

METABOLISMO DO GLÓBULO VERMELHO - REVISÃO

Orlando C. O. Pereira BARRETTO *

BARRETTO, O.C.O.P. Metabolismo do glóbulo vermelho - revisão. Arq. med. ABC, 1:17-21, 1978

RESUMO: O autor faz uma revisão sobre o metabolismo do glóbulo vermelho e, em especial, sobre algumas eritroenzimopatias, a glicose-6-fosfato desidrogenase e a glutatona redutase.

UNITERMOS: Eritroenzimopatias; Glicose-6-fosfato desidrogenase; Glutatona redutase.

O eritrócito humano é uma célula que reúne certas características que a distinguem das outras que compõem a economia humana, pois apresenta dois períodos marcadamente distintos em sua evolução: um período intra-medular ósseo, em que se apresenta como célula nucleada cujo amadurecimento leva cerca de 14 dias, e o período extra-medular, onde se mostra como célula anucleada, vivendo cerca de 120 dias na circulação periférica e ao fim dos quais serão sequestrada pelo S.R.E.

De maneira bem peculiar, o glóbulo vermelho experimenta profundas alterações no decorrer do seu desenvolvimento, e a mais expressiva se refere ao trabalho celular representado pela extrusão do núcleo. Este é realmente um momento de revolução na história ontogênica do glóbulo vermelho, em que, através de sua simples expulsão ou através da passagem forçada pelos poros capilares da medula óssea, o núcleo é expelido, e esta perda é acompanhada da saída de outras organelas. O jovem eritrócito assim formado não possui retículo endoplasmático mas exibe ainda vestígios do aparelho de Golgi, mitocôndrias, ribossomos os quais desaparecem ao cabo de um a três dias.

Esta dramática transformação celular é acompanhado por expressiva mudança do comportamento metabólico e biossintético. A natureza mais uma vez surpreende e magistralmente evita o que poderia ser uma contradição: suprime a mitocôndria, eliminando a respiração celular. O eritrócito não irá mais consumir o oxigênio, passando a desempenhar eficientemente sua função de transporte. O eritrócito necessita de energia para a manutenção de suas funções, e assim lança mão do ciclo anaeróbico que permanece íntegro no citosol, a glicólise. Para ter meios que possam proteger a célula de processos oxidativos, o eritrócito conta com o ciclo das pentoses e o sistema do glutatona, localizados no citoplasma e na membrana celular.

No ciclo de Embden-Meyerhof a glicose é catabolizada anaerobicamente a piruvato ou lactato. Existe um gasto de dois fosfato de alta energia, de dois ATP, um na fosforilação da glicose através da hexoquinase e outro na fosforilação da frutose-6-fosfato pelo fosfofrutoquinase. Em seguida a frutose-1,6-fosfato é cindida em duas unidades de três carbonos, e cada uma destas irá percorrer o restante da via glicolítica, formando duas moléculas de alta energia de ATP, uma ao nível da fosfogliceroquinase e outra na piruvatoquinase. Como são duas unidades de três carbonos, o rendimento energético final será representado pelo ganho líquido de duas moléculas de ATP por molécula de glicose utilizada. Este ATP formado será empregado na manutenção da forma da hemácia e fornecerá a energia necessária ao funcionamento da bomba sódio-potássio.

Já na fase de eritroblasto policromatófilo cessa a síntese de ADN, e a perda do núcleo determina a ausência de ARN. Na fase de reticulócito, pelo fato de ainda conter restos das organelas citadas e de dispor de ARN mensageiro, de transferência e ribossômico, ainda há síntese de proteínas. Basta atentar-se para o fato de que 20% da hemoglobina contida no eritrócito maduro é sintetizada na fase de reticulócito.

O desaparecimento da mitocôndria e dos ribossomos condiciona a perda das enzimas do ciclo de Krebs e de várias funções biossintéticas, como a formação de purina pirimidina, proteínas, lipídes e síntese de heme.

Assim sendo, de célula nucleada, que dispõe de um conjunto harmonioso de mecanismos biossintéticos e de ciclos metabólicos, passa a célula anucleada, desprovida da maioria dos recursos citados. Passa a contar somente com o citosol e a membrana celular, de modo que cessa quase por completo a sua atividade biossintética, restando somente pequena síntese de lipídes extra-mitocôndrial, e sua atividade metabólica se restringe à glicose, ao ciclo das pentoses e aos ciclos anexos a estes. É toda uma admirável preparação e adequação de uma célula que se destina ao transporte de oxigênio mediante a sua ligação com a hemoglobina. Uma célula não poderia ser eficiente transportadora de oxigênio se fosse utilizada, se fosse consumido no processo de respiração celular através dos ciclos de Krebs e dos citocromos localizados na mitocôndria.

Uma das funções da glicólise, é a geração de energia armazenada sob forma de ligações de alta energia de fosfato da adenosina trifosfato (ATP) (fig. 1).

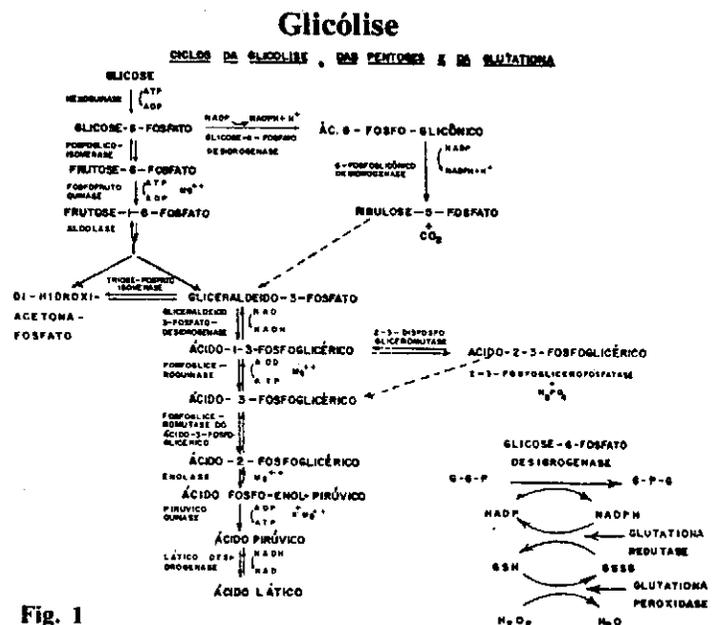


Fig. 1

A via glicolítica no eritrócito apresenta um interessante desvio metabólico estreitamente relacionado à sua função primordial,

* Prof. Titular de Hematologia da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC; Prof. Livre-Docente de Hematologia da Faculdade de Medicina da USP.

que é a de transportar e cercar a hemoglobina de cuidados para que esta possa cumprir o seu papel de carregador de oxigênio. Trata-se do ciclo conhecido pelo nome de Luebering-Rapaport, uma ramificação na utilização de 1-3-difosfoglicerato. Este intermediário é normalmente desfosforilado pela fosfogliceroquinase, formando uma molécula de ATP; mas, pode ser transformado, pela ação de 2-3-difosfogliceromutase, no importante sal 2-3-difosfoglicerato, o ester de fosfato mais abundante no eritrócito. Este intermediário exerce um efeito decisivo na curva sigmóide 2-3-DPG; diminui a afinidade da hemoglobina ao oxigênio, e a diminuição do 2-3-DPG, quando acionado, evita a metabolização da glicose através da fosfogliceroquinase, desta forma impedindo que haja formação de uma molécula de ATP, de modo que a energia é dissipada quando a célula prefere percorrer o desvio do 2-3-DPG. A desfosforilação do 2-3-DPG fosfatase não leva à formação de ATP.

Ao nível da ação da enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase existe a transformação da coenzima nicotinamida adenosina dinucleotídeo (NAD) em sua forma reduzida (NADH), que vai se constituir em importante agente redutor-hemoglobina que está sendo normalmente oxidada no eritrócito. Assim, a forma oxidada da hemoglobina, aa metahemoglobina, na qual a valência de ferro é 3+ para ser novamente reduzida à sua forma metabolicamente ativa ou ligável ao oxigênio, que é a hemoglobina que tem o seu ferro na valência 2+, necessita da ação da enzima meta-hemoglobina redutase NADH-dependente (diaforase) e da coenzima NADH.

Se o NADH não for oxidado a NAD nesta reação, o piruvato é reduzido a lactato pela lactato desidrogenase. De modo inverso, se o NADH for consumido na redução da metahemoglobina, aumentam as concentrações de piruvato, e este pode então difundir da célula, bem como o lactato. Possivelmente esta é uma das maneiras pelas quais a célula ajusta as quantidades destes intermediários.

A velocidade com que a glicólise se processa depende de um mecanismo regulador que envolve a hexoquinase, a fosfofrutoquinase e a piruvatoquinase. A hexoquinase é inibida pela glicose-6-fosfato, glutatona oxidada e 2-3-DPG, e é estimulada pela presença de fosfato. A fosfofrutoquinase é enzima chave no fluxo da glicose e, por ser do tipo alostérico, diminutas quantidades de estimuladores ou inibidores podem alterar a sua atividade; assim, leve excesso de ATP inibe a enzima, mas um leve aumento de AMP ou AMP cíclico ou ADP ou frutose-6-fosfato estimula significativamente a atividade da enzima. A piruvatoquinase não limita a velocidade da reação, mas por ser uma enzima também alostérica, o seu modulador positivo frutose-1-difosfato, produzido ao nível da fosfofrutoquinase, pode aumentar o rendimento em ATP.

CICLO DAS PENTOSE

Nem toda a glicose consumida pelo glóbulo vermelho o é através da via glicolítica; cerca de 10% desta hexose é metabolizada pelo ciclo das pentoses, que promove a oxidação da glicose-6-fosfato na posição 1 formando dióxido de carbono. No processo de oxidação, o fosfato de nicotinamida dinucleotídeo (NADP) é reduzido a fosfato de nicotinamida dinucleotídeo reduzido (NADPH), coenzimas estas que são reduzidas ao nível da ação de duas enzimas sequenciais, uma ligada ao cromossoma X a glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e a 6-fosfoglicônico desidrogenase (6PGD), autossômica.

A via da hoxosemonofosfato prossegue (fig. 1) e desemboca novamente na glicólise através ou da gliceraldeído-3-fosfato ou da frutose-6-fosfato. O ciclo das pentoses não fornece energia para o eritrócito, pois não produz ATP; em sua fase nucleada, a produção de ribose-5-fosfato é vital para a síntese dos ácidos nucléicos, mas no período de célula desprovida de núcleo, o ciclo das pentoses tem função delicada e dirigida no sentido de proteger a célula e seus constituintes contra agressões de tipo oxidativo. É um ciclo eminentemente redutor, em que o NADPH produzido ao nível das duas desidrogenases ocupa papel central neste esquema. O NADPH é a coenzima utilizada na redução da glutatona oxidada à sua forma reduzida, através da ação da glutatona redutase.

METABOLISMO DA GLUTATONA

O papel da glutatona reduzida (GSH) no metabolismo do eritrócito ainda está por ser totalmente definido. Sabe-se que ela existe em altas concentrações no eritrócito, cerca de 2mM (s) apresenta alta mobilização, com meia vida de quatro dias¹⁷. Sua síntese é processada em dois passos, catalizados pelas enzimas glutatona sintetase e gama-glutamilcisteína sintetase.

A glutatona reduzida parece ter importante papel na redução de baixos níveis de peróxido de hidrogênio que se forma espontaneamente ou após ingestão de drogas¹¹. Esta função é mediada através da redução de grupos sulfidríla da hemoglobina, proteínas da membrana e enzimas que possam se oxidar²⁰. No processo da redução dos peróxidos ou de ligações dissulfeto (-S-S) o GSH é convertido em glutatona oxidada (GSSG) ou formar sulfetos mistos (11).

A glutatona existente no glóbulo vermelho está, em sua maior parte, na forma reduzida, perfazendo 99,75% do total, e a sua forma oxidada é responsável por 0,25%³⁶. Foi através do estudo da glutatona que Beutler em 1955⁴ descobriu que os níveis de GSH estavam diminuídos nos eritrócitos de indivíduos sensíveis à primaquina, e os níveis de GSSG aumentados³⁵. Em 1965 Carson¹³ correlacionou a glutatona com o NADPH e a glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e descobriu que os eritrócitos de indivíduos sensíveis à primaquina eram deficientes desta enzima, abrindo um novo campo na Hematologia, o mundo das eritroenzimopatias.

A manutenção da glutatona em sua forma reduzida se reveste de importância fundamental para o glóbulo vermelho. A glutatona oxidada pode ser ativamente transportada para fora da célula³⁷. Evidentemente que a excreção de GSSG de eritrócito não poderia ser o único meio de manter um baixo nível de GSSG, pois implicaria em admirável sobrecarga da síntese de GSH. Assim sendo, o eritrócito realmente conta com um eficiente sistema redutor do GSSG, representado pela glutatona redutase e sua coenzima NADPH.

GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE (G6PD)

O NADPH produzido ao nível da ação da G-6-PD tem como principal função a manutenção do glutatona no estado reduzido, através da ação da glutatona-redutase, que tem como coenzima o NADPH. Embora in vitro o NADPH possa servir como doador de hidrogênio, in vivo esta ação parece ser muito discutível; embora possa ser um doador de hidrogênio na redução da metahemoglobina, só o é na presença de corantes como o azul de metileno ou o azul do Nilo¹⁰. O glutatona reduzido que existe em quantidades consideráveis no eritrócito, cerca de 80 mg por 100 ml de sangue, mantém os grupos sulfidríla das enzimas e proteínas da membrana do eritrócito no estado reduzido, e através da glutatona peroxidase reduz baixos níveis de peróxido de hidrogênio¹⁵.

A enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase eritrocitária humana (D-glicose-6-fosfato: nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fosfato-oxido-redutase, E.C. 1.1.1.49) é um hexâmero de P.M. 240.000.

O gene responsável, pela G-6-PD está localizado no cromossomo X, de modo que o homem tem um gene para poder expressar o caráter e se diz um homozigoto, e a mulher possui dois gens para expressar o caráter. Existem dezenas de mutantes desta enzima já descritos na literatura com diferentes características físico-químicas, e é inteiramente válido esperar-se a descrição de um sem-número de novos mutantes nos próximos anos.

Isto porque os mutantes de G-6-PD até agora tem sido considerados compatíveis com a vida, em que o paroxismo da adversidade se traduz quando muito em uma anemia hemolítica não esferocítica constitucional crônica, não letal. O número excepcionalmente grande de deficientes no globo, cerca de 100 milhões, autoriza o achado de um polimorfismo genético muito grande. A mutação pode se efetuar no gene regulador, e então aparecerá uma enzima normal, porém em quantidade diminuída ou aumentada, ou pode ocorrer no gene estrutural, e aparecerá então um mutante com características diferentes da enzima normal.

A incidência da deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase eritrocitária obedece a imperativos de ordem étnica, de modo que exaustivos inquéritos efetuados em todo o mundo mostram que a frequência da deficiência é maior nos grupos étnicos dos negros, dos italianos, dos gregos, dos judeus sefárdicos^{38,41}.

Admitindo-se que qualquer mutação ocorra ao acaso, a incidência de uma determinada mutação, no caso a deficiência de G-6-PD, deveria ser a mesma nas diversas regiões do globo; mas, a prevalência da deficiência da G-6-PD é extremamente aumentada em algumas regiões. Para que isto possa ser explicável, há necessidade de se aceitar que determinados fatores, possivelmente ambientais, tenham contribuído, ao longo dos séculos, para que esta deficiência tenha aumentado sua incidência, isto é, que esta deficiência pudesse ter se convertido em uma vantagem. E assim parece ser o caso da alta prevalência da deficiência da G-6-PD em regiões malarígenas da África pelo *Plasmodium falciparum*. Estudos populacionais na África tem mostrado esta correlação²⁹ e mais recentemente Luzzatto et al. demonstraram que os eritrócitos deficientes em G-6-PD são resistentes ao *Plasmodium falciparum*²⁹. O *Plasmodium* necessita de glutatona e hemoglobina^{28,32}. Mas, se a malária foi o fator selecionador na África, como explicar a alta prevalência entre os gregos, os italianos, os judeus sefárdicos? Também a malária?

As Américas, colonizadas por povos provindos da Europa e África, também apresentam áreas malarígenas, e a questão que se impõe é: a malária foi trazida pelos povos do Velho Mundo ou já existia antes de os colonizadores chegarem? Com relação ao *Plasmodium vivax*, há controvérsia a respeito, mas quanto ao *P. falciparum* existe certa unidade de pensamento quando se admite que seja uma aquisição pós-colombiana². No seu trabalho sobre este problema, F. L. Dunn¹⁸ discute a existência da malária em macacos e em homens nas Américas e inclina-se pela hipótese de a malária, em ambas as espécies, ser um fenômeno pós-colombiano. Neste contexto, a inexistência ou muito baixa prevalência da deficiência da G-6-PD nos aborígenes da América Latina seria um fato esperado, o que realmente ocorre; isto porque a malária não teria tido tempo necessário para que se constituísse em elemento selecionador. Apesar de a malária ser endêmica nas populações indígenas da América Latina, o fenômeno é relativamente recente para que pudesse provocar o aumento da incidência de uma mutação que ocorre ao acaso. Assim, inquéritos populacionais feitos em indígenas mexicanos², venezuelanos², chilenos², peruanos², brasileiros²² demonstraram a inexistência da G-6-PD.

A inexistência da deficiência de G-6-PD seria um argumento a mais a favor da tese de a malária ser um fato historicamente recente. Um fato semelhante ocorre com a hemoglobina S, cuja incidência é extremamente elevada em áreas malarígenas, pois que a anemia falciforme protege o indivíduo afetado da infestação pelo *P. falciparum*²⁹.

MECANISMO DE HEMÓLISE NO INDIVÍDUO DEFICIENTE DE G-6-PD

O mecanismo de desencadeamento da hemólise não está de todo compreendido; medicamentos que não mostram nenhum parentesco químico são capazes de provocar a hemólise, mas muitos, se não todos, se comportam, sejam eles próprios ou seus produtos metabólicos, como oxidantes; eles aumentariam o teor de peróxido de hidrogênio^{15,33}.

O glóbulo vermelho possui dois sistemas de redução dos peróxidos, um através da catalase e, outro por intermédio da glutatona-peroxidase; esta última parece ser a enzima fisiologicamente ativa. A glutatona-peroxidase utiliza o GSH como substrato na redução de peróxidos, gerando GSSG; portanto há necessidade de a célula ou através da redução de GSSG a GSH. Este último passo é possível em presença de glutatona-redutase e NADPH, a coenzima utilizada nesta reação. Ora, o NADPH no glóbulo vermelho maduro somente é produzido ao nível da ação da G-6-PD; se esta enzima estiver diminuída, como é o caso da deficiência de G-6-PD, a célula estará gerando quantidades muito reduzidas de NADPH; portanto, a célula deficiente de G-6-PD tem um potencial redutor (em NADPH) muito pobre, de modo que uma agressão oxidante de certa monta provocará transtornos muitos superiores à sua capacidade de redução, com prejuízos praticamente irreversíveis, em vir-

tude da formação de derivados de oxidação da hemoglobina - que constituem os corpúsculos de Heinz - pela formação de peróxidos dos lípidos da membrana, pela diminuição do GSH, e ligação dos corpúsculos de Heinz à membrana. Estas alterações são suficientes para alterar a célula, promovendo sua hemólise, no S.R.E.

A hemólise que ocorre no deficiente de G-6-PD eritrocitária restringe-se quase que exclusivamente aos indivíduos do sexo masculino, pois são portadores da expressão máxima da deficiência, em virtude de o gen ser ligado ao cromossomo X. A hemólise pode no entanto acometer indivíduos do sexo feminino homocigotos, ou mesmo heterocigotos que, de acordo com a teoria de M. Lyon, tenham baixos níveis de atividade enzimática. A teoria de M. Lyon diz que um dos cromossomos X nas mulheres, é inativado ao acaso nos primeiros dias de formação do ovo (fase de mórula); assim em uma população de células primitivas, pode haver inativação ao acaso de um dos cromossomos X, seja do cromossomo portador do gen deficiente ou do cromossomo portador do gen normal, de modo que há com maior probabilidade inativação de 50% de cada um deles, mas pode haver casos em que há inativação de maior porcentagem de cromossomos portadores de gen normal, o que irá determinar o aparecimento de uma expressão fenotípica do tipo deficiente masculino, com baixos níveis de atividade enzimática¹⁹.

Os episódios hemolíticos sobrem a uma série de estímulos desencadeantes, costumeiramente substâncias químicas, medicamentos ou ao longo de infecções microbianas como febre tifóide, leptospirose, rickettsioses, ou virais como hepatite A vírus, acidose diabética³⁸. Abaixo, uma série de medicamentos aos quais já se imputou a responsabilidade de desencadeamento de crise hemolítica em deficientes³⁸.

Acetanilida	Nitrofurantoina
Fenacetina	Ácido ascórbico
Acetilfenil-hidrazina	Dimercaprole
Sulfanilamida	Menadiona
Sulfacetamida	Furazolidona
Sulfadiazina	Furaladona
Cloranfenicol	Quinidina
Ácido acetil-salicílico	Primaquina
Chumbo	Pamaquina
Cloroquina	Pentaquina
Sulfapiridina	Ácido para aminosalicílico
Sulfametoxipiridiazina	Azul de metileno
Sulfizoxazole	Quinocida
Tiazolsulfona	Nitratos
Nitrofurazona	

GLUTATIONA REDUTASE

De uma maneira geral, a maioria das vitaminas serve como substrato para a síntese de coenzimas, de modo que a deficiência de vitaminas pode determinar uma síntese insuficiente de coenzimas, o que leva a diminuir a atividade das enzimas correspondentes. Assim, a deficiência de tiamina provoca diminuição da atividade da transcetolase, uma enzima que tem a tiamina pirofosfato como cofator. Da mesma forma, a deficiência de piridoxina resulta em decréscimo da atividade de aminotransferases que tem o piridoxal-fosfato como coenzima.

Em indivíduos normais, entretanto, considera-se que os tecidos estejam virtualmente saturados de vitaminas, o que garante um bom funcionamento das enzimas vitamino-dependentes.

A glutatona redutase E.C. 1.6.4.2, foi originariamente descrita em tecidos por Rall e Lehninger³¹ que verificaram que era NADP dependente. Mais recentemente, Langdon¹²¹ confirmou a especificidade absoluta pelo NADP. Racker³⁰ em seguida notou que a glutatona redutase de levedo e fígado poderia catalisar a transferência de hidrogênio de NADH e de NADPH. Francoeur e Densted¹⁹ e Carson¹⁴ acharam que a glutatona redutase de eritrócitos poderia utilizar não só NADPH mas também NADH.

A glutatona redutase catalisa a redução do GSSG com

NADPH⁶. Na célula intacta somente o NADPH parece funcionar⁶ e embora alguns estudos sugiram um controle genético desta enzima²⁵ e na verdade tem-se encontrado polimorfismo eletroforético²⁴, a atividade da glutatona redutase eritrocitária é fortemente influenciada pelo teor de riboflavina da dieta⁶.

A determinação da atividade da glutatona redutase tornou-se nestes últimos anos um acurado meio da investigação da deficiência de riboflavina^{6,16}, sendo considerado superior aos métodos usuais bacteriológicos ou fluorimétricos; oferece ainda a vantagem de indicar não só, se quantidades adequadas de riboflavina estão sendo ingeridas, como também fornece valiosas informações sobre a conversão da vitamina à sua forma biologicamente ativa de coenzima. Se a atividade da glutatona redutase in vivo aumenta através da ingestão de riboflavina⁷, in vitro ela pode ser aumentada através da adição de FAD⁷. O grau de estimulação in vitro pelo FAD depende da saturação anterior da apoenzima com o FAD provindo da riboflavina da dieta. Assim, um deficiente de riboflavina apresentará alta estimulação da atividade de glutatona redutase ao se adicionar o FAD in vitro, e um indivíduo normal apresentará leve estimulação.

Sendo a glutatona redutase uma enzima, de natureza protéica portanto, ela é determinada geneticamente, e a expressão fenotípica se traduz pela produção da apoenzima, que somente adquire o "modus operandi" enzimático quando completada pela presença do necessário cofator FAD. O conhecimento, de há algum tempo¹⁴, deste fato não foi o suficiente, no entanto, para evitar que nos anos sessenta um sem número de deficientes da enzima fosse descrito, até que Beutler⁸ descrevesse que a atividade enzimática poderia sofrer variação em função da riboflavina da dieta.

A glutatona redutase seria mais uma enzima a depender diretamente da alimentação. Esta é a fonte natural de riboflavina, encontrada em leite, fígado, carne, cereais, levedo, embora as bactérias intestinais existentes no homem possam sintetizá-la, o que em conjunto devem suprir os requerimentos diários de 1,2 a 2,0 mg para os adultos e 2,0 mg para as gestantes²³. Esta vitamina hidrossolúvel é importante na respiração celular e é vital na manutenção da integridade da pele e das mucosas.

A riboflavina é essencialmente um anel isoaloxazínico ligado ao ribitol e como tal penetra no eritrócito, onde é sintetizado o FAD eritrocitário, de modo que a velocidade de síntese do FAD é linear em função da concentração de riboflavina (&27).

Riboflavina + ATP flavoquinase
FMN + ADP
FMN + ATP flavina-nucleotídeo FAD + PPI
pirofosforilase
flavoquinase
flavina-nucleotídeo
pirofosforilase

Curiosamente os níveis de GR não afetam significativamente o metabolismo da glutatona, e sabe-se que decréscimos de até 50% da atividade não alteram os níveis de glutatona reduzida¹³. A nitrofurantoina, que exerce um poderoso efeito hemolítico nos eritrócitos deficientes de G6PD, é também um forte inibidor da GR, mas nem por isso provoca anemia hemolítica¹².

De um modo geral, os tecidos obtêm o FAD através do próprio FAD circulante ou por intermédio da riboflavina plasmática, quando então o tecido desenvolve um processo biossintético com gasto de energia.

Outras eritroenzimopatias há, mas de incidência populacional inexpressiva. Embora ocorram com baixa frequência, muitas delas se caracterizam por grave anemia hemolítica, como é o caso da deficiência de piruvato quinase, em que o paciente afetado em sua forma homocigota, exibe anemia hemolítica crônica, com esplenomegalia importante e anemia acentuada³⁹.

Assim, tem sido descritas nestes últimos anos, várias deficiências enzimáticas que podem levar a anemia hemolítica: hexoquinase, glicose fosfato isomerase, fosfofrutoquinase, aldolase, triose fosfato isomerase, difosfoglicerato mutase, fosfoglicerato quinase, glutatona peroxidase, adenilato quinase⁴⁰.

BARRETTO, O.C.O.P. Red cell metabolism-review. Arq. med. ABC, 1:17-21, 1978.

SUMMARY: The author makes a review on red cell metabolism, drawing special attention to some enzyme erythrocyte, glucose-6-phosphate dehydrogenase and glutathione reductase deficiencies.

UNTERMOS: Enzyme erythrocytes; Glucose-6-phosphate dehydrogenase; Glutathione reductase.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLISON, A.C. Genetic factors in resistance to malaria. *Ann. N.York Acad. Sci.* 91:710-20, 1961.
2. ARENDS, T. Hemoglobinopathies and enzyme deficiencies in latin american populations. In: THOMAS, C.C. *The ongoing evolution of latin american population* s.l. Publisher, 1971. p. 509-59.
3. BAMJI, M.S. & SHARADA, D. Physiological implications of reduced glutathione reductase activity of red blood cells in human ariboflavionosis. *Clin. Chim. Acta*, 31:409-12, 1971.
4. BEUTLER, E.; DERN, J.R. & ALVING, A.S. The hemolytic effect of primaquine. IV. The relationship of cell age to hemolysis. *J. Lab. Clin. Med.* 44:439-42, 1954.
5. BEUTLER, E.; DERN, R.J.; FLANAGAN, C.L. & ALVING, A.S. The hemolytic effect of primaquine. VII. Biochemical studies of drug sensitive erythrocytes. *J. Lab. Clin. Med.* 45:286-95, 1955.
6. BEUTLER, E. & YEH, M.K.Y. Erythrocyte glutathione reductase. *Blood*, 21:573-85, 1963.
7. BEUTLER, E. The correction of glutathione reductase deficiency by riboflavin administration. *J. Clin. Invest.* 48:7, 1969. Abstract
8. BEUTLER, E. Glutathione reductase: stimulation in normal subjects by riboflavin supplementation. *Science*, 165:613-5, 1969.
9. BEUTLER, E. G-6-PD activity of individual erythrocytes and X-chromosomal inactivation. In: YUNES, J.J. *Biochemical methods in red cell genetics*, s. l. Academic Press, 1969. p. 95-113.
10. BEUTLER, E. *Red cell metabolism*. New York, Grune Stratton, 1971.
11. BEUTLER, E. Energy metabolism, membrane fuction, and maintenance of erythrocytes. In: WILLIAMS, W. J.; REUTLER, E.; ERSLEV, A. J. & RUNDLES, R. W. *Hematology*. New York, McGraw-Hill, 1972. p. 132-44.
12. BUZARD, J.A.; KOPKO, F. & PAUL, M.F. Inhibition of glutathione reductase by nitrofurantoin. *J. Lab. Med.* 56: 884-90, 1960.
13. CARSON, P.E.; FLANAGAN, C. L.; ICKES, C. E. & ALVING, A. S. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science*, 124:484-5, 1956.
14. CARSON, P.E.; SCHRIER, S. & FLANAGAN, C.L. Use of DPNH as coenzyme for glutathione reductase of haemolysates. *Fed. Proc.* 16:19-20, 1957. Abstract
15. COHEN, G. & HOCHSTEIN, P. Glucose-6-phosphatase dehydrogenase and detoxification of hydrogen peroxide in human erythrocytes. *Science*, 134:1746-7, 1961.
16. COOPERMAN, J.M.; COLE, H. S.; GORDON, M. & LOPES, R. Erythrocytes glutathione reductase as a measure of riboflavin nutritional status of pregnant women and newborns. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 143:326-8, 1973.
17. DIMANT, E.; LANDBERG, E. & LONDON, I.M. The metabolic behaviour of reduced glutathione in human and aviam erythrocytes. *J. Biol. Chem.* 213:769-76, 1955.
18. DUNN, F.L. On the antiquity of malaria in the western hemisphere. *Hum. Biol.* 37:4, 385-93, 1965.

19. FRANCOEUR, M. & DENSTED, O. F. Metabolism of mammalian erythrocytes. VII. The glutathione reductase of the mammalian reductase. *J. Biochem & Physiol.* 32: 663 - 9, 1954. Abstract
20. JACOB, H. S. & JANDL, J. H. Effects of sulphhydryl inhibition on the red blood cells. I. Mechanisms of hemolysis. *J. Clin. Invest.* 41:779-92, 1962.
21. LANGDON, R.G. Properties and mechanism of purified glutathione reductase. *Biochim. et Biophys. Acta*, 30:432-3, 1958.
22. LEBENSTAJN, B. *Atividades da glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD) em população indígena do alto Xingu.* São Paulo, 1970. Tese de doutoramento - Escola Paulista de Medicina.
23. LITTER, M. Riboflavina. In: _____ *Farmacologia*. 5. ed. s. 1. El. Ateneo, 1975. p. 1107-9.
24. LONG, W.K. Glutathione reductase in red cells: variant associated with gout. *Science*, 155:712-3, 1967.
25. LOOS, H.; ROOS, D.; WEENING, R. & HOUWER-ZIJL, J. Familial deficiency of glutathione reductase in human blood cells. *Blood*, 48: 53-62, 1976.
26. LUZZATTO, L.; USANGA, E. A. & REEDY, S. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient cells: resistance to infection by malarial parasites. *Science*, 164(3881): 839-41, 1969.
27. MANDULA, B. & BEUTLER, E. Synthesis of riboflavin nucleotides by mature human erythrocytes. *Blood*, 36:491-9, 1970.
28. McGHEE, R. & TRAGER, W. The cultivation of *Plasmodium lophurae* in vitro in chicken erythrocyte suspensions and the effects of some constituents of the culture medium upon its growth and multiplication. *J. Parasitol.* 36:123-7, 1950.
29. MOTULSKI, A. Abnormal erythrocytes and malaria. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 13:147-58, 1964.
30. RACKER, E. Glutathione reductase from baker's yeast and beef liver. *J. Biol. Chem.* 217:855-65, 1955.
31. RALL, T. & LEHNINGER, A. L. Glutathione reductase of animal tissues. *J. Biol. Chem.* 194:119-30, 1952.
32. RUDZINSKA, M.; BRAY, R.S. & TRAGER, W. Intacellular phagotropy in *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium gonderi*. *J. Protozool.* 7(suppl.): 24-25, 1960.
33. SABINE, J. C. Glutathione concentration and stability in the red cells in various diseases states, and some observations on the mechanism of action of acetyl-phenylhydrazine. *Brit. J. Haemat.* 10:477-84, 1964.
34. SCOTT, E.M.; DUNCAN, I. W. & EKSTRAND, V. Purification and properties of glutathione reductase of human erythrocytes. *J. Biol. Chem.* 238:3928-33, 1963.
35. SRIVASTAVA, S. K. & BEUTLER, E. Oxidized glutathione levels in erythrocytes of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient subjects. *Lancet*, 11:23-4, 1968.
36. SRIVASTAVA, S. K. & BEUTLER, E. Accurate measurement of oxidized glutathione content of human rabbit, and rat red blood cells and tissues. *Anal. Biochem.* 25:70-6, 1968.
37. SRIVASTAVA, S. K. & BEUTLER, E. The transport of oxidized glutathione from human erythrocytes. *J. Biol. Chem.* 244(1): 9-16, 1969.
38. STANDARDIZATION of procedures for the study of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Wld. Hlth. Org. Tech. Rep. Serv.* 366:5-53, 1967.
39. TANAKA, K. R.; VALENTINE, W. N. & MIWA, S. Pyruvate kinase (PK) deficiency hereditary non-spherocytic hemolytic anemia. *Blood*, 19:267-8, 1962.
40. VALENTINE, W. N. Deficiency of other enzymes leading to anemia. In: WILLIAMS, W. J.; BEUTLER, E.; ERSLEV, A. J. & RUNDLES, R. W. *Hematology*. 2. ed. New York, 1977. p. 483-8.
41. YOSHIDA, S.; STAMATOYANNOPOULOS, G. & MOTULSKI, A. G. Negro variants of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency(A-) in man. *Science*, 155:97-9, 1967.

Recebido para publicação em 24-10-1978.
Aprovado para publicação em 31-10-1978.