

Deficiência da enzima G6PD em pacientes com paralisia cerebral

*Tatiany Oliveira de Alencar MENEZES^a, Juliana Godinho CHAGAS^b,
Rosely Maria dos Santos CAVALEIRO^c, Sílvio Augusto Fernandes de MENEZES^d,
Juliana Melo da SILVA^a*

^a*Mestre em Clínica Odontológica, Universidade Federal do Pará – UFPA,
66075-900 Belém - PA, Brasil*

^b*Cirurgiã-dentista pelo Centro Universitário do Pará – CESUPA,
66035-170 Belém - PA, Brasil*

^c*Professora de Odontologia para Pacientes com Necessidades Especiais,
Universidade Federal do Pará – UFPA, 66075-900 Belém - PA, Brasil*

^d*Mestre em Periodontia, São Leopoldo Mandic,
13041-445 Campinas - SP, Brasil*

Menezes TOA, Chagas JG, Cavaleiro RMS, Menezes SAF, Silva JM. G6PD deficiency among patient with cerebral palsy. Rev Odontol UNESP. 2009; 38(1): 31-35.

Resumo: A icterícia neonatal severa é a principal causa da paralisia cerebral do tipo atetoide e pode ser decorrente da deficiência de uma enzima chamada Glicose-6-Fosfato-Desidrogenase (G6PD). Esta pesquisa tem como objetivo avaliar laboratorialmente a deficiência de G6PD em pacientes com paralisia cerebral e a história clínica de icterícia ou kernicterus, a fim de verificar uma possível relação entre a deficiência dessa enzima e a incidência de paralisia cerebral. Foram incluídos no estudo, pacientes com paralisia cerebral e história clínica de icterícia ou kernicterus. Após o aceite, os pacientes foram submetidos a exames de sangue para avaliar a deficiência de G6PD. A análise das amostras foi realizada pelo método enzimático, de acordo com o princípio colorimétrico, que consiste na mistura por inversão das amostras e reagentes (glicose 5%, nitrito de sódio 1,25% e azul de metileno), ficando em banho-maria por três horas a 37 °C. Em seguida, retirou-se 0,1 mL do sedimento, acrescentaram-se 10 mL de água destilada e fez-se a leitura. Dos 20 pacientes pré-selecionados, quatro (20%) não participaram, pois estavam doentes no momento da coleta. Dos 16 pacientes que foram submetidos ao exame de sangue, quatro (25%) tiveram resultado positivo para deficiência de G6PD. Baseado nos resultados desta pesquisa, pode-se concluir que a deficiência de G6PD é um fator predisponente à paralisia cerebral e o cirurgião-dentista deve ter precaução, principalmente quanto à prescrição de medicamentos de risco para o desenvolvimento de anemia severa em pacientes com deficiência de G6PD.

Palavras-chave: *Paralisia cerebral; assistência odontológica para pessoas portadoras de deficiências; Odontologia.*

Abstract: Neo-birth severe jaundice is the main cause for cerebral palsy of the athetoid type and may be due to the deficiency of an enzyme called Glicosis-6-Phosphate-Dehydrogenase (G6PD). This paper aimed to evaluate, in laboratory, the deficiency of G6PD in patients with cerebral palsy in order to enable a better action by the surgeon-dentist, besides tutoring and furnishing to the patient's companion a diagnosis of G6PD deficiency, a list of medicines which may be avoided due to anemia risk. It was included, in this paper with cerebral palsy and clinical record of jaundice or kernicterus. After agreement, patients underwent blood examination in order to evaluate G6PD deficiency. Sample analysis was performed by the enzymatic, according to the calorimetric principle which consists in the mixture by inversion of samples and reagents (glucose 5%, sodium nitrite 1.25%) e methylene blue in double boiling for three hours at 37 °C and, right after, it was taken 0.1 mL of the sediment, added 10 mL of distilled water and the records were measured. From the 20 patients who have been pre-selected, 4 (25%) did not participate for they were sick at the moment of collection; and from the 16 patients who underwent blood examination, 4 (25%) were

positive for G6PD deficiency. Based on results of this research it may be concluded that G6PD deficiency is a factor that prepares to cerebral palsy and the surgeon-dentist shall be precautious when prescribe medicines with risk to development anemia in patient with cerebral palsy.

Keywords: *Cerebral palsy; dental care for disabled; Dentistry.*

Introdução

A paralisia cerebral é raramente diagnosticada nos primeiros meses após o nascimento. Entretanto, estudos mostram que a icterícia neonatal grave é considerada a principal etiologia da forma atetoide de paralisia cerebral¹.

Uma das causas que levam a criança a desenvolver icterícia neonatal é a deficiência de Glicose-6-Fosfato-Desidrogenase (G6PD), uma enzima que protege as hemácias, tornando-as resistentes a determinados tipos de agressões externas. Dentre essas agressões, a principal é a oxidação, que pode ocorrer a partir da administração de determinados medicamentos².

A G6PD tem a função de proteger as hemácias contra a hemólise, na medida em que é essa enzima que catalisa a primeira etapa da via das pentoses, produzindo nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido (NADPH). Esta, no eritrócito, está intimamente relacionada à via da glutatona, promovendo a defesa celular contra agentes oxidantes^{3,4}.

A deficiência da enzima Glicose-6-Fosfato-Desidrogenase (G6PD) é uma doença hereditária, assintomática, encontrada tanto em homens quanto em mulheres, mas que afeta os homens mais severamente⁵. A deficiência de G6PD afeta atualmente mais de 400 milhões de pessoas no mundo. As manifestações clínicas mais frequentes da deficiência de G6PD são icterícia neonatal e anemia aguda, a qual é provocada geralmente por um agente exógeno⁶.

As manifestações clínicas da deficiência de G6PD dependem de fatores exógenos, como o uso de medicamentos, a infecção bacteriana ou viral e o nascimento. Essas ocorrências podem acelerar o fenômeno oxidativo, cujas possíveis consequências são a hemólise, a anemia hemolítica não esférica crônica e a icterícia neonatal, evoluindo para lesão cerebral. A manifestação clínica mais comum é a hemólise aguda, que pode ser compensada fisiologicamente e permanecer imperceptível⁷⁻¹⁰.

A deficiência de G6PD está associada à icterícia neonatal severa, podendo ocasionar encefalopatia por hiperbilirrubinemia à ou kernicterus, se não tratada. No mínimo, 21% de crianças com registro de kernicterus apresentam deficiência de G6PD¹¹.

Kernicterus é uma doença caracterizada pela impregnação bilirrubínica em regiões do cérebro, na vigência de altas concentrações sanguíneas de bilirrubina não conjugada. É uma doença rara e ocorre mais frequentemente em recém-nascidos com icterícia neonatal e história clínica de deficiência de G6PD¹².

Cianciarullo¹⁰ relatou um caso de perda auditiva neonatal severa associada à hiperbilirrubinemia por deficiência de G6PD. O Autor atribuiu agravamento da doença hemolítica ao uso de medicação (dipirona) pela mãe, propiciando intensa desnaturação da hemoglobina e, conseqüentemente, a hiperbilirrubinemia. Relatou que os medicamentos oxidantes devem ser excluídos do arsenal terapêutico de gestantes e mães portadoras de deficiência dessa enzima.

A deficiência de G6PD é um problema de saúde pública que afeta milhões de pessoas no mundo. Testes de triagem, como o método de Brewer, devem ser realizados, principalmente no monitoramento de recém-nascidos, que estão sob o risco de desenvolver icterícia neonatal. Essa intercorrência, se não tratada, pode desencadear um quadro de lesão cerebral¹³.

Considerando-se o fato de existirem poucos estudos acerca da relação entre deficiência de G6PD e paralisia cerebral, foi de interesse desta pesquisa avaliar laboratorialmente a deficiência de G6PD em pacientes com paralisia cerebral e história clínica de icterícia ou kernicterus logo após o nascimento, a fim de estabelecer uma possível relação entre a deficiência desta enzima e a incidência de paralisia cerebral.

Material e método

A pesquisa foi realizada após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário do Pará (CEP/CESUPA), conforme os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg e respeitadas as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS 196/96 e complementares), do Conselho Nacional de Saúde (nº protocolo 016/2008).

Após avaliação criteriosa dos prontuários (200) de todos os pacientes inscritos no Serviço Básico de Reabilitação (SABER), foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, não importando faixa etária, com paralisia cerebral e história clínica de icterícia ou kernicterus, perfazendo um total de 20 pacientes. Todos foram encaminhados, após a pesquisa, para atendimento odontológico no Centro Integrado de Serviço Para Necessidades Especiais (CISNE). Foram excluídos pacientes com história clínica de prematuridade, anóxia ou com paralisia cerebral decorrente de outras alterações genéticas ou patológicas.

Os responsáveis pelos pacientes que concordaram em participar da pesquisa assinaram um Termo de Consentimen-

to Livre e Esclarecido (TCLE). Após o aceite, os pacientes realizaram exames de sangue para avaliar a deficiência de G6PD. A coleta foi realizada na própria Instituição SABER, juntamente com um técnico de enfermagem e um farmacêutico-bioquímico para qualquer eventualidade e dúvidas que ocorressem durante o procedimento técnico.

A coleta de sangue foi realizada pela técnica de punção digital e, em seguida, as amostras de sangue foram colocadas em papel filtro e enviadas, via sedex, para o Centro de Triagem Neonatal (CTN), de acordo com as normas de transporte e armazenamento.

A análise da amostra foi realizada pelo método enzimático de Brewer para a determinação da atividade de G6PD nas amostras de sangue total, de acordo com o princípio colorimétrico, que consiste na mistura por inversão das amostras e reagentes (glicose 5%, nitrito de sódio 1,25%), permanecendo em banho-maria por três horas, a 37 °C. Em seguida, retirou-se 0,1 mL do sedimento, acrescentaram-se 10 mL de água destilada por 10 minutos e se fez a leitura¹⁴.

Os resultados foram entregues na própria Instituição e anexados aos prontuários dos pacientes. Os resultados positivos para deficiência de G6PD foram avaliados pelo médico da instituição e pelo cirurgião-dentista.

Os responsáveis por esses pacientes foram convocados para uma palestra com explicações detalhadas da patologia e receberam uma lista de medicamentos (Quadro 1) que devem ser evitados pelo risco de causar anemia severa.

Resultado

Dos 20 pacientes pré-selecionados, quatro (20%) não participaram, pois estavam doentes no momento da coleta.

Dos 16 pacientes que foram submetidos ao exame de hematológico, quatro (25%) tiveram resultado positivo para deficiência de G6PD. Dos pacientes que tiveram resultado positivo para deficiência de G6PD, três foram do sexo masculino e uma do sexo feminino (Quadro 2).

Discussão

No presente estudo, quatro pacientes (25%) com paralisia cerebral tiveram resultado positivo para deficiência de G6PD e destes, 75% são do sexo masculino. Constatou-se, assim, uma relação entre a deficiência de G6PD e a paralisia cerebral, o que pode justificar o quadro de hiperbilirrubinemia ou kernicterus logo após o nascimento desses pacientes, de acordo com relato dos responsáveis e informações médicas constantes nas respectivas fichas clínicas.

Esses achados estão de acordo com Beutler⁵ no que tange à relação entre os gêneros. O Autor ressaltou que a deficiência de G6PD é encontrada tanto em homens quanto em mulheres, porém afeta mais severamente os homens.

Os resultados desta pesquisa também concordam com Cianciarullo¹⁰ que, em seu estudo, ressaltou que a hiperbilirrubinemia por deficiência de G6PD tem sido causa de icterícias intensas.

Casos de hiperbilirrubinemia em pacientes com deficiência de G6PD devem receber tratamento imediato, pois podem evoluir para uma situação chamada kernicterus, que se caracteriza pela impregnação bilirrubínica de regiões do cérebro na vigência de altas concentrações sanguíneas de bilirrubina não conjugada e leva o paciente a um quadro irreversível de paralisia cerebral.

Quadro 1. Lista de medicamentos de risco para pacientes com deficiência de G6PD

Analgésicos	Acetanilida; acetofeneditina (fenacetina); amidopirina (aminopirina)*; antipirina*; aspirina*;
Antipiréticos	fenacetina; probenecid, e piramidona
Miscelâneos	Alfa-metildona; ácido ascórbico*; dimercaprol (BAL); hidralazina; mestranol; azul de metileno; ácido nalgístico; naftaleno; niridazol; fenilhidrazina; azul de toluidina; trinitrotolueno; vitamina k (hidrossolúvel); piridium, e quinina*.
Antimaláricos	Cloroquina*; hidroxicloroquina; mepacrina (quinacrina); pamaquina; pentaquina; primaquina; quinina*, e quinocid.
Citotóxicos	Cloranfenicol; co-trimoxazol; furazolidona; frumetonol; ácido naldíxico; neoasfenamina;
Antibacterianos	nitrofurantoina; nitrofurazona, e ácido para-aminosalicílico
Drogas Cardiovasculares	Procainamida* e quinidina*
Sulfonamidas	Dapsona; sulfacetamida; sulfametoxipirimidina; sulfanilamida; sulfapiridina; sulfasalazina
Sulfas	e, sulfisoxazol.

*Também aparecem na lista de medicamentos seguros, mas, no caso de necessidade do seu uso, fazê-lo apenas em doses terapêuticas normais. Alguns médicos recomendam evitá-los por completo. Fonte: Beutler et al.⁸, 1994.

Quadro 2. Resultado dos pacientes com deficiência de G6PD, com idades entre 4 e 16 anos ($9,6 \pm 4,1$)*

Gênero	Resultado
Masculino	Negativo
Masculino	Negativo
Masculino	Negativo
Feminino	Negativo
Feminino	Negativo
Masculino	Positivo
Feminino	Negativo
Feminino	Positivo
Masculino	Negativo
Feminino	Negativo
Feminino	Negativo
Masculino	Negativo
Feminino	Negativo
Masculino	Negativo
Masculino	Positivo
Masculino	Positivo

* Média: 9,5625 e Desvio padrão: 4,1328.

A relação entre pacientes portadores de deficiência de G6PD e paralisia cerebral já está bem esclarecida em vários estudos⁷⁻⁹, inclusive no estudo de Giovelli¹³. Na medida em que estudos comprovam a associação desta deficiência com a presença de icterícia neonatal severa, hiperbilirrubinemia e lesão cerebral, deve o cirurgião-dentista ficar atento para a presença dessa deficiência em pacientes com paralisia cerebral, para justamente presecrver medicação adequada ao quadro.

É importante deixar claro que a paralisia cerebral é uma manifestação clínica irreversível. Porém, o diagnóstico da deficiência de G6PD em pacientes com paralisia cerebral poderá evitar quadros de anemia severa, decorrente do uso indiscriminado de medicamentos.

O cirurgião-dentista deve avaliar o paciente como um todo e não apenas quanto à cavidade bucal, pois, na maioria das vezes, o paciente não sabe que é portador desta deficiência. A grande maioria dos indivíduos deficientes para a enzima G6PD é assintomática e, geralmente, desconhecem possuir essa anormalidade genética. Assim, apresentam, constantemente, quadros de anemias, sem saberem a real causa¹⁴.

É fundamental que o profissional conheça o seu paciente antes de iniciar qualquer procedimento odontológico, pois pacientes com deficiência de G6PD podem apresentar dificuldade de cicatrização, em virtude de um quadro de anemia. Além disso, cuidados devem ser tomados quanto à prescrição de determinados medicamentos, pela grande possibilidade de causar anemia severa em um paciente assintomático.

Conclusão

Baseado nos resultados desta pesquisa, pode-se concluir que:

- dos pacientes examinados com paralisia cerebral do tipo atetoide, 25% tiveram resultado positivo para deficiência de Glicose-6-Fosfato-Desidrogenase (G6PD); e
- o cirurgião-dentista deve ter cautela no atendimento do paciente com paralisia cerebral, principalmente quanto à prescrição de medicamentos de risco para o desenvolvimento de anemia severa em pacientes com deficiência de G6PD.

Referências

1. Leite JMRS, Prado GF. Paralisia cerebral aspectos fisioterapêuticos e clínicos. *Rev Neuro*. 2004; 12(1): 1-4.
2. Hemorio. Anemia hemolítica hereditária II: deficiência de G6PD e esferocitose. Manual do paciente. 2004.
3. Mesner O, Hammerman C, Goldschmidt D, Rudensky B, Bader D, Kaplan M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in male premature and term neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004; 89: F555-7.
4. Haddad AS. Odontologia para pacientes com necessidades especiais. São Paulo: Editora Santos; 2007.
5. Beutler E. G6PD deficiency. *Blood*. 1994; 84: 3613-36.
6. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 2008; 371(9606):64-74.
7. Costa E, Vieira E, Cleto E, Cabeda J, Pinto L, Coimbra E, et al. Déficit de glicose-6-fosfato desidrogenase, ictericia neonatal e Síndrome de Gilbert. *Acta Médica Portuguesa*. 2002: 409-12.
8. Beutler E, Gelbart T, Miller W. Severe jaundice in a patient with a previously undescribed glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutation and Gilbert syndrome. *Blood Cells Mol Dis*. 2002; 28: 104-7.
9. Sánchez TA, Núñez DP, Luengo MS. Anemia hemolítica por deficiência de G6PD y estrés oxidativo. *Rev Cub Invest Biomed*. 2003; 22: 186-91.
10. Cianciarullo MA. Perda auditiva neonatal associada à hiperbilirrubinemia por deficiência de glicose-6-desidrogenase: relato de caso. *Pediatria*. 2005; 27: 126-32.
11. Valaes T. Severe neonatal jaundice associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: pathogenesis and global epidemiology. *Acta Paediatr Suppl*. 1994; 394:58-76.
12. Nair PA, Al Khusaiby SM. Kernicterus and G6PD deficiency-a case series from Oman. *J Trop Pediatr*. 2003; 49(2): 74-7.

13. Giovelli LL, Dal Bó S, Weber R, Santin AP, Castro SM. Determinação da acurácia do método qualitativo da medida da atividade da Glicose-6-fosfato desidrogenase. Rev Bras Hematol Hemoter. 2007; 29: 378-81.
14. Beutler E, Vulliamy T, Luzzatto L. Hematologically important mutations: glucose-6-phosphate dehydrogenase. Blood Cells Mol Dis. 1996;22: 49-56.

Autor para correspondência*Silvio Augusto Fernandes de Menezes**menezesper@gmail.com**Tatiany Oliveira de Alencar Menezes**tamenezes2008@hotmail.com*

Recebido: 27/08/08

Aceito: 30/01/09

