IMPACTOS DA REDUÇÃO DAS PLACAS β-AMILOIDES NO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO COM DONANEMABE NA DOENÇA DE ALZHEIMER.

IMPACTS OF REDUCING β-AMYLOID PLAQUES IN PHARMACOLOGICAL TREATMENT WITH DONANEMAB IN ALZHEIMER'S DISEASE.

Beatriz Menezes de Vasconcelos, Sabrina Degaspari

Universidade Santa Cecília, Faculdade de Farmácia, Curso de Farmácia
E-mail para contato: beatrizvasconcelos2704@gmail.com

RESUMO – A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa, progressiva e irreversível, caracterizada pela perda de memória e de funções cognitivas, a fisiopatologia envolve acúmulo de placas beta-amiloides e, em alguns casos, pela proteína tau hiperfosforilada na fenda sináptica. Fatores como neuroinflamação e estresse oxidativo também contribuem para sua progressão. Este trabalho estuda a terapêutica mais recente, o Donanemabe, fármaco aprovado pela ANVISA em abril de 2025, que atua na degradação de beta-amilóide. Compreender esses mecanismos é essencial para desenvolver estratégias que retardem a progressão da doença e reduzam os danos neuronais.

Palavras-chave: Alzheimer; donanemabe; Placas beta-amiloides; proteína tau; neuroinflamação.

ABSTRACT – Alzheimer's disease (AD) is a progressive, irreversible neurodegenerative disease characterized by memory loss and cognitive function. Its pathophysiology involves the accumulation of beta-amyloid plaques and, in some cases, hyperphosphorylated tau protein in the synaptic cleft. Factors such as neuroinflammation and oxidative stress also contribute to its progression. This work examines the most recent therapy, Donanemab, a drug approved by ANVISA in April 2025, which acts on beta-amyloid degradation. Understanding these mechanisms is essential for developing strategies to slow disease progression and reduce neuronal damage.

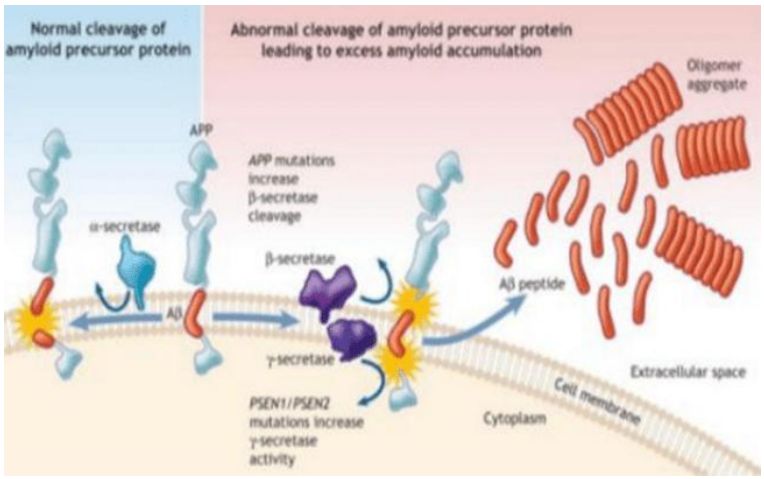
Keywords: Alzheimer's; donanemab; beta-amyloid plaques; tau protein; neuroinflammation.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é neurodegenerativa, progressiva e irreversível, caracterizada pela perda de neurônios e comprometimento das funções cognitivas e motoras. A partir do estágio II, os indivíduos apresentam dificuldades em tarefas diárias, tornando-se dependentes de familiares. Segundo o Conselho Mundial de Demência, o Alzheimer causa mais mortes que os cânceres de mama e próstata juntos, e estima-se que acometerá 152,8 milhões de pessoas até 2050.

A fisiopatologia envolve a proteína precursora de amilóide (APP), presente na membrana neuronal, essencial para crescimento e regeneração celular. A APP é degradada e reciclada pelas enzimas alfa- e gama-secretase (Figura 1).

Figura 1- Imagem representando a degradação da proteína APP no neurônio saudável à esquerda, e à direita sua degradação com interferência pela enzima beta-secretase.



Fonte: Friesen, 2021.

Após ação das enzimas alfa-secretase e gama-secretase, a degradação da APP gera fragmentos extracelulares solúveis e não tóxicos. Entretanto, por mecanismos ainda não completamente elucidados, essa via de degradação pode ser alterada, envolvendo a atuação da enzima beta-secretase em associação com a gama-secretase. Nessa condição,

a clivagem da APP gera um fragmento insolúvel denominado β-amiloide, caracterizado por sua consistência aderente, favorecendo a agregação de múltiplos fragmentos e a formação das chamadas placas beta-amiloides.

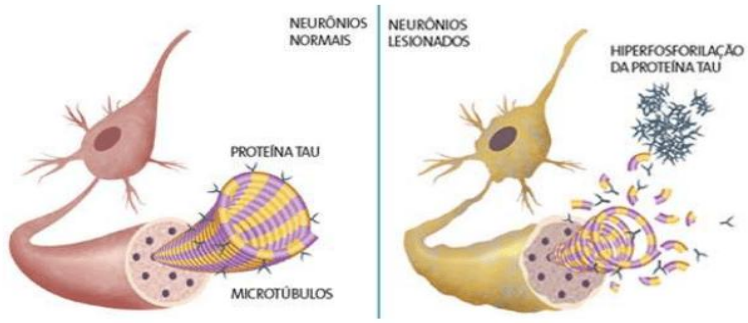
A formação dessas placas exerce múltiplos impactos deletérios sobre a função cerebral. Entre os principais efeitos, observa-se a interferência na sinalização sináptica, que compromete de forma significativa as funções cognitivas e motoras. Além disso, ocorre a ativação da resposta imunológica contra os depósitos, desencadeando processos inflamatórios que culminam em danos neuronais. O aumento do estresse oxidativo e a intensificação da inflamação no tecido cerebral também desempenham papel central, contribuindo para a lesão neuronal e a disfunção mitocondrial.

Outro aspecto relevante consiste no acúmulo dessas placas nas paredes dos vasos sanguíneos, o que provoca fragilização estrutural e elevação do risco de hemorragias, condição conhecida como angiopatia amilóide. Ademais, alterações nos ritmos circadianos levam à redução da produção de melatonina, repercutindo negativamente na qualidade do sono. Nos estágios mais avançados da patologia, observam-se ainda contraturas musculares, que agravam o quadro clínico do paciente.

Além do acúmulo extracelular de beta-amilóide, a DA envolve alterações intracelulares. A proteína tau mantém a estabilidade dos microtúbulos, essenciais para o transporte intracelular. A ativação de quinases pelas placas beta-amilóides causa hiperfosforilação da tau (Figura 2), formando emaranhados neurofibrilares e desestabilizando os microtúbulos. Isso compromete o transporte intracelular, levando à disfunção sináptica, morte neuronal e progressão da doença.

Além da destruição neuronal, fatores como a genética familiar e a deficiência de acetilcolina contribuem para a progressão da Doença de Alzheimer (DA). A doença não possui cura; os tratamentos apenas retardam temporariamente a degeneração neuronal, a perda cognitiva e as alterações comportamentais, sem eliminar as placas beta-amilóides. Entre eles, os inibidores da acetilcolinesterase incluem rivastigmina, galantamina e donepezila, e o inibidor do receptor D-aspartato, memantina (Tabela 1).

Figura 2 - Imagem ilustrando o desmantelamento dos microtúbulos, levando à hiperfosforilação da proteína tau.



Fonte: Ribeiro (2015).

O donanemabe, anticorpo monoclonal humanizado da classe IgG1, é o mais recente lançamento para reduzir placas beta-amilóides. Outros medicamentos incluem o lecanemabe e o aducanumabe, este último retirado do mercado.

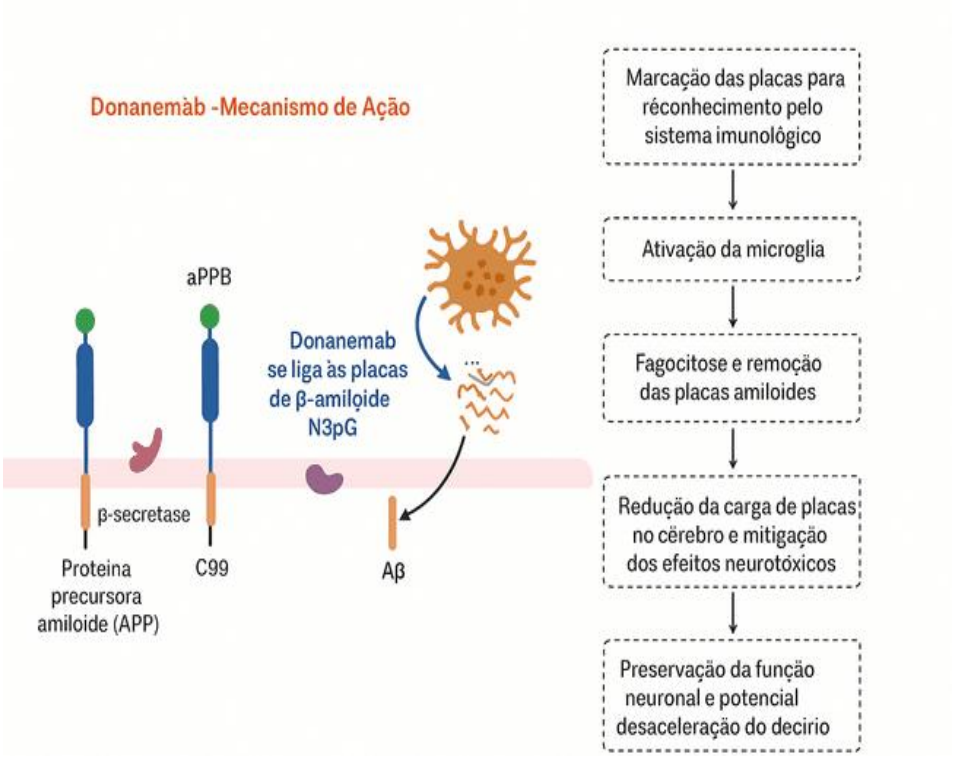
Tabela 1 - Comparação entre tratamentos para tratamento de DA.

CLASSE	POPULAÇÃO ALVO	PRINCÍPIO TIVO	CARACTERÍSTICA FARMACOLÓGICA	CARACTERÍSTICA FARMACOCINÉTICA	CARACTERÍSTICA FARMACODINÂMICA
INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE	Pacientes com DA leve a moderada.	DONEPEZILA	Melhora a cognição, retarda a progressão da DA.	Biodisponibilidade oral de aproximação 100%. Atinge pico de concentração plasmática em 3 a 4 horas.	Proteção contra citotoxicidade glutamatérgica e modulação neurotrófica e cerebrovascular.
		RIVASTIGMINA	sento da quantidade de acetilcolina cerebral, que é necessária para um bom funcionamento cognitivo.	Absorção rápida no trato gastrointestinal. Pico de concentração plasmática em aproximadamente 1 hora, e meia-vida de aproximadamente 1,5-2 horas.	Diminuição da progressão da degeneração neuronal.
		GALANTAMINA	Melhora da função colinérgica cerebral.	Biodisponibilidade oral de aproximadamente 90%, pico de concentração plasmática em cerca de 1 hora. Excreção renal parcial.	Aumento da disponibilidade de acetilcolina e melhora da função colinérgica cerebral.
INIBIDORES DO RECEPTOR D-ASPARTATO	Pacientes com DA moderada a grave.	MEMANTINA	Modulação dos níveis elevados de glutamato. Antagonista não competitivo dos receptores NMDA.	Biodisponibilidade oral de aproximadamente 100%. Pico de concentração plasmática máxima em 3-8 horas.	Com a inibição da atividade excessiva do receptor, auxilia a prevenir a citotoxicidade neuronal, que tem grande influência no mecanismo patológico da DA.
ANTICORPOS MONOCLONAIS	Pacientes com DA leve.	ADUCANUMABE	Melhora da função cognitiva.	Caracterizada por uma meia-vida de ~ 26-33 dias. Com eliminação predominante via reticulo-endotelial.	Redução das placas beta-amilóides, redução na progressão clínica da DA.
	Pacientes com comprometimento leve e DA leve.	LECANEMABE	Alta afinidade para protofibrilas beta-amilóides solúveis	Farmacocinética linear, meia-vida ~ 5-7 dias, com distribuição limitada.	Redução das placas beta-amilóides no cérebro, melhora de biomarcadores, estabilização da cognição.
	Pacientes com DA com sintomas iniciais.	DONANEMABE	Ligação e eliminação das placas beta-amilóides, aumentando a microglia, reduzindo os níveis de deposição de amilóide no cérebro.	Farmacocinética linear, meia-vida ~28 dias; concentração em estado estacionário alcançada após aproximadamente 6 doses administradas a cada 4 semanas.	Redução significativa nas placas amiloides observada em pacientes com doença de Alzheimer sintomática precoce.

Fonte: DrugBank; Novartis; Lima; Gonçalves; Kalola; Patel; Santos; Ribeiro; Novartis; Silva.

Estudos de 2022 e 2023 indicam que o donanemabe reduz significativamente as placas de beta-amilóide, melhora funções cognitivas e motoras e desacelera o acúmulo de tau (emaranhados neurofibrilares)[10]. O fármaco, um anticorpo monoclonal humanizado, liga-se ao epítopo N3pG das placas, promovendo sua remoção e ativando a microglia para fagocitose (Figura 3). Ele atravessa a barreira hematoencefálica, atingindo concentrações máximas em até 48 horas[9]. Além disso, pode reduzir a hiperfosforilação da tau, atenuando a formação de emaranhados neurofibrilares. Estudos apontam que o donanemabe pode reduzir em até 32% a deterioração cognitiva de pacientes em estágio inicial da DA, superando outros anticorpos monoclonais.

Figura 3 - Diagrama representando o mecanismo de ação do donaneabe.



Fonte: Jayaprakash (2024).

Os principais efeitos colaterais da utilização de Donanemabe, se dão por anormalidades de imagem relacionadas ao amiloide (ARIAs), sendo essas classificadas em: ARIA-E, que refere-se ao extravasamento de fluidos, resultando em edema vasogênico ou derrame cerebral nas regiões sulcadas do encéfalo, e ARIA-H, que refere-se a micro ou macro hemorragias em decorrência da deposição hipotensa. As

anormalidades observadas em exames de ressonância realizados em pacientes com alzheimer, é assintomática na maioria dos casos e se resolve em até 4 meses utilizando-se de assistência farmacêutica de qualidade para ajuste dos medicamentos utilizados e dosagem. Cerca de 32% dos pacientes com DA sofrem micro-hemorragias cerebrais.

Além de efeitos visuais em exames, foi possível identificar com frequência reações relacionadas à infusão. alguns efeitos colaterais como náuseas, vômitos, diarreia e fadiga foram identificados nos pacientes de ensaios clínicos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa consiste em uma revisão de literatura de artigos científicos. O levantamento de dados foi realizado por meio das bases SciELO, Portal do Governo Federal do Brasil, PubMed e Conselho Mundial de Alzheimer, utilizando como descritores as palavras-chave beta-amilóide, Alzheimer e tratamento.

Foram selecionados artigos publicados em português e inglês, entre os anos de 2000 e 2025, que apresentassem relação direta com os objetivos da pesquisa. Como critérios de inclusão, consideraram-se estudos originais, revisões sistemáticas e documentos oficiais que abordassem aspectos relacionados ao acúmulo de beta-amilóide, à fisiopatologia da Doença de Alzheimer e às estratégias terapêuticas disponíveis ou em desenvolvimento.

Foram excluídos trabalhos duplicados, publicações sem acesso ao texto completo e artigos que não contemplavam diretamente a temática proposta.

Adicionalmente, consultou-se a bula do medicamento de referência disponibilizada pela plataforma digital da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a fim de complementar as informações referentes ao uso clínico e perfil terapêutico do fármaco.

A análise dos dados foi realizada por meio de leitura crítica e síntese das informações relevantes, organizando-se os achados em categorias temáticas que permitiram integrar evidências científicas e dados regulatórios, de forma a responder às questões de pesquisa propostas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com Jayaprakash, ensaios pré-clínicos e clínicos mostram que o donanemabe reduz o beta-amilóide e desacelera o declínio cognitivo, embora após 76 semanas não tenha havido efeito significativo nos testes cognitivos. O efeito colateral mais comum foi ARIA-H assintomática (31,4% dos pacientes). Nitrini, por sua vez, destaca que, apesar da redução do beta-amilóide, os riscos são elevados, a segurança a longo prazo não está comprovada e os marcadores cognitivos/funcionais não atingem a MCID, desaconselhando o uso do fármaco[12].

4 CONCLUSÃO

O donanemabe, anticorpo monoclonal direcionado à proteína beta-amiloide, tem se destacado em estudos clínicos como uma alternativa promissora para o tratamento da Doença de Alzheimer em estágios iniciais. Contudo, sua eficácia e segurança em longo prazo ainda carecem de comprovação robusta, especialmente em pacientes com quadros mais avançados da doença. A limitação dos dados atuais reforça a importância da medicina personalizada, que visa adaptar o tratamento ao perfil genético e biológico individual. Nesse contexto, o farmacêutico assume papel essencial na farmacovigilância, no acompanhamento terapêutico e no suporte à pesquisa clínica, contribuindo tanto para a segurança do paciente quanto para a evolução de novas estratégias terapêuticas.

5 REFERÊNCIAS

ALZHEIMER'S ASSOCIATION BRASIL. Alzheimer e o cérebro. São Paulo (SP): Alzheimer’s Association Brasil, 2023. Disponível em: https://www.alz.org/br/demencia-alzheimer-brasil.asp#:~:text=As%20c%C3%A9lulas%20do%20c%C3%A9rebro%20no,o%20primeiro%20sintoma%20da%20doen%C3%A7a
. Acesso em: 26 set. 2025.

ALZHEIMER'S SOCIETY UK. Como a demência afeta o sono? Londres (UK): Alzheimer's Society, 2023. Disponível em: https://www.alz.org/br/demencia-alzheimer-brasil.asp#:~:text=As%20c%C3%A9lulas%20do%20c%C3%A9rebro%20no,o%20primeiro%20sintoma%20da%20doen%C3%A7a
. Acesso em: 26 set. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Doença de Alzheimer. Brasília (DF): Governo Federal, 2023. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer
. Acesso em: 26 set. 2025.

DRUGBANK. Rivastigmina. DrugBank, [online], 2025. Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB00989
. Acesso em: 26 set. 2025.

FIGUEIRA, C. C.; et al. Anticorpos monoclonais contra a proteína beta-amiloide (lecanemab e donanemab) não devem ser usados no tratamento da doença de Alzheimer. Arquivos de Neuropsiquiatria, v. 83, n. 5, 2025.

FRIESEN, W.; WOOLRIDGE, A. A memória perdida. Jovens Cientistas Brasil, 2021. Imagem 1 – Processo de formação da proteína beta-amiloide. Disponível em: https://www.jovenscientistasbrasil.com.br/post/a-mem%C3%B3ria-perida
. Acesso em: 26 set. 2025.

GARCÍA, R.; SÁNCHEZ, M. Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP): características neuropatológicas e variantes genéticas associadas. Revista Neuropsiquiatr, Lima, v. 84, n. 2, p. 113, 2021.

GONÇALVES, A.; SOUZA, F. Donepezil na doença de Alzheimer: dos ensaios convencionais à farmacogenética. Tratamento de doenças neuropsiquiátricas, v. 3, n. 3, p. 303–333, 2007.

GONZÁLEZ, R. C.; et al. Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP): características neuropatológicas e variantes genéticas associadas. Revista Neuropsiquiatr, v. 84, n. 2, p. 113-124, abr./jun. 2021.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. As bases farmacológicas da terapêutica. 9. ed. New York (NY): McGraw-Hill, 2017. p. 373-374.

KALOLA, U. K.; PATEL, P.; NGUYEN, H. Galantamina. StatPearls Publishing LLC., 2021.

LIMA, D. R.; et al. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. Revista Brasileira de Neurologia, v. 48, n. 4, p. 21-29, 2012.

LIMA, T.; ALMEIDA, J. Aducanumabe: recomendações de uso apropriado. PMC, v. 8, n. 4, p. 398–410, 2021.

NOVARTIS. Bula de Rivastigmina – Hemitartarato. Novartis, 2022.

NOVARTIS. Cloridrato de Memantina – Comprimido revestido. Novartis, 2022.

PATEL, P.; KALOLA, U. K.; NGUYEN, H. Donepezila. StatPearls Publishing LLC., 2021.

RIBEIRO, M.; PEREIRA, L. Lecanemab: um anticorpo monoclonal humanizado para o tratamento da doença de Alzheimer precoce. SAGE Journals, v. 58, n. 10, p. 18253, 2023.

SACKS, E. P.; et al. Donanemab na Doença de Alzheimer Sintomática Inicial. JAMA, v. 330, n. 6, p. 512-527, 2023.

SANTOS, L.; OLIVEIRA, R. Uso de lecanemab para o tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. Brain and Behavior, v. 14, n. 6, e3592, 2024.

SANTOS, M.; et al. Medicina Translacional na Doença de Alzheimer: a jornada do Donanemab da descoberta à aplicação clínica. Chronic Disease and Translational Medicine, v. 11, n. 2, p. 105-116, 2023.

SCHNEIDER, L. S.; FINKELSTEIN, D. I. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul, v. 30, n. 1 supl, p. 21-29, 2008.

SILVA, J.; MARTINS, R. Rivastigmina no tratamento da doença de Alzheimer: uma atualização. Clinical Interventions in Aging, v. 2, n. 1, p. 17–32, 2007.

WANG, Y.; ZHANG, C.; et al. Anormalidades de imagem relacionadas ao amilóide (ARIA): características radiológicas, biológicas e clínicas. Brain, v. 146, n. 11, p. 4414–4424, nov. 2023.

ZHU, Z.; et al. Tau na Doença de Alzheimer: alterações patológicas e um alvo terapêutico atraente. Revista Springer Nature, v. 40, p. 1009–1021, jan. 2021