

Izabela Netto Pereira<sup>1</sup>, C.P. Mescka<sup>4</sup>, C.A.Y. Wayhs<sup>4</sup>, C.S. Vanzin<sup>2</sup>, G.B. Biancini<sup>2</sup>, V. Manfredini<sup>3</sup>, C. Souza<sup>1</sup>, M. Wajner<sup>12</sup>, C.S. Dutra-filho<sup>2</sup>, C.R. Vargas<sup>124</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Genética Médica, HCPA, UFRGS, <sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em CB: Bioquímica, UFRGS, <sup>3</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, <sup>4</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS.

## Introdução

Os aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) leucina, isoleucina e valina e seus correspondentes  $\alpha$ -cetoácidos de cadeia ramificada acumulam-se na Doença da Urina do Xarope do Bordo (DXB), um erro inato do metabolismo caracterizado clinicamente por cetoacidose, tremores, coma e retardo neuropsicomotor. Recentes estudos já demonstraram que o estresse oxidativo pode estar envolvido na neuropatologia da MSUD. A L-carnitina (L-Car), que possui um papel central no metabolismo energético cerebral, nos últimos anos tem mostrado uma potente ação antioxidante contra peroxidação, seqüestro de espécies reativas e estabilização de danos em membranas celulares

## Objetivo

Considerando que a fisiopatologia desta doença não está completamente esclarecida, o objetivo deste trabalho foi investigar o efeito sobre o estresse oxidativo de uma dieta restrita em AACR suplementada ou não por dois meses com L-Car em pacientes com DXB e também correlacionar parâmetros de estresse oxidativo com níveis de L-Car livre.

## Materiais e Métodos

Foi coletado sangue anticoagulado de:

- 7 pacientes com DXB clássica (idade média  $8,28 \pm 2,87$ )
- 6 indivíduos saudáveis com idade semelhante à dos pacientes (idade média  $6,0 \pm 3,12$ ) (Grupo Controle).

O tempo de tratamento (mediana) dos pacientes DXB foi de 0,95 anos (15 dias - 9,83 anos).

A dieta realizada foi de restrição protéica e suplementação com fórmula semi-sintética de aminoácidos, vitaminas e minerais (sem L-carnitina) (Grupo A).

Após, houve suplementação com cápsulas de L-Car: 100 mg/kg/dia, não excedendo 1,5 g por 1 (Grupo B) ou dois meses (Grupo C).

Os níveis de aminoácidos foram medidos por HPLC (Joseph and Marsden, 1986).

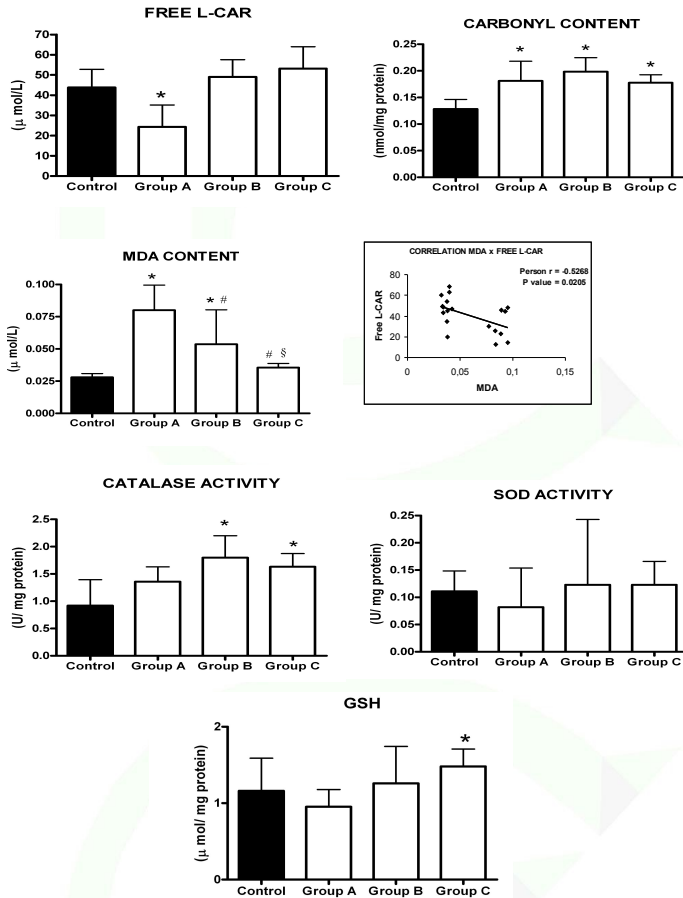
Os parâmetros de estresse oxidativo dosados foram: malondialdeído, carbonilas, glutatona reduzida (GSH), catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD), bem como foi dosada a L-carnitina.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA.

## Resultados

Foi verificado um aumento significativo de malondialdeído e grupamentos carbonilas em plasma de pacientes com DXB sob dieta de restrição de AACR quando comparados aos controles. Além disso, pacientes com restrição dietética de AACR e suplementação com L-Car apresentaram uma redução significativa nos níveis de malondialdeído em relação aos controles, revertendo a lipoperoxidação e com correlação negativa com L-Car livre. Os pacientes do Grupo A (dieta restrita em proteínas sem suplementação de L-carnitina) mostraram redução significativa de carnitina livre quando comparados ao grupo controle e a administração de L-carnitina restaurou estes níveis.

Este antioxidante também foi capaz de aumentar a atividade da enzima catalase e o conteúdo de glutatona reduzida em eritrócitos de pacientes sobre tratamento.



## Discussão e Conclusões

Mesmo após quase cinquenta anos da publicação do primeiro tratamento proposto para DXB, ainda não foi descoberto um manejo terapêutico ideal para melhorar a qualidade de vida destes pacientes, apesar dos muitos avanços já alcançados.

L-Car está deficiente em pacientes DXB sob restrição protéica e sua suplementação modulou eficientemente o estresse oxidativo observado nestes pacientes, pois aumentou significativamente as defesas antioxidantes tanto enzimáticas quanto não enzimáticas e reverteu a lipoperoxidação plasmática.

Nossos dados demonstraram que a L-Car possui um efeito antioxidante, protegendo contra o estresse oxidativo, podendo assim representar um manejo terapêutico adicional para pacientes afetados por DXB.



Centro Colaborador  
da Organização Mundial da Saúde  
para o Desenvolvimento de  
Serviços de Genética Médica  
na América Latina

Apoio: PROPESQ/UFRGS, FIPE/HCPA, CNPq, CAPES e FAPERGS.

