

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, para determinar a segurança e a eficácia do tratamento com Carbonato de Lítio em pacientes com a Doença de Machado-Joseph.

D'ÁVILA, Rui¹; SAUTE, Jonas AM^{3,7}; RUSSO, Aline D¹; SOUZA, Gabriele N¹; CASTILHOS, Raphael M⁹; DONIS, Karina C¹; SCHUH, Artur S^{3,8}; MONTE, Thaís L³; FURTADO, Gabriel V⁶; GHENO, Tailise⁶; PORTELA, Luiz V.^{4,6}; RIEDER, Carlos RM^{3,7}; SARAIVA-PEREIRA, M. Luiza^{2,4,6,8}; JARDIM, Laura B (orientadora)^{2,5,7,8}

¹ Bolsistas de Iniciação Científica (CNPq/FAPERGS) e Graduandos da UFRGS. Serviços de ² Genética Médica e de ³ Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Departamentos de ⁴ Bioquímica e de ⁵ Medicina Interna, e Programas de Pós-Graduação em ⁶ Bioquímica, em ⁷ Ciências Médicas e ⁸ em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; e ⁹ Instituto Nacional de Genética Médica Populacional (INAGEMP).

1. INTRODUÇÃO

A doença de Machado-Joseph ou ataxia espinocerebelar tipo 3 (SCA3/DMJ) é uma afecção neurodegenerativa causada por uma expansão poliglutâmica na ataxina-3, codificada pelo gene ATXN3. A SCA3/DMJ cursa com deterioração progressiva da coordenação motora, não existindo tratamento atual para o curso incapacitante desta doença. O medicamento carbonato de Lítio é um neuroprotetor com diversos mecanismos de ação postulados, como a inibição da GSK-3B. Como estudos pré-clínicos celulares e em animais transgênicos com ataxia espinocerebelar mostraram eficácia sobre sintomas motores e alterações patológicas, propomos realizar um ensaio clínico randomizado (ECR), duplo-cego, controlado por placebo para determinar a segurança e a tolerabilidade do lítio e levantar subsídios iniciais sobre a eficácia do mesmo em pacientes com SCA3/DMJ. Relatamos a seguir os resultados de segurança dos primeiros 100 dias do ECR.

2. MÉTODOS

Design: ensaio clínico de fase II, randomizado e duplo cego, com ao menos 30 pacientes no grupo casos e 30 pacientes no grupo placebo (Figura 1)

Duração: um ano.

Fases do estudo apresentadas nesta comunicação:

Fase 1: RECRUTAMENTO

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- Deambular
- Ter menos de 10 anos de doença
- Assinar o TCLE

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

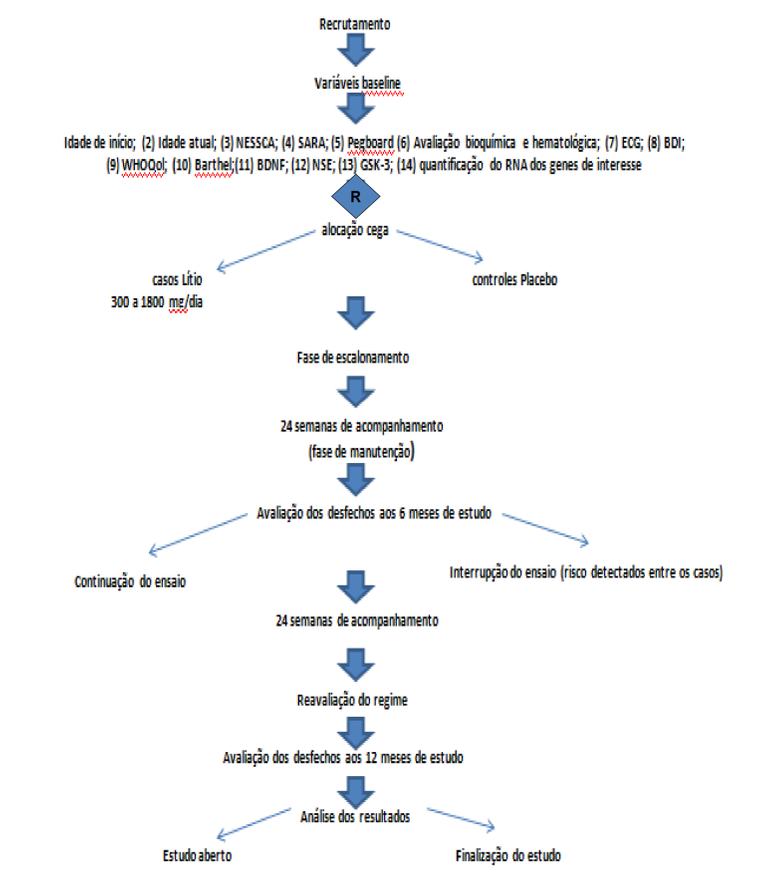
- Contra-indicações ao uso do lítio (doença da tireóide, alterações ECGráficas, uso de alguns medicamentos, doença hepática, insuf. Renal)
- Abuso de drogas ou de álcool
- Participação em outro ensaio clínico até 4 semanas antes
- Não concordância em manter anti-concepção

Fase 2: BASELINE: escalas clínicas e extração de RNA para medir efeito do lítio na expressão

Fase 3: ESCALONAMENTO: litemias semanais até se alcançar a janela terapêutica entre 0.5 e 0.8 mEq/L

Fase 4: MANUTENÇÃO

Figura 1. Design do Ensaio Clínico



3. RESULTADOS

O recrutamento foi encerrado em 24 de setembro com 62 pacientes: a Tabela 1 mostra as características clínicas e moleculares dos dois grupos formados aleatoriamente. A Figura 2 mostra a distribuição dos mesmos nas fases 3 e 4 do estudo.

Até o momento, houve 7 eventos adversos; somente um não previsível (cólica) (Figura 3).

Dois eventos foram graves e sérios: nenhum deles foi considerado relacionado ao fármaco pelos investigadores principais. Um, porque ocorreu durante recrutamento; e outro, porque ocorreu com 300mg de um dos dois fármacos.

Em dois pacientes, a medicação foi suspensa: em um, foi suspensa pelo médico assistente (cego) por ser o evento moderado e provavelmente relacionado (tremor); no outro caso, pela paciente. Em três pacientes, a medicação foi reduzida por seus médicos assistentes por causa do evento; e em todos, houve retardo no escalonamento. Dos 7 eventos, a causalidade dada pelo assistente foi provável em um, possível em 3 e duvidosa (não relacionada em 3).

6 pacientes sofreram os 7 eventos adversos:

- Um paciente no recrutamento
- 5 pacientes durante escalonamento: **2 controles e 3 casos**

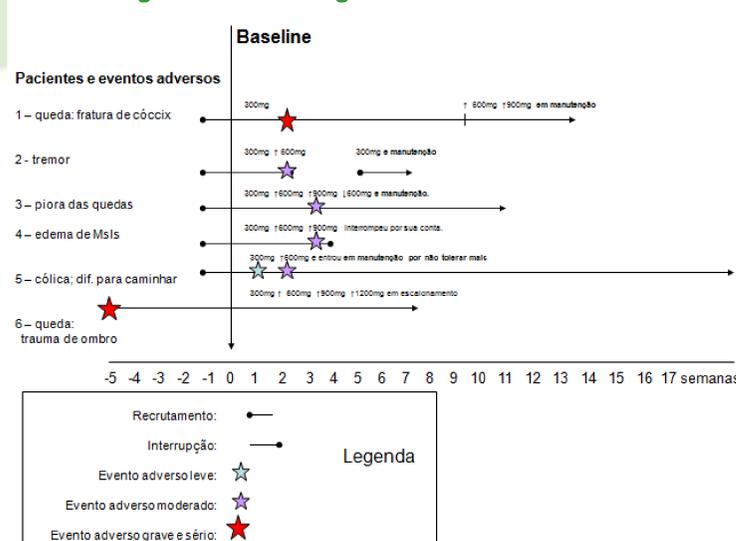
Tabela 1 Características da amostra recrutada

	Casos	Controles	Teste	significância
N	21	20		
Sexo feminino	11 (21)	11 (20)	$\chi^2=0.86, \text{gl}=1$	ns
Gravidade (1, 2, 3)	3, 12, 6	5, 11, 4	$\chi^2=0.63, \text{gl}=2$	ns
Idade de início m (dp)	35 (10)	35 (9.5)	t	ns
[n]	[17]	[18]		
Duração	5.9 (2)	5.7 (2.2)	t test = 0.83	ns
[n]	[17]	[18]		
CAGrepeat, normal allele	23; 21 (18-23)	23; 23 (20-26)	Mann-Whitney U = 0.32	ns
median; mean (95% CI)				
range	14-29	14-32		
[n]	[16]	[18]		
CAGrepeat, expanded allele	76; 75 (74-77)	75; 76 (74-77)	Mann-Whitney U = 0.85	ns
Median; mean (95% CI)				
range	69-81	70-80		
[n]	[17]	[18]		
SARA	11; 10.3 (9-12)	12; 10.9 (9-13)	Mann-Whitney U = 0.72	ns
Median; mean (95% CI)				
range	5-15	3-19		
[n]	[18]	[18]		
NESSCA	13; 13.9 (12-16)	12; 12.4 (10-14)	Mann-Whitney U = 0.47	ns
Median; mean (95% CI)				
range	8-23	4-19		
[n]	[17]	[18]		
9HPTD	17.4 (3.3)	18.8 (5.5)	t test = 0.30	ns
[n]	[21]	[20]		
9HPTND	19.8 (4.4)	21.4 (7.2)	t test = 0.38	ns
Click test D	20.4 (3.8)	21.1 (4.8)	t test = 0.59	ns
Click test ND	20.5 (3.7)	21.7 (6.1)	t test = 0.42	ns
8-MW test 1	8 (3)	8.4 (4)	t test = 0.71	ns
[n]	[19]	[17]		
8-MW test 2	7.5 (2.7)	8.3 (4.9)	t test = 0.50	ns
[n]	[19]	[17]		
PATA test 1	27.3 (6.6)	25.5 (6)	t test = 0.36	ns
[n]	[21]	[20]		
PATA test 2	26.8 (6.7)	24.7 (5.9)	t test = 0.29	ns
WHOQoL	81.45 (10.5)	87.5 (11.6)	t test = 0.09	ns
[n]	[20]	[20]		
BDI	15.2 (8.6)	10.3 (8)	t test = 0.07	ns
[n]	[21]	[20]		
Barthel	100; 95.2 (92-98)	100; 93.5 (89-98)	Mann-Whitney U = 0.79	ns
Median; mean (95% CI)				
range	75-100	65-100		
[n]	[21]	[20]		

Figura 2. Acompanhamento dos pacientes



Figura 3. Cronologia dos eventos adversos



DISCUSSÃO

A randomização foi bastante satisfatória e produziu dois grupos (casos e controles) bastante semelhantes entre si, em todos os parâmetros estudados.

Os eventos adversos aconteceram conforme o esperado, e com magnitude semelhante entre casos e controles. Não se pode inferir quem é caso, a partir dos eventos. Nenhum dos eventos adversos obrigou os investigadores principais a suspender a medicação e o cegamento de nenhum caso, até o momento. Todos os manejos foram dos assistentes (cegos).

Estes resultados preliminares indicam uma segurança suficiente para continuação do estudo.