

29709

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, PLACEBO-CONTROLADO, PARA DETERMINAR A SEGURANÇA E A EFETIVIDADE DO TRATAMENTO COM CARBONATO DE LÍCIO EM PACIENTES COM A DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH (DMJ)**

Jonas Alex Morales Saute<sup>1</sup>, Raphael Machado de Castilhos<sup>2</sup>, Thais Lampert Monte<sup>3</sup>, Artur Francisco Schumacher Schuh<sup>4</sup>, Karina Carvalho Donis<sup>5</sup>, Gabriele Nunes Souza<sup>5</sup>, Aline Dutra Russo<sup>5</sup>, Maria Luiza Saraiva Pereira<sup>6</sup>, Vanessa Bielefeld Leotti Torman<sup>7</sup>. **Orientador:** Laura Bannach Jardim<sup>8</sup>

1Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 3Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 4Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 5Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. 6Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, e Departamentos de Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 7Departamento de Estatística, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 8Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Programas de Pós-Graduação em Ciências Médicas e em Genética e Biologia Molecular, e Departamentos de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Unidade/Serviço:** Serviço de Genética Médica HCPA

**Introdução:** A DMJ é causada por uma expansão de sequências repetitivas CAG (CAGexp) no gene *ATXN3* e leva a degeneração progressiva dos sistemas que controlam a coordenação motora. Evidências recentes demonstraram efeito neuroprotetor do tratamento com lítio em modelos pré-clínicos de poliglutaminopatias. Nosso objetivo foi o de avaliar a segurança e a efetividade do tratamento com carbonato de lítio (0.5-0.8 mEq/L) em pacientes com DMJ. **Métodos:** Um ensaio clínico randomizado de fase 2/3, duplo-cego, controlado por placebo foi realizado em centro único (Registro ClinicalTrials.gov, NCT01096082). Pacientes, cuidadores e toda equipe de pesquisa, com exceção dos farmacêuticos e investigadores principais permaneceram cegos para alocação do tratamento. Entre maio e setembro de 2011, 62 pacientes com diagnóstico molecular de DMJ, independentes para deambulação e com até 10 anos de duração de doença foram randomizados (1:1, estratificados por CAGexp) para tratamento com lítio ou placebo. O desfecho primário de segurança (24 semanas) foi a diferença entre o número total de eventos adversos (EA) e o de efetividade (48 semanas), a diferença na variação do escore NESSCA entre os grupos. A análise foi realizada por intenção de tratar (ITT). **Resultados:** Sessenta pacientes (31 placebo/29 lítio) foram analisados por ITT. Após 24 semanas, 169 EAs foram relatados, 50,3% no grupo lítio ( $p=1.00$ ). Após 48 semanas, houve uma maior progressão, que não foi estatisticamente significativa, nos escores NESSCA (0.35 pontos, IC 95% -1.0 a 1.7,  $p=0.222$ ) e SARA (0.96 pontos, IC 95% -0.46 a 2.38,  $p=0.329$ ). Houve menor progressão no grupo tratado com lítio, após 48 semanas, nas provas funcionais quantitativas repetição PATA ( $p=0.002$ ) e Click Teste não dominante ( $p=0.023$ ) e nos dois escores compostos funcionais avaliados, SCAFI ( $p=0.015$ ) e CCFS ( $p=0.029$ ). **Conclusão:** O tratamento com carbonato de Lítio foi seguro e bem tolerado, mas não levou a mudança significativa na progressão da DMJ medida pelo desfecho primário, NESSCA. Apesar disso, o tratamento com lítio foi capaz de reduzir a progressão da doença quando medido por diversos outros instrumentos definidos como desfechos secundários, todos relacionados às manifestações atáxicas da condição. Os nossos resultados abrem novas perspectivas para o tratamento da DMJ e outras poliglutaminopatias que devem ser confirmados por futuros estudos multicêntricos. **Apoio:** FIPE-HCPA, FAPERGS, CNPq, INAGEMP, SGM, Eurofarma. **Demais colaboradores:** Rui D'Ávila, Gabriel Vasata Furtado, Tailise Conte Gheno, Diogo Onofre Gomes de Souza, Luis Valmor Cruz Portela, Suzi Camey, Carlos Roberto de Mello Rieder