

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE A AUSÊNCIA DA ATIVIDADE DA CATALASE EM HUMANOS: IMPORTÂNCIA DESTE CONHECIMENTO PARA CIRURGIÕES-DENTISTAS

Ana Áurea A. de O. Rodrigues *

Suzi de Almeida V. Barboni **

RESUMO — *Acatasemia, uma deficiência do eritrócito catalase, é uma doença genética rara de caráter autossômico recessivo, descoberta nos anos 40 entre os povos orientais. Há outra variante clínica: a acatalasia, que é associada à ausência de catalase nos tecidos, justificando o uso mais comum desse termo. Algumas considerações em Saúde Oral são feitas neste trabalho, tendo em vista o pouco conhecimento dessa anomalia por parte dos cirurgiões-dentistas, gerado pela escassa bibliografia na área e levando-se em consideração a grande imigração de povos orientais para o Brasil.*

PALAVRAS-CHAVE: *Acatasemia; erros inatos do metabolismo; catalase.*

ABSTRACT — *Acatalesmia, a deficiency of the erythrocytic catalase, is a rare autosomal recessive genetic disease, discovered in the Asians in the earlier forties. There is another clinical variations, called ACATALASIA, which is associated with the absence of catalase in tissues. This term is more common in usage. Some aspects of this abnormality in oral health are discussed for dental surgeons because of a scarcity of technical literature and a presence of a large scale migration of asians to Brazil.*

KEY WORDS: *Acatalesmia; in boin metabolic defects; acatalasia.*

1 HISTÓRICO E DEFINIÇÃO

As alterações genéticas têm-se constituído objeto de estudos das diversas especialidades médicas sendo as patolo-

* Aluna do 3^o semestre do Curso de Odontologia(UEFS).

** Prof. Assistente do Dep. de Ciências Biológicas.

E-Mail: barboni@netway.com.br

gias sistêmicas com manifestações bucais, de grande interesse para a Odontologia. Dentre essas patologias, destacaremos a *Acatalasemia*.

A acatalasemia (ou acatalasia ou, ainda, Doença de Takahara) é uma deficiência genética de caráter autossômico recessivo, com rara ocorrência, que interfere no metabolismo da enzima catalase no sangue (acatalasemia) e nos tecidos (acatalasia) de mamíferos (AEBI e cols., 1961; AEBI & SUTER, 1996).

A enzima catalase (EC 1.11.1.6) decompõe o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) resultante do metabolismo celular normal cuja ação oxidativa é tóxica para algumas células como as vermelhas do sangue (eritrócitos). Assim torna-se necessária sua degradação para evitar danos que comprometam a viabilidade celular (LOEW, 1901; GÓTH & VITALI, 1992; COTRAN e cols., 1996).

Nos pacientes afetados pela doença, o peróxido de hidrogênio utilizado normalmente como antisséptico em tratamentos odontológicos gera lesões nas gengivas. Nas ulcerações, instalam-se bactérias que produzem peróxido durante suas reações metabólicas. Esse efeito cumulativo amplia a extensão da lesão, causando gangrena e queda dos dentes.

As primeiras observações do distúrbio foram verificadas em japoneses, a partir de 1946, ao ser adicionado peróxido de hidrogênio num ferimento cirúrgico provocado pela retirada de um tumor facial em uma criança de onze anos, e não ocorrendo o borbulhamento esperado (TAKAHARA, 1952; TAKAHARA e cols., 1952; TAKAHARA, 1954; TAKAHARA & DOI, 1958; TAKAHARA & DOI, 1959). Com a colaboração da **Comissão Sobre os Efeitos da Bomba Atômica**, investigou-se a freqüência de acatalasemia em 83.000 asiáticos, entre eles, japoneses e coreanos residentes no Japão, nas ilhas Ryukyn e chineses morando em Taiwan (HAMILTON e cols., 1961). A freqüência maior foi encontrada entre coreanos, seguidos pelos chineses do norte da China, China Central e Sul, e nos chineses que moravam em Taiwan por muitas gerações, tendo sido sugerido que o Japão recebeu o gene da Coreia há muito tempo atrás. Recentemente foram registrados casos na Suíça, Israel, Alemanha, Hungria, Estados Unidos e Peru, evidenciando sua

distribuição geográfica mundial (AEBI e cols., 1961; DELGADO & CALDERA, 1979; GÓTH & VITAI, 1992; GÓTH, 1995; AEBI & SUTER, 1996; GÓTH & PAY, 1996).

Existem, pelo menos, cinco diferentes manifestações da doença, que apresentam níveis variáveis de atividade da catalase no sangue e nos tecidos. Sua manifestação em termos dos tecidos bucais varia de uma simples ulceração na gengiva, até lesões graves da mandíbula (KISHIMOTO e cols., 1992), podendo ser confundida com a GUNA (Gengivite Ulcerativa Necrosante Aguda), e seu processo ser iniciado pelo uso do peróxido de hidrogênio em ações de caráter profilático.

Poucos livros utilizados em Cursos de Graduação em Odontologia têm citado a acatalasia pelas suas manifestações bucais, com algumas exceções (THOMA, 1979; SALZANO, 1982), talvez por tratar-se de uma doença rara. Porém, seu conhecimento é importante para os cirurgiões-dentistas brasileiros devido às grandes migrações do Oriente para o Brasil, especialmente do Japão. E, por não existir bibliografia específica, pode acontecer que casos com sintomas semelhantes não sejam identificados ou permaneçam sem diagnóstico conclusivo.

2 CATALASE: PROPRIEDADES E FUNÇÕES

A atividade enzimática da catalase foi descoberta em 1818 (THÉNARD apud AEBI & SUTER, 1996), mas, só em 1901, LOEW denominou-a catalase. Foi também sugerido que a substância catalase seria uma enzima com ferro em sua estrutura, pois quando reagia com o cianeto era inibida (WARBURG, 1923). A hematina foi evidenciada como seu grupo estrutural (ZEILE & HELLSTROM, 1930). A enzima foi cristalizada pela primeira vez a partir de fígado de vaca (SUMNER & DOUNCE, 1937). A atividade da catalase é distribuída nos tecidos, sendo mais abundante no fígado, nos eritrócitos e no rim (PAUL & ENGSTEDT, 1958; LEHNINGER e cols., 1995).

A enzima contém quatro grupos ferriprotoporfirínicos (hematina): 1,1% protoheme, 0,09% ferro e 16,8% de nitrogênio. A estrutura primária da proteína catalase eritrocitária do homem não é conhecida (LOEW, 1901; SUMNER & DOUNCE, 1937; LEHNINGER e cols., 1995)

Preparações de catalase obtidas de várias espécies animais e de órgãos diversos podem ser diferenciadas por métodos imunológicos e cromatográficos, existindo evidências de que a catalase em mamíferos ocorre em múltiplas formas moleculares. Sua heterogeneidade foi demonstrada por procedimentos de separação cromatográfica. Três tipos diferentes podem ser obtidos de eritrócitos humanos, mas apresentam-se instáveis e interconvertem-se, provavelmente por representarem estados de conformação diferentes de uma mesma espécie molecular (GÓTH & PAY, 1996).

2.1 MECANISMO DE REAÇÃO

A catalase decompõe cataliticamente o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) em um tempo extremamente rápido. Uma molécula de catalase é capaz de degradar até 42 000 moléculas de peróxido de hidrogênio por segundo, a 0 °C, dependendo da concentração do peróxido. Se for alta, ela age principalmente como uma catálise-decompositora. Em baixa concentração, na presença de outro doador de hidrogênio, como metanol, etanol ou ácido fórmico, funciona como uma peroxidase (SUMNER & SOMERS, 1953; DIXON & WEBB, 1958).

O mecanismo de ação da catalase é atípico, sendo iniciado pela combinação de uma molécula de catalase com uma de H_2O_2 , para formar um complexo enzima-substrato (CHANCE e cols., 1952; MAEHLY & CHANCE, 1954; AEBI & SUTER, 1996). Em seguida, o complexo reage com uma substância redutora, para formar um complexo ternário. A catalase apresenta dupla função, de catalisador ou catalítico peroxidático, devido à competição entre os vários doadores de hidrogênio, incluindo o próprio H_2O_2 do complexo enzima-substrato inicial.

Assim, as reações podem ser esquematizadas:

- (1) catalase - $H_2O_2 + HCOOH \rightrightarrows$ catalase + $CO_2 + 2 H_2O$ (II)
(composto I)
- (2) catalase - $H_2O_2 + H_2O_2 \rightrightarrows$ catalase + $O_2 + 2 H_2O$ (III)
(composto I)

2.2 DISTRIBUIÇÃO

A catalase é largamente distribuída na natureza, estando presente em tecidos animais como em vegetais, e em bactérias.

A concentração é alta no fígado de mamíferos, podendo ser detectada em humanos na sexta semana de desenvolvimento embrionário normal. No fígado, a catalase está confinada aos peroxissomos e, secundariamente, nas mitocôndrias (AEBI & SUTER, 1996).

Não existe correlação entre a atividade da catalase no sangue e em tecidos, quando comparadas entre as diferentes espécies. Assim, em patos, os eritrócitos são pobres em catalase, quando comparados aos seres humanos (KAZIRO e cols., 1952).

São três os caminhos pelos quais o papel da catalase nos eritrócitos pode vir a ser estudado (AEBI & SUTER, 1996):

1. Em eritrócitos normais, a catalase pode ser bloqueada por inibidores, como azida;

2. A atividade da catalase do eritrócito pode variar muito de espécie para espécie. A comparação entre humanos normais e patos é particularmente notável, sendo que em humanos a atividade é cerca de 500 vezes maior do que nos patos. As células com atividades diferentes podem fornecer indicações para o papel da catalase.

3. Indivíduos com praticamente nenhuma catalase no sangue, e provavelmente nos tecidos, representam ferramenta muito apropriada para o estudo da ação fisiológica da catalase.

3 VARIANTES GENÉTICAS

A acatalasemia possui duas variantes genéticas bem definidas: japonesa e suíça, sendo a primeira marcada por manifestações orais em 50% dos casos e a segunda, assintomática. A variante japonesa é caracterizada geneticamente por uma mutação na porção regulatória do gene, provocando uma diminuição na atividade catalase ou diminuição na síntese da enzima. A variante suíça é marcada por uma mutação na porção estrutural do gene, levando à síntese de uma forma instável ou aberrante da enzima, sem função catalítica (HIRONO, 1998; dados não publicados).

Em alguns casos, existem evidências de que a catalase presente no sangue de indivíduos portadores de acatalasemia pode diferir daquela dos indivíduos normais, no aspecto físico-químico. Porém, destaca-se que sua atividade enzimática é similar, justificando-se a idéia da doença ser causada pela deficiência da catalase e não pela presença de alguma alteração em sua estrutura.

Um exemplo de variante genética é a aloatalasia, identificada no tipo V da doença (ver adiante). A enzima presente tem a mesma atividade da catalase normal. Não se tem conhecimento da origem das variações genéticas, presumindo-se que a enzima tenha sofrido mutações, dando origem às variantes. Esse tipo de mutação ainda constitui-se uma incógnita podendo ter ocorrido mutação dentro do sistema de regulação do gene, ou na estrutura primária e na atividade catalítica da enzima (GÓTH & PAY, 1996).

Embora seja uma doença hereditária simples, a acatalasia apresenta manifestações clínicas variadas, vindo a tornar-se complexa. É classificada como uma doença autossômica recessiva, porém, este fato não pode ser afirmado categoricamente, pois existem homocigotos para o gene desta patologia que não a desenvolveram. Sua expressão, portanto, não depende apenas da genética, mas também do “todo” do organismo de cada indivíduo. A explicação para este fato está na competição pelo peróxido de hidrogênio; presume-se que o indivíduo que não manifestou a doença, possuía muita glutathiona no sangue vindo a degradar o peróxido da mesma forma que a catalase, não permitindo assim o desenvolvimento da doença. Isso também pode justificar o porquê de a acatalasia ser uma doença rara (GÓTH & PAY, 1996).

As diversas formas de manifestação da doença possibilitou a divisão da acatalasia em cinco tipos distintos (AEBI & SUTER, 1996):

1. Herança autossômica recessiva incompleta: ulceração oral em 50% dos homocigotos. Atividade: distribuição trimodal, sem sobreposição. Distribuição homogênea da atividade da catalase nas células vermelhas.

- II. *Herança autossômica recessiva completa*: (influência de gene supressor).
- III. *IIIa. Sobreposição entre portadores heterozigotos e normais* (controle duplo de alelo ?). *IIIb. Síntese de dois tipos diferentes de catalase em heterozigotos*: variantes normal mais variante instável. Os homozigotos apresentavam bom estado de saúde. Pseudo-mosaicismo nas células sangüíneas de homozigotos.
- IV. *Associada com a deficiência de G-6-PD*: intolerância a fungicidas; distribuição homogênea da atividade da catalase residual no sangue.
- V. *Alocatalasia*: síntese de uma catalase variante; atividade e estabilidade da catalase normal.

4 MANIFESTAÇÃO CLÍNICA DA ACATALASIA

Apenas metade dos indivíduos homozigotos para acatalasia tem manifestações clínicas, sendo na maioria menores de 10 anos (TAKAHARA, 1952; AEBI & SUTER, 1996).

A manifestação clínica usualmente tem início com uma pequena e dolorosa úlcera na região do colo do dente ou às vezes nas tonsilas palatinas. A doença pode aparecer em três variantes: leve, moderada e severa. No tipo leve, as úlceras aparecem na gengiva marginal e inserida ou mucosa alveolar. No moderado, desenvolve-se gangrena e reabsorção do osso alveolar, vindo a expor o colo dos dentes e provocando sua perda. Os casos severos apresentam ampla destruição. A inflamação com gangrena mais avançada desenvolve-se na mandíbula, maxila e tecidos orais de maneira semelhante à GUNA (Gengivite Ulcerativa Necrosante Aguda). Após a cicatrização ocorre extraordinária diminuição do tecido gengival, causando, inclusive, dificuldade na abertura da boca (TAKAHARA, 1968). Esse tipo de ulceração oral é atribuída principalmente à falta de catalase no sangue e provavelmente nos tecidos.

As bactérias mais comuns, como o estreptococo hemolítico e o pneumococo tipo I, produzem na região dos dentes ou das tonsilas o peróxido de hidrogênio durante seu metabolismo de proliferação e na ausência de catalase para decompor o peróxido,

produzindo a hemoglobina e sendo por ele oxidada. Priva, dessa maneira, a área infectada de oxigênio, que provoca a necrose, deteriorando a mucosa oral e outros tecidos (TAKAHARA, 1968).

4.1 TERAPIA

O tratamento das lesões orais tem tido um sucesso relativo no controle da extensão da necrose. Retiradas cirúrgicas de tumores, curetagem, drenagem e irrigação de áreas sépticas, exodontia e tratamento através de antibióticos têm sido utilizados. O monitoramento odontológico nos portadores é indicado (AEBI & SUTER, 1996).

Procedimentos de reconstrução cirúrgica e enxerto de osso podem vir a ser necessários, não existindo diferença no grau de cicatrização do ferimento entre acatalassêmicos e indivíduos normais (TAKAHARA, 1952).

O uso de catalase cristalina em suspensão tem sido sugerido para tratamento local de úlceras nesses pacientes. A transfusão de sangue poderia ser um meio efetivo para aumentar a concentração de catalase na mucosa acima do nível crítico (AEBI & SUTER, 1996).

5 ALGUNS CASOS ESTUDADOS

A acatalasia pode vir a apresentar-se sob diferentes formas e, algumas vezes, sem nenhuma manifestação clínica, sendo que dos 18 459 espécimes sangüíneos examinados na Suécia, em 1961, foram identificados dois casos, que apesar da deficiência de catalase no sangue, tinham um nível de células sangüíneas tão bom quanto os de seus familiares normais (AEBI, 1961).

Outra pesquisa envolvendo 16 469 pacientes, desenvolvida em um hospital na Hungria, relatado em 1992, identificou como primeiro paciente com acatalasia, uma mulher com carcinoma de seio descoberto em 1987, com nível de catalase entre 1,86 e 6,6% do normal, sendo que não apresentava anormalidade na sua concentração de hemoglobina (GÓTH,

1995). Um segundo paciente foi identificado dois anos depois como sendo uma mulher de 60 anos, com angina, a atividade catalítica era de 6,7 % da atividade normal, com concentração de hemoglobina normal (131 g/l), sendo irmã caçula da primeira paciente, o que se levou a concluir que a acatalasia inicialmente detectada era verdadeira e não, conseqüência do tumor.

A atividade de catalase desses dois pacientes foi menor do que 6,7%, sendo maior do que a do tipo japonês (0 - 3,2%) ou do suíço (0,5 - 2,0%) (AEBI, 1961). A freqüência de acatalasemia na Hungria foi estimada como sendo de 0,05/1000, semelhante à da Suíça, de 0,04/1000, e inferior à do Japão, de 0,8/1000 (AEBI e cols., 1961; DELGADO & CALDERA, 1979; OGATA, 1991; GÓTH & VITAI, 1992; GÓTH, 1995; AEBI & SUTER, 1996).

6 CONCLUSÃO

A acatalasemia (ou acatalasia) é uma doença genética rara, com maior freqüência em orientais, mas que pode afetar indivíduos fora do continente asiático, devido às migrações.

Apresenta como uma de suas manifestações clínicas úlceras e conseqüente necrose do tecido oral, podendo, em sua forma mais grave, provocar a perda dos dentes, podendo ser confundida com GUNA.

Sua ocorrência foi registrada em diferentes regiões do planeta, comprovando sua distribuição mundial, que sucedeu em virtude das migrações, a princípio do povo coreano para o Japão e China, onde ocorreram miscigenações que acompanharam os deslocamentos do povo oriental para as diversas regiões do planeta.

No Brasil, observaram-se diversas ocorrências de japoneses, chineses e coreanos, e, provavelmente, alguns trouxeram consigo o gene da acatalasia, justificando a necessidade do estudo dessa patologia para possibilitar a sua identificação clínica, a avaliação de riscos e ação preventiva para a manutenção da saúde bucal dos pacientes acometidos pela doença.

Os estudos atuais têm avançado no sentido da análise molecular de genes utilizando PCR (HIRONO, 1998, dados não publicados).

AGRADECIMENTOS

Aos nossos mestres: Prof. Dr. Francisco Mauro Salzano, da UFRGS e Prof. Dr. Clóvis Marzola, da FOB-USP, pelo dedicado e competente trabalho de orientação e revisão, bem como pelas sugestões bibliográficas fundamentais para a produção deste texto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AEBI, H., HEINIGER, J. P., BUTLER, R., HASSIG, A. *Two cases of acatalasia in Switzerland. Experientia*, v.17, p.466, 1961
- AEBI, H., SUTER, H. Acatalasemia. *Electrophoresis*, v.17, p.1710-1728. 1996.
- CHANCE, B., GREENSTEIN, D. S., ROUGHTON, F. J. W. The mechanism of catalase action. I. The steady-state analysis. *Arch. Biochem. Biophys.*, v.37, p.301, 1952.
- COTRAM, R. S., KUMAR, V., ROBBINS, S. L. *Patologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
- DIXON, M., WEBB, E. C. *Enzymes*. New York: Academic, 1958.
- DELGADO A. W., CALDERA R. Acatalasemia in two Peruvians. *J. Oral Pathology*, v.8, p.358-368, 1979
- GÓTH, L. Two cases of acatalasemia in Hungary. *Clinica Chimica Acta*, v.233, p.75-79, 1995.
- GÓTH, L. , VITAI, M. Hungarian hereditary acatalasemia and hypocatalasemia are not associated with chronic hemolysis. *Clínica Chimica Acta*, v.207, p.155-158, 1992
- GOTH, L., PAY, A. Genetic heterogeneity in acatalasemia. *Electrophoresis*, v.17 n.8, p.1302-1303, 1996.
- HAMILTON, H. B., NEEL, J. V., KOBARA, T. Y., OZAKI, K. The frequency in Japan of carriers of the rare "recessive" gene causing acatalasemia. *J. Clin. Invest.*, v.40, p.2199, 1961.
- HIRONO, A. Dados não publicados. *Informe da Internet*, 1998.
- KAZIRO, K., KIKUCHI, G., NAKAMURA, H., E YOSHIYA, M. Die Frage nach der physiologischen Funktion der Katalase im menschlichen Organismus: Notiz über die Entdeckung einer Konstitutionsanomalie "Änenzymia catalasea". *Chem. Ber.*, v.85, p.886, 1952.

- KISHIMOTO, Y., MURAMAKI, Y., HAYASHI, K., TAKAHARA, S., SUGIMURA, T., SEKIYA, T. Detection of a common mutation of the catalase gene in Japanese acatalasemic patients. *Human Genetics*. v.88, p.487-490, 1992.
- LEHNINGER, A., NELSON, D. E COX, M. M., *Princípios de bioquímica*. São Paulo, Sarvier, 1995.
- LOEW, O. Catalase, new enzyme of general occurrence, with special reference to the tobacco plant. U.S. Dept. Agriculture Report 68, 1901, p.47.
- MAEHLI, A. C., CHANCE, B. *The assay of catalase and peroxidases*. Methods of Biochemical Analysis. New York: Interscience, 1954.
- NAKAMURA, H., YOSHIYA, M., KAZIRO, K. E KIKUCHI, G. On Änenzymia catalasea: a new type of constitutional abnormality. *Proc. Japan Acad.*, v.28, p.59, 1952.
- OGATA, M. Acatalasemia. *Human Genetics*. v.86, p.331-340, 1991.
- PAUL, K. G., ENGSTEDT, L. M., Normal and abnormal blood catalase activity in adults. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, v.12, p.502, 1960.
- SALZANO, F. M. *Genética Odontológica*. Edit. EDUSP, São Paulo: 1982.
- SUMNER, J. B., SOMERS, G. F. *Chemistry and Methods of Enzymes*. New York: Academic, 1953.
- SZEINBERG, À., DE VRIES À., PINKHAS J., DJALDETTI M., EZRA R., A dual hereditary red blood cell defect in one family: Hypocatalasemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Acta Gen. Med.*, v.12, p.247-254, 1963.
- TAKAHARA, S., Progressive oral gangrene probably due to lack of catalase in the blood (acatalasemia). *Lancet*, v.2, p.1101, 1952.
- TAKAHARA, S.; SATO, H.; DOI, M., E MIHARA, S. Acatalasemia. III. On the heredity of acatalasemia. *Proc. Jap. Acad.*, v.28, p.585, 1952.
- TAKAHARA, S., Progressive oral gangrene due to acatalasemia. *Laryngoscope*, v.64, p.685, 1954.
- TAKAHARA, S., DOI, K., Statistical observation on 35 cases of acatalasemia appearing in literature. *Jap. J. Otol.*, v.61, p.1727, 1958.
- TAKAHARA, S., DOI, K., Statistical study of acatalasemia (a review of thirty-eight cases appearing in the literature). *Acta Med. Okayama*, v.13, n.1, 1959.
- TAKAHARA, S., *Acatalasemia in Japan*. Hereditary Disorders of Erythrocyte Metabolism, New York: Grune & Stratton, 1968.

THOMA, M. Patologia oral. Barcelona: SALVAT, 1979.

WARBURG, O. Ueber die antikatalytische Wirkung der Blausaure.
Biochem. Z., v.136, p.266, 1923.

ZEILE, K., HELLSTROM, H. Ueber die aktive Gruppe der Leberkatalase. *Z. Physiol. Chem.*, v.192, p.171, 1930.