

Apesar de a comunidade científica comemorar o primeiro medicamento que age diretamente em uma das causas conhecidas da doença, a redução do declínio cognitivo foi modesta e apenas em pessoas na fase precoce

Droga para Alzheimer tem resultado limitado

» PALOMA OLIVETO

A publicação do estudo de fase III sobre o primeiro medicamento para Alzheimer a agir sobre um conhecido mecanismo de ação da doença foi bem recebida por médicos, cientistas e associações de pacientes, mas os resultados também são vistos com cautela. A substância experimental lecanemab, do laboratório Biogen, também reduziu em 27% o declínio cognitivo, comparado ao grupo de controle, em pacientes na fase inicial da enfermidade. Os dados haviam sido publicados em setembro, em um comunicado para investidores, o que fez disparar as ações da farmacêutica. Agora, os autores publicaram o artigo científico detalhado na revista *New England Journal of Medicine* (*Nejm*).

Apesar de décadas de pesquisas, até hoje todos os medicamentos que visam os mecanismos conhecidos da doença falharam nos ensaios clínicos. Por isso, especialistas consideram significativo o fato de o lecanemab ter mostrado, pela primeira vez, algum efeito em um importante sintoma do Alzheimer — a perda cognitiva —, atacando o acúmulo de uma espécie de placa gordurosa no cérebro, a beta-amiloide.

No artigo, os autores, chefiados por Christopher Van Dyck, da Universidade de Yale, afirmaram que ainda estão investigando a ação do remédio sobre outro importante componente da enfermidade neurodegenerativa, as mudanças na estrutura de uma proteína chamada tau. Juntas, estas são as alterações fisiológicas que, até agora, melhor explicam o desenvolvimento de um mal que atinge cerca de 55 milhões de pessoas em todo o mundo.

Anticorpo

O estudo do medicamento foi realizado com 1.795 pessoas com

Alzheimer inicial. Algumas delas eram assintomáticas e só sabiam que tinham a doença porque exames de imagem apontaram as disfunções das proteínas beta-amiloide e tau no cérebro. Os participantes foram divididos entre tratamento e placebo, sendo que nem eles nem os médicos sabiam em qual grupo estava cada um. Em 18 meses de uso, a tomografia mostrou que 12,5% dos pacientes tratados tinham anticorpos que combatem a proteína beta-amiloide no cérebro. O percentual foi de 1,7% entre os demais.

O lecanemab é um anticorpo que envia ao cérebro um sinal para limpar as placas amiloides, formadas pelo acúmulo da proteína disfuncional ao longo de décadas. Na fase II do estudo da Biogen, o efeito não foi observado. Para a terceira etapa — a última antes da aprovação no mercado —, o tempo de administração da droga passou de 12 para 18 meses, e a dosagem também aumentou. Assim, os dois objetivos principais do ensaio, que eram a diminuição do declínio cognitivo e a queda nos níveis de beta-amiloide no cérebro, foram atingidos.

Enquanto essas alterações foram verificadas por exame de tomografia, a melhora clínica foi medida pela CDR-SB, escala numérica que avalia o desempenho em áreas como memória, orientação, julgamento, resolução de problemas e cuidados pessoais. Porém, os próximos autores dizem, no artigo, que não havia sido estabelecida uma “definição de efeitos clínicos significativos”, ou seja, o estudo não determinou, no início, qual diferença na pontuação seria considerado um avanço clínico. “No entanto, este estudo excedeu a meta definida prospectivamente, com uma diferença de tratamento estimada de 0,373 pontos”, também destacaram.

Para Tara Spire-Jones, do Centro de Descobertas Científicas do Cérebro da Universidade de Edimburgo, na Escócia, essa é uma limitação importante.

National Institute on Aging, NIH/Divulgação



O acúmulo de placas beta-amiloides (marrom) e o emaranhamento da proteína tau (azul) são os principais marcadores biológicos da doença

Palavra de especialista

Polêmicas

“Os resultados do estudo indicam a eficácia por meio de melhora na mensuração de funções cognitivas e também a diminuição do depósito de proteína beta-amiloide no cérebro. Entretanto, aconteceram muitos eventos neurovasculares, que podem ser desde assintomáticos até muito graves, em um percentual muito elevado, acima do que se espera como seguro. Por isso, a conclusão é a de que tanto a eficácia quanto a segurança terão

de ser estudadas. Alguns detalhes no estudo também chamam atenção. Os pesquisadores também fizeram análise da proteína tau, mas falamos simplesmente que não terminaram de avaliar os resultados. Tanto na literatura científica quanto nos grandes congressos, cada vez mais sabe-se que a doença de Alzheimer tem o depósito da proteína beta-amiloide e a anomalia da proteína tau. O que está cada vez mais claro é que a proteína beta-amiloide é um marcador da presença da doença, mas o avanço do Alzheimer a gente vê com a

proteína tau. Tudo está indicando que as drogas beta-amiloide têm uma chance menor de dar resultado que os anticorpos anti-tau, uma linha de pesquisa bem mais moderna, mas ainda sem resultados saindo do forno. Os pesquisadores deixam uma dúvida: por que não apresentaram os resultados de tau? Será que teriam piorado? Então é um estudo que suscita polêmica.”

Otávio Castelo, médico geriatra, fundador e ex-presidente da Associação Brasileira de Alzheimer no DF (Abraz-DF)

“Ainda não está claro, também, se a modesta redução no declínio fará uma grande diferença para

as pessoas que vivem com demência. Ensaios mais longos serão necessários para ter certeza

de que os benefícios desse tratamento superam os riscos”, observa Spire-Jones, que também

destaca que o tratamento não é uma cura para a doença, mesmo em fase inicial.



Ainda não está claro, também, se a modesta redução no declínio fará uma grande diferença para as pessoas que vivem com demência.

Tara Spire-Jones, do Centro de Descobertas Científicas do Cérebro da Universidade de Edimburgo

Efeitos colaterais incluem inchaço e hemorragia no cérebro

“Os benefícios da droga precisam ser equilibrados com os efeitos colaterais”, diz Bart De Strooper, líder do grupo de pesquisa de demência da Universidade College London, na Inglaterra. Dezessete por cento dos participantes que estavam no grupo dos que receberam o lecanemab tiveram hemorragias cerebrais, e 13% apresentaram inchaço no órgão. Essas condições, chamadas Aria (sigla, em inglês, de amyloid-related imaging abnormalities) foram vistas em outras drogas experimentais

para Alzheimer baseadas em anticorpos. Sete por cento dos voluntários abandonaram o estudo devido aos efeitos colaterais.

“Aria é um efeito colateral conhecido que envolve sangramento ou acúmulo de líquido no cérebro. Pode variar de leve e insignificante a bastante grave”, diz De Strooper. “O estudo relata que o número de mortes nos grupos tratados com placebo e lecanemab é semelhante, ou seja, seis e sete, respectivamente. Novos estudos serão capazes de identificar os pacientes em risco e

aqueles que irão se beneficiar ao máximo com o tratamento.”

“Opção real”

O especialista, porém, considera que, de forma geral, o resultado do estudo foi positivo. “Este é o primeiro medicamento que oferece uma opção real de tratamento para pessoas com Alzheimer. Embora os benefícios clínicos pareçam um tanto limitados, pode-se esperar que eles se tornem mais aparentes se o medicamento for administrado por um

período de tempo mais longo.”

Em nota, a Fundação para Descobertas de Drogas para Alzheimer, uma organização não-governamental sediada nos Estados Unidos, disse que “os resultados são uma boa notícia para milhões de pacientes e famílias que vivem com a doença”. “Mas isso é apenas um começo, temos muito caminho para superar a redução (de declínio cognitivo) de 27% do lecanemab”, escreveu o neurocientista Howard Filit, diretor científico da ONG. Ele lembrou que drogas

que visam a eliminação da amiloide são parte da solução, “mas ainda há uma necessidade premente de desenvolver uma nova geração de drogas visando todos os aspectos da biologia do envelhecimento que possam ser combinadas para abordar toda a gama de patologias subjacentes que contribuem para a doença”. Um relatório recente da fundação indicou que 75% das substâncias em ensaios clínicos para Alzheimer têm outros alvos, além da beta-amiloide da tau. (PO)



O neurocientista Howard Filit aposta em novos alvos de pesquisa

UNIVERSO

Astrônomos detectam sinal de buraco negro supermassivo

Astrônomos determinaram a fonte de raios X incrivelmente brilhantes, que aparecem do outro lado do Universo. O sinal óptico e de rádio detectado, chamado AT 2022cmc, foi descoberto no início do ano pela Zwicky Transient Facility, na Califórnia. Descobertas publicadas ontem na revista *Nature Astronomy* sugerem que se trata de um jato de matéria, saindo de um buraco negro supermassivo, próximo à velocidade da luz.

A equipe, incluindo pesquisadores do Instituto Tecnológico de

Massachusetts e da Universidade de Birmingham, acredita que o jato é o produto de um buraco negro que, de repente, começou a devorar uma estrela próxima, liberando uma enorme quantidade de energia no processo. As descobertas podem lançar uma nova luz sobre como objetos do tipo supermassivos se alimentam e crescem.

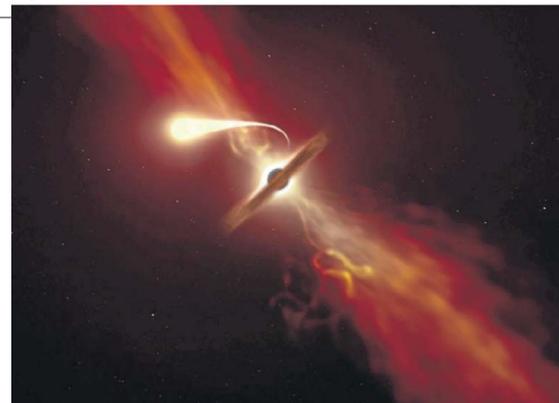
Distância

Os astrônomos observaram outros “eventos de ruptura de

maré”, ou TDEs, nos quais uma estrela passageira é dilacerada pelas forças de maré de um buraco negro. No entanto, AT 2022cmc é mais brilhante do que qualquer TDE descoberto até o momento e também é o mais distante já detectado, a cerca de 8,5 bilhões de anos-luz da Terra. As medições foram feitas pelo Very Large Telescope do European Southern Observatory, no Chile. Como um evento tão distante pode aparecer tão brilhante em nosso céu? A equipe diz que

o jato do buraco negro pode estar apontando diretamente para a Terra, fazendo com que o sinal pareça mais brilhante. O efeito é chamado “aumento de Doppler” e é semelhante ao som amplificado de uma sirene passando. Segundo os astrônomos, à medida que telescópios mais poderosos forem lançados nos próximos anos, eles revelarão mais TDEs, que podem lançar luz sobre como os buracos negros supermassivos crescem e moldam as galáxias ao seu redor.

ESO/M. Kornmesser



Representação de um jato de matéria de uma estrela recém-devorada