



ADUCANUMAB NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

ADUCANUMAB IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

ADUCANUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Alexandre Teixeira do Amaral¹, Felipe Tochihide Iamaguti¹, Igor Henrique de Oliveira Ferreira², Jorge Henrique de Souza Almeida², Júlia Peruzzi Iamaguti¹, Miguel Neri Beraldo da Silva², Pedro Nakano Pereira², Eric Azara Oliveira², Carollayne Mendonça Rocha³, Ana Flávia Fonseca de Oliveira²

e494023

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i9.4023>

PUBLICADO: 09/2023

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia crônica, caracterizada por comprometimento cognitivo progressivo e alterações neurocomportamentais. Os tratamentos comuns contra a doença de Alzheimer possuem foco sintomático e apresentam benefícios modestos. Em 7 de junho de 2021, a agência reguladora norte-americana *Food And Drug Administration* (FDA) aprovou o uso do medicamento Aducanumab. **Objetivos:** analisar a eficácia do medicamento Aducanumab no tratamento do Alzheimer. **Materiais e métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa, a questão norteadora foi "Qual a eficácia do Aducanumab no tratamento de Alzheimer?". A busca pelos artigos ocorreu nas principais bases de dados a partir dos termos "Aducanumab", "treatment" e "Alzheimer", combinados entre si por operadores booleanos. **Resultados e discussão:** Nos últimos 25 anos, vários medicamentos direcionados ao A β não demonstraram eficácia clínica em ensaios, incluindo cinco anticorpos anti-A β : bapineuzumabe, solanezumabe, crenezumabe, ponezumabe e gantenerumabe. O aducanumab faz parte de uma nova geração de anticorpos monoclonais anti-A β que visam especificamente os agregados A β . Os anticorpos monoclonais contra A β como uma classe melhoraram estatisticamente a cognição por um tamanho de efeito pequeno e diminuíram fortemente a carga amiloide cerebral e p181-tau no líquido cefalorraquidiano sugerindo algum grau de modificação da doença, às custas de aumentar o risco de anormalidades de imagem relacionadas à amiloide. O Aducanumab produziu os resultados clínicos e biomarcadores promissores. **Conclusão:** Apesar da controvérsia, está claro que o Aducanumab reduz significativamente a A β no cérebro, uma das características da DA. Além disso, os resultados também mostraram que o Aducanumab diminui os níveis cerebrais de tau.

PALAVRAS-CHAVE: Tratamento. Cérebro. Cognição.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a chronic pathology, characterized by progressive cognitive impairment and neurobehavioral changes. Common treatments for Alzheimer's disease are symptomatic in focus and have modest benefits. On June 7, 2021, the US regulatory agency Food And Drug Administration (FDA) approved the use of the drug Aducanumab. **Objectives:** to analyze the main studies about Aducanumab and its effectiveness in the treatment of Alzheimer's disease. **Materials and methods:** This is an integrative review, in which the guiding question was "How effective is Aducanumab in the treatment of Alzheimer's?". The search for articles was carried out in the main databases (PubMed and Scielo) using the terms "Aducanumab", "treatment" and "Alzheimer's", combined by Boolean operators. **Results and Discussion:** Over the past 25 years, several A β -targeted drugs have failed to demonstrate clinical efficacy in trials, including five anti-A β antibodies: bapineuzumab, solanezumab, crenezumab, ponezumab, and gantenerumab. Aducanumab is part of a new generation of anti-A β monoclonal antibodies that specifically target A β aggregates. Monoclonal antibodies against A β as a class statistically improved cognition by a small effect size and strongly decreased brain amyloid burden and p181-tau in cerebrospinal fluid suggesting some degree of disease modification, at the expense of increased risk of imaging abnormalities related to amyloid. Aducanumab has produced promising clinical and biomarker results. **Conclusion:** Despite the

¹ Centro Universitário Claretiano - Rio Claro.

² Universidade Professor Edson Antônio Velano - UNIFENAS.

³ Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ADUCANUMAB NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER
Alexandre Teixeira do Amaral, Felipe Tochihide Iamaguti, Igor Henrique de Oliveira Ferreira, Jorge Henrique de Souza Almeida,
Júlia Peruzzi Iamaguti, Miguel Neri Beraldo da Silva, Pedro Nakano Pereira, Eric Azara Oliveira,
Carollayne Mendonça Rocha, Ana Flávia Fonseca de Oliveira

controversy, it is clear that Aducanumab significantly reduces A β in the brain, one of the hallmarks of AD. Furthermore, the results also showed that Aducanumab decreases brain levels of tau.

KEYWORDS: Treatment. Brain. Cognition.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología crónica, caracterizada por un deterioro cognitivo progresivo y cambios neuroconductuales. Los tratamientos comunes para la enfermedad de Alzheimer son sintomáticos y tienen beneficios modestos. El 7 de junio de 2021, la agencia reguladora norteamericana Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el uso del fármaco Aducanumab. Objetivos: analizar la efectividad de Aducanumab en el tratamiento de la EA. Materiales y métodos: Esta es una revisión integradora, la pregunta orientadora fue “¿Qué tan efectivo es Aducanumab en el tratamiento del Alzheimer?” La búsqueda de artículos se realizó en las principales bases de datos (PubMed y Scielo) utilizando los términos “Aducanumab”, “tratamiento” y “Alzheimer”, combinados entre sí mediante operadores booleanos. Resultados y discusión: En los últimos 25 años, varios fármacos dirigidos a A β no han logrado demostrar eficacia clínica en los ensayos, incluidos cinco anticuerpos anti-A β : bapineuzumab, solanezumab, crenezumab, ponezumab y gantenerumab. Aducanumab es parte de una nueva generación de anticuerpos monoclonales anti-A β que se dirigen específicamente a los agregados de A β . Los anticuerpos monoclonales contra A β como clase mejoraron estadísticamente la cognición con un tamaño de efecto pequeño y disminuyeron fuertemente la carga de amiloide cerebral y p181-tau en el líquido cefalorraquídeo, lo que sugiere cierto grado de modificación de la enfermedad, a expensas de aumentar el riesgo de anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide. Aducanumab produjo resultados clínicos y de biomarcadores prometedores. Conclusión: Aducanumab reduce significativamente el A β en el cerebro, una de las características de la EA. Además, los resultados también mostraron que Aducanumab disminuye los niveles de tau en el cerebro.

PALABRAS CLAVE: Tratamiento. Cerebro. Cognición.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia crônica, caracterizada por comprometimento cognitivo progressivo e alterações neurocomportamentais. A fase pré-clínica ou fase celular manifesta-se através de alterações em neurônios, micróglias e astrócitos e apresenta-se antes do declínio cognitivo. A fase clínica da DA possui como características neuropatológicas a perda neuronal, degeneração sináptica, deposição extracelular de placas amiloides, formadas por proteínas beta-amiloides e emaranhados neurofibrilares constituídos por proteínas Tau, causando atrofia total das áreas afetadas (Scheltens, 2021).

Fatores de risco para a DA, pautados em um corpo substancial de evidências epidemiológicas consistentes, incluem o âmbito genético, modificável e não-modificável. No que diz respeito à genética, o alelo APOE ϵ 4 é um forte fator de risco para a DA esporádica. Outrossim, é válido ressaltar o envelhecimento como o principal fator de risco não-modificável a ser considerado em pacientes portadores da DA. Seguindo para os fatores de risco modificáveis, há uma extensa gama de aspectos a serem destacados. Entre eles, incluem-se a hipertensão, a diabetes, a obesidade, a hipercolesterolemia (ainda em estudo) e o tabagismo. Considerando condições antagonistas, evidenciam-se fatores protetores para a DA. Entre os não-modificáveis, o alelo APOE ϵ 2



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ADUCANUMAB NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER
Alexandre Teixeira do Amaral, Felipe Tochihide Iamaguti, Igor Henrique de Oliveira Ferreira, Jorge Henrique de Souza Almeida,
Júlia Peruzzi Iamaguti, Miguel Neri Beraldo da Silva, Pedro Nakano Pereira, Eric Azara Oliveira,
Carollayne Mendonça Rocha, Ana Flávia Fonseca de Oliveira

é o fator genético protetor mais forte, após vários estudos de associação genômica ampla. A dieta mediterrânea, o consumo moderado de álcool, exercícios físicos e atividades intelectuais e sociais estão incluídas nos agentes protetores modificáveis (Zhang, 2021)

Os tratamentos comuns contra a doença de Alzheimer possuem foco sintomático e apresentam benefícios modestos. Os fármacos mais utilizados são os inibidores das colinesterases (Donepezila, Rivastigmina e Galantamina) e a Memantina, um antagonista dos receptores NMDA ativados pelo neurotransmissor glutamato. As terapêuticas destinadas aos sintomas da DA contribuem nos cuidados paliativos e na qualidade de vida dos pacientes, porém não modificam ou atrasam a progressão desta patologia. Assim, o desenvolvimento de medicamentos e tratamentos com potencial para alterar este avanço tem sido uma prioridade. Na última década, as imunoterapias surgiram como principal estratégia investigada contra os possíveis agentes causadores da doença de Alzheimer (Agatonovic-Kustrin, 2018).

Atualmente, as pesquisas acerca dos anticorpos monoclonais têm sido muito relevantes no âmbito das indústrias biofarmacêuticas globais. Essas moléculas possuem desenvolvimento por meio de imunoglobulinas modificadas que exercem um efeito específico e controlado sobre um determinado alvo. A excelente seletividade aos alvos apresentada pelos anticorpos monoclonais influencia em menor toxicidade durante o uso. As imunoterapias destinadas ao tratamento da DA são direcionadas às proteínas Tau e beta-amiloide.

Em 7 de junho de 2021, a agência reguladora norte-americana *Food And Drug Administration* (FDA) aprovou o uso do medicamento Aducanumab, um anticorpo monoclonal humano de imunoglobulina gama 1 (IgG1), direcionado contra formas agregadas solúveis e insolúveis de beta-amiloide. O tratamento utilizando este fármaco deve ser iniciado em pacientes com comprometimento cognitivo leve ou estágio de demência leve, baseado no perfil populacional aplicado nos ensaios clínicos, de acordo com as informações de prescrição da FDA (Dhillon, 2021). O Aducanumab mostrou afetar a patologia da tau a jusante, o que poderia abrir portas para uma abordagem de terapia combinada para DA (Vaz, 2022).

O presente estudo tem como objetivo analisar os principais estudos acerca do medicamento Aducanumab e sua eficácia no tratamento da doença de Alzheimer.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura relacionada ao uso de Aducanumab no tratamento de Alzheimer. O nosso estudo obedeceu a quatro fases: primeiro foi elaborada a pergunta norteadora; em segundo lugar, foi feita uma busca na literatura para análise da quantidade de estudo; após isso, como terceira fase, houve a coleta dos dados e em último lugar, foi feita uma análise crítica dos estudos selecionados. A questão norteadora definida foi: "Qual a eficácia do Aducanumab no tratamento de Alzheimer?". A busca na literatura se deu através da consulta nas bases de dados eletrônicos PubMed e Scielo. A pesquisa foi realizada através dos seguintes descritores contidos no



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ADUCANUMAB NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER
Alexandre Teixeira do Amaral, Felipe Tochihide Iamaguti, Igor Henrique de Oliveira Ferreira, Jorge Henrique de Souza Almeida,
Júlia Peruzzi Iamaguti, Miguel Neri Beraldo da Silva, Pedro Nakano Pereira, Eric Azara Oliveira,
Carollayne Mendonça Rocha, Ana Flávia Fonseca de Oliveira

DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): Aducanumab, *treatment* e Alzheimer, combinados entre si pelos operadores booleanos “and” e “or”.

Como critérios de inclusão para o estudo delimitaram-se: apenas artigos publicados entre os anos de 2018 e 2023, com estudos que respondam à questão norteadora, textos disponíveis na íntegra nos idiomas português, inglês e espanhol. Para critérios de exclusão definiram-se: artigos sem desfecho clínico ou incompletos, artigos de opinião, estudos de caso, editoriais, capítulos de livro, teses e dissertações. Os artigos encontrados em mais de uma base de dados foram contabilizados apenas uma vez.

A seleção dos artigos ocorreu, a princípio, através da leitura dos títulos e resumos dos 197 artigos encontrados com os descritores utilizados. Após essa primeira etapa, foi feita a leitura íntegra dos textos selecionados na primeira etapa e também aplicamos os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Foi realizada a comparação com o conhecimento teórico, identificação de conclusões e implicações resultantes da revisão integrativa. Após a avaliação crítica, obteve-se uma amostra final de 3 estudos.

RESULTADOS

A partir da busca nas bases de dados e a aplicação de todos os critérios, foram encontrados 3 estudos para análise final da revisão integrativa da literatura. Os artigos encontrados estão dispostos na tabela 1.

A identificação dos artigos aconteceu inicialmente por ordem cronológica, iniciando a partir das publicações feitas em 2018 e finalizadas em 2023. Havendo identificação por autores, base de dados, objetivo do estudo, características metodológicas, autores, ano, título do estudo, número de pacientes e conclusão. Aplicados todos os critérios, foram incluídos cinco artigos para compor a revisão integrativa da literatura.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ADUCANUMAB NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER
Alexandre Teixeira do Amaral, Felipe Tochihide Iamaguti, Igor Henrique de Oliveira Ferreira, Jorge Henrique de Souza Almeida, Júlia Peruzzi Iamaguti, Miguel Neri Beraldo da Silva, Pedro Nakano Pereira, Eric Azara Oliveira, Carollayne Mendonça Rocha, Ana Flávia Fonseca de Oliveira

Tabela 1. Estudos incluídos na síntese da revisão integrativa de literatura

Autor	Ano	Título	Pontos chave
Konstantinos I Avgerinos	2021	<i>Effects of monoclonal antibodies against amyloid-β on clinical and biomarker outcomes and adverse event risks: A systematic review and meta-analysis of phase III RCTs in Alzheimer's disease</i>	Os anticorpos monoclonais contra A β como uma classe melhoraram estatisticamente a cognição por um tamanho de efeito pequeno e diminuíram fortemente a carga amiloide cerebral e p181-tau no líquido cefalorraquidiano sugerindo algum grau de modificação da doença, às custas de aumentar o risco de anormalidades de imagem relacionadas à amiloide. O Aducanumab produziu os resultados clínicos e biomarcadores mais promissores, seguido pelo solanezumabe.
N Villain	2022	<i>High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 1: Meta-analysis and review of efficacy and safety data, and medico-economical aspects</i>	Os dados agrupados de ensaios de Aducanumab, lecanemabe e donanemabe de alta dose (três medicamentos que provaram induzir uma alta depuração da carga amiloide cerebral) tendem a confirmar que uma redução estatisticamente significativa, mas leve efeito clínico dessas drogas emerge em pacientes com DA inicial após 18 meses. A relação risco/benefício dessa classe de medicamentos no início da DA permanece até agora questionável após 18 meses.
Ping Chiao	2019	<i>Impact of Reference and Target Region Selection on Amyloid PET SUV Ratios in the Phase 1b PRIME Study of Aducanumab.</i>	Reduções dependentes da dose e do tempo em razões SUV de PET amiloide foram consistentemente observadas com Aducanumab apenas em regiões corticais propensas à deposição de placa amiloide, independentemente da região de referência contendo placa não amiloide usada; esses achados substanciam o suposto mecanismo de remoção de amiloide do Aducanumab.

Nos últimos 25 anos, vários medicamentos direcionados ao A β não demonstraram eficácia clínica em ensaios, incluindo cinco anticorpos anti-A β : bapineuzumabe, solanezumabe, crenezumabe, ponezumabe e gantenerumabe. O Aducanumab faz parte de uma nova geração de anticorpos monoclonais anti-A β que visam especificamente os agregados A β . Esses agregados, em particular os oligômeros solúveis, parecem ser as formas mais neurotóxicas de A β , enquanto os A β monoméricos possivelmente têm um papel neuroprotetor no cérebro. Portanto, a alta seletividade do Aducanumab para agregados A β , incluindo oligômeros solúveis e fibrilas insolúveis, constitui uma grande vantagem sobre os anticorpos anti-A β anteriores. Estudos demonstraram que a ligação do Aducanumab promove a depuração dos agregados A β por meio da ativação da fagocitose microglial. Além da depuração, o Aducanumab é o único anticorpo que interrompe o processo de agregação de A β inibindo a nucleação secundária (formação de oligômeros na superfície da fibrila) devido à sua



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ADUCANUMAB NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER
Alexandre Teixeira do Amaral, Felipe Tochihide Iamaguti, Igor Henrique de Oliveira Ferreira, Jorge Henrique de Souza Almeida,
Júlia Peruzzi Iamaguti, Miguel Neri Beraldo da Silva, Pedro Nakano Pereira, Eric Azara Oliveira,
Carollayne Mendonça Rocha, Ana Flávia Fonseca de Oliveira

afinidade e estequiometria de ligação aos agregados de A β . Esses motivos fizeram do Aducanumab a droga mais promissora para a DA na última década (Vaz, 2022).

Em 7 de junho de 2021, a agência oficial de medicamentos do governo dos EUA aprovou uma potencial terapia modificadora da doença, Aducanumab, para tratar a doença de Alzheimer. Pelo contrário, em 16 de dezembro de 2021, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) rejeitou o pedido de Aducanumab para aprovação padrão e a Biogen® retirou seu recurso contra a decisão da EMA em abril de 2022. The Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) decidiu restringir severamente a cobertura de medicamentos nos EUA em abril de 2022. Apesar da controvérsia em torno da aprovação do Aducanumab, os recentes resultados positivos dos ensaios de fase 2 relativos a outros anticorpos antiamiloides de alta depuração, lecanemab e donanemab, sugerem essa demonstração de eficácia clínica seguida de aprovação para imunoterapia anti-amilóide de alta depuração é altamente provável nos próximos cinco anos (Villain, 2022).

O Aducanumab (também conhecido como BIIB037) é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano contra um epítipo conformacional no peptídeo beta-amilóide (A β). Foi originalmente identificado e clonado pela empresa de biotecnologia Neurimmune® após investigar uma coorte de 265 voluntários de pesquisa na faixa dos setenta anos que permaneceram cognitivamente estáveis por três anos, ou se recuperaram de um comprometimento cognitivo leve não relacionado à DA, ou cuja DA mal progrediu. Provou-se ligar a A β fibrilar com alta seletividade e afinidades subnanomolares e oligômeros, mas não monômeros A β (Ferrero, 2016).

Embora o acúmulo cerebral de A β seja uma marca patológica da DA, a relação entre a patologia A β e o declínio cognitivo é indireta, um fato que tem sido usado como argumento contra as estratégias terapêuticas anti-A β . Para investigar se os benefícios cognitivos dos anticorpos monoclonais estavam associados à sua capacidade de reduzir a deposição de A β no cérebro, conforme sugerido anteriormente, examinamos a correlação entre os efeitos nas razões SUV (SUVR) de PET amiloide e os resultados clínicos. Descobrimos que as reduções na deposição cerebral de A β foram associadas a melhorias na cognição. Esta descoberta apoia a visão de que A β é um alvo racional e que evidências para o envolvimento do alvo e fortes efeitos farmacodinâmicos podem ser necessárias para qualquer tratamento anti-A β para melhorar os resultados clínicos (Avgerinos, 2021).

O uso da substância branca subcortical, da substância branca cerebelar e da ponte como regiões de referência, isoladamente ou em combinação, gerou os maiores tamanhos de efeito quando usados para cálculo de SUVR (Chiao, 2019). Esse achado é consistente com as observações de Landau et al., que relataram que o uso da substância branca subcortical como região de referência era mais preciso na detecção de alterações de A β do que o uso do cerebelo ou da ponte (Landau, 2013). Da mesma forma, Fleisher *et al.* usaram uma região de referência da substância branca específica do indivíduo para ajustar as alterações longitudinais na carga amiloide em pacientes com DA, e essa abordagem resultou em menor variação nas medições amiloides e maior poder estatístico para detectar alterações dependentes do tratamento na carga amiloide (Fleisher, 2017). Outros



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ADUCANUMAB NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER
Alexandre Teixeira do Amaral, Felipe Tochihide lamaguti, Igor Henrique de Oliveira Ferreira, Jorge Henrique de Souza Almeida,
Júlia Peruzzi lamaguti, Miguel Neri Beraldo da Silva, Pedro Nakano Pereira, Eric Azara Oliveira,
Carollayne Mendonça Rocha, Ana Flávia Fonseca de Oliveira

estudos também relataram melhorias na sensibilidade do PET quando regiões de referência da substância branca são usadas em vez de regiões de referência cerebelares.

Atualmente, a Biogen está realizando dois estudos clínicos: EMBARK e ICARE-AD. O EMBARK é um estudo de extensão de fase 3b, aberto, que inclui pacientes que participaram anteriormente de estudos com Aducanumab (PRIME, EVOLVE, ENGAGE e EMERGE). Este estudo pretende avaliar a segurança e eficácia do Aducanumab após interrupção prolongada do tratamento. Por outro lado, o ICARE-AD é um estudo observacional desenhado após a aprovação do Aducanumab. É uma coorte prospectiva com o objetivo de coletar dados de segurança e eficácia na prática clínica (Fase 4). Além disso, a Biogen ainda está projetando o estudo confirmatório de fase 4 exigido pela FDA, um novo ensaio clínico global controlado por placebo denominado ENVISION. A empresa pretende iniciar o recrutamento de pacientes em maio de 2022, e o estudo deve ser concluído em 2026 (Biogen, 2021; Biogen, 2022).

CONCLUSÃO

O Aducanumab tem sido o medicamento mais promissor para a DA na última década. No entanto, os resultados divergentes entre ENGAGE e EMERGE e sua análise *post hoc* não mostraram evidências suficientes de benefício clínico. Apesar da controvérsia, está claro que o Aducanumab reduz significativamente a A β no cérebro, uma das características da DA. Além disso, os resultados também mostraram que o Aducanumab diminui os níveis cerebrais de tau. Ainda assim, há necessidade em esperar os resultados dos estudos que estão sendo desenvolvidos pela Biogen e ficarão disponíveis em 2026.

REFERÊNCIAS

AGATONOVIC-KUSTRIN, S.; KETTLE, C.; MORTON, D. W. A molecular approach in drug development for Alzheimer's disease. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 106, p. 553-565, 2018.

AVGERINOS, K. I.; FERRUCCI, L.; KAPOGIANNIS, D. Effects of monoclonal antibodies against amyloid- β on clinical and biomarker outcomes and adverse event risks: A systematic review and meta-analysis of phase III RCTs in Alzheimer's disease. **Ageing research reviews**, v. 68, n. 101339, 2021.

BIOGEN. **Update on the phase 4 confirmatory study of ADUHELM®**. [S. l.]: Biogen, 2021. Available from: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/update-phase-4-confirmatory-study-aduhelmr>. Acesso em: ago. 2023.

BIOGEN. **Update on the Phase 4 ENVISION confirmatory study of ADUHELM®**. [S. l.]: Biogen; 2022. Available from: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/update-phase-4-envision-confirmatory-study-aduhelmr>. Acesso em: ago. 2023.

CHIAO, P.; BEDELL, B. J.; AVANTS, B.; ZIJDENBOS, A. P.; GRAND'MAISON, M.; O'NEILL, P.; KOEPPE, R. Impact of reference and target region selection on amyloid PET SUV ratios in the phase 1b PRIME study of aducanumab. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 60, n. 1, p. 100-106, 2019.

DHILLON, S. Aducanumab: first approval. **Drugs**, v. 81, p. 1437-1443, 2021.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

ADUCANUMAB NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER
 Alexandre Teixeira do Amaral, Felipe Tochihide Iamaguti, Igor Henrique de Oliveira Ferreira, Jorge Henrique de Souza Almeida,
 Júlia Peruzzi Iamaguti, Miguel Neri Beraldo da Silva, Pedro Nakano Pereira, Eric Azara Oliveira,
 Carollayne Mendonça Rocha, Ana Flávia Fonseca de Oliveira

FERRERO, J.; WILLIAMS, L.; STELLA, H.; LEITERMANN, K.; MIKULSKIS, A.; O'GORMAN, J.; SEVIGNY, J. First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 2, n. 3, p. 169-176, 2016.

FLEISHER, A. S.; JOSHI, A. D.; SUNDELL, K. L.; CHEN, Y. F.; KOLLACK-WALKER, S.; LU, M.; MINTUN, M. A. Use of white matter reference regions for detection of change in florbetapir positron emission tomography from completed phase 3 solanezumab trials. **Alzheimer's & Dementia**, v. 13, n. 10, p. 1117-1124, 2017.

LANDAU, S. M.; BREAUULT, C.; JOSHI, A. D.; PONTECORVO, M.; MATHIS, C. A.; JAGUST, W. J.; MINTUN, M. A. Amyloid- β imaging with Pittsburgh compound B and florbetapir: comparing radiotracers and quantification methods. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 54, n. 1, p. 70-77, 2013.

SCHELTENS, P.; DE STROOPER, B.; KIVIPELTO, M.; HOLSTEGE, H.; CHÉTELAT, G.; TEUNISSEN, C. E.; VAN DER FLIER, W. M. Alzheimer's disease. **The Lancet**, v. 397, n. 10284, p. 1577-1590, 2021.

VAZ, M.; SILVA, V.; MONTEIRO, C.; SILVESTRE, S. Role of aducanumab in the treatment of Alzheimer's disease: Challenges and opportunities. **Clinical interventions in aging**, p. 797-810, 2022.

VILLAIN, N.; PLANCHE, V.; LEVY, R. High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 1: Meta-analysis and review of efficacy and safety data, and medico-economical aspects. **Revue neurologique**, 2022.

ZHANG, X. X.; TIAN, Y.; WANG, Z. T.; MA, Y. H.; TAN, L.; YU, J. T. The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. **The journal of prevention of Alzheimer's disease**, v. 8, p. 313-321, 2021.