



DONANEMABE NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DAS EVIDÊNCIAS DOS ÚLTIMOS TRÊS ANOS (2023-2026)

Andressa Vasconcelos Barbosa - andressa.barbosa@academico.unirv.edu.br

Evellen Bernardino Rosa - Evellen.rosa@academico.unirv.edu.br

Fernanda Migliorini Silveira Amorim - fernanda.amorim@academico.unirv.edu.br

Fernando Daniel Pereira Barbosa - fernando.barbosa@academico.unirv.edu.br

Gabriel José Ferreira Marciano - gabrieljoseferreiramarciano@gmail.com

Gustavo Araújo Rodrigues - Gustavorodrigues98@hotmail.com

Jakelliny Ribeiro Barros - Jakellinybarros6831@gmail.com

Jason Enzo Pereira Lima - Jason.lima@academico.unirv.edu.br

João Pedro Eidi Kimura Rezende - jpekreidi@gmail.com

Luidy Inacio Alves Batista - luidy.inacio32@gmail.com

Luiz Antonio Menezes Dill Junior - luizantoniodill@gmail.com

Maria Eduarda Demenciano Tognini - dudatognini10@gmail.com

Maria Luíza Vasconcelos Kurita - malukurita@hotmail.com

Natan Francisco Silva Fernandes - Natanfernandes2012@hotmail.com

Pedro Augusto Rochael Fernandes - pedroaugustorochael@hotmail.com

Pedro Paulo Feliz Gomes - pedro.p.f.gomes@academico.unirv.edu.br

Renan Rodrigues dos Santos - renan.r.santos@academico.unirv.edu.br

Roberta Beatriz Rodrigues de Moura - robertabeatriz.rodriguesdemoura@gmail.com

Sara Heloísa Fetsch - sara.fetsch@academico.unirv.edu.br

Victoria Campos Karkle - Vkarkle@hotmail.com

Resumo

Introdução: A doença de Alzheimer representa um desafio crescente para os sistemas de saúde globais, com avanços recentes nas terapias modificadoras da doença, especialmente os anticorpos monoclonais anti-amiloides. O donanemabe surge como uma opção promissora para o tratamento de pacientes em estágios iniciais da doença. **Objetivo:** Esta revisão integrativa teve como objetivo avaliar a eficácia, segurança e critérios para seleção de pacientes no tratamento com donanemabe em estágios iniciais da doença de Alzheimer, com base nas evidências científicas publicadas nos últimos três anos. **Metodologia:** A estratégia de busca foi realizada na base de dados PubMed, utilizando a seguinte combinação de termos "donanemab" AND "Alzheimer" AND "early stage". A pesquisa foi limitada aos estudos de acesso gratuito publicados entre 2023 e 2025. Após a busca inicial, foram identificados 24 resultados, dos quais 15 artigos foram selecionados com base nos critérios de inclusão: (1) estudos que avaliaram o donanemabe em pacientes com Alzheimer; (2) que reportaram desfechos relacionados à melhora ou piora do quadro clínico do paciente; e (3) publicados nos últimos 3 anos (2023-2025). **Resultados:** Os estudos analisados demonstraram que o donanemabe promove redução significativa das placas amiloides e desaceleração do declínio cognitivo em pacientes com doença de Alzheimer em estágios iniciais, especialmente naqueles com níveis elevados de biomarcadores específicos. Os principais efeitos adversos relatados foram as ARIA (Amyloid-Related Imaging Abnormalities), com maior incidência em portadores do alelo APOE ε4. **Discussão:** A literatura evidencia a importância da seleção precisa de pacientes para otimizar o benefício terapêutico e minimizar riscos. O uso de biomarcadores plasmáticos como p-tau217 e p-tau181 emerge como estratégia promissora para identificação de candidatos ideais ao tratamento. Questões sobre custo-efetividade, duração ideal do tratamento e manejo de efeitos adversos permanecem como desafios para implementação clínica ampla. **Conclusão:** O donanemabe representa um avanço significativo no tratamento da doença de Alzheimer em estágios iniciais, com potencial para modificar o curso da doença quando aplicado aos pacientes adequadamente selecionados. Estudos adicionais são necessários para estabelecer protocolos de uso a longo prazo e estratégias de implementação nos diversos sistemas de saúde.

Palavras-Chave: Donanemabe; Doença de Alzheimer; Tratamento; Terapia anti-amilóide; Alzheimer em estágio inicial; Terapia modificadora da doença.

Abstract

Alzheimer's disease represents a growing challenge for global healthcare systems, with recent advances in disease-modifying therapies, particularly anti-amyloid monoclonal antibodies. Donanemab emerges as a promising option for treating patients in early stages of the disease. This integrative review aimed to evaluate the efficacy, safety, and patient selection criteria for donanemab treatment in early-stage Alzheimer's disease, based on scientific evidence published in the last three years (2023-2026). The search strategy was conducted in the PubMed database using the combination of terms "donanemab" AND "Alzheimer" AND "early stage," limited to free-access studies published between 2023 and 2025. From the initial 24 results, 15 articles were selected based on inclusion criteria. The analyzed studies demonstrated that donanemab promotes significant reduction of amyloid plaques and slows cognitive decline in patients with early-stage Alzheimer's disease, especially those with elevated levels of specific biomarkers. The main adverse effects reported were ARIA (Amyloid-Related Imaging Abnormalities), with higher incidence in APOE ε4 allele carriers. The literature highlights the importance of precise patient selection to optimize therapeutic benefit and minimize risks. The use of plasma biomarkers such as p-tau217 and p-tau181 emerges as a promising strategy for identifying ideal treatment candidates. Donanemab represents a significant advancement in treating early-stage Alzheimer's disease, with potential to modify disease course when applied to appropriately selected patients. Additional studies are needed to establish long-term use protocols and implementation strategies across different healthcare systems.

Keywords: Donanemab; Alzheimer's disease; Treatment; Anti-amyloid therapy; Early-stage Alzheimer's; Disease-modifying therapy.

Área Temática: Clínica médica, imunoterapia, farmacologia.



E-mail do autor principal: fernando.barbosa@academico.unirv.edu.br

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) representa a causa mais comum de demência, constituindo um problema de saúde pública global de magnitude crescente, com impacto substancial nos sistemas de saúde e na qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores (Rabinovici et al., 2025). De fato, a patofisiologia da DA é caracterizada pela presença de placas amiloides extracelulares compostas por agregados de peptídeos beta-amiloide ($A\beta$) e emaranhados neurofibrilares intracelulares de proteína tau hiperfosforilada, levando à neurodegeneração progressiva e ao declínio cognitivo irreversível (Ono; Noguchi-Shinohara; Watanabe-Nakayama, 2026). Nesse contexto, nas últimas três décadas, a hipótese amiloide tem orientado consistentemente o desenvolvimento de terapias modificadoras da doença, culminando recentemente na aprovação de anticorpos monoclonais anti-amiloide, dentre os quais se destaca o donanemabe para o tratamento da DA em estágio inicial (Boxer; Sperling, 2025).

Diante dessa realidade patológica, o donanemabe representa um avanço significativo no tratamento da DA, sendo um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 que visa especificamente uma forma modificada de β -amiloide encontrada predominantemente em placas, caracterizada como N-terminal piroglutamato $A\beta$ ($A\beta_{3pE-X}$) (Saïdo; Iwata, 2025). Ademais, esta forma de $A\beta$ é particularmente relevante na patologia da DA, sendo um componente predominante nas placas amiloides presentes nos cérebros de pacientes com DA, embora este fato ainda seja pouco reconhecido entre clínicos e pesquisadores (Saïdo; Iwata, 2025). Cabe ressaltar que o desenvolvimento do donanemabe seguiu uma trajetória de pesquisa extensa, desde a identificação bioquímica das espécies $A\beta$ até o reconhecimento do $A\beta_{3pE-42}$ como uma isoforma patológica predominante, demonstrando o rigor científico por trás deste avanço terapêutico (Dodel; Frölich, 2025).

Considerando esses avanços científicos, em 2025, o donanemabe recebeu aprovação acelerada da Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos para o tratamento da DA em estágio inicial, abrangendo o comprometimento cognitivo leve devido à DA ou DA leve com patologia amiloide cerebral confirmada (Khartabil; Awaness, 2025). Convém destacar que esta aprovação foi baseada nos resultados promissores de ensaios clínicos de fase 3, particularmente o estudo TRAILBLAZER-ALZ 2, que demonstrou uma redução significativa

no declínio cognitivo e funcional em pacientes tratados com donanemabe em comparação com placebo (Wua et al., 2025). Por conseguinte, o medicamento mostrou capacidade de remover eficazmente as placas amiloides do cérebro, com aproximadamente 40% dos participantes atingindo níveis de amiloide abaixo do limiar de positividade após apenas 6 meses de tratamento, evidenciando, dessa forma, seu potencial terapêutico (Smith et al., 2025).

Sob essa perspectiva terapêutica, a eficácia do donanemabe está intrinsecamente ligada à seleção adequada de pacientes em estágios relativamente iniciais da doença, antes que a patologia progrida significativamente (Iwatsubo, 2025). Por conseguinte, esta abordagem é consistente com o reconhecimento crescente de que as intervenções terapêuticas na DA são mais eficazes quando iniciadas precocemente no curso da doença, quando a carga patológica é menor e há maior potencial para preservação da função neuronal (Boxer; Sperling, 2025). Diante disso, a identificação de biomarcadores confiáveis para detecção precoce da DA torna-se crucial para maximizar os benefícios potenciais do donanemabe, incluindo biomarcadores plasmáticos como p-tau217 e p-tau181, que demonstram alta precisão diagnóstica (Yi et al., 2024).

No entanto, apesar dos avanços promissores, o uso de anticorpos monoclonais anti-amiloide, incluindo o donanemabe, apresenta desafios significativos que não podem ser ignorados. Lista et al. (2024) destacam que estes medicamentos oferecem benefícios clínicos modestos e seu uso está associado a um risco significativo de eventos adversos graves, particularmente as anormalidades de imagem relacionadas à amiloide (ARIA). Por isso, estas preocupações de segurança têm levado ao desenvolvimento de recomendações de uso apropriado para orientar a implementação do donanemabe na prática clínica real, priorizando considerações de segurança e oportunidade de eficácia (Rabinovici et al., 2025). Consequentemente, a monitorização rigorosa dos pacientes durante o tratamento torna-se imperativa para mitigar riscos potenciais, especialmente em portadores do alelo APOE $\epsilon 4$, que apresentam maior risco de ARIA (Chundu et al., 2025).

Paralelamente a essas preocupações de segurança, a implementação do donanemabe nos sistemas de saúde globais enfrenta desafios relacionados à infraestrutura necessária para diagnóstico, monitoramento e administração do tratamento (Smith et al., 2025). De modo similar, o diagnóstico preciso da DA em estágios iniciais requer o uso de biomarcadores, como tomografia por emissão de pósitrons (PET) para amiloide e tau, ou análise de líquido cefalorraquidiano, que não estão amplamente disponíveis em muitos contextos clínicos,

criando, assim, barreiras de acesso significativas (Alkhalifa et al., 2025). Além do mais, o desenvolvimento de tecnologias inovadoras, como interfaces cérebro-computador endovasculares, representa uma fronteira promissora para o diagnóstico e tratamento da DA, potencialmente complementando terapias como o donanemabe (Sun et al., 2025).

Sob o ponto de vista da abordagem terapêutica integral, o tratamento da DA com donanemabe deve ser considerado no contexto de uma abordagem abrangente que inclui intervenções não farmacológicas e o manejo de comorbidades (Papaliagkas, 2025). Nessa linha de pensamento, a terapia combinada, integrando diferentes anticorpos monoclonais ou anticorpos monoclonais com outras modalidades terapêuticas, como inibidores de BACE ou moduladores de tau, representa uma direção promissora para potencializar os benefícios clínicos (Boxer; Sperling, 2025). Adicionalmente, a incorporação de biomarcadores neuroinflamatórios no framework de classificação ATI(N), expandindo a classificação tradicional para incluir um componente inflamatório, pode facilitar abordagens terapêuticas mais personalizadas, otimizando, assim, os resultados clínicos (Lista et al., 2024).

Olhando para o horizonte terapêutico, o futuro do tratamento da DA provavelmente envolverá abordagens combinadas, integrando terapias anti-amiloide como o donanemabe com intervenções direcionadas a outros aspectos da patologia da doença, como a patologia tau, a neuroinflamação e a disfunção sináptica (Boxer; Sperling, 2025). Além disso, a melhoria da diversidade e inclusividade dos participantes de ensaios clínicos é necessária para garantir que os benefícios das terapias modificadoras da doença sejam acessíveis a todas as populações afetadas pela DA, reduzindo, dessa forma, disparidades em saúde (Smith et al., 2025).

Diante do exposto, esta revisão integrativa visa sintetizar as evidências atuais sobre a eficácia do donanemabe no tratamento da doença de Alzheimer em estágio inicial, explorando seus mecanismos de ação, efeitos clínicos, segurança e considerações práticas para otimizar o manejo desta população específica. Compreender o papel deste medicamento no tratamento da DA é fundamental para desenvolver estratégias terapêuticas eficazes que possam melhorar não apenas os parâmetros cognitivos, mas também os desfechos funcionais e a qualidade de vida das pessoas afetadas por esta doença neurodegenerativa complexa.

2. MÉTODO OU METODOLOGIA

Esta revisão integrativa teve como objetivo avaliar. A estratégia de busca foi realizada na base de dados PubMed, utilizando a seguinte combinação de termos “donanemab” AND

“Alzheimer” AND “early stage”. A pesquisa foi limitada aos estudos de acesso gratuito publicados entre 2023 e 2025, a fim de obter informações mais atualizadas sobre o tema.

Após a busca inicial, foram identificados 24 resultados. Destes, 15 artigos foram selecionados para compor esta revisão integrativa, com base nos seguintes critérios de inclusão: (1) estudos que avaliaram o donanemabe em pacientes com alzheimer; (2) que reportaram desfechos relacionados à melhora ou piora do quadro clínico do paciente; e (3) publicados nos últimos 3 anos (2023-2025). Os estudos excluídos não atendiam ao foco específico desta revisão, que é a avaliação do potencial desses medicamentos em melhorar o quadro clínico de pacientes com Alzheimer em quadros iniciais.

3. RESULTADOS E DISCUSÕES

Tabela 1: Resultados encontrados

Autor(es)	Ano	Resultados Principais
Alkhalifa et al.	2025	Identificação de barreiras de acesso relacionadas à disponibilidade limitada de biomarcadores como PET-amiloide e análise de líquido cefalorraquidiano em diversos contextos clínicos.
Boxer & Sperling	2025	Eficácia maior quando o tratamento é iniciado precocemente; potencial para terapias combinadas integrando anticorpos monoclonais com outras modalidades terapêuticas.
Chundu et al.	2025	ARIA-E sintomático ocorreu em 6,1% dos participantes tratados com donanemabe; incidência significativamente maior em portadores do alelo APOE ε4; necessidade de monitoramento rigoroso.
Dodel & Frölich	2025	Documentação da trajetória de pesquisa do donanemabe desde a identificação bioquímica das espécies Aβ até o reconhecimento do Aβ3pE-42 como isoforma patológica predominante.

Autor(es)	Ano	Resultados Principais
Iwatsubo	2025	Pacientes em estágios iniciais da DA, com confirmação de patologia amiloide e carga moderada de patologia tau, apresentam maior probabilidade de resposta ao tratamento.
Khartabil & Awaness	2025	Detalhes sobre a aprovação acelerada da FDA para o donanemabe no tratamento da DA em estágio inicial, abrangendo comprometimento cognitivo leve devido à DA ou DA leve com patologia amiloide cerebral confirmada.
Lista et al.	2024	Benefícios clínicos modestos dos anticorpos monoclonais anti-amiloide; proposta de incorporação de biomarcadores neuroinflamatórios no framework ATI(N) para abordagens terapêuticas mais personalizadas.
Ono et al.	2026	Caracterização detalhada da patofisiologia da DA, incluindo placas amiloides extracelulares e emaranhados neurofibrilares intracelulares de proteína tau hiperfosforilada.
Papaliagkas	2025	Importância de uma abordagem terapêutica abrangente incluindo intervenções não farmacológicas e manejo de comorbidades junto ao tratamento com donanemabe.
Rabinovici et al.	2025	Redução de 35% no declínio cognitivo e funcional em comparação com placebo ao longo de 18 meses; desenvolvimento de recomendações de uso apropriado priorizando segurança e oportunidade de eficácia.
Saido & Iwata	2025	Identificação da especificidade do donanemabe para a forma N-terminal piroglutamato A β (A β 3pE-X), componente predominante nas placas amiloides (15-20% do total de peptídeos A β).
Smith et al.	2025	40% dos participantes atingiram níveis de amiloide abaixo do limiar de positividade após 6 meses de tratamento com donanemabe; identificação de desafios na implementação relacionados à infraestrutura de saúde.
Sun et al.	2025	Desenvolvimento de tecnologias complementares como interfaces cérebro-computador endovasculares para diagnóstico precoce e monitoramento da resposta ao tratamento.

Autor(es)	Ano	Resultados Principais
Wua et al.	2025	Redução significativa no declínio cognitivo e funcional em pacientes com DA inicial tratados com donanemabe; benefícios mais pronunciados em indivíduos com patologia tau intermediária.
Yi et al.	2024	Desenvolvimento de biomarcadores plasmáticos como p-tau217 e p-tau181 com alta precisão diagnóstica para detecção precoce da DA e potencial seleção de pacientes para tratamento.

Fonte: Elaborada pelos autores.

4. DISCUSSÃO

O donanemabe representa um marco significativo no tratamento da doença de Alzheimer (DA), oferecendo uma abordagem direcionada à patologia amiloide subjacente. Diferentemente de terapias sintomáticas anteriores, este anticorpo monoclonal visa especificamente a forma N-terminal piroglutamato A β (A β 3pE-X), um componente predominante nas placas amiloides cerebrais (Saido; Iwata, 2025). De fato, a especificidade do donanemabe para esta forma modificada de A β , que constitui aproximadamente 15-20% do total de peptídeos A β nas placas amiloides, contribui para sua eficácia na remoção de placas e potencial modificação da doença (Dodel; Frölich, 2025). Ademais, esta abordagem terapêutica alinha-se com a hipótese amiloide da DA, que postula que o acúmulo de A β é um evento inicial na cascata patológica que leva à neurodegeneração e declínio cognitivo, embora o debate sobre a causalidade direta entre amiloide e sintomas clínicos permaneça ativo na comunidade científica (Lista et al., 2024).

Os resultados do estudo TRAILBLAZER-ALZ 2 demonstraram que o donanemabe reduziu significativamente o declínio cognitivo e funcional em pacientes com DA em estágio inicial, com benefícios mais pronunciados observados em indivíduos com patologia tau intermediária (Wua et al., 2025). Nesse contexto, a magnitude do efeito terapêutico, embora estatisticamente significativa, levanta questões sobre a relevância clínica dos benefícios observados. Com uma redução de 35% no declínio cognitivo e funcional em comparação com

placebo ao longo de 18 meses, o donanemabe oferece uma desaceleração modesta, mas mensurável, da progressão da doença (Rabinovici et al., 2025). Por conseguinte, esta eficácia limitada deve ser cuidadosamente equilibrada com os riscos potenciais e custos associados ao tratamento, destacando a importância de expectativas realistas e comunicação transparente com pacientes e cuidadores sobre os benefícios esperados.

A segurança do donanemabe permanece uma preocupação primordial, particularmente em relação às anormalidades de imagem relacionadas à amiloide (ARIA), que incluem edema vasogênico (ARIA-E) e micro-hemorragias (ARIA-H). De fato, no estudo TRAILBLAZER-ALZ 2, ARIA-E sintomático ocorreu em 6,1% dos participantes tratados com donanemabe, com incidência significativamente maior em portadores do alelo APOE ϵ 4 (Chundu et al., 2025). Além disso, foram relatados três casos de mortes associadas a ARIA, destacando a necessidade de monitoramento rigoroso e protocolos de manejo bem estabelecidos (Rabinovici et al., 2025). Diante dessa realidade, a implementação de estratégias de mitigação de risco, incluindo genotipagem APOE, monitoramento por ressonância magnética e ajuste de dose baseado em eventos adversos, torna-se fundamental para maximizar a segurança do tratamento com donanemabe na prática clínica.

A seleção apropriada de pacientes emerge como um fator crítico para otimizar a relação risco-benefício do donanemabe. Os dados disponíveis sugerem que pacientes em estágios iniciais da DA, com confirmação de patologia amiloide e carga moderada de patologia tau, apresentam maior probabilidade de resposta ao tratamento (Iwatsubo, 2025). Nesse sentido, a implementação de biomarcadores precisos para estadiamento da doença torna-se essencial para identificar candidatos ideais para terapia com donanemabe. Paralelamente, o desenvolvimento de biomarcadores plasmáticos, como p-tau217 e p-tau181, oferece uma oportunidade para simplificar e ampliar o acesso ao diagnóstico precoce da DA, potencialmente expandindo o pool de pacientes que poderiam se beneficiar do tratamento com donanemabe (Yi et al., 2024).

A implementação clínica do donanemabe enfrenta desafios significativos relacionados à infraestrutura de saúde, acesso a tecnologias diagnósticas e capacidade de monitoramento de segurança. De modo similar, o diagnóstico preciso da DA em estágios iniciais requer acesso a biomarcadores avançados, como PET-amiloide ou análise de líquido cefalorraquidiano, que não estão universalmente disponíveis, especialmente em regiões com recursos limitados (Alkhalifa et al., 2025). Além do mais, o monitoramento de ARIA exige ressonância magnética serial e expertise em neuroimagem, criando potenciais disparidades no acesso ao tratamento.

Consequentemente, estratégias para expandir a capacidade diagnóstica e de monitoramento, incluindo o desenvolvimento de centros de excelência regionais e programas de telemedicina, são necessárias para democratizar o acesso ao donanemabe e outras terapias modificadoras da doença.

As considerações econômicas representam outro aspecto crucial na implementação do donanemabe. O alto custo do medicamento, somado às despesas associadas ao diagnóstico, monitoramento e manejo de eventos adversos, levanta questões sobre a sustentabilidade financeira e equidade no acesso ao tratamento (Smith et al., 2025). Por isso, análises robustas de custo-efetividade são necessárias para informar políticas de cobertura e reembolso, considerando não apenas os custos diretos do tratamento, mas também os potenciais benefícios econômicos derivados da desaceleração da progressão da doença e possível redução na necessidade de cuidados de longo prazo. Adicionalmente, modelos inovadores de pagamento baseado em valor podem ajudar a alinhar os custos do tratamento com os benefícios clínicos observados, promovendo um acesso mais equitativo ao donanemabe.

A heterogeneidade da DA representa um desafio adicional para a otimização do tratamento com donanemabe. A variabilidade na apresentação clínica, progressão da doença e resposta ao tratamento entre os pacientes sugere a necessidade de abordagens personalizadas (Wua et al., 2025). Nesse contexto, a identificação de subtipos moleculares da DA, baseados em perfis específicos de biomarcadores, pode permitir uma melhor estratificação dos pacientes e seleção mais precisa daqueles com maior probabilidade de responder ao donanemabe. Paralelamente, a incorporação de biomarcadores neuroinflamatórios no framework ATI(N) oferece uma oportunidade para caracterizar mais completamente a fisiopatologia da DA em pacientes individuais, potencialmente orientando decisões terapêuticas mais personalizadas (Lista et al., 2024).

O momento ideal para iniciar o tratamento com donanemabe permanece uma questão crítica na prática clínica. Evidências emergentes sugerem que a intervenção precoce, antes do acúmulo significativo de patologia tau e neurodegeneração, pode maximizar os benefícios potenciais da terapia anti-amiloide (Boxer; Sperling, 2025). Sob essa perspectiva, o desenvolvimento de estratégias para identificação de indivíduos em risco de DA em fases pré-sintomáticas ou muito iniciais, possivelmente através de programas de rastreamento baseados em biomarcadores plasmáticos, representa uma direção promissora para ampliar o impacto do donanemabe. Contudo, a implementação de tais programas de rastreamento deve ser

cuidadosamente considerada, equilibrando os benefícios potenciais com questões éticas relacionadas ao diagnóstico precoce de uma condição para a qual as opções terapêuticas ainda oferecem benefícios modestos.

A duração ideal do tratamento com donanemabe representa outra área de incerteza clínica. O estudo TRAILBLAZER-ALZ 2 demonstrou que aproximadamente 40% dos pacientes tratados com donanemabe atingiram níveis de amiloide abaixo do limiar de positividade após 6 meses de tratamento, levantando questões sobre a necessidade de terapia contínua após a remoção substancial de placas (Smith et al., 2025). Nesse sentido, estudos futuros investigando estratégias de tratamento intermitente ou baseadas em biomarcadores, onde a terapia poderia ser interrompida ou reiniciada com base em níveis de amiloide ou outros marcadores de progressão da doença, serão valiosos para otimizar a relação risco-benefício e custo-efetividade do donanemabe a longo prazo.

A integração do donanemabe em uma abordagem terapêutica abrangente para a DA é fundamental para maximizar os benefícios para os pacientes. O tratamento da DA com donanemabe deve ser considerado no contexto de uma estratégia multifacetada que inclui intervenções não farmacológicas, manejo de comorbidades e suporte psicossocial para pacientes e cuidadores (Papaliagkas, 2025). Além disso, a combinação do donanemabe com outras modalidades terapêuticas direcionadas a diferentes aspectos da patologia da DA, como moduladores de tau, agentes anti-inflamatórios ou neuroprotectores, representa uma direção promissora para potencializar os benefícios clínicos (Boxer; Sperling, 2025). Consequentemente, o desenvolvimento de protocolos de ensaios clínicos inovadores para avaliar terapias combinadas será essencial para avançar o campo do tratamento da DA.

O desenvolvimento de tecnologias inovadoras complementares, como interfaces cérebro-computador endovasculares, oferece novas possibilidades para diagnóstico precoce, monitoramento da progressão da doença e avaliação da resposta ao tratamento com donanemabe (Sun et al., 2025). Estas tecnologias emergentes poderiam potencialmente fornecer biomarcadores neurofisiológicos em tempo real, permitindo uma caracterização mais dinâmica e personalizada da DA. Paralelamente, avanços em neuroimagem molecular, incluindo novos radiotraçadores para PET com maior especificidade para diferentes formas de A β ou tau, podem refinar a seleção de pacientes e monitoramento da resposta ao donanemabe, contribuindo para uma medicina de precisão no campo da DA.

Por fim, a experiência clínica com donanemabe destaca a importância de uma abordagem centrada no paciente para o tratamento da DA. As decisões sobre iniciar e continuar o tratamento devem considerar não apenas os critérios de elegibilidade baseados em biomarcadores, mas também as preferências individuais dos pacientes, tolerância a riscos, objetivos de cuidado e circunstâncias sociais (Rabinovici et al., 2025). Nesse contexto, o desenvolvimento de ferramentas de suporte à decisão compartilhada, que comuniquem claramente os benefícios esperados, riscos potenciais e incertezas associadas ao tratamento com donanemabe, será fundamental para facilitar escolhas informadas e alinhadas com os valores dos pacientes. Adicionalmente, a inclusão de desfechos reportados pelos pacientes em futuros estudos clínicos ajudará a capturar mais completamente o impacto do donanemabe na qualidade de vida e experiência vivida com a DA, fornecendo informações valiosas para orientar a prática clínica e políticas de saúde.

5. CONCLUSÃO

O donanemabe representa um avanço significativo no tratamento da doença de Alzheimer, demonstrando capacidade de reduzir o declínio cognitivo e funcional em pacientes com DA em estágio inicial através da remoção eficaz de placas amiloides. Contudo, a magnitude modesta dos benefícios clínicos, associada aos riscos de ARIA, evidencia a necessidade de seleção criteriosa de pacientes e expectativas realistas quanto aos resultados. A especificidade do donanemabe para a forma N-terminal piroglutamato A β contribui para sua eficácia, mas também sublinha a importância do diagnóstico precoce e preciso para maximizar seu potencial terapêutico.

A implementação clínica do donanemabe enfrenta desafios relacionados ao acesso a biomarcadores, infraestrutura para monitoramento de segurança e considerações econômicas. O desenvolvimento de biomarcadores plasmáticos e estratégias para mitigar riscos de ARIA são fundamentais para ampliar o acesso e garantir a segurança do tratamento. Paralelamente, análises de custo-efetividade e modelos de pagamento baseado em valor são necessários para abordar questões de sustentabilidade financeira, enquanto a integração do donanemabe em uma abordagem terapêutica abrangente, possivelmente combinada com outras modalidades de tratamento, pode potencializar seus benefícios clínicos.



Em síntese, o donanemabe marca uma transição importante no tratamento da DA, passando de abordagens puramente sintomáticas para terapias direcionadas aos mecanismos patológicos subjacentes. Apesar dos benefícios atuais serem modestos e os desafios de implementação significativos, este anticorpo monoclonal representa um passo relevante em direção a tratamentos mais eficazes. À medida que avança nossa compreensão da fisiopatologia da DA e emergem novas tecnologias, podemos antecipar refinamentos nas estratégias de tratamento, exigindo colaboração contínua entre pesquisadores, clínicos, pacientes e formuladores de políticas para traduzir esses avanços em benefícios tangíveis para os milhões de pessoas afetadas pela doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

- ALKHALIFA, A. E. et al. Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Evidence, ARIA Risk, and Precision Patient Selection. **Journal of Personalized Medicine**, v. 15, n. 9, p. 437–437, 15 set. 2025.
- BOXER, A. L.; SPERLING, R. Accelerating Alzheimer's therapeutic development: The past and future of clinical trials. **Cell**, v. 186, n. 22, p. 4757–4772, 26 out. 2023.
- CHUNDU, U. C. et al. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Anti-amyloid Monoclonal Antibodies in Alzheimer's Disease. **Cureus**, v. 17, n. 6, p. e85377, abr. 2025.
- DODEL, R.; FRÖLICH, L. Donanemab for Alzheimer's disease: from preclinical research to the clinical application. **Expert Review of Neurotherapeutics**, 11 ago. 2025.
- IWATSUBO, T. Development of disease-modifying therapies against Alzheimer's disease. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 78, n. 9, p. 491–494, 6 jun. 2024.



KHARTABIL, N.; AWANESS, A. Targeting Amyloid Pathology in Early Alzheimer's: The Promise of Donanemab-Azbt. **Pharmacy**, v. 13, n. 1, p. 23, 8 fev. 2025.

LING XIAO YI; ENG KING TAN; ZHI DONG ZHOU. Passive immunotherapy for Alzheimer's disease: challenges & future directions. **Journal of translational medicine**, v. 22, n. 1, 7 maio 2024.

LISTA, S. et al. Tracking neuroinflammatory biomarkers in Alzheimer's disease: a strategy for individualized therapeutic approaches? **Journal of Neuroinflammation**, v. 21, n. 1, 30 jul. 2024.

ONO, K.; NOGUCHI-SHINOHARA, M.; WATANABE-NAKAYAMA, T. The basis of anti-A β antibody therapy: The toxicity of A β aggregates and the mechanism of action of anti-A β antibodies. **Internal Medicine**, 2024.

PAPALIAGKAS, V. Anti-Amyloid Therapies for Alzheimer's Disease: Progress, Pitfalls, and the Path Ahead. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 19, p. 9529, 29 set. 2025.

RABINOVICI, G. D. et al. Donanemab: Appropriate use recommendations. **The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, v. 12, n. 5, p. 100150, 27 mar. 2025.

SAIDO, T. C.; IWATA, N. The tale of donanemab: God is in the details. **Journal of Alzheimer s Disease**, v. 107, n. 4, p. 1364–1373, 3 set. 2025.



SMITH, E. E. et al. Use of lecanemab and donanemab in the Canadian healthcare system: Evidence, challenges, and areas for future research. **The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, p. 100068, 31 jan. 2025.

SUN, Y. et al. Applications of Endovascular Brain-Computer Interface in Patients with Alzheimer's Disease. **Research (Washington, D.C.)**, v. 8, p. 1049, Autumn 2025.

WU, C.-K.; FUH, J.-L. A 2025 update on treatment strategies for the Alzheimer's disease spectrum. **Journal of the Chinese Medical Association : JCMA**, p. 10.1097/JCMA.0000000000001252, 2025.