

NAF Webinar - Ask the Ataxia Expert

Dra. Susan Perlman

11 de outubro 2023

<https://youtu.be/fEdFTEhu9k8?feature=shared>

Perguntas selecionadas. Anotações feitas por Márcio Galvão, compartilhadas em boa fé. Podem conter erros de tradução ou interpretação.

1. Pergunta sobre o ensaio clínico da VICO.

A Dra. Perlman respondeu que a VICO iniciou a fase 1 de seu estudo para as ataxias SCA1 e SCA3 e já começou o recrutamento. Nesta etapa, a empresa vai investigar principalmente segurança e dosagem para o medicamento. Segundo a médica, a empresa ainda não submeteu este estudo para a FDA para poder fazer testes também nos Estados Unidos, mas que é provável que isso seja feito no ano que vem (2024). Como os dados do que já foi descoberto ainda não foram divulgados é preciso aguardar os *press releases* da empresa para saber mais sobre o estudo.

Nota MG: O estudo da farmacêutica holandesa Vico Therapeutics é o VO-659, uma terapia genética ASO (antisense oligonucleotide) para ataxia espinocerebelar, que recrutou pacientes com SCA1 e SCA3. O propósito do estudo VO-659 é suprimir a expressividade dos genes com mutação para que a proteína mal formada (que causa os sintomas da ataxia) não seja sintetizada, e assim interromper ou ao menos reduzir a progressão da doença.

Ver <https://vicotx.com/us-fda-grants-vico-therapeutics-orphan-drug-designation-for-vo659-an-investigational-therapy-for-spinocerebellar-ataxia/>

2. Pergunta sobre a situação de outros ensaios clínicos em andamento para a SCA3

A Dra. Perlman comentou que o estudo da BIOGEN (terapia genética ASO) foi interrompido pois os pesquisadores precisaram dar um passo atrás para melhorar a segurança do medicamento (evitar toxicidade e outros efeitos colaterais em doses mais elevadas). A pesquisa não foi abandonada, apenas está sendo redesenhada para prover maior segurança no uso.

A Dra. Perlman também comentou sobre o estudo da infusão intravenosa de Trehalose da Seelos Therapeutics. A Trehalose é um tipo de açúcar que supostamente é capaz de quebrar os agregados de proteína mal formada (ataxina-3) que se acumulam nas células nervosas causando danos para o funcionamento normal das células ou mesmo sua morte (perda neuronal). Ao quebrar os agregados de proteínas, a Trehalose torna mais fácil para que o próprio organismo consiga se livrar destas proteínas mal formadas através de mecanismos naturais. Portanto, a Trehalose teria potencial terapêutico para a ataxia SCA3. Este estudo está PAUSADO no momento (por questões de planejamento), e a Dra. Perlman tem a esperança de que o estudo seja retomado e o recrutamento seja iniciado ainda neste ano (2023).

Finalmente, a Dra. Perlman comentou sobre o ensaio da Steminent Biotherapeutics com células-tronco (estudo Stemchymal) para as ataxias SCA2 e SCA3 (e potencialmente a SCA6). O estudo está sendo realizado em Taiwan e não tem sites nos Estados Unidos (dados estão sendo coletados em Taiwan, Japão e Coreia do Sul). Devem ser divulgadas mais informações no ano que vem (2024).

Nota MG:

Para informações sobre o estudo BIIB-132 da BIOGEN, ver

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05160558>

Para informações sobre o estudo SLS-005 da Seelos Therapeutics com injeção intravenosa de Trehalose (estudo STRIDES), ver

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05490563>

Para informações sobre o estudo Stemchymal de células tronco da Steminent Biotherapeutics, ver

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02540655>

3. Pergunta sobre a progressão da SCA3

Alguém perguntou se a ataxia SCA3 se torna pior (mais severa) quando é transmitida de pais para filhos na família. A Dra. Perlman explicou que há vários fatores que determinam a gravidade dos sintomas de qualquer tipo de ataxia hereditária. Um é o tamanho da mutação (no caso da SCA3 e outras ataxias, medido pela “quantidade de repetições CAG” no alelo mutante). Quando o alelo (cópia do gene herdado) com mutação é transmitido para a próxima geração, há uma probabilidade de cerca de 10% de que a mutação aumente, e assim o filho pode herdar uma forma mais severa da doença, e com sintomas se iniciando mais cedo (antecipação genética). Porém, além do tamanho da mutação herdada, há outros fatores que influenciam o impacto que a ataxia pode ter em cada pessoa, afetando a severidade dos sintomas e como o organismo vai acomodar tais sintomas. Dentre estes fatores podem ser citados o estilo de vida, (por exemplo, boa alimentação, boa qualidade de sono), a existência ou não de outras condições médicas ou comorbidades, se a pessoa faz ou não exercícios, suporte familiar etc. Então, não é só o tamanho da mutação que influencia nos sintomas – o tipo de vida que a pessoa leva também influencia (por exemplo, exposição a outros riscos, consumo de bebida alcoólica etc.). Bons hábitos e sobretudo fisioterapia neurológica podem ajudar a estabilizar qualquer tipo de ataxia espinocerebelar hereditária (SCA), retardando sua progressão.

4. Pergunta sobre herdar duas ataxias diferentes

Alguém perguntou o quão comum (ou o quão raro é) alguém herdar mutações que causem ataxia em genes diferentes, ou seja, herdar duas ou mais ataxias diferentes dos pais. O exemplo dado no caso foi a filha da pessoa que fez a pergunta, que fez testes genéticos que deram positivo para a ataxia SCA8, mas também apresentou mutações em outros genes que acusaram repetições quase no limite da faixa que podem causar outros tipos de ataxias, como a SCA1. A Dra. Perlman informou que de fato existem algumas famílias onde circulam mais de um gene que pode causar ataxia, de modo que os filhos podem herdar duas ataxias diferentes, ou herdar apenas um tipo, ou não herdar nenhum dos tipos. A médica também relatou que há algumas pesquisas investigando o número total de repetições que a pessoa tem. Se todos os genes têm a mesma quantidade de repetições, e este valor está na faixa normal, então a pessoa não vai desenvolver a ataxia. Porém, se ela tem um gene mutante, mas tem outros genes (para outras ataxias) com outras quantidades de repetições, talvez isso possa contribuir para os sintomas da doença. Esta é uma área em que as pesquisas ainda estão em andamento.

5. Pergunta sobre o medicamento Riluzole

Alguém perguntou se o medicamento Riluzole pode atrasar o progresso da ataxia SCA6. A Dra. Perlman respondeu que nos estudos já feitos na Europa para diferentes tipos de ataxia (dominantes, recessivas e mesmo ataxias não genéticas) verificou-se em um dos estudos que o Riluzole poderia melhorar sintomas da ataxia, e em um segundo estudo foi reportado que talvez o Riluzole poderia retardar a progressão da ataxia. Isso para as ataxias em geral, sem divisão entre ataxias genéticas e não genéticas. No momento, está em estudo o medicamento Troriluzole, resultado da pesquisa da Biohaven. O Troriluzole se converte em Riluzole no organismo do paciente (ou seja, o Riluzole é o princípio ativo). Em dois estudos da Biohaven (que está aguardando uma revisão que a FDA ainda não fez), o Troriluzole pareceu mostrar alguma redução na progressão da ataxia e alguns benefícios com os sintomas, mas não particularmente para a ataxia SCA6. No primeiro estudo os benefícios foram para as ataxias SCA1 e SCA2, e no segundo estudo os benefícios foram para a ataxia SCA3. A Dra. Perlman acha que um dos motivos que pode ter dificultado neste estudo a medição da redução da progressão para a SCA6 é que neste tipo de ataxia a progressão já é normalmente bastante lenta (na metade da velocidade das outras ataxias). Além disso, no caso da SCA6 os sintomas também decorrem (diferentemente de outras ataxias) de disfunções nos canais de cálcio que controlam a atividade elétrica das células nervosas, e isso não seria resolvido pela redução do glutamato. Deste modo, a eficácia do Riluzole para a SCA6 talvez seja menor do que nos outros tipos de ataxias.

Nota MG:

O glutamato é neurotransmissor excitatório mais abundante no cérebro, e é fundamental para o funcionamento normal dos neurônios, atuando não só na comunicação rápida entre as células, mas também na liberação de fatores de crescimento como o BDNF e na modulação da plasticidade sináptica. Porém, é importante que os níveis deste neurotransmissor sejam regulados de forma adequada para o “excesso de glutamato” que pode gerar um nível excitatório muito elevado no cérebro. Este excesso de glutamato pode ter efeitos neurotóxicos, estando relacionado com várias doenças neurológicas como as Ataxias, a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), doenças neuro cognitivas como a doença de Alzheimer, e doenças neuropsiquiátricas como o transtorno de humor e de ansiedade. De fato, alguns estudos mostraram que o nível de glutamato é anormalmente elevado no cérebro de pacientes com diferentes tipos de ataxias (há por exemplo excesso de excitação nas células de Purkinje, que são importantes neurônios do cerebelo para a coordenação dos movimentos).

O Riluzole é uma pequena molécula que age como redutor de glutamato, e assim tem o potencial de eliminar o excesso de excitação (comunicação) entre os neurônios. O Riluzole já é aprovado pela FDA para a ELA (Esclerose Lateral Amiotrófica). A Biohaven está investigando se a mesma molécula pode ajudar também nas ataxias espinocerebelares, que também seriam doenças relacionadas com o “excesso de glutamato”. Para melhorar a absorção do Riluzole pelo sistema gastrointestinal, o medicamento é entregue na forma de Troriluzole. Espera-se que o Riluzole possa ajudar na melhoria da coordenação dos movimentos de pacientes com ataxia através da regulação dos níveis de glutamato no paciente. Os estudos da Biohaven incluíram as ataxias SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8 e SCA10, e a droga tem potencial para ajudar em outros tipos de ataxia também, inclusive ataxias esporádicas e outros tipos de ataxias cerebelares.

Para informações sobre o estudo BHV-4157 (Troriluzole) da Biohaven ver <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03408080>

Estranhamente, a Biohaven não faz mais menção para as ataxias no seu próprio pipeline para o Troriluzole, que menciona apenas o Transtorno Obsessivo Compulsivo (Obsessive-compulsive disorder - OCD) como indicação para o medicamento Troriluzole (Glutamate Platform).

Ver <https://www.biohaven.com/pipeline/>

6. Pergunta sobre terapia de Ozônio (Oxigênio Hiperbárico)

Alguém perguntou sobre o benefício de terapias com oxigênio hiperbárico para ataxias (qual dosagem seria efetiva). A Dra. Perlman respondeu que o oxigênio hiperbárico é um tratamento aceitável para várias doenças diferentes, tais como para eliminar bolhas de nitrogênio no sangue de mergulhadores. Para a cicatrização de feridas uma concentração mais elevada de oxigênio também pode ajudar, bem como para combater certas infecções bacterianas, através da melhoria da circulação e oxigênio no sangue.

Porém, não é claro (ainda não está comprovado cientificamente) que o oxigênio hiperbárico traz benefícios para as ataxias. A Dra. Perlman alegou que não tinha conhecimento de artigos científicos que contenham evidências fortes o suficiente a favor deste tipo de terapia para o tratamento de ataxias. Ela, entretanto, relatou que iria investigar melhor o assunto.

7. Pergunta sobre dor ou desconforto constante na Ataxia de Friedreich

Um paciente com Ataxia de Friedreich relatou que já tem sintomas de ataxia por oito anos e sente muitas dores, e por conta disso toma 600 mg de Gabapentin diariamente (a Gabapentina é usada para dores neuropáticas ou dores nos nervos) e 30 mg diárias de Baclofeno (para dores causadas por espasmos musculares ou espasticidade). Além disso toma Pramiprexol (para síndrome das pernas inquietas, que compromete a qualidade do sono) e 15 mg de Meloxicam (um anti-inflamatório não esteroide para tratamento de artrite reumatoide e osteoartrites dolorosas (artroses, doenças degenerativas das articulações)). O paciente relatou que apesar deste coquetel diário ainda tem um desconforto permanente.

A Dra. Perlman relatou que no passado já trabalho bastante com clínica para dor, e está familiarizada com os complexos mecanismos de mediação de dores. Na Ataxia de Friedreich em particular a dor neuromuscular e a síndrome das pernas inquietas são bastante comuns. A médica explicou que se o desconforto permanente do paciente estiver relacionado com a síndrome das pernas inquietas, talvez a dosagem de Pramiprexol possa ser elevada. O Meloxicam não é voltado para dores neuropáticas, portanto aumentar a dosagem não deve ajudar se forem dores neuropáticas, mas o Gabapentin talvez possa ter sua dosagem aumentada, e o Baclofeno também. Há também outras estratégias que não envolvem medicamentos. Uma é a fisioterapia, que tem técnicas de alívio de dor (TENS, ultrassom, massagens etc.). A hipnose médica é outra estratégia não medicamentosa que tem sido utilizada para o manejo de dores crônicas com diferentes causas, e segundo a Dra. Perlman esta técnica funciona, pois altera a forma como o cérebro percebe a dor. A hipnose médica e técnicas de biofeedback podem afetar áreas do cérebro que liberam endorfina, de modo que os sinais da dor podem ainda estar presentes, mas a percepção destes sinais pelo cérebro (que produz a sensação da dor) pode ser alterada. É como funcionam os narcóticos, só que neste caso é estimulada a liberação de endorfina gerada pelo próprio organismo do paciente. A dor crônica atrapalha bastante a qualidade de vida e a Dra. Perlman sugere que qualquer paciente com esta condição procure todas as formas possíveis de tratamento, via medicamentos (alterações de dosagens) ou outros meios.

8. Pergunta sobre SCA13

Alguém reportou que tem um filho de 9 anos com SCA13, que é uma ataxia bastante rara. A criança tem problemas de concentração e fadiga, por exemplo, depois de ficar 4 horas no colégio está bastante cansada e não consegue manter o foco depois disso. Os pais precisam repetir para ele várias vezes para que ele faça as atividades do dia a dia, por exemplo, lembrá-lo constantemente de lavar as mãos etc. O pai pergunta se há alguma terapia ou algum tipo de suplemento que possa ajudar.

A Dra. Perlman informou que para a fadiga (que é sintoma comum de todas as ataxias) pode piorar a concentração mental, e assim prejudicar atividades do dia a dia. Há algumas abordagens para lidar com a fadiga. Uma é um programa diário de exercícios físicos (que não seja exaustivo). Isso pode ajudar o organismo a se fortalecer e criar reservas de energia e reduzir a sensação de fadiga. Outra coisa que pode ajudar são suplementos antioxidantes, como a coenzima Coq10 por exemplo. Finalmente, há alguns agentes contra a fadiga que em adultos funcionam como estimulantes, mas quando usados em crianças podem ter efeito calmante e aumentar a concentração, sendo usados por exemplo em crianças com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade ou TDAH. A Dra. Perlman recomendou conversar com o pediatra da criança para avaliar a possibilidade de usar este tipo de medicamento pelo menos para fazer um teste de curto prazo. A médica também recomendou investigar a qualidade do sono da criança (se não dorme bem de noite, terá fadiga de dia, e por conta disso, problemas de concentração na escola e fora dela). Também é bom verificar se não há sinais de depressão.

9. Pergunta sobre a liberação do OMAVELOXONE para crianças

Alguém perguntou se havia alguma atualização da liberação do medicamento Omaveloxone (nome comercial – Skyclarys) para crianças. Este medicamento foi liberado pela FDA em fevereiro de 2023 para tratamento da Ataxia de Friedreich (FA), mas apenas para maiores de 16 anos. A Dra. Perlman relatou que há estudos planejados para avaliar eficácia e segurança do Skyclarys em crianças (para estabelecer parâmetros de dosagem adequada, efeitos colaterais de longo prazo etc.), e que estes planos foram um pouco atrasados pelo fato da Reata (que criou o Skyclarys) ter sido comprada pela Biogen, mas devem ser iniciados em 2024.

Também perguntaram se havia algum avanço no tratamento da cardiomiopatia (sintoma comum na FA) em crianças. A Dra. Perlman mencionou que o Hospital Infantil da Filadélfia nos Estados Unidos tem sido pioneiro nestes estudos nos últimos anos, e há estudos de história natural que forneceram dados importantes sobre cardiomiopatias crianças com FA. Estes dados serão importantes pois todos os tratamentos atuais para cardiomiopatias (que é uma doença grave e que pode ser fatal) devem ser iniciados o mais cedo possível na vida do paciente (para gerar benefícios de longo prazo). No momento ainda não há meios de prever exatamente quais dos jovens pacientes com FA têm maior risco de desenvolver cardiomiopatias. Há estudos em andamento que podem ser acompanhados no website da FARA.

Nota MG: Website da FARA

<https://www.curefa.org/index.php>

10. Pergunta sobre convulsões

Alguém perguntou se mais alguém estava experimentando convulsões breves de 10 até 15 segundos. Pela pergunta feita, a Dra. Perlman ficou em dúvida se eram realmente convulsões, ou se seriam episódios de ataxia. Se forem realmente convulsões (como na epilepsia), há pouca documentação associando estes sintomas com ataxias genéticas, mas estes sintomas podem ser diagnosticados e tratados. Por outro lado, nas ataxias episódicas também podem ocorrer breves episódios produzindo sintomas que podem ser confundidos com convulsões, onde a pessoa está bem e de repente fica sem equilíbrio e coordenação, com dificuldades para se levantar por exemplo, ou experimenta episódios de tontura e vertigem. Neste caso seria melhor se informar nos grupos de suporte especializados para ataxias episódicas e consultar o médico pois há alguns medicamentos que podem ajudar (por exemplo, Dalfampridina).

11. Pergunta sobre atualizações em tratamentos para a SCA2

Alguém perguntou se há novidades ou atualizações nos tratamentos para a ataxia SCA2. A Dra. Perlman respondeu que há uma ou duas farmacêuticas que estão no momento fazendo estudos pré-clínicos (ainda em laboratório, sem envolver pacientes humanos) para o desenvolvimento de medicamentos específicos para a SCA2, e que ainda não constam no Pipeline da NAF para a SCA2, mas podem ser incluídos no futuro. A Dra. Perlman acredita que em 2024 talvez seja iniciado algum estudo de Fase 1 (segurança em humanos) para a SCA2.

Nota MG: Ver Pipeline da NAF para a SCA2 em

<https://www.ataxia.org/pipeline/sca2/>

12. Pergunta sobre ataxia de Friedreich

Alguém perguntou quais síndromes estariam relacionados com a ataxia de Friedreich (FA). A Dra. Perlman explicou a FA é uma doença multissistêmica (não apenas neurológica).

Na parte neurológica, a FA pode envolver o sistema nervoso, os longos nervos da coluna vertebral (que controlam a coordenação, tônus muscular, reflexos, sensações nas pernas e mãos), pode haver impactos na fala (sintomas de disartria) e deglutição (disfagia) e em alguns pacientes pode haver alterações visuais e na audição.

Além disso, podem ocorrer síndromes ortopédicas que são diretamente relacionadas com os problemas neurológicos, como a escoliose, *pes cavus*, dedos em martelo etc. Há também outros sistemas afetados que produzem sintomas como os problemas cardíacos (cardiomiopatias, arritmias), há também o risco de diabetes (por conta do envolvimento do pâncreas), talvez exista um maior risco associado com doenças intestinais inflamatórias (estudos de história natural revelaram dados neste sentido), além de outros sintomas do sistema gastrointestinal tais como constipação, gastroparesia (onde o estômago não se esvazia completamente), podem ocorrer problemas com os músculos da bexiga (incontinência) etc. Assim, há uma grande variedade de sintomas que podem decorrer da ataxia de Friedreich.

13. Pergunta sobre como tratar tremores

Alguém perguntou sobre quais seriam os melhores medicamento para tremores. A Dra. Perlman informou que há medicamentos padrão para este problema que já têm sido utilizados por muitos anos. O mais comum deles é o Propanolol, um betabloqueador que é utilizado para hipertensão e arritmias cardíacas, e que pode ajudar na ocorrência de tremores de intenção que tenham origem em problemas no cerebelo (causados por ataxias por exemplo).

Se o Propanolol não funcionar pode-se tentar o medicamento Primidona, um anticonvulsante da classe dos feno-barbitúricos que parece ter bons resultados para tratar tremores essenciais (em doses mais elevadas é utilizado para epilepsia). Estes (Propanolol e Primidona) seriam os medicamentos de primeira linha para os tremores. Há também outros medicamentos de segunda e terceira linha para tremores.

A Dra. Perlman informa que dependendo do tipo de tremor, de onde o tremor ocorre e da sua severidade diferentes abordagens podem ser mais indicadas. Por exemplo, alguns tipos *específicos* de tremores respondem a um medicamento que é utilizado para a doença de Parkinson. Estes tremores podem ocorrer em repouso (sem que a pessoa esteja fazendo nada), e são relacionados com problemas em uma área do cérebro que é distante do cerebelo.

O cerebelo por sua vez está diretamente associado aos **tremores de intenção** que se manifestam quando a pessoa tenta executar alguma ação intencional, como esticar o braço para pegar um copo. Para o caso destes tremores de intenção mioclônicos de causa cerebelar há outros tipos de drogas da família do Valium que talvez possam ajudar como por exemplo o Clonazepam (vendido sob a marca Rivotril), mas é preciso atenção aos efeitos colaterais.

Além de medicamentos, os fisioterapeutas ocupacionais podem ensinar alguns protocolos que podem ajudar no dia a dia. Por exemplo, o uso de copos, talheres e outros utensílios mais pesados pode ajudar a reduzir a interferência dos tremores. *Há utensílios de cozinha especiais para pacientes com tremores*, que funcionam melhor e se mantêm nivelados mesmo que a mão esteja tremendo um pouco. Em alguns pacientes, o uso de pesinhos nos pulsos (como os pesos utilizados em academias, mas obviamente ajustados para o paciente) pode ajudar a suprimir tremores. A Dra. Perlman recomenda que os pacientes de ataxia que experimentam tremores procurem se informar sobre estas intervenções de TO (Terapia Ocupacional), além de discutir com o médico sobre medicamentos adequados para o seu caso.

Na medicina, a técnica de Estimulação Cerebral Profunda (Deep Brain Stimulation - DBS) também pode ajudar com os tremores involuntários. A DBS é uma **técnica neurocirúrgica** que envolve a implantação de eletrodos em áreas específicas do cérebro. Esses eletrodos são conectados a um dispositivo de estimulação, que gera impulsos elétricos que modulam a atividade neural nas áreas cerebrais-alvo. A DBS é utilizada como uma opção de tratamento para certas condições neurológicas que envolvem disfunções no controle do movimento como a doença de Parkinson, os tremores essenciais e a distonia (contrações musculares involuntárias que causam movimentos repetitivos e posturas anormais). Porém, a Dra. Perlman alerta que a DBS é uma estratégia complexa e invasiva, e que é sempre melhor procurar opções não invasivas primeiro.

Nota MG. O Propanolol é um bloqueador-beta adrenérgico, um tipo de medicamento que age bloqueando os receptores beta-adrenérgicos no corpo. Estes receptores são encontrados principalmente no coração e nos vasos sanguíneos. A principal função dos receptores beta-adrenérgicos é receber sinais do hormônio adrenalina e noradrenalina, que são liberados em situações de estresse ou excitação. Quando esses hormônios se ligam aos receptores beta, eles estimulam a resposta do sistema nervoso simpático, aumentando a frequência cardíaca, a força das contrações cardíacas e a dilatação dos brônquios. Ao bloquear esses receptores, o Propanolol **reduz a resposta do corpo a esses hormônios**, resultando em efeitos como a diminuição da frequência cardíaca, a redução da pressão arterial e a diminuição da demanda de oxigênio pelo coração. Por esse motivo, o propranolol é frequentemente prescrito para tratar

condições como hipertensão, angina (dor no peito devido à falta de oxigênio no coração) e arritmias cardíacas. Além disso, o Propranolol também é utilizado para **controlar sintomas de ansiedade, tremores essenciais, enxaquecas** e certas condições relacionadas ao sistema nervoso. É importante notar que o uso de bloqueadores beta-adrenérgicos deve ser feito sob orientação médica, pois esses medicamentos podem ter efeitos colaterais e interações com outros medicamentos. O tratamento deve ser personalizado de acordo com as necessidades individuais de cada paciente.

14. Pergunta sobre medicamento para tonturas

Alguém perguntou se há alguma novidade nos medicamentos para tonturas. A Dra. Perlman respondeu que a lista de medicamentos para tonturas e vertigens que pode ser visualizada no site da NAF tem diversas opções, como Acetazolamide (Diamox), 4-aminopyridine, Baclofen, Clonazepam, Flunarizine, Gabapentin (Neurontin), Meclizine, Memantine, Ondansetron (Zofran) e Scopolamine. Porém, a médica relatou que tem pacientes que já tentaram TODOS estes medicamentos e nenhum funcionou.

Para tonturas especificamente (tontura é diferente de vertigem – ver nota abaixo) pode-se tentar inicialmente os medicamentos para enjoo, que atuam no ouvido interno (reduzindo os estímulos que são transmitidos para os centros de equilíbrio), o que por sua vez pode reduzir a sensação de tontura. Observar que estes medicamentos podem deixar o paciente sonolento, o que não é muito bom para quem tem ataxia.

A Dra. Perlman relatou que algumas drogas contra convulsões (como a Gabapentina por exemplo, que pode ser utilizada para dores neuropáticas) podem ajudar na tontura, em doses pequenas. O Dalfampridine também pode atuar nas áreas do sistema nervoso relacionadas com a tontura e trazer benefícios (remédio prescrito para ataxias episódicas). O assunto é complexo e precisa ser discutido com o médico. Por exemplo, o paciente pode levar a lista de medicamentos da NAF para tontura para discutir com o médico um por um, até encontrar um na dosagem adequada que possa ajudar.

Nota MG: Lista de medicamentos da NAF

https://www.ataxia.org/wp-content/uploads/2017/07/Medications_for_ataxia_symptoms.pdf

Sobre a diferença entre tontura e vertigem, ambos são sintomas relacionados, mas se referem a sensações diferentes e podem ter causas distintas.

- A **tontura** é um termo geral que descreve uma gama de sensações, como sensação de cabeça leve, instabilidade ou uma percepção de desequilíbrio. Pode ser causada por diversos fatores, incluindo desidratação, baixo nível de açúcar no sangue, efeitos colaterais de medicamentos, ansiedade ou problemas no ouvido interno.
- A **vertigem** é um tipo específico de tontura caracterizado por uma sensação de rotação ou movimento, como se a pessoa ou o ambiente ao seu redor estivesse girando, mesmo que não estejam. É frequentemente associada a problemas no ouvido interno, como Vertigem Posicional Paroxística Benigna (VPPB), neurite vestibular ou doença de Menière, mas também pode resultar de problemas neurológicos no sistema nervoso central.

Se você estiver experimentando tontura ou vertigem persistente ou grave, é importante consultar um profissional de saúde para determinar a causa subjacente e o tratamento adequado.

15. Pergunta sobre a SCA43

Alguém perguntou se a Dra. Perlman já tinha ouvido falar da ataxia SCA43. A médica respondeu que a lista de ataxias espinocerebelares com genes já mapeados já está na SCA50, de modo que a SCA43 não é a mais recente a ser identificada. O diagnóstico da SCA43 pode ser feito por teste genético que indique mutações no gene associado com esta ataxia (a Dra. Perlman não lembrou de cabeça qual era o gene).

Ainda sobre testes genéticos, a Dra. Perlman explicou que em certos casos o teste indica uma mutação grande, em uma faixa já considerada patológica que vai produzir com certeza sintomas da doença mais cedo ou mais tarde no indivíduo. Porém, em outros casos o teste genético pode revelar uma mutação pequena, que ainda não foi correlacionada com sintomas de ataxias (mutações em faixas intermediárias entre a normalidade e a patologia que não causam sintomas da doença).

Nota MG: A ataxia espinocerebelar tipo 43 ou SCA43 está associada com mutações no gene MME localizado no cromossoma 3. Ver

<https://www.omim.org/entry/617018?search=sca43&highlight=sca43>

16. Pergunta sobre ocorrência de hipotensão ortostática e bexiga hiperativa na SCA6

Alguém perguntou se é comum a ocorrência de hipotensão ortostática e bexiga hiperativa na ataxia SCA3. A hipotensão ortostática é a queda na pressão arterial quando a pessoa se levanta a partir da posição deitada ou sentada.

A Dra. Perlman explicou que ambos os sintomas estão relacionados ao sistema nervoso autônomo, uma parte do sistema nervoso central (relacionada ao hipotálamo) que controla funções necessárias para a vida que ocorrem de forma autônoma (sem que a gente precise pensar nelas de modo consciente), como a respiração, a circulação do sangue, o ritmo cardíaco, a digestão, controle da bexiga e dos intestinos e a termorregulação (controle da temperatura corporal em relação ao meio ambiente externo). A médica relatou que já teve um ou dois pacientes com SCA6 com pressão arterial instável, e uma quantidade maior de pacientes com SCA6 com bexiga hiperativa (condição que pode se manifestar como incontinência urinária). A bexiga hiperativa provavelmente resulta da má coordenação (pelo sistema nervoso central) de alguns músculos voluntários envolvidos no controle da bexiga.

Embora não sejam comuns na ataxia SCA6, mudanças autonômicas (relacionadas com funções do sistema nervoso autônomo) podem ocorrer nesta e em outros tipos de ataxias (como a SCA3 por exemplo). A SCA6 tende a se manifestar em pacientes mais velhos, acima dos 50 anos de idade, onde algumas destas funções autonômicas podem se manifestar naturalmente com o processo de envelhecimento.

17. Pergunta sobre a relação entre ataxia e sono

Alguém disse que estava interessado em pesquisar sobre a relação entre ataxia e qualidade do sono. A Dra. Perlman explicou que há muitas pesquisas nesta área e recomendou o uso do Google para pesquisar as palavras “ataxia” e “sono” (sleep em inglês) e o Google Search mostrará os resultados destacando não apenas páginas comerciais tentando vender medicamentos, mas também conteúdos sérios de pesquisas neste assunto, sobretudo artigos da Biblioteca Nacional de Medicina (NLM) como os artigos da PubMed por exemplo (literatura biomédica). Alguns artigos do PubMed podem ser acessados publicamente, outros são restritos para médicos e instituições associadas.

Nota MG: Site da NLM

<https://www.nlm.nih.gov/>

18. Pergunta sobre recuperação de danos no cerebelo

Alguém perguntou se o cerebelo, uma vez danificado (por exemplo, por um AVC – acidente vascular cerebral), pode se recuperar (regenerar) de alguma forma. A Dra. Susan Perlman (especialista em ataxias) explicou que nervos (neurônios) já perdidos não se regeneram mais (não crescem novamente), pelo menos com a tecnologia atual da medicina. Porém, estão em andamento diversas pesquisas com células tronco (*stem cells*) e fatores de crescimento de nervos (NGF) em busca de meios para recuperar caminhos neurais já danificados, seja no cerebelo ou na medula espinhal. Alguns medicamentos e tratamentos estão sendo estudados neste sentido.

Entretanto, a Dra. Perlman pontuou que mesmo quando já ocorreu uma pequena atrofia cerebelar (por conta de ataxia) ou um dano não muito grave ao cerebelo, existem algumas reservas naturais ou caminhos alternativos que podem ser utilizados para “reconectar” circuitos neurais que foram interrompidos. Por exemplo, quando uma pessoa tem um derrame cerebral, no início poderá ficar com um lado do corpo paralisado (por exemplo), mas com um trabalho contínuo e agressivo de fisioterapia provavelmente conseguirá recuperar boa parte da mobilidade e funções motoras através da criação de novas conexões neurais a partir de áreas do sistema nervoso que estavam saudáveis (não foram afetadas pelo AVC).

O mesmo processo se aplica ao cerebelo. Se um paciente com ataxia que já tem perda neuronal (uma atrofia cerebelar que não seja ainda muito grave) se compromete com um programa agressivo de fisioterapia neurológica complementado por exercícios que deve fazer em casa com disciplina e força de vontade, é possível em muitos casos que ele consiga criar reservas e caminhos neurais e assim melhorar pelo menos parte de suas funções motoras, o que contribui para a melhoria de sua qualidade de vida.

19. Pergunta sobre tratamento de espasticidade

Alguém perguntou qual solução a Dra. Perlman recomenda para espasticidade. O paciente relatou que no momento estava tomando Baclofeno, mas que se fosse possível gostaria de reduzir a necessidade de tomar medicamentos. A Dra. Perlman respondeu que o Baclofeno é o remédio (relaxante muscular) mais antigo em uso para a espasticidade, o Dalfampridine também é usado (bloqueador de canal de potássio), bem como Dantrolele (relaxante muscular), Tanzanidina (redução do tônus muscular).

Além disso, existem estratégias para redução da espasticidade que não envolvem medicamentos. A médica mencionou que a fisioterapia “provavelmente tem estratégias” direcionadas especificamente para esta finalidade como alongamentos e estimulação muscular, e que o alongamento é provavelmente bastante eficaz no sentido de reduzir os sinais nervosos que causam a espasticidade. A Dra. Perlman acredita que um bom programa de alongamentos (orientado por um fisioterapeuta neurofuncional) pode ajudar a reduzir a dependência de medicamentos para o manejo da espasticidade.

Outra coisa que talvez possa ajudar é a estimulação elétrica transcutânea (TENS), mas a Dra. Perlman relatou que não tinha certeza se TENS pode ajudar especificamente na redução de espasticidade. Também é possível avaliar com o médico se injeções de Botox nos músculos espásticos poderiam ajudar no relaxamento muscular (mas há o risco de tornar os músculos mais fracos). Também já foram utilizados estimuladores posicionados na espinha, bem como bombas para liberação automática de pequenas doses de Baclofeno diretamente na coluna espinal.

Todas estas são estratégias para lidar com a espasticidade, mas o método menos invasivo é a fisioterapia, sobretudo para os pacientes que não querem tomar medicamentos, que também podem considerar a aplicação de um pouquinho de Botox.

Nota MG. A espasticidade e a rigidez muscular são ambos sintomas associados a distúrbios neurológicos, como a ataxia, mas têm características distintas em termos técnicos.

Espasticidade: A espasticidade é caracterizada por um aumento anormal do tônus muscular, que resulta em resistência ao movimento passivo dos músculos. Esse aumento do tônus é reflexo e é causado por uma hiperexcitabilidade *do reflexo de estiramento (alongamento)*. No contexto de uma lesão neurológica, como na ataxia, as vias neurais que controlam os reflexos de estiramento podem ser afetadas. Isso leva a uma resposta exagerada aos estímulos de estiramento, causando rigidez e resistência ao movimento. A espasticidade muitas vezes resulta de *lesões nos tratos piramidais* do sistema nervoso central.

Rigidez Muscular: A rigidez muscular, por outro lado, refere-se a uma resistência uniforme ao movimento em ambas as direções, *tanto no sentido da contração quanto no sentido do alongamento do músculo*. A rigidez pode ser causada por um aumento generalizado da atividade muscular ou por uma dificuldade no relaxamento muscular adequado. Na ataxia e em outros distúrbios neurológicos, a rigidez muscular pode ser resultado de uma combinação de fatores, incluindo desequilíbrios na atividade dos músculos agonistas e antagonistas, alterações nos reflexos de estiramento e possíveis lesões nos núcleos do tronco cerebral que controlam a atividade muscular. Pode ter relação com *lesões nos núcleos do tronco cerebral*.

Ambos os sintomas podem coexistir em algumas condições neurológicas e podem variar em intensidade e localização dependendo da natureza e da extensão da lesão no sistema nervoso central. O diagnóstico preciso e o tratamento eficaz geralmente requerem uma avaliação detalhada por profissionais de saúde especializados. A distinção entre espasticidade e rigidez é importante pois as abordagens de tratamento (medicamentos, fisioterapia etc.) podem ser diferentes em cada caso. Por exemplo, a fisioterapia para espasticidade visa melhorar a *amplitude* de movimento, com alongamentos, trabalhos nas articulações para reduzir a resistência ao movimento e exercícios de fortalecimento seletivo. A Yoga também pode ajudar (alongamentos). Já no caso da rigidez a fisioterapia busca a melhoria da mobilidade e *redução*

da resistência uniforme ao movimento. É essencial que a fisioterapia seja adaptada às necessidades específicas de cada paciente.

20. Pergunta sobre a morte durante o sono por causa de ataxia

Alguém perguntou sobre qual seria a causa a morte de pacientes com ataxia durante o sono (mãe de um paciente que faleceu dormindo aos 33 anos de idade em 2001). A Dra. Perlman comentou que não sabia exatamente a causa da morte deste paciente específico, mas que iria consultar os registros médicos para obter mais informações. A médica comentou que falecer durante o sono (em pacientes com ataxia) está geralmente relacionado com algum tipo de apneia central do sono (alterações da estimulação respiratória ou diminuição da capacidade de respirar). Resumidamente, o tronco cerebral (*Brain stem*) - a parte do cérebro que controla a respiração que deveria funcionar normalmente enquanto o paciente está dormindo - para de funcionar de forma adequada por conta de danos ao tronco cerebral causados pela progressão já avançada da ataxia. Outra complicação que pode surgir em alguns tipos de ataxia são as mudanças no ritmo cardíaco, onde os pacientes podem desenvolver arritmias durante o sono que podem fazer o coração parar. A Dra. Perlman relatou que já viu isso acontecer com alguns pacientes com diferentes tipos de ataxias.

21. Pergunta sobre portadores assintomáticos de ataxia

Alguém perguntou se um portador assintomático de ataxia (tem a mutação, mas não tem sintomas) pode ter *alguns* sintomas, por exemplo, ter dificuldades para esquiar, mas ser capaz de andar de bicicleta. A Dra. Perlman explicou que no caso de desordens com transmissão autossômica recessiva como a ataxia de Friedreich os portadores tipicamente *não desenvolvem sintomas* pois carregam apenas uma cópia do gene com mutação, e para as doenças recessivas é necessário herdar *duas* cópias do gene (alelos) com mutação (uma do pai, outra da mãe) para que os sintomas se manifestem.

Nota MG.

No caso de ataxias e outras doenças com transmissão autossômica dominante, basta que a pessoa herde uma única cópia do gene mutante (do pai OU da mãe) para que possa desenvolver sintomas da doença. Porém, se a pessoa vai ou não se tornar sintomática vai depender do gene afetado e do tamanho da mutação (a *penetrância* da doença). Um exame genético pode revelar por exemplo que a pessoa herdou uma mutação na faixa considerada patológica, e neste caso ela vai desenvolver com certeza sintomas da doença em algum momento da vida. Porém, a pessoa também pode herdar uma mutação menor, em uma faixa intermediária (penetrância incompleta), e neste caso poderá não desenvolver sintomas (será um portador assintomático da mutação), ou apresentar sintomas muito leves. Assim, ter a mutação genética não é exatamente a mesma coisa que desenvolver a doença. Vale ressaltar que portadores assintomáticos de mutações genéticas que podem causar ataxia podem transmitir os genes mutantes para seus filhos, e nesta transmissão a mutação pode aumentar de tamanho, e os filhos desenvolver a doença mesmo que o pai (ou mãe) que transmitiu a mutação tenha permanecido assintomático.

22. Pergunta sobre tratamento com IVIG

Alguém relatou que estava recebendo tratamento IVIG (infusão intravenosa de Imunoglobulina) a cada três meses. Este tratamento pode ser utilizado em algumas ataxias imunomediadas (mesmo ainda não identificadas), onde há algum anticorpo “problemático” que desencadeia uma resposta imunológica que produz os sintomas da ataxia. O paciente relatou que mesmo com o tratamento IVIG ainda está com problemas de equilíbrio e perguntou se infusões mais frequentes seriam úteis. A Dra. Perlman explicou que tipicamente o tratamento IVIG não é

ministrado com frequência maior do que três ou quatro semanas, mas que ela tinha um paciente que estava recebendo as infusões a cada duas semanas e que estava funcionando bem para ele. A Dra. Perlman disse que a questão é se imediatamente após um tratamento se a pessoa percebe alguma melhora nos sintomas de ataxia que dure pelo menos uma semana por exemplo, ou se não nota nenhuma diferença. Se a pessoa percebe uma melhora que dura uma semana e depois começa a declinar, isso pode indicar que talvez infusões mais frequentes (a cada duas ou três semanas) possam beneficiar o paciente, ou talvez algum outro tipo de abordagem disponível para tratamento de doenças autoimunes. Por outro lado, se o paciente não percebe nenhuma melhora no equilíbrio após as sessões de IVIG, aumentar a frequência das infusões talvez não traga benefício algum e não esteja sendo eficaz no caso específico daquele paciente.

23. Pergunta sobre a ataxia SCA27B

Alguém relatou que tinha diagnóstico da ataxia SCA27B, que é um dos tipos de ataxias mais recentes cujo gene foi mapeado (no caso, o gene FGF14). No momento, infelizmente ainda não há testes genéticos para a SCA27B acessíveis comercialmente, nos Estados Unidos há um único laboratório que detecta a mutação que causa a SCA27B (o laboratório da Universidade de Chicago). Apesar das dificuldades em obtenção de um diagnóstico por teste genético, a Dra. Perlman relatou que por algum motivo os pacientes com SCA27B parecem responder bem ao medicamento Dalfampridine, que também tem ajudado pacientes com ataxias episódicas. A Dra. Perlman relatou que se há algum caso de SCA27B na família já diagnosticado outros membros da família que tenham sintomas de ataxia (mesmo sem diagnóstico fechado por teste genético) podem conversar com seus médicos para fazer um teste com o Dalfampridine para ver se melhoram. Caso estes pacientes observem benefícios, é provável que também carreguem a mutação da ataxia SCA27B.

Nota MG:

Pesquisadores descobriram que um mesmo gene (FGF14) - dependendo da mutação - pode causar dois tipos de ataxias diferentes, a SCA27A e SCA27B. Estas duas versões da SCA27 são ambas com transmissão autossômica dominante. Ou seja, se um dos pais for portador do gene mutante, há 50% de chance de um filho herdar a mutação. A SCA27A apresenta nistagmo, dificuldades de equilíbrio e coordenação, tremores, e com menor frequência pode também causar problemas cognitivos. A ataxia SCA27B foi considerada diferente pois nela os sintomas se manifestam mais tarde (idade mais avançada), e além de nistagmo e problemas de coordenação podem incluir rigidez muscular e tonturas. A idade do aparecimento dos sintomas é afetada pela quantidade de repetições GAA na sequência de íntrons do gene FGF14. Acima de 300 repetições a doença se manifesta. Este assunto está movimento os cientistas pois muitas pessoas que não tinham diagnóstico claro talvez possam ser classificadas agora como pacientes de SCA27A ou SCA27B, e há inclusive uma suspeita de que com estes novos diagnósticos a prevalência da SCA27B seja maior que a da SCA3, até agora considerada a ataxia mais comum (embora também seja rara). Isso, entretanto ainda deve demorar pois no momento ainda não há no mercado testes genéticos para estas mutações no gene FGF14 (os testes existentes são feitos no contexto de estudos clínicos e pesquisas de laboratório apenas na Universidade de Chicago nos EUA). Outra coisa interessante é que os pesquisadores descobriram que a ataxia SCA27B respondeu bem ao tratamento com Dalfampridine ou 4-AP (4-aminopyridine), um bloqueador de canais de potássio usado no tratamento de um tipo específico de nistagmo que já está disponível no mercado (*).

(*) Dalfampridine e 4-AP (4-aminopyridine) são dois nomes diferentes para o mesmo medicamento. A substância ativa em ambos é o 4-aminopiridina. A Dalfampridine é uma formulação de liberação prolongada de 4-aminopiridina. Ambos os medicamentos são usados principalmente para tratar distúrbios neuromusculares, especialmente a esclerose múltipla.

Saiba mais em

<https://www.ataxia.org/scasourceposts/to-be-or-sca27b-that-is-the-question-mystery-ataxia-cases-solved-by-advances-in-genetic-technology/>

24. Pergunta sobre ataxias não cerebelares

Alguém perguntou se existem ataxias que não são cerebelares, ou seja, cujos sintomas não decorram de danos ao cerebelo por uma causa qualquer.

A Dra. Perlman respondeu que *existem ataxias que não são cerebelares*. É possível desenvolver sintomas de ataxia por conta de problemas nos sinais (comunicação entre neurônios) que *entram* no cerebelo. O cerebelo em si pode estar perfeitamente saudável, mas os sinais de entrada que ele está *recebendo* de outras partes do corpo podem estar com problemas por conta de danos aos nervos periféricos por exemplo. Por exemplo, pode haver defeitos nas vias que trazem *informações sensoriais* para o cerebelo (captadas pelos olhos, ouvidos internos, sensores na pele para o tato, receptores musculares, receptores nas articulações etc.), o que pode causar sintomas de ataxia mesmo se o cerebelo em si estiver saudável. Por exemplo, se as informações passadas pelo ouvido interno não chegam corretamente ao cerebelo isso poderá afetar o equilíbrio da pessoa.

Por este motivo, sempre faz sentido em pacientes com sintomas de ataxia verificar se é o próprio cerebelo que está afetado (por exemplo, através de exames de ressonância magnética que possam mostrar atrofia cerebelar), ou se os sintomas podem ter outra causa que não seja o cerebelo em si, relacionada com algum dos caminhos nervosos que trazem informações de *outros sistemas* para o cerebelo processar.

27. Pergunta sobre a ataxia SCA7

Alguém perguntou sobre as pesquisas em andamento para a SCA7. A Dra. Perlman relatou que há pesquisas importantes sendo realizadas no momento para melhor compreender a SCA7 e para melhor entendimento dos sintomas oculares e outros produzidos por esta ataxia, de como a mutação genética pode influenciar no curso da doença etc. Há algumas terapias genéticas em andamento cujo progresso pode ser monitorado no Pipeline da NAF, como a terapia ASO da Ionis Pharmaceuticals e a terapia baseada em RNA de interferência (RNAi) da Universidade de Oxford.

Nota MG.

Ver Pipeline da NAF para a SCA7

<https://www.ataxia.org/pipeline/sca7/>