

Novos Tratamentos na Demência de Alzheimer

New Treatments for Alzheimer's Dementia

Liliana Moreno^{1*}, Joana Vítor²

*Autor Correspondente/Corresponding Author:

Liliana Moreno [lilianam.moreno@gmail.com]

Estrada Nacional N°10, N°130, São Luís da Serra, 2900-722 Setúbal, Portugal

ORCID iD: 0000-0001-7639-4278

PALAVRAS-CHAVE: Anticorpos Monoclonais; Doença de Alzheimer/tratamento farmacológico; Ensaios Clínicos Adaptados como Assunto; Fármacos em Investigação

KEYWORDS: Adaptive Clinical Trials as Topic; Alzheimer Disease/tratamento farmacológico; Antibodies, Monoclonal; Drugs, Investigational

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência e representa uma crise de saúde global em crescimento perante o aumento da esperança média de vida.¹ Os critérios de diagnóstico da demência de Alzheimer atuais requerem a presença de um fenótipo frequente de DA (caracterizado por uma síndrome amnésica do tipo hipocámpico, variante de atrofia cortical posterior ou variante logopénica de afasia primária progressiva), associados à presença de biomarcadores positivos no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou em estudos PET (presença de proteína amiloide e/ou tau positivas).²

As *guidelines* internacionais enfatizam a necessidade do tratamento para prevenir, retardar o início e a progressão, melhorar a cognição e reduzir as alterações comportamentais. Atualmente encontram-se em fase de ensaios 143 medicamentos para tratamento da DA.³

Revisamos os ensaios clínicos atuais e os medicamentos em desenvolvimento para o tratamento da DA.

Os fármacos em estudo dividem-se em fármacos modificadores da doença (moleculares e biológicos), *enhancers*

cognitivos e fármacos para o tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos (Fig. 1).³

Dentro dos fármacos modificadores de doença, os anticorpos anti-amiloide têm recentemente despertado particular interesse da comunidade científica pela capacidade de redução da carga cerebral de proteína amiloide. A aprovação do aducanumab (ADUHELM[®]) pela Food and Drug Administration (FDA), nos EUA, gerou inúmeras notícias sobre um potencial tratamento curativo para a doença, contudo este fármaco não foi aprovado pela European Medicines Agency (EMA) que considerou escassas as evidências a comprovar a sua eficácia atualmente. Outros anticorpos anti-amiloide em ensaios de fase III são o donanemab, lecanemab e gantenerumab.

De seguida, descrevemos os resultados dos fármacos anticorpos monoclonais anti-amiloide em ensaios clínicos de fase III (lecanemab e gantenerumab) apresentados na 15^a edição da *Clinical Trials on Alzheimer's Disease Conference* que decorreu em São Francisco de 29 de novembro a 2 de dezembro de 2022.

1. Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental, Centro Hospitalar de Setúbal, Setúbal, Portugal. 2. Serviço de Neurologia, Departamento de Medicina, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal.

Recebido/Received: 2022/12/05 - Aceite/Accepted: 2023/03/09 - Publicado online/Published online: 2023/03/20 - Publicado/Published: 2023/03/31

© Author(s) (or their employer(s)) and Gazeta Médica 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Gazeta Médica 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

FÁRMACOS EM ENSAIOS CLÍNICOS

143 fármacos
172 ensaios

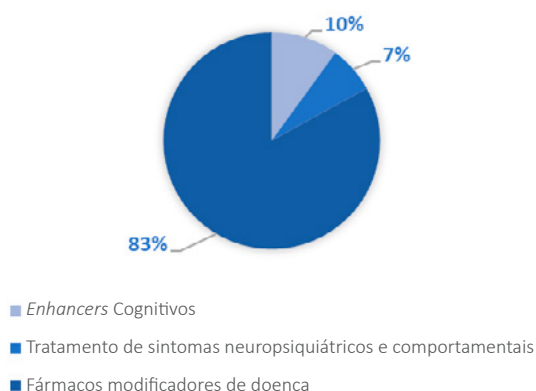


FIGURA 1. Fármacos em estudo para o tratamento da demência de Alzheimer.

Começando pelo lecanemab, estudado durante 18 meses no ensaio CLARITY AD de fase III com doentes com formas iniciais de DA, este anticorpo monoclonal humanizado IgG1 liga-se preferencialmente a agregados protofibrilares solúveis de amiloide. A população estudada foi constituída por doentes com defeito cognitivo ligeiro e formas ligeiras de DA com patologia amiloide confirmada por PET-amiloide ou no LCR. Participaram 1795 doentes neste estudo randomizado duplamente cego comparado contra placebo e, destes, 897 receberam 10 mg/kg IV quinzenais de lecanemab. O *endpoint* primário utilizado foi a escala CDR-SB. A CDR-SB média na *baseline* foi 3,2 para ambos os grupos. A média ajustada da CDR-SB em relação à *baseline* aos 18 meses foi 1,21 com o lecanemab e 1,66 com placebo (diferença, -0,45; 95% intervalo de confiança, -0,67 a -0,23; $p < 0,001$). Salientamos também que ocorreu uma taxa de reações adversas à infusão de 26,4% e anomalias de imagem relacionadas com amiloide (ARIA), nomeadamente edema ou hemorragia cerebrais em 12,6% dos doentes.⁴

Inversamente, o anticorpo gantenerumab, estudado nos ensaios GRADUATE I e II, apresentou uma diminuição do declínio cognitivo no grupo de tratamento, contudo esta redução não foi estatisticamente significativa, pelo que não atingiu os *endpoints* primários pretendidos.

Em conclusão, os recentes resultados dos anticorpos monoclonais anti-amiloide fornecem esperança no tratamento da DA, colocando em evidência a necessidade de um diagnóstico precoce de DA com demonstração de presença de patologia amiloide. Estes resultados alertam também para a necessidade de uma provável abordagem terapêutica combinada, tendo em atenção resultados positivos, mas ainda assim longe de impedirem a progressão da demência de Alzheimer.

DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO/ CONTRIBUTORSHIP STATEMENT

LM e JV: Escrita e revisão do manuscrito

LM and JV: Writing and manuscript review

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

SUPORTE FINANCEIRO: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

CONFLICTS OF INTEREST: The authors have no conflicts of interest to declare.

FINANCIAL SUPPORT: This work has not received any contribution grant or scholarship.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERÊNCIAS

1. Cummings J, Lee G, Nahed P, Kambar ME, Zhong K, Fonseca J, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2022. *Alzheimer Dement.* 2022;8:e12295. doi: 10.1002/trc2.12295.
2. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol.* 2021;20:484-96. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1.
3. Delrieu J, Bateman RJ, Touchon J, Sabbagh M, Cummings J. The Future of AD Clinical Trials with the Advent of Anti-Amyloid Therapies: An CTAD Task Force Report. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9:393-9. doi: 10.14283/jpad.2022.48.
4. Dyck CH, Swanson C, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2023;388:9-21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.