

## NAF Webinar - Ask the Ataxia Expert

Dra. Susan Perlman

9 de agosto 2023

<https://youtu.be/ef9DKgnYxoY?feature=shared>

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

### 1. Pergunta sobre uso da taurina em doenças neurológicas

A Dra. Perlman explicou que a taurina é produzida pelo próprio corpo humano e ajuda no bom funcionamento dos músculos, age como antioxidante, melhora a produção de energia e traz outros benefícios. Algumas pessoas com ataxias consomem suplementos de taurina, que foram aprovados pelo FDA e são considerados razoavelmente seguros, sem efeitos colaterais importantes. Porém, como ocorre com qualquer suplemento nutricional, a Dra. Perlman recomenda consumir por um período (ex. dois meses) e ver se há benefícios.

Nota MG: A taurina é um aminoácido produzido no fígado e nos rins, mas que também está presente na maioria das células e tecidos, incluindo no cérebro, retina, coração, placenta e nos músculos. A taurina desempenha um papel importante em diversos processos fisiológicos. Alguns estudos sugerem que a taurina pode trazer benefícios em doenças neurológicas e degenerativas em função de suas propriedades anti-inflamatórias. Um problema no consumo de suplementos de taurina está na absorção, dado que os produtos comerciais não atravessam a barreira hematoencefálica.

Ver <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231719301971>

### 2. Pergunta sobre 7,8-dihydroxyflavone (7,8dhf)

A Dra. Perlman informou que a 7,8dhf é um produto químico flavonoide capaz de “imitar” a neurotrofina BDNF (*Brain-derived Neurotrophic Factor*), podendo ativar mecanismos naturais que protegem os neurônios. Esta substância está sendo pesquisada para ver se traz benefícios para a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, depressão e outras. A Dra. Perlman relatou que em uma busca rápida não encontrou nenhum estudo clínico registrado no [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Algumas pessoas com ataxia estão consumindo suplementos de 7,8dhf, que aparentemente estão disponíveis na Internet, mas a Dra. Perlman não teve tempo de investigar sobre os fornecedores e a qualidade dos produtos que estão sendo oferecidos.

Nota MG: As neurotrofinas (NT) são proteínas que agem como fatores de crescimento de nervos (*growth factors*) e regulam o desenvolvimento e a manutenção dos sistemas nervosos central e periférico. Alguns exemplos de neurotrofinas incluem a BDNF (*Brain-derived Neurotrophic Factor*) e a NGF (*Nerve Growth Factor*). A BDNF é de especial interesse terapêutico pois é essencial para a manutenção de várias populações de neurônios. Pesquisadores têm buscado uma molécula que consiga reproduzir as funções biológicas da BDNF que possa trazer benefícios em doenças neurológicas. Uma molécula que parece promissora é a 7,8-dihydroxyflavone, um agente neurotrófico que consegue ultrapassar a barreira hematoencefálica.

Ver <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4702337/>

### 3. Pergunta sobre a ataxia SCA34

Alguém perguntou sobre a ataxia espinocerebelar tipo 34 (SCA34) que está associada com a diminuição na produção de ácidos graxos de cadeia longa, que são importantes para a saúde dos nervos. A Dra. Perlman informou que há pesquisas em andamento em busca de intervenções que possam ajudar.

Nota MG: Os ácidos graxos desempenham papéis essenciais na manutenção da regina e de funções cerebrais, na neuroproteção, na permeabilidade da pele, na função do esperma e outros processos celulares importantes. Mutações no gene *ELOVL4* (*ELongation of Very Long chain fatty acids-4*) que sintetiza a proteína ELOVL4 pode afetar a biossíntese destes ácidos graxos, causando diversas doenças e desordens graves incluindo cegueira, atrofia cerebelar e ataxia, desordens de pele, convulsões na infância, retardo mental e morte. Algumas mutações no gene ELOVL4 (com transmissão autossômica dominante) podem causar a ataxia espinocerebelar tipo 34 (SCA34), além de outras condições como *Retinitis Pigmentosa* e desordens relacionadas com lesões de pele. Ver <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8042400/>

### 4. Pergunta sobre possibilidade transmissão de ataxias diferentes

Alguém perguntou se era possível que uma pessoa que tem um tipo de ataxia (ex. SCA1) transmitir um outro tipo para seus filhos (ex. SCA3). A Dra. Perlman informou que há algumas famílias onde há mais de um tipo de mutação genética circulando, ou seja, as pessoas da família podem ser afetadas por mais de um tipo de ataxia. Porém, isso é bastante raro. No caso geral, se há apenas um tipo de gene com mutação sendo transmitido na família, então não é possível que os filhos herdem uma ataxia diferente da que foi transmitida. Trata-se de uma doença hereditária, portanto os pais só podem passar a mutação genética que eles tiverem, e não alguma outra diferente. Assim, se um dos pais têm SCA2 por exemplo, esta é a ataxia que poderá ser transmitida para os filhos.

### 5. Pergunta sobre o medicamento Citalopram

Alguém perguntou sobre o Citalopram, um antidepressivo que está listada no pipeline da NAF como uma das medicações em estudo visando a aprovação da FDA para a ataxia espinocerebelar tipo 3 (SCA3). O Citalopram é vendido com o nome comercial Celexa. A pergunta é se consumir o Celexa como medicamento *off-label* (ainda sem aprovação) traria algum benefício para pacientes com a SCA3. A Dra. Perlman respondeu que sim, faz sentido tentar. Há medicamentos que ainda não foram aprovados para ataxias, mas já foram aprovados pela FDA para outras condições (Parkinson, Esclerose Múltipla etc.) e que como os efeitos colaterais já são bem conhecidos em certos casos é seguro experimentar para ver se trazem benefícios também para a SCA3 e outras ataxias, e que esta questão deve ser discutida com o médico.

Nota MG: O Citalopram ainda na fase pré-clínica (laboratório) no longo e rigoroso processo de aprovação pela FDA, e os estudos são conduzidos pela Universidade do Minho (Portugal). O medicamento mostrou bons resultados na redução dos agregados tóxicos de ataxina-3 no cérebro de ratinhos (mouse models). Os estudos precisam evoluir para incluir ensaios clínicos com seres humanos para testes de eficácia e segurança.

Ver <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30187384/>

Ver <https://www.ataxia.org/pipeline/sca3/>

## 6. Pergunta sobre a negativa da FDA em analisar os dados da Biohaven sobre o Troriluzole

Alguém comentou que muitos pacientes com ataxia estão furiosos com a negativa da FDA em revisar os dados enviados pela farmacêutica Biohaven sobre o medicamento Troriluzole. A Dra. Perlman comentou que esta situação é parece mesmo bastante estranha (um grande mistério) para os que não estão familiarizados com os processos internos da FDA, e recomendou que os pacientes trabalhem em conjunto com a NAF (*National Ataxia Foundation*) para enviar cartas, questionamentos e pressionar a FDA para que a voz dos pacientes seja ouvida. Também cabe à Biohaven conversar com a FDA para entender o motivo da recusa da análise dos dados já disponíveis sobre o Troriluzole. A Dra. Perlman também sugeriu aos pacientes americanos que escrevam aos seus representantes no Congresso para que cobrem uma posição da FDA.

Nota MG: O Troriluzole é uma versão mais moderna do Riluzole (princípio ativo) e é atualmente o medicamento que está mais avançado no pipeline da NAF de remédios em busca de aprovação da FDA para a ataxia espinocerebelar tipo 3 (SCA3). Embora não tenha demonstrado eficácia (estatisticamente) para um grupo mais amplo de pacientes com ataxias diversas (originalmente incluídas no estudo), a Biohaven alega que se forem considerados *apenas* os pacientes com SCA3 os resultados indicam benefícios. Ou seja, o Troriluzole teria, segundo a Biohaven, potencial de retardar a progressão da SCA3, embora talvez não seja tão eficaz para outros tipos de ataxias. Os dados com estas conclusões foram enviados para a FDA, mas a FDA se recusou a revisar. Por conta disso, a NAF iniciou uma campanha com uma pesquisa online com pacientes de ataxias para tentar pressionar a FDA a ser mais flexível – “Faça sua voz ser ouvida” (*Make your voice heard*). No Brasil, graças aos esforços de Amália Maranhão e outros voluntários, a Abahe (Associação Brasileira de Ataxias Hereditárias e Adquiridas), jornalistas especializados, pacientes e outros militantes deram eco nesta questão nas redes sociais convidando pacientes brasileiros com ataxias a responder também ao formulário online disponibilizado pela NAF (que ficou disponível até o final de agosto 2023) visando cobrar maior flexibilidade por parte da FDA. Para ajudar neste engajamento, as perguntas do formulário foram traduzidas para o Português.

Ver <https://www.ataxia.info/post/fa%C3%A7a-sua-voz-ser-ouvida>

Ver <https://www.ataxia.org/pipeline/sca3/>

## 7. Pergunta sobre neuromodulação portátil

Alguém comentou que o Dr. Norman Doidge mencionou em seu livro *“The Brain's Way of Healing”* que está havendo algum sucesso com dispositivos de neuromodulação portáteis para melhoria de sintomas de ataxias espinocerebelares, e perguntou se a Dra. Perlman poderia dar alguma informação adicional sobre este tipo de tratamento. A Dra. Perlman respondeu que já tinha ouvido falar no Dr. Doidge mas que não estava familiarizada com suas ideias, e que iria pesquisar sobre o assunto e enviar seus comentários depois através da NAF.

Nota MG. O livro do Dr. Doidge se chama *“The Brain's Way of Healing: Remarkable Discoveries and Recoveries from the Frontiers of Neuroplasticity”* e trata do fenômeno da neuroplasticidade (a capacidade do cérebro de alterar a si próprio, para adaptar-se a diferentes condições – inclusive doenças). Embora seja reconhecido nas principais críticas (Reviews de leitores) como um bom livro, há um alerta sobre a falta de evidências científicas e o aparente desconforto do autor com a forma como funciona a medicina ocidental, o que é legítimo e interessante, mas merece cautela (quando a ciência sai, o que entra no lugar não é necessariamente melhor).

Ver <https://a.co/d/bWjYwrW>

## 8. Pergunta sobre “travamentos” ao caminhar

Alguém com ataxia comentou que era capaz de andar sem dispositivos de assistência (bengalas, andadores etc.), mas quando tinha que caminhar em linha reta (em filas por exemplo) ou precisava caminhar devagar, ele “congelava”, e seus movimentos ficavam rígidos e mais irregulares. O paciente perguntou se este era um sintoma comum nas ataxias, e se havia algo que pudesse ser feito para melhorar este sintoma.

A Dra. Perlman respondeu que as dificuldades de caminhar podem se manifestar de formas diferentes nas ataxias. Por exemplo, algumas pessoas conseguem caminhar sem assistência, mas com os pés bem separados. Outros andam sem assistência, mas se “desviam” na rota (têm dificuldades em seguir em uma direção específica). Outros precisam andar bem devagar, pois precisam sentir um contato e controle melhor para evitar desvios. Já o caso de “congelamentos” (onde as pernas travam, ou fazem movimentos rígidos e descoordenados), especialmente quando se caminha devagar, ou em linhas retas, é usualmente associado com mudanças em uma área do cérebro chamada gânglio basal, que tem relação com os sintomas da doença de Parkinson. Também pode acontecer este “travamento” se o tipo de ataxia que a pessoa tem for acompanhada por espasticidade, de forma que quando a pessoa não está se movendo (por exemplo, estiver sentada ou parada em pé por um tempo) as pernas podem ficar rígidas e a pessoa ter dificuldades em iniciar o movimento (é necessário relaxar a musculatura). A Dra. Perlman recomendou que os pacientes que têm este tipo de “travamento” conversem com seus neurologistas e fisioterapeutas para ver a melhor abordagem para tratar. Por exemplo, se estiverem presentes alguns sintomas de Parkinsonismo há medicamentos que podem ajudar, bem como exercícios de fisioterapia e um programa de exercícios especializado.

Nota MG: O gânglio basal é uma área do cérebro que, assim como o cerebelo, também tem relação com os nossos movimentos e que está diretamente envolvida na doença de Parkinson por exemplo. Em alguns tipos de ataxias (especialmente as ataxias genéticas) e na MSA (atrofia de múltiplos sistemas) podem ocorrer problemas no funcionamento do gânglio basal, o que pode causar um tipo de disfunção muscular chamado “distonia”.

## 9. Pergunta sobre sequenciamento genético do genoma

Alguém perguntou se existe algum recurso (laboratórios de genética) que faça sequenciamento completo do genoma para procurar expansões repetidas. A Dra. Perlman explicou que “expansões repetidas” (por exemplo, as expansões CAG que podem se repetir de forma excessiva na ataxia SCA3) não aparecem em exames padrão de sequenciamento genético. Para detectar estas expansões, é necessário executar análises genéticas mais específicas no DNA do paciente, que seguem um protocolo diferente.

Há vários laboratórios comerciais que fazem este tipo de exame para detecção de expansões repetidas anormais que podem causar ataxias, seja para genes específicos, sejam exames do tipo “painel” que examinam mutações em múltiplos genes, permitindo o diagnóstico tanto de ataxias cuja mutação é transmitida de forma autossômica dominante quanto de forma autossômica recessiva. Estes painéis podem incluir um sequenciamento completo do exoma, ou mesmo um sequenciamento completo do genoma. A Dra. Perlman recomenda que o paciente converse com seu neurologista ou um geneticista para ver qual é o exame mais adequado para seu caso.

Nota MG: Sobre a diferença entre exoma e genoma - Os éxons são regiões específicas dentro dos genes que, na maioria das vezes, codificam proteínas. Exoma é o exame que procura por mutações nos éxons. Se o Exoma não detectar nenhuma mutação (isto é, se não for suficiente para um diagnóstico), pode-se fazer um estudo genético mais completo, o Genoma. No Genoma, além de analisar os éxons (\*) também é feito o sequenciamento genético de uma região que dá início a transcrição de cada gene (região promotora). Assim o Genoma permite localizar mutações genéticas em outras regiões além dos éxons, fornecendo mais informações para o diagnóstico.

(\*) Além dos éxons, que têm informações para a criação de proteínas, e das regiões promotoras, o Genoma também analisa os íntrons, que são trechos do DNA que não codificam proteínas.

## 10. Pergunta sobre pesquisas sobre o uso de células tronco (*stem cells*) em ataxias

Alguém pediu que a Dra. Perlman comentasse sobre as pesquisas em andamento sobre o uso de células tronco (*stem cell therapies*) para ataxias. A médica relatou que há pesquisas em andamento em diferentes partes do mundo (sobretudo nos Estados Unidos, na Europa e na Ásia) sobre o uso de células tronco para tratamento de distúrbios neurológicos, sejam causados por derrames (AVCs), por lesões na medula espinhal, ou doenças progressivas como a doença de Parkinson, ou doenças neurológicas de causa genética. A ideia básica é que *nos casos de lesão* as células tronco poderiam ser implantadas no organismo do paciente, crescer, e desenvolver novas células nervosas, substituindo as que foram danificadas pelo acidente ou doença. Esta era uma teoria de como as células estaminais (células tronco) poderiam ser utilizadas. No caso de distúrbios degenerativos, como nas doenças genéticas onde há uma perda progressiva e lenta de células neurais (comprometendo nervos), acredita-se que as infusões de células tronco (que também podem ser administradas diretamente no fluido espinhal) seriam capazes de estimular fatores de crescimento neural (NGF - *Nerve Growth Factors*), que por sua vez permitiriam que as conexões nervosas já danificadas fossem reparadas, ou pelo menos se tornassem mais fortes.

Há pesquisas em andamento sobre o uso de células tronco para ataxias genéticas e não genéticas, principalmente em Taiwan e na Coreia do Sul. A Clínica Mayo nos Estados Unidos também tem projetos de células tronco em andamento para ataxias não genéticas (como a Atrofia de Múltiplos Sistemas tipo C, de forma cerebelar).

Nota MG - No pipeline de tratamentos em andamento para a SCA3 há uma terapia de células tronco da empresa *Steminent Biotherapeutics*. O remédio se chama Stemchymal® e está atualmente (agosto 2023) na fase II, ou seja, em estudos com humanos para avaliação de eficácia e segurança. Embora os estudos clínicos do Stemchymal® estejam voltados para a SCA2 e SCA3 o tratamento (se funcionar) tem potencial para ser efetivo em outras ataxias também. Um problema destas terapias de células tronco já autorizadas para outras doenças é o custo, que poderá ser absurdamente alto (algumas custam mais de um milhão de dólares).

Ver

<https://www.ataxia.org/scasourceposts/snapshot-what-are-induced-pluripotent-stem-cells-ipscs/>

<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02540655>

<https://www.ataxia.org/pipeline/sca3/>

### **11. Pergunta sobre ataxias causadas por AVCs**

Alguém perguntou qual seria a prevalência (o quão comum são) as ataxias causadas por acidentes vasculares cerebrais, ou derrames, que podem produzir sintomas de ataxia (neste caso, de ataxia adquirida, sem causa genética). A Dra. Perlman confirmou que de fato a ataxia pode ser causada por um AVC que afete diretamente o cerebelo, embora esta não seja a parte do cérebro que é mais comumente afetada nestes eventos. Também pode ocorrer um acidente em uma outra área do cérebro que troque informações com o cerebelo, e isso produzir sintomas semelhantes aos de ataxia, já que informações importantes que o cerebelo precisa para executar sua função de coordenação motora não chegarão de forma adequada. Com relação ao tratamento, tanto nestes casos como nas demais causas de ataxia em geral, recomenda-se a fisioterapia neurológica.

### **12. Pergunta sobre a ataxia espinocerebelar tipo 6 (SCA6)**

Alguém com ataxia espinocerebelar tipo 6 (SCA6) informou que estava desesperado pela falta de remédios para a doença. A Dra. Perlman informou que no caso da SCA6 os sintomas comuns são de dificuldades para caminhar, pode ocorrer disartria (fala arrastada), tonturas, podem ocorrer tremores, e que embora ainda não exista um remédio para a ataxia em si, há medicamentos que podem ajudar no manejo dos sintomas, e medicamentos *off-label* (aprovados para outras doenças, mas ainda não para ataxias) que devem ser discutidos com o neurologista.

A fisioterapia neurofuncional (treinos de coordenação motora e equilíbrio), complementada por exercícios físicos que podem ser feitos em casa para fortalecer o core, exercícios aeróbicos (ex. bicicleta ergométrica) também são altamente recomendados para todos os tipos de ataxias.

A Dra. Perlman também recomendou que os pacientes com ataxia tentem participar de qualquer estudo ou ensaio clínico que apareça para o seu tipo de ataxia. Os ensaios clínicos em andamento para diversos tipos de medicamentos e terapias para diferentes ataxias podem ser consultados no pipeline de pesquisas disponível site da NAF (National Ataxia Foundation).

Nota MG. Há no momento quatro medicamentos no pipeline para a SCA6, todos seguindo o longo e rigoroso processo para obter a aprovação da FDA caso comprovem eficácia e segurança para uso em seres humanos.

Ver <https://www.ataxia.org/pipeline/sca6/>

### **13. Pergunta sobre joelhos ou quadris ficarem “soltos” (sem firmeza)**

Alguém perguntou se é comum que as pessoas com ataxia sintam os joelhos ou quadris “falharem” de vez em quando, ficando “soltos”, fazendo com que a pessoa caia.

A Dra. Perlman explicou que se você está em pé, parado, e os joelhos dobram, ou os quadris se deslocam sem motivo, isso pode ser causado por má coordenação dos músculos que controlam e estabilizam os joelhos e quadris. Quando você está em pé, o músculo quadríceps (por exemplo) está tensionado, enquanto os músculos antagonistas ao quadríceps na parte de trás da perna (como o bíceps femoral) estão relaxados.

Se esta coordenação (neurológica) de quais músculos devem estar relaxados enquanto outros estão tensionados falha, afetando a força (tônus) de certos músculos de forma inadequada, os joelhos não conseguirão manter uma posição estável, e a pessoa poderá cair. O mesmo se aplica aos músculos dos quadris. Segundo a médica, a melhor forma de controlar estes desequilíbrios que podem ocorrer quando a pessoa está de pé parada, ou mesmo enquanto está caminhando (onde é preciso alternar o uso de músculos diferentes – um relaxa enquanto outro tensiona), é através de exercícios físicos repetitivos, sobre a supervisão de um fisioterapeuta.

#### **14. Pergunta sobre joelhos ou quadris ficarem “soltos” (sem firmeza) provocando quedas**

Alguém relatou que fez testes genéticos e descobriu que tem mutações “variantes de significância desconhecida” (do tipo autossômica dominante) no gene PDYN (associado com a ataxia espinocerebelar tipo 23, ou SCA23) e também no gene SPTBN2 (associado com a ataxia espinocerebelar tipo 5, ou SCA5). Ou seja, a pessoa foi informada que poderia ter SCA5 ou SCA23. Relatou que não há mais ninguém na família com sintomas de ataxia, que o único irmão e ambos os pais já faleceram, e que deseja saber qual é o subtipo de ataxia espinocerebelar que tem, e assim perguntou se valeria a pena fazer novamente os testes genéticos.

A Dra. Perlman respondeu que sim, faz sentido fazer novos testes genéticos para tentar confirmar as mutações nos genes PDYN e SPTBN2. O fato da pessoa ter “variantes de significância desconhecida” pode significar que as mudanças genéticas são bem pontuais nestes dois genes em particular, e que podem não afetar a atividade do gene (e assim podem não causar doenças). A cada ano se aprende mais sobre os genes que causam ataxias diversas, sobretudo sobre estas pequenas “variantes de significância desconhecida”, e assim os cientistas se tornam mais capazes de diferenciar quando uma destas variantes será patogênica (causará doenças) ou não. Assim, a Dra. Perlman respondeu que valeria a pena refazer os testes, e inclusive armazenar o DNA em um banco de DNA especializado (em algum Centro de Ataxias) para ajudar em pesquisas futuras.

#### **15. Pergunta sobre o ensaio clínico da Trehalose da Seelos Therapeutics**

Alguém perguntou se o ensaio clínico da Trehalose, pela farmacêutica *Seelos Therapeutics*, já teve algum resultado positivo. A Dra. Perlman informou que os estudos iniciais de Trehalose injetável (infusões intravenosas) foram feitos para as ataxias SCA2 e SCA3, e aparentemente mostraram algum benefício (melhoria de sintomas), potencialmente retardando a progressão da doença. A forma injetável da Trehalose seria capaz de quebrar os agregados de proteínas que se acumulam no interior das células nervosas nas ataxias SCA2 e SCA3. O estudo foi expandido para incluir pacientes com outros tipos de ataxias (onde também ocorrem estes acúmulos de proteínas anormais nos neurônios) que são comuns no Japão e na Coreia.

Segundo a Dra. Perlman a versão atual do ensaio clínico da Trehalose (estudo STRIDES) está focada na ataxia espinocerebelar tipo 3 (SCA3). Nenhum resultado foi divulgado ainda pela *Seelos Therapeutics*. Neste ano (2023), o recrutamento de pacientes (*enrollment*) foi temporariamente pausado pela *Seelos*, mas espera-se que o recrutamento seja retomado ainda neste ano (2023). A médica informou também que a maioria das farmacêuticas depois de administrar o remédio ou placebo por um ano costumam fornecer o remédio real por um período adicional de 6 meses a um ano para todos os participantes, e é provável que a *Seelos* siga este procedimento.

Nota MG: A molécula da Trehalose é um tipo de açúcar que supostamente ajuda no processo celular de autofagia, que elimina materiais residuais de dentro das células. Isso poderia ajudar a remover agregados de proteína mal-formada que se acumulam nas células, causando efeitos tóxicos em diferentes tipos de ataxias. Se a Trehalose de fato for capaz de ajudar a remover estes agregados de proteínas defeituosas das células, isso deverá melhorar a proteção das células nervosas. O estudo STRIDES da Seelos sobre a Trehalose (SLS-005) (duplo cego, randomizado) consta no Pipeline da NAF para a ataxia espinocerebelar tipo 3 (SCA3), está previsto para terminar em junho de 2024. A droga é ministrada injeções intravenosas (90.5 mg/mL). O estudo está registrado no [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05490563) em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05490563>

## 16. Pergunta sobre a relação entre epilepsia e ataxia SCA5

Alguém relatou que sente sintomas de ataxia por 25 anos e foi diagnosticada com ataxia espinocerebelar tipo 5 (SCA5) dois anos atrás, e que o neto desta pessoa foi recentemente diagnosticado com epilepsia. A pessoa quer saber se há relação entre a epilepsia do neto e a ataxia SCA5.

A Dra. Perlman informou que há formas pediátricas da SCA5 que exibem sintomas típicos de ataxias cerebelares e em geral *não são progressivas*. Portanto, há algumas variações no fenótipo típico da SCA5. Porém, a epilepsia é mais associada com a ataxia espinocerebelar tipo 10 (SCA10), e não com a SCA5. De qualquer forma, a Dra. Perlman recomendou que o neto da paciente que fez a pergunta seja avaliado para ver se além da epilepsia ele apresenta problemas motores também, para que os pais se certifiquem que o gene da SCA5 não foi transmitido para ele.

Nota MG: A SCA5 é uma doença progressiva, causada por mutação no gene SPTBN2. O gene SPTBN2 codifica uma proteína chamada beta-III spectrin, que é essencial para o funcionamento e desenvolvimento normal das células de Purkinje (um tipo importante de neurônio no cerebelo). Ver <https://www.ataxia.info/ficha-sca5>

## 17. Pergunta sobre o medicamento Cerebrolysin

Alguém perguntou sobre quais seriam os benefícios potenciais da droga Cerebrolysin para os pacientes com ataxias espinocerebelares. A droga ajuda na saúde cognitiva após derrames cerebrais (AVC), traumas no cérebro etc. Com sua habitual honestidade intelectual, a Dra. Perlman se desculpou e informou que não estava familiarizada com este medicamento, e que iria estudar o assunto.

Nota MG: O Cerebrolysin é uma mistura de peptídeos e aminoácidos de baixo peso molecular derivados do cérebro do porco, que é mais voltado para a doença de Alzheimer, mas também é utilizado em outros contextos. Alguns estudos demonstraram que o medicamento tem funções neuroprotetoras (por exemplo, no tratamento de pacientes que tiveram derrames cerebrais isquêmicos). Ver <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7387239/>



## **18. Pergunta sobre quimioterapia e ataxia**

Alguém perguntou se há relação comprovada entre quimioterapia e sintomas mais acelerados de ataxia (no caso, SCA6). A Dra. Perlman explicou que a quimioterapia pode causar danos para o sistema nervoso periférico (atacando nervos), o que significa que podem causar dormências, contribuir para fraqueza muscular, fadiga etc., o que podem complicar os sintomas de uma ataxia. Há medicamentos usados em alguns tipos de quimioterapia que podem também danificar o cerebelo (e causar ataxia). Além de remédios usados em quimioterapia, há outros medicamentos que também podem causar ataxias. A Dra. Perlman citou o Amiodarone, usado para arritmias cardíacas, que pode ser neurotóxico para alguns pacientes, e o Dailantin, um anti-epilético que também pode afetar o cerebelo e causar problemas de equilíbrio e coordenação motora entre seus possíveis efeitos colaterais.

A Dra. Perlman recomendou que se o paciente está iniciando um processo de quimioterapia ou mesmo um tratamento de outro tipo com remédios muito fortes receitados por outros médicos, deve procurar o neurologista para se informar sobre possíveis efeitos colaterais que possam afetar o cerebelo e piorar sintomas da ataxia.

## **19. Pergunta sobre ataxias cerebelares autoimunes**

Alguém mencionou sobre ataxias cerebelares autoimunes, dizendo que algum tipo de ataxia autoimune atacou severamente seu sistema nervoso central. A Dra. Perlman respondeu que no caso de suspeita de ataxia cerebelar autoimune (existem diferentes tipos já documentados) é importante eliminar a possibilidade de existir algum tumor (câncer), que pode estar escondido (ainda não diagnosticado) e estar produzindo os anticorpos que estão causando a reação imunológica (que, por sua vez, causa os sintomas da ataxia). Além disso, se a pessoa já tem alguma doença autoimune conhecida (por exemplo, Lupus), deve naturalmente buscar tratamento para a doença já existente, para ver se isso reduz o impacto sobre o cerebelo e os sintomas de ataxia.

Caso seja algum processo autoimune que não pareça relacionado com alguma doença reumatológica conhecida, ou algum câncer escondido, então é possível procurar alguns tratamentos que podem ser tentados para ver se estabilizam um pouco os anticorpos, amenizando os sintomas de ataxia. Dentre estes tratamentos está por exemplo o uso de altas doses de esteroides, imunoglobulina intravenosa (IVIG), e o Rituxamibe (Rituxan), um imunossupressor que ataca as células que fazem os anticorpos, e é usado para tratar alguns tipos de câncer. Há também terapias como a plasmaferese. Ou seja, há algumas abordagens para tentar controlar as ataxias cerebelares autoimunes que os pacientes afetados por esta condição devem perseguir.

Nota MG: A plasmaferese é um processo semelhante ao da hemodiálise, onde o plasma é separado do sangue. Mais precisamente, o sangue do paciente passa por uma máquina, o plasma (que contém os anticorpos que podem causar as doenças autoimunes) é separado das células sanguíneas, e estas retornam para o paciente. Assim, os anticorpos que causam doenças autoimunes (inclusive ataxias cerebelares autoimunes) são filtrados neste procedimento. A plasmaferese pode ser indicada por exemplo na Síndrome de Miller Fisher, um tipo de ataxia imunomediada.

## 20. Pergunta sobre ataxia adquirida

Alguém perguntou se quando a pessoa sabe que tem uma ataxia adquirida ainda assim é importante fazer teste genético para diagnóstico. A Dra. Perlman respondeu que é importante que a pessoa autorize que o DNA dela seja utilizado em estudos e pesquisas. Além disso, os testes genéticos podem indicar porque uma pessoa adquiriu aquela ataxia. Por exemplo, ela pode ter maior sensibilidade a certos agentes (fatores de risco genético pessoal). Este tema tem sido estudado por laboratórios de pesquisa, e para que a doença seja melhor entendida é importante ceder material genético se possível. A Dra. Perlman também comentou que mesmo quando a pessoa tem alguma indicação de que foi exposta a algum veneno ou toxina (que poderia causar ataxia), ou se tem uma deficiência severa de vitamina que causa a ataxia, isso não torna a pessoa imune a outros fatores genéticos, portanto é razoável que a pessoa faça teste genético mesmo se já souber que tem algum tipo de ataxia adquirida, e que este assunto pode ser discutido com o neurologista ou com um geneticista (aconselhamento genético).

## 21. Pergunta sobre SCA2

Alguém mencionou que a mãe tinha ataxia espinocerebelar tipo 2 (SCA2), e perguntou quais seriam os ensaios clínicos em andamento para este tipo de ataxia. A Dra. Perlman informou que esta informação (o estado das pesquisas de medicamentos em estudo para a SCA2, visando aprovação pela FDA) pode ser pesquisada no Pipeline da NAF (National Ataxia Foundation) para a ataxia SCA2.

A mesma pessoa relatou que a mãe tem movimentos involuntários, e perguntou se isso poderia ser efeito colateral de um medicamento que o neurologista passou, ou se seria sintoma da SCA2. A Dra. Perlman informou que os movimentos involuntários podem ser efeito colateral de certos medicamentos, mas também podem ser sintoma da SCA2. Para identificar qual seria a causa, a Dra. Perlman sugeriu reduzir a dose do medicamento para ver se os movimentos cessam ou diminuem.

Nota MG: A NAF publica pipelines que mostram a evolução dos ensaios clínicos de remédios e terapias para diferentes tipos de ataxias. Para as ataxias que não possuem um pipeline próprio, esta informação pode ser pesquisada diretamente no portal [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). No caso específico da SCA2, o pipeline pode ser consultado em <https://www.ataxia.org/pipeline/sca2/>. O site [ataxia.info](https://www.ataxia.info) tem ficha técnica para a SCA2 em <https://www.ataxia.info/ficha-sca2>

## 22. Pergunta sobre SCA48

Alguém mencionou se existem pesquisas em andamento para a ataxia espinocerebelar tipo 48 (SCA48). A Dra. Perlman respondeu que é possível pesquisar no Portal Neuromuscular (ver Nota), ou no portal PubMed (do *National Library of Medicine*). A Dra. Perlman disse que até agora a causa genética foi identificada para algumas ataxias espinocerebelares (da SCA1 até a SCA50), e isso inclui a SCA48, o que mostra que há grupos pesquisando este tipo de ataxia. A médica sugeriu identificar os pesquisadores que primeiro identificaram o gene cuja mutação causa a SCA48 e investigar os que eles estão fazendo em termos de pesquisas terapêuticas.

Nota MG: O Portal Neuromuscular tem uma quantidade imensa de informações sobre diferentes tipos de doenças neuromusculares, inclusive ataxias.

O endereço do Portal é <https://neuromuscular.wustl.edu/>

Infelizmente não parece haver ainda uma página específica para a SCA48.

A ataxia SCA48 está relacionada com mutações heterozigóticas no gene STUB1, com transmissão autossômica dominante (quando ocorre mutação bialélica *no mesmo gene STUB1* pode ser causada uma outra ataxia, a SCAR16, que neste caso tem herança autossômica recessiva). Seguem algumas referências.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925822003398>

<https://www.omim.org/entry/618093?search=sca48&highlight=sca48>

### 23. Pergunta sobre efeitos colaterais do SKYCLARYS

Uma pessoa com 61 anos e diagnóstico de ataxia de Friedreich (FA) perguntou quando podem começar os efeitos colaterais com o SKYCLARYS, medicamento aprovado em fevereiro de 2023 pela FDA para a FA. A pessoa informou que está tomando o medicamento desde 25 de julho de 2023, e que ontem sentiu uma irritação na pele do peito, e nunca tinha tido problemas de pele antes. Relatou também câimbras estomacais. A Dra. Perlman respondeu que a lista de possíveis efeitos colaterais do SKYCLARYS tem dor de cabeça, problemas gastrointestinais, e irritação na pele, além de fadiga. Se o incômodo for tolerável (uma pequena irritação, que não está aumentando e se transformando em uma reação alérgica importante) é possivelmente tratável com Benadryl ou outro agente tópico para alergias. A médica informou que muitos destes sintomas iniciais não muito graves tendem a desaparecer sozinhos depois do primeiro mês de uso, ou um pouco mais. Outras coisas que é bom monitorar (e provavelmente o médico que prescreveu o SKYCLARYS vai monitorar) é a função hepática (fígado). Há um composto chamado BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) que é um marcador de função hepática e também de função cardíaca (miocardia hipertrófica por exemplo).

Resumindo, a irritação na pele pode ser um efeito colateral do SKYCLARYS. Estes efeitos tipicamente se manifestam cedo (no primeiro mês de uso do medicamento) e em muitos casos desaparecem lentamente depois do primeiro mês de uso.

### 24. Pergunta sobre Ataxia Telangiectasia

Alguém relatou que a filha de 8 anos tem AT (Ataxia Telangiectasia), foi diagnosticada em janeiro deste ano e que a doença está progredindo rápido. Perguntou se existe algum tratamento e se há estudos do uso de CBD (Canabidiol) em crianças com ataxia. A Dra. Perlman informou que há estudos do uso de CBD, e que há drogas no pipeline para a ataxia Telangiectasia. Porém, a médica informou que não tem conhecimento de nenhum ensaio clínico ativo para a AT no momento, mas que certamente nos próximos 6 meses deve-se iniciar recrutamento de pacientes interessados em participar de ensaios clínicos de uma ou duas das drogas que estão no pipeline. Ela recomendou que a pessoa mantenha contato com a NAF (*National Ataxia Foundation*) ou o AT *Children's Project*, que é relacionado ao Hospital Johns Hopkins para se manter informado sobre drogas que tenham potencial de modificar o curso da doença. A Dra. Perlman também informou que se a ataxia da criança está progredindo muito rápido é importante se certificar que ela está tendo a reabilitação adequada, e que não há infecções ou outros problemas ocorrendo que possam estar afetando o desempenho. Crianças com AT nesta faixa de idade tem risco mais elevado para câncer (leucemia, linfomas), e isso deve ser investigado.

Nota MG: Ver <https://www.atcp.org/>

## **25. Pergunta sobre relação entre Esclerose Múltipla e ataxia espinocerebelar**

Alguém perguntou se há alguma relação entre a Esclerose Múltipla (MS) e a ataxia espinocerebelar (SCA), por exemplo, se a MS seria um tipo de SCA. A Dra. Perlman explicou que a MS é uma doença autoimune do sistema nervoso, onde certos anticorpos (produzidos pela própria pessoa) atacam a mielina, que é a capa que envolve os neurônios no sistema nervoso. Sem a capa de mielina, a sinalização entre os neurônios fica prejudicada, e daí decorrem os múltiplos sintomas da doença. A MS não é uma doença classicamente considerada como genética (embora existam fatores de risco genético que aumentam a probabilidade de desenvolver a doença), e não é classificada como um tipo de ataxia espinocerebelar. Entretanto, a MS pode causar sintomas de ataxia, assim como as ataxias espinocerebelares, e a abordagem para o tratamento destes sintomas em geral é semelhante na MS e nas SCAs.

## **26. Pergunta sobre tremores ao levantar-se**

Alguém relatou que tem tremores nas pernas quando fica em pé (a partir de uma posição sentada), e perguntou se isso tinha relação com força (fraqueza muscular), ou com o cerebelo, e se há algo que se possa fazer para melhorar este sintoma. A Dra. Perlman respondeu que como mencionado na resposta da pergunta 13, sobre os quadris ou os joelhos falharem de forma inesperada, quando você está sentado e se levanta o cerebelo precisa coordenar músculos na parte da frente e de trás da perna (um se contrai, o outro relaxa).

Se a pessoa tem ataxia, esta coordenação é mais difícil e esta manobra (de sentado para em pé) pode causar tremores, ou quando se muda de posição de um modo geral. Da mesma forma, se a pessoa tem ataxia e estica o braço para pegar um objeto pode ter tremores no braço, também por conta da má coordenação muscular por parte do cerebelo.

Por outro lado, se a pessoa está com a musculatura fraca (por não estar caminhando, ou se exercitando, sobretudo os quadris e pernas), a fraqueza pode ser um componente adicional. Por isso, é recomendável que quem tem ataxia faça exercícios para fortalecer o core, quadris e pernas em fisioterapia ou algum outro programa de exercícios, pois o fortalecimento pode ajudar a estabilizar certos movimentos.

Se esta coordenação (neurológica) de quais músculos devem estar relaxados enquanto outros estão tensionados falha, afetando a força (tônus) de certos músculos de forma inadequada, os joelhos não conseguirão manter uma posição estável, e a pessoa poderá cair. O mesmo se aplica aos músculos dos quadris. Segundo a médica, a melhor forma de controlar estes desequilíbrios que podem ocorrer quando a pessoa está de pé parada, ou mesmo enquanto está caminhando (onde é preciso alternar o uso de músculos diferentes – um relaxa enquanto outro tensiona), é através de exercícios físicos repetitivos, sobre a supervisão de um fisioterapeuta.

## **27. Pergunta sobre como ganhar massa muscular**

Alguém perguntou o que uma pessoa com ataxia pode tomar para ganhar massa muscular. A pessoa informou que faz exercícios 3 vezes na semana, mas que sente que precisa ganhar massa muscular. A Dra. Perlman respondeu que assumia que a pessoa que fez a pergunta já estava fazendo na academia alguns exercícios para ganho de força nos braços, pernas e outros músculos, e mesmo assim estava perdendo massa muscular. A médica explicou que em muitos tipos de ataxias o cerebelo é envolvido e alguns caminhos neurais motores também, causando fraqueza e perda de massa nos músculos, e em certos casos espasticidade. Caminhos neurais sensoriais também podem ser afetados, podendo causar neuropatias (adormecimento, ou alterações nas sensações etc.). De modo geral, fazer exercícios para fortalecimento da musculatura pode ajudar. Além disso, para o ganho de massa muscular há certos suplementos que podem ser consumidos, como por exemplo a taurina (já mencionada na pergunta 1), bem como a creatina e outros. O paciente que deseja recuperar massa muscular pode avaliar cuidadosamente alguns destes suplementos, mas deve ter em mente que fazer exercícios é o mais importante, bem como uma dieta adequada (consumo de proteínas).

## **28. Pergunta sobre confusão mental**

Alguém relatou que tinha 62 anos e que estava preocupado com confusão mental (*“brain fog”*), e perguntou se este sintoma pode estar relacionado com a ataxia. A Dra. Perlman explicou que muitos pacientes com distúrbios neuromusculares que afetam estruturas do sistema nervoso central (como o cerebelo por exemplo) se queixam de algo que descrevem como confusão mental (*“brain fog”*). É sabido que o cerebelo além de coordenar movimentos corporais e equilíbrio também coordena a velocidade de memória e de pensamento. Por este motivo, pacientes com ataxias podem em certos momentos sentir que o cérebro está mais lento, que demora um pouco mais para organizar as coisas intelectualmente, e que isso está relacionado com o cerebelo. Por outro lado, sensação de confusão mental também pode ser produzida como efeito colateral de certos medicamentos ou suplementos, de modo que é bom consultar nas bulas dos remédios se este tipo de reação é possível. A confusão mental também pode ser resultado de sono de má qualidade, e neste caso o paciente deve verificar se está tendo problemas para ter um sono de qualidade. De qualquer forma, se a sensação de confusão mental persiste, pacientes com ataxia devem procurar o médico para investigar a causa – pode ou não ser um sintoma direto da ataxia.

## **29. Pergunta sobre ensaios clínicos para a SCA3**

Alguém perguntou se no momento (agosto 2023) ainda existiam ensaios clínicos ativos (em andamento) para a ataxia SCA3 ou se todos os ensaios que tinham sido iniciados já tinham sido interrompidos, abandonados ou estavam pausados etc. A Dra. Perlman informou que pelo que sabia algumas empresas estavam para iniciar novos ensaios, e que ensaios que tinham sido pausados deveriam ser retomados e que nos próximos seis meses ou algo assim devem surgir oportunidades de participação em ensaios clínicos para a SCA3.

Nota MG: Um estudo pausado que deve ser retomado é o estudo da Trehalose da *Seelos Therapeutics*. Ver pergunta 15.

### **30. Pergunta sobre causa possível de sintomas (quedas e dificuldades de fala)**

Alguém relatou que tropeçou em um tapete e caiu de cara no chão, mas não chegou a ir para o hospital pois não tinha quebrado nada. Uma semana depois, desmaiou enquanto estava tomando banho e perdeu a consciência por um momento. Quando acordou, estava deitada de costas e acredita que bateu a cabeça. Duas semanas depois disso, começou a notar problema na fala e começou a cair com maior frequência. Fez alguns exames de ressonância magnética (MRIs) que mostraram que a pessoa não tinha tido um derrame (AVC), nem havia sangramentos no cérebro etc. A pessoa informou que ainda não tinha sido diagnosticada com ataxia, mas que tinha muitos sintomas, e gostaria de saber o que poderia ser. Disse que já tinha se consultado com cinco neurologistas nos últimos sete anos e nenhum dos médicos mencionou a possibilidade de ataxia.

A Dra. Perlman disse que embora as ressonâncias não tenham mostrado um derrame ou algo mais grave, a pessoa ao cair e bate a cabeça pode ter tido uma concussão, que pode provocar sintomas parecidos com os da ataxia. A médica disse que uma questão importante para saber se os sintomas relatados (dificuldades na fala, quedas etc.) é se os sintomas estão progredindo, dado que os sintomas causados por concussões normalmente se estabilizam (não progridem) ou mesmo desaparecem depois de um ano ou pouco mais. Porém, se os sintomas estiverem piorando com o tempo, é uma pista de que pode ser algum tipo de doença com causa genética (ou mesmo alguma condição adquirida). A Dra. Perlman disse que era recomendável fazer testes genéticos para verificar os tipos mais comuns de ataxias hereditárias.

Nota MG. Uma concussão pode ser causada por algum tipo de traumatismo craniano e pode provocar alteração da função mental ou do nível de consciência.

### **31. Pergunta sobre causas de dores no quadril e na perna**

Uma pessoa que tem ataxia espinocerebelar tipo 6 (SCA6) disse que estava tendo dores terríveis no quadril e na perna, e que ao mencionar estes sintomas para o médico ele respondeu que “a dor estava sendo causada pela ataxia” e não pareceu interessado em investigar outras causas possíveis. A pessoa perguntou para a Dra. Perlman se teria sido melhor não mencionar que ela tinha ataxia, para que o médico se esforçasse um pouco mais para descobrir a causa das dores.

A Dra. Perlman respondeu que se a pessoa com ataxia tem pequenos (leves) problemas de equilíbrio que não sejam ainda visivelmente óbvios para um médico qualquer que ela consulte, e se ela está sentindo dor no quadril e na perna – o que não é um sintoma típico de ataxia - estas dores precisam ser investigadas como condições separadas, mesmo em pacientes com ataxia. Pode ser por exemplo um problema de coluna, pode ser algum problema no quadril etc. De modo geral não é uma boa ideia ocultar do médico informações relevantes (e ter ataxia é uma condição médica relevante), mas o médico deveria saber que dores no quadril e nas pernas podem ter diversas causas que devem ser investigadas e não são sintomas diretos da ataxia, embora possam ser problemas secundários relacionados com a ataxia (por exemplo, desgastes e tendinites causadas pela marcha irregular).

### 32. Pergunta sobre se medicamentos para alergia devem ser evitados por quem tem ataxia

Alguém perguntou quais medicamentos (por exemplo, para alergia) devem ser evitados por quem tem ataxia. A Dra. Perlman respondeu que existem descongestionantes que podem ajudar em sintomas de resfriados e alergias, mas podem ter efeitos colaterais. Há antiestamínicos para sintomas de alergias que podem causar sonolência, tonturas ou afetar o equilíbrio (portanto, não são bons para quem tem ataxia). É recomendável pesquisar *on-line* as bulas dos remédios que se pretende tomar para ver os efeitos colaterais mais comuns e ver se há alguns que possam piorar os sintomas da ataxia. Não é que estes medicamentos não possam ser consumidos por quem tem ataxia, ou que possam piorar a ataxia em si, mas apenas devem usados com cautela. Se a pessoa com ataxia precisar tomar um medicamento que pode fazer com que fique sonolenta ou tonta, ou que possa afetar o equilíbrio, deve ter um cuidado adicional ao se locomover, pois o medicamento pode agravar alguns dos sintomas típicos da ataxia.

### 33. Pergunta sobre manchas na matéria cinzenta na ressonância

Alguém fez uma ressonância magnética do encéfalo e apareceram manchas na matéria cinzenta, A pessoa perguntou se isso é normal. A Dra. Perlman mencionou que a ressonância que mostra as “manchas” (entre aspas) ou pequenos pontos brancos podem ser apenas artérias mais endurecidas, o que pode acontecer com qualquer pessoa ao envelhecer. Se houver áreas mais largas do cérebro com mudanças de cor ou intensidade afetando a matéria cinzenta, então pode ser algum outro processo mais sério do que o enrijecimento natural de artérias, que pode estar impactando a matéria branca (que se conecta na matéria cinzenta do cérebro). Por exemplo, pode ser um processo de demielização (perda da bainha de mielina de neurônios). Nas ataxias espásticas hereditárias e nas paraplegias espásticas hereditárias a matéria branca pode ser afetada, e por consequência podem ocorrer mudanças que podem aparecer na ressonância magnética.

### 34. Pergunta sobre o medicamento Rovatiirelin

Alguém perguntou se existia algum medicamento capaz de interromper a progressão da ataxia espinocerebelar tipo 1 (SCA1), e perguntou também se caso ela fosse para o Japão que médico lá poderia ajudar.

Esta pergunta tem referência com um medicamento chamado Rovatiirelin que foi aprovado no Japão para ataxias espinocerebelares, e que é derivado do hormônio TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*). O Rovatiirelin (ou Taltilerin) parece melhorar funções do cerebelo. Porém, ainda não é claro se o medicamento é capaz de retardar a progressão de ataxias. Oficialmente, a única forma de adquirir é ir ao Japão presencialmente e ser consultado por um médico de lá, que prescreva uma quantidade suficiente do remédio que possa durar até a próxima visita. Porém, algumas pessoas conseguem adquirir pela Internet. A Dra. Perlman disse que não sabe informar sobre a disponibilidade deste medicamento.

Nota. O TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*) é produzido por neurônios no hipotálamo, e estimula a liberação do hormônio TSH (*Thyroid-Stimulating Hormone*) e de Prolactin na glândula pituitária anterior. O TRH é um importante neuromodulador de comportamentos como alimentação, excitação, ansiedade e locomoção.

Ver [https://www.kissei.co.jp/e\\_contents/news/2023/20230719-4670.html](https://www.kissei.co.jp/e_contents/news/2023/20230719-4670.html)

### 35. Pergunta sobre eficácia do SKYCKARYS em pacientes com sintomas tardios

Alguém com 55 anos e com diagnóstico recente de ataxia de Friedreich perguntou se havia estudos sobre a eficácia do SKYCLARYS em pacientes com sintomas manifestados tardiamente (*older onsets*). A Dra. Perlman respondeu que agora que o medicamento está disponível a coleta de dados “pós *marketing*” que foi planejada pela REATA (agora parte da Biogen) poderá indicar a eficácia em diferentes grupos de pacientes (estudos de história natural). A Dra. Perlman informou que em sua aprovação do SKYCLARYS, a FDA não colocou um limite para a idade de surgimento dos sintomas ou para a idade dos pacientes (\*), e que todos que tiverem ataxia de Friedreich que tiverem acesso ao medicamento devem experimentar, pois isso ajuda na coleta mais ampla de dados, que servirá para melhorar o medicamento em versões futuras.

Nota MG (\*). Na verdade, a aprovação inicial do SKYCLARYS pela FDA foi para pacientes adultos ou adolescentes com 16 anos ou mais. Ver <https://www.skyclarys.com/>

### 36. Pergunta sobre ataxia SCA43

Alguém relatou que não encontrou informações sobre a ataxia SCA43. A Dra. Perlman recomendou consultar o Portal Neuromuscular, que tem bastante informação sobre diferentes doenças neurológicas (incluindo ataxias).

Nota MG. A SCA43 é uma das ataxias espinocerebelares hereditárias com transmissão autossômica dominante. Está relacionada com mutações no gene MME.

Ver

<https://secure.jhu.edu/form/OMIM>

<https://monarchinitiative.org/disease/MONDO:0014867>

<https://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html#mmesca>