

Explorando a inibição da bace: uma revisão sistemática dos potenciais tratamentos para a doença de Alzheimer

Exploring bace inhibition: a systematic review of potential Alzheimer's disease treatments

Wilson da Silva Rocha Vidal Neto¹, Guilherme Nobre Nogueira², Rafaela Fernandes Gonçalves³, Maroan Soraia Santos Navas Ribeiro⁴, Gustavo Rassier Isolan⁴

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva, caracterizada pelo acúmulo de placas de β -amiloide e emaranhados neurofibrilares. A inibição da enzima BACE1 (β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1) tem sido proposta como uma estratégia terapêutica para reduzir a produção de β -amiloide e retardar a progressão da doença. No entanto, os ensaios clínicos com inibidores da BACE1 têm produzido resultados conflitantes quanto à sua eficácia e segurança.

Objetivo: Avaliar a eficácia e segurança dos inibidores da BACE1 na Doença de Alzheimer, sintetizando os principais achados clínicos e biomarcadores em ensaios clínicos randomizados.

Método: Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA 2020. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed e Cochrane Library, utilizando descritores como "BACE inhibitor", "Alzheimer", "Beta-secretase" e "Amyloid beta". Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia e segurança dos inibidores da BACE1 em pacientes com DA leve a moderada.

Resultado: A análise de 15 estudos selecionados revelou que os inibidores da BACE1 reduzem significativamente os níveis de β -amiloide no líquido cefalorraquidiano e plasma. No entanto, não demonstraram eficácia na desaceleração do declínio cognitivo, e alguns estudos relataram piora funcional nos pacientes tratados. Eventos adversos incluíram sintomas neuropsiquiátricos, distúrbios do sono, perda volumétrica cerebral e aumento da incidência de efeitos adversos graves, levando à interrupção de diversos ensaios clínicos.

Conclusão: Apesar da capacidade dos inibidores da BACE1 de reduzir biomarcadores amiloides, a ausência de benefícios cognitivos e os riscos associados à sua administração questionam sua viabilidade como estratégia terapêutica para a DA.

PALAVRAS-CHAVE: Inibição da BACE. Revisão sistemática. Tratamento. Alzheimer.

Mensagem Central

Os inibidores da BACE1 mostraram-se eficazes na redução da carga amiloide cerebral; no entanto, falharam em demonstrar benefícios clínicos significativos na desaceleração da progressão da DA. Além disso, eventos adversos, como efeitos neuropsiquiátricos e alterações estruturais cerebrais inesperadas, levantam preocupações sobre a segurança dessas terapias.

Perspectiva

A inibição da BACE1 (β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1) emergiu como uma abordagem promissora para modificar o curso da doença de Alzheimer, uma das condições neurodegenerativas mais prevalentes e debilitantes. O racional terapêutico baseia-se na interrupção da cascata amiloide, impedindo a formação de placas de β -amiloide, elemento patogênico central na doença. No entanto, apesar dos avanços no desenvolvimento de inibidores da BACE1, os ensaios clínicos têm gerado resultados ambíguos, levantando dúvidas sobre a segurança e eficácia dessa estratégia.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by the accumulation of β -amyloid plaques and neurofibrillary tangles. BACE1 (β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1) inhibition has been proposed as a therapeutic strategy to reduce β -amyloid production and slow disease progression. However, clinical trials on BACE1 inhibitors have yielded conflicting results regarding their efficacy and safety.

Objective: To evaluate the efficacy and safety of BACE1 inhibitors in Alzheimer's disease by synthesizing key clinical trial findings and biomarker outcomes.

Method: This systematic review followed the PRISMA 2020 guidelines. A literature search was conducted in PubMed and Cochrane Library databases using the terms "BACE inhibitor," "Alzheimer," "Beta-secretase," and "Amyloid beta." Only randomized controlled trials assessing BACE1 inhibitors in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease were included.

Result: Analysis of 15 selected studies revealed that BACE1 inhibitors significantly reduced β -amyloid levels in cerebrospinal fluid and plasma. However, they failed to slow cognitive decline, with some studies reporting functional worsening in treated patients. Adverse events included neuropsychiatric symptoms, sleep disturbances, brain volume reduction, and an increased incidence of severe side effects, leading to the discontinuation of several clinical trials.

Conclusion: While BACE1 inhibitors effectively lower amyloid biomarkers, the lack of cognitive benefits and associated risks raise concerns about their viability as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease.

KEYWORDS: BACE inhibition. Systematic review. Treatment. Alzheimer's.

¹Universidade Nove de Julho, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil

²Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil

³Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

⁴Cilla Tech Park, Guarapuava, Paraná, Brasil

⁴Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil; Cilla Tech Park, Guarapuava, Paraná, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 20/08/2025 | Aceito em: 02/09/2025 | Data de publicação: 25/09/2025 | Correspondência: gisolan@yahoo.com.br | Editor Associado: Nelson Adami Andreollo

Como citar:

Vidal Neto WSR, Nogueira GN, Gonçalves RF, Ribeiro MMSN, Isolan GR. Explorando a inibição da bace: uma revisão sistemática dos potenciais tratamentos para a doença de Alzheimer. BioSCIENCE. 2025;83:e00005

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência, afetando milhões de pessoas em todo o mundo e representando um desafio crescente para os sistemas de saúde pública. Estima-se que sua prevalência aumente drasticamente com o envelhecimento da população, o que amplifica seu impacto socioeconômico. Além dos custos diretos relacionados aos cuidados médicos, há também um fardo considerável sobre os cuidadores e as famílias dos pacientes. Em face dessa realidade, torna-se essencial desenvolver estratégias terapêuticas eficazes para retardar ou interromper a progressão da doença.^{1,2}

No nível patológico, a DA é caracterizada por 2 principais alterações cerebrais: a formação de placas de beta-amiloide e os emaranhados neurofibrilares. A agregação do peptídeo beta-amiloide é considerada um evento inicial no processo degenerativo, sendo facilitada pela ação da enzima BACE1 (Beta-secretase 1), que cliva a proteína precursora do amiloide (APP). Esse processo resulta na produção de fragmentos que se depositam no cérebro, levando à disfunção sináptica e morte neuronal.^{3,4} Assim, a inibição da BACE1 surge como uma estratégia promissora para interromper a cascata amiloide e, potencialmente, modificar o curso da doença.⁵⁻⁸

Diante da complexidade e dos impactos devastadores da DA, esta revisão tem como objetivo explorar o potencial terapêutico dos inibidores da BACE1. Com base em evidências de ensaios clínicos recentes, serão discutidos os benefícios e limitações dessa abordagem, visando contribuir para a compreensão dos avanços e desafios na busca por tratamentos modificadores da doença.^{9,10}

MÉTODO

Trata-se de revisão sistemática de literatura com abordagem qualiquantitativa, guiada pelo PRISMA 2020. A pergunta norteadora desta revisão foi elaborada seguindo a estratégia PICO, um acrônimo que consiste em definir a população (P), a intervenção (I), a comparação (C) e o desfecho/outcome (O) de interesse, resultando na seguinte questão: Os inibidores de BACE são efetivos para pacientes com doença de Alzheimer em relação à eficácia e segurança em termos de resposta ao tratamento, remissão dos sintomas e efeitos adversos? A Tabela ilustra a estratégia utilizada.

TABELA — Aplicação da estratégia PICO

P (população)	Pacientes com doença de Alzheimer
I (intervenção)	Tratamento comparado com inibidores de BACE aos tratamentos convencionais
C (comparação)	
O (desfecho/outcome)	Eficácia e segurança (resposta ao tratamento, remissão dos sintomas e efeitos adversos)

Para responder essa questão, foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados eletrônicas Medline/PubMed, e Cochrane Library. As variáveis de elucidação metodológica para compor o referencial teórico foram os seguintes descritores, baseados na plataforma

Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH), combinados com o operador booleano "AND": "Bace inhibitor"; "Alzheimer"; "Beta secretase"; "Amyloid beta"; "Therapeutic targets", resultando na seguinte estratégia de busca: "Bace inhibitor and Alzheimer"; "Beta secretase e Alzheimer"; "Amyloid beta and bace inhibitor"; "Therapeutic targets Beta-secretase". Adicionalmente, foram consultadas as referências bibliográficas dos artigos selecionados para identificar possíveis estudos relevantes não recuperados na busca inicial. Os estudos elegíveis para a inclusão nesta revisão foram aqueles que atenderam aos seguintes critérios: ensaios clínicos randomizados que avaliaram o treinamento cognitivo após intervenção por inibidores de BACE, reportando pelo menos um dos desfechos de interesse. Também foram excluídos estudos com espécimes de laboratório, estudos que incluíram tratamento sem envolver inibidores de BACE, estudos pré-clínicos, artigos de revisão e cartas ao editor.

Foram incluídos estudos publicados em português, inglês ou espanhol. Estudos que não apresentaram nenhum dos desfechos de interesse ou foram publicados em outros idiomas foram excluídos, bem como estudos com espécimes de laboratório, estudos sobre tratamento do Alzheimer sem inibidores de BACE, artigos de revisão e cartas ao editor.

Para avaliar a eficácia da técnica de pesquisa e eliminar trabalhos duplicados, foi utilizado o software Rayyan do Qatar Computing Research Institute (QCRI). Dois revisores independentes conduziram a seleção dos estudos, a extração dos dados em planilhas do Excel e a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, seguindo os critérios do PRISMA 2020. Os dados extraídos englobam características dos estudos (autores, ano, país, tipo de estudo, tamanho da amostra, idade dos pacientes, duração do acompanhamento) e desfechos (taxas de resposta, remissão, critérios definidos e principais eventos adversos). A Figura descreve o processo de pesquisa, bem como os resultados da busca realizada.

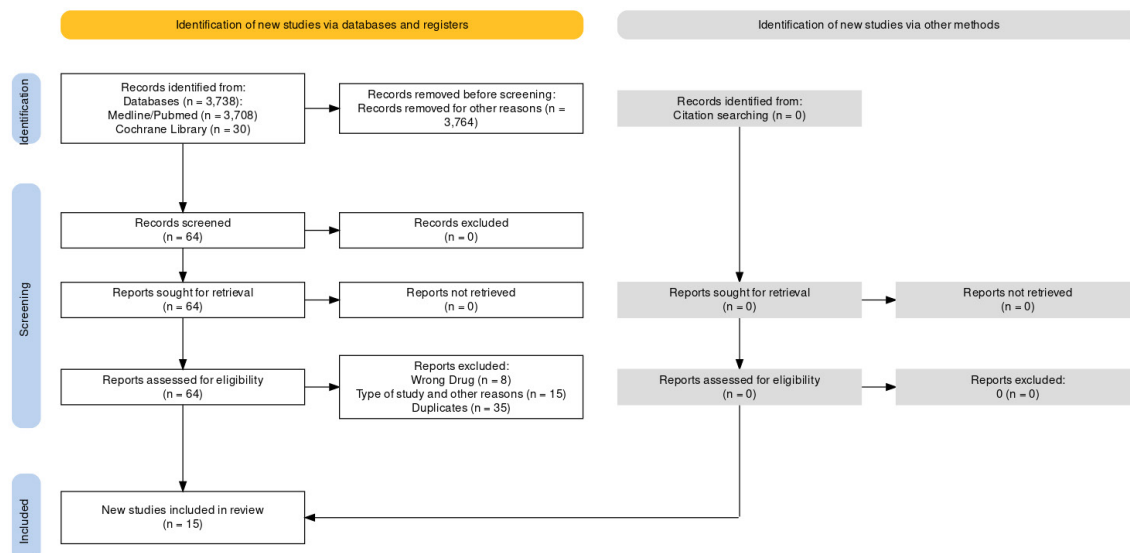
DISCUSSÃO

Durante a busca sistemática com base nas estratégias de pesquisa, foram identificadas 3738 referências das bases de dados eletrônicas Pubmed e Cochrane Library, sendo excluídos 3674 textos por não possuírem o desenho estipulado ou por não irem de encontro ao objetivo do presente estudo. Sessenta e quatro artigos foram acessados para verificação da elegibilidade, entre os quais, após triagem com o software Mendeley, foram retiradas 35 duplicatas, 8 foram excluídos por não se tratar de inibidores de BACE, e outros 15 por não estarem de acordo com a metodologia.

Dessa forma, no total, 15 artigos foram selecionados para a presente revisão.

Em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, realizado no Japão e na Europa, foram selecionados indivíduos com nível anormal de Aβ 1–42 no LCR e diagnosticados como clinicamente assintomáticos (DA pré-clínica) que eram

FIGURA — Aplicação do fluxograma PRISMA



cognitiva e funcionalmente normais (Classificação de Demência Clínica [CDR] de 0), ou com diagnóstico de MCI devido à DA que tinham algum comprometimento cognitivo limitado, mas ainda eram funcionalmente normais e, portanto, não tinham demência. Além disso, foram excluídos pacientes neoplásicos e com outras comorbidades e realizados os testes para averiguação adequada da capacidade cognitiva e níveis metabólicos desses pacientes. Os pacientes receberam atabecestat 50 mg, seguida de comparação dos níveis basais dos seguintes biomarcadores no LCR: A β 1–40, A β 1–42, fragmentos de APP, p-tau 181p e t-tau, no qual observou-se que as concentrações plasmáticas médias de atabecestat aumentaram com o aumento da dose, e não foram observadas diferenças importantes nos perfis concentração-tempo entre os grupos de atabecestat 10 e 50 mg nos dias 1 e 28 para participantes caucasianos e japoneses e entre os grupos de DA pré-clínica e MCI devido a AD e que as concentrações individuais no LCR no dia 28 também aumentaram com o aumento das concentrações plasmáticas livres de atabecestat. Dessa forma, simulações de modelo confirmaram que 10 mg e 50 mg de atabecestat uma vez ao dia podem atingir reduções de 60–70% e 90% de A β 1–40, respectivamente e, globalmente, o atabecestat foi bem tolerado, a incidência de TEAE em ambos os estudos não foi significativamente diferente da do placebo e não foi identificado nenhum novo sinal de segurança. Além disso, a incidência de eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) foi baixa; entretanto, o grupo de atabecestat 50 mg apresentou náusea (n = 1), demência do tipo Alzheimer (n = 1), dor de cabeça (n = 1) e possivelmente relacionados ao medicamento do estudo foi urticária (n = 1). Por fim, apesar dos resultados encontrados, este estudo se encontra limitado por ser de curto prazo e em um número limitado de pacientes com DA em estágio inicial.¹¹

De acordo com Fleischer et al.⁶ em seu estudo multicêntrico randomizado e controlado com placebo e LY450139, foram incluídos indivíduos que receberam

doses estáveis de medicamentos inibidores da colinesterase ou memantina, no qual se percebeu efeitos adversos como problemas de pele e tecido subcutâneo com valor $p = 0,05$, mudanças de coloração e obstrução intestinal transitória. Entretanto, a concentração plasmática de A β 40 foi reduzida em 58,2% para o grupo de 100 mg e 64,6% para o grupo de 140 mg com $p < 0,001$, mas sem nenhuma redução significativa nos valores de A β no líquido cefalorraquidiano, bem como variações nas medidas cognitivas ou funcionais. Dessa forma, apesar do estudo apresentar uma escala pequena, foi possível encontrar que o LY450139 foi geralmente bem tolerado em doses de até 140 mg/d durante 14 semanas, apesar de necessitar de acompanhamento clínico. Além disso, as diminuições nas concentrações plasmáticas de A β foram consistentes com a inibição da γ -secretase.

Utilizou-se no estudo randomizado de Streffer et al.¹² uma triagem baseada nos seguintes parâmetros: estado geral de saúde, nível de cognição, ressonância magnética e biomarcadores de líquido cefalorraquidiano, ser portador de doença de Alzheimer precoce e relacionada à idade, bem como ter idades entre 50 e 90 anos. Dessa forma, após a aplicação do estudo na população-alvo foi encontrada uma associação positiva para o tratamento dos pacientes com DA com o JNJ-54861911, inibidor potente do BACE, resultando em fortes reduções de A β no plasma (10 mg: 83%; 50 mg: 93%) e no LCR (10 mg: 67%; 50 mg: 90%) por ter ação de cunho nervoso central. Além disso, os peptídeos sAPP η diminuíram enquanto os sAPP α aumentaram até 2 vezes e nenhuma mudança foi observada no sAPP total, seja em pacientes idosos saudáveis e indivíduos com DA precoce.

Ademais, 2 estudos clínicos randomizados de fase I, analisados por Alexander et al.¹ demonstram que o AZD3293 foi bem tolerado em todas as doses testadas, sem a ocorrência de efeitos adversos graves. A princípio observou-se redução significativa nos níveis de peptídeos A β no plasma e no líquido cefalorraquidiano,

com supressão prolongada, mesmo com regime de dose semanal. Posteriormente, as doses de 15 mg e 50 mg resultaram em reduções de $\geq 64\%$ e $\geq 78\%$, respectivamente, sugerindo efeito eficaz na diminuição da carga amiloide, alvo crucial no tratamento da DA. Adicionalmente, os dados indicam potencial efeito modificador da doença, refletindo em melhorias na cognição e função dos pacientes. Contudo, o pequeno tamanho amostral e a ausência de testes estatísticos formais limitam a generalização dos resultados, destacando a necessidade de estudos adicionais para validação.

Nesse ínterim, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou 209 pacientes ambulatoriais, com idades entre 50 e 90 anos e diagnóstico de DA leve a moderada, tratados com doses fixas de avagacestat, administradas ao longo de 24 semanas. Os resultados mostraram que as doses de 25 mg (77,5%) e 50 mg (74,1%) foram bem toleradas, enquanto as de 100 mg e 125 mg resultaram em maiores taxas de descontinuação, com 48,1% e 64,7% dos pacientes interrompendo o tratamento devido aos eventos adversos, predominantemente gastrointestinais e dermatológicos, ambos de caráter dose-dependente ($p < 0,05$). Além disso, análises de biomarcadores do líquido revelaram reduções significativas nas isoformas de A β 42 ($p = 0,04$), sugerindo engajamento efetivo do alvo terapêutico. Houve também declínios numéricos em T-tau e P-tau, embora estes não tenham atingido significância estatística ($p > 0,05$).

No entanto, as doses mais elevadas foram associadas às tendências de agravamento cognitivo, com diminuição média no escore ADAS-Cog de 1,2 pontos, embora não tenham sido observadas evidências claras de neurodegeneração, como atrofia cerebral ou elevação de tau no líquido. Esses achados indicam que doses mais baixas de avagacestat são seguras e promissoras para investigações futuras, desde que haja acompanhamento rigoroso dos eventos adversos e das respostas cognitivas.¹³

De modo similar, Egan et al.⁵, utilizaram verubecestat nas doses de 12 mg, 40 mg ou placebo em um ensaio que durou 78 semanas avaliando 1.958 participantes com idades entre 55 e 85 anos. Durante o período, 39 (6,0%) dos pacientes no grupo de 12 mg, 49 (7,5%) no grupo de 40 mg e 31 (4,7%) no grupo placebo desistiram devido a eventos adversos. Além do mais, os resultados mostraram que não houve diferença significativa na cognição e função entre os grupos tratados e o placebo, com declínio cognitivo observado em todos os grupos. Porém, houve redução significativa na carga amiloide nos grupos de verubecestat, mas isso não se traduziu em benefícios clínicos.

No estudo seguinte, Egan et al.⁵, randomizou 1.454 pacientes com critérios semelhantes ao supracitado, e o verubecestat também não mostrou eficácia superior em relação ao placebo. Outrossim, os grupos tratados apresentaram taxas de progressão para demência mais altas, com o grupo de 40 mg mostrando desempenho significativamente inferior. Além disso, o volume do hipocampo reduziu de 6,1% no grupo placebo para 6,5-

6,7% nos grupos de verubecestat e a concentração de A β no líquido cefalorraquidiano diminuiu em mais de 60% em ambos os grupos tratados, indicando ação do fármaco.

Já em outros 2 estudos de Egan et al.³⁻⁵ foram relatados eventos adversos mais frequentes entre os grupos tratados, incluindo erupções cutâneas e outros sintomas, sendo que no total, 9 mortes ocorreram no grupo de 12 mg, 12 no grupo de 40 mg e 5 no grupo placebo. A análise de segurança destacou aumento na ideação suicida e eventos relacionados ao sistema nervoso nos grupos tratados. Contudo, apesar das reduções nos biomarcadores, os dados sugerem que a progressão da DA pode não ser dependente da produção de A β , levantando questões sobre a hipótese amiloide da doença.

No estudo sobre verubecestat, foram analisados 118 pacientes (placebo: $n = 37$, 12 mg: $n = 31$, 40 mg: $n = 50$), medindo biomarcadores no líquido cefalorraquidiano ao longo de 78 semanas, com concentrações médias de NF-L (pg/mL) variando de 1509 (linha de base) para 1875 (placebo) e 1723 (linha de base) para 1937 (40 mg de verubecestat). As médias de UCH-L1 foram de 2206 (placebo) para 2556 e 2768 (12 mg) para 2900. Além disso, para a tau total, as médias foram de 265 (placebo) para 284 e 319 (40 mg) para 311, enquanto GFAP variou de 32,071 (placebo) para 33,894 e 37,401 (40 mg) para 42,850, apesar de não haver diferenças significativas em relação ao placebo para NF-L ou outros biomarcadores.⁷ No estudo com LY3202626, que incluiu 316 pacientes com demência leve de Alzheimer, apenas 47 completaram, levando à interrupção devido à baixa probabilidade de desaceleração do declínio cognitivo. Também não houve mudanças significativas em 52 semanas entre os grupos, e os eventos adversos psiquiátricos aumentaram, embora não tenha havido mortes ou eventos graves relacionados, sendo que o tratamento não impactou significativamente a carga tau cerebral medida pelo flortaucipir.¹⁴

Segundo Lopez et al.⁹, o programa *Generation* avaliou o CAD106 e umibecestat, com foco em portadores de APOE4 com risco elevado de desenvolver DA. Os participantes foram monitorados por 60 a 96 meses, e os resultados indicaram que portadores de APOE4 podem ser menos responsivos ao tratamento devido à rápida deposição de amiloide. Além disso, o estudo destacou limitações na generalização dos resultados para pessoas sem o alelo APOE4, sugerindo que o tratamento pode ser menos eficaz se não administrado precocemente. Entretanto, Lynch et al.¹⁰ analisaram 70 indivíduos randomizados para placebo ou elenbecestat, com 61% completando o estudo. O grupo que recebeu 50 mg/dia de elenbecestat demonstrou reduções estatisticamente significativas no PET SUVR em subgrupos: -5,8% ($p = 0,013$) para florbetaben e -13,6% ($p = 0,014$) para florbetapir. Em termos de declínio cognitivo, o grupo de 50 mg/dia apresentou 30% menos declínio no CDR-SB, embora sem significância estatística ($p = 0,55$). Um subgrupo com PET SUVR basal entre 1,4-1,9 mostrou 72% menos declínio no CDR-SB comparado ao placebo.

Nesse âmbito, inibidores de BACE, como

LY2886721 e verubecestat, evidenciam importantes efeitos farmacodinâmicos, mas também apresentam desafios significativos. LY2886721 demonstrou redução substancial dos níveis de amiloide- β ($A\beta$) no plasma e no LCR, além de resultados promissores em modelos animais, com redução da $A\beta$ no hipocampo e córtex. No entanto, preocupações com a segurança emergiram, como elevações anormais das enzimas hepáticas em pacientes, resultando na interrupção de ensaios clínicos de fase 2.¹⁵ Por outro lado, o verubecestat, apesar de também impactar a $A\beta$, foi associado à uma perda volumétrica cerebral detectada já na semana 13, sem progressão adicional até a semana 78. Este efeito volumétrico não foi correlacionado diretamente à carga de amiloide, levantando hipóteses de que as alterações poderiam estar ligadas ao microambiente da placa amiloide, inflamação ou reorganização de fluidos.¹⁵

Por fim, Wessels et al.¹³ em seus estudos com APECS e AMARANTH investigaram os efeitos cognitivos dos inibidores de BACE verubecestat e lanabecestat em participantes com DA precoce e comprometimento cognitivo leve (MCI). No APECS, 1.454 participantes foram randomizados, sendo 485 para verubecestat 12 mg, 484 para verubecestat 40 mg e 485 para placebo, enquanto no AMARANTH, 2.218 participantes foram randomizados entre lanabecestat e placebo. Os resultados demonstraram que o verubecestat resultou em piora cognitiva, principalmente em memória episódica e atenção, a partir da semana 13, com efeito maior para a dose de 40 mg, embora o domínio da função executiva tenha mostrado melhorias. No AMARANTH, o lanabecestat apresentou piora significativa em medidas como a pontuação do RBANS e codificação de símbolos de dígitos, com efeitos mais acentuados para a dose de 50 mg. Contudo, em ambos os estudos, as melhoras na fluência de letras foram mantidas ao longo do tempo, embora a fluência de categorias tenha se estabilizado após a semana 78.

Os estudos analisaram diferentes fármacos visando compreender a eficácia dos fármacos no tratamento da DA e sua segurança, uma vez que tais fármacos possuem efeitos adversos em sua maioria graves que inviabilizam a adesão, dentre eles destaca-se os gastrointestinais e dermatológicos.

No artigo de Alexander et al.¹ intitulado "AZD3293 a novel BACE1 inhibitor: pharmacokinetics and effects on plasma and CSF α -beta peptides following multiple-dose administration in Alzheimer's disease patients", os autores investigaram os efeitos do lanabecestat, um inibidor da BACE1, na redução dos peptídeos beta-amiloides, que são cruciais na patogênese da DA. Em relação a eficácia com o fármaco houve redução significativa dos níveis de peptídeos $A\beta$ tanto no plasma quanto no líquido cefalorraquidiano, no qual doses múltiplas de lanabecestat resultaram em uma redução de até 78% nos níveis plasmáticos de peptídeos $A\beta$ com doses de 50 mg ou mais, e redução de até 76% no líquido cefalorraquidiano. Além disso, doses únicas de 5 mg ou mais foram suficientes para reduzir as concentrações plasmáticas de $A\beta$ 40 e $A\beta$ 42 em mais de 70%, com efeitos prolongados por até 3 semanas, e quanto à

segurança foi bem tolerado e sem efeitos adversos graves.

No artigo de Coric et al.² eles avaliaram a segurança e a tolerabilidade do avagacestat, um inibidor da gama-secretase, em pacientes com DA leve a moderada. Os resultados indicaram que doses de 25 a 50 mg de avagacestat foram bem toleradas pelos participantes do estudo, mas não mostraram eficácia significativa na redução dos níveis de beta-amiloide no líquido cefalorraquidiano. Em contraste, doses mais altas, de 100 a 125 mg, resultaram em redução significativa da proteína beta-amiloide no líquido cefalorraquidiano. No entanto, essas doses foram associadas a efeitos adversos consideráveis, incluindo problemas gastrointestinais e dermatológicos, como erupções maculopapulares, prurido e aumento na incidência de câncer de pele não-melanoma.

Adicionalmente, as doses mais altas de avagacestat pioraram a cognição dos participantes, sem que os autores pudessem identificar claramente a razão para esse efeito adverso.

Os estudos conduzidos por Egan et al.³⁻⁵ e Kennedy et al.⁷ no ensaio clínico EPOCH investigaram o uso do inibidor de BACE-1, verubecestat (MK-8931), em pacientes com Alzheimer leve a moderado. O verubecestat foi avaliado em doses de 12 mg e 40 mg, com foco nos efeitos adversos, biomarcadores e alterações volumétricas cerebrais. Os resultados indicaram que o verubecestat reduziu as concentrações de $A\beta$ no líquido cefalorraquidiano e a carga amiloide cerebral, mas não conseguiu reduzir o declínio cognitivo ou funcional em comparação com o placebo. O segundo artigo revelou na ressonância magnética atrofia de volume cerebral maior no grupo tratado com verubecestat, especialmente em regiões ricas em amiloide, desde a 13, sem progressão adicional até a semana 78. Essa perda volumétrica não foi associada a neurodegeneração progressiva, sugerindo alterações no microambiente das placas amiloides, possivelmente devido a inflamação ou mudanças na organização de fluidos.

O medicamento foi bem tolerado, mas os efeitos adversos associados ao verubecestat incluíram aumento de quedas, lesões, eventos semelhantes à síncope, distúrbios do sono, sintomas psicóticos, ansiedade, perda de peso, e os dermatológicos semelhantes ao visto no estudo conduzido sobre o avagacestat. Houve também maior incidência de ideação suicida, com 2 suicídios consumados e 1 tentativa.

Destaca-se que tanto o avagacestat quanto o verubecestat demonstraram redução na concentração de $A\beta$ amiloide, mas sem melhora do aspecto cognitivo. Os autores questionam se a fisiopatologia da doença, portanto, estaria certa.

CONCLUSÃO

A partir dos estudos analisados, pode-se concluir que os inibidores de BACE são capazes de reduzir as concentrações de proteína β -amiloide em plasma e líquido. Ademais, esses fármacos não produzem eventos adversos graves em relação ao uso de placebo,

sendo predominantes os eventos gastrointestinais e dermatológicos, não tolerados em doses elevadas. No entanto, com relação ao prognóstico de pacientes com DA, poucos estudos obtiveram melhora clínica registrada em estudos, sendo predominante os com quantidade limitada de pacientes analisados. Outros estudos não analisaram o parâmetro em questão ou não obtiveram correlação entre redução de proteína beta-amiloide e aumento de potencial cognitivo dos participantes, sendo registrado, por outro lado, aumento de progressão do declínio cognitivo. Dessa forma, embora os BACE tenham potencial para diminuir concentrações plasmáticas e líquóricas de substâncias envolvidas na DA, ainda é incerto o efeito modificador da doença.

Contribuição dos autores:

Wilson da Silva Rocha Vidal Neto: Análise formal, Metodologia
Guilherme Nobre Nogueira: Validação, Escrita – revisão e edição
Rafaela Fernandes Gonçalves: Administração do projeto
Maroan Soraia Santos Navas Ribeiro: Administração do projeto
Gustavo Rassier Isolan: Administração do projeto

REFERÊNCIAS

1. Alexander R, Budd Haeberlein S, Rosen L, Russell M, Kugler A, Cebers G, et al. AZD3293 a novel BACE1 inhibitor: pharmacokinetics and effects on plasma and CSF α -beta peptides following multiple-dose administration in Alzheimer's disease patients. *Neurodegener Dis*. 2015;15:702.
2. Coric V, van Dyck CH, Salloway S, Andreasen N, Brody M, Richter RW, et al. Safety and tolerability of the γ -secretase inhibitor avagacestat in a phase 2 study of mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2012;69(11):1430–40. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.2194>
3. Egan MF, Kost J, Tariot PN, Aisen PS, Cummings JL, Vellas B, et al. Randomized trial of verubecestat for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1691–1703. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1706441>
4. Egan MF, Mukai Y, Voss T, Kost J, Stone J, Furtek C, et al. Further analyses of the safety of verubecestat in the phase 3 EPOCH trial of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11(1):68. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0520-1>
5. Egan M, Voss T, Mo Y, Mukai Y, Furtek C, Kost J, et al. Bace inhibitor verubecestat (MK-8931): baseline characteristics for participants enrolled in the phase II/III epoch Alzheimer's disease trial. *Alzheimers Dement*. 2016;12(7):P1183. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2016.07.126>
6. Fleisher AS, Raman R, Siemers ER, Becerra L, Clark CM, Dean RA, et al. Phase 2 safety trial targeting amyloid beta production with a gamma-secretase inhibitor in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2008;65(8):1031–8. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.8.1031>
7. Kennedy ME, Sur C, Kost J, Post D, Furtek C, Stromswold J, et al. Neural injury biomarker profiles from the epoch phase 3 trial of verubecestat in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2019;6:S102-3. <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2019.4>
8. Lo AC, Evans CD, Mancini M, Wang H, Shcherbinin S, Lu M, et al. Phase II (NAVIGATE-AD study) results of LY3202626 effects on patients with mild Alzheimer's disease dementia. *J Alzheimers Dis Rep*. 2021;5(1):321–36. <https://doi.org/10.3233/adr-210296>
9. Lopez Lopez C, Tariot PN, Caputo A, Langbaum JB, Liu F, Riviere ME, et al. The Alzheimer's prevention initiative generation program: study design of two randomized controlled trials for individuals at risk for clinical onset of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv*. 2019;5:216–227. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.02.005>
10. Lynch SY, Kaplow J, Zhao J, Dhadda S, Luthman J, Alibala B, Elenbecestat, E2609, a BACE inhibitor: results from a phase-2 study in subjects with mild cognitive impairment and mild-to-moderate dementia due to Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(7):P1623. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.213>
11. May PC, Willis BA, Lowe SL, Dean RA, Monk SA, Cocke PJ, et al. The potent BACE1 inhibitor LY2886721 elicits robust central A β pharmacodynamic responses in mice, dogs, and humans. *J Neurosci*. 2015;35(3):1199–210. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4129-14.2015>
12. Streffer J, Borjesson-Hanson A, van Broeck B, Smekens P, Timmers M, Tesseur I, et al. Pharmacodynamics of the oral BACE inhibitor JNJ-54861911 in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2016;12(7):P199-P200. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.350>
13. Wessels AM, Lines C, Stern RA, Kost J, Voss T, Mazley LH, et al. Cognitive outcomes in trials of two BACE inhibitors in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2020;16(11):1483–92. <https://doi.org/10.1002/alz.12164>
14. Bazzari FH, Bazzari AH. BACE1 inhibitors for Alzheimer's disease: the past, present and any future? *Molecules*. 2022;27(24):8823. <https://doi.org/10.3390/molecules27248823>
15. Yan R, Vassar R. Targeting the β secretase BACE1 for Alzheimer's disease therapy. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):319–29. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70276-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70276-x)