

PARALISIA PERIÓDICA HIPOCALÊMICA TIREOTÓXICA: REVISÃO DE LITERATURA

THYROTOXIC HYPOKALEMIC PERIODIC PARALYSIS: LITERATURE REVIEW

NATHAN FERNANDES DE OLIVEIRA¹, ARIEL ANDRADE DE OLIVEIRA¹, LÍVIA LAUBE CAJAÍBA¹, REALDINO PEREIRA DAL COL NETO¹, ANALINA FURTADO VALADÃO^{2*}, NICOLAS DRUMOND DE CARVALHO³

1. Acadêmicos do curso de graduação do curso de medicina da Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil; 2. Farmacêutica. Doutora em Bioquímica e Imunologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Docente do curso de medicina da Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil; 3. Médico pela Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Docente do curso de medicina da Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

* Rua Uruguai, 86, Cariru, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35160-143. analina.valadaol@univaco.edu.br

Recebido em 05/04/2020. Aceito para publicação em 06/05/2020

RESUMO

Introdução: a paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica (PPHT) é uma complicação rara do hipertireoidismo. Caracteriza-se por episódios de fraqueza muscular recorrente, associado à tireotoxicose e hipocalêmia. Ocorre mais frequentemente em pacientes do sexo masculino, de origem asiática, sendo rara em pessoas de ascendência africana. **Objetivo:** nesse contexto, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão de literatura, abordando os conteúdos atualizados sobre o tema e evidenciando o quadro clínico dos pacientes acometidos pela PPHT, bem como a epidemiologia, os métodos diagnósticos e o tratamento dessa patologia. **Conclusão:** a paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica apresenta evolução favorável quando reconhecida e tratada com controle inicial dos sintomas para normalização sérica do potássio e posterior resolução do quadro tireotóxico por iodoterapia. Destaca-se o agravamento dos sintomas por não adesão ao tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Paralisia, periódica, hipocalêmica, tireotóxica.

ABSTRACT

Introduction: Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis (THPP) is a rare complication of hyperthyroidism. The issue has been characterized by episodes of recurrent muscle weakness associated with thyrotoxicosis and hypokalemia. It occurs most often in male patients of Asian origin and is rare in people with African ancestry. **Objective:** This study aims to conduct a literature review addressing the updated content on the topic has also been conducted and highlighting the clinical condition of patients affected by (THPP), as well as the epidemiology, diagnostic methods and treatment of this pathology. **Conclusion:** Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis presents a favorable evolution when identified and treated with initial symptom control for serum potassium normalization and subsequent resolution of the thyroid toxicity by iodine therapy. The worsening of symptoms due to non-adherence to treatment stands out.

KEYWORDS: Paralysis, periodic, hypokalemic, thyrotoxic.

1. INTRODUÇÃO

A associação de paralisia periódica e tireotoxicose foi documentada por Rosenfeld em 1902. A paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica (PPHT) é

caracterizada pelo início agudo de hipocalêmia grave e fraqueza muscular proximal profunda em pacientes com tireotoxicose. A PPHT é comumente relatada em países asiáticos, entretanto tem sido evidenciada em países ocidentais, sendo relacionada à migração de diferentes etnias. Muitos pacientes afetados não apresentam sintomas e sinais de hipertireoidismo¹.

A paralisia periódica hipocalêmica (PPH) está vinculada há uma típica canalopatia do músculo esquelético, associada ao aumento do influxo de potássio para as células não relacionada à distúrbios ácido-base ou à administração exógena de substâncias².

Kung (2006)³ observou que a incidência de PPHT em pacientes chineses e japoneses com tireotoxicose foi relatada em 1,8% e 1,9%, respectivamente, enquanto que em norte-americanos é de 0,1% a 0,2%. Nos chineses, a PPHT ocorre em 13% dos pacientes do sexo masculino e 0,17% dos pacientes femininos com tireotoxicose.

A PPHT é determinada por hipocalêmia, sendo os níveis de potássio comumente inferiores a 3,0 mmol/litro, podendo atingir níveis mais baixos como 1,1 mmol/litro. Eventualmente, quando o paciente se encontra no estágio de recuperação da paralisia, os níveis de potássio sérico podem estar normais⁴.

Os pacientes geralmente são adultos jovens do sexo masculino entre 20 e 40 anos de idade. Pode haver sintomas prodrômicos de dores, câimbras, rigidez dos músculos afetados e taquicardia. Em casos graves de hipocalêmia, pode-se observar arritmias. Os pacientes apresentam episódios recorrentes de fraqueza muscular que podem durar até 72 horas⁵.

Vale ressaltar a existência de fatores desencadeantes da paralisia, que incluem refeições ricas em carboidratos, exposição ao frio, estresse emocional ou gravidez. Os episódios de fraqueza são agudos e transitórios, mais acentuados em membros inferiores e atingem inicialmente os músculos proximais⁶.

O tratamento inicia-se com a estabilização do hipertireoidismo com droga antitireoidiana, evitando recorrência de paralisia. Além disso, em estágio agudo são indicadas as prescrições de betabloqueadores e de

suplementação de potássio⁷. Nos casos de falha terapêutica e recidiva nos episódios de fraqueza muscular em pacientes com Doença de Graves, é preconizado o tratamento definitivo com iodo radioativo ou tireoidectomia⁸.

Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura abordando conteúdos atualizados sobre o tema. O estudo objetivou ainda evidenciar o curso clínico dessa doença em seus aspectos gerais e específicos; expor os dados epidemiológicos envolvidos; relatar as principais complicações; e descrever o diagnóstico e o tratamento atualmente utilizado.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão de literatura em que empreendeu as bases de dados SciELO, PUBMED, MEDLINE e Google Acadêmico, utilizando como descritores: “Paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica”, “Diagnóstico de paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica” e “Tratamento de paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica”. Foram selecionados 22 artigos pertinentes, publicados em revistas de Qualis A1 a B2, priorizando o período de publicação entre 2006 e 2019, que fornecessem informações relevantes para o manejo mais atualizado e eficaz do paciente acometido por essa patologia.

3. DESENVOLVIMENTO

Embora a patogênese da PPHT não seja totalmente esclarecida, a fraqueza muscular dessa patologia é causada basicamente pela hipocalêmia. Esse quadro acontece devido há um desequilíbrio nas concentrações de potássio que se desloca para o interior da célula, não resultando na perda corpórea desse íon.

Não obstante, mutações genéticas como no gene CACNA1S, que codifica as subunidades alfa do canal de cálcio do tipo L muscular; e no gene SCN4A, que codifica o canal de sódio do músculo esquelético são relacionadas a paralisia periódica hipocalêmica familiar (PPHF), que é condição autossômica com traço dominante, comum em ocidentais e causam alteração no fluxo iônico. E o mais importante, envolvendo a fisiopatologia da PPHT é a alteração do gene KCNJ18, que codifica o canal de potássio Kir2.6 do músculo esquelético, tem sido a principal canalopatia relacionada com a forma não familiar^{7,9,10,11}.

A fisiopatologia da doença baseia-se na desregulação do mecanismo fisiológico da bomba sódio-potássio ATPase (bomba Na^+/K^+ ATPase), sendo influenciada por alterações genéticas dos canais da membrana celular citadas anteriormente. Dessa maneira, a hipofunção desses canais, principalmente a do Kir2.6, leva a um desequilíbrio das concentrações de potássio dentro e fora da célula, ocorrendo assim a despolarização paradoxal, com consequente inativação dos canais de sódio e a inexcitabilidade muscular^{2,12}.

Com isso, no quadro da Doença de Graves ocorre a elevação dos hormônios tireoideanos que atuam promovendo maior inserção da bomba Na^+/K^+ ATPase

na membrana, bem como o aumento da resposta do tecido à estimulação beta-adrenérgica e à insulina, resultando em um maior influxo do potássio para o meio intracelular. A insulina também age, induzindo o deslocamento do potássio para o meio intracelular e estimulando a expressão da bomba Na^+/K^+ ATPase na membrana. Sendo assim, a ingesta de alimentos com alto índice glicêmico pode precipitar a doença. Além disso, há contribuição também da atividade física intensa, promovendo influxo elevado de potássio para o interior da célula durante o repouso após esforço extenuante².

Os andrógenos aumentam a atividade e expressão da bomba Na^+/K^+ ATPase na membrana celular. Esse fator associado a maior proporção de massa muscular no sexo masculino e consequente maior quantidade de bombas Na^+/K^+ ATPase, explica a alta incidência da PPHT nesse sexo⁴.

Portanto, todos esses fatores facilitam a concentração intracelular de potássio em relação ao meio extracelular, conferindo o desequilíbrio iônico. No entanto, em indivíduos saudáveis o influxo acentuado de potássio para o interior das células é regularizado pelos canais de potássio que promovem o efluxo do íon. Em pacientes que possuem a PPHT, evidencia-se que o principal canal de potássio, o Kir2.6, está hipofuncionante, criando um círculo vicioso com maior influxo de potássio associado a redução do seu efluxo. Dessa forma, a célula fica hiperpolarizada, não reestabelecendo o potencial ideal, o que leva a inativação do canal de sódio e inexcitabilidade muscular⁴.

Ademais, o maior número de casos de PPHT ocorre nos países asiáticos, onde a frequência é de 10 a 20 vezes maior em relação com os não asiáticos, com a incidência de 1:100.000 em relação à população global. Os índices são mais altos em adultos jovens, e os homens são afetados cerca de 20 vezes mais em comparação às mulheres. Apesar do sexo feminino ter maior incidência de doença tireoideana, a PPHT ocorre em uma proporção entre o sexo masculino e o feminino que varia de 17:1 a 70:1^{3,4,7}.

A PPHT inicia-se com episódios agudos, recorrentes e transitórios de fraqueza muscular, que atingem com maior frequência os membros inferiores e os músculos proximais^{2,7}. Os episódios de paralisia podem ocorrer de forma assimétrica, variar de quadro leve a plegia com duração de até 72 horas, comumente tem início à noite ou ao amanhecer e podem ser precipitados por alta ingesta de bebidas alcoólicas, consumo exacerbado de carboidrato e exercício físico intenso^{1,13}.

Um estudo realizado por Chang *et al.* (2013)¹⁴, durante dez anos, com 135 pacientes, identificou por meio do índice de Wayne que apenas 17% dos pacientes tiveram sinais e sintomas evidentes de tireotoxicose, e que em 34% dos pacientes, os episódios de fraqueza foram desencadeados por fatores como alta ingesta de carboidrato, infecção do trato respiratório superior, exercício físico vigoroso e uso de

broncodilatadores ou esteroides.

A PPHT é frequentemente subdiagnosticada nos países ocidentais devido a sua similaridade com a PPHF e pelo fato de o hipertireoidismo subjacente ser geralmente sutil. Entretanto, a PPHT é determinada pela tríade paralisia muscular, tireotoxicose e hipocalcemia aguda sem déficit total de potássio corporal. Sendo o diagnóstico comprovado quando o paciente apresenta episódios de fraqueza muscular, dosagem sérica de potássio inferior há 3,5 mEq/L, tireotoxicose confirmada pela dosagem aumentada triiodotironina (T₃), tiroxina livre (T₄L) e diminuição do hormônio estimulante da tireoide (TSH)^{1,13,14}.

Sem tratamento, a PPHT pode evoluir com quadro de hipopotassemia grave, apresentando uma paralisia acentuada que compromete o sistema cardiorrespiratório do indivíduo, sendo um risco importante para óbito^{8,13}. Sendo assim, o tratamento consiste na abordagem do paciente em dois momentos da doença, a intervenção no quadro agudo e a terapia crônica^{7,13}. A intervenção inicial, de importância fundamental no controle das recidivas de PPHT, é a estabilização do hipertireoidismo com droga antitireoidiana, principalmente quando a patologia de base é a Doença de Graves. Portanto, é utilizado como primeira linha o metimazol na dose de 10 mg a 60 mg ao dia^{5,8}.

Quando há uma condição aguda, seja por falta de adesão ao tratamento seja por exposição aos fatores desencadeantes, é interessante a utilização de beta bloqueadores e a reposição de potássio para estabilização do paciente e reversão da condição de risco. Desse modo, a suplementação de potássio deve ser intravenosa inicialmente, devendo ocorrer de forma lenta e em dosagem controlada, não ultrapassando 50 mEq, para evitar hiperpotassemia de rebote^{2,7}.

Como há esse risco, o indivíduo deve estar em acompanhamento seriado da concentração sanguínea de potássio e do eletrocardiograma para intervir precocemente em qualquer sinal de hipercalemia. Por fim, se a via de administração for oral, a recomendação é fornecer 30mEq/dia de potássio a cada duas horas, considerando como limite de segurança 90mEq/dia^{2,7}.

Nesse contexto, os betabloqueadores têm sido considerados primeira escolha e, entre eles, os não seletivos têm mostrado melhor efeito na resolução do quadro, elevando os níveis de potássio séricos sem risco de hipercalemia rebote^{3,4,5,15}. Segundo Kung (2006)³, em seu estudo de revisão clínica em que foram analisados 281 artigos, a administração de altas doses de propranolol (3-4mg/kg por via oral) foi capaz de abortar rapidamente a paralisia. Além de atuar no quadro agudo, apresentam boa ação na profilaxia de crises de paralisia. Recomendações mais recentes discorrem que esse tratamento de forma isolada apresentou resolução da paralisia dentro do intervalo de 30 minutos a 2 horas, utilizando a dose de 3mg/Kg via oral ou 1mg intravenosa a cada 10 minutos, respeitando o máximo de três doses⁷.

Quanto ao tratamento crônico, o principal é o uso

de droga antitireoidiana e um forte aliado nessa estratégia é o controle de fatores precipitantes, tornando o tratamento mais efetivo^{6,13}. Entretanto, quando há insucesso nessa terapia, podem ocorrer recidivas de paralisia, o que demanda um tratamento definitivo com iodo radioativo ou com tireoidectomia, muito bem indicado quando há Doença de Graves^{2,6,8,7,15}. Nesse contexto, estudos demonstram que para remissão do quadro, deve-se obedecer à incidência acumulativa mínima de 550 MBq de iodo radioativo. Se houver sucesso na remissão, é comum o paciente entrar em estado de insuficiência tireoidiana, necessitando, por vezes, de reposição de hormônios da tireoide⁸.

A tireoidectomia apresenta como ponto positivo a não utilização de radiação. Esse procedimento pode ser total ou parcial, mas deve-se ter preferência pela primeira, uma vez que a tireoidectomia parcial pode apresentar recidiva. Após esse tratamento, o paciente necessitará também de reposição de hormônios da tireoide, uma vez que entrará em insuficiência tireoidiana^{8,16}.

4. DISCUSSÃO

Com base nesse estudo foi possível constatar que o número de paciente com PPHT é maior na população asiática, mas os casos dessa patologia nos países não asiáticos apresentam crescimento. Segundo Vijayakumar, *et al.* (2014)¹, o número de asiáticos e hispânicos diagnosticados nos EUA tem aumentado. Em meio a isso, há relatos recentes na literatura como os de Al-Reafaie *et al.* (2019)¹³ e de Cannon (2016)⁶ onde há o diagnóstico de PPHT em paciente de origem polonesa e hispânico, respectivamente. Tal fato justifica-se pela miscigenação entre as populações, o que levanta a atenção para a suspeita dessa doença em pacientes ocidentais.

A sintomatologia mais comumente encontrada na literatura é a fraqueza e redução da força simetricamente, principalmente de membros inferiores seguida dos membros superiores. Além disso, alguns casos podem apresentar a paralisia de extremidades como manifestação inicial. Apesar disso, características diferentes das habituais podem aparecer com certa frequência, como demonstra o estudo de Kamath *et al.* (2019)², onde foi evidenciada a redução dos reflexos, a taquicardia e a presença de tremores. Outro fator que merece destaque é que o surgimento desses sintomas ocorre com maior frequência ao despertar, fato este observado no estudo de Silverman *et al.* (2018)¹⁵.

Com relação ao diagnóstico, as manifestações clínicas, juntamente da presença de hipocalcemia associada a supressão de TSH e a elevação de T₄ livre são os parâmetros clássicos em todos os artigos analisados. No entanto, no estudo de Kamath *et al.* (2019)², foi notada a elevação dos níveis sanguíneos de CPK, sendo algo frequentemente relacionado com a prática de exercício físico extenuante, reconhecidamente um dos fatores precipitantes da paralisia da PPHT.

De modo geral, o estudo demonstrou que o tratamento instituído para o quadro agudo de PPHT é com uso de drogas antitireoidianas, reposição de potássio e betabloqueadores. Entretanto, o estudo de Qian *et al* (2019)¹⁷ relatou um caso de paciente que apresentou estabilização do quadro agudo da PPHT fazendo uso exclusivo de betabloqueador. Essa estratégia tem sido muito útil pelo fato de reverter o quadro e normalizar os sintomas dos pacientes, sem o risco de desenvolver hipercalemia rebote. Além disso, segundo Kung (2006)³, o uso de 40 mg de propranolol quatro vezes ao dia preveniu a paralisia em cerca de dois terços dos casos que apresentaram alta ingesta calórica como fator precipitante.

Após a estabilização e a reversão da paralisia, é necessário traçar a terapia crônica para manutenção do estado eutireoideo que funciona também como profilaxia contra novos quadros de paralisia. A partir disso, a terapia baseia-se a manutenção do estado eutireoideo e o controle dos fatores precipitantes visando a melhora da qualidade de vida e do prognóstico^{2,6,7}.

Nesse contexto, quando há insucesso na terapia medicamentosa e o paciente apresenta recidivas de paralisia, a terapia definitiva por meio do iodo radioativo ou de tireoidectomia é o método de escolha. Desse modo, no estudo de Chang *et al* (2014)⁸ foi observado que há remissão da doença através do uso de iodo radioativo se incidência acumulativa mínima de 550 MBq. Ainda nesse estudo foi evidenciado que de quatro pacientes que receberam a terapia com iodo radioativo dois desenvolveram recaída após alguns meses⁸.

Portanto, esse estudo deixa claro que, quando a PPHT é negligenciada, ou diagnosticada tardiamente, pode aumentar o risco cardiovascular e levar o paciente a óbito. O tratamento precoce melhora o prognóstico e possibilita a estabilização da doença, o que torna imprescindível a pesquisa desta patologia em pacientes com manifestações clínicas características, principalmente se estes se enquadram nos fatores de risco^{3,4}.

5. CONCLUSÃO

O presente trabalho teve como eixo central a discussão acerca da PPHT e das condutas atualizadas a serem tomadas nessa condição. Foi observado que o diagnóstico precoce e a adoção da terapia para controle tireoidiano são fundamentais para um bom prognóstico desse quadro. E, quando há insucesso no tratamento, deve-se preferir pela terapia definitiva de forma imprescindível, contribuindo para o êxito no tratamento e melhora da qualidade de vida.

Apesar de a PPHT ser muito comum em países asiáticos, diante da enorme miscigenação entre as populações, o estudo chama atenção para que os profissionais em saúde atentem para essa condição na sala de emergência, pois é uma enfermidade com excelente prognóstico quando bem diagnosticada e tratada.

REFERÊNCIAS

- [1] Vijayakumar A, Ashwath G, Thimmappa D. Review Article Thyrotoxic Periodic Paralysis: Clinical Challenges. *J Thyroid Res* 2014; 2014: 1-6.
- [2] Kamath V, Ganguly S, Avinash BL. *et al.* Secondary Hypokalemic Periodic Paralysis: A Study of a Case Series. *J Int Med* 2019; 7:74-79.
- [3] Kung AWC. CLINICAL REVIEW: Thyrotoxic Periodic Paralysis: A Diagnostic Challenge. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7):2490-2495.
- [4] Lin SH, Huang CL. Mechanism of Thyrotoxic Periodic Paralysis. *J American Soc Nephrol* 2012; 23:985-988.
- [5] Tsai IH, Su YJ. Thyrotoxic periodic paralysis with ventricular tachycardia. *J Electrocard* 2019; 54:93-95.
- [6] Cannon SC. Channelopathies of skeletal muscle excitability. *Compr Physiol* 2016; 5(2):761-790.
- [7] Correia M, Darocki M, Hirashima ET. Clinical communications: adult changing management guidelines in thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *J Emerg Med* 2018; article in press.
- [8] Chang RYK, Lang BHH, Chan AC *et al.* Clinical Study Evaluating the Efficacy of Primary Treatment for Graves' Disease Complicated by Thyrotoxic Periodic Paralysis Hindawi Publishing Corporation. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 1-6.
- [9] Park S, Kim TY, Sim S *et al.* Thyrotoxic Periodic Paralysis and Polymorphisms of the ADRB2, AR, and GABRA3 Genes in Men with Graves' Disease. *Endocrinol Metab* 2016; 31:142-146.
- [10] Song IWS, Sung CC, Chen CH *et al.* Novel susceptibility gene for nonfamilial hypokalemic periodic paralysis. *Neurology* 2016; 86:1-9.
- [11] Wang XY, Ren BW, Yong ZH *et al.* Mutation analysis of CACNA1S and SCN4A in patients with hypokalemic periodic paralysis. *Mol Med Rep* 2015; 12:6267-6274.
- [12] Paninka RM, Lima EC, Lindsey SC *et al.* Down-regulation of Kir2.6 channel by c-termini mutation D252N and its association with the susceptibility to thyrotoxic periodic paralysis. *Neuroscience* 2017; Accepted manuscript.
- [13] Al-Refaie N, Appiah S, Mandal AKJ *et al.* Dont Trip Over the Trop: An Unusual Presentation of Thyrotoxic Periodic Paralysis. *Am J Med* 2019; article in press.
- [14] Chang CC, Cheng CJ, Sung CC *et al.* A 10-year analysis of thyrotoxic periodic paralysis in 135 patients: focus on symptomatology and precipitants. *Europ J Endocrinol* 2013; 169:529-536.
- [15] Silverman E, Haber LA, Geha RM. Lift Then Shift: Thyrotoxic Periodic Paralysis. *Am J Med* 2018; Accepted manuscript.
- [16] Lin YC, Wu CW, Chen HC *et al.* Surgical treatment for thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis: case report. *World J Surg Onco* 2012; 10(21):1-3.
- [17] Qian YY, Dai ZJ, Zhu C *et al.* Thyrotoxic periodic paralysis complicated by life-threatening acute hypercapnic respiratory failure in a Chinese male with painless thyroiditis. *Am J Emerg Med* 2019; 37: 379.e1-3791.e3.