

NAF Webinar - Ask the Ataxia Expert

Dra. Susan Perlman

July 12, 2023

<https://youtu.be/JDYNsECbov8>

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

1. Pergunta sobre pesquisas e ensaios clínicos em andamento para a ataxia SCA3.

A Dra. Perlman destacou dois estudos ativos no momento (nos Estados Unidos).

O primeiro é o estudo BIIB132 da Biogen, uma terapia genética ASO para impedir que o gene com mutação (o gene ATXN3 no caso da SCA3) codifique a proteína anormal que é tóxica para os neurônios. Este estudo foi **interrompido** por questões de segurança. Não ocorreram problemas de segurança com as pessoas que estavam participando do estudo, mas os cientistas da Biogen anteciparam (a partir de estudos feitos com animais) que ao se aumentar as dosagens para que a medicação ficasse mais efetiva poderia haver alguns riscos de efeitos colaterais indesejáveis. Por este motivo - precaução com a segurança - o estudo ASO da Biogen foi interrompido e os cientistas estão fazendo estudos de como garantir mais segurança.

Nota MG: Ver <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05160558>

O segundo estudo é o SLS-005 do medicamento Trehalose (intravenoso) da Seelos Therapeutics. Aqui, a estratégia não é impedir a formação da proteína defeituosa, mas quebrá-la. Estas proteínas malformadas tendem a formar agregados que se acumulam nas células, com efeitos tóxicos. A molécula do Threlahose supostamente consegue quebrar estas proteínas ruins, evitando assim os efeitos tóxicos. Este estudo iniciou o recrutamento nos Estados Unidos e iria também começar a recrutar pacientes em outros sites no mundo (inclusive Brasil e Portugal), o estudo foi pausado pela Seelos, mas a Dra. Perlman informou que seria retomado "no outono" (dos Estados Unidos, o que corresponde ao período de setembro a novembro).

Nota MG: Ver <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05490563>

Além destes dois, há mais alguns grupos com pesquisas e ensaios clínicos sobre a ataxia espinocerebelar tipo 3 (SCA3) registradas no clinicaltrials.gov.

Um é da Universidade Nacional da Malásia, é também um estudo da molécula Trehalose, mas com formulação oral (e não por injeção intravenosa, como no estudo da Seelos).

Nota MG: Ver <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04399265>

Outro estudo mencionado pela Dra. Perlman para a SCA3 está sendo realizado em Taiwan e envolve células tronco (*stem cells*). A ideia é estimular fatores de crescimento de nervos (*NGF - Nerve Growth Factors*) e melhorar a conectividade entre neurônios.

Nota MG: Ver <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03378414>

Finalmente, a Dra. Perlman mencionou o estudo VO-659 baseado em terapia gênica ASO da Vico Therapeutics, empresa sediada na Holanda. Também é uma terapia ASO (Oligonucleotídeo Antissenso), assim como o estudo da Biogen, que visa "silenciar" o gene com mutação para impedir a codificação da proteína malformada que causa os sintomas da ataxia. Este estudo está em andamento.

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

A Dra. Perlman mencionou que "apesar do avanço destes estudos parecer lento e demorado, há cada vez mais interesse em cada ano que passa na ciência básica que pode trazer a cura ou ao menos a redução da progressão da SCA3 (e de outras ataxias).

2. Pergunta sobre a ataxia CANVAS (associada ao gene RFC1).

Alguém perguntou se "as expansões repetidas AAGGG no gene RFC1 com mutação aumentam na medida em que a doença progride". A Dra. Perlman respondeu que não - as expansões não aumentam com o tempo. A Dra. Perlman informou que CANVAS é uma área ativa de pesquisas, e espera-se que alguns ensaios clínicos estejam sendo planejados.

Nota MG: Ver <https://pn.bmj.com/content/practneurol/22/1/14.full.pdf>

Também foi mencionado que há pesquisas em andamento sobre a ataxia espinocerebelar tipo 27B (SCA27B), associada a repetições GAA no gene FGF14. O interesse se deve ao fato de que a mutação neste gene foi recentemente identificada como sendo uma das causas mais comuns de ataxias de início tardio (*late-onset ataxias*).

Nota MG: Ver <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37165652/>

3. Pergunta sobre a ataxia cerebelar de início tardio ou ILOCA (Idiopathic late onset cerebellar ataxia)

Um paciente em processo de diagnóstico de ILOCA informou que muitos dos seus sintomas pioram com o pôr do Sol (início do anoitecer), como rigidez muscular, dores, dificuldades cognitivas e emocionais, piora na coordenação motora, equilíbrio etc. Ele perguntou se há algum fundamento para isso.

A Dra. Perlman informou que recebeu um relato semelhante de um outro paciente. Ela informou que existe o que se chama de "*sundowning*" que seria uma piora de sintomas no final do dia para indivíduos com demência, o que não é o caso da ILOCA, portanto este termo não é apropriado neste caso.

Para o caso de funções motoras, o mais provável é que seja o reflexo do uso dos músculos durante as atividades diárias (fadiga). Os músculos de quem tem ataxia trabalham mais do que o de pessoas sem a doença, e assim ao final do dia, caso a pessoa não tenha repousado, é possível que esteja bastante cansada e com mais dores musculares. A Dra. Perlman recomendou fazer pausas durante o dia, intercalando períodos de repouso com as atividades. Há também medicamentos que podem ajudar.

4. Pergunta sobre quais tipos de ataxias estão relacionadas com tremores essenciais

O paciente fez um tratamento de estimulação cerebral profunda (*Deep Brain Stimulation*) 5 anos atrás, visando a estimulação do Tálamo para melhora do tremor essencial. Depois do tratamento notou que passou a ter alguns sintomas de ataxia. A Dra. Perlman confirmou que *Deep Brain Stimulation* pode de fato causar ataxia como efeito colateral, bem como alterar a velocidade da memória e pensamento.

Para verificar se os sintomas são de fato resultado desta terapia ou se o paciente de fato tem alguma ataxia hereditária (da qual os tremores seriam um sintoma), a Dra. Perlman recomendou tentar diagnóstico por teste genético. Por exemplo, a ataxia espinocerebelar tipo 6 (SCA6) pode apresentar tremores. Além deste, há outros tipos de ataxias hereditárias dominantes que podem iniciar com tremores e depois manifestar outros sintomas mais típicos das ataxias.

Nota MG - Tremor essencial (causa neurológica) afeta usualmente as mãos, mas pode afetar também a cabeça, a voz e as pernas, e pode ser confundido com a Doença de Parkinson.

5. Pergunta sobre benefícios do óleo CBD (canabidiol) para ataxias

A Dra. Perlman respondeu que o canabidiol e outros produtos derivados da cannabis (como o THC) têm sido usados por um longo tempo na medicina (em áreas onde a prescrição é permitida), sobretudo para dores, espasmos, rigidez muscular e ansiedade (que pode amplificar sintomas da ataxia).

Embora possam ajudar nestes e outros sintomas, estes produtos não curam ou reduzem a progressão da ataxia em si. Além disso, a dosagem é importante. Se o paciente consome CBD com percentual mais elevado de THC, poderá ficar mais tonto e, portanto, piorar sintomas da ataxia.

6. Pergunta sobre a relação entre ataxia e o uso de tiamina (vitamina B1).

A Dra. Perlman relata que existem algumas ataxias (não todas) onde ocorre um defeito na capacidade do corpo em absorver e usar a tiamina, e nestes casos, a falta de vitamina B1 pode ser tratada com suplementação.

7. Pergunta sobre dores nas pernas

Paciente de 79 anos com ataxia não identificada relatou fortes dores nas pernas, e perguntou se este é um sintoma esperado. A Dra. Perlman respondeu que muitos tipos de ataxias afetam mais fortemente o cerebelo, e não causam dores. Os problemas são de coordenação, equilíbrio, tremores etc., mas não dores. Entretanto, o cerebelo se comunica com outras áreas do cérebro, e se estas áreas forem afetadas pela ataxia, então é possível que a pessoa tenha espasmos, espasticidade e/ou dores nas pernas. Convém conversar com o médico para tentar identificar a causa das dores nas pernas (se é uma dor neuropática), pois há medicamentos que podem ajudar.

8. Pergunta sobre o 7,8DHF

Alguém perguntou sobre o "7,8DHF" e a Dra. Perlman, com sua honestidade intelectual habitual, respondeu que não tinha muita certeza sobre o que era, que iria anotar para pesquisar depois.

Nota MG - "7,8DHF" (7,8-dihydroxyflavone) é uma pequena molécula (também chamada tropoflavina) que supostamente ajuda a melhorar a sinalização de BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor*), que regula diversos processos biológicos. Assim, pelo que se verificou em estudos com animais, a "7,8DHF" teria o potencial de ajudar em diferentes doenças.

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

9. Pergunta sobre dificuldade de termorregulação na ataxia

Alguém perguntou se a dificuldade de controlar a temperatura corporal (termorregulação) está relacionada com a ataxia.

A Dra. Perlman explicou que as funções autonômicas do corpo são controladas no tronco encefálico (*brain stem*), ou seja, não são parte do cerebelo. Porém, se a ataxia afetar as conexões com o tronco encefálico, a pessoa poderá ter dificuldades (sintomas) nas funções autonômicas, que incluem por exemplo o controle da temperatura corporal (associadas com conexões com o tálamo e hipotálamo), desordens de sono e outras funções (controle da bexiga por exemplo).

A Dra. Perlman informou que há outras causas para o descontrole da temperatura corporal além de ataxias (por exemplos, doenças na tireoide, ou outros processos hormonais), e que se deve consultar o médico para investigar o problema. De fato, algumas ataxias mais complexas podem afetar o tronco encefálico e provocar sintomas nas funções autonômicas.

10. Pergunta sobre estimulação transcraniana (neuromodulação).

A Dra. Perlman informou que a neuromodulação parece ajudar pessoas com problemas de movimento, equilíbrio e cognitivos (desordens de humor). A estimulação é não invasiva (diferente da estimulação cerebral profunda mencionada na pergunta 4) e pode ser magnética ou por corrente contínua.

Diferentemente da depressão, para a qual já é aprovada, a neuromodulação ainda não é aprovada ainda pela FDA para ataxias, e o uso portanto é no contexto de pesquisas ou experimental.

Uma outra pessoa também perguntou sobre neuromodulação, no caso, por estimulação transcraniana por corrente contínua. A Dra. Perlman informou novamente que ainda não é um tratamento disponível nos Estados Unidos para uso clínico em ataxias, pois ainda não foi aprovado pela FDA para esta finalidade, mas há estudos e experimentos em andamento.

11. Pergunta sobre o Riluzole

Alguém mencionou que estava tomando Riluzole, mas que após seis semanas os sintomas pioraram, e o neurologista pediu para parar (efeitos colaterais). O que pode ter ocorrido?

A Dra. Perlman respondeu que o Riluzole tem tido bons resultados como medicamento "off label" (=ainda não aprovado pela FDA) para tratar sintomas de ataxias, e com base em estudos feitos na Europa tem supostos efeitos neuroprotetores (protege os nervos no cerebelo). Porém, um efeito colateral conhecido do Riluzole é tontura (*dizziness*). Então, se a pessoa já tem tonturas por conta a ataxia, talvez o Riluzole possa piorar este sintoma, que por sua vez afeta o equilíbrio. A Dra. Perlman disse que não é comum, mas já viu na prática clínica dela pacientes com este efeito colateral. Assim, é preciso avaliar nestes casos se é vantajoso ou não usar o remédio.

12. Pergunta sobre testes para o gene FGF14

Alguém perguntou sobre testes genéticos para detectar mutações no gene FGF14 que possam causar ataxias.

A Dra. Perlman informou que mutações no gene FGF14 podem causar sintomas de ataxia da síndrome CANVAS, e que o teste genético só está disponível através do laboratório de testes genéticos da Universidade de Chicago.

Nota MG:

O gene FGF14 codifica o fator de crescimento fibroblástico 14 ("*fibroblast growth factor-14*"), que é expressado de forma significativa no cérebro, particularmente nas células de Purkinje no cerebelo, onde interage com canais ativados por voltagem para regular a excitabilidade dos neurônios.

A síndrome CANVAS (autossômica recessiva) é causada por mutações no gene RFC1, mas também pode ser causada por mutações no gene FGF14.

Ver <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9892775/>

Embora a Dra. Perlman tenha mencionado em sua resposta apenas a síndrome CANVAS (autossômica recessiva), o gene FGF14 também tem relação com duas ataxias espinocerebelares (autossômicas dominantes), a SCA27B (início tardio) e a SCA50.

Ver

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37165652/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9892775/>

13. Pergunta sobre ARCA (Autossomal Recessive Cerebellar Ataxia) relacionada com deficiência de coenzima CoQ10

A Dra. Perlman explicou que se a pessoa tem um defeito genético que afeta a manutenção de níveis adequados de coenzima Coq10, o tratamento é obviamente usar suplementos de coenzima Coq10 (com dosagens prescritas pelo médico). Há pesquisas ativas em andamento sobre este assunto.

14. Pergunta sobre ataxia em criança de 7 anos com ataxia por mutação "de novo"

Alguém reportou que o filho de 7 anos foi diagnosticado com ataxia cerebelar por mutação genética "de novo", e perguntou como a doença deve progredir e qual seria a expectativa de vida.

A Dra. Perlman respondeu que depende do gene afetado. Por exemplo, há mutações genéticas que causam a ataxia espinocerebelar tipo 29 (SCA29) que podem manifestar em crianças e que pode ser estável (*não progredir com o tempo*). Neste caso, a pessoa pode ter uma situação estável e melhorar sua coordenação e equilíbrio, apesar da pessoa ter a mutação genética.

Por outro lado, algumas mutações que parecem surgir "do nada" (como as variantes "de novo", sem histórico familiar) podem ser (ou não) causas de doenças progressivas. Assim, para falar sobre o prognóstico, seria preciso saber qual é o gene afetado e que tipo de mutação ocorreu. A Dra. Perlman recomendou que a pessoa procurasse um geneticista.

Nota MG. Uma mutação "de novo" é a que surge em uma pessoa pela primeira vez, sem ter sido herdada de nenhum dos pais. Estas variantes podem ocorrer aleatoriamente, por falhas no processo de replicação do DNA durante a divisão celular, por falhas no sistema de reparo de erros no processamento do DNA ou por exposição à radiação e produtos químicos que possam causar mutações.

Ver

<https://blog.mendelics.com.br/glossario-de-genetica-parte-3/>

15. Pergunta sobre suplementos nutricionais

Alguém perguntou sobre suplementos nutricionais que podem ajudar nas ataxias.

A Dra. Perlman respondeu que para uma pessoa que se alimenta bem, de forma saudável, com uma dieta bem balanceada, que consegue se alimentar normalmente (não evita certos alimentos por problemas de deglutição causados por disfagia ou problemas digestivos), os suplementos nutricionais provavelmente não são necessários. Por outro lado, se houver problemas que causem faltas de nutrientes ou micronutrientes, ou se houver perda de massa muscular ou fraqueza muscular, então os suplementos nutricionais podem ajudar (neste caso, a creatina, consumida junto com um programa adequado de atividades físicas).

A Dra. Perlman recomendou sempre estar alinhado com o neurologista ou outro médico que costume visitar, ou ainda um nutricionista, ANTES de iniciar o consumo de qualquer tipo de suplemento alimentar. O objetivo é só consumir o que for realmente necessário, que seja apropriado para as necessidades específicas daquela pessoa.

16. Pergunta sobre depressão como efeito colateral de medicamentos

Alguém com ataxia espinocerebelar tipo 6 (SCA6) perguntou por que diferentes remédios causam depressão.

A Dra. Perlman respondeu que era uma questão interessante, e que achava que há muitos medicamentos que podem causar fadiga ou baixos níveis de energia como efeitos colaterais, e podem contribuir potencialmente para a depressão. Isso não tem relação apenas com a ataxia SCA6, vale para qualquer tipo de ataxia espinocerebelar, e mesmo para outras doenças neurológicas que não são ataxias (não é um problema relacionado com a doença, mas com a forma como o medicamento afeta o cérebro, de formas que ainda não são totalmente compreendidas).

Por exemplo, muitas drogas que atuam no cérebro para reduzir tremores podem causar fadiga e possivelmente contribuir para a depressão. Algumas bulas de remédios indicam inclusive que um efeito colateral pode ser "pensamentos suicidas".

A Dra. Perlman relata que esta é uma questão importante de se ter atenção ao se iniciar um novo medicamento (para tremores ou outros sintomas). Da mesma forma que alguns remédios podem causar náuseas, ou tonturas, ou cansaço, alguns podem afetar o humor. O paciente deve ficar atento sobre como está se sentindo ao iniciar um novo medicamento, e os seus cuidadores e familiares também. Se houver suspeita de que o paciente está em depressão deve-se consultar o médico e buscar ajuda.

17. Pergunta sobre fisioterapia para fortalecer as pernas

Alguém perguntou se a fisioterapia e exercícios para fortalecer as pernas adequados para quem tem ataxia podem ajudar.

A Dra. Perlman respondeu que os exercícios apropriados para pessoas com ataxia incluem atividades para fortalecimento do "core", vários tipos de exercícios de equilíbrio, e exercícios com repetições rítmicas para melhorar a função cárdio (por exemplo, bicicleta ergométrica). Estes são os tipos de atividades que trazem os maiores benefícios, seja na fisioterapia neurofuncional ou praticados em casa.

Especificamente sobre o "fortalecimento dos músculos das pernas", a Dra. Perlman informou que são úteis se a pessoa tem fraqueza nas pernas. Porém, se a pessoa notar que os exercícios não estão adiantando, que as pernas continuam fracas e vacilantes e que é preciso fazer pausas para descansar, então é possível que a pessoa esteja exagerando nas atividades físicas. Se a pessoa precisa descansar por mais de uma hora, por exemplo, isso pode indicar que está com excesso de atividades físicas, e deve racionalizar seu programa de exercícios, ou reduzir as cargas etc.

18. Pergunta sobre cardiomiopatia hipertrófica

Alguém perguntou sobre qual remédio seria mais efetivo para o filho, que tem espessamento do músculo cardíaco e está tomando Propanolol.

A Dra. Perlman respondeu que a cardiomiopatia hipertrófica pode ser um sintoma de desordens mitocondriais como a ataxia de Friedreich. A capacidade de tratar e proteger o músculo do coração melhorou significativamente nos últimos anos, e há remédios que podem ser usados preventivamente, para reduzir o estresse sobre o músculo cardíaco.

O Propanolol é um bloqueador beta é comumente utilizado neste caso, e também quando há arritmias (aceleração nas batidas do coração), pois pode reduzir o ritmo das batidas para um nível mais funcional. Assim, os bloqueadores beta (Propanolol, Atenolol etc.) são utilizados para proteger o coração. Porém, há outras categorias de medicamentos que também podem ser utilizadas para reduzir o estresse cardíaco mesmo em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (espessamento das paredes do coração). Então, se o Propanolol estiver causando efeitos colaterais (fadiga, fraqueza etc.), há outras opções para se discutir com o cardiologista.

19. Pergunta sobre sintomas da SCA7

Alguém que tem uma filha de 7 anos com diagnóstico de SCA7 perguntou sobre os sintomas típicos. A Dra. Perlman explicou que a SCA7 pode apresentar sintomas típicos de ataxia cerebelar (coordenação, desequilíbrio etc.) mas pode também afetar a visão.

Os sintomas surgem tipicamente por volta dos 30 anos, mas com mutações maiores (mais repetições CAG) pode ocorrer antecipação com o surgimento dos sintomas na infância (como no caso da criança de 7 anos).

A criança toma Coq10 200 mg (que é uma dosagem apropriada para uma criança), e a mãe está preocupada pois a doença parece progredir rapidamente. A menina apresenta sintomas desde os 5 anos e meio e já é cadeirante e já tem perdas visuais. A mãe perguntou se há algum outro medicamento que possa ser utilizado para retardar a progressão, ou melhorar sintomas da SCA7.

A Dra. Perlman informou que uma droga que tem tido bastante uso *off-label* (inclusive em crianças) por sua suposta ação neuroprotetora, e que parece melhorar um pouco o equilíbrio é o Riluzole. Recomendou que a mãe discuta com o médico da filha a conveniência de tentar este medicamento. Além disso, por conta dos problemas visuais, a Dra. Perlman recomendou o uso de suplementos de vitaminas que são benéficas para os olhos e que podem oferecer um pouco mais de proteção.

20. Pergunta sobre tontura (*dizziness*)

Alguém perguntou sobre tonturas. A Dra. Perlman informou que pode ser um sintoma bastante difícil de gerenciar. Se a tontura vem da conexão (do cérebro) com o ouvido interno, em alguns casos há medicações que podem ajudar (ex. Meclizine, Bonine etc.). Nas tonturas associadas com ataxia, há casos em que foram prescritos Dalfampridine (usado *off-label* para outras condições além da esclerose múltipla, e em certos casos pode ajudar na tontura). Já se a tontura é causada por movimentos oculares anormais (nistagmo), há outros medicamentos que podem ser úteis para reduzir esta movimentação anormal dos olhos que pode causar tonturas.

Em resumo, há muitas causas para a tontura, e é preciso investigar para ver qual é a melhor abordagem.

21. Pergunta sobre o medicamento Chlorzoxazone para a SCA1

Alguém perguntou sobre o Chlorzoxazone, que é um relaxante muscular. A Dra. Perlman informou que sabia que havia interesse de pesquisadores nesta droga em função de supostos efeitos neuroprotetores, mas que precisaria ser utilizado com supervisão médica cuidadosa.

Nota MG. Há artigos que relatam que a combinação de Chlorzoxazone com Baclofeno pode trazer benefícios na SCA1, se forem usados em dosagens bem específicas. Os estudos ainda são preliminares e mais testes precisam ser feitos para ver quais seriam as dosagens adequadas para melhorar sintomas da ataxia sem produzir toxicidade ou afetar excessivamente a forma muscular (o que pode piorar o equilíbrio).

Ver <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33151010/>

Ver <https://www.ataxia.org/scasourceposts/a-new-use-for-old-drugs/>

22. Pergunta sobre herança da SCA5

Alguém relatou que tinha ataxia espinocerebelar tipo 5 (SCA5) e que tinha dois filhos que tinham herdado a doença. Perguntou se era verdade que os seus netos tinham 50% de chance de herdar a mutação que causa a doença. A Dra. Perlman respondeu que sim, e que aconselhamento com geneticista ou médico neurologista e testes genéticos podem ajudar a mapear quem na família está em risco de desenvolver a doença por ter o gene mutante.

Nota MG: Resumidamente, como a SCA5 é uma ataxia com herança autossômica dominante, se nem o pai nem a mãe têm o gene com a mutação (não são portadores), não há risco de os filhos herdarem (é uma doença hereditária, se nem o pai nem a mãe têm o gene mutante não tem como o filho herdar o gene mutante). Por outro lado, se o pai OU a mãe tem o gene com mutação que pode causar a SCA5 (mesmo que não tenham sintomas da doença), há 50% de probabilidade de que cada filho herde o gene ruim. Caso o filho herde o gene mutante, dependendo do tamanho da mutação, poderá ou não apresentar sintomas (desenvolver a doença). Acima de um certo limite no tamanho da mutação, a penetrância será de 100% (o que significa que a pessoa vai desenvolver sintomas da doença em algum momento da vida).

23. Pergunta sobre AMPYRA® (dalfampridine) para ataxia

Um paciente perguntou o que a Dra. Perlman achava da Dalfampridine, uma droga que ajuda a melhorar a marcha de pacientes com esclerose múltipla. Ela respondeu que era uma boa opção para tentar com supervisão médica obviamente (conversar com médico, ver se valia a pena tentar, cada caso é um caso).

IMPORTANTE - A Dra. Perlman mencionou que as duas únicas drogas atualmente reconhecidas pela *American Academy of Neurology* para uso *off-label* em ataxias são o Riluzole (aprovado pela FDA para ELA - Esclerose Lateral Amiotrófica) e o Dalfampridine (AMPYRA), aprovado em 2010 para Esclerose Múltipla.

24. Pergunta sobre a ataxia SCA34

Alguém perguntou sobre sintomas da ataxia SCA34. A paciente percebe que os sintomas estão piorando, e que pelo que sabe é uma ataxia *extremamente rara*. A Dra. Perlman confirmou que a SCA34 é bastante rara mesmo entre as doenças raras, que pelo que se sabe há pouquíssimas pessoas diagnosticadas no mundo. A médica recomendou pesquisar sobre as partes do sistema nervoso que são tipicamente afetadas pela SCA34 e quais seriam os sintomas mais comuns, para a partir disso pesquisar opções de tratamento para estes sintomas, além de fazer fisioterapia.

A Dra. Perlman fez uma outra recomendação interessante: "Peça ao seu neurologista para pesquisar nas fontes médicas confiáveis (ex. Pubmed, Omin, Neuromuscular etc.) sobre a SCA34, ver quais são os estudos já publicados sobre ela, e *entrar em contato com os autores destes estudos*, que são possivelmente pessoas que descobriram o gene que causa a doença ou outros pesquisadores envolvidos com o assunto. Talvez estes pesquisadores se interessem pelo caso e peçam para enviar uma amostra de sangue para testes etc.". Neste caso, não apenas o médico, mas o próprio paciente estaria contribuindo para o avanço do conhecimento sobre a doença, o que é importantíssimo no caso de doenças raras.

Ou seja, segundo a visão da Dra. Perlman, o neurologista *deve ser proativo* e tentar aprender mais sobre cada tipo de ataxia que surgir em cada paciente que o procure. Como as ataxias são doenças raras, é razoável que muitos neurologistas não tenham atendido muitos casos na clínica (sem mencionar outros médicos). Mas, segundo a Dra. Perlman, nada impede que o neurologista procure se atualizar sobre os estudos mais recentes e faça contato com os pesquisadores que descobriram o gene ou estão pesquisando, ou ainda realizando ensaios clínicos sobre aquele tipo de ataxia.

Nota MG: A SCA34 é causada por mutações no gene ELOVL4. Os principais sintomas são a ataxia de marcha, ataxia de membros, disartria e nistagmo. Em alguns casos, podem ocorrer lesões na pele. Outros sintomas podem ser distúrbios autonômicos, retinitis pigmentosa e problemas cognitivos.

Para mais informações, ver

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34689836/>

<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/59/spinocerebellar-ataxia-34>

25. Pergunta sobre Lions Mane para ataxia SCA1

Alguém perguntou sobre o uso do suplemento Lion's Mane (um extrato de cogumelos medicinais como o *Hericium erinaceus*) para ajudar em sintomas de ataxia. A Dra. Perlman informou que muitas pessoas com diferentes tipos de ataxia estão usando este suplemento, e os depoimentos das pessoas que estão consumindo são "razoavelmente bons" - as pessoas que usam se sentem melhores, mais coordenadas, com mais energia, e o suplemento parece ser seguro. A Dra. Perlman é a favor de que se experimente qualquer suplemento fitoterápico por um certo período, por exemplo, 3 meses. Se não notar melhorias, abandone, pois não deve funcionar para você. Em particular, o Lion's Mane parece uma boa opção para testar.

Nota MG: O Lion's Mane tem sido usado já faz bastante tempo na medicina chinesa e supostamente tem efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e neuroprotetores.

Ver

<https://www.mdpi.com/1422-0067/24/7/6089>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37047062/>

<https://www.nature.com/articles/s41598-020-71966-z>

26. Pergunta sobre o medicamento Azilect

Alguém perguntou sobre o medicamento Azilect, para tratamento da Doença de Parkinson em adultos, informando que parece ajudar nos tremores na ataxia. A Dra. Perlman ensinou que o Azilect age em áreas envolvidas com o gânglio basal, que é a parte do cérebro mais envolvida na Doença de Parkinson. É sabido que o cerebelo se comunica com o gânglio basal, e que alguns dos tremores que surgem em pessoas com ataxia ocorrem por problemas causados pela ataxia nesta comunicação. Assim, drogas como o Azilect, Sinemet e Carbidopa- Levodopa podem de fato ajudar em tremores que ocorrem não apenas em Parkinson, mas também na ataxia.

Nota MG:

Ver

<https://www.drugs.com/pro/azilect.html>

<https://www.drugs.com/sinemet.html>

27. Pergunta sobre doença de Niemann-Pick tipo C (NPC)

Um paciente (homem com 66 anos) perguntou sobre a doença de Niemann-Pick tipo C (NPC), após ele e a irmã terem sido diagnosticados por teste genético. Ele está participando de um ensaio clínico no momento, para a infusão de um agente chamado Cyclodextrin (já tomou 17 infusões até agora). Ele perguntou quanto tempo deve demorar até ele perceber melhoras.

Com sua habitual honestidade intelectual, a Dra. Perlman informou que não tem experiência com este tipo de tratamento, mas que sabe que há pesquisas ativas em andamento sobre o tema, e que em toda a carreira dela ela viu apenas duas pessoas com diagnóstico de Niemann-Pick tipo C. Ela informou (sobre os resultados esperados das infusões) que tomando duas infusões semanais seria razoável observar benefícios após 6 meses de tratamento, mas o estudo já está em andamento por 2 anos, e para ver se o remédio tem mesmo a capacidade de "modificar o curso da doença" (alterar o impacto da mutação existente nos genes), promovendo melhoras nos nervos afetados, os efeitos são mesmo demorados para serem percebidos (nervos se curam muito lentamente, quando isso é possível), e talvez demore um ou dois anos para se perceber melhoras. Ela, portanto, recomendou que o paciente não desistisse e permanecesse no estudo até o final para avaliar resultados com calma mais tarde.

Nota MG: A doença de Niemann-Pick tipo C é rara, de origem genética, causada por mutação nos genes NPC1 ou NPC2, herdada de forma autossômica recessiva, de progressão lenta, e ainda incurável. A doença causa problemas no processamento do colesterol e da gordura. Tem tipos A, B e C, mas o termo "Niemann-Pick" tem sido utilizado apenas para o tipo C, pois os tipos A e B têm recebido a nomenclatura "deficiência de esfingomielinase". A doença Niemann-Pick tipo C ou NPC pode se manifestar em qualquer fase da vida, mas os sintomas são geralmente detectados na infância em função de problemas na escola (pode haver atraso na cognição, dificuldade na escrita etc.), bem como sintomas típicos de ataxia cerebelar (má coordenação, problemas de equilíbrio, disartria, disfagia), e em alguns casos, epilepsia e distonia. Também pode ocorrer demência progressiva ou outras manifestações psiquiátricas nos indivíduos afetados.

O agente β -cyclodextrin parece ter bom potencial para o tratamento.

Ver

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525256/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31943253/>

28. Pergunta sobre problemas ortopédicos como consequência da ataxia

Um paciente perguntou se há relação entre problemas ortopédicos e ataxia. A Dra. Perlman explicou que por causa da marcha irregular e das dificuldades de equilíbrio não é incomum que pacientes com ataxia desenvolvam problemas ortopédicos, por exemplo, dores nos joelhos, ou no quadril etc. Isso ocorre em parte pelo desbalanceamento do esforço ao caminhar nos quadris, joelhos, pés etc. Este tipo de problema não tem relação com o sistema nervoso, e a ataxia é um fator indireto. Nestes casos o médico ortopedista pode ver a melhor abordagem (fisioterapia, medicamentos, cirurgia etc.).

29. Pergunta sobre o próximo medicamento que deve ser aprovado

Alguém perguntou para a Dra. Perlman que se ela tivesse que adivinhar, qual seria o próximo tratamento aprovado pela FDA para ataxias. Ela respondeu que a FDA tem demonstrado um pouco mais de flexibilidade na análise a aprovação de remédios e terapias para doenças raras. Recentemente têm sido aprovadas drogas para ELA (esclerose lateral amiotrófica) e doença de Alzheimer com base em dados e estudos que 10 anos atrás não seriam aceitos (o rigor era maior, e o processo mais lento).

A Dra. Perlman acha que a FDA está ganhando mais conhecimento sobre biomarcadores. Por exemplo, se um estudo mostra uma melhora em um biomarcador (químico, ou uma imagem em ressonância magnética etc.) em um estudo clínico, esta informação está sendo levada em conta para avaliar a eficácia do medicamento em teste, e isso pode acelerar o processo de aprovação.

Neste contexto, a Dra. Perlman tem a esperança de que muitas drogas que estão atualmente no pipeline da NAF para ataxias (ver <https://www.ataxia.org/pipeline/>) serão aprovadas pela FDA. No momento, o remédio que parece mais próximo de obter aprovação é o Troriluzole (BHV-4157, da Biohaven), e deve haver informações sobre este assunto nos próximos meses. Ver <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03701399>

Nota MG: No caso da aprovação do SKYCLARYS (Omaveloxone) para a ataxia de Friedreich os dados de "Estudos de História Natural" foram importantes para ajudar na aprovação, além dos dados do ensaio clínico.

30. Pergunta sobre medicações para a SCA1

Alguém perguntou se há algo que possa ajudar nos problemas de equilíbrio e tremores causados pela SCA1.

A Dra. Perlman informou que vários medicamentos que podem ajudar nos diferentes tipos de tremores que podem surgir na SCA1 e recomendou olhar a lista de medicamentos de referência no site da NAF para sintomas comuns em ataxia, disponível em <https://secureservercdn.net/166.62.112.199/y1x.318.myftpupload.com/wp-content/uploads/2019/04/Medications-for-Ataxia.pdf>

Como já mencionado antes (ver Pergunta 23) dos remédios reconhecidos pela *American Academy of Neurology* para uso *off-label* em ataxias são o Riluzole e o Dalfampridine.

Para a questão do equilíbrio, segundo a Dra. Perlman, a fisioterapia ainda é a melhor coisa a fazer.

31. Pergunta sobre ataxia idiopática

Alguém (40 anos) com ataxia idiopática, sem dor e sem sintomas severos, perguntou se há alguma medicação que possa prevenir ou diminuir a progressão da doença.

A Dra. Perlman explicou que no caso de ataxias sem diagnóstico (ataxias idiopáticas são as que não têm causa conhecida) é importante o paciente tentar participar do programa de exames de DNA para "ataxias não diagnosticadas" (o programa é dos Estados Unidos, mas pode ter participação internacional, e a conexão com este programa pode ser feito com apoio da NAF).

Enquanto não tem diagnóstico, se a pessoa percebe que há algo causando um declínio progressivo nas funções do cerebelo (pode surgir atrofia do cerebelo em exames de imagem), uma estratégia é pesquisar (e consultar o médico) sobre suplementos para retardar envelhecimento (há muitos divulgados na Internet), dado que alguns destes suplementos podem ter efeitos neuroprotetores para pacientes com ataxias cerebelares progressivas (inclusive ataxias). Em particular, a Dra. Perlman mencionou o Óleo de peixe com Omega 3 como tendo efeitos neuroprotetores.

Além de suplementos antienvelhecimento, a Dra. Perlman ressaltou a importância de um bom programa de exercícios aeróbicos (por exemplo, bicicleta ergométrica) que têm efeitos neuroprotetores, além de manter uma dieta saudável.

32. Pergunta sobre o suplemento Taurine

Uma pessoa mencionou que viu um documentário na BBC mencionando benefícios da Taurine para doenças mitocondriais. A Dra. Perlman disse que já tinha ouvido falar da Taurine, que é um antioxidante, que não estaria na "topo da lista de suplementos" dela, mas que nas formulações de vários suplementos para ataxias e outros problemas neurológicos a Taurine pode aparecer como um componente.

Mais uma vez a Dra. Perlman orientou que se a pessoa vai iniciar algum novo suplemento, deve tomar por 3 meses e observar se está trazendo benefícios ou se tem efeitos colaterais. Se passar 3 meses e a pessoa não perceber nenhuma mudança, provavelmente não vale a pena continuar usando (até porque custam \$\$\$). Se sentir que está ajudando, prossegue, mas é bom estar sempre alinhado com o médico (alguns suplementos podem interferir com medicamentos).

Nota MG: A Taurine foi aprovada no Japão para ajudar em algumas doenças mitocondriais.

Ver

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8400259/#:~:text=Recently%2C%20taurine%2C%20a%20sulfur%2D,disease%20%5B27%2C28%5D>.

33. Pergunta sobre problemas de sono

Uma pessoa com ataxia SCA6 mencionou que tem problemas de sono, e se havia algum medicamento para ajudar a dormir que fosse seguro. A Dra. Perlman explicou que isso depende do tipo de problema que a pessoa tem (sono é um assunto complexo). Se é insônia (dificuldade para adormecer, ou acordar com frequência durante a noite) que não seja causada por apneia obstrutiva do sono ou algum outro problema respiratório, então provavelmente a alternativa mais segura é a Melatonina (que pode ser de liberação contínua ou prolongada). A Melatonina não deixa as pessoas "dopadas", de modo que se precisar levantar no meio da noite não tem dificuldade (ao contrário de outros medicamentos, por exemplo, se a pessoa toma um sedativo o equilíbrio dela pode piorar se ela tentar levantar de noite para ir ao banheiro). Agora, se a dificuldade para dormir é por conta de apneia do sono ou algum outro problema respiratório, então isso precisa ser resolvido, pois a Melatonina não vai eliminar esta causa. Da mesma forma, se o que atrapalha o sono é a síndrome das pernas inquietas (*restless leg syndrome*), há remédios específicos para tratar esta condição. Há também uma outra causa para dormir mal chamada Desordem do sono REM (*REM Sleep Disorder*), onde a pessoa fala durante o sono e "interpreta" sonhos. Neste caso também é preciso buscar tratamento apropriado.

34. Pergunta sobre fortalecimento das pernas

Uma pessoa cujo filho tem ataxia SCA3 perguntou sobre fortalecimento das pernas. A Dra. Perlman explicou que a melhor forma de fortalecer as pernas é fazendo exercícios moderados, sem chegar ao ponto de causar fadiga. Procurar um fisioterapeuta para orientações.

Ver pergunta 17.

35. Pergunta sobre uso diário de Xanax

Uma pessoa com ataxia imunomediada causada por doença celíaca está tomando Xanax (Alprazolam) diariamente para vertigem, e perguntou se isso pode trazer algum problema.

A Dra. Perlman explicou que o Xanax é da família do Valim, e precisa ser utilizado com muito cuidado. Não é recomendável tomar Xanax diariamente, ou mais de uma vez no mesmo dia, pois tem efeitos colaterais (pode afetar a memória e pensamento).

Nota MG: O Xanax é um medicamento que ajuda a controlar a ansiedade, situações de pânico e fobias, e tem vários efeitos colaterais, inclusive pode provocar tonturas.

Ver

<https://www.tuasaude.com/alprazolam-xanax/>

36. Pergunta sobre urinar com frequência

Alguém perguntou se urinar com frequência tinha relação com ataxia. A Dra. Perlman informou que é um sintoma muito comum em diferentes ataxias. O cerebelo precisa coordenar os nervos que controlam os músculos da bexiga da mesma forma que coordenam outros músculos do corpo. A ataxia pode atrapalhar esta coordenação. A urinação frequente, ou problemas para controlar a urina (escapes), e em certos casos, lentidão ao urinar são sintomas comuns. Há boas medicações modernas e com poucos efeitos colaterais (ao contrário de drogas mais antigas) que podem ajudar nestes casos, mas devem ser utilizados com doses pequenas e com cautela (supervisão médica). Há também a possibilidade de injeções de Botox para a bexiga neurogênica em casos mais graves.

Nota MG: Há também fisioterapia do assoalho pélvico, que abrange os músculos e ligamentos que sustentam a bexiga, intestino, útero e outros órgãos e que pode ajudar em certos casos de incontinência urinária.