

# Tratamento da Doença de Alzheimer com Donanemab

O Donanemab (Kisunla®) é um anticorpo monoclonal IgG1 que se liga a formas N-terminais piroglutamato-modificadas da proteína beta-amiloide, promovendo depuração de placas. Trata-se de uma terapia modificadora da doença, indicada para pacientes em fases iniciais da Doença de Alzheimer (comprometimento cognitivo leve ou demência leve) com confirmação de patologia amiloide por biomarcadores (PET-amiloide ou LCR).

## I. ASSISTENCIAL

### 1. CRITÉRIOS DE INDICAÇÃO

- Diagnóstico clínico de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) ou Demência Leve pela Doença de Alzheimer (DA) – CDR 0,5 e 1;
- MEEM >20 (O MMSE pode variar de acordo com a escolaridade e a déficit de linguagem, portanto não deve ser usado isoladamente para fins de elegibilidade. Lembrar que o diagnóstico de CCL envolve uma bateria NP bem mais ampla que o MEEM e MoCA);
- Confirmação de patologia amiloide:
- PET-amiloide positivo.

OU

- Biomarcadores no LCR (Peptídeo β amiloide (1-42), Proteína TAU Total, Proteína TAU Fosforilada, razão pTau/BA42);
- Exame de ressonância magnética de crânio realizado nos últimos 12 meses (idealmente <6 meses);
- APOE genotipagem para estimativa de risco de ARIA (APOE4 homozigoto = maior risco de ARIA) contraindicado para homozigose E4;
- Discussão de decisão compartilhada com paciente e cuidador, que compreendam custos, riscos e benefícios.

### 2. ALOCAÇÃO

Infusão pode ser realizada de forma ambulatorial, com monitorização, em Unidades que tenham Pronto Atendimento.

### 3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Indivíduos cognitivamente saudáveis;
- Demência moderada ou avançada ;
- RNM crânio > 4 micro-hemorragias, macro-hemorragia <1 cm ou hemorragia única >1 cm, qualquer siderose cortical, doença de substância branca grave na RM (FAZEKAS 3), infarto >1 cm ou >2 lacunares, angiopatia amiloide inflamatória, aneurismas, MAVs, tumores;
- Condição neurológica não relacionada a DA que possa contribuir de forma significativa para o déficit cognitivo ou comportamental;
- História de AVC ou AIT nos últimos 12 meses;
- Uso de anticoagulantes (e interromper o mAb se surgir necessidade de anticoagulação durante o tratamento);
- Distúrbios de coagulação (plaquetas <50.000 ou INR >1,5)
- Condições clínicas instáveis (cardíacas, hepáticas, renais, hematológicas, infecciosas ou psiquiátricas graves);
- Doenças autoimunes em tratamento com imunossupressores, imunoglobulinas, anticorpos monoclonais;
- Distúrbios psiquiátricos graves (psicoses, risco suicida, abuso de álcool/drogas);
- Síndrome de Down e DA autossômica dominante com mutações associadas a CAA;
- Impossibilidade de realizar RM (ex.:marca-passo não compatível, claustrofobia grave).

### 4. MONITORAMENTO

RM imediata caso surjam sintomas sugestivos de ARIA (cefaleia, confusão, alteração visual, tontura, vertigem, convulsão, déficit focal). Retirar a próxima dose até excluir ARIA.

Exames laboratoriais periódicos a cada 3–6 meses (ajustado conforme comorbidades).

Donanemab: RM de crânio antes das 2°, 3°, 4° e 7° infusões. RM adicional antes da 12ª dose em pacientes de alto risco (APOE ε4 homozigotos deve ser exclusão, micro-hemorragias basais).

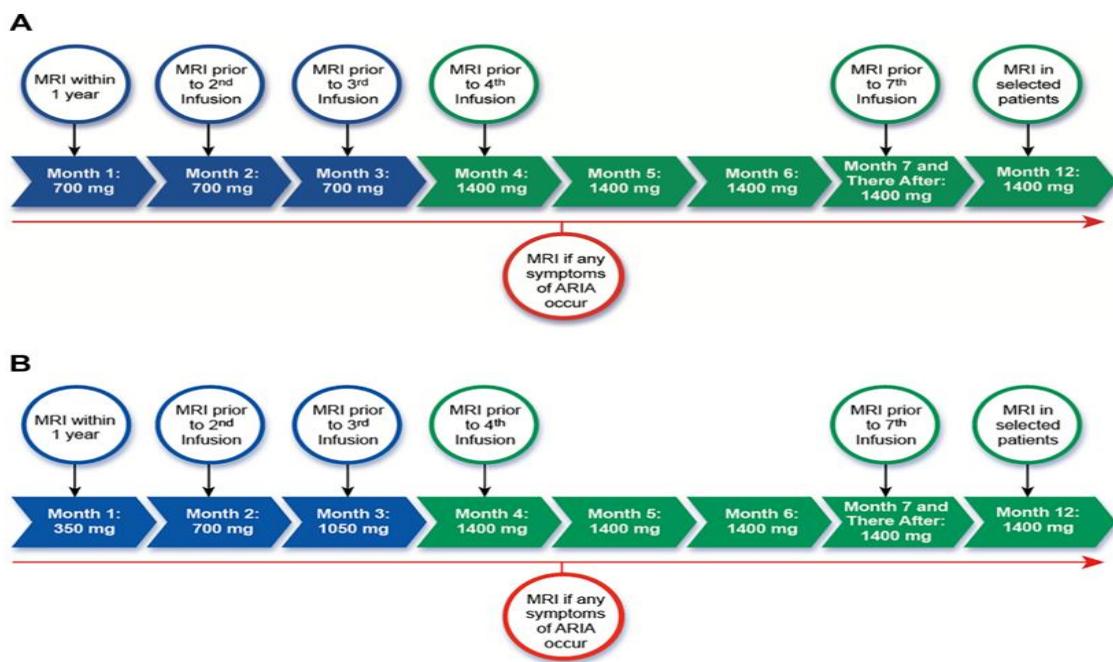


Fig. 1. Dose titration and MRI monitoring schedule for donanemab. A) Dose titration used in TRAILBLAZER-ALZ2 and approved by the FDA. B) Adjusted titration schedule from TRAILBLAZER-ALZ6 found to be associated with a reduced rate of ARIA.

## 5. TRATAMENTO POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

Infusão intravenosa mensal em ambiente hospitalar, com monitorização clínica.

1-Posologia (bula): 700 mg a cada quatro semanas por três doses, seguida de 1400 mg a cada quatro semanas posteriormente. Degelo: 30minutos.

Diluição: em solução salina 0,9%, concentração final de 4–10 mg/mL (70–175 mL de SF para 700 mg; 140–350 mL para 1400 mg).

Infusão (bula): 30 minutos.

Observação (bula): 30 minutos.

2-Titulação alternativa (TRAILBLAZER-ALZ6): 350 → 700 → 1050 → 1400 mg (pode reduzir ARIA, especialmente em APOE4). (Não aprovada em bula, uso a critério clínico).

Degelo: 30minutos.

Diluição: em solução salina 0,9%, concentração final de 4–10 mg/mL (70–175 mL de SF para 700 mg; 140–350 mL para 1400 mg).

Infusão (TRAILBLAZER-ALZ6): 60minutos.

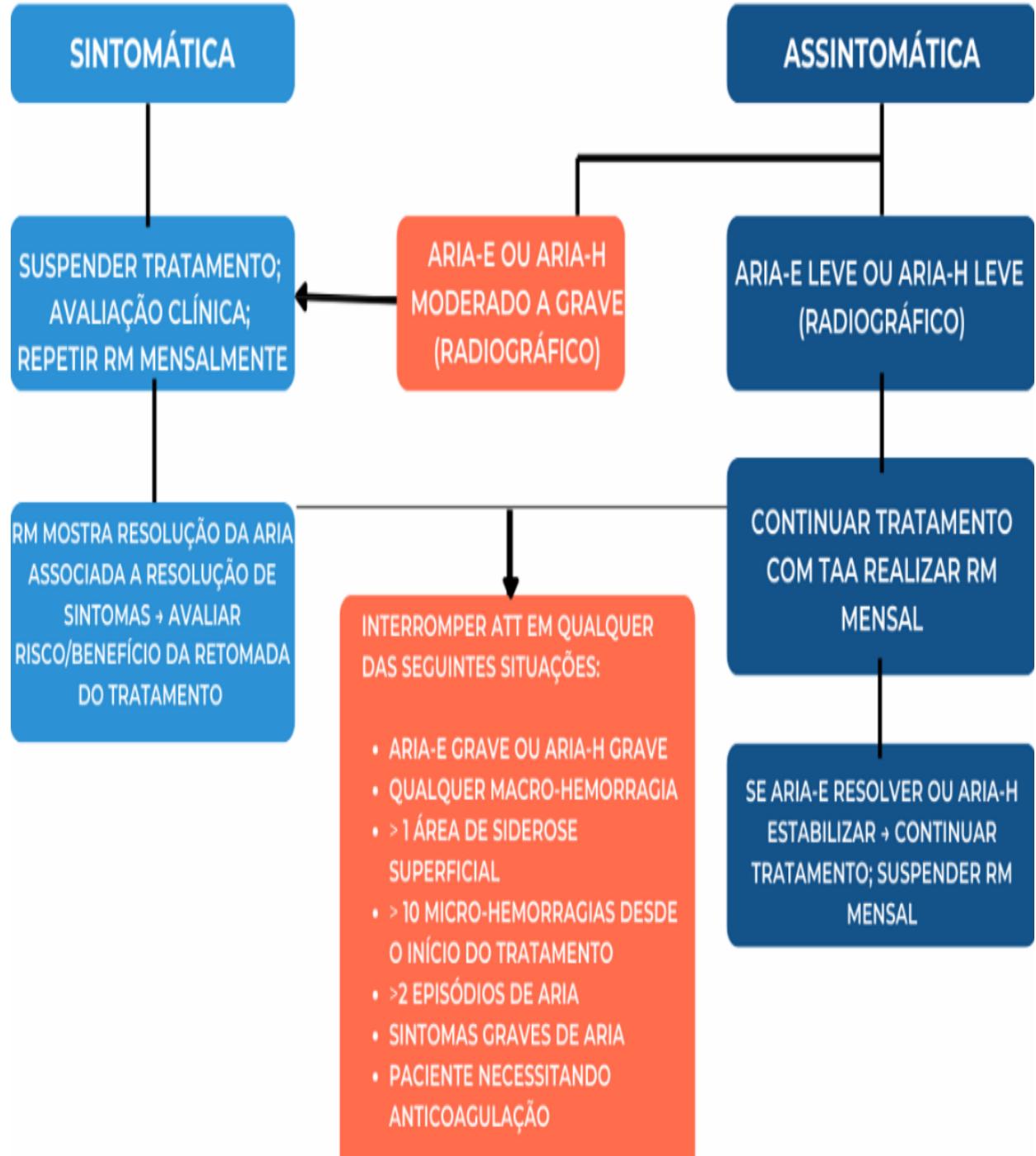
Observação (TRAILBLAZER-ALZ6): primeira infusão observação de 3h, em segunda e terceira infusões 2h, quarta infusão em diante 1h.

Duração: 12–18 meses, podendo ser suspenso em caso de “clearance” de placas no PET-amiloide.

## 6. EVENTOS ADVERSOS

- **ARIA (anormalidades de imagem relacionadas à terapia anti amiloide)** pode ocorrer de duas formas, ARIA-E ou ARIA-H, podendo ser assintomática ou sintomática. Quando sintomática podemos classificar quanto a gravidade dos sintomas:
  - Sintomas leves:** Desconforto percebido; sem prejuízo das atividades diárias;
  - Sintomas moderados:** Desconforto suficiente para reduzir ou afetar as atividades diárias normais;
  - Sintomas graves:** Incapacitantes, com impossibilidade de trabalhar ou realizar atividades diárias normais.
- **ARIA-E.** Novo hipersinal em FLAIR nos sulcos e/ou regiões corticais/subcorticais associado a edema. Classificação radiológica:
  - Leve:** 1 localização < 5cm;
  - Moderada:** 1 localização 5 a 10cm OU mais de 1 localização < 10cm;
  - Severa:** 1 ou mais localizações > 10cm.
- **ARIA-H.** Novo sangramento: micro-hemorragia, siderose superficial ou macro-hemorragia. Classificação radiológica:
  - Leve:** ≤ 4 micro-hemorragias, 1 área de siderose superficial;
  - Moderada:** 5 a 9 micro-hemorragias, 2 áreas de siderose superficial;
  - Severa:** ≥ 10 micro-hemorragias, > 2 áreas de siderose superficial.

## ARIA-E OU ARIA-H DETECTADA

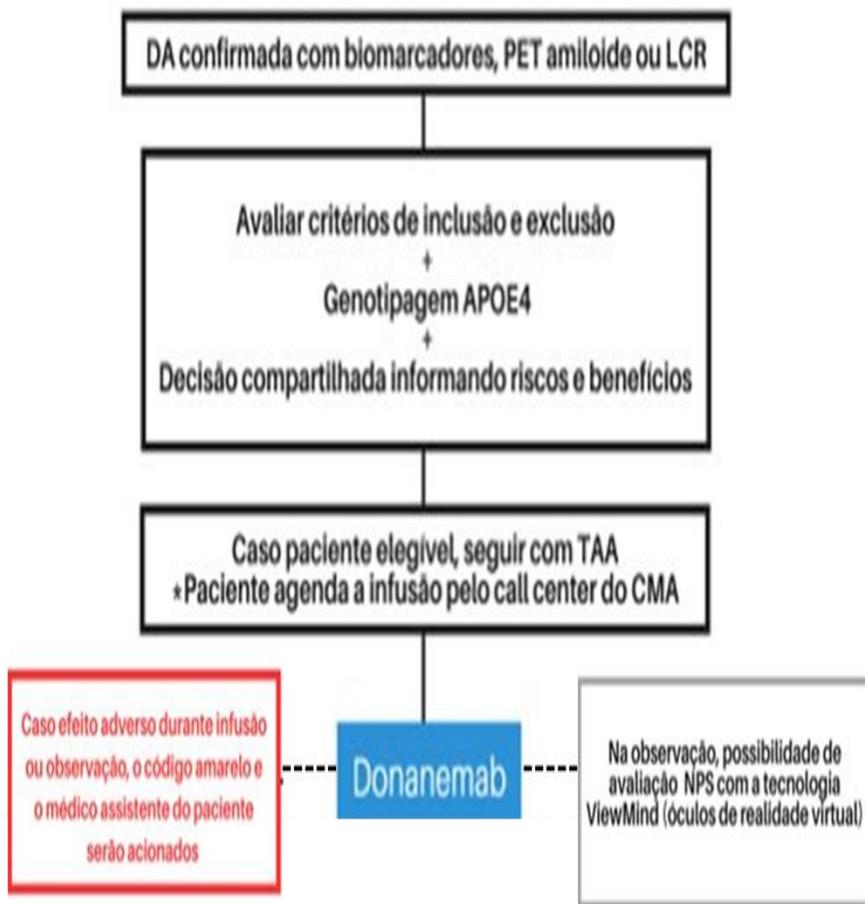


### 7. REAÇÕES INFUSIONAIS

Mais comuns nas primeiras doses: febre, calafrios, rash, náusea.

**Manejo:** interrupção temporária da infusão, suporte sintomático, pré-medicação se recorrente.

## FLUXO ASSISTENCIAL



### 8. ALTA HOSPITALAR

- Infusão da dose prevista sem eventos adversos moderados/ graves
- Sinais vitais estáveis
- Sem sintomas suspeitos de ARIA
- Possuir acompanhante
- Agendar próxima infusão

### ORIENTAÇÕES DE ALTA

- Orientar paciente e cuidador sobre sinais de alerta de ARIA: cefaleia persistente, confusão, tontura, alteração visual, convulsão, déficit motor ou sensitivo, alteração comportamental súbita.
- Retorno imediato ao hospital diante de sinais neurológicos de alarme.
- Necessidade de aderência às RM seriadas para segurança (antes da 2ª, 3ª, 4ª, 7ª e eventualmente 12ª doses)
- Agendar próxima infusão
- Manter rotina de acompanhamento com neurologista e equipe multidisciplinar (Neuropsicologia, reabilitação cognitiva, funcionalidade, sintomas neuropsiquiátricos)
- Evitar auto-medicação, especialmente novos anticoagulantes.

### II. INDICADORES DE QUALIDADE

- Taxa de ARIA sintomática
- Taxa de ARIA radiológica
- Reações infusionais
- Suspensão do tratamento por evento adverso
- Adesão as RM obrigatorias
- Presença do termo de consentimento e decisão compartilhada
- Evolução funcional
- Qualidade de vida

### III. Referências

- [1] Barbosa BJAP, Resende EPF, Castilhos RM, Borelli WV, Frota NAF, Balthazar MLF et al. Use of anti-amyloid therapies for Alzheimer's disease in Brazil: a position paper from the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol.* 2024 Nov 11;18:e2024C002. doi: 10.1590/1980-5764-DN-2024-C002. PMID: 39534440; PMCID: PMC11556288.
- [2] Mintun MA, Lo AC, Evans CD, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2021 May 6;384(18):1691-1704. doi: 10.1056/NEJMoa2100708.
- Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al.; TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2023 Aug 8;330(6):512-527. doi: 10.1001/jama.2023.13239.
- [3] Wang H, Monkul Nery ES, Ardayfio P, et al. The effect of modified donanemab titration on amyloid-related imaging abnormalities with edema/effusions and amyloid reduction: 18-month results from TRAILBLAZER-ALZ 6. *J Prev Alzheimers Dis.* 2025 Sep;12(8):100266. doi: 10.1016/j.jtpad.2025.100266.
- [4] Shcherbinin S, Evans CD, Lu M, et al. Association of Amyloid Reduction After Donanemab Treatment With Tau Pathology and Clinical Outcomes: The TRAILBLAZER-ALZ Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022 Oct 1;79(10):1015-1024. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2793.
- [5] Zimmer JA, Wang H, Sims JR, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities With Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: Secondary Analysis of the TRAILBLAZER-ALZ 2 and ALZ 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol.* 2025; (add year/issue when available).

<b>Código Documento:</b> CPTW497.3	<b>Elaborador:</b> Ivan Hideyo Okamoto Polyana Vulcano de Toledo Piza Nathália Galbes Breda	<b>Revisor PM:</b> Fernando Ramos de Mattos	<b>Aprovador:</b> Andrea Maria Novaes Machado	<b>Data de Elaboração:</b> 15/07/2022	<b>Data de Aprovação:</b> 19/01/2026
				<b>Data de atualização:</b> 19/01/2026	