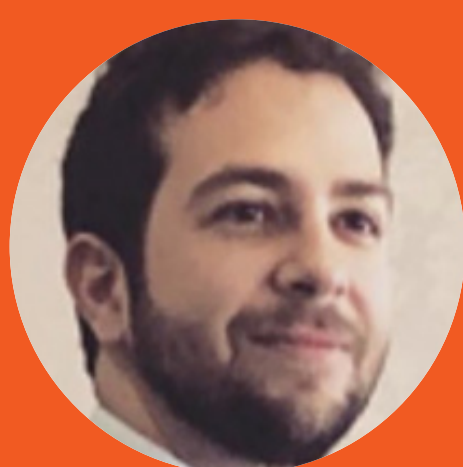




Lecanemabe no tratamento da doença de Alzheimer: o essencial para a prática clínica



Dr. Diogo Haddad
Médico Neurologista

DDSD
educa

Tipo de conteúdo: revisão de conhecimento

1. Contextualização e mecanismo de ação do medicamento

A doença de Alzheimer representa a principal causa de demência em todo o mundo, caracterizada pela deposição cerebral de proteína beta-amiloide (A β) e subsequente neurodegeneração. A melhor compreensão dessa condição tem possibilitado os avanços na terapia dessa forma de demência.

O lecanemabe é um medicamento que vem sendo recentemente utilizado para essa finalidade. É um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 que se liga com alta afinidade às protofibrilas solúveis de A β , representando uma nova abordagem terapêutica direcionada a um dos principais processos fisiopatológicos da doença.



O lecanemabe atua diretamente no acúmulo de proteína beta-amiloide no cérebro, ligando-se preferencialmente às formas agregadas solúveis de protofibrilas dessa substância.

Ao se ligar a essas formas tóxicas de A β , o medicamento facilita sua remoção do tecido cerebral, reduzindo a carga amiloide que prejudica a comunicação neuronal.

Estudos demonstraram que o tratamento com lecanemabe não apenas reduz os depósitos de amiloide, mas também produz efeitos *downstream* em biomarcadores de tau no líquido cefalorraquidiano, plasma e tomografia por emissão de pósitrons (PET), sugerindo um efeito fisiopatológico mais amplo decorrente da remoção de placas amiloides.



2. Evidências de eficácia, aprovação regulatória e formas de uso

O **estudo clínico de fase 3 Clarity AD (Estudo 301)** foi um ensaio multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo que avaliou a eficácia e a segurança do lecanemabe em 1.795 participantes com doença de Alzheimer precoce, definida como comprometimento cognitivo leve ou demência leve decorrente da doença de Alzheimer, com evidência de amiloide confirmada por PET ou análise do líquido cefalorraquidiano.

Os participantes, **com idades entre 50 e 90 anos**, foram randomizados para receber lecanemabe intravenoso (**10 mg/kg a cada duas semanas**) ou placebo durante **18 meses**.

O desfecho primário foi a alteração no escore Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes (CDR-SB) em relação ao baseline aos 18 meses. Os resultados demonstraram que o lecanemabe reduziu significativamente a progressão da doença: a **mudança média ajustada no CDR-SB foi de 1,21** no grupo lecanemabe *versus* 1,66 no grupo placebo (diferença de -0,45; IC 95%, -0,67 a -0,23; $P < 0,001$), representando aproximadamente 27% menos declínio clínico.

Todos os desfechos secundários também favoreceram o lecanemabe: redução da carga amiloide cerebral (diferença de -59,1 centiloides; IC 95%, -62,6 a -55,6), melhora no escore **ADAS-cog14** (diferença de -1,44; IC 95%, -2,27 a -0,61; $P < 0,001$), no **ADCOMS** (diferença de -0,050; IC 95%, -0,074 a -0,027; $P < 0,001$) e no **ADCS-MCI-ADL** (diferença de 2,0; IC 95%, 1,2 a 2,8; $P < 0,001$).

O efeito terapêutico do lecanemabe equivale a um atraso de aproximadamente 4 a 5 meses na progressão da doença após 18 meses de tratamento, conforme observado no estudo Clarity AD.



3. Perfil de segurança e eventos adversos

3.1 Reações Relacionadas à Infusão (IRR)

As **Reações Relacionadas à Infusão (IRR)** ocorreram em **26,4% dos participantes** tratados com lecanemabe *versus* **7,4% no grupo placebo**. A maioria dessas reações foi de intensidade leve a moderada (grau 1 ou 2 em 96% dos casos) e ocorreu com a primeira dose (75%). Reações graves foram raras (1,2% dos pacientes tratados com lecanemabe).

Os sintomas podem incluir febre, calafrios, dores no corpo, tremores, dores nas articulações, náuseas, vômitos, alterações na pressão arterial e redução da saturação de oxigênio. Medicamentos profiláticos, como anti-histamínicos ou corticosteroides, podem reduzir o risco de recorrência.

3.2 Anormalidades de Imagem Relacionadas ao Amiloide (ARIAs)

As ARIAs representam a principal preocupação de segurança com as imunoterapias antiamiloides. No estudo Clarity AD, ARIA-E (edema ou efusões) ocorreu em 12,6% dos participantes tratados com lecanemabe *versus* 1,7% no grupo placebo.



A maioria dos casos foi de intensidade leve a moderada (91%), assintomática (78%), ocorreu nos primeiros três meses de tratamento (71%) e resolveu-se em quatro meses após a detecção (81%). ARIA-E sintomática ocorreu em 2,8% dos participantes, com sintomas comuns incluindo cefaleia, distúrbios visuais e confusão. ARIA-H (micro-hemorragias ou hemossiderose) ocorreu em 17,3% dos participantes tratados com lecanemabe *versus* 9,0% no placebo. ARIA-H isolada sintomática foi rara (0,7% *versus* 0,2% no placebo), sendo tontura o sintoma mais comum. Macro-hemorragias ocorreram em 0,6% dos participantes tratados com lecanemabe *versus* 0,1% no placebo.



O lecanemabe recebeu aprovação da Food and Drug Administration (FDA) em 2023 para o tratamento da doença de Alzheimer em pacientes com comprometimento cognitivo leve ou estágio de demência leve.

Em 2024, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) também autorizou sua comercialização, embora com a recomendação de excluir homozigotos para APOE $\epsilon 4$ em razão do risco elevado de anormalidades de imagem relacionadas ao amiloide (ARIA).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou o registro do lecanemabe em 2025, sendo comercializado sob o nome Leqembi®.

O lecanemabe é indicado para adultos com comprometimento cognitivo leve ou doença de Alzheimer em estágio inicial, com confirmação da presença de depósitos amiloides por PET ou biomarcadores no líquido cefalorraquidiano. A dose recomendada é de 10 mg/kg de peso corporal, administrada por infusão intravenosa ao longo de aproximadamente uma hora, com intervalos de duas semanas entre as infusões.



O tratamento requer monitoramento rigoroso com ressonância magnética (RM) antes do início e durante a terapia. Conforme as diretrizes da FDA, exames de RM de segurança devem ser obtidos antes da 5ª, da 7ª e da 14ª infusões, refletindo o fato de que ARIAs (particularmente ARIA-E) são mais frequentes nos primeiros quatro meses de terapia. Importante ressaltar que as sequências de RM devem incluir, no mínimo, T2-FLAIR, T2 gradiente eco e imagens ponderadas por difusão.



4. Influência do genótipo APOE ϵ 4 na ocorrência de ARIAs

O alelo APOE ϵ 4 é o fator de risco genético mais forte para doença de Alzheimer esporádica e está associado a taxas mais elevadas de ARIA com terapia anti-amiloide, particularmente entre homozigotos APOE ϵ 4.



Isso se explica pelo fato de que esse alelo está associado ao aumento da deposição de amiloide cerebral nas paredes dos vasos sanguíneos, resultando em maior risco de vasos com permeabilidade aumentada ou comprometimento da barreira hematoencefálica, levando à maior incidência de micro-hemorragias ou edema durante o tratamento.

No estudo Clarity AD, a incidência de ARIA-E foi de 5,4% em não portadores, 10,9% em heterozigotos e 32,6% em homozigotos APOE ϵ 4. Para ARIA-H, as taxas foram de 11,9%, 14,0% e 39,0%, respectivamente. Análises de aprendizado de máquina identificaram o genótipo APOE ϵ 4 como o fator de risco mais forte para ARIA-E (homozigotos, OR 4,6; IC 95%, 3,3–6,4), seguido por micro-hemorragias (OR 2,5; IC 95%, 1,6–4,0) e presença de siderose superficial (OR 2,2; IC 95%, 1,2–4,0).



5. Contraindicações e cuidados

A Figura 1 resume as contraindicações ao uso do lecanemabe na doença de Alzheimer.

Figura 1

Contraindicações ao uso da lecanemabe na doença de Alzheimer.



Achados de RM indicando risco aumentado de hemorragia intracraniana, incluindo hemorragia cerebral prévia, múltiplas micro-hemorragias, siderose superficial, edema vasogênico ou sinais de angiopatia amiloide cerebral



Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer componente da formulação



Uso contínuo de anticoagulantes, em virtude do risco aumentado de sangramentos cerebrais



Homozigose para o alelo APOE ε4 (duas cópias), em razão do risco significativamente elevado de ARIA

Fonte: próprio autor.

Legenda: RM: ressonância magnética; ARIAs: Anormalidades de Imagem Relacionadas ao Amiloide.

A Figura 2 resume as principais recomendações clínicas adequadas para o uso clínico do lecanemabe.

Figura 2

Recomendações e cuidados a serem implementados antes e durante o tratamento clínico com o uso de lecanemabe.

Antes de iniciar o tratamento:

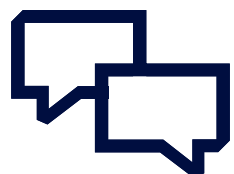


Confirmação diagnóstica de doença de Alzheimer precoce com evidência de deposição amiloide





Testagem genética para APOE ϵ 4 com aconselhamento genético pré e pós-teste apropriado



Discussão detalhada com pacientes e cuidadores sobre riscos e benefícios, particularmente em relação ao status de portador de APOE ϵ 4



RM cerebral basal para excluir contraindicações



Avaliação de uso de anticoagulantes ou antiplaquetários

Durante o tratamento:



Monitoramento clínico contínuo



RM seriadas conforme protocolo de segurança, com vias estabelecidas para avaliação urgente em caso de sintomas sugestivos de ARIAs

Fonte: próprio autor.

Legenda: RM: ressonância magnética; ARIAs: Anormalidades de Imagem Relacionadas ao Amiloide.



6. Conclusão

O lecanemabe representa um avanço no tratamento da doença de Alzheimer precoce, sendo o primeiro anticorpo monoclonal anti-amiloide a demonstrar redução consistente da progressão clínica em um estudo de fase 3 bem desenhado.

Embora não represente uma cura, o medicamento oferece benefício clínico modesto, mas significativo, retardando o declínio cognitivo e funcional em aproximadamente 27% ao longo de 18 meses. O uso clínico requer seleção cuidadosa de pacientes, testagem genética para APOE ϵ 4, monitoramento rigoroso com RM e infraestrutura adequada para administração de infusões e manejo de eventos adversos, particularmente ARIAs. Estudos de longo prazo são necessários para determinar a eficácia e a segurança sustentadas do lecanemabe na doença de Alzheimer precoce.





Dr. Diogo Haddad

Coordenador do Centro de Memória do Alta

Professor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Coordenador do Serviço de Neurologia Cognitiva e Comportamental da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP) e investigador principal do Memory Hub

Head do Serviço de Neurologia do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Scientific Leadership do Registro Internacional Baseado na Prática Clínica para a Doença de Alzheimer e Outras Demências (International Registry for Alzheimer's Disease and Other Dementias – INRAD).

Referências

1. Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21. doi:10.1056/NEJMoa2212948.
2. Ramanan VK, Armstrong MJ, Choudhury P, Coerver KA, Hamilton RH, Klein BC et al. Anti-amyloid monoclonal antibody therapy for Alzheimer disease: emerging issues in neurology. *Neurology*. 2023;101(19):842-852. doi:10.1212/WNL.000000000000207757.
3. U.S. Food and Drug Administration. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations (Orange Book) [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; [cited 2026 Jul 13]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>.
4. Jeong SY, Suh CH, Lim JS, Shim WH, Heo H, Choi Y et al. Incidence of amyloid-related imaging abnormalities in phase III clinical trials of anti-amyloid- β immunotherapy: an updated meta-analysis. *Neurology*. 2025;104(8):e213483. doi:10.1212/WNL.000000000000213483.
5. Fox NC, Belder C, Ballard C, Bateman RJ, Cummings JL, Dubois B et al. Treatment for Alzheimer's disease. *Lancet*. 2025;406(10510):1408-1423. doi:10.1016/S0140-6736(25)01329-7.
6. Dittrich A, Westman E, Shams S, Skillbäck T, Zetterberg H, Blennow K et al. Proportion of community-dwelling individuals older than 70 years eligible for lecanemab initiation: the Gothenburg H70 Birth Cohort Study. *Neurology*. 2024;102(9):e209402. doi:10.1212/WNL.000000000000209402.



