

Paralisia Periódica Hipocalêmica Tipo 1: Envolvimento dos Canais de Cálcio Dependentes de Voltagem

Hypokalemic Periodic Paralysis Type 1: Involvement of Calcium Channel Voltage-Dependent

Thais Josy Castro Freire de Assis¹, Fabiola Fialho Furtado¹, Kelly Samara de Lira Mota¹, Isac Almeida de Medeiros², Bagnólia Araújo da Silva³

RESUMO

A paralisia periódica hipocalêmica é uma doença neuromuscular, autossômica dominante, caracterizada por ataques episódicos de paralisia flácida acompanhado de hipocalemia. As mutações nos canais de cálcio operados por voltagem (Cav) causam paralisia periódica hipocalêmica tipo 1, nesta, apresentando atividade elétrica do músculo reduzida ou mesmo ausente durante os ataques, provavelmente por uma falha na excitação-contracção. Possivelmente pode haver envolvimento de canais para potássio sensíveis a ATP. Os sintomas desta geralmente começam na primeira ou segunda década de vida. **Objetivo.** Analisar o papel dos canais iônicos na fisiopatologia da paralisia periódica hipocalêmica tipo 1. **Método.** Tratou-se de um trabalho de revisão de literatura. Foram utilizados livros e artigos publicados na base de dados Pubmed, Science Direct e Scielo nas línguas portuguesa e inglesa. **Resultados.** Foram selecionados 36 trabalhos, dentre eles 34 artigos científicos e 02 livros. **Conclusão.** Apesar do considerável progresso, ainda é pouco compreendido a fisiopatologia dos genes mutantes nas canalopatias musculares, tais como na paralisia periódica, fazendo-se necessário direcionar esforços não só para a detecção de novos genes causadores e novas mutações, mas também para suas consequências fisiopatológicas. A elucidação precisa da fisiopatologia é necessária para abrir novas perspectivas para futuras abordagens terapêuticas.

Unitermos. Canais Iônicos, Paralisia Periódica Hipopotassêmica, Potássio, Hipopotassemia.

Citação. Assis TJCF, Furtado FF, Mota KSL, Medeiros IA, Silva BA. Paralisia Periódica Hipocalêmica Tipo 1: Envolvimento dos Canais de Cálcio Dependentes de Voltagem.

ABSTRACT

Hypokalemic periodic paralysis is a neuromuscular disease, autosomal dominant disorder characterized by episodic attacks of flaccid paralysis accompanied by hypokalemia. Mutations in calcium channels operated by voltage (Cav) cause hypokalemic periodic paralysis type 1, this, with the electrical activity of muscle reduced or absent during the attacks, probably due to a failure in excitation-contraction. Possibly it may be involved sensitive potassium channel to ATP. Symptoms usually begin in this first or second decade of life. **Objective.** The objective of this review is to analyze the function of ion channels in the pathophysiology of hypokalemic periodic paralysis type 1. **Method.** It was a work of literature review. We used published books and articles in the database PubMed, Science Direct and Scielo in both Portuguese and English. **Results.** We selected 36 works, including 34 scientific articles and 02 books. **Conclusion.** Despite considerable progress, is still poorly understood pathophysiology of mutant genes in muscle channelopathies, such as periodic paralysis, making it necessary to direct efforts not only to detect new genes and new mutations that cause, but also for its pathophysiologic consequences. The elucidation of the precise pathophysiology is needed to open new perspectives for future therapeutic approaches.

Keywords. Ion Channels, Hypokalemic Periodic Paralysis, Potassium, Hypokalemia.

Citation. Assis TJCF, Furtado FF, Mota KSL, Medeiros IA, Silva BA. Hypokalemic Periodic Paralysis Type 1: Involvement of Calcium Channel Voltage-Dependent.

Trabalho realizado na Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB, Brasil.

1.Doutorandas do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil.

2.Professor Associado, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil.

3.Professora Adjunta, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil.

Endereço para correspondência:

Bagnólia Araújo da Silva
Centro de Biotecnologia, Universidade Federal da Paraíba,
Caixa Postal 5009, Cidade Universitária, Campus I
CEP 58051-970, João Pessoa-PB, Brasil.
Tel.: +55 8332167177
E-mail: bagnolia@lft.ufpb.br

Revisão

Recebido em: 17/11/11

Aceito em: 05/07/12

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

As canalopatias são recentemente delineadas como um grupo de distúrbios neurológicos emergenciais devido a determinadas alterações genéticas na função de canais iônicos. Estas distúrbios são caracterizadas por uma proeminente heterogeneidade fenotípica e genética¹. O estudo das doenças associadas a canais iônicos torna-se uma importante “ferramenta” para a compreensão do funcionamento de tecidos eletricamente excitáveis, tais como coração, músculos e cérebro. As doenças genéticas associadas a canais iônicos, como QT Longo, Paralisia Periódica e as síndromes monogênicas, servem como poderosas ferramentas para a compreensão do controle molecular e dos mecanismos fisiopatológicos encontrados nos fenótipos observados em doenças em comuns a estes tecidos^{2,3}.

A característica fundamental das canalopatias de tecidos excitáveis é um distúrbio periódico da função rítmica. No coração, este produz uma arritmia fatal. No músculo esquelético, produz alterações periódicas da contratilidade, que vão desde a incapacidade de contração (paralisia) à incapacidade de relaxamento (miotonia). No sistema nervoso central (SNC), provavelmente o mesmo intervalo de perturbação rítmica pode produzir, uma descarga elétrica anormal. O substrato patológico em todos esses casos, curiosamente, é o tecido hiperexcitável^{2,3}. Entretanto permanece a ser definido, como os tecidos com canais iônicos constitucionalmente defeituosos compensam estes processos, de tal forma que, a função homeostática é mantida na maioria das vezes. Compreender este fenômeno fornece valiosos conhecimentos sobre potenciais terapias e tratamentos para as canalopatias³.

Defeitos nos genes que codificam os canais de cálcio, sódio e potássio no músculo esquelético resultam na Paralisia periódica (PP), miotonias não distróficas (NDMs), e nas rianodinopatias⁴. As PPs e NMDs foram as primeiras canalopatias conhecidas, este grupo agora inclui miotonia congênita, paramiotonia congênita (PMC), miotonia agravada por potássio (PAM), Paralisia periódica hipercalêmica (hiperPP), Paralisia periódica hipocalêmica (hipoPP) e Síndrome de Andersen-Tawil (ATS). As rianodinopatias representam as mais recentes descobertas e inclui hipertermia maligna e doença do núcleo central (CCD)⁴.

As paralisias periódicas (PPs) formam um grupo de doenças raras e heterogêneas, caracterizadas clinicamente por um início episódico súbito com paralisia flácida⁵ e se divide de acordo com os níveis de potássio séricos alterados durante os ataques⁶. Classifica-se então em: paralisia periódica hipercalêmica e hipocalêmica (hipo PP), esta predominantemente associada com mutações no gene *CACNA1S*⁷. São caracterizadas como primárias, devido a um defeito genético com ocorrência familiar ou esporádica, com uma incidência global de 1:100.000 habitantes⁵; e em secundária, associadas a doenças da glândula supra-renal, ao uso de laxantes ou diuréticos tiazídicos.

A hipoPP é uma doença hereditária do músculo esquelético, exibindo um modo de transmissão autossômica dominante, que se manifesta clinicamente por ataques episódicos de paralisia flácida acompanhado de hipocalemia⁸. É o tipo mais comum de paralisia periódica e se inicia preferencialmente na segunda década de vida, tendo uma frequência maior dos ataques a partir da segunda para a quarta década de vida, com tendência a diminuir⁹. Com presença reduzida no sexo feminino¹ apresentando-se mais comumente nos homens¹⁰.

A hipoPP é geneticamente heterogênea, causada por mutações tanto na subunidade α do canal de sódio (NaV1.4, HipoPP 2), como na subunidade $\alpha 1$ do canal de cálcio do músculo esquelético (CaV1.1, hipoPP 1)⁸. A base fisiológica da hipoPP 1 ainda não é compreendida, acreditando-se que uma falta de excitação é mais provável que uma falha na excitação-contracção, com envolvimento também de outros canais iônicos, como alguns subtipos de canais de potássio, o que tenta justificar o envolvimento da redução das correntes de potássio com a paralisia periódica e os ataques de paralisia flácida.

Assim pretende-se com este estudo analisar o papel dos canais iônicos na fisiopatologia da paralisia hipocalêmica tipo 1, abrangendo os canais de cálcio dependentes de voltagem e a relação com os baixos níveis séricos de potássio apresentados pelos pacientes durante os ataques de paralisia.

MÉTODO

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa, com uma extensa revisão de literatura em bases de dados de artigos científicos como Pubmed, Science Direct e Scielo.

A busca de artigos nestas bases de dados foi limitada a publicações com indexadores como canais iônicos, canais para cálcio, canais para potássio, canalopatias, paralisia periódica e paralisia periódica hipocalêmica tipo 1 (hipo PP1) na língua inglesa e portuguesa. Não foi limitada a data de publicação, sendo que o ano de publicação variou entre 1979 e 2012. Os textos foram analisados e sintetizados de forma crítica, a fim de discutir as informações obtidas que correspondiam especificamente ao tema pretendido para compor esta revisão.

RESULTADOS

Ao todo foram selecionados 36 trabalhos, que estavam relacionados aos descritores utilizados na pesquisa. Sendo dois no idioma português e 34 no idioma inglês. Foram selecionados 34 artigos científicos publicados em periódicos nacionais e internacionais e 2 livros.

Dentre os 34 artigos selecionados, 11 tratavam de canalopatias, 5 sobre canais iônicos, 8 sobre paralisia periódica e 10 falavam especificamente sobre paralisia periódica hipocalêmica. Todos os artigos tinham relação com o tema, dentre eles existiam artigos originais, revisões de literatura e relatos de caso.

DISCUSSÃO

Canais de Cálcio Operados por Voltagem (CaV)

As duas grandes classes de canais iônicos são: canais operados por voltagem e os operados por ligantes; os canais iônicos operados por voltagem são ativados e inativados por mudanças no potencial transmembranar. E estes são identificados de acordo com o principal íon conduzido pelo canal (ex: sódio, potássio, cálcio e cloreto), podem ser concentrados em regiões distintas de acordo com sua função principal¹.

Os canais de cálcio dependentes de voltagem (CaV) são caracterizados bioquimicamente como complexos de proteínas, compostas por quatro ou cinco subunidades distintas, codificadas por múltiplos genes. A subunidade α_1 (190-250 kDa) é a subunidade formadora do poro, sensor de voltagem e contém o aparato de *gating*. Também conhecida como sítio de regulação do canal por segundos mensageiros, drogas e toxinas, sendo composta por quatro domínios homólogos com seis segmentos transmembranares cada (S1-S6). O S4 é o sensor

de voltagem, e a alça entre o S5-S6 determina a condutância iônica e a seletividade¹¹.

Os canais de cálcio podem ser classificados de acordo com a corrente, apresentando assim características específicas, como as condições para a ativação, agentes bloqueadores, localização e as canalopatias relacionadas com cada subtipo de canal, conforme descrito na Tabela 1.

Os CaV medeiam o influxo de cálcio em resposta a uma despolarização de membrana e regulam processos intracelulares como: contração, secreção, neurotransmissão e expressão gênica, dentre outros. Esta atividade é essencial para o acoplamento de sinais elétricos na superfície celular para eventos fisiológicos na célula¹². Entre os processos listados anteriormente, um importante evento que envolve os CaV é o acoplamento excitação-contracção na contração muscular esquelética. Uma despolarização na membrana da célula muscular esquelética resulta na mudança conformacional do CaV e consequente ativação do RyR resultando em liberação de Ca^{2+} e contração¹³.

Paralisia Periódica Hipocalêmica

As paralisias periódicas têm as suas formas relacionadas com concentrações elevadas de potássio no sangue (hipercalemia) e em outras, está relacionada a baixas concentrações de potássio (hipocalemia)¹⁴.

A paralisia periódica hipocalêmica (hipoPP) é uma canalopatia neuromuscular autossômica dominante¹⁵, resultando em uma paralisia flácida reversível com episódio de hipocalemia¹⁶. Tipicamente se manifesta inicialmente na adolescência, com crises de fraqueza muscular de leve a severa, que dura por horas, às vezes o dia todo. Os ataques de paralisia são mais frequentes a noite e no início da manhã e são comumente disparados ou agravados por estresse emocional, dieta rica em carboidratos ou sódio, exercício extenuante e exposição ao frio^{16,17}. Os tipos de hipoPPs, os canais envolvidos e os respectivos genes mutados estão ilustrados na Figura 1.

Na paralisia periódica hipocalêmica aproximadamente 70% dos casos resultam de uma mutação no gene CACNA1S do canal de cálcio¹⁸. Gene que codifica a subunidade α_1 do canal de cálcio dependente de voltagem tipo L do músculo esquelético, que está localizado primariamente na membrana do sistema tubular transversal¹⁶.

As duas mutações mais comuns resultam de uma

Tabela 1

Classificação e características dos canais de cálcio dependentes de voltagem*

Tipo de canal	Canais de Ca ²⁺ tipo L	Canais de Ca ²⁺ tipo N, P/Q, R	Canais de Ca ²⁺ tipo T
Tipo de ativação	Ativados por grandes mudanças de despolarização	Ativados por grandes mudanças de despolarização	Ativados por pequenas mudanças de despolarização
Bloqueadores	Dihidropiridinas fenilalquilaminas benzotiazepinas	Toxinas específicas	
Tecido	Músculo Células endócrinas	Neurônios	Diversas células
Subfamília	Cav 1 (Cav 1.1 -1.4)	Cav 2 (Cav 2.1 -2.3)	Cav 3 (Cav 3.1 -3.3)
Canalopatias	CaV 1.1: Paralisia periódica hipocalêmica familiar (HipoPP); Hipertemia maligna. CaV 1.2: Síndrome de Timothy; Hipertensão arterial; Arritmias cardíacas; Angina CaV 1.3: Bradicardia associada-doenças autoimunes (mediada por auto-anticorpos para Cav1.3) CaV 1.4: Cegueira noturna congênita estacionária tipo 2 (CSNB2) (diminuição da sinalização dos fotorreceptores para os neurônios secundários)	CaV 2.1: Episódio de ataxia do tipo 2 (EA-2); Enxaqueca Hemiplégica Familiar tipo 1 (FHM-1); Ataxia espinocerebelar tipo 6 (SCA-6). CaV 2.2: Dor neuropática crônica	CaV 3.1: Epilepsia de ausência; CaV 3.2: Epilepsia de ausência, dor neuropática e autismo; CaV 3.3: Epilepsia de ausência.

Quadro adaptado a partir das referências 11,12 e 13

substituição do aminoácido de histidina por arginina no segmento S4 do domínio II (Arg528His) ou no segmento S4 do domínio IV (Arg1239His) na subunidade alfa do canal de cálcio¹⁶. Kim e Kil (2010), relataram a existência de uma mutação incomum no gene CACNA1S em pacientes com hipoPP, onde ocorre a substituição de arginina por glicina no resíduo 528 (Arg528Gly), que está localizado no domínio sensor de voltagem do canal de cálcio.

Essas mutações revelam consequências funcionais tais como a redução das amplitudes de corrente de cálcio, ligeira redução do limiar de tensão para a inativação, e o retardamento da taxa de ativação¹⁹. Canais mutantes apresentam pequenos defeitos no controle do potencial de repouso da membrana muscular²⁰ e redução na amplitude da corrente de cálcio tipo L e alteração na ativação desses canais²⁰.

HipoPP 1 e Canais Para Potássio

Embora hipoPP1 seja considerada uma canalopatia do canal de cálcio, evidências experimentais sugerem uma interação adversa com outros canais iônicos²¹. Ape-

sar dos canais mutantes apontarem uma diminuição da densidade de corrente e ativação retardada, esta perda leve da função do canal de cálcio não explica adequadamente a despolarização sustentada da membrana que caracteriza um ataque de paralisia²².

Em biopsias realizadas nas fibras musculares intercostais de pacientes com hipoPP 1, quando há, uma solução extracelular com baixas concentrações de K⁺, ocorre uma despolarização de membrana para 20 mV (se comparada a 10 mV de hiperpolarização no músculo normal). Se uma despolarização similar ocorrer *in vivo*, isto induz inativação dos canais de NaV e paralisia muscular. Portanto, não parece ser um mecanismo óbvio, pelo qual na hipoPP ocorre despolarização em reposta a uma redução das concentrações de K⁺ no meio extracelular. Entretanto, uma mudança sutil, na função dos canais de cálcio (como ocorre na hipoPP 1), pode alterar as vias de sinalização intracelulares dependentes de cálcio, que regulam os canais de potássio no músculo, e por sua vez, podendo alterar a expressão e função destes canais¹³.

Estudos recentes sugerem uma relação entre o de-

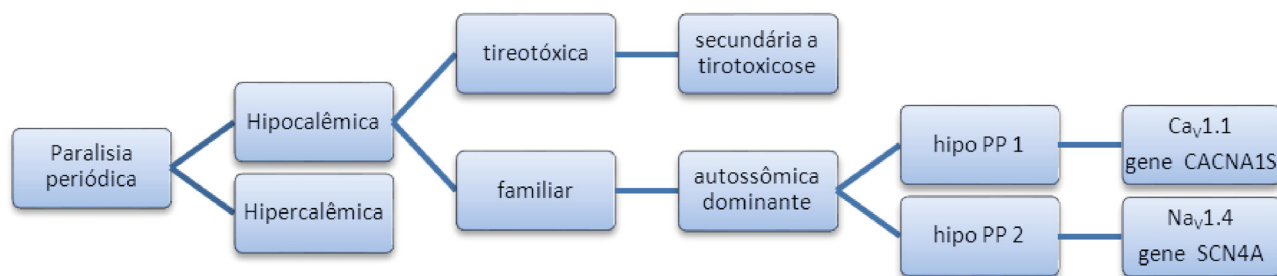


Figura 1. Paralisia periódica: subtipos e mutações.

hipoPP1: paralisia periódica hipocalêmica tipo 1; hipoPP2: paralisia periódica hipocalêmica tipo 2; Cav : canais de cálcio voltagem dependente; Nav: canais de sódio voltagem dependente. Figura adaptado a partir das referências 5,15,30 e 36.

envolvimento da paralisia periódica hipocalêmica e a diminuição da função dos canais para potássio sensíveis ao ATP (K_{ATP}) sendo o tipo mais abundante localizado na membrana das células musculares esqueléticas^{14,17}. Estes canais estão envolvidos no movimento de potássio através da membrana celular.

Em biópsias musculares de pacientes com paralisia periódica hipocalêmica mostraram que a atividade do canal de potássio sensível ao ATP (K_{ATP}) está anormalmente reduzida²¹. A condutância desses canais diminuída pode levar a um acúmulo de potássio no meio intracelular, causando despolarização da membrana da célula muscular e hipocalemia extracelular²². O envolvimento desses canais é suportado pela observação de que cromacalina, que promove a abertura deste canal de potássio, pode reverter algumas das manifestações fisiopatológicas nesta desordem²³. Em outros pacientes com hipoPP1, o pinacidil diminuiu o potencial de membrana e aumentou a força de contração muscular²⁴. Esses canais são metabolicamente regulados, tendo uma alta densidade em vários tecidos (ex: células pancreáticas), e são estreitamente reguladas por hormônios, como a insulina, que fornece uma atraente hipótese para explicar a ligação entre ataques da PP com a ingestão de carboidratos²⁵.

Existem também crescentes evidências que implicam alterações “anômalas” nas correntes retificadoras de entrada de potássio (Kir). Suportadas por algumas observações: 1) intoxicação por bário (agente que bloqueia o canal de potássio retificador de entrada) causa paralisia flácida semelhante ao ataque da PP; 2) estudos que de-

monstraram redução na corrente de potássio retificado- ra de entrada em pacientes com hipoPP com mutação R528H CACNA1S²⁵. A noção de uma condutância reduzida ao potássio é um importante defeito na patogênese da hipoPP²⁴. No entanto, apesar dos avanços significativos na compreensão da eventual ligação entre correntes reduzidas Kir, PP e ataques, muitas perguntas continuam sem resposta. Qualquer um desses defeitos é esperado aumentar a susceptibilidade à despolarização, mas a ligação com a mutação no canal de cálcio e hipocalemia continuam a ser explicados.

Sinais e Sintomas da HipoPP 1

A manutenção do estado de homeostase de potássio é fundamental para a sobrevivência dos seres humanos e outros mamíferos. Em geral, os níveis de potássio resultam da relação entre a ingestão de potássio, da excreção urinária e da distribuição de potássio entre os espaços intra e extracelulares. Em indivíduos saudáveis, os excessos de potássio são rapidamente tamponados, já em uma segunda etapa, o excesso de potássio no sangue é equilibrado através da excreção urinária. Essas adaptações normalmente evitam o acúmulo de potássio no compartimento extracelular¹⁴.

A hipocalemia pode resultar de um baixo consumo de potássio, aumento da translocação para as células, ou mais comum, as perdas aumentadas na urina ou do trato gastrointestinal²⁶. O mais comum mecanismo que conduz à hipocalemia é o aumento das perdas urinárias, devido à entrega de sódio aumentada ao néfron distal, como

ocorre com diuréticos, mineralocorticóides em excesso, ânions não-absorvíveis, e aumento do fluxo urinário, tal como diurese osmótica²⁶.

Os sintomas da paralisia periódica hipocalêmica geralmente começam na primeira ou segunda década de vida. A severidade dos ataques de paralisia flácida, a frequência e a duração são variáveis, mas, na maioria das vezes os ataques ocorrem semanalmente e mensalmente e podem durar até várias horas¹ e ocorrendo tipicamente em vigília¹⁰. Os ataques são intermitentes e raros no início, mas podem aumentar a frequência até que os ataques ocorram quase diariamente. A frequência começa a diminuir aos 30 anos de idade, e raramente ocorre após os 50 anos¹⁰.

Ataques de fraqueza muscular geralmente afetam todos os quatro membros. Músculos respiratórios, da deglutição e da motilidade ocular são geralmente poupados, mas podem ser afetados na hipocalemia severa. A fraqueza pode ser focal ou generalizada, e com duração de horas (às vezes dias), com resolução gradual⁶.

Várias ações têm sido descritas favorecer os ataques de paralisia, todas por intermédio de uma redução da concentração de potássio sérico: consumo elevado de carboidratos e de sal, estresse, uso de certos medicamentos (beta-agonistas, corticoesteróides ou insulina), exercício extenuante, estresses posteriores a infecções, menstruação, insônia⁵.

Nos achados laboratoriais, o nível de potássio sérico geralmente está diminuído, mas pode ser normal em casos individuais. Não há correlação entre o nível de potássio e de severidade da fraqueza. Os níveis de creatinina quinase durante os ataques estão aumentados⁵. O eletromiograma pode mostrar redução no recrutamento de unidades motoras durante os ataques ou um padrão de miopatia em doentes com fraqueza fixa. A velocidade de condução da fibra muscular é reduzida entre os ataques e não há excitabilidade durante os ataques. A biópsia muscular pode mostrar vacúolos centrais, variação no tamanho da fibra, separação da fibra, fibras musculares anguladas, internalização dos núcleos ou agregados tubulares. O eletrocardiograma (ECG) pode mostrar bradicardia ou provas de hipocalemia como onda T achatada ou depressão do segmento ST⁵.

Diagnóstico e Tratamento da Hipopp 1

O diagnóstico da PP é baseado nos achados clínicos, estudos neurofisiológicos e exames genéticos. A história e os níveis de potássio durante os ataques frequentemente diferenciam essas doenças. Também é importante excluir hipoPP tireotóxica, ao avaliar a função dos hormônios da tireóide. Outros testes que podem ajudar no diagnóstico, dentre os quais se podem destacar eletrocardiograma, estudos de condução nervosa, eletromiografia de agulha, e teste ergométrico longo (teste de McManis). Os testes genéticos devem incidir sobre os locais comuns de mutações em CACNA1S, tais como nos resíduos dos sensores de tensão em hipoPP 1⁴.

Investigar junto ao paciente história de diarreia, uso de laxantes, dieta e uso de insulina, excesso de suplementos de bicarbonato e episódios de fraqueza. Se a hipocalemia estiver associada com paralisia, então considerar hipertireoidismo²⁶. Sendo decisivo para a classificação o nível de potássio sérico durante o ataque de paralisia, que pode cair abaixo de 2 mM na hipoPP 1, enquanto que em hiperPP, pode ocorrer elevações dos níveis séricos de potássio acima de 4,5 mM²⁷.

Os tratamentos existentes para as canalopatias neuromusculares são em grande parte empíricos e baseados quase exclusivamente na experiência pessoal²⁵. Atualmente o tratamento da paralisia periódica é largamente sintomático e comportamental, tendo o objetivo de aliviar os sintomas e prevenção de novos ataques. Assim, os indivíduos afetados aprendem a evitar a precipitação dos ataques por meio de modificações dietéticas e no estilo de vida^{6,22}.

Na hipoPP todas as substâncias que diminuem os níveis de potássio sérico, através da transferência de potássio nas células ou por excreção renal, devem ser evitadas, a exemplo de refeições ricas em carboidratos e sódio, diuréticos que reduzem bicarbonato e potássio, sedentarismo e exercício físico extenuante. Adicionalmente pode-se adotar uma dieta rica em potássio (banana, chocolate, café)^{6,22,28}.

A terapêutica das crises agudas de paralisia periódica é direcionada para ajustar o nível anormal de potássio. A terapia crônica da paralisia periódica e distúrbios relacionados têm dois objetivos principais, a prevenção

das crises de paralisia e à redução ou melhora da miotonia, quando presentes. Os inibidores da anidrase carbônica (AC) representam a medicação profilática de escolha para o tratamento de ambas as paralisias periódicas hiper e hipocalêmicas, uma vez que pode ajudar a reduzir a frequência dos ataques^{22,29}.

A acetazolamida, um derivado tiazídico é o protótipo do grupo e inibe de forma inespecífica a anidrase carbônica (AC). No final de 1960 foi descoberto que esse agente atenua ou em alguns casos abole completamente os ataques de paralisia periódica. É importante fazer um diagnóstico diferencial entre hipoPP familiar e tireotóxica, visto que a acetazolamida está contra indicada nos casos de hipoPP tireotóxica, embora seja uma das drogas de escolhas no tratamento da hipoPP familiar³⁰. Em um recente estudo foi evidenciado que a acetazolamida pode melhorar a força muscular em pacientes com hipoPP. No entanto ainda não se tem dados suficientes para fornecer orientações completas para o tratamento de pessoas com paralisia periódica³¹.

A diclorfenamida é um agente similar a acetazolamida, porém muito mais potente, e muitas vezes usada em pacientes que respondem mal ou se tornaram resistentes a acetazolamida. A diclorfenamida em estudos clínicos randomizados, mostrou ser eficaz na prevenção da fraqueza episódica em pacientes com hiperPP e hipoPP^{29,31}. No entanto, apesar de sua ampla utilização, o mecanismo de ação terapêutico dos inibidores da AC ainda permanece incompreendido. É possível que o efeito esteja diretamente relacionado à ação inibitória dessa enzima ou por mecanismos independentes da inibição da AC^{24,32}. Embora as evidências atuais sugiram que diclorfenamida e acetazolamida provavelmente reduzam a frequência de ataques, não se sabe se o tratamento em longo prazo, com estes fármacos podem impedir a significativa miopatia permanente que muitos pacientes desenvolvem²².

O mecanismo de ação dos inibidores da AC independentes da inibição da AC provavelmente é devido a sua capacidade de ativar os canais de potássio ativados por Ca^{2+} de grande condutância (BK_{Ca}). Visto que, estudos *in vitro* mostraram que os efeitos terapêuticos da acetazolamida na hipoPP está relacionado à mutações da subunidade $\alpha 1$ do canal de Ca^{2+} do tipo L sendo mediados pela ativação direta dos BK_{Ca} no sarcolema do músculo esque-

lético, o que provavelmente é independente do equilíbrio ácido-base no ambiente^{21,33}.

Baseado na evidência de que os inibidores da AC promovem a abertura dos canais de potássio, outros ativadores de canais de potássio têm sido estudados para o tratamento das PPs. Foi demonstrado que cromacalina, um ativador de K_{ATP} apresentou pouco efeito sobre a força de contração do músculo normal, porém, melhorou fortemente a força de contração das fibras de pacientes que sofrem de hipoPP³⁴. Pinacidil, outro ativador de K_{ATP} apresentou resultados semelhantes³¹, porém, o efeito terapêutico *in vivo* desses fármacos permanece por ser comprovado.

Em adição aos inibidores da AC, diuréticos poupadores de potássio, como triantereno, amilorida e espiranolactona podem ser administrados, para evitar os ataques em pessoas que não respondem a acetazolamida ou evitar a elevada secreção de potássio induzida por esses agentes²⁸. O triantereno e amilorida são bloqueadores dos canais de sódio na membrana luminal das células principais na parte final do túbulo distal e no ducto coletor. Tais fármacos ao bloquearem os canais de sódio inibem a reabsorção desse íon, diminuindo a despolarização da membrana luminal e criando um menor potencial transepitelial de luz negativa e consequentemente reduzindo a eliminação de potássio. Eles podem ser usados com diuréticos secretores de potássio (inibidores da AC, diuréticos de alça, tiazídicos) a fim de manter o balanço de potássio³⁵.

CONCLUSÕES

As miopatias estão entre os grupos de desordens mais fascinantes, seja em relação ao tratamento, seja em relação à pesquisa. Apesar do considerável progresso, ainda é pouco compreendido a fisiopatologia dos genes mutantes nas canalopatias musculares, tais como na PP. Descrições clínicas para muitos desses transtornos têm sido descritos na literatura há mais de um século, enquanto que, a descoberta do defeito genético subjacente e a exploração de suas consequências são recentes³².

Apesar dos recentes avanços na genética molecular e testes eletrofisiológicos funcionais que melhoraram o diagnóstico e tratamento das canalopatias musculares, são poucas as desordens neuromusculares tratáveis do

ponto de vista medicamentoso. Visto que, os múltiplos e distintos mecanismos patológicos das canalopatias impedem que diversas doenças tenham uma estratégia de abordagem. A base fisiopatológica dos sintomas produzidos por mutações genéticas no canal estão apenas começando. Praticamente todas as investigações até momento, têm-se limitado a uma análise da capacidade das mutações dos canais para conduzir corrente iônica. Havendo assim, a necessidade de estudos adicionais sobre aspectos comportamentais do canal, com o intuito de responder os mais diversos questionamentos sobre tais processos fisiopatológicos.

Assim é importante direcionar esforços não só para a detecção de novos genes causadores e novas mutações, mas também para suas consequências fisiopatológicas. A elucidação precisa da fisiopatologia molecular é necessária para abrir novas perspectivas para futuras abordagens terapêuticas.

REFERÊNCIAS

- Bernard G, Shevell MI. Channelopathies: a review. *Pediatr Neurol* 2008; 38:73-85.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.09.007>
- Gargus JJ. Unraveling monogenic channelopathies and their implications for complex polygenic disease. *Am J Hum Genet* 2003;72:785-803.
<http://dx.doi.org/10.1086/374317>
- Gargus JJ. Ion Channel Functional Candidate Genes in Multigenic Neuropsychiatric Disease. *Biol Psychiat* 2006;60:177-185.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.12.008>
- Platt D, Griggs R. Skeletal muscle channelopathies: new insights into the periodic paralyses and nondystrophic myotonias. *Curr Opin Neurol* 2009;22:254-531.
<http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832efa8f>
- Finsterer J. Primary periodic paralyses. *Acta Neurol Scand* 2008;117:48-58.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00963.x>
- Venance SL, Cannon SC, Fialho D, Fontaine B, Hanna MG, et al. The primary periodic paralyses: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain* 2006;129:8 17.
<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh639>
- Zhou H, Lillis S, Loy RE, Ghassemi F, Rose MR, Norwood F, et al. Multi-minicore disease and atypical periodic paralysis associated with novel mutations in the skeletal muscle ryanodine receptor (RyR1) gene. *Neuromuscular Disord* 2010;20:166-173.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2009.12.005>
- Struyk A, Cannon SC. A Na⁺ Channel Mutation Linked to Hypokalemic Periodic Paralysis Exposes a Proton-selective Gating Pore. *J Gen Physiol* 2007;130:11-20.
<http://dx.doi.org/10.1085/jgp.200709755>
- Meola G, Hanna MG, Fontaine B. Diagnosis and new treatment in muscle channelopathies. *J Neurol Neurosurg Ps* 2009;80:360-365.
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2008.164046>
- Surtees R. Inherited ion channel disorders. *Eur J Pediatr* 2000;159:199-203.
<http://dx.doi.org/10.1007/PL00014403>
- Perez-Reyes, E. Molecular physiology of low-voltage-activated t-type calcium channels. *Physiology* 2003;83(1):117-61.
- Yu FH, Catterall WA. The VGL-channome: a protein superfamily specialized for electrical signaling and ionic homeostasis. *Sci. STKE* 2004; 253.
- Lorenzon NM, Beam KG. Calcium channelopathies. *Kidney International* 2000;57:794-802.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00917.x>
- Grgic I, Si H, Depboylu C, Höglinger GU, Busch C, Heyken, WT, et al. Hypercalemia in tetraplegic adolescent due to de novo sodium channel mutation. *Nephrol Dial Transplant* 2007;23:1449-1451.
<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm585>
- Ebus S, Verrips A, Ginjaar IB, Verhagen WIM. Gastro-enteritis in hypocalcemic periodic paralysis: a life threatening condition. *Clin Neurol Neurosurg* (2012).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.12.046>
- Kil TH, Kim JB. Severe respiratory phenotype caused by a de novo Arg528Gly mutation in the CACNA1S gene in a patient with hypokalemic periodic paralysis. *Eur J Pediatr Neurol* 2010; 14: 278-281.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.08.004>
- Kim SJ, Lee YJ, Kim JB. Reduced expression and abnormal localization of the KATP channel subunit SUR2A in patients with familial hypocalcemic periodic paralysis. *Biochem Bioph Res Co* 2010; 391:974-978.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.11.177>
- Leonardis L, Zidar J, Bail AL, Sternberg D. Relapses and remissions of hypocalcemic periodic paralysis and multiple sclerosis in the same patient. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113:683-685.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.04.008>
- Lehmann-Horn K, Jurkat-Rott, Rüdell R. Periodic paralysis: understanding channelopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2:61-69.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11910-002-0055-9>
- Morrill JA, Cannon SC. Effects of mutations causing hypokalaemic periodic paralysis on the skeletal muscle l-type Ca²⁺ channel expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *J Physiol* 1999;520:321-336.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.00321.x>
- Tricarico D, Barbieri M, Carbonara G, Camerino DC. Acetazolamide opens the muscular K_{Ca} channel: a novel mechanism of action that may explain the therapeutic effect of the drug in hypokalemic periodic paralysis. *Ann Neurol* 2000;48:304-312.
[http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249\(200009\)48:3<304::AID-ANA4>3.3.CO;2-1](http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249(200009)48:3<304::AID-ANA4>3.3.CO;2-1)
[http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249\(200009\)48:3<304::AID-ANA4>3.0.CO;2-A](http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249(200009)48:3<304::AID-ANA4>3.0.CO;2-A)
- Meola G, Hanna MG, Fontaine B. Diagnosis and new treatment in muscle channelopathies. *JNNP* 2009;80:360-365.
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2008.164046>
- Felix R. Calcium Channelopathies. *NeuroMol. Med* 2006;8:307-318.
- Jahangir A, Terzic A. KATP channel therapeutics at the bedside. *J Mol Cell Cardiol* 2005;39:99-112.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2005.04.006>
- Cleland JC, Griggs RC. Treatment of Neuromuscular Channelopathies: Current Concepts and Future Prospects. *Neurotherapeutics* 2008;5:607-612.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nurt.2008.09.001>
- Assadi F. Diagnosis of Hypocalcemia: a problem-solving approach to clinical

cases. *IJKD* 2008;2:115-122.

27. Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiol Rev* 1999;79:1317-1372.

28. Lehmann-Horn F, Rudel R, Jurkat-Rott K. Nondystrophic myotonias and periodic paralyses. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C. *Myology*. 3ed, New York: McGraw Hill, 2004, p.1257-1300.

29. Tawil R, McDermott MP, Brown RJR, Shapiro BC, Ptacek LJ, Mcmanis PG et al. Randomized trials of dichlorphenamide in the periodic paralyses. *Ann Neurol* 2000;47:46-53.

[http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249\(200001\)47:1<46::AID-ANA9>3.0.CO;2-H](http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249(200001)47:1<46::AID-ANA9>3.0.CO;2-H)

[http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249\(200001\)47:1<46::AID-ANA9>3.3.CO;2-8](http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249(200001)47:1<46::AID-ANA9>3.3.CO;2-8)

30. Silva MRD, Chiamolera MI, Kasamatsu TS, Cerutti JM, Maciel RMB. Paralisia Periódica Hipocalêmica tirotóxica: Uma Urgência Endócrina: Revisão do Quadro Clínico e Genético de 25 Pacientes. *Arq Bras Endocrinol Metab*

2004;48:196-215.

<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302004000100022>

31. Sansone V, Meola G, Links TP, Panzeri M, Rose MR. Treatment for periodic paralysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23:CD005045.

32. Cannon SC. Pathomechanisms in channelopathies of skeletal muscle and brain. *Annu. Rev Neurosci* 2006;29:387-415.

<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112815>

33. Tricarico D, Barbieri M, Mele A, Carbonara G, Camerino DC. Carbonic anhydrase inhibitors are specific openers of skeletal muscle BK channel of K⁺-deficient rats. *FASEB J* 2004;18:760-761.

34. Grafe P, Quasthoff S, Strupp M, Lehmann-Horn F. Enhancement of K⁺ conductance improves the in vitro contraction force of skeletal muscle in hypokalemic periodic paralysis. *Muscle Nerve* 1990;13:451-457.

<http://dx.doi.org/10.1002/mus.880130513>

35. Jackson EK. Diuréticos. In: Goodman & Gilman. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10 ed. New York:Mc Graw Hill, 2005, p.584-86.