



X SIMPÓSIO SOBRE A DOENÇA DE ALZHEIMER: INOVAÇÕES PARA O CUIDADO INTEGRAL À SAÚDE



Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – UESB

Jequié, 28 e 29 de novembro de 2024

ANAIS

ALTERNATIVAS IMUNOTERAPÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: AVANÇOS RECENTES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Ingrid Paulina Pessoas Silva¹. Graduanda em medicina. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Jequié, Bahia, Brasil. ingrid1pps@hotmail.com

Gusttavo Samyr Fernandes Moura². Graduando em farmácia. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Jequié, Bahia, Brasil.

Iasmin Amaral Santos Silva³. Graduando em farmácia. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Jequié, Bahia, Brasil.

Isanna dos Santos Carvalho⁴. Graduando em farmácia. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Jequié, Bahia, Brasil

Mariana Figuerêdo Vieira⁵. Graduando em farmácia. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Jequié, Bahia, Brasil.

Tuany Santos Souza⁶. Doutora em Ciências da Saúde. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Jequié, Bahia, Brasil.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a patologia neurodegenerativa relacionada a demências mais frequente no envelhecimento, caracterizada por uma atrofia cerebral de etiologia complexa, multifatorial e irreversível. Pode surgir como uma forma autossômica dominante de

início precoce, envolvendo mutações na proteína precursora de amilóide (APP), na ApoE-ε4 e na presenilina ou como uma forma de início tardio, que corresponde mais de 90% dos casos.¹

Estabelecer um tratamento eficaz contra a degeneração progressiva dos neurônios e a amnésia anterógrada em pacientes com DA é um desafio. Contudo, considerando a importância da APP na evolução da DA, torna-se viável identificar potenciais alvos para a terapia anti-amiloide, através da imunoterapia, com o intuito de eliminar as placas senis geradas pela APP e obter uma cura para a doença.²

Diante disso, destacam-se duas vertentes: a imunização ativa (vacinação) e a imunização passiva, através dos anticorpos monoclonais (anti-αβ), que já apresentam estudos em Fase III com resultados promissores.³ Assim, objetivou-se analisar estudos sobre a eficácia e segurança terapêutica de fármacos imunoterápicos na DA e outras demências.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura com informações sobre as alternativas imunoterapêuticas para tratamento da DA, cuja pesquisa foi conduzida nas bases de dados online PubMed e ScienceDirect, abrangendo o período entre 2019-2024. Foram utilizados como descritores: “*Alzheimer Disease*”, “*Immunotherapy*” e “*Monoclonal antibodies*”, combinados com operadores booleanos AND e OR.

Os critérios de inclusão foram: (i) artigos originais e revisões sistemáticas disponíveis na íntegra; (ii) publicações dos últimos 5 anos; (iii) ensaios clínicos com terapias com estudos de fase III concluídos/encerrados. Foram excluídos artigos (i) não disponíveis gratuitamente, (ii) que envolvessem outros mecanismos de terapias farmacológicas, e (iii) publicados fora do recorte temporal selecionado.

A seleção dos artigos envolveu triagem de títulos, resumos e leitura completa dos textos. Foram encontrados 27 artigos, dos quais 7 foram analisados e 5 seguiram os critérios de inclusão por completo. Os dados foram analisados por meio de uma análise temática, identificando achados importantes sobre imunoterapia no Alzheimer, com uma síntese da análise crítica comparativa dos estudos revisados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise das alternativas imunoterapêuticas para tratar DA mostrou resultados mistos. Anticorpos anti-β-amiloides, como Bapineuzumab e Crenezumab, reduziram os níveis de

oligômeros A β , mas sem benefícios clínicos relevantes. O Aducanumab, aprovado pela *Food and Drug Administration* como Aduhelm®, demonstrou redução de placas amiloides, porém sua eficácia cognitiva permanece controversa, sendo necessários estudos de fase IV devido aos alertas sobre alterações de imagem relacionadas à deposição de amilóide (ARIA-E) e sintomas neuropsiquiátricos.^{1,2,4}

Entre os moduladores A β , o Azeliragon teve seus estudos encerrados pela falta de eficácia. Já os medicamentos GV-971 e ALZ-801 mostraram-se promissores, com melhora cognitiva e perfil de segurança positivo, sendo alternativas para Alzheimer leve e moderado.^{1,4,5}

Em contraste, inibidores da β -secretase 1, como Verubescestat, Umibecestat e Elenbecestat, foram associados à piora cognitiva e atrofia encefálica, especialmente no hipocampo. Por sua vez, ativadores da α -secretase, como Etazolato, mostraram-se seguros e toleráveis como adjuvantes aos inibidores de colinesterase.^{1,5}

Estudos de terapias anti-Tau em fases III e II/III (6) também foram analisados, embora apenas um envolvesse alternativas imunogênicas, concluindo que apesar da intenção de melhora, não se observaram mudanças significativas. Esses achados sugerem que a terapia anti-Tau talvez não seja a via mais promissora para o tratamento da DA.^{6,7,8}

Esses resultados reforçam a necessidade de estudos contínuos para validar a segurança e eficácia dessas imunoterapias.⁹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As alternativas imunoterapêuticas para o tratamento da DA mostram um campo promissor, mas ainda cercado de desafios. Embora algumas terapias, como o GV-971, tenham indicado melhora cognitiva e segurança em estudos clínicos recentes, os inibidores da β -secretase 1 e anticorpos anti- β -amiloides levantam questionamentos quanto à sua eficácia e segurança, o Aducanumab em particular, simboliza as complexidades da imunoterapia no Alzheimer: apesar de reduzir placas amiloides, não apresenta evidências claras de benefícios cognitivos.

Assim, destaca-se a importância de continuar investindo em pesquisas rigorosas para validar novas abordagens e otimizar as existentes. O tratamento imunoterapêutico da DA depende não só da eficácia, como da segurança e impacto clínico real dessas terapias.

DESCRITORES: Doença de Alzheimer; Demência; Imunoterapia; Anticorpos monoclonais.

REFERÊNCIAS

17

1. Jeremic D, Jiménez-Díaz L, Navarro-López JD. Past, present and future of therapeutic strategies against amyloid- β peptides in Alzheimer's disease: a systematic review. *Ageing Research Reviews*. 2021 Dec;72:101496;
2. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature* [Internet]. 2016 Aug 31;537(7618):50–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature19323>
3. Cardoso A, Bezerra L, Lima C, Bezerra I, Júnior J, Torres J (2022). Perspectivas atuais da terapia anti-amiloide para a Doença de Alzheimer. *Revista Neurociências*. 30. 1-16. 10.34024/rnc.2022.v30.13552.
4. Jiaxuan L, Xin W, Xin T, Shixin W, Ruisi Q, Xiaofeng W, et al. The efficacy and safety of anti-A β agents for delaying cognitive decline in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience* [Internet]. 2023 Nov 19 [cited 2023 Dec 11];1–12. Available from: <https://web.s.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=5&sid=bbd1a48f-b5a1-47d1-9aa3-109ca3ea68fd%40redis>;
5. Dantas JM, Mutarelli A, Navalha D, Dagostin C, Romeiro P, Félix N, et al. Efficacy of anti-amyloid- β monoclonal antibody therapy in early Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*. 2024 Jun;45(6):2461-2469.
6. Esquer A, Blanc F, Collongues N. Immunotherapies Targeting Amyloid and Tau Protein in Alzheimer's Disease: Should We Move Away from Diseases and Focus on Biological Targets? A Systematic Review and Expert Opinion. *Neurology and Therapy* [Internet]. 2023 Dec;12(6):1883-1907. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37812325/>
7. Karimi N, Çatak FB, Arslan E, Saghadzadeh A, Rezaei N. Tau immunotherapy in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy. *International Immunopharmacology*. 2022 Dec;113(Pt B):109445.
8. Zheng X, Tang YY, Yang Q, Wang S, Chen R, Tao C, et al. Effectiveness and safety of anti-tau drugs for Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2022 Oct 8;70(11):3281–92.
9. Winblad B, Brodaty H, Gauthier S, Morris JC, Orgogozo JM, Rockwood K, et al. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: is there a need to redefine treatment success? *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2001;16(7):653–66.

