

**eP1970****Fatores protetores contra início precoce da Doença de Machado-Joseph não interferem na velocidade de deterioração neurológica**

Gabriela Bolzan, Camila Maria Oliveira, Anastácia Guimarães Rocha, Estela Rosa Reckziegel, Gabriel Vasata Furtado, Eduardo Preusser Mattos, Jonas Alex Morales Saute, Maria Luiza Saraiva-Pereira, Vanessa Leotti, Laura Bannach Jardim - HCPA

**INTRODUÇÃO:** A Doença de Machado-Joseph (SCA3/MJD) é devida a uma expansão CAG (CAGexp) no ATXN3, que explica 50% da variação na idade de início (ii) da doença; o resto é modulado por fatores desconhecidos. O método extreme phenotype sampling, abordagem poderosa para descobrir fatores de risco ocultos, foi escolhido para investigar candidatos a modificadores da ii na MJD. Nós aqui analisamos se a progressão da doença difere entre grupos de ii precoce e tardia. **MÉTODOS:** sujeitos com ii mais de um desvio-padrão (DP) acima ou abaixo da esperada para suas CAGexp (outliers extremos) foram identificados na coorte MJD do Rio Grande do Sul (n=431). As escalas NESSCA, SARA, SCAFI e CCFS foram aplicadas no baseline e no follow-up. Taxas de progressão foram estimadas utilizando-se modelo misto incluindo grupos e ii como covariáveis. **RESULTADOS:** 34 sujeitos de ii-precoce e 43 de ii-tardia foram identificados: 21 faleceram; 20 foram perdidos; 7 não aceitaram participar; 14 casos de ii-precoce e 15 de ii-tardia foram incluídos. Distribuição da CAGexp, duração da doença (DD), gênero e gravidade das escalas no baseline foram semelhantes entre os dois grupos. Entre os 29 outliers, CAGexp e ii correlacionaram-se à semelhança da coorte global ( $\rho=-0.76, p<0.0001, \text{Spearman}$ ). 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  $15\pm 4.7$  meses ( $p<0.001$ , modelos mistos), não houve diferença significativa nas taxas de progressão de SARA, NESSCA e CCFS entre os grupos ii- precoce e tardia. O grupo ii-precoce tendeu a progressão mais rápida na SCAFI ( $p=0.098$ ). **DISCUSSÃO:** No baseline, os grupos assemelharam-se em relação à CAGexp, DD e gravidade das escalas. Apenas a presença de modificadores da ii ainda desconhecidos os distinguiu. Apesar das diferenças extremas nas suas ii em relação às esperadas, a progressão neurológica foi semelhante entre os grupos. Esse resultado foi inesperado, contrariando sugestões de que a ii-precoce poderia se associar a progressões mais rápidas (Jardim et al 2010). Se os resultados presentes estão corretos, fatores causais subjacentes à ii, independentes do CAGexp, não interferem na taxa de progressão. Se traduzidos em agentes terapêuticos no futuro, poderão vir a auxiliar na prevenção da doença, mas provavelmente não mudarão o curso clínico após o início. **Palavras-chaves:** SCA3/MJD, modificadores da idade de início, genética médica