

Papel dos anticorpos monoclonais Anti- β -Amiloide na modificação do curso clínico da doença de Alzheimer: Uma revisão integrativa

Ana Luysa Morais Alves¹; Ana Vitória Gomes¹; Gregório Sandro Espíndola Vieira¹; Maria Clara Frazão de Faria¹; Miguel Arcanjo Frazão de Faria¹; Rúbia Mariano da Silva²

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.

RESUMO: Resumo: A Doença de Alzheimer é marcada pelo acúmulo progressivo da proteína beta-amiloide no sistema nervoso central, processo que desencadeia alterações estruturais, inflamatórias e funcionais responsáveis pelo declínio cognitivo característico da doença. Diante do avanço de terapias biológicas que visam modificar esse processo patológico, o presente estudo teve como objetivo analisar os efeitos terapêuticos associados ao uso de anticorpos monoclonais que atuam na remoção da proteína beta-amiloide. Para alcançar esse objetivo, realizou-se uma revisão integrativa composta por vinte e três estudos clínicos e experimentais, selecionados por meio de buscas sistematizadas nas bases PubMed, Scielo e ScienceDirect. Os estudos incluídos contemplaram ensaios randomizados, modelos comparativos e análises de longo prazo envolvendo anticorpos como lecanemab, donanemab e aducanumab. Os resultados demonstraram que essas terapias promovem redução significativa da carga amiloide cerebral, além de melhora de biomarcadores associados à neurodegeneração, o que se refletiu em retardar da progressão clínica de aproximadamente vinte e cinco a trinta e cinco por cento em pacientes com a doença em estágio leve. A tolerabilidade varia conforme fatores individuais, incluindo predisposição genética, condições vasculares e velocidade de aumento da dose, sendo que a titulação gradual demonstrou reduzir a ocorrência de eventos adversos sem comprometer a eficácia terapêutica. Conclui-se que os anticorpos monoclonais representam uma alternativa promissora na modificação do curso da Doença de Alzheimer, desde que utilizados em pacientes criteriosamente selecionados e acompanhados por protocolos rigorosos de monitoramento, garantindo equilíbrio entre benefício clínico e segurança.

Palavras-chave:

Doença de Alzheimer. anticorpos monoclonais. beta-amiloide. donanemab. aducanumab. lecanemab.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) se dá devido a perda de neurônios e a atrofia cortical, sendo, mais acentuada nos lobos parietal e temporal. A perturbação da sinalização junto aos sistemas colinérgicos e glutamatérgicos corticais causa defeitos no hipocampo, amígdala e córtices frontal e parietal, as placas beta amiloides (neuríticas) são agregados densos de beta amilóide (A β), e seu acúmulo atua como um fator importante na patogênese da doença de Alzheimer (NORRIS, 2021, cp 18).¹¹

“A DA familiar é causada por mutações na proteína precursora de amiloide (APP), pressenilina 1(PS-1), pressenilina 2 (PS-2) e apolipoproteína E-e4 (APOE4) (NORRIS, 2021, p. 55)¹¹.” Tais mutações causam alterações no A β e, somado a isso, algumas espécies de oxigênio podem aumentar a produção e a agregação de A β , bem como facilitar a fosforilação da proteína tau ¹¹.

Dados divulgados no site do Governo Federal em conjunto com o Ministério da saúde confirmam que a DA é responsável por mais da metade dos diagnósticos em idosos, essa patologia se consolida como a forma mais prevalente de demência neurodegenerativa. Além de sua alta incidência, até recentemente, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), órgão colegiado responsável por assessorar o Ministério da Saúde (MS) nas decisões de incorporação e/ou exclusão de uma tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS), defendem o uso de donepezila, medicamento que atua na melhora dos sintomas apresentados, como agitação, apatia e confusão. Porém, este tratamento é incapaz de modificar o curso patológico da doença ¹.

O estudo desenvolvido por Victor L.B. França e demais colaboradores, voltado a imunoterapia da doença de Alzheimer, incluindo triagem de mutações, dinâmica molecular e bioquímica quântica refere que novos anticorpos monoclonais humanos anti-amiloide- β como: Aducanumab (Adu) e lecanemab modificam o curso da doença, e recentemente foram aprovados para o seu tratamento ⁴.

Diante dos fatores expostos, e da necessidade de consolidar o conhecimento sobre a nova classe de terapias para a DA, surgiu o interesse neste estudo, cujo objetivo visa identificar a influência terapêutica dos anticorpos monoclonais contra a proteína A β em pacientes com Alzheimer.

METODOLOGIA

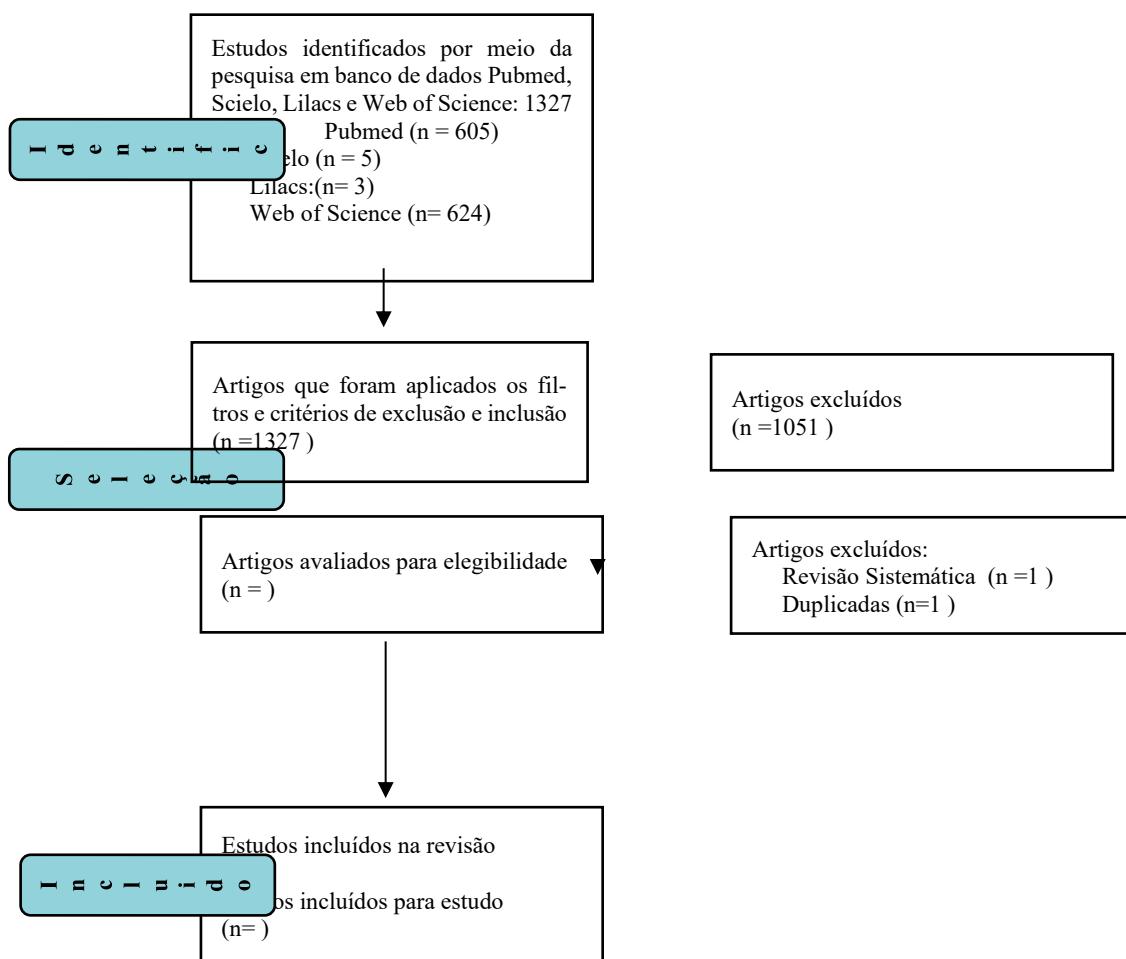
Trata-se de uma revisão integrativa utilizando a estratégia PICo, uma metodologia que auxilia na construção de uma pergunta de pesquisa e busca de evidências para uma pesquisa não-clínica, onde P= População/ Paciente; I = interesse; e Co: Contexto (P: Pacientes com Alzheimer; I: efeito dos anticorpos monoclonais (Donanemeb, Lecanemab e Aducanumab) na evolução da doença; Co: influência do anti-corpo). Este estudo se concentra em responder a questão norteadora: "Quais efeitos terapêuticos dos anticorpos monoclonais contra a proteína beta amiloide em pacientes com Alzheimer?".

A busca foi realizada em Setembro de 2025, por meio de uma pesquisa nas bases de dados eletrônicas Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (Scielo) e Web of Science utilizando os descritores em inglês Alzheimer, Aducanemab, Lecanemab and Donanemab inserindo os booleanos AND e OR para refinar a busca.

Os critérios de inclusão estabelecidos para esta revisão integrativa, abrangeu artigos científicos realizados com seres humanos e publicados nos últimos 5 anos, ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos e nos idiomas português e inglês. Como critérios de exclusão, foram excluídos estudos com o período de publicação anterior ao mencionado, meta-análises, duplicatas, aqueles que não abordaram sobre o manejo de anticorpos monoclonais, artigos de revisão, artigos de notícias, materiais em acesso antecipado e material editorial.

A seguir, a figura 1 apresenta o fluxograma PRISMA, que demonstra de forma objetiva as etapas de identificação, triagem e seleção dos estudos incluídos nesta revisão integrativa, de acordo com os critérios previamente estabelecidos.

Figura 1: Fluxograma Prisma das etapas de identificação, seleção e inclusão dos artigos.



RESULTADOS

A análise dos estudos selecionados, apresentados na tabela 1, permitiu identificar e avaliar as diferentes abordagens e resultados relacionados à influência dos anticorpos monoclonais em pacientes com Alzheimer, buscando identificar quais artigos forneceram informações relevantes e esclarecedoras sobre essa relação.

Tabela 1: Apresentação categorizada dos dados coletados dos estudos utilizados na revisão literária.

Código do artigo	Autor/Ano / Título	Tipo de estudo	Desfecho
A1	Berry D. A. et. al. (2023) Lecanemab para pacientes com doença de Alzheimer em estágio inicial: Análise Bayesiana de um ensaio clínico randomizado de fase 2b para determinação de dose	O estudo consistiu em uma análise bayesiana de um ensaio clínico que comparou cinco doses de lecanemab em pacientes com doença de Alzheimer em estágio inicial. O objetivo foi identificar a dose efetiva 90 (DE90), ou seja, aquela capaz de atingir pelo menos 90% da eficácia máxima observada entre as doses testadas. A randomização foi adaptativa, direcionando os participantes para as doses que poderiam oferecer maior informação sobre a DE90 e sua eficácia. Os pacientes foram distribuídos entre cinco regimes de dosagem ou placebo. O desfecho primário analisado foi a Pontuação Clínica Composta da Doença de Alzheimer (ADCOMS) em 12 meses, com tratamento mantido e acompanhamento até 18 meses..	O ensaio incluiu 854 participantes, sendo 238 no grupo placebo e 587 nos grupos que receberam lecanemab, com idade mediana de 72 anos. A randomização adaptativa bayesiana permitiu ajustar a alocação conforme os resultados interinos, direcionando mais pacientes para as doses mais promissoras ao longo do estudo. Assim, as doses de melhor desempenho (10 mg/kg mensal e 10 mg/kg a cada duas semanas) receberam maior número de participantes em comparação às doses menos eficazes. A dose de 10 mg/kg a cada duas semanas foi identificada como a DE90. Essa dose apresentou melhora no ADCOMS de -0,037 em 12 meses e -0,047 em 18 meses em relação ao placebo, com probabilidade posterior de superioridade de 97,5% e 97,7%, respectivamente. Além disso, as análises indicaram que considerar todos os participantes randomizados quase dobrou a eficácia estimada em comparação à análise restrita apenas aos pacientes que completaram os 18 meses.
A2	Gueorguieva I. et. al. (2023) Relação entre exposição	Os dados analisados vieram de participantes com doença de Alzheimer dos estudos de fase 1 e TRAILBLAZER-ALZ. Utilizaram-se modelos de resposta indireta para avaliar a evolução dos	Os modelos indicaram que o donanemab reduziu ao longo do tempo as concentrações plasmáticas de p-tau217 e GFAP. A modelagem de progressão mostrou diminuição significativa na taxa de declínio clínico.

		ção e eficácia do donanemab utilizando modelagem na doença de Alzheimer	níveis plasmáticos de p-tau217 e GFAP (Proteína Ácida Fibrilar Glial) ao longo do tempo, além de modelos de progressão da doença baseados em farmacocinética e farmacodinâmica.	nico, e as simulações demonstraram que o donanemab retardou a progressão da doença independentemente do nível basal de tau observado na PET (Tomografia por Emissão de Positrons).
A3	Gueorguieva I. et. al. (2025)	Relação exposição-resposta com o donanemab na fase inicial sintomática da doença de Alzheimer	As análises incluíram participantes de ensaios clínicos com donanemab (NCT02624778; NCT03367403; NCT04640077; NCT04437511). As relações entre dose, exposição e resposta foram avaliadas em relação à redução da placa amiloide, utilizando modelos PK/PD de resposta indireta e de progressão da doença.	Donanemab apresentou um perfil farmacocinético com distribuição bifásica e meia-vida de eliminação terminal de aproximadamente 12,1 dias em um participante típico. A redução da placa amiloide esteve relacionada a concentrações séricas medianas do fármaco acima de 15 µg/mL. Após o término do tratamento, estimou-se uma taxa de reacúmulo de placa de 2,8 Centiloïdes/ano. O modelo de progressão da doença indicou um efeito terapêutico claro do donanemab.
A4	Honig S. L. et. al. (2023)	ARIA em pacientes tratados com lecanemab (BAN2401) em um estudo de fase 2 na doença de Alzheimer em estágio inicial	O estudo 201 incluiu um ensaio principal duplo-cego, controlado por placebo, seguido de uma extensão aberta (OLE). Eventos ARIA (do inglês, Amyloid-Related Imaging Abnormalities, ou Anormalidades de Imagem Relacionadas à Amiloide) foram analisados e apresentados com gráficos de Kaplan-Meier, e um modelo de resposta à exposição foi desenvolvido.	Na fase 2 e na OLE, a incidência de ARIA-E (do inglês, Amyloid-Related Imaging Abnormalities-Edema, ou Anormalidades de Imagem Relacionadas à Amiloide – Edema) foi baixa (<10%), com menos de 3% de casos sintomáticos. Os eventos foram geralmente assintomáticos, leves a moderados e ocorreram precocemente (<3 meses). A ocorrência de ARIA-E esteve associada à concentração sérica máxima de lecanemab e foi maior em portadores homozigotos de APOE4. ARIA-H e ARIA-E tiveram frequência semelhante nas duas fases do estudo.
A5	Lowe, S.L.C. et. al. (2021)	Estudo de Fase 1b do Donanemab (LY3002813) na Doença de Alzheimer: Redução Rápida e Sustentada do Amiloide Cerebral Medida	Estudo de fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, envolvendo 61 pacientes com comprometimento cognitivo leve ou demência leve a moderada por Alzheimer e positividade para placas amiloïdes. Os participantes foram distribuídos para receber diferentes esquemas de donanemab, incluindo doses únicas ou múltiplas,	O tratamento com donanemab promoveu rápida redução das placas amiloïdes, observada já após uma única dose e mantida por até 72 semanas. Nos grupos de doses múltiplas, houve reduções ainda maiores, com alguns pacientes alcançando eliminação completa das placas em 24 a 36 semanas, especialmente no regime de 20 mg/kg a cada 4 semanas. A farmacocinética mostrou relação proporcional à dose, com meia-vida

	por Imagem com Florbetapir F18	ou placebo. A carga de placas amiloides foi monitorada por PET com florbetapir por até 72 semanas. A segurança foi avaliada por eventos adversos, exames de imagem, eletrocardiograma, sinais vitais, exames laboratoriais, monitoramento neurológico e testes de imunogenicidade.	média de eliminação de cerca de 9,3 dias. Embora mais de 90% dos pacientes desenvolvessem anticorpos antimedicamento, estes não afetaram de forma significativa a farmacocinética. O donanemab foi, em geral, bem tolerado, porém ocorreram anormalidades de imagem relacionadas ao tratamento, como edema vasogênico cerebral, micro-hemorragias e siderose superficial, consistentes com o perfil conhecido da classe.	
A6	McDade E. et. al. (2022)	Lecanemab em pacientes com doença de Alzheimer em estágio inicial: resultados detalhados sobre biomarcadores, efeitos cognitivos e clínicos da extensão randomizada e aberta do estudo de prova de conceito de fase 2	Estudo multinacional, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos. O presente estudo analisa o modo de ação do lecanemab e do donanemab dentro da estrutura da Hipótese da Cascata Amiloide 2.0, recentemente proposta, e conclui que a segunda possibilidade está correta.	
A7	Mintum, M.A.M.D et. al. (2021)	Donanemab na doença de Alzheimer em estágio inicial	Estudo de fase 2 com donanemab em pacientes com Alzheimer sintomático inicial e deposição de tau e amiloide identificada por PET. Os participantes foram randomizados (1:1) para receber donanemab (700 mg nas três primeiras doses e 1400 mg nas seguintes) ou placebo, administrados por via intravenosa a cada 4 semanas, durante até 72 semanas.	Foram incluídos 257 pacientes, sendo 131 no grupo donanemab e 126 no grupo placebo. Ambos iniciaram com pontuação iADRS (Escala Integrada de Avaliação da Doença de Alzheimer) média de 106. Após 76 semanas, a redução na pontuação foi de -6,86 no grupo donanemab e -10,06 no grupo placebo, resultando em diferença de 3,20 (IC 95%: 0,12 a 6,27; P=0,04). A maioria dos desfechos secundários não apresentaram diferenças relevantes entre os grupos. Ao final do estudo, observou-se maior redução da placa amiloide e leve redução da carga de tau no grupo donanemab. Eventos como edema ou derrame cerebral relacionados à amiloide ocorreram, em geral, de forma assintomática.

A8	Monfared, A.A.T. et. al. (2022)	Resultados de saúde a longo prazo do lecanemab em pacientes com doença de Alzheimer em estágio inicial usando simulação Modelagem	Um modelo de simulação de doença foi utilizado para projetar os desfechos clínicos de longo prazo do lecanemab em pacientes com Alzheimer inicial (CCL (Comprometimento Cognitivo Leve) devido à DA e demência leve), utilizando dados do estudo BAN2401-Goo-201 e referências da literatura. O modelo representa a fisiopatologia e o manejo da doença, simulando os efeitos da intervenção precoce e da modificação da progressão. A comparação foi feita entre lecanemab associado ao tratamento padrão e o tratamento padrão isolado.	O tratamento com lecanemab foi estimado como capaz de retardar a progressão da doença, prolongando o tempo nas fases de comprometimento cognitivo leve e demência leve, e reduzindo a duração das fases moderada e grave. Em média, o tempo até a evolução para demência leve, moderada e grave foi 2,51, 3,13 e 2,34 anos maior no grupo lecanemab + tratamento padrão em comparação ao tratamento padrão isolado. O uso de lecanemab também resultou em ganhos estimados de 0,73 anos de vida e 0,75 anos de vida ajustados pela qualidade, além de reduzir em 0,03 anos a perda de qualidade de vida dos cuidadores. O modelo previu ainda menor necessidade de institucionalização no grupo tratado (25% versus 31%).
A9	PontecorvoM.J et. al. (2022.)	Associação do tratamento com donanemab com biomarcadores plasmáticos exploratórios Biomarcadores na doença de Alzheimer sintomática precoce: Uma análise secundária do ensaio clínico randomizado TRAILBLAZER-ALZ	Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, realizado entre dezembro de 2017 e dezembro de 2020, em 56 centros nos EUA e Canadá. Foram avaliados 1955 indivíduos, sendo incluídos homens e mulheres de 60 a 85 anos com declínio progressivo da memória há pelo menos 6 meses, pontuação no MEEM (mini-exame do estado mental) entre 20 e 28 e níveis elevados de beta-amiloide e tau intermediário. Os participantes foram randomizados para receber donanemab ou placebo a cada 4 semanas, por até 72 semanas. As três primeiras doses de donanemab foram de 700 mg, sendo posteriormente ajustadas para 1400 mg, com reduções cegas conforme resposta à redução da amiloide. Biomarcadores exploratórios, como proteína fibrilar ácida glial e	No estudo TRAILBLAZER-ALZ, 272 participantes (idade média 75,2 anos; 53,3% mulheres) foram randomizados. Após 12 semanas, o tratamento com donanemab reduziu significativamente os níveis plasmáticos de pTau217 e proteína glial fibrilar ácida em comparação ao placebo (pTau217: -0,04; IC 95% -0,07 a -0,02; P = 0,002 e proteína glial fibrilar ácida: -0,04; IC 95% -0,07 a -0,01; P = 0,01). Não houve diferenças significativas nos níveis de β-amiloide 42/40 e cadeia leve de neurofilamento entre os grupos ao final do tratamento. As reduções de pTau217 e proteína glial fibrilar ácida correlacionaram-se significativamente com a diminuição da carga de amiloide (pTau217: R = 0,484; P < 0,001; proteína glial fibrilar ácida: R = 0,453; P < 0,001) e também apresentaram correlação entre si tanto no início quanto após o tratamento.

			beta-amiloide plasmático, também foram analisados.
A10	Rosen, J.; et. al. (2025)	Critérios de elegibilidade para imunoterapias direcionadas à proteína amiloide na doença de Alzheimer	Trata-se de um estudo retrospectivo e descritivo, conduzido com dados multicéntricos do NACC-UDS e do NACC-NP, incluindo 3.343 participantes que possuíam relatórios de patologia post-mortem disponíveis.
			Dos 887 participantes com comprometimento cognitivo leve amnésico ou demência leve e diagnóstico clínico de Alzheimer, 83 (9%) foram elegíveis para aducanumab, 275 (31%) para lecanemab e 172 (19%) para donanemab, considerando critérios de ensaios clínicos e positividade para amiloide. Pelos critérios do AUR (Recomendação de Uso Apropriado), 242 (27%) seriam elegíveis para ADU e 266 (30%) para lecanemab. Houve sobreposição parcial entre os grupos e co-patologias foram frequentes.
A11	Shcherbinin S. et. al. (2022)	Associação da redução do amiloide após o tratamento com donanemab. Com a patologia tau e os resultados clínicos O ensaio clínico randomizado TRAILBLAZER-ALZ	O estudo TRAILBLAZER-ALZ foi um ensaio clínico de fase 2, randomizado e controlado por placebo, realizado entre 2017 e 2020 em 56 centros nos Estados Unidos e Canadá. Participaram indivíduos de 60 a 85 anos com DA sintomática inicial, histórico de declínio progressivo da memória, além de níveis elevados de amiloide e níveis intermediários de tau. Os participantes receberam donanemab por via intravenosa a cada 4 semanas, iniciando com 700 mg nas três primeiras doses e posteriormente 1400 mg, por até 72 semanas, com ajustes de dose baseados na redução da amiloide observada nas semanas 24 e 52. O estudo avaliou como principais desfechos a redução das placas A β , a alteração na carga de tau e o impacto do tratamento sobre o declínio clínico. O estudo incluiu 272 participantes (idade média de 75,2 anos; 53,3% mulheres), após a exclusão de 1683 indivíduos triados. Observou-se que a redução de amiloide obtida com donanemab em 24 semanas apresentou correlação moderada com os níveis iniciais de amiloide. As modelagens sugeriram que, após a interrupção do tratamento, o retorno da carga amiloide ao limiar de 24,1 centiloídes poderia levar cerca de 3,9 anos. Além disso, o donanemab reduziu o acúmulo de tau de forma dependente da região cerebral. Um modelo de progressão da doença indicou que a redução do amiloide se associou à melhora clínica na Escala Integrada de Avaliação da DA apenas em indivíduos portadores do alelo APOE4.

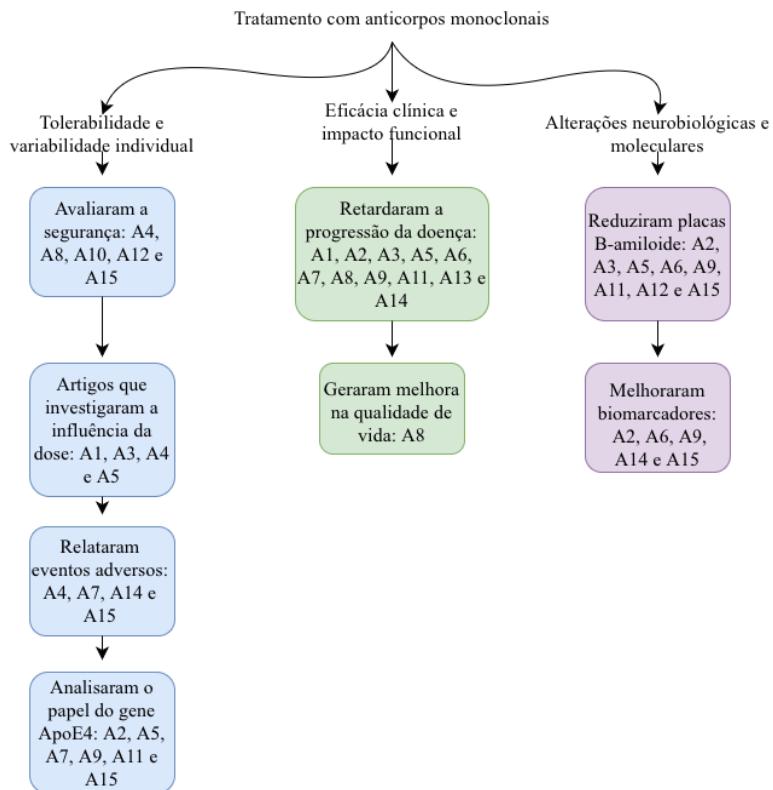
	TRAILBLAZER-ALZ 4: Um estudo de fase 3 comparando donanemab com aducanumab na eliminação de placas amiloïdes em estágios iniciais, da doença de Alzheimer sintomática	cada 4 semanas nas três primeiras doses, seguido de 1400 mg a cada 4 semanas) ou aducanumab, administrado conforme sua bula. A carga de A β foi avaliada por PET com florbetapir F18, sendo considerada “depuração” quando o valor era inferior a 24,1 centiloides.	cipantes tratados com donanemab, respectivamente, enquanto no grupo aducanumab essas taxas foram de 1,6%, 24,6% e 43,1% ($P < 0,001$). O tempo mediano para atingir essa eliminação foi menor com donanemab (359 dias) do que com aducanumab (568 dias) ($P < 0,001$). A ocorrência de ARIA-edema/derrame foi registrada em 23,9% dos participantes no grupo donanemab e 34,8% no grupo aducanumab.
A13	Sims, J. R. Et. Al. (2023)	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou 1.736 participantes com Alzheimer precoce e patologia amiloide/tau. Donanemab ou placebo foi administrado por via intravenosa a cada 4 semanas por 72 semanas. O desfecho primário foi a mudança na iADRS até a 76 ^a semana; desfechos secundários incluíram CDR-SB (Classificação Clínica de Demência - Pontuação Total), totalizando 24 desfechos avaliados.	Estudo com 1.736 participantes (idade média 73 anos; 57,4% mulheres), 76% concluíram. Donanemab retardou o declínio cognitivo (iADRS e CDR-SB) em comparação ao placebo, com diferenças significativas na população com tau baixo/médio e na população combinada ($P < 0,001$). Eventos adversos incluíram anormalidades de imagem relacionadas à amiloide (24% donanemab vs. 2,1% placebo), reações à infusão (8,7% vs. 0,5%) e óbitos relacionados ao tratamento (3 vs. 1).
A14	Van Dyck C. H. et. al. (2023)	Foi realizado um estudo multicêntrico, duplo-cego, de fase 3, com duração de 18 meses, incluindo participantes de 50 a 90 anos com doença de Alzheimer em estágio inicial, confirmada por PET ou análise do líquor. Os participantes foram randomizados para receber lecanemab intravenoso (10 mg/kg a cada 2 semanas) ou placebo. O desfecho primário avaliou a variação, aos 18 meses, na pontuação da CDR-SB, que mede o comprometimento cognitivo e funcional. Entre os desfechos secundários, incluíram-se a redução da carga amiloide na PET e mudanças nas pontuações da ADAS-cog14	Um total de 1795 participantes foi incluído, sendo 898 tratados com lecanemab e 897 com placebo. A pontuação inicial média no CDR-SB foi de aproximadamente 3,2 em ambos os grupos. Após 18 meses, a progressão da doença foi menor no grupo lecanemab, com mudança média de 1,21, em comparação a 1,66 no grupo placebo (diferença de -0,45; IC 95%: -0,67 a -0,23; $P < 0,001$). No subestudo com 698 participantes, o lecanemab reduziu a carga amiloide de forma significativamente maior (diferença de -59,1 centiloides). Também foram observadas melhorias favoráveis ao lecanemab nas pontuações da ADAS-cog14 (-1,44), ADCOMS (-0,050) e ADCS-MCI-ADL (+2,0), todas estatisticamente significativas.

A15	Hong, W et. al. (2025)	<p>(Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer – Subescala Cognitiva 14), ADCOMS (Escore Composto da Doença de Alzheimer) e ADCS-MCI-ADL (Estudo Cooperativo da Doença de Alzheimer – Atividades da Vida Diária no CCL), que analisam desempenho cognitivo e funcionalidade nas atividades diárias.</p>	<p>mente significativas. Reações relacionadas à infusão ocorreram em 26,4% dos tratados com lecane-mab, e anormalidades de imagem relacionadas ao amiloide com edema ou derrame foram observadas em 12,6%.</p>
		<p>Efeito da titulação modificada de donanemab em exames de imagem relacionados à amiloide anormalidades com edema/derrames e redução da amiloide: resultados de 18 meses do estudo TRAILBLAZER-ALZ 6</p>	<p>O regime de titulação modificada alcançou o objetivo principal, reduzindo significativamente a ocorrência de ARIA-E em comparação à dosagem padrão, enquanto manteve efeito semelhante na redução da amiloide em 24 semanas.</p> <p>As taxas de ARIA-E foram menores no grupo de titulação modificada (15,6%) em comparação ao grupo de dosagem padrão (24,2%), com gravidade radiográfica significativamente reduzida ($p = 0,015$) e menor ocorrência de casos sintomáticos (2,8% vs. 4,8%). A frequência de eventos adversos graves foi semelhante entre os grupos. Assim, a titulação gradual da dose de donanemab diminuiu de forma relevante o risco de ARIA-E em relação à dosagem padrão.</p>

Fonte: Próprio Autor.

Os artigos selecionados foram divididos em três categorias principais que se relacionam aos efeitos terapêuticos dos anticorpos monoclonais contra peptídeos A β , essas categorias foram (a) a tolerabilidade e variabilidade individual que avalia o perfil de segurança dos medicamentos, a dose adequada deles, os eventos adversos e fatores individuais que os afetam, (b) a eficácia clínica e impacto funcional com foco na progressão da doença e melhora da qualidade de vida e (c) as alterações neurobiológicas e moleculares que observaram a redução das placas amiloides e melhora em biomarcadores, a figura 2 mostra detalhadamente quais artigos abordaram cada uma dessas frontes.

Figura 2: categorias elencadas de acordo com a similaridade dos artigos estudados.



DISCUSSÃO

Tolerância e variabilidade individual.

A análise dos estudos demonstra que os eventos adversos mais relevantes associados aos anticorpos monoclonais foram as anomalias de imagem relacionadas ao amiloide, especialmente o edema e efusões, classificados como ARIA-E e ARIA-H (micro ou macro-hemorragias) como eventos guia, possíveis marcadores de tolerância terapêutica. A incidência desses eventos variou amplamente, de 9% a 35%, conforme o anticorpo, o esquema de dose e o perfil basal do paciente⁵. Em praticamente todos os ensaios, a maioria das ARIA-E e ARIA-H apresentaram-se predominantemente leves ou moderadas, auto-limitadas e resolutivas com suspensão temporária do tratamento, sem aumento de mortalidade associado. Afirmando que os protocolos de titulação são necessários para minimizar riscos sem comprometer a eficácia terapêutica^{17, 14, 21}.

A titulação modificada do donanemab reduz substancialmente a ocorrência de ARIA porque diminui o pico de concentração do anticorpo no sangue durante as primeiras semanas, tornando a mobilização das placas amiloides mais lenta e menos inflamatória. Esse ritmo reduzido permite que os vasos cerebrais se adaptem à remoção do amiloide sem sofrer edema ou pequenas hemorragias. Como o tratamento atinge a dose plena posteriormente, a eficácia na depuração amiloide e na modulação de biomar-

cadores é mantida. Dessa forma, a titulação é uma estratégia de segurança que preserva o efeito terapêutico e reduz eventos adversos, sendo particularmente importante em pacientes com maior vulnerabilidade vascular ou genética²¹.

Os estudos também indicam que os eventos ARIA-E apresentaram correlação com a dose administrada e foram mais frequentes em pacientes com angiopatia amiloide cerebral, enquanto os eventos ARIA-H não apresentaram relação direta com dose. Ambos, entretanto, foram mais prevalentes entre indivíduos heterozigotos para o gene APOE4, quando comparados a homozigotos ou não portadores, reforçando o papel da predisposição genética na variação do risco^{7,19}.

O estudo *TRAILBLAZER-ALZ 4* comparou diretamente donanemab e aducanumab em 18 meses ARIA foram predominantemente leves a moderadas e assintomáticas, e nenhum óbito foi registrado. Esses resultados sugerem que a velocidade de remoção do amiloide não se correlaciona com aumento do risco, desde que a titulação seja controlada. Assim, o donanemab demonstrou superioridade de segurança e eficácia biológica em relação ao ADU¹⁴.

À luz desses achados, recomenda-se a utilização de protocolos clínicos que incluem genotipagem prévia, avaliação por ressonância magnética basal e monitoramento seriado, medidas que reduzem substancialmente as complicações e possibilitam a reintrodução segura do tratamento após a resolução do evento. Por fim, a alta prevalência de co-patologias — como angiopatia amiloide, alterações vasculares e outras condições neurodegenerativas — aumenta a vulnerabilidade a eventos adversos e limita a generalização dos resultados. Assim, a variabilidade individual decorre de uma interação complexa entre fatores genéticos, perfil vascular, carga amiloide basal, velocidade de exposição farmacológica, idade avançada e uso de anticoagulantes, tornando imprescindível uma abordagem personalizada na seleção e acompanhamento dos pacientes¹³.

Influência da dose

O donanemabe apresenta um efeito fortemente relacionado com a dose na remoção das placas amiloides cerebrais. Doses entre 10 e 40 mg/kg promoveram depuração rápida, robusta e duradoura, porém de 20 mg/kg a cada quatro semanas mostrou-se o mais eficaz, levando metade dos pacientes à depuração completa do amiloide em 36 semanas.^{7,8} Observou-se uma correlação direta entre concentração plasmática e velocidade de clareamento, sem alterações relevantes no volume cerebral ou função cognitiva⁸.

A análise bayesiana do lecanemabe confirmou uma relação direta entre dose e resposta clínica, mostrando que doses mais altas (10 mg/kg quinzenal ou mensal) proporcionam maior eficácia e melhora cognitiva ao longo do tratamento. Dessa forma, a incidência de ARIA-E e a eficácia terapêutica estão diretamente ligadas à concentração máxima (C_{max}) e ao regime de administração^{16,21}. Doses de 10 mg/kg

quinzenais ou mensais geraram eficácia semelhante, mas com diferenças na frequência de eventos adversos. O aumento da dose intensificou a depuração amiloide, sobretudo em portadores do alelo APOE4, mais sensíveis às variações de concentração. Assim, a titulação gradual mostrou-se eficaz para reduzir o risco de ARIA sem comprometer o benefício clínico, destacando a necessidade de ajuste individual de dose conforme o perfil genético e farmacocinético¹⁶.

Em conjunto, os estudos confirmam que a dose é fator decisivo na eficácia dos anticorpos monoclonais anti-A β , como lecanemabe e donanemabe. A resposta clínica e molecular aumenta proporcionalmente à concentração e duração da exposição, com doses mais altas promovendo maior depuração amiloide e melhor desempenho funcional. Assim, a otimização da dose, por meio de titulação e ajustes individualizados, é fundamental para potencializar os resultados terapêuticos no tratamento da Doença de Alzheimer^{5, 6, 7, 21}.

Eventos adversos

Eventos adversos vêm sendo observados em ensaios clínicos com uso de anticorpos monoclonais na DA, sendo que a maior incidência é de ARIA, com predomínio de ARIA-E, em geral leves, assintomáticas e autolimitadas^{7, 10, 19, 21}. As análises farmacocinéticas confirmaram uma relação direta entre a dose e o risco de ARIA-E, mostrando que maior exposição ao fármaco, mas aumenta a incidência de eventos, sobretudo em portadores homozigotos do APOE4^{7, 10}. Apesar de alguns casos de ARIA-H, o perfil de segurança permaneceu aceitável e previsível, permitindo o uso terapêutico sob vigilância rigorosa. Dessa forma, ARIA-H ocorreu com baixa frequência e sem relação clara com a dose^{7, 19}.

Os estudos indicaram que regimes de infusão mais intensos aumentam a ocorrência de ARIA-E e ARIA-H, embora a maioria dos casos seja assintomática e de evolução benigna^{7, 10, 19}. A titulação progressiva permitiu uma mobilização mais controlada das proteínas amiloides, reduzindo a inflamação vascular e o risco de edema cerebral²¹.

O efeito dose-gene da APOE4 permaneceu evidente, confirmando sua influência na vulnerabilidade microvascular cerebral. Mesmo com maior incidência de eventos adversos, o tratamento manteve forte eficácia biológica, reduzindo significativamente o acúmulo de amiloide cerebral. Assim, o estudo destaca a necessidade de equilibrar eficácia e segurança ao definir a intensidade das doses⁷. Essa abordagem representa um avanço importante na individualização terapêutica, especialmente para pacientes com maior risco genético de ARIA²¹.

De modo geral, foi demonstrado que os eventos adversos dos anticorpos monoclonais anti-amiloide seguem um padrão previsível, influenciado pela dose e pelo genótipo APOE4. Os principais eventos, ARIA-E e ARIA-H, foram leves, transitórios e manejáveis, permitindo a continuidade do tratamento. Estratégias como a titulação gradual da dose e o monitoramento por imagem nas fases iniciais reduziram

os riscos e aumentaram a segurança. Assim, a personalização posológica e a genotipagem prévia surgem como medidas fundamentais para garantir um uso seguro e eficaz dessas terapias na DA^{7, 10, 19, 21}.

Papel do gene ApoE4

Os estudos mostraram que o donanemabe reduz de forma expressiva e sustentada as placas amiloïdes cerebrais, com melhora clínica discreta, porém mensurável, na progressão cognitiva^{5, 8, 10, 12, 15, 21}. O gene APOE4 destacou-se como fator modulador dessa resposta, pois portadores do alelo apresentaram maior incidência de ARIA-E, geralmente leves a moderadas e reversíveis após suspensão do tratamento. Além disso, o gene APOE4 está associado à maior deposição vascular de A β , à fragilidade da barreira hematoencefálica e uma resposta mais intensa à depuração amiloïde, com reduções marcantes no PET com florbetapir e melhora em biomarcadores como p-tau217 e GFAP^{8, 10, 12}. Essa maior resposta está ligada à maior carga amiloïde basal e ao metabolismo lipídico alterado do genótipo, que aumenta a interação entre o anticorpo e os agregados amiloïdes¹⁰.

O gene APOE4 atua como fator de vulnerabilidade e de maior responsividade ao mesmo tempo, modulando a resposta glial e astrocitária ao tratamento, tornando-o um marcador duplo, de maior eficácia e maior risco, o que reforça a necessidade de estratégias terapêuticas personalizadas conforme o perfil genético^{10, 12}. Apesar disso, o benefício terapêutico do donanemabe manteve-se favorável, indicando que o genótipo afeta a segurança, mas não compromete a eficácia^{8, 12}.

A redução de amiloïde e a desaceleração da patologia tau mostraram-se dependentes do genótipo APOE4^{5, 8, 10}. Pacientes portadores do gene apresentaram maior diminuição da fosforilação da tau cortical e menor progressão clínica de acordo com o iADRS, confirmando que o alelo amplifica tanto a toxicidade amiloïde quanto a resposta ao tratamento imunológico. A remoção das placas nesses indivíduos provocou resposta neuroinflamatória mais intensa, explicando a maior incidência de ARIA-E, porém, sem prejuízo cognitivo, pois o efeito antiamiloïde superou o inflamatório⁵.

O donanemabe reduziu em até 44% a taxa de progressão cognitiva, indicando que o ε4 amplifica tanto a patologia quanto a resposta terapêutica, sendo útil para estratificação prognóstica e decisões clínicas. Já os não portadores tiveram benefício menor e menor incidência de ARIA-E, confirmando uma relação dose-resposta entre carga amiloïde, genótipo e efeito clínico.¹¹ Desse modo, a titulação gradual de dose representou um avanço relevante ao reduzir os riscos associados ao APOE4. Esse regime diminuiu significativamente a frequência e gravidade de ARIA-E, especialmente em portadores do alelo, sem afetar a depuração amiloïde nem os biomarcadores. O aumento progressivo da dose permitiu mobilização mais lenta das placas e menor permeabilidade vascular, garantindo maior segurança e tolerância²¹.

Em conclusão, os estudos demonstraram que o gene APOE4 tem papel central na relação entre segurança, eficácia e resposta biológica ao donanemabe. Sua presença está ligada a maior carga

amiloide, vulnerabilidade vascular e maior risco de ARIA-E, mas também a respostas terapêuticas mais intensas, com depuração amiloide acelerada, redução de tau e GFAP e desaceleração clínica significativa. Assim, o gene APOE consolida-se como um marcador farmacogenético essencial, devendo orientar ajustes de dose, monitoramento e titulação individualizada. A inclusão desse parâmetro genético nos protocolos clínicos é decisiva para o avanço da medicina de precisão na DA, equilibrando risco e benefício e ampliando o impacto clínico das terapias com anticorpos monoclonais^{5, 6, 8, 10, 15, 21}.

Redução das placas A_β e melhora de biomarcadores

Neste contexto, os anticorpos monoclonais contra os peptídeos beta-amiloídes tem se mostrado como uma alternativa promissora para modificar o rumo da doença de Alzheimer, a deposição de peptídeos A_β no cérebro formam placas que são medidas por centiloídes, na população geral com queixas subjetivas de sintomas relacionados a memória, estima-se que a taxa de acúmulo seja de cerca de 3 centiloídes/ano ⁵. O tratamento com anticorpos monoclonais apresentou redução significativa do acúmulo de peptídeos A_β, podendo reduzir estes valores a níveis mínimos e reduzindo seu acúmulo mesmo após a interrupção do tratamento, gerando benefícios clínicos e econômicos a longo prazo ^{5, 15}.

A hipótese da cascata amiloide (ACH, do inglês *Amyloid Cascade Hypothesis*) tenta explicar a DA, segundo essa teoria, a doença passa por dois estágios, o primeiro que é assintomático marcado pelo acúmulo intracelular das proteínas amiloídes no interior de neurônios, este acúmulo intracelular de amiloide iniciaria uma resposta ao estresse dependente de beta-amiloide que levaria a apoptose de neurônios, iniciando a fase sintomática da DA ²⁰. Volloch afirma ainda que, para o tratamento eficiente, as drogas deveriam atuar na fase assintomática da doença, impedindo o depósito intracelular da amiloide e consequentemente o início de cascadas de sinalização de apoptose, sendo que o uso dos anticorpos seriam irrelevantes após a fase assintomática, já que não é possível recuperar aqueles neurônios perdidos ²⁰.

Em análise dos mecanismos biomoleculares pelo qual os anticorpos monoclonais, interagem com a amiloide, as regiões HCDR2 (Região determinante de complementaridade 2 da cadeia pesada) e HCDR3 (Região determinante de complementaridade 3 da cadeia pesada) da cadeia pesada e a região LCDR3 (Região determinante de complementaridade 3 da cadeia leve) foram identificadas como as principais responsáveis pela afinidade dos anticorpos, sendo que a região da cadeia pesada HCDR3 estabiliza a interação com a placa amiloide, contribuindo com 77% da energia total de ligação ao anticorpo, enquanto a região LCDR3 estabiliza a interação por meio de pontes de hidrogênio ⁴.

A análise conjunta destes fatores permitem uma melhor compreensão de como os anticorpos contra o acúmulo de beta amiloide podem mudar o curso da doença. Enquanto os anticorpos se ligam

fortemente ao amiloide eles impedem que ocorram depósitos intracelulares e reduzem a neurotoxicidade associada à agregação do amiloide, limpando placas e impedindo a formação de outras. Isso pode ser confirmado por ensaios que demonstraram que o uso de lecanemab diminuiu os marcadores de amiloide, tau, neurodegeneração e neuroinflamação ^{4, 19, 20}.

Corroborando com essa afirmação, a melhora nos biomarcadores esteve presente em diversos ensaios clínicos, dentre os quais a principal diferença foi na redução das placas amiloide redução nos níveis plasmáticos de A β e de proteína TAU além da proteína GFAP ^{6, 8, 9, 14, 15, 19}. Por outro lado, segundo, alguns fatores podem fazer com que estes número sejam menos expressivos, por exemplo a presença de anticorpos anti-drogas, que aumenta a depuração das drogas utilizadas e diminuem a redução da placa amiloide ⁵.

Os estudos feitos por enxergam potencial de monitorar os biomarcadores plasmáticos para avaliar a eficácia do tratamento com os anticorpos durante o tratamento ⁹.

Eficácia clínica e impacto funcional

A melhora dos biomarcadores permitiu uma análise preditiva dos seus efeitos clínicos apresentando diminuição do A β e a desaceleração do declínio cognitivo ^{5,6,9,15,16,17}. A relevância clínica dessa correlação é inegável: a terapia resulta em uma redução de 38,6% no risco de progressão da doença, medida pela pontuação CDR-G, e demonstra o potencial de economizar entre 4,4 a 7,5 meses de progressão ao longo de um estudo de 18 meses ^{15,16}.

Esses desfechos foram alcançados em mais da metade dos participantes com níveis de tau baixo ou médio que completaram o tratamento em um ano, confirmado a eficácia funcional em subpopulações específicas ^{15,16}. Modelos de simulação corroboram esse efeito, prevendo que o benefício da desaceleração persistirá em longo prazo, estendendo-se por mais de 76 semanas ^{5,6,9,15,16,17}.

Essa perspectiva é reforçada pelo contraste observado em um estudo de Fase 1b anterior, onde a dose única e múltipla em pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve não produziu um efeito estatisticamente significativo na cognição e função ⁵. Em termos de segurança, os eventos ARIA permanecem um evento adverso associado. Embora geralmente assintomáticas e de resolução espontânea em aproximadamente 10 semanas, as ARIA podem, em alguns casos, manifestar sintomas leves como cefaleia e confusão mental, ou evoluir para desfechos mais graves. A incidência de 1,6% de eventos adversos que exigiram hospitalização e cuidados de suporte no grupo Donanemab. ¹⁵

Estudos com Lecanemabe demonstraram que pacientes em tratamento tiveram um declínio significativamente menor na capacidade mental em comparação com aqueles em uso de placebo, medida pela pontuação CDR-G. ^{4,8,10,19} Quando pensa-se nos impactos funcionais, o tratamento com Lecanemab

proporciona um ganho adicional de 0,75 , um atraso de 2,51 anos na progressão para demência e uma redução na taxa de institucionalização ¹⁰, além disso, a menor necessidade de internação, cuidados institucionais e maior tempo de vida e autonomia promoveram melhora geral na qualidade de vida dos pacientes em uso de anticorpos monoclonais (Monfared, A.A.T. 2022). Esses dados justificam a intervenção pela promoção da autonomia e pela geração de benefícios econômicos e sociais a longo prazo, embora a necessidade de iniciar o tratamento no estágio inicial seja um fator limitante ¹⁵.

CONCLUSÃO

A síntese dos estudos analisados mostra que os anticorpos monoclonais anti-A β abriram um novo caminho no cuidado à Doença de Alzheimer, especialmente para quem se encontra nos estágios iniciais da condição. Ao longo da revisão, fica claro que essas terapias não são soluções ideais, mas representam uma mudança real na forma como entendemos e enfrentamos a doença. Os achados revelam que, mesmo com suas limitações, esses medicamentos conseguem reduzir a carga amiloide, melhorar marcadores biológicos importantes e, principalmente, desacelerar o declínio cognitivo, algo que, por muitos anos, permaneceu fora do alcance da medicina.^{2,8,9,10,12,15,19,20}

Apesar do avanço, os estudos lembram que o tratamento exige cautela. Os eventos conhecidos como ARIA, embora geralmente leves e transitórios, mostram que cada paciente responde de maneira única, influenciado por fatores como genética, idade, peso e até a presença de anticorpos contra a própria medicação. Esse cenário reforça o quanto a personalização terapêutica: ajustar dose, acompanhar com imagem, conhecer o perfil genético, deixou de ser um ideal distante e se tornou parte essencial da prática clínica.^{7,10,13,14,15,18,21}

Outro ponto marcante é que os benefícios clínicos e funcionais observados não são apenas números: representam meses de autonomia preservada, menor necessidade de institucionalização, mais tempo de convivência com a família e maior dignidade no dia a dia. Trata-se, portanto, de impacto humano direto, e não apenas estatístico. A longo prazo, os modelos sugerem ainda potencial para reduzir custos em saúde e melhorar a qualidade de vida de pacientes e cuidadores.^{4, 5,6,8,9,12,15,19,20}

No conjunto, esta revisão integrativa mostra que, embora o Alzheimer permaneça uma doença complexa e multifatorial, os anticorpos monoclonais trouxeram um avanço concreto, inaugurando uma nova fase no tratamento modificador da doença. Os resultados apontam que iniciar precocemente, monitorar com cuidado e ajustar individualmente cada terapêutica são passos decisivos para transformar essas descobertas científicas em ganhos reais para as pessoas que convivem com a doença.^{2,9,10,14,16,17,19}

REFERÊNCIAS

1. AGÊNCIA GOV com informações da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (Ebserh).

2. BERRY, David A. et al. Lecanemab para pacientes com doença de Alzheimer em estágio inicial: análise bayesiana de um ensaio clínico randomizado de fase 2b para determinação de dose. *JAMA Network Open*, Chicago, v. 6, n. 4, e237230, abr. 2023.
3. ESPAY, Anthony J.; KEPP, Kasper P.; HERRUP, Karl. Lecanemab and Donanemab as Therapies for Alzheimer's Disease: An Illustrated Perspective on the Data. *eNeuro*, Washington, D.C., v. 11, n. 7, e0319-23, jul. 2024.
4. FRANÇA, Vitória L. B. et al. Alzheimer's Disease Immunotherapy and Mimetic Peptide Design for Drug Development: Mutation Screening, Molecular Dynamics, and a Quantum Biochemistry Approach Focusing on Aducanumab::A β 2-7 Binding Affinity. *ACS Chemical Neuroscience*, Washington, D.C., v. 15, n. 19, p. 3543-3562, out. 2024.
5. GUEORGUIEVA, Iliana et al. Donanemab exposure and efficacy relationship using modeling in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia (New York)*, Nova York, v. 9, n. 2, e12404, jun. 2023.
6. GUEORGUIEVA, Iliana et al. Donanemab exposure-response in early symptomatic Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, Nova York, v. 21, n. 7, e70491, jul. 2025.
7. HONIG, Lawrence S. et al. ARIA in patients treated with lecanemab (BAN2401) in a phase 2 study in early Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia (New York)*, Nova York, v. 9, n. 1, e12377, mar. 2023.
8. LOWE, S. L. 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*, Paris, v. 8, n. 4, p. 414-424, 2021.
9. MCDADE, Eric 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*, Londres, v. 14, n. 1, p. 191, dez. 2022.
10. MINTUN, Mark A. et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, Massachusetts, v. 384, n. 18, p. 1691-1704, maio 2021.
11. NORRIS, Tommie L. Porth: *Fisiopatologia*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.
12. PONTECORVO, Michael J. et al. Association of Donanemab Treatment With Exploratory Plasma Biomarkers in Early Symptomatic Alzheimer Disease: A Secondary Analysis of the TRAILBLAZER-ALZ Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, Chicago, v. 79, n. 12, p. 1250-1259, dez. 2022.
13. ROSEN, Jesse; JESSEN, Frank. Patient eligibility for amyloid-targeting immunotherapies in Alzheimer's disease. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, Paris, v. 12, n. 4, p. 100102, abr. 2025.
14. SALLOWAY, Stephen et al. TRAILBLAZER-ALZ 4: A phase 3 trial comparing donanemab with aducanumab on amyloid plaque clearance in early, symptomatic Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, Nova York, v. 21, n. 5, e70293, maio 2025.
15. SHCHERBININ, Sergei et al. Association of Amyloid Reduction After Donanemab Treatment With Tau Pathology and Clinical Outcomes: The TRAILBLAZER-ALZ Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, Chicago, v. 79, n. 10, p. 1015-1024, out. 2022.
16. SIMS, J. R. et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, Chicago, v. 330, n. 6, p. 512-527, ago. 2023.
17. TAHAMI MONFARED, Amirali A. et al. Long-Term Health Outcomes of Lecanemab in Patients with Early Alzheimer's Disease Using Simulation Modeling. *Neurological Therapy*, Cham, v. 11, n. 2, p. 863-880, jun. 2022.
18. TAMPI, R. R. Lecanemab for mild Alzheimer disease - is there a way forward? *Drugs in Context*, Cambridge, v. 14, 2025.
19. VAN DYCK, Christopher H. et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, Massachusetts, v. 388, n. 1, p. 9-21, jan. 2023.
20. VOLLOCH, Vladimir; RITS-VOLLOCH, Svetlana. Effect of Lecanemab in Early Alzheimer's Disease: Mechanistic Interpretation in the Amyloid Cascade Hypothesis 2.0 Perspective. *Journal of Alzheimer's Disease*, Amsterdam, v. 93, n. 4, p. 1277-1284, 2023.
21. WANG, H. et al. The effect of modified donanemab titration on amyloid-related imaging abnormalities with edema/effusions and amyloid reduction: 18-month results from TRAILBLAZER-ALZ 6. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, Paris, v. 12, n. 8, p. 100266, set. 2025.