

SALÃO DE
INICIAÇÃO CIENTÍFICA
XXIX SIC

UFRGS
PROPESQ



múltipla 
UNIVERSIDADE
inovadora  inspiradora

Evento	Salão UFRGS 2017: SIC - XXIX SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2017
Local	Campus do Vale
Título	FATORES PROTETORES CONTRA INÍCIO PRECOCE DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH NÃO INTERFEREM NA VELOCIDADE DE DETERIORAÇÃO NEUROLÓGICA
Autor	GABRIELA BOLZAN
Orientador	LAURA BANNACH JARDIM

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

FATORES PROTETORES CONTRA INÍCIO PRECOCE DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH NÃO INTERFEREM NA VELOCIDADE DE DETERIORAÇÃO NEUROLÓGICA

Gabriela Bolzan - Orientadora Prof^a Dr^a Laura Bannach Jardim

INTRODUÇÃO: A Doença de Machado-Joseph (SCA3/MJD) é uma neurodegeneração autossômica dominante devida a uma repetição CAG expandida (CAGexp) no *ATXN3*. A CAGexp explica aproximadamente 50% da variabilidade na idade de início (ii) da doença; fatores adicionais ainda desconhecidos modulam o restante da variação. Como a “*extreme phenotype sampling*” é uma abordagem poderosa para descobrir fatores de risco ocultos, este método foi escolhido para uma investigação de candidatos celulares a modificadores da ii na MJD. Nosso objetivo aqui foi analisar se a progressão da doença difere entre os grupos de sujeitos MJD com ii precoce e tardia.

MATERIAIS E MÉTODOS: a partir da distribuição de ii e CAGexp obtidas da coorte MJD do Rio Grande do Sul (n=431), os sujeitos com ii mais de um desvio-padrão (DP) acima (tardia) ou abaixo (precoce) da esperada de acordo com a CAGexp foram considerados outliers extremos e foram convidados a participar. As escalas NESSCA (Neurologic Examination Score for Spinocerebellar Ataxia), SARA (Scale of Assessment and Rating of Ataxia), SCAFI (SCA Functional Index) e CCFS (Composite Cerebellar Functional Severity Score) foram aplicadas no baseline e no follow-up. Taxas de progressão foram estimadas utilizando-se um modelo misto, incluindo grupos e ii como covariáveis. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da nossa instituição (GPPG HCPA 13-0303; CONEP CAAE 12316013000005327).

RESULTADOS: Desde 2001, 34 sujeitos com ii-precoce e 43 com ii-tardia foram identificados na coorte: 21 faleceram; 20 foram perdidos; 7 não concordaram em participar; 14 casos de ii-precoce e 15 de ii-tardia foram incluídos. A distribuição da CAGexp, duração da doença (DD), gênero e gravidade das quatro escalas no baseline foi semelhante entre os dois grupos. Entre os 29 outliers, CAGexp e ii correlacionaram-se à semelhança da coorte global ($\rho = -0.76$, $p < 0.0001$, Spearman). NESSCA e SARA foram explicadas pela duração da doença; os grupos outliers não interferiram na determinação da gravidade dessas escalas ($r = 0.67$ e 0.7 , $p < 0.0001$, regressão). Embora todas as escalas tenham piorado globalmente entre os 29 outliers após 15 ± 4.7 meses ($p < 0.001$, modelos mistos), não houve diferença significativa nas taxas de progressão de SARA, NESSCA e CCFS entre os grupos de início precoce e tardio. O grupo de início precoce apenas demonstrou tendência a progressão mais rápida na SCAFI ($p = 0.098$).

DISCUSSÃO: A única diferença entre os grupos ao baseline seria a presença de modificadores da idade de início ainda desconhecidos: suas CAGexp, DD e escalas foram semelhantes. No entanto, apesar das expressivas diferenças de suas ii em relação às esperadas, as taxas de progressão neurológica foram semelhantes entre os grupos. Um estudo prévio de história natural do grupo havia demonstrado que cada ano para menos na ii média acelerava a progressão da NESSCA (Jardim et al 2010) e por isso imaginávamos que o presente grupo ii-precoce também poderia ter progressões mais rápidas que as do ii-tardio. Todavia, isso não aconteceu. Se os presentes resultados estão corretos, fatores causais subjacentes à idade de início extremamente tardia ou extremamente precoce, e independentes do CAGexp, não interferem na taxa de progressão. Se tais fatores puderem ser traduzidos em agentes terapêuticos, poderão eventualmente auxiliar na prevenção da doença, mas provavelmente não mudarão o curso clínico após o seu início. O seguimento dos presentes grupos aos 24 meses (especialmente com SCAFI) vai auxiliar a confirmar esta conclusão.