



Efeito tóxico:  
hormônio de  
glândula na base  
do pescoço  
altera atividade  
muscular

RICARDO ZORZETTO  
FOTOS MARIANA SAMPAIO

Um diagnóstico difícil feito em 1998 inquietou o endocrinologista Magnus Régios Dias da Silva, da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), e o levou a identificar um dos fatores que predis põem a uma forma rara de paralisia: a paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica, que atinge 1% dos homens e 0,1% das mulheres com hipertireoidismo – o aumento anormal da produção dos hormônios da tireoide, glândula situada na parte anterior do pescoço. Numa investigação que consumiu 10 anos de trabalho e contou com pacientes de outros cinco países, Magnus encontrou ao menos dois defeitos genéticos que, em certas situações, contribuem para bloquear tempora-

# DE REPENTE, IMÓVEL

Alteração genética favorece paralisia dos membros em pessoas com hipertireoidismo

riamente a contração dos músculos e, durante minutos ou horas, deixar imóveis as pernas e os braços.

Apresentados em uma série de artigos científicos, o mais importante publicado este ano na *Cell*, esses achados ajudam a compreender a cadeia de reações bioquímicas que levam os músculos, de tempos em tempos, a parar de responder às ordens voluntárias (conscientes) ou involuntárias (instintivas) de executar um movimento. A busca por conexões entre alterações em genes, variações nos níveis sanguíneos de hormônios e minerais e o surgimento dos sinais físicos dessa paralisia já produziu ao menos dois desdobramentos importantes para os médicos e para quem apresenta o problema.

O primeiro é que agora se compreende melhor como, quando e por que os portadores de hipertireoidismo podem sofrer essa perda repentina de força e sensibilidade, que, por razão desconhecida, é mais comum nas pernas. As crises que deixam os músculos flácidos, por vezes sem força para flexionar os dedos do pé, costumam surgir na madrugada, horas depois de uma atividade física intensa ou em seguida a uma refeição farta de massas e doces. O segundo desdobramento é de interesse especial para quem sofre dessa forma de complicação do hipertireoidismo.

A constatação de que ela resulta da ocorrência simultânea de um defeito genético e de um distúrbio hormonal deve permitir o diagnóstico mais preciso e o tratamento mais adequado. Pouco conhecida entre os médicos de outras especialidades, essa forma de paralisia só cede definitivamente quando se controla a produção dos hormônios da tireoide.

Magnus identificou desde 1998 quase 40 casos do problema no Hospital São Paulo, ligado à Unifesp, e notou que muitos não recebiam a medicação correta. A maior parte dessas pessoas já havia passado por consulta com médicos de outras áreas, em geral clínicos gerais e psiquiatras, e recebia medicamentos indicados para tratar outras enfermidades. Como os sinais do hipertireoidismo muitas vezes são sutis e escapam aos médicos, o problema costuma ser confundido com outra forma de paralisia semelhante – a paralisia periódica hipocalêmica familiar, que não envolve alterações hormonais – ou ainda com distúrbios psiquiátricos, a exemplo da ansiedade ou até mesmo da histeria, manifestação física de problemas emocionais estudada em fins do século XIX na França pelo neurologista Jean-Martin Charcot, professor de Freud. “Cerca de 70% das pessoas que atendemos na universidade com essa forma de paralisia já tinham sido tratadas com tranquilizantes, o que não resolve o problema”, conta Magnus.

**No plantão** - O interesse de Magnus pelo assunto surgiu durante sua especialização em endocrinologia, no final dos anos 1990. Em um plantão noturno, ele recebeu no Hospital São Paulo, na zona sul da capital paulista, um *motoboy* de pouco mais de 20 anos que chegou caminhando ao pronto-socorro e procurava ajuda porque não tinha conseguido se levantar para trabalhar naquele dia. Contou ao médico que, quando o despertador tocou de manhã, não pôde sair da cama porque suas pernas não mexiam. Magnus suspeitou da história, uma vez que o *motoboy* já não apresentava mais paralisia. Imaginou que essa fosse mais uma daquelas conversas de quem procura um atestado médico para justificar a falta ao trabalho, fez um rápido exame clínico e dispensou o paciente.

Mas o médico se surpreendeu quatro dias mais tarde ao ver, durante outro



plantão noturno, o *motoboy* retornar ao pronto-socorro. Desta vez sentado em uma cadeira de rodas por causa de outro surto de fraqueza que o impedia de parar em pé. Um exame mais detalhado deixou evidente que havia algo errado. O *motoboy* apresentava os sinais típicos do hipertireoidismo – os olhos estavam um pouco arregalados, o coração acelerado e a tireoide aumentada. A análise

do sangue confirmou que sua tireoide estava produzindo níveis elevados de tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4), hormônios que controlam a produção e o gasto de energia do corpo. Para completar, nos surtos de paralisia o nível sanguíneo de potássio, elemento químico fundamental para a contração muscular, se encontrava abaixo do normal.

Os sintomas correspondiam aos de paralisia temporária hipocalêmica tireotóxica – que, como diz o nome, é marcada por redução na taxa sanguínea de potássio (hipocalemia) e de hipertireoidismo, também chamado de tireotoxicidade. Exceto por um detalhe. Esse tipo de paralisia, até então, havia sido descrita em japoneses e chineses. E o *motoboy* era brasileiro, mulato, com uma provável mistura de genes europeus e africanos. “Na época nos custava acreditar que ela pudesse ocorrer na população ocidental”, diz Magnus.

Com os dados em mãos, ele procurou o endocrinologista Rui Maciel, que nos anos 1980 havia descrito um caso semelhante, e propôs que investigassem a causa genética do problema, que poderia ser mais comum do que se acreditava. Magnus pensou: se essa complicação lhe havia escapado num primeiro momento, talvez também tivesse passado despercebida a outros. Ele consultou endocrinologistas e examinou os casos de paralisia atendidos no Hospital São Paulo nos anos anteriores. Encontrou alguns semelhantes

## OS PROJETOS

1. *Detecção de mutações nos genes dos canais de cálcio (CACNL1A3) em pacientes com paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica - nº 2000/03442-4*
2. *Laboratório de sequenciamento no programa Genoma Humano do Câncer - nº 1999/03688-4*

### MODALIDADE

1. Bolsa no País - Doutorado
2. Auxílio Pesquisa - Programa Genoma

### COORDENADOR

1. Rui Monteiro de Barros Maciel (bolsista: Magnus Régios Dias da Silva) - EPM/Unifesp
2. Rui Monteiro de Barros Maciel - EPM/Unifesp

### INVESTIMENTO

1. R\$ 75.728,97
2. R\$ 282.950,70

ao do *motoboy* e os convidou a passar por uma reavaliação.

De 1998 a 2004, Magnus e Maciel reuniram outros 24 casos. De todos, só quatro eram descendentes de japoneses. A maioria era de origem ocidental: 10 eram brancos, oito mulatos, dois negros e um ameríndio, relataram os pesquisadores em 2004 nos *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. Eram evidências suficientes para desfazer a crença de que esse era um problema quase exclusivo de japoneses e chineses.

**Brasileiros e asiáticos** - “Acredito que essa forma de paralisia seja mais comum na população brasileira que na europeia”, comenta Maciel. “Estudos feitos pela equipe de Sergio Pena, de Minas Gerais, já mostraram que parte dos brasileiros tem traços genéticos indígenas. E se sabe que os índios das Américas descendem das populações asiáticas, que teriam chegado ao continente há milhares de anos pelo estreito de Behring.”

Ao mesmo tempo que identificavam novos casos, Magnus e Maciel iniciaram a procura de alterações genéticas que explicassem por que nas crises os músculos se tornavam flácidos e entraram em contato com o neurogeneticista Louis Ptáček, da Universidade da Califórnia em São Francisco, especialista na forma hereditária (não hormonal) da paralisia. Como os sinais físicos eram parecidos, era possível que ambas tivessem alterações gênicas semelhantes.

Quem tem a forma hereditária da doença costuma apresentar mutação em algum dos genes responsáveis pela formação de poros que permitem a entrada ou a saída de substâncias das células. Esses poros são os canais iônicos que regulam a passagem de cálcio, sódio ou potássio – elementos químicos com carga elétrica positiva (íons) que integram os sais minerais dos alimentos e são responsáveis pela mudança na eletricidade das células.

Em repouso as células musculares acumulam em seu interior uma proporção maior de íons negativos do que positivos. Mas, quando se apanha a caneta do chão ou pisa-se em um caco de vidro, o sistema nervoso envia sinais que fazem essas células se contraírem. Ao receber a ordem, elas abrem os canais de sódio e cálcio, que as inundam com íons positivos. E só retornam ao estado

## TIREOIDE OU TIROIDE?

Alguns chamam de tireoide. Outros, tiroide. A tentativa de definir o termo mais correto é antiga. E controversa. Há dois mil anos se conhece a cartilagem, que tem o mesmo nome da glândula, enquanto a glândula foi descrita em 1656. A ideia de que a cartilagem parece um escudo – *thyreós*, em grego, daí a grafia tireoide – prevaleceu por muito tempo. Nas últimas décadas se adotou o radical *thyra*, porta, em grego, para a cartilagem, a glândula e os hormônios. A nomenclatura internacional prefere tiroide, mas o *Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa* registra as duas formas.

inicial depois de abrirem os canais que lançam potássio para o exterior e reduzem o excesso de cargas positivas.

Da Califórnia, Ptáček acionou colaboradores na França, na China, na Tailândia e em Cingapura, que enviaram amostras de sangue de pessoas com a paralisia associada ao hipertireoidismo. A análise dos genes, porém, não encontrou no DNA de quem tinha o problema hormonal as mesmas alterações de quem estava livre do hipertireoidismo. A resposta viria do Brasil. Entre os pacientes daqui, Magnus detectou sete

alterações em um gene que codifica uma proteína dos canais de potássio. Analisando a regulação desses canais pelo hormônio tireoidiano, ele notou que duas delas faziam as células produzirem canais defeituosos, que eliminam o potássio mais lentamente.

As descobertas, descritas na *Cell*, permitiram ao grupo propor o mecanismo bioquímico explicando a paralisia das células musculares. “Mas só as mutações não bastam para gerar a paralisia”, explica Magnus, “é preciso haver um evento deflagrador da crise”.

Um dos deflagradores é o nível de T3, hormônio que regula a atividade do gene responsável pela produção do canal de potássio. Se o gene está alterado e a taxa de T3 alta, mais canais defeituosos são fabricados e as células não eliminam o potássio de modo eficiente. Já o consumo de grande quantidade de carboidratos retém potássio por outra razão. Nas células, o carboidrato é convertido em ATP, o combustível celular, que facilita o fechamento dos canais de potássio. “Só agora”, diz Magnus, “conseguimos completar esse quadro”. ■

---

### Artigo científico

RYAN, D. P.; DIAS DA SILVA; M. R. *et al.* Mutations in potassium channel Kir2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Cell*. v. 140(1), p. 88-98. jan. 2010.

