



ISSN 2674-8169



Qualis B3
CAPES 2021-2024

Latindex



DOI

Google
Acadêmico

EFICÁCIA CLÍNICA VERSUS ARIA EM ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI-AMILOIDE PARA DOENÇA DE ALZHEIMER INICIAL: REVISÃO NARRATIVA DE ENSAIOS FASE 3

Vítor Rocha Leitão ¹, Âmina Bucar Neta², Reginaldo Costa da Silva Junior ¹



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n1p819-833>

Artigo recebido em 28 de Dezembro e publicado em 28 de Janeiro de 2026

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: Anticorpos monoclonais anti amiloide para doença de Alzheimer inicial reduziram amiloide cerebral e, em parte dos ensaios fase 3, desaceleraram o declínio clínico, ao custo de ARIA. **Objetivos:** Sintetizar a magnitude do benefício clínico e o perfil de ARIA, delimitando aplicabilidade e requisitos de monitoramento. **Metodologia:** Revisão narrativa baseada em evidência verificável, incluindo ensaios randomizados fase 3 em comprometimento cognitivo leve devido a Alzheimer ou demência leve, com confirmação biomarcadora de amiloide e comparação com placebo, além de recomendações técnicas e meta análise sobre ARIA. **Conclusão:** O benefício é modesto, com diferenças no CDR SB em torno de -0,39 a -0,67 pontos nos estudos positivos, e não é garantido por remoção de placa, como ilustra o gantenerumab. ARIA é frequente, em geral assintomática e dependente de RM seriada para detecção e manejo, o que torna a infraestrutura de imagem e protocolos de suspensão e retomada parte do tratamento.

Palavras-chave: doença de Alzheimer; anticorpos monoclonais; amiloide; ARIA; ressonância magnética.

CLINICAL EFFICACY VERSUS ARIA IN ANTI-AMYLOID MONOCLONAL ANTIBODIES FOR EARLY ALZHEIMER'S DISEASE: A NARRATIVE REVIEW OF PHASE 3 TRIALS

ABSTRACT

Introduction: Anti amyloid monoclonal antibodies for early Alzheimer disease reduce brain amyloid and, in some phase 3 trials, modestly slow clinical decline, at the cost of amyloid related imaging abnormalities (ARIA). **Objectives:** To summarize the magnitude of clinical benefit and the ARIA safety profile, clarifying applicability and monitoring requirements. **Methods:** Narrative review grounded in verifiable evidence, including randomized phase 3 placebo controlled trials in mild cognitive impairment due to Alzheimer disease or mild Alzheimer dementia with amyloid biomarker confirmation, plus technical guidance and a meta analysis focused on ARIA. **Conclusion:** Clinical benefit is modest, with CDR SB differences around -0.39 to -0.67 points in positive trials, and amyloid removal is not sufficient for benefit, as shown by gantenerumab. ARIA is common, often asymptomatic, and requires serial MRI and standardized pause and restart rules, making imaging capacity part of real world treatment.

Keywords: Alzheimer disease; monoclonal antibodies; amyloid; ARIA; magnetic resonance imaging.

Instituição afiliada – Universidade Federal do Pará¹; Universidade de Gurupi-TO²

Autor correspondente: Vítor Rocha Leitão vitorforge@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 é uma condição neurodegenerativa progressiva cujo impacto clínico resulta, ao mesmo tempo, do declínio cognitivo e da perda funcional cumulativa; por isso, qualquer intervenção com pretensão modificadora de doença precisa demonstrar não apenas engajamento de alvo biológico, mas também benefício clínico mensurável em desfechos centrados no paciente. Nesse contexto, os anticorpos monoclonais anti amiloide de nova geração se destacaram porque, em programas de fase 3, conseguiram combinar remoção de amiloide cerebral com desaceleração do declínio clínico em doença de Alzheimer inicial quando comparados ao placebo, o que recoloca a hipótese amiloide em um patamar de evidência mais direto para desfechos clínicos (VAN DYCK et al., 2023) (SIMS et al., 2023)

Entretanto, esse avanço é inseparável do principal custo de segurança da classe, as anormalidades de imagem relacionadas ao amiloide, detectadas por ressonância magnética, que passam a funcionar como condição prática de uso, e não como detalhe secundário. ARIA abrange achados classificados em ARIA E, associados a edema vasogênico e extravasamento de fluido, e ARIA H, associados a micro hemorragias e depósito de hemossiderina, de modo que a própria definição do evento está ancorada em critérios radiológicos padronizados. (SPERLING et al., 2011)

Consequentemente, o manejo descrito na literatura se estrutura em torno de monitoramento regular por RM, suspensão temporária do fármaco até resolução radiográfica e, em situações selecionadas, descontinuação, o que explicita a necessidade de infraestrutura e governança clínica para mitigar risco. (BARAKOS et al., 2022)

Assim, o problema central que orienta esta revisão é que o benefício clínico observado em ensaios precisa ser ponderado contra um risco de segurança cuja detecção e manejo dependem de recursos diagnósticos específicos, sob pena de alterar, na prática, a própria razão benefício risco estimada nos estudos. Diante disso, o objetivo é integrar evidências de eficácia clínica e perfil de ARIA em anticorpos anti amiloide para Alzheimer inicial, analisando a magnitude do benefício, a frequência de eventos adversos e as implicações concretas para a prática clínica.

METODOLOGIA

Esta revisão foi delineada como uma revisão narrativa orientada por evidência empírica, centrada em anticorpos monoclonais anti amiloide no contexto de doença de Alzheimer inicial, de modo a integrar, em um mesmo encadeamento, resultados de eficácia clínica e o perfil de segurança relacionado a ARIA. Para isso, formulou-se uma pergunta operacional precisa: em participantes com Alzheimer sintomático precoce e biomarcadores compatíveis, qual é a magnitude do benefício clínico observada em ensaios de fase 3 e, simultaneamente, qual é o perfil de ARIA quanto à frequência, à apresentação clínica e à necessidade de monitoramento para detecção e manejo.

A seleção de estudos seguiu critérios de inclusão restritivos, priorizando ensaios clínicos randomizados de fase 3 com comparação por placebo, conduzidos em populações com comprometimento cognitivo leve devido a Alzheimer ou demência leve por Alzheimer, com confirmação biomarcadora de amiloide e relato explícito de desfechos clínicos padronizados e de eventos ARIA, distinguindo ARIA E e ARIA H. Em complemento, incorporaram-se fontes de apoio destinadas a padronizar a leitura de segurança, especificamente recomendações técnicas sobre ARIA e uma meta análise de incidência em ensaios de imunoterapia anti A β , porque essas referências permitem contextualizar definições, estratégias de detecção e comparabilidade de taxas entre programas.

A extração de dados foi organizada em dois eixos interdependentes: no eixo de eficácia, registrou-se o desfecho primário, com ênfase no CDR SB e na magnitude do efeito reportado, enquanto, no eixo de segurança, foram sistematizadas a definição operacional de ARIA, sua frequência, a proporção de casos sintomáticos quando disponível e as implicações de manejo descritas, particularmente aquelas relacionadas a suspensão, seguimento e vigilância por ressonância magnética.

Por fim, reconhece-se que, por se tratar de uma revisão narrativa, não foi conduzida uma busca sistemática exaustiva nem uma avaliação formal de risco de viés; ainda assim, a restrição deliberada a ensaios de fase 3 e a utilização de uma meta análise especificamente focada em ARIA funcionam como salvaguardas pragmáticas para reduzir a seleção de fontes por conveniência e manter o núcleo interpretativo ancorado em evidência comparativa de maior robustez.

RESULTADOS

No ensaio clínico de fase 3 com lecanemab (Clarity AD), 1795 participantes com Alzheimer inicial foram randomizados para lecanemab ou placebo por 18 meses, tendo como desfecho primário a mudança no CDR-SB. A mudança média ajustada no CDR-SB em 18 meses foi 1,21 no grupo lecanemab e 1,66 no grupo placebo, resultando em diferença de -0,45 (IC95%: -0,67 a -0,23; $P < 0,001$) (VAN DYCK et al., 2023).

Nos desfechos secundários centrais, o estudo também reportou redução substancial de amiloide em PET no subestudo (diferença de -59,1 centiloids; IC95%: -62,6 a -55,6), acompanhada de diferenças médias favoráveis ao lecanemab em medidas cognitivas e funcionais: ADAS-cog14 (-1,44), ADCOMS (-0,050) e ADCS-MCI-ADL (2,0), todas com significância estatística no resumo do artigo (VAN DYCK et al., 2023).

Em termos de interpretação estritamente baseada nos próprios resultados, o quadro é o de um efeito clínico estatisticamente significativo, com magnitude numérica modesta no CDR-SB, acoplado a forte evidência de engajamento de alvo (redução de amiloide) dentro do horizonte de 18 meses relatado (VAN DYCK et al., 2023).

No TRAILBLAZER-ALZ 2 (fase 3) com donanemab, 1736 participantes com Alzheimer sintomático inicial e positividade para amiloide foram incluídos, com estratificação por carga de tau e avaliação do desfecho clínico em 76 semanas (SIMS et al., 2023).

No CDR-SB em 76 semanas, a mudança média ajustada foi 1,20 com donanemab versus 1,88 com placebo na população de tau baixo ou médio, com diferença de -0,67 (IC95%: -0,95 a -0,40; $P < 0,001$). Na população combinada (tau baixo ou médio e tau alto), a mudança foi 1,72 com donanemab versus 2,42 com placebo, com diferença de -0,70 (IC95%: -0,95 a -0,45; $P < 0,001$) (SIMS et al., 2023).

Portanto, dentro do recorte temporal do ensaio, o donanemab mostrou desaceleração estatisticamente significativa do declínio clínico, com efeito numérico no CDR-SB comparável em ordem de grandeza ao observado com outros anticorpos anti-amiloide recentes, porém com sinal de segurança mais carregado para ARIA, conforme detalhado adiante (SIMS et al., 2023).

Em contraste, nos dois ensaios de fase 3 GRADUATE I e II com gantenerumab, apesar do racional anti-amiloide, não houve evidência de desaceleração clínica no desfecho primário. Foram incluídos 985 participantes no GRADUATE I e 980 no GRADUATE II, com avaliação do CDR-SB até 116 semanas (BATEMAN et al., 2023).

No GRADUATE I, a mudança no CDR-SB em 116 semanas foi 3,35 com gantenerumab e 3,65 com placebo (diferença: $-0,31$; IC95%: $-0,66$ a $0,05$; $P=0,10$). No GRADUATE II, foi 2,82 com gantenerumab e 3,01 com placebo (diferença: $-0,19$; IC95%: $-0,55$ a $0,17$; $P=0,30$) (BATEMAN et al., 2023).

Ao mesmo tempo, houve redução marcada de amiloide em PET, com diferenças entre grupos de $-66,44$ e $-56,46$ centiloids (GRADUATE I e II), e obtenção de status amiloide-negativo em 28,0% e 26,8% dos participantes tratados, reforçando um ponto crítico para a leitura causal: redução de amiloide, por si só, não garantiu benefício clínico detectável no desfecho primário nesses dois ensaios (BATEMAN et al., 2023).

Para aducanumab, os dois estudos de fase 3 (EMERGE e ENGAGE) permaneceram como exemplo de inconsistência entre ensaios paralelos. No conjunto final analisado, o EMERGE atingiu o desfecho primário no braço de alta dose, com diferença de $-0,39$ versus placebo na mudança do CDR-SB em 78 semanas (IC95%: $-0,69$ a $-0,09$; $P=0,012$) e sinal favorável em desfechos secundários pré-especificados, conforme reportado no texto do artigo (BUDD HAE BERLEIN et al., 2022).

No ENGAGE, o desfecho primário não foi atingido, com diferença de 0,03 no CDR-SB em 78 semanas (IC95%: $-0,26$ a $0,33$; $P=0,833$), e os desfechos secundários pré-especificados também não atingiram significância estatística, caracterizando discordância parcial entre estudos semelhantes (BUDD HAE BERLEIN et al., 2022).

Além disso, o artigo descreve explicitamente o contexto de interrupção precoce por análise de futilidade e a opção analítica de excluir dados coletados após 21 de março de 2019, buscando reduzir viés potencial na etapa final de análise, o que é relevante para a leitura crítica da robustez e comparabilidade do efeito entre os dois ensaios (BUDD HAE BERLEIN et al., 2022).

Em uma meta-análise de ensaios fase 2 e 3 (19 estudos, 24 coortes; 9429 pacientes), a incidência agrupada foi estimada em 6,5% para ARIA-E e 7,8% para ARIA-H. A proporção agrupada de ARIA assintomática detectada por vigilância programada de

RM foi de 80,4%, apontando que a maioria dos eventos emerge como achado de monitoramento, e não como síndrome clínica evidente (JEONG et al., 2022).

Na comparação entre agentes, as coortes tratadas com aducanumab apresentaram incidência significativamente maior de ARIA-E e ARIA-H (30,7% e 30,0%; ambos $P < 0,001$) em relação às coortes de outros fármacos incluídos, sugerindo heterogeneidade relevante de risco por molécula, dose e desenho de titulação (JEONG et al., 2022).

Ainda na meta-análise, as estimativas por status APOE-4 apontaram incidências numericamente maiores em portadores, porém sem significância estatística nas comparações reportadas (por exemplo, ARIA-E: 8,6% versus 6,9%). Isso é compatível com um cenário em que risco genético pode existir, mas sua detecção depende de potência, composição de amostras e esquemas de dose (JEONG et al., 2022).

No Clarity AD, lecanemab foi associado a reações infusionais em 26,4% e ARIA com edema ou efusões em 12,6% dos participantes no período do estudo, dados que delimitam o custo de segurança diretamente observável no próprio resumo do ensaio (VAN DYCK et al., 2023).

No TRAILBLAZER-ALZ 2, ARIA-E ocorreu em 24,0% no grupo donanemab versus 2,1% no placebo; entre os expostos a donanemab, 52 casos foram sintomáticos, enquanto no placebo não houve casos sintomáticos durante o estudo. O ensaio também reportou reações infusionais em 8,7% com donanemab versus 0,5% com placebo e três mortes consideradas relacionadas ao tratamento no grupo donanemab (versus uma no placebo) (SIMS et al., 2023).

Nos ensaios GRADUATE I e II com gantenerumab, ARIA-E ocorreu em 24,9% e ARIA-E sintomática em 5,0% dos participantes que receberam o fármaco, o que, combinado ao resultado nulo no CDR-SB, posiciona a relação benefício-risco como particularmente desfavorável no quadro reportado (BATEMAN et al., 2023).

Na análise integrada de segurança de aducanumab, com foco no grupo de 10 mg/kg, ARIA ocorreu em 41,3% dos participantes, com ARIA-E em 35,2%. A maioria dos eventos de ARIA-E foi classificada como moderada em severidade radiográfica (57,7%), e 26,0% dos participantes com ARIA-E foram sintomáticos (SALLOWAY et al., 2022).

O perfil temporal também é relevante: no grupo 10 mg/kg, 72,7% dos casos de

ARIA-E ocorreram nas primeiras oito doses, o que concentra a necessidade de vigilância de RM e de tomada de decisão clínica no período inicial de titulação e estabilização de dose (SALLOWAY et al., 2022).

Quanto ao desfecho do evento, 98,2% dos episódios de ARIA-E no grupo 10 mg/kg foram observados como resolvidos radiograficamente durante o estudo, com 68,9% resolvendo em até 12 semanas e 82,8% em até 16 semanas, sem edema residual. Além disso, o texto reporta explicitamente que ARIA-E foi transitória, tipicamente resolvendo em 12 a 16 semanas após detecção inicial (SALLOWAY et al., 2022).

Por fim, a análise detalha associações de risco no grupo 10 mg/kg: portadores de APOE ϵ 4 tiveram maior risco de evento ARIA-E do que não portadores (HR 2,5; IC95%: 1,90 a 3,20), e micro-hemorragias basais também aumentaram o risco (HR 1,7; IC95%: 1,31 a 2,27), o que operacionaliza, de maneira objetiva, o conceito de estratificação de risco e seleção de pacientes como parte do pacote de segurança desses agentes (SALLOWAY et al., 2022).

Quadro 1. Síntese de eficácia clínica e perfil de ARIA em ensaios fase 3 de anticorpos anti-amilóide

Anticorpo	Ensaio fase 3 (seguimento)	População	Eficácia clínica (desfecho primário)	ARIA-E ativa vs placebo	ARIA-E sintomática ativa vs placebo	ARIA-H ativa vs placebo	Nota de leitura
Lecanemab	Clarity AD (18 meses)	DA inicial com amiloide confirmado	CDR-SB: diferença no change baseline de -0,45 (1,21 vs 1,66; P<0,001)	12,6% vs 1,7%	2,8% vs 0%	17,3% vs 9,0%	(van Dyck et al., 2023)
Donanemab	TRAILBLAZER-ALZ 2 (76 semanas)	DA inicial com amiloide e tau; desfecho primário em subgrupo	iADRS (low/medium tau): diferença 3,25 (P<0,001); CDR-SB (low/medi	24,0% vs 2,1%	6,1% vs 0,1%	31,4% vs 13,6%	(Sims et al., 2023)

Anticorpo	Ensaio fase 3 (seguimento)	População	Eficácia clínica (desfecho primário)	ARIA-E ativa vs placebo	ARIA-E sintomática ativa vs placebo	ARIA-H ativa vs placebo	Nota de leitura
		low/medium tau	um tau, secundário): diferença -0,67 (P<0,001)				
Gantenerumab	GRADUATE I e II (116 semanas)	DA inicial com amiloide confirmado	CDR-SB: diferença -0,31 (P=0,06) no GRADUATE I e -0,19 (P=0,28) no GRADUATE II	24,9% vs 2,7%	5,0% vs 0,2%	"Any new ARIA-H": 22,9% vs 12,3%	(Bateman et al., 2023)
Aducanumab	EMERGE e ENGAGE (semana 78)	DA inicial com amiloide confirmado	CDR-SB: EMERGE diferença -0,39 (P=0,012); ENGAGE diferença 0,03 (P=0,833)	35,2% vs 2,7% (10 mg/kg)	94/1029 (9,1%) no grupo 10 mg/kg; descrito como 26,0% dos casos de ARIA-E	Microhemorragia 19,1% vs 6,6% e siderose superficial 14,7% vs 2,2% (10 mg/kg)	Eficácia (Budd Haeberlein et al., 2022); ARIA (Salloway et al., 2022)

Fonte: autores, 2026.

DISCUSSÃO

Primeiro, o sinal de eficácia clínica em Alzheimer inicial existe para algumas moléculas, mas é pequeno em termos absolutos nas escalas reportadas e depende do horizonte temporal típico de ensaio. No CLARITY AD, por exemplo, o desfecho clínico primário mostrou diferença estatística a favor do lecanemab, ao mesmo tempo em que se observou aumento de eventos ARIA em relação ao placebo, explicitando desde o

próprio estudo que “benefício” e “risco” caminham juntos como um pacote terapêutico (VAN DYCK et al., 2023)

O argumento mecanicista “remoção de amiloide implica benefício clínico” perde força quando se observa dissociação robusta em fase 3: em dois ensaios (GRADUATE I e II), o gantenerumab reduziu carga amiloide, mas não se associou a desaceleração do declínio clínico, apesar de alterações em biomarcadores líquóricos, e com ocorrência relevante de ARIA E, inclusive sintomática. Isso é logicamente importante porque fornece um contraexemplo direto à suficiência causal do amiloide como substituto garantido de desfecho clínico no horizonte temporal testado (BATEMAN et al., 2023)

Segundo, ARIA é efeito de classe, com incidência variável por agente, e uma fração majoritariamente assintomática que só “existe” como dado publicado porque há RM programada. Uma meta análise de ensaios fase 2 e 3 estimou incidência pooled de ARIA E e ARIA H e, sobretudo, mostrou que a proporção pooled de ARIA assintomática detectada por vigilância rotineira com RM foi elevada. Esse detalhe muda a interpretação clínica: o evento não é raro, ele é frequentemente silencioso, e sua detecção depende do protocolo, não apenas do paciente (JEONG et al., 2022)

Como consequência prática, RM seriada não é um “exame complementar”, é parte constitutiva do mecanismo de segurança. Sem RM no timing do ensaio, a taxa de ARIA “observada” tende a cair artificialmente, mas a taxa real de eventos não necessariamente cai, apenas deixa de ser medida. Em revisão focada em detecção e manejo, ARIA é descrita como usualmente transitória e assintomática, tipicamente precoce no curso do tratamento, com risco decrescente mais adiante, e com estratégias de manejo nos ensaios centradas em suspensão temporária, descontinuação em casos selecionados e monitoramento regular até resolução radiográfica (BARAKOS et al., 2022)

Terceiro, há um ponto decisivo para validade externa: os ensaios restringem a população por critérios basais de RM e, ao fazer isso, rebaixam o risco hemorrágico de base do grupo tratado, produzindo taxas de ARIA que não são automaticamente transportáveis para clínicas com pacientes mais “vasculopáticos”. No TRAILBLAZER ALZ 2, por exemplo, participantes foram excluídos por ARIA E basal, por mais de quatro microhemorragias e por presença de siderose superficial, além de outras restrições. Isso

descreve explicitamente um filtro de elegibilidade que tende a sub selecionar pacientes com menor carga hemorrágica prévia e, portanto, a reduzir a probabilidade basal de ARIA H e complicações correlatas no conjunto randomizado (SIMS et al., 2023)

Esse viés de seleção interage com outro aspecto muitas vezes subestimado: “ARIA” não é uma entidade única, mas um espectro operacional definido por sequências de RM e por critérios padronizados. Recomendações de um grupo de trabalho descrevem e formalizam a nomenclatura ARIA E e ARIA H, ancorando a definição em achados de RM e em diferentes sequências, justamente para permitir consistência regulatória e comparabilidade entre estudos. Isso reforça a leitura de que ARIA é, em parte, uma construção operacional dependente do método de detecção, ainda que reflita fenômenos fisiopatológicos reais (SPERLING et al., 2011)

A decisão clínica, quando aplicável, deve ser tratada como um problema de razão entre benefício e risco sob restrições logísticas. O benefício relevante é a diferença absoluta em escalas clínicas no tempo do ensaio, e o risco relevante não é só “ter ARIA”, mas o conjunto: probabilidade de ARIA, chance de sintomas, necessidade de RM seriada, risco de suspensão de dose, carga de consultas adicionais e o efeito potencial de subgrupos com maior vulnerabilidade biológica e radiográfica (VAN DYCK et al., 2023) (JEONG et al., 2022) (BARAKOS et al., 2022)

Uma forma operacional de aplicar, sem extrapolar além dos dados, é estruturar a elegibilidade e o seguimento para aproximar o “ambiente de ensaio” do “ambiente de prática”:

- Confirmar se o paciente se aproxima da população estudada. Isso inclui Alzheimer inicial e critérios radiográficos basais que reduzam o risco hemorrágico de base, já que ensaios aplicam exclusões por microhemorragias e siderose superficial, entre outros (SIMS et al., 2023)
- Tratar a RM como componente obrigatório do protocolo de segurança. Ensaio monitoram ARIA por RM e relatam que grande parte dos eventos é assintomática e detectada em vigilância programada, de modo que abrir mão dessa vigilância altera a qualidade do cuidado e a própria capacidade de gerenciar risco (JEONG et al., 2022) (SALLOWAY et al., 2022)
- Antecipar que ARIA tende a ocorrer mais cedo no curso do tratamento e que o

manejo praticado nos estudos inclui suspensão temporária até resolução e retomada cautelosa, com lacunas de evidência sobre manutenção de dose após ARIA e ausência de dados sistemáticos sobre tratamentos específicos para ARIA. Isso deve ser traduzido em consentimento informado que inclua incerteza residual, não apenas percentuais (BARAKOS et al., 2022)

- Enquadrar a discussão de eficácia com o contraexemplo forte: redução amiloide não garante, por si, benefício clínico mensurável no horizonte do ensaio, como demonstrado por fase 3 com redução de placa sem desaceleração clínica. Isso reduz a legitimidade de promessas clínicas baseadas apenas em biomarcador e desloca a conversa para magnitude absoluta em desfechos clínicos (BATEMAN et al., 2023)

Para pesquisa, o vazio evidencial prioritário representa três problemas práticos que decorrem logicamente do que já foi observado: identificar subgrupos em que o ganho absoluto seja clinicamente relevante e sustentado; definir regimes e critérios de RM que mantenham segurança sem inviabilizar acesso; e produzir dados sistemáticos sobre conduta após ARIA e sobre estratégias terapêuticas quando ARIA ocorre, já que revisões apontam escassez de dados sobre continuidade de dose e ausência de tratamentos validados (BARAKOS et al., 2022) (JEONG et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os ensaios de fase 3 indicam que alguns anticorpos anti amiloide desaceleram o declínio clínico em Alzheimer inicial, porém esse efeito é modesto, com diferenças no CDR SB variando entre -0,39 e -0,67 pontos, e vem acompanhado de um custo de segurança dominado por ARIA; por isso, a utilidade clínica não se resume ao efeito médio, mas depende de reproduzir, na prática, os filtros de seleção e a vigilância por ressonância magnética que sustentam a razão benefício risco observada nos estudos.

Além disso, a evidência disponível refuta a ideia de que a simples remoção de amiloide garanta benefício clínico, uma vez que o gantenerumab reduziu placa sem desaceleração no desfecho primário, o que implica que biomarcadores podem demonstrar engajamento de alvo, mas não substituem a demonstração direta de benefício clínico.

Nesse mesmo encadeamento, ARIA emerge como evento frequente, com

incidência variável conforme a molécula, tipicamente entre 6,5% e 35,2%, e majoritariamente assintomático, de modo que sua detecção depende de vigilância programada; consequentemente, quando a RM seriada não é implementada, o risco tende a permanecer, embora deixe de ser mensurável e, portanto, menos governável.

Assim, a aplicabilidade em cenário real exige, simultaneamente, que os pacientes sejam comparáveis aos incluídos nos ensaios, em particular no que se refere a baixa carga vascular basal, que exista infraestrutura para RM seriada e manejo padronizado de ARIA, e que o consentimento informado incorpore tanto a magnitude absoluta modesta do benefício quanto a necessidade de monitoramento contínuo.

Por fim, a agenda implicada por esses resultados é menos sobre repetir a hipótese e mais sobre delimitar aplicabilidade: (1) identificar subgrupos em que o ganho absoluto em escalas clínicas seja clinicamente relevante e sustentável, (2) reduzir incertezas sobre manejo após ARIA e sobre continuidade do tratamento após eventos, e (3) definir modelos de cuidado capazes de sustentar RM seriada e tomada de decisão padronizada.

REFERÊNCIAS

BARAKOS, J.; PURCELL, D.; SUHY, J.; et al. Detection and Management of Amyloid Related Imaging Abnormalities in Patients with Alzheimer's Disease Treated with Anti Amyloid Beta Therapy. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, v. 9, n. 2, p. 211-220, 2022. DOI: <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.21>

BATEMAN, Randall J. et al. Two Phase 3 Trials of Gantenerumab in Early Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*, v. 389, n. 20, p. 1862-1876, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304430>

BUDD HAE BERLEIN, A. et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 2022. DOI: <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.30>

JEONG, S. Y.; SUH, C. H.; SHIM, W. H.; et al. Incidence of Amyloid Related Imaging Abnormalities in Patients With Alzheimer Disease Treated With Anti β Amyloid Immunotherapy: A Meta analysis. *Neurology*, v. 99, n. 19, p. e2092-e2101, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201019>

SALLOWAY, S.; CHALKIAS, S.; BARKHOF, F.; et al. Amyloid Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, v. 79, n. 1, p. 13-21, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.4161>

SIMS, J. R. et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, v. 330, n. 6, p. 512-527, 2023. DOI:



<https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239>

SPERLING, R. A.; JACK JUNIOR, C. R.; BLACK, S. E.; et al. Amyloid Related Imaging Abnormalities in Amyloid Modifying Therapeutic Trials: Recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, v. 7, n. 4, p. 367-385, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.2351>

VAN DYCK, C. H. et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*, v. 388, n. 1, p. 9-21, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>