

# PARALISIA PERIÓDICA

## ANÁLISE CLÍNICA DE 20 PACIENTES

CÉLIA HARUMI TENGAN\*, ACARY S. BULLE DE OLIVEIRA\*, ALBERTO ALAIN GABBAI\*

**RESUMO** - Este estudo consiste da avaliação de 20 pacientes com diagnóstico de paralisia periódica (PP) sendo descritos aspectos epidemiológicos, manifestações clínicas, exames subsidiários, tratamento e evolução. Dezesesseis pacientes tinham a forma hipocalêmica (5 familiares, 5 esporádicos, 5 tireotóxicas e 1 secundária). Não houve casos de PP normocalêmica. Houve predomínio do sexo masculino (14 pacientes). Todos os 5 pacientes com forma tireotóxica eram do sexo masculino e nenhum deles tinha origem oriental. Somente 4 pacientes tinham a forma hipercalemica (3 familiares, 1 esporádico). Nas duas formas os ataques ocorreram preferencialmente no período da manhã sendo o repouso após exercício o fator desencadeante mais importante. No entanto observamos que 75% dos pacientes com a forma hipercalemica referiram crises de curta duração (<12 horas). Crises mais prolongadas foram referidas por 43% dos pacientes com a forma hipocalêmica. A maioria das crises caracterizava-se por fraqueza generalizada, predominando nos membros inferiores e sendo sua frequência variável. A creatinquinase foi avaliada em 10 pacientes e 8 tinham níveis elevados que variaram de 1,1 a 5 vezes o valor normal. A eletroneuromiografia foi realizada em 6, mas o fenômeno miotônico foi a única alteração encontrada em 2 pacientes. Inibidores da anidrase carbônica, principalmente a acetazolamida, usados no tratamento profilático em 9 pacientes mostraram uma boa resposta em todos. Embora a PP seja algumas vezes considerada doença benigna, encontramos sintomas respiratórios em 5 pacientes, miopatia permanente em 1, alterações eletrocardiográficas durante crise em 4; óbito durante paralisia ocorreu em 2 pacientes. Assim, o correto diagnóstico e o tratamento imediato são cruciais. Este estudo mostra que o hipertireoidismo é importante causa de PP em nosso meio, mesmo em pacientes não orientais. Assim, a investigação endócrina é mandatória já que as crises de paralisia só desaparecem após a normalização dos níveis hormonais.

**PALAVRAS-CHAVE:** paralisia periódica, hipopotassemia, hiperpotassemia, hipertireoidismo.

### **Periodic paralysis: clinical evaluation in 20 patients**

**SUMMARY** - Twenty patients with periodic paralysis were evaluated and the aspects studied included epidemiological data, clinical manifestations, ancillary tests, treatment and evolution. Sixteen patients had the hypokalemic form (5 familiar, 5 sporadic, 5 thyrotoxic and 1 secondary). No patient with the normokalemic form was detected. Predominance of men was found (14 patients), especially in the cases with hyperthyroidism (5 patients). No thyrotoxic patient was of oriental origin. Only 4 patients had the hyperkalemic form (3 familiar, 1 sporadic). Attacks of paralysis began during the first decade in the hyperkalemic form and up to the third decade in the hypokalemic. In both forms the attacks occurred preferentially in the morning with rest after exercise being the most important precipitating factor. Seventy five percent of the hyperkalemic patients referred brief attacks (<12 hours). Longer attacks were referred by 43% of the hypokalemic patients. The majority of the attacks manifested with a generalized weakness mainly in legs, and its frequency was variable. Creatinokinase was evaluated in 10 patients and 8 of them had levels that varied from 1,1 to 5 times normal. Electromyography was done in 6 patients and myotonic phenomenon was the only abnormality detected in 2 patients. Carbonic

\*Disciplina de Neurologia do Departamento de Neurologia, Neurocirurgia e Neurologia Experimental da Escola Paulista de Medicina. Aceite: 13-abril-1994.

anhydrase inhibitors, especially acetazolamide, were used for prophylactic treatment in 9 patients with good results in all. Although periodic paralysis may be considered a benign disease we found respiratory distress in 5 patients, permanent myopathy in 1, electrocardiographic abnormalities during crises in 4; death during paralysis occurred in 2. Therefore correct diagnosis and immediate treatment are crucial. This study shows that hyperthyroidism is an important cause of periodic paralysis in our country, even in non oriental patients. Hence endocrine investigation is mandatory since this kind of periodic paralysis will only be abated after return to the euthyroid state.

KEY WORDS: periodic paralysis, hypokalemia, hiperkalemia, hyperthyroidism.

A paralisia periódica (PP) é entidade caracterizada clinicamente por episódios autolimitados de fraqueza muscular relacionados com alterações do nível sérico de potássio. Sua fisiopatologia está ligada a defeito funcional do canal de sódio, tornando a membrana muscular despolarizada e consequentemente inexcitável. A forma familiar é a mais frequente, com herança autossômica dominante, embora existam casos esporádicos. É classificada em três tipos: hipocalêmica, hipercaleêmica e normocalêmica.

Este estudo tem por objetivo a análise dos aspectos clínicos da PP em 20 pacientes.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados os dados clínicos dos pacientes atendidos no Setor de Doenças Neuromusculares da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina no período de 1983 a 1992 e que tiveram, como conclusão, o diagnóstico de PP. O diagnóstico foi baseado nas manifestações clínicas e exames subsidiários, que incluíram biopsia muscular, eletroneuromiografia (ENMG) e principalmente a análise sérica do potássio durante crise de fraqueza muscular.

Os doentes foram classificados quanto ao tipo de PP: hipocalêmica, hipercaleêmica e normocalêmica. Além disso, cada tipo foi subdividido, segundo a etiologia, em forma primária (familiar e esporádica) e secundária. Na forma hipocalêmica um terceiro tipo foi incluído, a PP tireotóxica.

## RESULTADOS

De 4463 doentes com doenças neuromusculares, avaliados em nosso Serviço, 20 apresentavam o diagnóstico de PP, correspondendo a 0,45% do total.

Houve predomínio de pacientes do sexo masculino (14 pacientes), ou seja 70%. Na forma tireotóxica todos os pacientes eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes apresentava a forma hipocalêmica (16 doentes); somente 4, a forma hipercaleêmica; não tivemos pacientes com a forma normocalêmica. Três pacientes pertenciam à mesma família com PP hipercaleêmica e 3 a uma outra família com PP hipocalêmica. Dezesesseis pacientes eram de cor branca, 3 eram pardos (1 com PP hipocalêmica secundária, 1 com a forma hipocalêmica primária esporádica e 1 com a forma hipercaleêmica primária esporádica) e somente 1, de cor negra (PP

*Tabela 1. Distribuição dos pacientes com relação ao sexo, nos diferentes tipos de PP.*

Sexo	Tipo						Total
	HIPO				HIPER		
	FAM	ESPOR	TIREO	SECUND	FAM	ESPOR	
Masculino	4	3	5	1	1	0	14
Feminino	1	2	0	0	2	1	6
Total	5	5	5	1	3	1	20

ESPOR, esporádica; FAM, familiar; HIPER, hipercaleêmica; HIPO, hipocalêmica; SECUND, secundária; TIREO, tireotóxica.

*Tabela 2. Distribuição dos pacientes com paralisia periódica com relação à idade de início da sintomatologia e etiologia da doença.*

Idade (anos)	HIPOCALÊMICA				HIPERCALÊMICA		Total
	PRIMÁRIA			SECUND	PRIMÁRIA		
	FAM	ESPOR	TIREO		FAM	ESPOR	
0 - 10	2	1	0	0	2	1	6
10 - 20	3	0	1	0	1	0	5
20 - 30	0	3	3	1	0	0	7
30 - 40	0	0	0	0	0	0	0
40 - 50	0	1	1	0	0	0	2
Total	5	5	5	1	3	1	20

ESPOR, esporádica; FAM, familiar; HIPER, hipercalêmica; HIPO, hipocalêmica; SECUND, secundária; TIREO, tireotóxica.

hipocalêmica (tireotóxica). Nenhum dos pacientes era de origem oriental. Dos 16 pacientes com PP hipocalêmica, 10 eram do tipo primário (5 familiares e 5 esporádicos), 5 eram do tipo tireotóxico e 1 secundário (Tabela 1).

A idade de início da sintomatologia variou de 4 a 46 anos, havendo predomínio na terceira década de vida para a forma hipocalêmica e na primeira década para a forma hipercalêmica. O início da sintomatologia ocorreu antes dos 20 anos de idade na forma hipocalêmica familiar e predominantemente na terceira década nas formas esporádica e tireotóxica (Tabela 2).

A caracterização das crises foi feita através da avaliação dos seguintes parâmetros: horário do aparecimento das crises de fraqueza, fatores desencadeantes, frequência, duração e localização da fraqueza muscular (Tabela 3). Independentemente do tipo de PP, as crises mais frequentes eram as matutinas. Mas os pacientes com a forma hipercalêmica referiam mais fatores desencadeantes que aqueles com a forma hipocalêmica, sendo o repouso após exercício o fator mais referido. Não observamos diferenças específicas nos fatores desencadeantes em relação à etiologia da doença. Dos pacientes com a forma hipercalêmica, 3 (75%) apresentavam crises com duração menor que 12 horas e 1 apresentava crises que duravam mais de 24 horas. No entanto, este paciente apresentava fraqueza muscular inclusive nos intervalos de crise, o que tornava difícil a avaliação exata da sua duração. Na forma hipocalêmica, 7 pacientes (43%) apresentavam crises com menos de 12 horas e 7 tinham crises com mais de 12 horas. Em 4 deles as crises duravam mais de 24 horas.

Analisando-se a frequência das crises, observou-se que 10 pacientes apresentaram crises isoladas. Não houve diferenças entre os tipos de PP (Tabela 4).

Durante as crises, 13 pacientes apresentavam fraqueza generalizada, ou seja, comprometimento dos 4 membros, 6 fraqueza localizada com acometimento segmentar e 1 relatava associação de episódios com fraqueza generalizada e outros com localizada. Na fraqueza generalizada os membros inferiores eram predominantemente acometidos. O comprometimento respiratório foi referido por 5 pacientes: 2 necessitaram de intubação orotraqueal e os demais relatavam dispnéia. Nenhum dos pacientes referia uso de medicação durante as crises de fraqueza muscular.

Um paciente com a forma hipocalêmica familiar referiu câimbras, retenção urinária e fecal em uma crise mais grave, com quadro generalizado, apresentando inclusive sintomas como disфонia e dispnéia. Somente 1 paciente (PP hipercalêmica) apresentava fraqueza muscular nos intervalos das crises.

O fenômeno miotônico não foi referido ou observado clinicamente em todos os pacientes, embora tenha sido encontrado à ENMG em 2 casos. A ENMG não mostrou alterações nos outros 4 pacientes em que foi realizada.

Tabela 3. Caracterização das crises de fraqueza em relação ao tipo de paralisia periódica.

Características	HIPOCALÊMICA				HIPERCALÊMICA				Total
	Primária		Tireotóxica	Secundária	Familiar		Esporádica	Total	
	Familiar	Esporádica			Familiar	Esporádica			
Horário	Matutino	3	3	3	1	2	0	12	
	Vespertino	1	0	0	0	0	0	1	
	Noturno	0	0	1	0	0	0	1	
	Inclassificável	1	2	1	0	1	1	6	
Fatores	Exercício	0	2	2	0	0	1	5	
	Repouso/Exercício	3	0	2	1	2	1	9	
	Carboidratos	3	0	0	0	1	0	4	
	Jejum	0	0	0	0	2	1	3	
	Frio	1	1	0	0	2	1	5	
	Álcool	0	0	2	0	1	0	3	
	Estresse	1	0	0	0	3	0	4	
	Indefinido	0	2	1	0	0	0	3	
	Frequência	Diária	1	0	0	1	1	1	4
		Semanal	1	0	0	0	2	0	3
Mensal		0	1	0	0	0	0	1	
Isolada		3	3	4	0	0	0	10	
Variável		0	1	1	0	0	0	2	
Duração	< 12	3	0	3	1	3	0	10	
	12 - 24	0	1	2	0	0	0	3	
	> 24	1	3	0	0	0	1	5	
	Indeterminada	1	1	0	0	0	0	2	

Tabela 4. Análise da frequência das crises em relação ao tempo da doença.

Tempo (anos)	Frequência					Total
	Diária	Semanal	Mensal	Isolada	Variável	
0 - 1	0	0	1	5	0	6
1 - 5	1	2	0	4	1	8
5 - 10	1	0	0	1	0	2
10 - 15	0	0	0	0	0	0
15 - 20	2	1	0	0	0	3
> 20	0	0	0	0	1	1
Total	4	3	1	10	2	20

Com relação a sintomas clínicos não neurológicos, foram referidos tremores, nervosismo e emagrecimento por 4 pacientes que apresentavam a forma tireotóxica. Dos 5 pacientes com esta forma, 1 era assintomático do ponto de vista do hipertireoidismo, 1 tinha sintomas mas não sabia precisar há quanto tempo, 2 tinham sintomas há menos de um mês e não tinham diagnóstico de hipertireoidismo e o outro, mesmo com diagnóstico prévio de hipertireoidismo há seis anos e com sintomas há dois anos, referia abandono do tratamento nos últimos anos.

Dos 8 pacientes que referiram familiares com a mesma doença, 3 pertenciam à forma hipercalêmica e 5 à forma hipocalêmica. Além desses, 1 paciente com a forma tireotóxica referia um familiar com hipertireoidismo, o que não aconteceu com os outros casos de PP tireotóxica.

Dosagens plasmáticas de uréia, creatinina, glicemia, cálcio e fósforo foram normais para todos os pacientes. Cinco pacientes apresentavam valores elevados de T3 e T4, e baixos de TSH.

O eletrocardiograma foi realizado em 13 pacientes. Os quatro exames feitos em vigência da crise estavam alterados mostrando fibrilação ventricular, bigeminismo, bradicardia sinusal e ondas U. Onze exames foram obtidos no período intercrítico e 4 mostravam-se com alterações: bloqueio incompleto de ramo direito, hemibloqueio anterior esquerdo, encurtamento do segmento PR, extrassístoles supraventriculares e sobrecarga ventricular esquerda.

Na forma hipocalêmica, o potássio sérico durante a crise foi dosado em todos os pacientes. Os valores variaram de 0,9 a 3,0 mEq/L, com média de 2,075 mEq/L e mediana de 2,1 mEq/L. Foram considerados os valores mais baixos de cada paciente. Na forma hipercalêmica o potássio sérico durante a crise foi dosado em 2 dos 4 pacientes com valores de 5,9 mEq/L e 5,6 mEq/L, os outros 2 eram familiares de um dos pacientes com hiperpotassemia e apresentavam crises características da forma hipercalêmica. Em 17 pacientes foi dosado o potássio sérico nos intervalos das crises e somente em 1 deles (PP hipocalêmica secundária) o exame apresentava-se alterado, abaixo do normal.

Em 10 pacientes foi realizada a dosagem de creatinoquinase (CK) (7 em crise, 3 em intercrise). Notamos aumento dos valores em 8 pacientes. O aumento de CK variou de 89 a 384U/L (0.1 a 5 vezes o valor normal). Uma paciente apresentava aumento da CK mesmo no período intercrítico (PP hipercalêmica com fraqueza residual).

O teste provocativo com sobrecarga de glicose<sup>6</sup> foi realizado em 2 pacientes. Em ambos o resultado foi negativo.

Todos os pacientes com PP hipocalêmica receberam cloreto de potássio (via oral ou endovenosa) durante a crise, com melhora, exceto em 1, que evoluiu para óbito. A via de administração variou de acordo com a gravidade da manifestação clínica, reservando-se a via endovenosa para os pacientes mais comprometidos.

Os casos de PP tireotóxica evoluíram com regressão completa das crises apenas com o tratamento do hipertireoidismo.

O paciente que apresentava causa secundária (síndrome de Bartter) foi tratado com espironolactona e indometacina, apresentando diminuição da intensidade das crises.

Dos 20 pacientes, 9 foram tratados com acetazolamida (Diamox): 7 tinham a forma hipocalêmica e 2, a forma hipercalêmica. Oito pacientes apresentaram boa resposta à terapêutica com a acetazolamida, ou seja, abolição ou diminuição da frequência ou da intensidade das crises. Somente em 1 caso houve necessidade de interrupção da medicação pelo aparecimento de dor lombar concomitante ao tratamento, além de não ter havido diminuição da frequência das crises. Neste caso, foi optado pelo uso de diclorfenamida (Oralcon) e houve desaparecimento completo das crises, que eram diárias. Este paciente já havia tentado o uso de espironolactona, sem sucesso, e antes do uso da diclorfenamida estava tomando altas doses de cloreto de potássio (195 mEq) diariamente, para tentar diminuir o número de crises.

Dois pacientes com a forma hipercalêmica tiveram boa resposta com a acetazolamida. Em 1 deles, apesar da melhora da frequência das crises, foi tentado o uso da diclorfenamida com o intuito de verificar sua eficácia na fraqueza residual. Com esta droga houve desaparecimento das crises, porém com persistência do déficit motor residual após três meses de tratamento. O único efeito colateral com o uso da diclorfenamida foram parestesias nas pontas dos dedos, que não impediam as atividades diárias.

Dois casos com PP hipercalêmica apresentaram diminuição da frequência das crises somente com dieta rica em açúcar e orientação quanto a evitar períodos de jejum prolongado.

Dois casos evoluíram para óbito pela crise de paralisia. Um deles foi internado com hipocalêmia que chegou a 0,9mEq/L, evoluindo com fibrilação ventricular e insuficiência respiratória. Na necropsia não foram encontradas outras alterações que justificassem essa hipocalêmia tão importante.

## COMENTÁRIOS

Os resultados mostram que a PP foi relativamente frequente em nosso Serviço (0,45%), provavelmente devido ao fato de pertencer a um dos hospitais universitários de referência da cidade de São Paulo. O único estudo epidemiológico com PP foi realizado por Johnsen<sup>9</sup> que mostra prevalência de 1,25:100 000 da PP hipocalêmica. Apesar de ser relatado que a forma mais frequente é a hipocalêmica familiar, nosso estudo não mostrou tal fato, pois encontramos a mesma proporção de pacientes com forma hipocalêmica familiar e esporádica. A forma normocalêmica não foi observada, reforçando a dúvida quanto à sua existência<sup>2</sup>. Em um de nossos pacientes, antes de firmarmos o diagnóstico de PP hipercalêmica, houve necessidade de inúmeras dosagens de potássio para detectarmos a hipercalemia, o que demonstra existir, em alguns casos, uma refratariedade quanto à alteração do nível sérico de potássio, principalmente na forma hipercalêmica<sup>2,17</sup>. Isto sugere que, em muitos casos, o diagnóstico de PP normocalêmica é errôneo e somente através da evolução do quadro ou de investigação mais insistente é que o diagnóstico pode ser definido. Chama a atenção nossa alta proporção de aparecimento da forma tireotóxica, que é frequente em orientais (90%) e rara em pacientes do Ocidente<sup>6</sup>. Apesar da população de São Paulo sabidamente apresentar alta taxa de descendentes de japoneses, nenhum dos nossos doentes tinha essa origem. A incidência da PP tireotóxica em pacientes não orientais ainda não foi determinada, estimando-se que seja de 0,1 a 0,2% dos pacientes com hipertireoidismo<sup>10</sup>. Não se sabe porque existe esta predileção quanto aos orientais; já foi aventada a possibilidade de influências ambientais ou alimentares<sup>31</sup>, mas é bem mais provável que fatores genéticos estejam envolvidos.

As características clínicas de nossos pacientes não diferem das descritas em outros estudos. Houve predomínio de aparecimento no sexo masculino na forma hipocalêmica, predomínio bem mais evidente para a forma tireotóxica, que pode chegar a 20,5:1<sup>19</sup> e que é exatamente uma de suas diferenças com a forma hipocalêmica familiar. Exceto pelo início mais tardio (terceira década), as características clínicas nas crises de PP não diferiram entre as formas hipocalêmica familiar e tireotóxica. O que diferencia a forma hipo da hipercalêmica são os fatores desencadeantes. Na forma hipocalêmica o desencadeante mais característico foi a ingesta aumentada de carboidratos e na forma hipercalêmica, o jejum. Existem fatores desencadeantes comuns às duas formas, o repouso após exercício sendo o desencadeante mais referido em nosso estudo. Por outro lado, 5 pacientes referiram aparecimento de crises mesmo durante o exercício, contradizendo a hipótese de Subramony e Wee<sup>32</sup> que acreditavam que o exercício seria um fator protetor para crise, provavelmente devido à acidose

durante o exercício e, por isso, a crise só apareceria durante o período de repouso. A frequência das crises foi variável, mas não houve influência do tempo de duração da doença sobre esta característica, apesar de ser relatado que as crises tendem a evoluir com melhora com o decorrer dos anos<sup>5</sup>.

Apesar de ser considerada doença benigna, 2 de nossas pacientes, ambas com a forma hipocalêmica, evoluíram para óbito, denotando que esta entidade deve ser corretamente diagnosticada e tratada prontamente. Evolução fatal aparece em 10% dos casos segundo Talbot<sup>34</sup>. Além disso, 4 de nossos pacientes relataram sintomas respiratórios durante a crise, alguns até com necessidade de intubação orotraqueal. Outra manifestação de risco é a alteração eletrocardiográfica, que apareceu em 8 de nossos casos, mesmo no período intercrítico. Ainda, em 1 de nossos pacientes não houve melhora completa entre as crises, caracterizando a fraqueza residual. Segundo Pearson<sup>20</sup> esta manifestação só se desenvolve após 5 anos de evolução. Já Links et al.<sup>15</sup> sugerem forte relação com a idade do paciente: quanto maior a idade, maior é a chance de desenvolvimento da fraqueza residual. No entanto, 1 dos nossos pacientes, com 16 anos de idade, apresentou-se já com quadro clínico de crises frequentes de paralisia, sem recuperação completa da força muscular e biópsia muscular compatível a miopatia, além da presença de vacúolos intrasarcoplasmáticos<sup>36</sup>.

O diagnóstico de PP é feito pelo quadro clínico e o achado de alterações do valor sérico de potássio. Evidentemente o diagnóstico de PP tireotóxica é feito através da avaliação hormonal. A biópsia muscular e a ENMG podem auxiliar no diagnóstico e é descrito o uso do teste provocativo, em alguns casos<sup>8</sup>. Realizamos este teste em duas oportunidades e em ambas o resultado foi negativo. Consideramos que este teste deve ser realizado com bastante cautela, visto que a crise de paralisia não é isenta de riscos. Muitas vezes o teste é negativo e este resultado não afasta o diagnóstico<sup>17</sup>.

O tratamento da PP é encarado em duas etapas: o tratamento da crise e o tratamento profilático. O tratamento da crise visa à correção do valor sérico de potássio e geralmente é realizado na forma hipocalêmica, que apresenta crises mais prolongadas. Já, na forma hipercalêmica, as crises são mais rápidas e seu tratamento muitas vezes não é necessário. Para o tratamento profilático sempre deve-se orientar o paciente para evitar fatores desencadeantes. A dieta deve ser hiperglicídica na forma hipercalêmica e pobre em carboidratos na forma hipocalêmica. Muitas vezes há necessidade do tratamento medicamentoso, sendo a droga de primeira escolha a acetazolamida, tanto para a forma hipocalêmica como para a hipercalêmica. Esta droga é um inibidor da anidrase carbônica, mas seu efeito na PP ainda não está esclarecido; sua ação provavelmente ocorre a nível da membrana celular, promovendo maior estabilidade e consequente excitabilidade. Em nossos pacientes foi uma droga bastante eficaz. Uma segunda droga utilizada, principalmente nos casos em que há fraqueza residual, é a diclorfenamida. Também é um inibidor da anidrase carbônica, mais potente, e foi utilizado em 2 de nossos pacientes. Com relação à frequência de crises, seu efeito foi melhor que a acetazolamida, promovendo abolição das crises, mas não teve qualquer efeito na fraqueza residual. É preciso estudo mais detalhado para se determinar o real efeito desta droga com relação à fraqueza residual, já que nos estudos de Dalakas e Engel<sup>4</sup>, seu efeito foi excepcional. O tratamento da PP tireotóxica é feito com o restabelecimento do estado eutireoideano.

Inicialmente foram realizados estudos metabólicos e hormonais, visando à compreensão da fisiopatologia da PP, mas não se conseguiu determinar um fator comum que pudesse explicar todo o seu quadro clínico. Posteriormente, estudos eletrofisiológicos e de permeabilidade de membrana possibilitaram grande avanço para seu entendimento, sendo detectada uma alteração mais constante no canal de sódio, que provavelmente estava envolvido no desenvolvimento da crise de paralisia<sup>25,27</sup>. Atualmente, com os avanços da biologia molecular, o estudo da fisiopatologia da PP ganha grande impulso. O estudo de Fontaine et al.<sup>7</sup>, que localiza o defeito gênico da PP hipercalêmica no cromossomo 17, marca o início de nova fase para o estudo da PP. Outras famílias com PP hipercalêmica foram estudadas e os achados de Fontaine et al. foram confirmados<sup>11,23</sup>. Várias mutações já foram encontradas nos pacientes com PP hipercalêmica<sup>22,26</sup>.

Apesar desses recentes avanços com relação à PP, muitos pontos ainda permanecem obscuros quanto à PP hipocalêmica familiar e à PP tireotóxica. Em ambas o gene ainda não foi identificado. Devido à sua frequência, em nosso estudo, a PP tireotóxica mostrou-se manifestação importante em nosso meio, apesar de sua raridade no Ocidente. Os estudos metabólicos e hormonais foram inconsistentes para explicar os mecanismos fisiopatológicos da PP tireotóxica e os resultados foram bastante semelhantes à PP hipocalêmica familiar<sup>1,10,16,18,24,29,30</sup>. Além disso, a biópsia muscular mostra as mesmas alterações da forma hipocalêmica familiar<sup>3,33,36</sup>. Estudos com antígenos HLA também se mostraram inconsistentes para a demonstração de uma origem genética<sup>14,35</sup>. Acredita-se que os pacientes com PP tireotóxica apresentam uma suscetibilidade da membrana muscular que é desencadeada pelo estado de hipertireoidismo<sup>12,13,28</sup>. Várias evidências suportam esta hipótese: (1) a grande semelhança do quadro clínico, anátomo-patológico e metabólico com a PP hipocalêmica familiar; (2) nem todos os pacientes com hipertireoidismo apresentam crises de PP; (3) grande predomínio em homens, enquanto no hipertireoidismo há predomínio nas mulheres. No entanto, é intrigante o fato de a PP tireotóxica aparecer em casos esporádicos, iniciando-se mais tardiamente, e que esta forma melhora completamente somente com o estabelecimento do eutireoidismo, tornando, inclusive, o paciente resistente ao teste provocativo<sup>21,24</sup>. Podemos suspeitar que o aumento dos níveis de hormônio tireoideano exerça algum efeito sobre a membrana muscular, levando ao desencadeamento das crises de PP. Talvez, em estado de eutireoidismo, o doente, apesar de apresentar um defeito gênico, tenha uma membrana funcionando normalmente, tornando-o assintomático. Este fato explicaria a existência de portadores não manifestantes da doença, o que mascararia as evidências clínicas de transmissão hereditária. Por outro lado, se provocarmos um estado de hipertireoidismo em pacientes com PP hipocalêmica familiar, estes não desenvolvem crises de fraqueza muscular<sup>6</sup>. Provavelmente, a biologia molecular nos dará a resposta à grande pergunta que se faz hoje sobre a PP hipocalêmica familiar e PP tireotóxica: seriam duas entidades distintas ou manifestações diferentes da mesma doença?

## REFERÊNCIAS

1. Au KS, Yeung RTT. Thyrotoxic periodic paralysis: periodic variation in the muscle calcium pump activity. *Arch Neurol* 1972, 26: 543-546.
2. Bradley WG. Adynamia episodica hereditaria: clinical, pathological and electrophysiological studies in an affected family. *Brain* 1969, 92: 345-378.
3. Cheah JS, Tock EPC, Kan SP. The light and electron microscopic changes in the skeletal muscles during paralysis in thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Med Sci* 1975, 269: 365-374.
4. Dalakas MC, Engel WK. Treatment of "permanent" muscle weakness in familial hypokalemic periodic paralysis. *Muscle Nerve* 1983, 6: 182-186.
5. Engel AG. Periodic paralysis. In Engel AG, Banker BQ. *Myology*. New York: McGraw Hill, 1986, p 1843-1870.
6. Engel AG. Thyroid function and periodic paralysis. *Am J Med* 1961, 30: 327-333.
7. Fontaine B, Khurana TS, Hoffman EP, Bruns G, Hainess JL, Trofatter JA, Hanson MP, Rich J, McFarlane H, Yasek DM, Romano D, Gusella JF, Brown RH Jr. Hyperkalemic periodic paralysis and the adult muscle sodium channel gene. *Science* 1990, 250: 1000-1002.
8. Johnsen T. A new standardized and effective method of inducing paralysis without administration of exogenous hormone in patients with familial periodic paralysis. *Acta Neurol Scand* 1976, 54: 167-172.
9. Johnsen T. Familial periodic paralysis with hypokalaemia. *Dan Med Bull* 1981, 28: 1-22.
10. Kelley DE, Gharib H, Kennedy FP, Duda RJ, McManis PG. Thyrotoxic periodic paralysis report of 10 cases and review of electromyographic findings. *Arch Intern Med* 1989, 149: 2597-2600.
11. Koch MC, Ricker K, Otto M, Grimm T, Hoffman EP, Rüdél R, Bender K, Zoll B, Harper PS, Lehmann-Horn F. Confirmation of linkage of hyperkalemic periodic paralysis to chromosome 17. *J Med Genet* 1991, 28: 583-586.
12. Layzer RB, Goldfield E. Periodic paralysis caused by abuse of thyroid hormone. *Neurology* 1974, 24: 949-952.
13. Leung AKC. Familial "hashitoxic" periodic paralysis. *J R Soc Med* 1985, 78: 638-640.
14. Leung AKC. Familial "hashitoxic" periodic paralysis (letter). *J R Soc Med* 1989, 82: 245.
15. Links TP, Zwarts MJ, Wilmsink JTT, Molenaar WM, Oosterhuis HJGH. Permanent muscle weakness in familial hypokalemic periodic paralysis: clinical, radiological and pathological aspects. *Brain* 1990, 113: 1873-1889.

16. Marx A, Ruppertsberg JP, Pietrzyk C, Rudel R. Thyrotoxic periodic paralysis and the sodium/potassium pump. *Muscle Nerve* 1989, 12: 810-815.
17. Meyers KR, Gilden OH, Rinaldi CF, Hansen JL. Periodic muscle weakness, normokalemia and tubular aggregates. *Neurology* 1972, 22: 269-279.
18. Murakami K. Studies on the intracellular water, sodium and potassium in thyrotoxic myopathy and in thyrotoxic periodic paralysis. *Endocrinol Japan* 1964, 11: 291-307.
19. Okinaka S, Shizume K, Iinos S, Watanabe A, Irie M, Noguchi A, Kuma S, Kuma K, Ito T. The association of periodic paralysis and hyperthyroidism in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1957, 17: 1454-1459.
20. Pearson CM. The periodic paralysis: differential features and pathological observations in permanent myopathic weakness. *Brain* 1964, 87: 341-354.
21. Pereira VG, Wajchenberg BL, Quintão ER. Periodic paralysis associated with hyperthyroidism: study of the precipitating factors. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 1968, 17: 55-67.
22. Ptacek LJ, Gouw L, Kwiecinski H, McManis P, Eendell JR, Barohn R, George AL, Barchi RL, Robertson M, Leppert F. Sodium channel mutations in paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis. *Ann Neurol* 1993, 33: 300-307.
23. Ptacek LJ, Tyler F, Trimmer JS, Agnew WS, Leppert M. Analysis in a large hyperkalemic periodic paralysis pedigree supports tight linkage to a sodium channel locus. *Am J Hum Genet* 1991, 49: 378-382.
24. Resnick JS, Dorman JD, Engel WK. Thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Med* 1969, 47: 831-836.
25. Ricker K, Camacho LM, Grafe P, Lehmann-Horn F, Rüdél R. Adynamia episodica hereditaria: what causes the weakness? *Muscle Nerve* 1989, 12: 883-891.
26. Rojas CV, Wang J, Schwartz LS, Hoffman EP, Powell BR, Brown RH Jr. A met-to-val mutation in the skeletal muscle Na channel -subunit in hyperkalaemic periodic paralysis. *Nature* 1991, 354: 387-389.
27. Rüdél R, Lehmann-Horn F, Ricker K, Küther G. Hypokalemic periodic paralysis: in vitro investigation of muscle fiber membrane parameters. *Muscle Nerve* 1984, 7: 110-120.
28. Saeian K, Heckerling P. Thyrotoxic periodic paralysis in a hispanic man. *Arch Intern Med* 1988, 148:708.
29. Shizume K, Shishiba Y, Sakuma M, Yamauchi H, Nakao K, Okinaka S. Studies on electrolyte metabolism in idiopathic and thyrotoxic periodic paralysis: I. arteriovenous differences of electrolyties during induced paralysis. *Metabolism* 1966, 15: 138-144.
30. Shizume K, Shishiba Y, Sakuma M, Yamauchi H, Nakao K, Okinaka S. Studies on electrolytes metabolism in idiopathic and thyrotoxic periodic paralysis: II. total exchangeable sodium and potassium. *Metabolism* 1966, 15: 145-152.
31. Sterian L, Maciel RMB. Paralisia periódica tirotoxică: relato de um caso e comentários etiopatogênicos. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 1983, 27: 161-162.
32. Subramony SH, Wee AS. Exercise and rest in hyperkalemic periodic paralysis. *Neurology* 1986, 36: 173-177.
33. Takagi A, Schotland DL, Di Mauro S, Rowland LP. Thyrotoxic periodic paralysis: function of sarcoplasmic reticulum and muscle glicogen. *Neurology* 1973, 23: 1008-1016.
34. Talbot JH. Periodic paralysis: a clinical syndrome. *Medicine* 1941, 20: 85-143.
35. Tamai H, Tanaka K, Komaki G, Matsubayashi S, Hirata Y, Mori K, Kuma K, Kumagai LF, Nagataki S. HLA and thyrotoxic periodic paralysis in Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metabol* 1987, 64: 1075-1078.
36. Tengan CH, Oliveira ASB, Morita MPA, Kiyomoto BH, Schmidt B, Gabbai AA. Paralisia periódica: estudo anatomo-patológico do músculo esquelético de 14 pacientes. *Arq Neuropsiquiatr* 1994, 52: 32-40.