamente ao demonstrado no grupo placebo (0,8%). Dos casos verificados de ARIA-E, 22% apresentaram sintomas e como consequência 2 sujeitos necessitaram de auxílio médico e hospitalização por sintomas de confusão (transversal a ambos) e dificuldade na comunicação (verificada por um dos sujeitos).

A incidência de ARIA-H foi maior no grupo de tratamento do que no grupo placebo e as reações relacionadas com a infusão foram identificadas por 7,6% dos sujeitos que receberam donanemab e por nenhum do grupo placebo.

Globalmente, não foi verificada discrepância de efeitos adversos graves entre o grupo tratamento e o grupo que recebeu placebo.

Para a avaliação da eficácia foram usadas diversas ferramentas como:

- Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS), cuja escala tem como objetivo medir o progresso da DA, varia de 0 a 140 pontos e as pontuações mais baixas refletem maior défice cognitivo e maior dificuldade na execução de AVDs;
- ADAS-Cog13;
- Alzheimer's Disease Cooperative Study- Instrumental Activities of Daily Living Inventory (ADCS-iADL);
- CDR-SB;
- MMSE.

Com a ferramenta iADRS demonstrou-se haver uma redução mais pequena, de 3.20 pontos, no grupo que recebeu donanemab comparativamente ao que recebeu placebo. No entanto, esta redução é consideravelmente discreta tendo em conta que a escala do iADRS varia de 0 a 140. O objetivo primário proposto no estudo era a obtenção de uma diferença de aproximadamente 12 e 6 pontos para placebo e donanemab, respetivamente.

Foi comprovada uma maior diminuição de placas amilóides no grupo tratado com o anticorpo monoclonal comparativamente ao grupo placebo. Lembra-se que não foi possível verificar a correlação de melhoria clínica com esta alteração.(62,63)

Neste momento, encontra-se em fase de recrutamento um ensaio clínico denominado "TRAILBLAZER-EXT". Este estudo de extensão fase II do "TRAILBLAZER-AZL" destina-se a avaliar a segurança e efetividade de donanemab numa escala maior. Estima-se o seu término em janeiro de 2024. (64)

Paralelamente está a ser realizado um estudo fase III denominado "TRAILBLAZER-AZL 2" para avaliar as características deste anticorpo em sujeitos com DA prodrómica. Estima-se que este ensaio esteja terminado em agosto de 2025. (65)

Com base nos resultados do ensaio fase II, "TRAILBLAZER-ALZ", a FDA decidiu conferir ao donanemab a designação de "breakthrough therapy" e aprovação "Fast track" para o seu desenvolvimento, tal como o sucedido com o anticorpo lecanemab. (57,66)

## **Aducanumab**

O aducanumab (BIIB037) é um anticorpo monoclonal IgG1 completamente humano, seletivo para A $\beta$  na sua forma agregada e na morfologia oligomérica solúvel e fibrilar insolúvel.

Foi realizado um estudo fase I com o intuito de avaliar a segurança, tolerância e farmacocinética de aducanumab após a sua administração em dose única e dosagem

ascendente em pacientes com DA leve a moderada. Neste estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado participaram 53 sujeitos (39 receberam aducanumab e 14 receberam placebo) que foram divididos em 7 grupos mediante a dose:

- 0,3 mg/kg;
- 1 mg/kg;
- 3 mg/kg;
- 10 mg/kg;
- 20 mg/kg;
- 30 mg/kg;
- 60 mg/kg;
- Placebo.

Foi realizada a monitorização dos pacientes tendo em conta os seus sinais vitais, exame físico e neurológico, hemograma e análise sumária da urina realizadas dia 3 e 4 e semanas 1, 2, 3, 6, 11 e 24 após a administração de aducanumab. Adicionalmente, foi realizado um ECG na primeira semana e na 24<sup>o</sup> semana.

Verificou-se uma incidência de 54% de efeitos adversos, sendo que 26% deles estavam relacionados com o anticorpo monoclonal. As reações secundárias mais comuns no grupo de tratamento foram: cefaleias, diarreia e infeção respiratória superior.

No que concerne à existência de ARIA-E, esta foi verificada em 3 dos sujeitos que receberam a dose máxima (60mg/kg), tendo havido uma resolução completa do quadro em todos. Com a dose igual ou inferior a 30 mg/kg não se constatou existência de ARIA.

Em suma, foi considerado um anticorpo bem tolerado e seguro.

Quanto ao efeito de aducanumab no plasma não foram encontradas diferenças significativas nas doses de 0,3- 30 mg/kg. No entanto, na dose de 60 mg/kg verificou-se um aumento dos níveis plasmáticos de A $\beta$ 40 e A $\beta$ 42 que presumivelmente se podem dever ao facto dos sujeitos inseridos neste grupo apresentarem níveis basais superiores de A $\beta$  comparativamente aos restantes participantes. De facto, a administração de anticorpos que se liguem a A $\beta$  solúvel levaria a um aumento expectável no A $\beta$  plasmático devido à estabilização dos péptidos em circulação.

Relativamente à função cognitiva, não se constatou uma relação dose-resposta usando a ferramenta ADAS-Cog13 no início do estudo e após a administração de aducanumab. (67)

O estudo “PRIME” foi um ensaio clínico fase Ib randomizado, placebo-controlado, com o objetivo de avaliar a segurança, tolerância e eficácia do anticorpo aducanumab em sujeitos com DA prodrómica ou leve e PET com imagens amiloide-positivas.

Os participantes receberam doses intravenosas de aducanumab de 1, 3, 6 ou 10 mg/kg ou placebo, a cada 4 semanas, durante um ano. Os pacientes realizavam PET usando florbetapir nas semanas 26 e 54.

Relativamente à segurança e tolerância deste anticorpo os efeitos adversos mais comuns foram ARIA, cefaleias, infecções do trato urinário e infecções respiratórias superiores. A incidência de ARIA-E foi 3%, 6%, 37% e 41% nos sujeitos receberam aducanumab na dosagem 1, 3, 6 e 10 mg/kg respetivamente e não foram verificados ARIA-E no grupo placebo.

Verificou-se uma boa penetração deste anticorpo no tecido cerebral e diminuição de A $\beta$  em participantes numa relação dose-dependente. Esta constatação foi acompanhada por uma diminuição do declínio cognitivo avaliada por CDR-SB e MMSE. Não obstante, estes dados necessitam de uma confirmação por outro estudo de maiores dimensões, nomeadamente fase III. (32,68)

Com o objetivo de analisar as características e efeitos de aducanumab, em agosto de 2015, foram iniciados dois estudos fase III, “ENGAGE” e “EMERGE”. Os participantes destes estudos eram doentes que apresentavam défice cognitivo ligeiro ou demência leve devido a DA e evidência de amilóide na PET.

Os dados destes ensaios clínicos foram avaliados com recurso a ferramentas como CDR-SB, ADAS-Cog13 e ADCS-MCI-ADL.

Os pacientes receberam 10mg/kg de aducanumab intravenoso ou placebo em cada mês.

Em março de 2019 ambos os ensaios clínicos foram descontinuados precocemente por futilidade e por baixa probabilidade de conseguirem alcançar eficácia terapêutica significativa. Porém, em outubro de 2019 foi publicada uma análise interina subsequente aos dois estudos que inferia resultados positivos relativos à função cognitiva dos participantes do estudo EMERGE, mas não do estudo ENGAGE. A diferença mais significativa entre estes dois estudos relaciona-se com a duração da exposição à dose máxima de aducanumab, distinguindo-se pela quantidade de pacientes que foram expostos à dose mais alta (mais no EMERGE do que no ENGAGE).

Altas doses de aducanumab no EMERGE induziam resultados benéficos segundo CDR-SB (com benefício de 22% comparativamente ao grupo placebo), MMSE, ADAS-Cog (com benefício de 27% comparativamente ao grupo placebo) e ADCS-MCI-ADL, enquanto doses mais baixas não conseguiam produzir o mesmo efeito.

Em ambos os estudos (EMERGE e ENGAGE) foi possível verificar uma diminuição de amilóide visualizada por PET, indicando que o anticorpo atingiu o seu alvo. Foi possível inferir uma relação dose-resposta entre aducanumab e a diminuição de A $\beta$  cerebral.

Relativamente a efeitos secundários, observou-se uma incidência de cerca de 35% de ARIA-E (42% em portadores de APOE- $\epsilon$ 4), 18% de ARIA-H e 20% de cefaleias com a administração de aducanumab. (54,68–70)

O aducanumab foi aprovado pela FDA, como terapêutica para DA, a 7 de junho de 2021 com recurso a “accelerated approval pathway” com base nos resultados obtidos nos 2 estudos fase III (EMERGE e ENGAGE) que foram descontinuados precocemente. No entanto, a esta aprovação está vinculada a realização de um novo ensaio clínico para verificar o benefício desta terapêutica. Presume-se iniciar em maio de 2022 este ensaio clínico fase IV, contando com cerca de 1500 doentes com DA ligeira a moderada. Usará, para avaliação cognitiva, o CDR-SB, o ADCS-ADL-MCI, iADRS, MMSE e NPI. Para análise celular e molecular realizar-se-á PET.(71)

Na tabela 2, estão resumidas as características relativas à imunização passiva.

Tabela 2 - Resumo das características da imunização passiva

Anticorpo monoclonal	Ensaio	Efeito celular/molecular	Efeito clínico	Efeitos secundários	Uso
<b>Bapineuzumab (IgG1 humanizada amino-terminal)</b> (33)	Fase III (06/2012) n=13331; - 0,5 mg, 1mg bapineuzumab <i>versus</i> placebo, a cada 13 semanas; - Total de 6 doses; - Duração: 71 semanas;	- PET- PIB – sem alteração da quantidade de amilóide; - LCR- diminuição fosfo-tau no grupo bapineuzumab <i>versus</i> grupo placebo; - RM volumétrica sem alterações;	- ADAS-Cog 11, CDR-SB, MMSE e DAD sem alteração de pontuação entre placebo, bapineuzumab 0,5 e 1,0 mg/kg;	ARIA-E: - Placebo - 0,2%; - Bapineuzumab 0,5mg/kg- 4,2%; - Bapineuzumab 1,0mg/kg- 9,4%	X
<b>Solanezumab (IgG1 humanizada porção medial)</b> (40)	Fase III (02/2017) n=2129; - solanezumab 400mg i.v. <i>versus</i> placebo, a cada 4 semanas; - Duração de 18 meses;	- PET-flobetapir- sem alteração da quantidade de amilóide;	ADAS-Cog 14: - Variação de 6,65 solanezumab e 7,44 no placebo;  MMSE: - Variação de 3,17 solanezumab e 3,66 placebo;	- Solanezumab -84,5%; - Placebo -83,4%;	X
<b>Gantenerumab (IgG1 humana amino-terminal e medial)</b> (72)	Fase III (09/2022) n=797 - gantenerumab 105 mg, 225 mg ou placebo s.c. a cada 4 semanas; - Duração: 2 anos;	LCR: A $\beta$ 42, pg/ml, -Placebo: 487,8 -Gantenerumab 105 mg: 475,3 -Gantenerumab 225 mg: 515,8	ADAS-Cog 13: sem alterações entre grupo gantenerumab e placebo;  MMSE: mesma pontuação em todos os grupos;	ARIA-E: -Placebo - 0,8%; - Gantenerumab 105mg/kg - 6,6%; - Gantenerumab 225mg/kg - 13,5%  ARIA-H: -Placebo 13,2% -Gantenerumab 105mg/kg - 22,9%;	X

				- Gantenerumab 225mg/kg- 16,2%	
<b>Crenezumab (IgG4 humanizada porção medial)(47)</b>	Fase II (02/2014) n=431 - crenezumab 300 mg s.c. a cada 2 semanas ou placebo; crenezumab i.v. 15 mg/kg a cada 4 semanas ou placebo; -Duração: 68 semanas;	LCR: Aβ42, pg/ml, - Variação entre 300mg s.c. e placebo (-120,16) pg/ml - Variação entre 15mg/kg i.v. e placebo (-170,50) pg/ml	ADAS-Cog 12: - Diminuição de 16,8-53 % em pacientes que receberam crenezumab 15 mg/kg;	ARIA-H:  - Crenezumab 10,3%; - Placebo: 14,6%;	x
<b>Ponezumab (IgG2a humanizada carboxil-terminal) (53)</b>	Fase II (06/2011) n=36 -ponezumab 10mg/kg trimestral ou placebo; -ponezumab uma dose de 10 mg/kg + 7,5 mg/kg mensalmente ou placebo. - Duração: 1 ano;	- Aumento dose-dependente da concentração de ponezumab no plasma com baixa penetração no LCR (LCR/plasma <1,0%) - Aβ42 no plasma não quantificável em 13/24 pacientes.  - PET- PIB: sem diferenças da quantidade de amilóide;	- Capacidades cognitivas e funcionais deterioradas em ambos os grupos.	- Hipertensão em 33,3% dos pacientes que receberam 10 mg/kg + 7,5 mg/kg;	x
<b>Lecanemab (IgG1 humanizada amino-terminal) (56)</b>	Fase IIb (06/2021) n=856 - lecanemab 2,5mg/kg bi-semanal; 5mg/kg mensal; 5mg/kg bi-mensal; 10mg/kg mensal; 10mg/kg bi-semanal; ou placebo; - Duração: 18 meses;	- 81% dos pacientes tratados com lecanemab com conversão de imagens amilóide- positivas para imagens amilóide-negativas;	- Diferença de 30% na pontuação de ADCOMS de 79 pacientes que receberam lecanemab versus 160 pacientes que receberam placebo (passados 18 meses)	ARIA-E:  - Placebo 0,8%; - Lecanemab 2,5mg/kg bi-semanal - 1,9 %; - Lecanemab 5,0mg/kg mensal- 2,0%; - Lecanemab 5mg/kg bi-semanal- 3,3%; - Lecanemab 10mg/kg mensal - 9,9%;	x

				<p>- Lecanemab 10mg/kg bi-semanal-9,9%;</p> <p>ARIA-H (independentemente ARIA-E):</p> <p>- Placebo - 5,31%;</p> <p>- Lecanemab - 10,7%;</p>	
<p><b>Donanemab (IgG1 humanizada amino-terminal)</b> (62)</p>	<p>Fase II (09/2021) n= 272 - 700mg a cada 4 semanas (3 doses) + 1400mg a cada 4 semanas; -Duração: 72 semanas;</p>	<p>PET- florbetapir negativa grupo donanemab: - Às 24 semanas é de 40%; - Às 76 semanas é de 67,8%;</p>	<p>- Diferença de iADRS no grupo donanemab <i>versus</i> grupo placebo é de 3.20 pontos; - Diferença de -0.36 CDR-SB; - Diferença de -1,86 no ADAS- Cog13;</p>	<p>ARIA-E: - Donanemab -27,5 - Placebo - 0,8%;</p> <p>ARIA-H: - Donanemab -30,5% - Placebo - 7,2%;</p>	x
<p><b>Aducanumab (IgG1 humana amino-terminal)</b> (73)</p>	<p>Fase III: ENGAGE e EMERGE (08/2019) n= 3285; - Aducanumab baixa dose (3-6mg/kg) ou aducanumab em alta dose (10mg/kg); ou placebo; -Duração: 18 meses;</p>	<p>- PET- flobetapir: redução substância amilóide - 80%;</p>	<p>- ADAS-Cog (benefício <i>versus</i> placebo) - 27% - CDR- SB (benefício <i>versus</i> placebo) - 22%</p>	<p>ARIA-E 35% ARIA-H 18% Cefaleias 20%</p>	x



## 5-Conclusões finais

A doença de Alzheimer é uma patologia cada vez mais prevalente e intimamente relacionada com o aumento da esperança média de vida. Demonstradamente a idade avançada é um fator de risco importante para o seu aparecimento. O sintoma principal é alteração da memória, que é desproporcional à faixa etária do doente e ao seu nível de escolaridade.

Ao longo dos anos foram propostas diversas teorias com o objetivo de explicar a fisiopatologia desta doença. A principal é denominada por hipótese amilóide. Esta teoria defende que a DA tem como mecanismo subjacente a deposição de amilóide no tecido cerebral e subsequentemente o surgimento de alterações neurotóxicas. Tendo como base este pressuposto, foram desenvolvidas diversas terapias com o intuito de diminuir a carga de amilóide no tecido cerebral e que conduzissem a uma diminuição do declínio cognitivo.

Após a realização de diversos estudos pré-clínicos surgiu a primeira vacina contra amilóide cerebral, a AN1792, que demonstrou ter um perfil de efeitos adversos marcadamente graves com uma incidência de meningoencefalite asséptica de 6% entre os sujeitos que receberam esta vacina e, adicionalmente, sem demonstração de melhoria da função cognitiva. Depois do desenvolvimento desta vacina muitas outras surgiram tentando colmatar o seu importante potencial imunogénico e aprimorar o potencial de eficácia, no entanto, até ao momento, sem sucesso.

Como a imunização ativa trazia uma carga elevada de efeitos adversos graves, a comunidade científica tentou, alternativamente, através de imunoterapia passiva e anticorpos monoclonais, aumentar a *clearance* de amilóide no tecido cerebral.

O bapineuzumab foi o primeiro anticorpo monoclonal a ser testado em humanos com o intuito de diminuir a quantidade de substância amilóide no tecido cerebral. Este anticorpo revelou potencial na diminuição de amilóide, no entanto, não se verificou uma melhoria cognitiva ou funcional nos sujeitos a quem foi administrado. Concomitantemente, demonstrou uma taxa de ARIA-E dose-dependente e com maior incidência em portadores da mutação APOE- $\epsilon$ 4.

O solanezumab é um anticorpo com afinidade pela porção medial de A $\beta$ , característica que pode explicar o perfil de baixa incidência de efeitos adversos. No entanto, não mostrou melhoria da função cognitiva ou da sobrevivência. O potencial deste fármaco em sujeitos em risco de desenvolver DA ainda está a ser estudado em maior pormenor.

O gantenerumab foi o primeiro anticorpo monoclonal completamente humano a ser testado. Demonstrou uma diminuição de amilóide verificada em imagens de PET-PIB.

Apresenta um perfil de efeitos adversos relevante e está a ser testado em dois estudos fase III com vista a comprovar a sua eficácia clínica.

O crenezumab é um anticorpo com um perfil de segurança favorável e bem tolerado, com afinidade pela porção medial de A $\beta$ . No entanto, não demonstra eficácia clínica, razão pela qual foi descontinuada a sua investigação.

O ponezumab, tal como crenezumab, apresenta um bom perfil de segurança e tolerância, mas, com afinidade para a porção carboxil-terminal de A $\beta$ . A investigação deste anticorpo, à semelhança do verificado com crenezumab, foi descontinuada por falta de evidências que comprovem a sua eficácia.

O lecanemab, com afinidade pela porção amino-terminal de A $\beta$ , demonstrou eficácia para *clearance* de amilóide no tecido cerebral e potencial para êxito clínico, razão pela qual, lhe foi conferida designação de “breakthrough therapy” e foi expedido o início de 2 estudos fase III.

O donanemab é um anticorpo com afinidade amino-terminal considerado bem tolerado e globalmente seguro. A este anticorpo, à semelhança de lecanemab, foi conferida a designação de “breakthrough therapy” e os seus efeitos, em doentes com DA prodrómica, continuam a ser estudados.

O aducanumab é um anticorpo monoclonal com afinidade pela porção amino-terminal de A $\beta$  que demonstrou potencial para diminuição do declínio cognitivo, ainda a ser confirmado em estudos de maiores dimensões. Em contrapartida, demonstra uma incidência de ARIA-E de cerca de 35% para sujeitos sem mutação APOE $\epsilon$ 4 e de 42% em portadores de mutação APOE $\epsilon$ 4. Este anticorpo foi recentemente aprovado pela FDA como terapêutica para DA com recurso a aprovação acelerada. No entanto, esta aprovação está vinculada à realização de um ensaio clínico que comprove o efeito benéfico deste anticorpo. Este ensaio clínico, fase IV, tem início agendado para maio de 2022 e conta com cerca de 1500 doentes com DA ligeira a moderada.

No que concerne aos anticorpos monoclonais, mais especificamente donanemab, lecanemab e aducanumab, demonstram potencial para diminuição da *clearance* de amilóide e possibilidade de melhoria clínica. Porém, ainda não existem ensaios clínicos a longo prazo que confirmem esse benefício. Deste modo, é imperativo considerar etiologias alternativas e concomitantes para o desenvolvimento da DA, visto não parecer haver uma relação linear entre a diminuição de amilóide no tecido cerebral e a diminuição do declínio cognitivo.

A imunoterapia passiva demonstra um menor potencial imunogénico quando comparada à imunização ativa, contudo, não é isenta de diversas limitações. Entre elas, um perfil preponderante de efeitos adversos que deve ser tido em conta. De facto, os pacientes com DA apresentam, na sua maioria, idade avançada ao diagnóstico e comorbilidades

associadas, pelo que, é importante que qualquer tipo de terapia que vise diminuir o declínio cognitivo, não interfira significativamente com outras patologias concomitantes.

É relevante compreender em que estágio da DA e a que pacientes é que os anticorpos monoclonais devem ser administrados para o seu benefício ser maximizado.

Partindo do pressuposto que as primeiras alterações histopatológicas se iniciam décadas antes do aparecimento de sintomas é importante compreender como proceder ao rastreio de DA e em que pacientes é justificável este ser realizado. Concomitantemente, se a demonstração destas alterações histopatológicas é feita com recurso a métodos invasivos e dispendiosos, como análise do LCR e PET usando substâncias que demonstram a presença de amilóide no tecido cerebral, em que circunstâncias e com que periodicidade é que essas avaliações deveriam ser feitas?

Nesta perspetiva, devem ser aprofundados os temas supracitados de forma a proceder com precaução antes do uso rotineiro destes anticorpos na prática clínica.

Em conclusão, e revendo os fatores de risco já enunciados, a prevenção desta patologia parece ser um caminho importante a explorar. Destaco a estimulação cognitiva durante toda a vida adulta, a prática de estilos de vida saudáveis com recurso a exercício físico regular e alimentação equilibrada, para de uma forma mais eficaz controlar os fatores de risco associados à DA.



## 6-Referências Bibliográficas:

1. Kasper D, Fauci A, Hauser S. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. The McGraw-Hill Companies, editor. New York ; 2018.
2. Jankovic Joseph, Mazziotta John C., Pomeroy Scott L., Newuman J. Nancy. Bradley's Neurology in Clinical Practice. 8th ed. Elviesier; 2021.
3. Alzheimer Europe. Estimating the prevalence of dementia in Europe.
4. Gelber RP, Launer LJ, White LR. The Honolulu-Asia Aging Study: Epidemiologic and Neuropathologic Research on Cognitive Impairment.
5. Robinson M, Lee BY, Hane FT. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. Vol. 57, Journal of Alzheimer's disease : JAD. 2017. p. 317–30.
6. Silva MVF, Loures CDMG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho MDG. Alzheimer's disease: Risk factors and potentially protective measures. Journal of Biomedical Science. 2019 May 9;26(1).
7. Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Vol. 7, Alzheimer's and Dementia. Elsevier Inc.; 2011. p. 532–9.
8. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's and Dementia. 2011;7(3):263–9.
9. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & Dementia [Internet]. 2020 Mar 10;16(3):391–460. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12068>
10. Chen GF, Xu TH, Yan Y, Zhou YR, Jiang Y, Melcher K, et al. Amyloid beta: Structure, biology and structure-based therapeutic development. Vol. 38, Acta Pharmacologica Sinica. Nature Publishing Group; 2017. p. 1205–35.
11. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. Vol. 25, Molecules (Basel, Switzerland). NLM (Medline); 2020.
12. Vardy ERLC, Catto AJ, Hooper NM. Proteolytic mechanisms in amyloid- $\beta$  metabolism: Therapeutic implications for Alzheimer's disease. Vol. 11, Trends in Molecular Medicine. 2005. p. 464–72.

13. Olson LF, Troty CL, Schaffer WM, Harrison RG, Biswas DJ, Rapp PE, et al. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. Vol. 33, *Proc Natl Acad Sci USA*. Manchester university Press 20 GoldberBec; 1986.
14. van Dyck CH. Anti-Amyloid- $\beta$  Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. Vol. 83, *Biological Psychiatry*. Elsevier USA; 2018. p. 311–9.
15. Barage SH, Sonawane KD. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. Vol. 52, *Neuropeptides*. Churchill Livingstone; 2015. p. 1–18.
16. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2010 Jan 28;362(4):329–44. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra0909142>
17. de Falco A, Cukierman DS, Hauser-Davis RA, Rey NA. Doença de Alzheimer: Hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. Vol. 39, *Química Nova*. Sociedade Brasileira de Química; 2016. p. 63–80.
18. Delanogare E, Flores D, Marin De Souza R, de Souza L, Luiz E, Moreira G. Hipótese amiloide e o tratamento da doença de Alzheimer: revisão dos estudos clínicos realizados. 2019.
19. Panza F, Frisardi V, Solfrizzi V, Imbimbo BP, Logroscino G, Santamato A, et al. Immunotherapy for Alzheimer's disease: From anti- $\beta$ -amyloid to tau-based immunization strategies. Vol. 4, *Immunotherapy*. 2012. p. 213–38.
20. Pasquier F, Sadowsky C, Holstein A, Leterme GLP, Peng Y, Jackson N, et al. Two phase 2 multiple ascending-dose studies of vanutide cridificar (ACC-001) and QS-21 adjuvant in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016 Apr 12;51(4):1131–43.
21. Solomon B, Koppel R, Hanan E, Katzav T. Monoclonal antibodies inhibit in vitro fibrillar aggregation of the Alzheimer 83-amyloid peptide. Vol. 93, *Israel Commnutinicatedl by Ephraim Katchalski-Katzii*. 1996.
22. Bard F, Cannon C, Barbour R, Burke RL, Games D, Grajeda H, et al. Peripherally administered antibodies against amyloid  $\beta$ -peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nature Medicine*. 2000 Aug;6(8):916–9.
23. Pride M, Seubert P, Grundman M, Hagen M, Eldridge J, Black RS. Progress in the active immunotherapeutic approach to Alzheimer's disease: Clinical investigations into AN1792-associated meningoencephalitis. In: *Neurodegenerative Diseases*. S. Karger AG; 2008. p. 194–6.

24. Orgogozo JM, Gilman ; S, Dartigues JF, Laurent ; B, Puel ; M, Kirby ; L C, et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after A42 immunization. 2003.
25. Gilman S, Koller ; M, Black ; R S, Jenkins ; L, Griffith ; S G, Fox C, et al. Clinical effects of A immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial [Internet]. 2005. Available from: [www.neurology.org](http://www.neurology.org)
26. Hull M, Sadowsky C, Arai H, Leterme GLP, Holstein A, Booth K, et al. Long-Term Extensions of Randomized Vaccination Trials of ACC-001 and QS-21 in Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*. 2017 Feb 23;14(7).
27. Vandenberghe R, Riviere ME, Caputo A, Sovago J, Maguire RP, Farlow M, et al. Active A $\beta$  immunotherapy CAD106 in Alzheimer's disease: A phase 2b study. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*. 2017 Jan 1;3(1):10–22.
28. Winblad B, Andreasen N, Minthon L, Floesser A, Imbert G, Dumortier T, et al. Safety, tolerability, and antibody response of active A $\beta$  immunotherapy with CAD106 in patients with Alzheimer's disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, first-in-human study. 2012;11. Available from: [www.thelancet.com/neurology](http://www.thelancet.com/neurology)
29. Mandler M, Santic R, Gruber P, Cinar Y, Pichler D, Funke SA, et al. Tailoring the antibody response to aggregated a $\beta$  using novel Alzheimer-vaccines. *PLoS ONE*. 2015 Jan 22;10(1).
30. Schneeberger A, Hendrix S, Mandler M, Ellison N, Bürger V, Brunner M, et al. Results from a Phase II Study to Assess the Clinical and Immunological Activity of AFFITOPE® ADO2 in Patients with Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alz Dis*. 2015.
31. Lambracht-Washington D, Rosenberg R. Anti-amyloid-beta to tau-based immunization: developments in immunotherapy for Alzheimer's disease. *ImmunoTargets and Therapy*. 2013 Aug;105.
32. Loureiro JC, Pais M v., Stella F, Radanovic M, Teixeira AL, Forlenza O v., et al. Passive anti-amyloid immunotherapy for Alzheimer's disease. Vol. 33, *Current Opinion in Psychiatry*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 284–91.
33. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al. Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2014 Jan 23;370(4):322–33.
34. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging Brain Amyloid in Alzheimer's Disease with Pittsburgh Compound-B. Vol. 55, *Ann Neurol*. 2004.
35. Samadi H, Sultzer D. Solanezumab for Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2011 Jun;11(6):787–98.

36. Racke MM, Boone LI, Hepburn DL, Parsadainian M, Bryan MT, Ness DK, et al. Exacerbation of cerebral amyloid angiopathy-associated microhemorrhage in amyloid precursor protein transgenic mice by immunotherapy is dependent on antibody recognition of deposited forms of amyloid  $\beta$ . *Journal of Neuroscience*. 2005 Jan 19;25(3):629–36.
37. Holthoff VA, Ferris S, Ihl R, Robert P, Winblad B, Gauthier S, et al. Treating Alzheimer's disease with monoclonal antibodies: current status and outlook for the future. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2011;3(5).
38. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2014 Jan 23;370(4):311–21.
39. Schwarz AJ, Sundell KL, Charil A, Case MG, Jaeger RK, Scott D, et al. Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy from the EXPEDITION3 trial in mild Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*. 2019 Jan 1;5:328–37.
40. Honig LS, Vellas B, Woodward M, Boada M, Bullock R, Borrie M, et al. Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jan 25;378(4):321–30.
41. Sperling RA, Rentz DM, Johnson KA, Karlawish J, Donohue M, Salmon DP, et al. The A4 study: Stopping AD before symptoms begin? *Science Translational Medicine*. 2014 Mar 19;6(228).
42. Ostrowitzki S, Deptula D, Thurfjell L, Barkhof F, Bohrmann B, Brooks DJ, et al. Mechanism of amyloid removal in patients with Alzheimer disease treated with gantenerumab. *Archives of Neurology*. 2012 Feb;69(2):198–207.
43. Novakovic D, Feligioni M, Scaccianoce S, Caruso A, Piccinin S, Schepisi C, et al. Profile of gantenerumab and its potential in the treatment of Alzheimer's disease. Vol. 7, *Drug Design, Development and Therapy*. 2013. p. 1359–64.
44. Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, Price JC, Tsopelas ND, et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*. 2008 Jun;131(6):1630–45.
45. Klein G, Delmar P, Voyle N, Rehal S, Hofmann C, Abi-Saab D, et al. Gantenerumab reduces amyloid- $\beta$  plaques in patients with prodromal to moderate Alzheimer's disease: A PET substudy interim analysis. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2019 Dec 12;11(1).
46. Klein G, Delmar P, Voyle N, Rehal S, Hofmann C, Abi-Saab D, et al. Gantenerumab reduces amyloid- $\beta$  plaques in patients with prodromal to moderate Alzheimer's

- disease: A PET substudy interim analysis. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2019 Dec 12;11(1).
47. Cummings JL, Cohen S, van Dyck CH, Brody M, Curtis C, Cho W, et al. A phase 2 randomized trial of crenezumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2018;90(21):E1889–97.
  48. Yoshida K, Moein A, Bittner T, Ostrowitzki S, Lin H, Honigberg L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effect of crenezumab on plasma and cerebrospinal fluid beta-amyloid in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2020 Jan 22;12(1).
  49. Hoffmann-La Roche Ltd F. Media Release Roche to discontinue Phase III CREAD 1 and 2 clinical studies of crenezumab in early Alzheimer's disease (AD)-other company programmes in AD continue [Internet]. Available from: [www.roche.com](http://www.roche.com)
  50. Landen JW, Zhao Q, Cohen S, Borrie M, Woodward M, Billing CB, et al. Safety and pharmacology of a single intravenous dose of ponezumab in subjects with mild-to-moderate alzheimer disease: A phase I, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study. *Clinical Neuropharmacology*. 2013 Jan;36(1):14–23.
  51. Burstein AH, Zhao Q, Ross J, Styren S, Landen JW, Ma WW, et al. Safety and pharmacology of ponezumab (PF-04360365) after a single 10-minute intravenous infusion in subjects with mild to moderate alzheimer disease. *Clinical Neuropharmacology*. 2013 Jan;36(1):8–13.
  52. Landen JW, Cohen S, Billing CB, Cronenberger C, Styren S, Burstein AH, et al. Multiple-dose ponezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease: Safety and efficacy. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*. 2017 Sep 1;3(3):339–47.
  53. Landen JW, Andreasen N, Cronenberger CL, Schwartz PF, Börjesson-Hanson A, Östlund H, et al. Ponezumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease: Randomized phase II PET-PIB study. In: *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*. Elsevier Inc; 2017. p. 393–401.
  54. Tolar M, Abushakra S, Hey JA, Porsteinsson A, Sabbagh M. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801 - The first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. Vol. 12, *Alzheimer's Research and Therapy*. BioMed Central Ltd; 2020.
  55. Logovinsky V, Satlin A, Lai R, Swanson C, Kaplow J, Osswald G, et al. Safety and tolerability of BAN2401 - A clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A $\beta$  antibody. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2016 Apr 6;8(1).
  56. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease

- with lecanemab, an anti-A $\beta$  protofibril antibody. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2021 Dec 1;13(1).
57. Brooks M. FDA Fast-Tracks Lecanemab for Alzheimer's Disease [Internet]. *Medscape Medical News*. 2021 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/953659>
  58. Study to Confirm Safety and Efficacy of Lecanemab in Participants With Early Alzheimer's Disease (Clarity AD) [Internet]. [cited 2022 Jan 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03887455>
  59. AHEAD 3-45 Study: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Treatment With Lecanemab in Participants With Preclinical Alzheimer's Disease and Elevated Amyloid and Also in Participants With Early Preclinical Alzheimer's Disease and Intermediate Amyloid [Internet]. [cited 2022 Jan 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04468659?cond=AHEAD+3-45&draw=2&rank=1>
  60. Lowe SL, Duggan Evans C, Shcherbinin S, Cheng YJ, Willis BA, Gueorguieva I, et al. Donanemab (LY3002813) Phase 1b Study in Alzheimer's Disease: Rapid and Sustained Reduction of Brain Amyloid Measured by Florbetapir F18 Imaging. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2021 Sep 1;8(4):414–24.
  61. Lowe SL, Willis BA, Hawdon A, Natanegara F, Chua L, Foster J, et al. Donanemab (LY3002813) dose-escalation study in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2021 Jan;7(1).
  62. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2021 May 6;384(18):1691–704.
  63. A Single- and Multiple-Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single and Multiple Intravenous Doses of LY3002813 in Patients With Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease or Mild to Moderate Alzheimer's Disease [Internet]. [cited 2022 Jan 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02624778>
  64. A Follow-On Study of Donanemab (LY3002813) With Video Assessments in Participants With Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-EXT) [Internet]. [cited 2022 Jan 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04640077>
  65. A Study of Donanemab (LY3002813) in Participants With Early Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 2) [Internet]. [cited 2022 Jan 9]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04437511>
  66. FDA Fast-Tracks Another Anti-Amyloid for Alzheimer's [Internet]. [cited 2021 Dec 16]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/953737>

67. Ferrero J, Williams L, Stella H, Leiternann K, Mikulskis A, O’Gorman J, et al. First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*. 2016 Sep 1;2(3):169–76.
68. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer’s disease. *Nature*. 2016 Aug 31;537(7618):50–6.
69. Knopman DS, Jones DT, Greicius MD. Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: An analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen, December 2019. *Alzheimer’s and Dementia*. 2021 Apr 1;17(4):696–701.
70. Kuller LH, Lopez OL. ENGAGE and EMERGE: Truth and consequences? *Alzheimer’s and Dementia*. 2021 Apr 1;17(4):692–5.
71. Arthur R. Biogen to start screening patients for Aduhelm Phase 4 trial in May [Internet]. [cited 2022 Apr 4]. Available from: <https://www.biopharmareporter.com/Article/2022/04/04/biogen-s-phase-4-aduhelm-trial-set-for-may>
72. Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, Scheltens P, Barkhof F, Nikolcheva T, et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Research and Therapy*. 2017 Dec 8;9(1).
73. Haeberlein SB, von Hehn C, Tian Y, Chalkias S, Muralidharan KK, Chen T, et al. EMERGE and ENGAGE Topline Results: Two Phase 3 Studies to Evaluate Aducanumab in Patients With Early Alzheimer’s Disease. 2020.

