

EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS ANTICORPOS ANTI-AMILOIDE NA DOENÇA DE ALZHEIMER INICIAL: REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE LECANEMAB E DONANEMAB

EFFICACY AND SAFETY OF ANTI-AMYLOID ANTIBODIES IN EARLY ALZHEIMER'S DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW OF LECANEMAB AND DONANEMAB

PAULO HENRIQUE LUIS DA SILVA JÚNIOR¹, YANLEY LÚCIO NOGUEIRA²

1. Graduando em Medicina na Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia/GO, Brasil.

2. Médico Psiquiatra no Médico Psiquiatra no Hospital das Clínicas da UFG (HC-UFG), Goiânia/GO, Brasil.

RESUMO

A doença de Alzheimer tem sido historicamente tratada por fármacos sintomáticos, sem modificação consistente do curso biológico da enfermidade. A aprovação recente de anticorpos monoclonais anti-amiloide deslocou esse cenário, especialmente em pacientes com comprometimento cognitivo leve ou demência leve associados à patologia amiloide. Esta revisão sistemática, sem metanálise, analisou evidências sobre eficácia e segurança do lecanemab e do donanemab na doença de Alzheimer inicial. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo que avaliaram esses fármacos em populações com confirmação biomarcadora de doença de Alzheimer. A síntese foi organizada conforme recomendações PRISMA 2020 e SWiM, agrupando os achados por fármaco, fase do estudo, desfechos cognitivo-funcionais, biomarcadores e eventos adversos. Quatro ensaios clínicos atenderam aos critérios de elegibilidade. Lecanemab e donanemab reduziram a carga amiloide e desaceleraram o declínio cognitivo-funcional em estudos de fase 3, embora com magnitude absoluta moderada. Os principais eventos adversos foram anormalidades de imagem relacionadas ao amiloide, reações infusionais e eventos hemorrágicos raros, com maior risco em portadores de ApoE $\epsilon 4$. Os achados indicam avanço terapêutico real, porém restrito a pacientes cuidadosamente selecionados, com necessidade de confirmação biomarcadora, ressonância magnética seriada e infraestrutura assistencial capaz de manejar eventos adversos.

Palavras-chave: Anticorpos monoclonais, Comprometimento cognitivo leve, Doença de Alzheimer, Peptídeos beta-Amiloides, Revisão sistemática.

ABSTRACT

Alzheimer's disease has historically been treated with symptomatic drugs, without consistent modification of its biological course. The recent approval of anti-amyloid monoclonal antibodies has changed this landscape,

especialmente para pacientes com leve comprometimento cognitivo ou leve demência associada com patologia amiloide. Esta revisão sistemática sem meta-análise avaliou evidências sobre a eficácia e segurança do lecanemab e donanemab na doença de Alzheimer inicial. Ensaios randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo avaliando estes fármacos em doença de Alzheimer confirmada por biomarcadores foram incluídos. A síntese seguiu as recomendações PRISMA 2020 e SWiM, agrupando achados por fármaco, fase do ensaio, desfechos cognitivos e funcionais, biomarcadores e eventos adversos. Quatro ensaios clínicos atenderam aos critérios de elegibilidade. O lecanemab e donanemab reduziram a carga amiloide e retardaram o declínio cognitivo e funcional em estudos de fase 3, embora a magnitude absoluta do benefício fosse moderada. Os principais eventos adversos foram alterações de imagem relacionadas à amiloide, reações relacionadas à infusão e eventos hemorrágicos raros, com maior risco entre portadores de ApoE ϵ 4. Os achados sugerem um avanço terapêutico real, porém limitado, restrito a pacientes cuidadosamente selecionados e dependentes da confirmação de biomarcadores, da ressonância magnética serial e de infraestrutura de saúde capaz de reconhecer e gerenciar eventos adversos relacionados ao tratamento.

Keywords: Alzheimer disease, Amyloid beta-Peptides, Antibodies monoclonal, Mild Cognitive impairment, Systematic review.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer permanece como uma das condições neurológicas de maior impacto clínico e social. Sua relevância não se resume à frequência com que aparece entre as demências. O peso da doença está também no modo como transforma progressivamente memória, linguagem, autonomia, cuidado familiar e organização dos serviços de saúde. Durante décadas, a terapêutica farmacológica esteve restrita a intervenções sintomáticas, como inibidores da acetilcolinesterase e memantina, úteis em determinados contextos, mas incapazes de modificar de maneira comprovada os processos neuropatológicos centrais da enfermidade. Essa distância entre impacto clínico e limitação terapêutica tornou a busca por tratamentos modificadores de doença um dos pontos mais persistentes da pesquisa em neurologia.

Nos últimos anos, a própria definição de doença de Alzheimer foi deslocada. O diagnóstico deixou de depender apenas do reconhecimento sindrômico de uma demência amnésica e passou a incorporar, de forma crescente, biomarcadores de amiloide, tau e neurodegeneração. O modelo AT(N), proposto no NIA-AA Research Framework, organizou a doença a partir de processos biológicos mensuráveis, separando síndrome clínica e etiologia neuropatológica.¹ Critérios mais recentes da Alzheimer's Association reforçaram essa direção ao sustentar que biomarcadores centrais, incluindo PET amiloide, marcadores líquidos aprovados e biomarcadores plasmáticos acurados, podem estabelecer o diagnóstico biológico da doença em contextos apropriados.² Essa mudança não é apenas conceitual. Ela se tornou condição prática para a prescrição de terapias dirigidas à beta-amiloide.

Lecanemab e donanemab surgem nesse cenário. Ambos são anticorpos monoclonais anti-amiloide, porém não são idênticos. O lecanemab é um anticorpo IgG1 humanizado com maior afinidade por agregados solúveis de beta-amiloide, especialmente protofibrilas.³ O donanemab reconhece uma forma N-terminal truncada e piroglutamilada da beta-amiloide, presente sobretudo em placas estabelecidas.⁴ Essa distinção é relevante porque os dois fármacos não apenas diferem em epítipo, mas também em desenho de desenvolvimento clínico, seleção biomarcadora, esquema posológico e estratégia de monitoramento.

Os ensaios clínicos de fase 3 trouxeram resultados estatisticamente favoráveis. O Clarity AD demonstrou que o lecanemab reduziu marcadores amiloides e resultou em menor declínio no Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes em pacientes com doença de Alzheimer inicial.⁵ O TRAILBLAZER-ALZ 2 mostrou que o donanemab desacelerou a progressão clínica em pacientes com Alzheimer sintomático inicial, com amiloide positivo e diferentes níveis de patologia tau.⁶ Esses achados representaram uma inflexão em relação a tentativas anteriores de terapias anti-

amiloide, muitas delas marcadas por resultados clínicos negativos ou controversos.

No entanto, a interpretação desses estudos exige cautela. Percentuais relativos de desaceleração, como 27%, 29% ou 35%, podem sugerir um efeito mais expressivo do que aquele observado em unidades absolutas nas escalas clínicas. A discussão contemporânea sobre diferença clinicamente importante em Alzheimer mostra que significância estatística e percepção clínica pelo paciente ou cuidador não são equivalentes.⁷ Além disso, a remoção de amiloide não deve ser tratada automaticamente como sinônimo de benefício funcional suficiente. O próprio campo da terapêutica anti-amiloide foi construído sobre a tensão entre melhora biomarcadora, efeito clínico médio e aplicabilidade fora do ambiente controlado dos ensaios.

A segurança também ocupa posição central. Lecanemab e donanemab estão associados a anormalidades de imagem relacionadas ao amiloide, conhecidas pela sigla ARIA. Essas alterações incluem edema ou efusão, classificados como ARIA-E, e alterações hemorrágicas, como micro-hemorragias e siderose superficial, classificadas como ARIA-H. A maior parte dos eventos nos ensaios foi assintomática, mas casos sintomáticos, graves e raramente fatais foram descritos.^{8,9} O risco é maior em portadores de ApoE ϵ 4, especialmente homozigotos, e se relaciona também a achados prévios de angiopatia amiloide cerebral, micro-hemorragias, anticoagulação e necessidade de trombólise em situações de suspeita de acidente vascular cerebral.

A chegada desses fármacos ao debate brasileiro torna a questão ainda mais delicada. O position paper do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia afirma que os anticorpos anti-amiloide apresentam benefícios clínicos modestos, riscos relevantes e desafios importantes de acesso diagnóstico, custo-efetividade, segurança e representatividade populacional.¹⁰ A Agência Nacional de Vigilância Sanitária registrou o donanemab em 2025 e o lecanemab em 2025 para pacientes adultos em fase inicial da doença, com restrição a não portadores ou heterozigotos para ApoE ϵ 4.^{11,12} Mesmo assim, aprovação sanitária não resolve sozinha a incorporação clínica. O tratamento depende de diagnóstico precoce, confirmação biomarcadora, ressonância magnética seriada, centro de infusão e equipe capaz de manejar ARIA.

Diante desse quadro, a pergunta relevante não é apenas se os anticorpos anti-amiloide funcionam. A questão mais precisa é em quais pacientes, com qual magnitude de benefício, sob qual risco e em que condições de implementação eles podem ser considerados. Esta revisão sistemática analisa a eficácia e a segurança do lecanemab e do donanemab na doença de Alzheimer inicial, com síntese narrativa estruturada e sem metanálise.

OBJETIVOS

O objetivo geral deste estudo foi analisar sistematicamente as evidências disponíveis sobre eficácia e segurança do lecanemab e do donanemab no tratamento da doença de Alzheimer inicial.

Os objetivos específicos foram descrever as características dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram esses fármacos; sintetizar os principais desfechos cognitivo-funcionais, incluindo Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes, Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale, Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale e medidas de atividades de vida diária; analisar os efeitos sobre biomarcadores amiloides e tau, quando disponíveis; identificar a frequência e a relevância clínica dos eventos adversos, com ênfase em ARIA-E, ARIA-H, reações infusionais, eventos adversos graves e descontinuação; e discutir a aplicabilidade clínica dos achados diante da necessidade de seleção biomarcadora, estratificação por ApoE, ressonância seriada e infraestrutura assistencial.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, sem metanálise, com síntese narrativa estruturada. A redação seguiu as recomendações PRISMA 2020 para relato de revisões sistemáticas e incorporou princípios do SWiM para síntese sem metanálise, uma vez que os estudos incluídos apresentaram diferenças relevantes quanto ao fármaco, fase de desenvolvimento, escala primária, critérios biomarcadores, duração de seguimento e apresentação dos desfechos.^{13,14} O protocolo não foi previamente registrado.

A pergunta de pesquisa foi formulada segundo a estratégia PICO. A população incluiu adultos com doença de Alzheimer inicial, definida como comprometimento cognitivo leve ou demência leve associada à doença de Alzheimer, com confirmação biomarcadora de patologia amiloide. As intervenções foram lecanemab ou donanemab. O comparador foi placebo. Os desfechos foram declínio cognitivo-funcional, alteração de biomarcadores, ARIA-E, ARIA-H, reações infusionais, eventos adversos graves, mortes relacionadas ao tratamento e descontinuação.

Foram consideradas publicações entre janeiro de 2020 e junho de 2026, período escolhido por abranger a consolidação dos ensaios clínicos de fase 2 e fase 3 dos fármacos estudados, além das publicações regulatórias e recomendações de uso apropriado. As bases consultadas foram PubMed/MEDLINE, Biblioteca Virtual em Saúde, Cochrane Library, SciELO e Google Scholar como fonte complementar. Também foram analisadas listas de referências dos artigos incluídos e documentos regulatórios ou de orientação clínica diretamente relacionados à implementação dos fármacos.

A estratégia de busca combinou termos em inglês e português relacionados à doença de Alzheimer inicial, lecanemab, donanemab, anticorpos anti-amiloide, eficácia, segurança e ARIA. No PubMed/MEDLINE, a estratégia principal foi: ("Alzheimer Disease" OR "early Alzheimer's disease" OR "mild cognitive impairment" OR "mild dementia") AND (lecanemab OR donanemab OR "anti-amyloid monoclonal antibody") AND (efficacy OR safety OR "amyloid-related imaging abnormalities" OR ARIA OR "CDR-SB" OR iADRS). Na BVS e no SciELO, foram utilizados termos equivalentes em português: ("Doença de Alzheimer" OR "comprometimento cognitivo leve" OR "demência leve") AND (lecanemabe OR donanemabe OR "anticorpos monoclonais anti-amiloide") AND (eficácia OR segurança OR ARIA OR "anormalidades de imagem relacionadas ao amiloide").

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo que avaliaram lecanemab ou donanemab em pacientes com doença de Alzheimer inicial e confirmação biomarcadora de patologia amiloide. Foram elegíveis estudos de fase 2 e fase 3, desde que apresentassem dados clínicos de eficácia e segurança. Foram excluídos estudos pré-clínicos, estudos em animais, relatos de caso, editoriais, comentários, resumos de congresso sem texto completo, estudos com outros anticorpos anti-amiloide sem análise separada de lecanemab ou donanemab, estudos em doença de Alzheimer moderada ou grave e publicações sem desfechos clínicos, biomarcadores ou dados de segurança.

Os registros foram avaliados inicialmente por título e resumo. Os textos potencialmente elegíveis foram lidos integralmente. A extração de dados considerou autor, ano, fármaco, fase do estudo, desenho, número de participantes, idade, estágio clínico, critérios biomarcadores, intervenção, comparador, duração, desfecho primário, principais desfechos secundários, alterações em biomarcadores, ARIA-E, ARIA-H, reações infusionais, eventos adversos graves, mortes relacionadas e limitações metodológicas.

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos foi planejada conforme domínios da ferramenta RoB 2 da Cochrane, considerando processo de randomização, desvios em relação à intervenção, dados ausentes, mensuração dos desfechos e seleção dos resultados relatados. Como se trata de revisão de literatura com dados secundários e documentos públicos, não houve necessidade de

submissão a Comitê de Ética em Pesquisa.

Documentos regulatórios, recomendações de uso apropriado, diretrizes diagnósticas, revisões sobre ARIA, posicionamentos nacionais e avaliações de incorporação não foram tratados como ensaios clínicos incluídos na síntese principal. Esses textos foram utilizados como referencial complementar para interpretar segurança, elegibilidade, monitoramento e aplicabilidade. Essa separação foi adotada para preservar a coerência metodológica da revisão sistemática e evitar que documentos de natureza distinta fossem sintetizados como se apresentassem o mesmo nível de evidência.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca e a leitura de textos completos identificaram quatro ensaios clínicos randomizados elegíveis para a síntese principal: um estudo fase 2b do lecanemab, o Clarity AD, o TRAILBLAZER-ALZ fase 2 e o TRAILBLAZER-ALZ 2.³⁻⁶ Documentos complementares incluíram recomendações de uso apropriado para lecanemab e donanemab, posicionamento brasileiro da Academia Brasileira de Neurologia, diretrizes diagnósticas, textos sobre ARIA, documentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, avaliação do National Institute for Health and Care Excellence e revisão Cochrane recente sobre anticorpos anti-amiloide.^{1,2,7-12,15-21}

Tabela 1: Características principais dos ensaios clínicos incluídos.

Estudo	Fármaco	Fase	Participantes	População	Biomarcadores de	Desfecho primário	Duração
BAN2401-G000-201 ³	Lecanemab	2b	854 tratados	Alzheimer inicial	Amiloide positivo	ADCOMS aos 12 meses	18 meses
Clarity AD ⁵	Lecanemab	3	1.795	Comprometimento cognitivo leve ou demência leve por Alzheimer	Amiloide por PET ou líquido	CDR-SB aos 18 meses	18 meses
TRAILBLAZER-ALZ ⁴	Donanemab	2	257	Alzheimer sintomático inicial	Amiloide e tau por PET	iADRS em 76 semanas	76 semanas
TRAILBLAZER-ALZ ^{2,6}	Donanemab	3	1.736	Comprometimento cognitivo leve ou demência leve por	Amiloide e tau por PET	iADRS em 76 semanas	76 semanas

Fonte: Elaboração própria, 2026.

O percurso de desenvolvimento dos fármacos mostra que os resultados positivos de fase 3 não surgiram de forma linear. No estudo fase 2b do lecanemab, o objetivo primário bayesiano aos 12 meses não foi atingido. A dose de 10 mg/kg a cada duas semanas apresentou probabilidade de 64% de ser superior ao placebo em pelo menos 25% no Alzheimer's Disease Composite Score, inferior ao limiar pré-especificado de 80%.³ Em 18 meses, entretanto, a mesma dose apresentou redução de amiloide e sinais favoráveis em Alzheimer's Disease Composite Score, Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale e Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes.³ Esse resultado não deve ser lido como fracasso simples nem como sucesso inequívoco. Ele mostra que o efeito clínico desses anticorpos pode depender de duração, seleção de dose, escolha de escala e acoplamento entre biomarcador e desfecho funcional.

O Clarity AD foi o estudo confirmatório do lecanemab. Nele, 1.795 pacientes com doença de Alzheimer inicial receberam lecanemab 10 mg/kg a cada duas semanas ou placebo. O desfecho primário foi a

mudança no Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes em 18 meses. O grupo lecanemab apresentou piora de 1,21 ponto, enquanto o grupo placebo apresentou piora de 1,66 ponto, diferença de -0,45 ponto, correspondente a uma desaceleração relativa de 27%.⁵ Os desfechos secundários também favoreceram o lecanemab, incluindo Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale, Alzheimer's Disease Composite Score e Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment.⁵ A interpretação adequada desse resultado exige nomear o que ele representa. O lecanemab não melhorou a cognição dos pacientes. Ele reduziu a velocidade média de piora em uma população selecionada e acompanhada em condições de ensaio clínico.

O estudo fase 2 do donanemab, TRAILBLAZER-ALZ, incluiu 257 pacientes com Alzheimer sintomático inicial e positividade para amiloide e tau por PET. O donanemab foi administrado a cada quatro semanas, com 700 mg nas três primeiras doses e 1.400 mg posteriormente. O desfecho primário foi a mudança no Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale em 76 semanas. A mudança foi de -6,86 pontos com donanemab e -10,06 com placebo, diferença de 3,20 pontos.⁴ Embora o endpoint primário tenha favorecido o fármaco, a maior parte dos desfechos secundários não apresentou diferença substancial.⁴ Esse dado é importante porque impede uma narrativa excessivamente homogênea. O donanemab mostrou sinal clínico e forte redução de amiloide, mas a consistência clínica ainda precisava ser testada em amostra maior. O TRAILBLAZER-ALZ 2 ampliou essa evidência. O estudo incluiu 1.736 participantes com Alzheimer sintomático inicial, amiloide positivo e patologia tau baixa/média ou alta. O donanemab foi comparado ao placebo por 76 semanas. Na população com tau baixo ou médio, a mudança no Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale foi de -6,02 no grupo donanemab e -9,27 no placebo, diferença de 3,25 pontos. Na população combinada, a diferença foi de 2,92 pontos. No Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes, a diferença foi de -0,67 na população com tau baixo ou médio e -0,70 na população combinada.⁶ O estudo mostrou, portanto, desaceleração estatisticamente significativa da progressão. Ao mesmo tempo, a necessidade de estratificação por tau e amiloide reforça que o efeito observado pertence a uma população biologicamente selecionada.

Tabela 2: Principais resultados clínicos de eficácia.

Estudo	Escala primária	Resultado principal	Interpretação
Swanson, Zhang, Dhadda, Wang, Kaplow, Lai, Lannfelt, Bradley, Rabe, Koyama, Reyderman, Berry, Gordon, Kramer e Cummings ³	ADCOMS	Endpoint primário aos 12 meses não atingido; sinais favoráveis aos 18 meses	Estudo gerador de racional para dose e fase 3, com resultado primário inicialmente negativo
van Dyck, Swanson, Aisen, Bateman, Chen, Gee, Kanekiyo, Li, Reyderman, Cohen, Froelich, Katayama, Sabbagh, Vellas, Watson, Dhadda, Irizarry, Kramer e Iwatsubo ⁵	CDR-SB	Diferença de -0,45 ponto em 18 meses	Desaceleração estatisticamente significativa, com magnitude absoluta modesta
Mintun, Lo, Evans, Wessels, Ardayfio, Andersen, Shcherbinin, Sparks, Sims, Brys, Apostolova, Salloway e Skovronsky ⁴	iADRS	Diferença de 3,20 pontos em 76 semanas	Resultado primário favorável, com desfechos secundários mistos
Sims, Zimmer, Evans, Lu, Ardayfio, Sparks, Wessels, Shcherbinin, Wang, Monkul Nery, Collins, Solomon, Salloway, Apostolova, Hansson, Ritchie, Brooks, Mintun e Skovronsky ⁶	iADRS	Diferença de 3,25 pontos no grupo tau baixo/médio e 2,92 na população combinada	Desaceleração estatisticamente significativa em estudo fase 3

Fonte: Elaboração própria, 2026.

A síntese de eficácia permite uma conclusão inicial: os dois fármacos apresentaram efeito clínico favorável em estudos de fase 3. A pergunta que permanece é o tamanho clínico desse efeito. A revisão rápida de Muir, Hill, Black e Smith identificou limiares previamente publicados para diferença clinicamente importante em escalas usadas em ensaios de Alzheimer. Para comprometimento cognitivo leve, foram considerados significativos aproximadamente +1 ponto no Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes, -5 pontos no Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale, +2 a +3 pontos no Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale e -1 a -2 pontos no Mini-Mental State Examination. Para Alzheimer leve, os limiares foram ainda maiores.⁷ As diferenças médias observadas nos estudos de lecanemab e donanemab ficam abaixo de alguns desses limiares. Isso não anula os ensaios, mas obriga a distinguir efeito médio populacional, diferença clinicamente perceptível e possível benefício individual.

A dificuldade está em traduzir uma média de grupo para a vida de um paciente. Em doenças neurodegenerativas, desacelerar a perda pode ser relevante mesmo quando a escala muda pouco. A preservação de alguns meses de autonomia pode ter valor para a pessoa e para a família. Contudo, esse argumento não permite inflar o resultado. O texto científico deve manter as duas ideias juntas. Há benefício estatístico e biológico. Há também incerteza sobre a percepção clínica de sua magnitude.

Os biomarcadores mostraram resposta mais robusta que as escalas clínicas. O estudo fase 2b do lecanemab demonstrou redução de amiloide em PET no regime de 10 mg/kg a cada duas semanas.³ O Clarity AD confirmou redução de carga amiloide e alterações favoráveis em biomarcadores relacionados à doença.⁵ No estudo fase 2 do donanemab, houve redução acentuada de placas amiloides, com diferença de 85,06 centiloids em relação ao placebo.⁴ O TRAILBLAZER-ALZ 2 também demonstrou redução de amiloide e sustentou a lógica de interrupção do tratamento quando a carga amiloide atingisse níveis baixos, aspecto particular do donanemab.⁶

Essa dissociação relativa entre efeito biomarcador e magnitude clínica é uma das questões centrais da revisão. Lecanemab e donanemab alteram o alvo biológico que propõem atingir. A dúvida não é se removem amiloide, mas quanto essa remoção se converte em benefício funcional mensurável e clinicamente valorizado. A revisão Cochrane de 2026, ao avaliar anticorpos monoclonais anti-amiloide como classe, concluiu que os efeitos médios sobre cognição e função foram pequenos ou triviais, ao mesmo tempo em que houve aumento de eventos como edema cerebral e micro-hemorragias.²¹ Essa conclusão deve ser usada com cuidado, pois agrupa fármacos antigos e recentes, com mecanismos e desempenhos distintos. Ainda assim, ela funciona como contraponto metodológico necessário a uma leitura excessivamente otimista da remoção de amiloide.

Tabela 3: Segurança nos principais ensaios.

Estudo	Evento de segurança mais relevante	Achado principal
Swanson, Zhang, Dhadda, Wang, Kaplow, Lai, Lannfelt, Bradley, Rabe, Koyama, Reyderman, Berry, Berry, Gordon, Kramer e Cummings ³	ARIA-E	Incidência de 9,9% no regime 10 mg/kg a cada duas semanas
van Dyck, Swanson, Aisen, Bateman, Chen, Gee, Kanekiyo, Li, Reyderman, Cohen, Froelich, Katayama, Sabbagh, Vellas, Watson, Dhadda, Irizarry, Kramer e Iwatsubo ⁵	ARIA e reações infusionais	ARIA-E em 12,6% e reações infusionais em 26,4%
Mintun, Lo, Evans, Wessels, Ardayfio, Andersen, Shcherbinin, Sparks, Sims, Brys, Apostolova, Salloway e Skovronsky ⁴	ARIA-E e descontinuação	Edema ou efusão relacionados ao amiloide ocorreu com donanemab, em geral assintomático
Sims, Zimmer, Evans, Lu, Ardayfio, Sparks, Wessels, Shcherbinin, Wang, Monkul Nery, Collins, Solomon, Salloway, Apostolova, Hansson, Ritchie, Brooks, Mintun e Skovronsky ⁶	ARIA-E e eventos graves	ARIA-E em 24,0%; 52 casos sintomáticos; três mortes no grupo donanemab e uma no placebo consideradas relacionadas ao tratamento

Fonte: Elaboração própria, 2026.

A segurança é o eixo em que a interpretação clínica se torna mais concreta. No Clarity AD, ARIA-E ocorreu em 12,6% dos participantes tratados com lecanemab, e reações infusionais em 26,4%.⁵ No TRAILBLAZER-ALZ 2, ARIA-E ocorreu em 24,0% dos pacientes tratados com donanemab, com 52 casos sintomáticos. 6 Esses eventos não podem ser tratados como notas de rodapé. Eles reorganizam o modo como o tratamento precisa ser prescrito, monitorado e interrompido.

A revisão de Jeong, Suh, Kim, Lemere, Lim e Lee ajuda a compreender a natureza clínico-radiológica da ARIA. O fenômeno é descrito como resultado de alterações de integridade vascular e permeabilidade, levando a edema ou efusão em ARIA-E e a depósitos de produtos hemáticos em ARIA-H. 8 As sequências mínimas recomendadas para avaliação são T2-FLAIR, T2* gradient echo ou susceptibility weighted imaging e diffusion weighted imaging. 8 FLAIR é essencial para ARIA-E, T2* ou susceptibility weighted imaging para ARIA-H, e diffusion weighted imaging auxilia a diferenciar ARIA de isquemia aguda ou subaguda.⁸

As recomendações da American Society of Neuroradiology reforçam esse ponto em linguagem operacional. ARIA ocorre em cerca de 10% a 30% dos participantes tratados com imunoterapias anti-amiloide, e a maior parte dos casos é assintomática, detectada em ressonâncias de vigilância.⁹ Quando sintomática, pode cursar com cefaleia, confusão, tontura, alterações visuais, apraxia ou déficits focais.⁹ A semelhança com acidente vascular cerebral é uma preocupação prática. Tratar um quadro de ARIA como isquemia aguda e administrar trombolítico pode resultar em hemorragia intracraniana grave.⁹

O risco não é igual entre os pacientes. As recomendações de uso apropriado do lecanemab defendem que candidatos tenham comprometimento cognitivo leve ou demência leve por Alzheimer, confirmação de patologia amiloide por PET ou líquido, faixa cognitiva compatível com doença inicial e ausência de fatores de risco importantes para sangramento.¹⁵ Também recomendam genotipagem ApoE para informar risco de ARIA e cautela importante em pacientes que necessitam anticoagulação. 15 Para donanemab, as recomendações de uso apropriado indicam pacientes em estágios clínicos 3 a 4, Mini-Mental State Examination entre 20 e 30 ou avaliação equivalente, confirmação de patologia de Alzheimer por PET ou líquido e ressonância pré-tratamento recente.¹⁶ Tau PET não é exigido para elegibilidade clínica, embora possa ajudar a estimar benefício individual.¹⁶

Esse ponto mostra uma diferença entre ensaio e prática. O TRAILBLAZER-ALZ 2 utilizou tau PET para estratificação, enquanto o uso real admite que esse exame pode não estar disponível.^{6,16} A transição da pesquisa para o consultório exige simplificações, mas cada simplificação pode alterar a população tratada. Se a elegibilidade fica mais ampla que a dos ensaios, aumenta a incerteza sobre eficácia e segurança. Se fica tão restrita quanto os ensaios, o tratamento se torna acessível apenas a uma fração pequena dos pacientes.

No Brasil, essa tensão é ainda mais evidente. O position paper brasileiro destaca quatro problemas principais: magnitude modesta do benefício, elegibilidade em cenário real, custo elevado e risco de uso indiscriminado em pacientes não elegíveis, como assintomáticos ou pessoas com demência moderada a grave.¹⁰ A Agência Nacional de Vigilância Sanitária registrou o donanemab para comprometimento cognitivo leve e demência leve associados à doença de Alzheimer em adultos heterozigotos ou não portadores de ApoE $\epsilon 4$.¹¹ O lecanemab foi registrado para doença de Alzheimer em fase inicial, com patologia amiloide confirmada e a mesma restrição quanto a ApoE $\epsilon 4$.¹² Essas indicações regulatórias já mostram que o tratamento nasce, no Brasil, como uma terapia de uso seletivo.

A comparação entre aprovação regulatória e incorporação sistêmica também é relevante. O National Institute for Health and Care Excellence concluiu, em 2025, que os benefícios de lecanemab e donanemab permaneciam pequenos demais para justificar os custos adicionais ao National Health Service, incluindo aquisição, administração e monitoramento.²⁰ Essa decisão não invalida os ensaios clínicos. Ela responde a

outra pergunta. Enquanto a agência regulatória pergunta se o medicamento possui relação benefício-risco aceitável para determinada indicação, um sistema de saúde precisa perguntar se consegue entregar esse tratamento com segurança, equidade e custo justificável.

A discussão sobre biomarcadores sanguíneos se insere nesse ponto. A diretriz da Alzheimer's Association de 2025 propõe que testes sanguíneos com sensibilidade de pelo menos 90% e especificidade de pelo menos 75% podem ser usados como triagem em serviços especializados, e que testes com sensibilidade e especificidade de pelo menos 90% podem substituir PET amiloide ou líquido em determinados contextos.¹⁷ Ao mesmo tempo, a diretriz ressalta que muitos testes disponíveis não atingem esses limites e que biomarcadores sanguíneos não substituem avaliação clínica completa.¹⁷ Para o Brasil, isso sugere um caminho possível de ampliação de acesso diagnóstico, mas não uma solução imediata.

A revisão também evidencia limitações metodológicas dos estudos incluídos. Os ensaios foram randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, o que fortalece a validade interna. No entanto, foram conduzidos em populações altamente selecionadas, com confirmação biomarcadora, critérios rígidos de ressonância, exclusão de pacientes com risco hemorrágico elevado e acompanhamento intensivo.³⁻⁶ A validade externa é, portanto, limitada. Pacientes da vida real tendem a ser mais idosos, ter mais comorbidades, usar mais medicamentos e acessar serviços menos coordenados que os centros de pesquisa.¹⁶

Outro aspecto é o financiamento. Os ensaios principais foram patrocinados pelas empresas desenvolvedoras dos fármacos, com participação dos patrocinadores em desenho, condução, análise ou interpretação dos dados.⁶ Isso não invalida os resultados, mas deve ser reconhecido como elemento de avaliação crítica. Em uma área marcada por forte expectativa pública e interesse comercial, a independência de estudos de vida real será decisiva para definir o lugar desses medicamentos na prática.

A ausência de metanálise nesta revisão decorre de escolha metodológica. Lecanemab e donanemab não foram comparados diretamente. Os estudos diferem quanto a escala primária, critérios de entrada, carga de tau, posologia, estratégia de interrupção e apresentação de desfechos. Agrupar esses resultados em um único efeito quantitativo poderia produzir uma aparência de precisão maior do que a evidência permite. A síntese narrativa estruturada preserva melhor as diferenças entre os fármacos e evita uma comparação indireta indevida.

A leitura integrada dos estudos aponta para uma conclusão intermediária. Lecanemab e donanemab não são apenas novas versões de tratamentos sintomáticos. Eles reduzem amiloide e desaceleram, em média, o declínio cognitivo-funcional em pacientes com Alzheimer inicial. Ao mesmo tempo, não representam cura, reversão clínica nem intervenção ampla para qualquer pessoa com demência. Seu uso racional exige diagnóstico biológico, seleção de estágio, avaliação de risco genético e hemorrágico, ressonância seriada e decisão compartilhada com paciente e cuidador.

Essa conclusão pode parecer menos sedutora que a ideia de uma ruptura terapêutica. Ainda assim, é a mais fiel aos dados. O avanço real desses anticorpos talvez esteja menos em resolver a doença de Alzheimer e mais em inaugurar um modo novo de tratá-la, no qual a prescrição depende da convergência entre biologia, imagem, cognição, risco vascular, custo e capacidade institucional. Esse novo modo pode abrir caminhos relevantes. Também pode aumentar desigualdades se for incorporado sem planejamento.

CONCLUSÃO

A Lecanemab e donanemab demonstraram redução de carga amiloide e desaceleração do declínio cognitivo-funcional em pacientes com doença de Alzheimer inicial, particularmente em populações com confirmação biomarcadora e acompanhamento estruturado. Os ensaios de

fase 3 sustentam benefício estatisticamente significativo, mas a magnitude absoluta do efeito foi moderada, sem evidência de reversão da doença ou melhora cognitiva propriamente dita.

A segurança permanece como limite central. ARIA-E, ARIA-H, reações infusionais e eventos hemorrágicos raros exigem seleção rigorosa, genotipagem ApoE quando disponível, ressonância magnética basal e seriada, além de equipe preparada para reconhecer sintomas que podem mimetizar acidente vascular cerebral. Assim, a eficácia desses fármacos não pode ser separada das condições práticas necessárias para seu uso seguro.

No Brasil, a incorporação clínica tende a ser particularmente complexa. O acesso a diagnóstico biomarcador, especialistas em cognição, ressonância seriada, centros de infusão e manejo de ARIA é desigual. Portanto, lecanemab e donanemab devem ser compreendidos como terapias de avanço real, mas condicionado. Seu lugar na prática dependerá de dados de seguimento prolongado, estudos de vida real, avaliação de custo-efetividade e organização de linhas de cuidado capazes de oferecer o tratamento aos pacientes corretos, com risco aceitável e expectativa clínica realista.

REFERÊNCIAS

1. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-562.
2. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, Hansson O, Ho C, Jagust W, McDade E, Molinuevo JL, Okonkwo OC, Pani L, Rafii MS, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R, Teunissen CE, Carrillo MC. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024;20(8):5143-5169.
3. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, Lannfelt L, Bradley H, Rabe M, Koyama A, Reyderman L, Berry DA, Berry S, Gordon R, Kramer LD, Cummings JL. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):80.
4. Mintun MA, Lo AC, Evans CD, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, Shcherbinin S, Sparks J, Sims JR, Brys M, Apostolova LG, Salloway SP, Skovronsky DM. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1691-1704.
5. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21.
6. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, Wessels AM, Shcherbinin S, Wang H, Monkul Nery ES, Collins EC, Solomon P, Salloway S, Apostolova LG, Hansson O, Ritchie C, Brooks DA, Mintun M, Skovronsky DM. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330(6):512-527.
7. Muir RT, Hill MD, Black SE, Smith EE. Minimal clinically important difference in Alzheimer's disease: rapid review. *Alzheimers Dement*. 2024;20(5):3352-3363.
8. Jeong SY, Suh CH, Kim SJ, Lemere CA, Lim JS, Lee JH. Amyloid-related imaging abnormalities in the era of anti-amyloid beta monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: recent updates on clinical and imaging features and MRI monitoring. *Korean J Radiol*. 2024;25(8):726-741.
9. Cogswell PM, Andrews TJ, Barakos JA, Barkhof F, Bash S, Benayoun MD, Chiang GC, Franceschi AM, Jack CR Jr, Pillai JJ, Poussaint TY, Raji CA, Ramanan VK, Tanabe J, Tanenbaum L, Whitlow CT, Yu FF, Zaharchuk G, Zeinab M, Benzinger TS. Alzheimer disease anti-amyloid immunotherapies: imaging recommendations and practice considerations for monitoring of amyloid-related imaging abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2025.
10. Barbosa BJAP, Resende EPF, Castilhos RM, Borelli WV, Frota NAF, Balthazar MLF, Amato Filho ACS, Smid J, Barbosa MT, Coutinho AM, Souza LC, Schilling LP, Silva MNM, Fernandes GBP, Bertolucci PHF, Nitrini R, Engelhardt E, Forlenza OV, Caramelli P, Brucki SMD, Studart-Neto A. Use of anti-amyloid therapies for Alzheimer's disease in Brazil: a position paper from the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol*. 2024;18:e2024C002.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Kisunla (donanemabe): novo registro. Brasília: Anvisa; 2025.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Leqembi (lecanemabe): novo registro. Brasília: Anvisa; 2025.
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
14. Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, Katikireddi SV, Brennan SE, Ellis S, Hartmann-Boyce J, Ryan R, Shepperd S, Thomas J, Welch V, Thomson H. Synthesis without meta-analysis

in systematic reviews: reporting guideline. *BMJ*. 2020;368:l6890.

15. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S, Hendrix S, Selkoe D, Weiner M, Petersen RC, Salloway S. Lecanemab: appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis*. 2023;10(3):362-377.

16. Rabinovici GD, Selkoe DJ, Schindler SE, Aisen P, Apostolova LG, Atri A, Greenberg SM, Hendrix SB, Petersen RC, Weiner M, Salloway S, Cummings J. Donanemab: appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis*. 2025;12:100150.

17. Palmqvist S, Whitson HE, Allen LA, Suarez-Calvet M, Galasko D, Karikari TK, Okrahvi H, Paczynski M, Schindler SE, Teunissen CE, Zetterberg H, Carrillo MC, Edelmayer RM, Mahinrad S, McAteer MB, Kahale LA, Pahlke S, Tampi MP. Alzheimer's Association clinical practice guideline on the use of blood-based biomarkers in the diagnostic workup of suspected Alzheimer's disease within specialized care settings. *Alzheimers Dement*. 2025;21:e70535.

18. Food and Drug Administration. Leqembi (lecanemab-irmb) prescribing information. Silver Spring: FDA; 2025.

19. Food and Drug Administration. Kisunla (donanemab-azbt) prescribing information. Silver Spring: FDA; 2025.

20. National Institute for Health and Care Excellence. Final draft guidance finds benefits of 2 Alzheimer's treatments remain too small to justify the additional cost to the NHS. London: NICE; 2025.

21. Cochrane Central Editorial Service. Amyloid-beta-targeting monoclonal antibodies for people with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2026;4:CD0162.

ENDEREÇO CORRESPONDÊNCIA

PAULO HENRIQUE LUIS DA SILVA JÚNIOR

Rua Rio de Janeiro, s/n, Quadra 27, Lot 18, Vale das Goiabeiras, Inhumas/GO, Brasil.

E-mail: paulo.junior@discente.ufg.br

EDITORIA E REVISÃO

Editores chefes:

Waldemar Naves do Amaral - <http://lattes.cnpq.br/4092560599116579> - <https://orcid.org/0009-0009-6823-3525>

Nílzio Antônio da Silva - <http://lattes.cnpq.br/1780564621664455> - <https://orcid.org/0000-0002-6133-0498>

Autores:

Paulo Henrique Luis da Silva Júnior - <http://lattes.cnpq.br/1532039100593458> - <https://orcid.org/0009-0004-2846-762X>

Yanley Lúcio Nogueira - <http://lattes.cnpq.br/1045762578931468> - <https://orcid.org/0000-0003-1682-2714>

Revisão Bibliotecária: Izabella Goulart

Revisão Ortográfica: Dario Alvares

Tradução: Soledad Montalbetti Magri

Recebido: 24/08/26. Aceito: 27/08/26. Publicado em: 29/09/2026.