

Glutatião

Algumas considerações lidas em ordem do dia na sessão de 20.4.34

por

Mario Bernd

Deverieis deliciar-vos hoje, com a palavra cintilante e primorosa de colorido e saber de nosso consocio, o professor Tomaz Mariante.

Desculpar-me-eis, pois, por esta surpresa decepcionante. O assunto desta palestra escrita apenas hoje, pela manhã, pelo respeito que mereceis, deve ser explanado em muitos outros, pois seus confins, mesmo sem elasterio, comportam muito mais ainda.

Por isso, para que não leveis a mal a superficialidade destas considerações feitas em atropelo de tempo, prometo voltar, em pequenas doses sobre tema tão palpitante e, dada a precariedade de meu protoplasma, entabolar com vosco intercambio ideal com que eu terei muito a lucrar.

E' a primeira vez, parece, que aqui se fala em plenário sobre glutatião.

Quem lhe iniciou o estudo em nosso meio, foi o nosso modesto quão sabio prof. Tomaz Mariante.

Em sua enfermaria na Santa Casa de Misericórdia, falou-me em Abril do ano passado, sobre a relevancia das questões de oxido-redução no organismo, fenomenos em que o glutatião desempenha tão acentuado papel.

Com grande prazer vi que, em seu notavel programa de clinica propedeutica, já constava a dosagem desse corpo, na secção hematologica.

Fiz, de acordo com a sua orientação, muitas vezes determinações em varios doentes da Enfermaria a seu cargo.

No curso de bioquimica propedeutica, inaugurado pelo mesmo Professor e para cuja regencia técnica, tive a honra de ser convidado, dei algumas lições desataviadas sobre — *glutatinimetria*.

Que é — Glutatião?

Duas definições. Uma onomastica. Outra conceitual.

Onomastica é a definição que diz respeito ao nome em si e a conceitual refere-se áquilo que ele idealmente exprime ou significa.

A palavra — *glutatião* — vem da união de dois elementos distintos em origem: gluta e tião.

A origem de gluta é o acido glutamico. Tião promana de "theion" do grego, onde quer dizer — enxofre.

Logo, na definição onomastica, encontramos duas noções informativas: o acido glutamico e o enxofre.

Mas hoje sabe-se que o glutatião é composto de tres acidos aminados, a glicocola, a cisteina e o acido glutamico. É, pois, um tripeptíde.

Alguns dizem e escrevem — glutátion — e outros — glutatión.

Para aqueles que prezam a difficil arte de falar e escrever, possuidora, aliás, de canones desconhecidos pelos descuidados, proporei algumas razões para justificar a minha maneira de pronunciar e escrever — glutatião.

A segunda parte da palavra — tião —, como já vimos, provém do grego — “theion”, onde significa enxofre e tambem divino, porque nesse povo tal metalloide era adorado como um deus.

E’ regra geral que o ditongo “e-i” grego, ao passar para o português, se transforma em “i” longo.

Por aí, já vemos que seguindo essa norma, já estaria condenada a pronuncia glutátion, proparoxitona, isto é, com acento tonico no “a”.

E’ regra geral tambem que os nomes terminados em “n”, da 2.^a declinação grega, passam para o português por através da 3.^a declinação latina.

Por exemplo: — électron — em grego, ambar, em latim: electron, genitivo: electronis, acusativo: electronem, português, electrão.

Glutaton do grego. Acusativo latino: glutatonem. Português: glutatião.

E’ contrario ao genio da lingua portugueza, a desinencia em “n” e a razão reside nesse processo comum de derivação historico-evolutiva de tais palavras.

Tendo passado hipoteticamente pelo latim, esse vocabulo, deveria ter-nos dado glutacião, mas o uso já consagrou outras palavras em que o “t” conservou a pronuncia forte: Ex.: Tiocianato, tionico, tionato, etc.

O estudo do glutatião prende-se ao processo de oxido-reducção no organismo ligado de modo paralelo ao papel do enxofre no mesmo.

Sabeis, perfeitamente que o oxigenio veiculado pela hemoglobina oxida e destroi os edificios moleculares das substancias arquitetadas pela clorofila e luz solar, libertando-se a energia que se armazenára pelas reacções endotermicas.

Mas deveis saber que tais demolições fóra do organismo só são possiveis em alta temperatura e com reagentes energicos.

Em o nosso corpo realizam-se as syntheses e decomposições mais complexas a temperaturas em torno de 37°.

Qual é o complemento circumstancial de meio?

— São os agentes cataliticos que agem electronicamente pela ação de superficie.

Que é ação de superficie?

Com um exemplo concreto, responde-se, dá-se uma idéa do que ella significa.

1 cm³ de coloide subdividido em particulas de um milésimo de micro, fica com uma superficie de *seis mil metros quadrados*.

Suponde agora que se somam as ações quimico-ionticas, produzidas em uma das faces desses minúsculos cubos e podeis imaginar uma expliação para os phenomenos cataliticos.

Na constituição desses agentes não é qualquer substancia, qualquer elemento que entra.

São aqueles que mais se prestam para esses fins infinitesimais.

As propriedades alotropicas e enantiotropicas do enxofre que derivam de seu feitiço especifico elettronico, apresentam-no como elemento especial, a que a natureza escolheu como colaborador principal nas funções complexas de oxido-redução.

HISTORICO

Vou dar umas notas historicas do glutatião que foram extraidas com algumas modificações do livro de Roffo e Thomas, sobre "A Quimica do Cancer".

1.^o periodo: 1888 — 1904
(Pailhade — Hefter)

2.^o periodo: 1904 — 1921
(Hefter — Hopkins)

3.^o periodo: 1921—1928, Hopkins—Estrade)

4.^o periodo: 1928 em diante, Estrade
e outros.

1.^o periodo: 1888 — 1904
(Rey de Pailhade — Hefter)

Foi *Rey de Pailhade* que, por primeiro, em 1888 chamou a atenção sobre a importancia do enxofre nos processos de oxido-redução organica. Esse autor mostrou por uma serie de trabalhos que:

- 1) as celulas do "*sacaromyces cerevisiae*", assim como numerosos tecidos animais são capazes de fixar o hidrogenio sobre o enxofre, dando nascimento ao H₂S.
- 2) O hidrogenio tomado das proteinas é transportado sobre o S, devido á intervenção de um corpo particular o *filotião* (filos quer dizer amigo e tião — enxofre).
- 3) a afinidade de diversos tecidos para o S marcha paralelamente com a desses mesmos tecidos para o O.
- 4) Pesos iguais de diversos tecidos de um animal dado, transformam em H₂S, quantidades iguais de S e a graduação descendente dos tecidos estabelecida conforme sua afinidade para o S, é a mesma que a graduação descendente estabelecida de acordo com sua afinidade para com o O.
- 5) No reino vegetal, o filotião encontra-se nos *órgãos novos* e ativos, isto é, naqueles em que o consumo de oxigenio é mais elevado.

O filotião representa-se pelo simbolo: *RH*, sendo o R um radical muito complexo, de natureza proteica, unido a um atomo de hidrogenio labil.

2) periodo: 1904 — 1921.

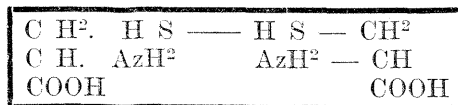
(Hefter — Hopkins)

Em 1904, *Hefter* acha que, sob a ação do S a 40° a cisteína:



a

H² S e cistina



Ora, existindo o S nos tecidos, sob as duas formas principais, a cisteína e seu derivado, a cistina, é verosímil que o fitotião aja por seu grupo cisteínico e a ação sobre o S, para a produção do H₂S, seja devida ao hidrogenio do grupo “HS”.

O fitotião pôde, pois, ser representado: *RSH*.

3.º periodo: 1921 — 1928

(Hopkins — Estrade)

Em 1921, Hopkins, conseguiu isolar em particular, do *levedo de cerveja*, assim como dos tecidos muscular e hepatico dos mamiferos, um individuo quimico, que ele considerava um dipeptide (constituído pelo acido glutamico e cisteína) o “*glutatião*”. Nome que lembra o acido glutamico e o fitotião de Pailhade.

Trata-se pois do grupo sulfhidrilico (SH) da cisteína que se pôde combinar ao oxigenio molecular: A fórma oxidada assim produzida (-S-S-) pôde agir como acceptor de hidrogenio catalisando assim a reação de oxidação.

A reação é característica em presença do nitroprussiato de sodio que se cõra em vermelho violaceo, dando assim a reação chamada de Bufo.

Ora, Hopkins obteve dois glutatiões:

- 1) O glutatião ativo sobre o S ou glutatião reduzido — R — SH.
- 2) O glutatião inativo sobre o S, obtido pela ação do “O” sobre o precedente: 2 R. S. H. + O = R. S, S, R, + H²O

Este novo corpo, R S S R (glutatião oxidado de Hopkins) contém, pois, um grupo cistinico: -S-S-.

4.º periodo: (Estrade) 1928 em diante.

Estrade, em 1928, designa sob o nome de — filoteiã — e de — glutateiã — os corpos que possuem um — S H livre característico da cisteína e sob o nome de filotiã e de glutatião os que possuem o grupo cistinico “S-S” indicando a terminação em “eiã” a presença de H labil

quedá H_2S com o S e a terminação em "ião", substancias inativas sobre o S.

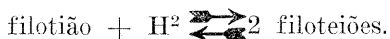
O filoteião, substancia albuminoide de cadeias sulfuradas de glutateião, com SH livre, existe nos tecidos animais: o filotião de cadeias de glutateião, sem SH livre, existe insolúvel no plasma sanguineo.

Sob a ação do S, do O, do azul de metilenio, filoteião, glutateião, e cisteína, transformam-se em filotião, glutatião e cistina, por perda do H labil do grupo S H.

Inversamente, os corpos de terminação "ião" transformam-se em corpos de terminação "eião" no seio mesmo da celula:

- 1) por um fenomeno de oxido-redução;
- 2) pelo H nascente de certas fermentações (butirica, por exemplo);
- 3) provavelmente tambem pelo transporte do H de certas substancias sobre o corpo em "tião".

A cistina tratada pelo H_2S , fornece a cisteína. Temos, pois, o esquema:



O glutateião é a parte ativa do filoteião, mas, o grande nucleo proteico que suporta a cadeia glutateionica, influe sobre as propriedades quimicas.

Isolado, o glutateião age sobre o S e o nitroprussiato de sodio amoniacal. Mas ha um glutateião que existe na clara de ovo de galinha que é ativo sobre o S e inativo sobre o nitroprussiato.

A importancia biologica da cadeia S H é, pois, consideravel, como o demonstra a existencia simultanea nas celulas animais de *cistina combinada* e *cisteína combinada*. O enxofre (S), diz Rey de Pailhade, é um eixo ao qual o H labil se liga e do qual se desliga sucessivamente, provocando fenomenos de oxido-redução que oxidam os alimentos. O filoteião, *por seu S*, é fermento de oxidação indiréta.

O glutatião não é sinão uma cadeia livre do filatião. Toda a celula viva encerra ao mesmo tempo, glutateião oxidavel e glutatião não oxidavel, mas hidrogenavel.

Transformando-se um no outro, concorrem estes dois corpos para a respiração dos tecidos.

Segue-se do que precede, que o *poder reductor* dos tecidos, seria principalmente devido ao *glutatião* e em particular, ao radical *RSH* contido em sua molecula.

O papel deste ultimo seria transportar o H do corpo oxidavel para o O, isto é, determinaria a oxidação do corpo oxidavel ou a deshidrogenação.

Nos processos de oxidação celular, intervem o oxigenio para destacar, desprender e fixar o oxigenio.

Não deve, pois o filotião, ser considerado como um simples fermento. Ele está intima e diretamente ligado á materia proteica. E' uma sub-

stancia albuminoide do meio vivo que fixou o H labil protidico, capaz de hidrogenar o enxofre e de o reduzir a hidrogenio sulfurado.

Filoteião e glutatião, derivados sulfurados de constituição analoga, testemunham, pois, a importancia das relações copuladas de oxido-redução na organização quimica dos tecidos.

Aparecem como notaveis mobilizadores do oxigenio e tendem a provar que o S é um catalisador de 1.^a ordem e um agente muito ativo da vida celular.

Rey de Pailhade, saindo de seu silencio, desde 1888, diz num artigo, publicado em os Arquivos da Sociedade de Medicina de Montpellier, em 1929:

“Todos os organismos contém enxofre na proporção de 0,15% de seu peso vivo. “Uma parte desse S é introduzido como sulhidrilios — SH — de diversos corpos complexos.

O enxofre sulfhidrilado por sua posição no grande edificio molecular do filoteião, possui propriedades especificas em face do hidrogenio.

Conforme os casos, ele é doador ou acceptor de hidrogenio. Durante as hidrogenações e deshidrogenações do enxofre sulfhidrilado, a celula viva fixa definitivamente o oxigenio exterior.

A reação do meio desempenha um papel de primeira plana.

Aquem e além da neutralidade, o glutatião é muito pouco oxidavel, ao passo que ele o é no maximo para um pH 7,4 que está na vizinhança do pH tecidual.

Ha outras considerações e muitas de ordem quimica, mas, passemos ás clinicas.

Antes do mais, cumpre dizer que a designação de filoteião e filoteião e o diferenciar literal de glutateião e glutatião, não pegaram na pratica, por causa da facil confusão.

Ficaram as denominações de: glutatião reduzido e glutatião oxidado. O primeiro só existe nos globulos. E' solúvel e dósa-se pelos processos que vamos verificar.

O oxidado existe só no plasma e não tem ação sobre o iodo.

Séde formativa do glutatião

O glutatião existe, como é natural, em todos os tecidos do organismo.

Mas ele é formado na suprarenal que o encerra em grau maior do que qualquer outro órgão.

Fazendo a perfusão das capsulas suprarenaes com seus compostos glicocola, acido glutamico e cisteina) produziu-se a síntese do mesmo.

O descobrimento recente de novo hormonio suprarenal (1929 — Swingle e Pfiffner) faz pensar que a função de síntese desta glandula, não está localizada nela de modo exclusivo, mas *tambem* na intimidade dos tecidos, sob a influencia catalitica deste hormonio.

Elucidaria isto o facto, até agora inexplicado, da ausencia de cisteína e glutatião reduzido no plasma.

Bory diz que o glutatião ou o S está para a suprarenal, assim como o iodo para a tireoide, o calcio para a paratireoide...

Existindo o glutatião só nos globulos, é natural que a diminuição dos mesmos, acarrete baixa daquele.

Tenho uma observação interessante da Enfermaria do Professor Tomáz em que segui a curva crescente do glutatião á medida que a doente, uma hipereromica, melhorava globularmente com o tratamento de Whipple. Nas ictericias é considerado o glutatião, um sinal premonitorio de alta valia, quanto ao aparecimento subito da mesma.

Um abaixamento brusco do glutatião num hepatico, poderá prognosticar um surto icterico para breve trecho.

Confirmação ha disto, num caso de clinica particular do prof. Tomaz Mariante.

E' sabido que a — insulina — é um produto enxofrado e de virtude muito semelhante á vitamina B.

Pois bem! Toda a hiperglucidemia é acompanhada de glutatiónipenia correlata. Na síndrome hipoglicémica, o inverso é observado.

Nós não tinhamos nenhum indice biometrico de retardamento ou aceleração da nutrição.

Parece-me que, com mais um pouco de trabalho, vamos concretizá-lo de modo irrefutavel no glutatião.

Em todas as doenças caquetizantes, cancer, tuberculose, etc., ha notavel pobreza de glutatião no sangue.

Até agora tinhamos indice de desvitalização nas taxas de uréa, creatinina, acido urico e oxalico, etc., que representam insuficiencia indirecta desses agentes líticos, mas com glutatiónimetria acurada, nós vamos até a causa, até a falta do elemento vitalizante por excelencia, o movel e propiciador da respiração tecidual.

Tecnicas laboratoriais

São varias as tecnicas. Já citei a do nítro-prussiato e iodo. Autores americanos, conforme vi na "Biological Chemistry", acham mais sensível a que substitue o nitroprussiato pelo amido, como indicador externo. Foram Tunieliffe e Dixon que a propuseram. Comegam tratando o sangue pelo acido tricloraético a 10% em partes iguais. Filtram ou centrifugam, lavando o residuo duas vezes mas com igual quantidade de acido tricloraético.

Após, em presença da goma de amido, deixam cair solução N/100 de I. Enquanto houver glutatião reduzido, o iodo vai sendo transformado em acido iodhídrico pelo H labil.

Quando aparece a coloração azul, toma-se nota do numero de cm. cubicos gastos e multiplica-se por 2,5 que é, em miligramas, a quantidade de glutatião necessaria para transformar 1 cm³ da solução N/100 de I.

Ensleme e Florence dizem que controlaram este processo, com a uréa, acido urico, fructose, glicose, que também podem reagir com o iodo.

Acharam que essas substancias não alteraram as dosagens.

Com estes processos a taxa normal de glutatião no sangue é de 47—56 mgr %, conforme as inumeraveis observações do insigne sabio investigador Dr. Benigno Varela Fuentes de Montevideu.

O glutatião oxidado existe no plasma na quota normal de 15 a 20 mgrs. % (Achard. Pr. Méd. Mai, 1932).

Marenzi, do serviço de Bernardo Houssay, de Buenos Aires, acha que essas taxas são muito exageradas.

Com seu processo colorimétrico, tomando como padrão uma solução titulada de cisteína, encontrou a taxa normal de 25—35 mgs. %.

Num artigo dos "*Comptes Rendus*" das Sessões da Sociedade de Biologia de Paris, Janeiro deste ano, Gilberto Vilela diz a mesma coisa e traz a media de 30 individuos cujo glutatíão foi dosado por um processo semelhante ao de *WOODWARD e FRY*, que apareceu no "Biological Chemistry", em o numero 97 de 1932.

Não me foi possível lançar mão dos processos com a cisteína, porque ela não existe na praça.

Demais, o metodo de *Tunnicliffe e Dixon*, é preciso. Si a taxa dada por ele é, em si, alta, todas as variações são proporcionais, o que nos permite tirar qualquer conclusão com todo o rigor científico.

Demais, o Congresso Internacional de Biologia, realizado em Montevideu em 1930, fora apresentados trabalhos numerosos sobre — glutatíão — determinado com a técnica de *Tunnicliffe e Dixon*.

Observação

A doente de anemia perniciosa citada no texto entrou na Enf. Com. Chaves Barcelos da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre em Abril de 1933, com a papeleta 2023, ocupando o leito n.º 19. As variações das taxas de glutatíão foram de 15mgrs.%, 6 mgs. 3%, 30 mgrs.% e 42 grs.6%.

Um caso de ictericia da mesma Enf. (Pap.: 2740, lto. 37) mostrou uma taxa de 37mgrs.5%.

Outro de leucemia mieloide da mesma Enf. (Pap. 6904, leito 6) exhibiu quota baixa de 8 mgrs. 5%.