

Eficiência do Lecanemabe no manejo da Doença de Alzheimer: uma revisão integrativa

Victória Souza Marques¹, Cecília Soares de Oliveira¹, Ricardo Vieira Bittencourt¹, Camilla Catarina Braz de Albuquerque Pontes Lopes², Natália Caminha Freire de Albuquerque³, Bruna Lima Farias Batista³, Maria Eduarda Lapa Nogueira Lima³, Julyana Eulália Pereira Pessoa³, Bruno Oliveira Góes³, Rostand Ramos de Lima Cavalcanti Filho³, João Vítor Tomaz Ribeiro⁴, Franciele Rabelo Braga⁴, Leticia Melo Guimarães Pinto⁵, Wilson Moraes Amaral Júnior⁵, Hulfshoff Damasceno Gama⁵, Walter Borges de Almeida⁶, Paulo Brian Fagundes⁶, Maria Ester Gonçalves Ferreira Cavalcanti Manso⁷



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p2022-2031>

Artigo recebido em 18 de Julho e publicado em 08 de Setembro de 2024

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Introdução: O lecanemabe é um anticorpo monoclonal utilizado no tratamento da doença de Alzheimer, agindo especificamente nos oligômeros de beta-amiloide solúveis, com o intuito de facilitar a remoção pelo sistema imunológico, reduzindo a carga de beta-amiloide no cérebro. **Objetivo:** avaliar os impactos do lecanemabe no tratamento da Doença de Alzheimer. **Métodos:** Consiste em uma revisão integrativa realizada através das bases Scopus, PubMed® e SciELO, utilizando os descritores Lecanemabe, Doença de Alzheimer e anti-beta-amiloide. Foram incluídos estudos publicados nos últimos 9 anos, em idioma inglês, espanhol ou português, que abordassem a temática. **Resultados:** O lecanemabe mostrou eficácia consistente na redução das placas de amiloide cerebral, associadas à doença de Alzheimer, além de sugerir benefícios cognitivos e funcionais. Contudo, houve alguns efeitos adversos como infusão relacionada e ocorrência de anormalidades relacionadas à imagem de amiloide. **Considerações:** O lecanemabe demonstra maior eficácia que o placebo na redução da carga de A β em estágios iniciais da DA, com impacto significativo na diminuição das placas amiloides e no retardamento do declínio cognitivo. O fármaco foi bem tolerado, indicando um perfil de segurança aceitável. Contudo, apesar dos resultados promissores, são necessários estudos de longo prazo para avaliar completamente seu perfil de segurança e eficácia.

Palavras-chave: Lecanemabe, Doença de Alzheimer, anti-beta-amiloide, tratamento.

Efficiency of Lecanemab in the management of Alzheimer's Disease: an integrative review

ABSTRACT

Introduction: Lecanemab is a monoclonal antibody used in the treatment of Alzheimer's disease, specifically on soluble beta-amyloid oligomers, with the aim of facilitating removal from the immune system, reducing the load of beta-amyloid in the brain. **Objective:** to evaluate the impacts of lecanemab in the treatment of Alzheimer's Disease. **Methods:** It consists of an integrative review carried out through the Scopus, PubMed® and SciELO databases, using the descriptors Lecanemab, Alzheimer's disease and anti-beta-amyloid. Studies published in the last 9 years, in English, Spanish or Portuguese, that addressed the topic were included. **Results:** Lecanemab showed consistent efficacy in reducing cerebral amyloid plaques, associated with Alzheimer's disease, in addition to cognitive and functional benefits. However, there were some adverse effects such as infusion-related and occurrence of amyloid imaging-related abnormalities. **Considerations:** Lecanemab demonstrates greater efficacy than placebo in reducing A β burden in early stages of AD, with a significant impact on reducing amyloid plaques and delaying cognitive decline. The drug was well tolerated, resulting in an acceptable safety profile. However, despite promising results, long-term studies are needed to fully evaluate its safety and efficacy profile.

Keywords: Lecanemab, Alzheimer's disease, anti-beta-amyloid, treatment.

Instituição afiliada – ¹Graduado em Medicina pela Faculdades Unidas do Norte de Minas. ²Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda. ³Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda. ⁴Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro. ⁵Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Maceió. ⁶Graduando em Medicina pela Faculdade Pitágoras. ⁷Graduando em Medicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió.

Dados da publicação:

DOI:

Autor correspondente: *Victória Souza Marques (souzamarquesvic@gmail.com)*

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa crônica, sendo a forma mais comum de demência relacionada à idade, caracterizada pela perda gradual de memória e habilidades cognitivas, além de problemas na disfunção sináptica. Até 2050, estima-se que 115 milhões de indivíduos em todo o mundo será afetada pela patologia, sendo 10–30% daqueles com idade igual ou superior a 65 anos, serão afetadas pela DA. Esse quadro de saúde já se tornou uma questão de relevância para a sociedade, com impactos consideráveis nos custos diretos associados ao tratamento e cuidados de pacientes com DA (Angelucci *et al.*, 2019; Alexiou *et al.*, 2020).

Os dois principais aspectos neuropatológicos da DA são a presença de placas de beta-amiloide (A β) e emaranhados neurofibrilares formados pelo acúmulo de proteína tau hiperfosforilada dentro das células (Serrano-Pozo *et al.*, 2011). Uma das vias, conhecida como via amiloidogênica, pode estar relacionada ao desenvolvimento da doença. Os peptídeos A β , como A β 40, A β 42 e A β 43, são gerados a partir da clivagem da proteína precursora de amiloide (APP) por enzimas chamadas β - e γ -secretases, formando agregados insolúveis de fibras beta que se acumulam no cérebro, ocasionando danos estruturais e funcionais às sinapses, atrofia neuronal no hipocampo e posteriormente se disseminando para áreas corticais, resultando em declínio cognitivo e demência (Lu *et al.*, 2013; Khan *et al.*, 2014). Adicionalmente, a inflamação também é considerada um fator no desenvolvimento da DA. Até o momento, os tratamentos aprovados disponíveis para a doença, como inibidores da acetilcolinesterase e antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato, têm sido apenas paliativos e não conseguem impedir a progressão da doença (Olivares *et al.*, 2012). Com base na ideia de que a remoção das placas de beta-amiloide no cérebro pode ser eficaz no tratamento e na prevenção da progressão da DA, muitos esforços têm sido feitos para desenvolver medicamentos inovadores que ataquem essa proteína.

Nas últimas décadas, houve muitos esforços dedicados à pesquisa para o desenvolvimento de tratamentos que possam modificar a progressão da DA, focando nos mecanismos que levam aos danos neuronais, demência progressiva e, por fim, à perda de autonomia e morte. Um exemplo disso é o anticorpo lecanemabe, que tem como objetivo reduzir a carga de amiloide no cérebro, atingindo as protofibrilas, que são uma fase

intermediária na formação das placas de amiloide, conforme observado nas imagens de tomografia por emissão de pósitronexames de PET (Cummings *et al.*, 2022).

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa com o objetivo de avaliar os impactos do lecanemabe no tratamento da Doença de Alzheimer. Para isso, foram seguidas etapas determinadas para a elaboração desse tipo de estudo. Primeiramente, foi necessário definir o tema e a pergunta a ser analisado. Posteriormente, foram selecionadas as bases de dados a serem consultadas, além dos critérios para inclusão e exclusão dos estudos a serem analisados nesta revisão.

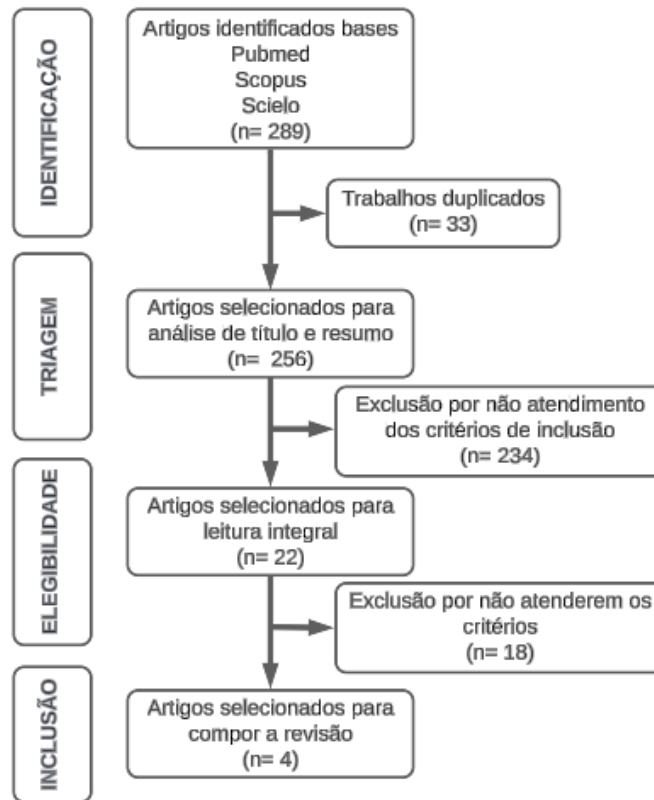
Após esta etapa, procede-se à análise crítica dos artigos, onde os dados são minuciosamente examinados e interpretados. Em seguida, uma síntese das evidências é elaborada para ser apresentada nesta revisão. A busca foi conduzida nas seguintes bases de dados: Scopus, PubMed® e Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "lecanemab", "Alzheimer's disease" e "anti-amyloid-beta". Para maximizar a abrangência dos estudos obtidos nos resultados das pesquisas, foi empregado o operador booleano "AND" para associar os descritores.

Os critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos para garantir a consistência na seleção dos artigos que comporiam a base de dados. Foram incluídos estudos em língua inglesa, portuguesa ou espanhola, publicados nos últimos nove anos, disponíveis, que abordassem a temática e fornecessem dados suficientes para alcançar os objetivos propostos desta revisão, respondendo, assim, à pergunta norteadora. Foram excluídos guias de prática clínica, duplicatas, diretrizes, protocolos, dissertações, editoriais, anais, relatos de caso, manuais de saúde e teses.

Os estudos foram submetidos a uma análise rigorosa, resultando em uma síntese de seus objetivos, resultados e conclusões, com o intuito de possibilitar uma comparação entre eles, a ser discutida nesta revisão. Foram identificados 289 estudos nas bases de dados consultadas para esta revisão. Posteriormente, foram eliminadas as duplicatas, restando 256 artigos, que foram revisados os títulos e resumos dos estudos, resultando na seleção de 22 artigos para a leitura integral. Destes, 4 apresentaram dados suficientes para atingir os objetivos desta revisão integrativa, conforme demonstrado na figura abaixo.

Figura 1. Fluxograma representando a metodologia científica utilizada para seleção dos

artigos incluídos nesta revisão.



Fonte: Elaborado pelos autores.

RESULTADOS

Evidenciados no quadro 1, os trabalhos foram organizados com base no ano, tipo de estudo, amostra, tempo de acompanhamento, gravidade da DA e resultados da intervenção.

Quadro 1: Características dos artigos selecionados para essa revisão.

Autor e ano	Tipo de estudo	Amostra	Tempo de acompanhamento	Gravidade da DA	Resultados
Van Dyck et al., 2023	Ensaio multicêntrico, duplo-cego e controlado	1795	18 meses	DA leve	O lecanemabe reduziu os marcadores de amiloide na doença de Alzheimer precoce e promoveu declínio moderadamente menor nas medidas de cognição e função, mas

					foi relacionado a efeitos adversos, como anormalidades de imagem relacionadas à amiloide com edema ou derrames.
McDade et al., 2022	Estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado	856	24 meses	DA leve	O tratamento com lecanemab resultou em redução significativa nas placas amiloides e em uma desaceleração do declínio clínico.
Swanson et al., 2021	Desenho bayesiano multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado	854	18 meses	DA leve	O lecanemabe reduziu o amiloide cerebral e mostrou uma diferença entre medicamento e placebo em favor do tratamento ativo em nos questionários ADCOMS, ADAS-Cog14 e CDR-SB. O medicamento foi bem tolerado, porém houve alguns casos de anormalidades de imagem relacionadas à amiloide com edemas ou derrames.
Logovinsky et al., 2016	Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado	72	6 meses	DA leve a moderada	O lecanemabe foi seguro e bem tolerado na DA leve a moderada. A ocorrência de anormalidades de imagem relacionadas ao amiloide na ressonância magnética foi comparável à do placebo. Apenas um ligeiro aumento de A β plasmático foi observado, mas não houve efeitos

					mensuráveis do fármaco nos biomarcadores do LCR.
--	--	--	--	--	--

Fonte: Elaborado pelos autores.

A análise contou com quatro estudos, totalizando 3577 pacientes, tendo uma variabilidade considerável entre o número de pacientes, variando entre 72 (Logovinsky *et al.*, 2016) e 1795 (Van Dyck *et al.*, 2023). Além disso, o período de acompanhamento também foi diverso, variando entre 6 (Logovinsky *et al.*, 2016) e 24 meses (McDade *et al.*, 2022). Dos estudos selecionados, três avaliaram apenas DA leve (Van Dyck *et al.*, 2023; McDade *et al.*, 2022; Swanson *et al.*, 2021) e um avaliou a DA leve e moderada (Logovinsky *et al.*, 2016).

Os resultados indicaram consistentemente que o lecanemabe é eficaz na redução das placas de amiloide no cérebro, um marcador característico da DA. A redução dos marcadores de amiloide é crucial porque essas proteínas estão associadas à formação de placas amiloides, que são um dos principais fatores patológicos na DA. Os estudos relataram uma diminuição significativa nas placas amiloides, o que foi acompanhado por uma desaceleração do declínio clínico. Essa desaceleração do declínio clínico sugere benefícios cognitivos e funcionais para os pacientes, indicando que o lecanemabe não apenas atua na patologia subjacente da DA, mas também melhora a qualidade de vida dos pacientes (Van Dyck *et al.*, 2023; McDade *et al.*, 2022; Swanson *et al.*, 2021).

Além disso, os ensaios utilizaram diferentes métodos de avaliação para medir os resultados. Questionários e testes como ADCOMS (Alzheimer's Disease Composite Score), ADAS-Cog14 (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale), e CDR-SB (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes) foram utilizados para avaliar as mudanças na cognição e na função dos pacientes. Esses instrumentos são amplamente utilizados em pesquisas sobre DA e permitem uma avaliação detalhada das capacidades cognitivas e funcionais dos pacientes. Os estudos mostraram que o tratamento com lecanemabe teve um impacto positivo em comparação com o placebo, indicando melhorias significativas nas medidas avaliadas.

No entanto, os efeitos adversos relacionados ao lecanemabe foram uma preocupação constante. O estudo conduzido por VanDyck evidenciou que as reações após a administração de uma única dose são principalmente devido à infusão, sendo 26,4% com lecanemabe e 7,4% com placebo (VanDyck *et al.*, 2023). Vários estudos indicaram a ocorrência de Anormalidades Relacionadas à Imagem de Amiloide (ARIA), como edema (ARIA-E) ou hemorragias (ARIA-H),

ligadas ao uso do medicamento. Contudo, não foram observadas tendências claras na incidência de ARIA-H conforme a dose de lecanemabe. Além disso, Logovinsky et al. descobriram alguns outros eventos colaterais emergentes da terapêutica frequentemente relatados com uma única dose, como tontura, fadiga e sinusite. Já em pacientes que receberam múltiplas doses, os eventos mais comuns foram infecções do trato respiratório superior, cefaleia e hipotensão ortostática (Logovinsky *et al.*, 2016). Apesar desses efeitos adversos, em geral, o lecanemabe foi bem tolerado pelos pacientes, indicando um perfil de segurança aceitável quando monitorado adequadamente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Demonstra-se que o lecanemabe apresenta maior eficácia em comparação com o placebo no que diz respeito à redução da carga de A β em indivíduos no estágio inicial da DA, resultando em uma diminuição significativa das placas amiloides e desaceleração do declínio cognitivo. Apesar dos resultados promissores nos testes clínicos, ainda existem incertezas em relação ao perfil de segurança e eficácia do fármaco a longo prazo. Portanto, é necessário realizar estudos de longa duração para analisar a segurança e eficácia do lecanemabe.

REFERÊNCIAS

- ABUSHOUK, A. I. et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. **BMC Neurology**, v. 17, p. 66, 2017.
- ALEXIOU, A.; CHATZICHRONIS, S.; ASHRAF, G. M. Prediction of Alzheimer's disease. In: MARTIN, C. R.; PREEDY, V. R. (Ed.). **Diagnosis and Management in Dementia**. Boston: Academic Press, 2020. p. 365–378.
- ANGELUCCI, F. et al. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. **Journal of Neuroinflammation**, v. 16, p. 108, 2019.
- ATWOOD, C. S.; PERRY, G. Russian roulette with Alzheimer's disease patients: do the cognitive benefits of lecanemab outweigh the risk of edema and stroke? **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 92, p. 799–801, 2023.
- CUMMINGS, J. L. et al. The costs of developing treatments for Alzheimer's disease: a retrospective exploration. **Alzheimer's & Dementia**, v. 18, n. 3, p. 469–477, 2022.

FULOP, T. et al. Can an infection hypothesis explain the beta amyloid hypothesis of Alzheimer's disease? **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 10, p. 224, 2018.

KHAN, U. A. et al. Molecular drivers and cortical spread of lateral entorhinal cortex dysfunction in preclinical Alzheimer's disease. **Nature Neuroscience**, v. 17, p. 304–311, 2014.

LOGOVINSKY, V. et al. Safety and tolerability of BAN2401 - A clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A β antibody. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 8, 2016.

LU, J. X. et al. Molecular structure of beta-amyloid fibrils in Alzheimer's disease brain tissue. **Cell**, v. 154, p. 1257–1268, 2013.

LU, L. et al. Anti-A β agents for mild to moderate Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 91, p. 1316–1324, 2020.

MCDADE, E. et al. Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 14, p. 191, 2022.

MULTHAUP, G.; HUBER, O.; BUÉE, L.; GALAS, M. C. Amyloid precursor protein (APP) metabolites APP intracellular fragment (AICD), A β 42, and tau in nuclear roles. **Journal of Biological Chemistry**, v. 290, p. 23515–23522, 2015.

OLIVARES, D. et al. N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor antagonists and memantine treatment for Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease. **Current Alzheimer Research**, v. 9, p. 746–758, 2012.

PEREIRA, J. B. et al. Plasma markers predict changes in amyloid, tau, atrophy and cognition in non-demented subjects. **Brain**, v. 144, p. 2826–2836, 2021.

SERRANO-POZO, A. et al. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 1, p. a006189, 2011.

ZHU, F. et al. Target dysbiosis of gut microbes as a future therapeutic manipulation in Alzheimer's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 12, p. 544235, 2020.