

# Tratamento com L-carnitina e dieta hipoprotéica previne dano oxidativo a lipídios e a proteínas em pacientes com desordens do metabolismo do propionato

SERVIÇO DE  
GENÉTICA  
MÉDICA

Daiane G. B. Rodrigues<sup>1</sup>, Izabela P. Netto<sup>1</sup>, Angela Sitta<sup>2,3</sup>, Marion Deon<sup>1,2,3</sup>, Graziela Schmitt Ribas<sup>1,2,4</sup>, Moacir Wajner<sup>2,3</sup>, Carmen R. Vargas<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Farmácia, UFRGS; <sup>2</sup>Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS; <sup>3</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, UFRGS; <sup>4</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS.

## Introdução

As desordens do metabolismo do propionato, acidemias propiônica (PA) e metilmalônica (MMA), são causadas pela deficiência das enzimas propionil-CoA carboxilase e metilmalonil-CoA mutase, respectivamente. Os pacientes afetados apresentam episódios de crise metabólica no período neonatal, além de manifestações neurológicas, como convulsões, encefalopatia e letargia, cuja fisiopatogenia não está completamente estabelecida. Recentemente, estudos têm demonstrado que o estresse oxidativo contribui para o dano neurológico de alguns erros inatos do metabolismo, reforçando a importância do uso de antioxidantes como terapia adjuvante.

## Objetivo

O objetivo desse estudo foi analisar o efeito do tratamento com dieta hipoprotéica e L-carnitina sobre o dano oxidativo a biomoléculas em pacientes com PA e MMA.

## Materiais e Métodos

Foram avaliados o plasma de 9 pacientes no diagnóstico (3 PA e 6 MMA), com idades entre 12 dias e 5,3 anos e o plasma de 7 pacientes durante o tratamento (4 PA e 3 MMA), com idades entre 1,08 anos e 9,92 anos. O grupo controle consistiu de 13 crianças saudáveis, com idades entre 0,6 e 6 anos.

Tratamento: Dieta hipoprotéica com L-carnitina (100mg/Kg/dia) e fórmula sintética de aminoácidos. Mediana de tratamento: 0,95 anos. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA.

Os parâmetros de investigação de estresse oxidativo no plasma foram: conteúdo de proteínas carboniladas; conteúdo de malondialdeído (MDA); Determinação dos níveis de L-carnitina total, livre e esterificada;

## Resultados

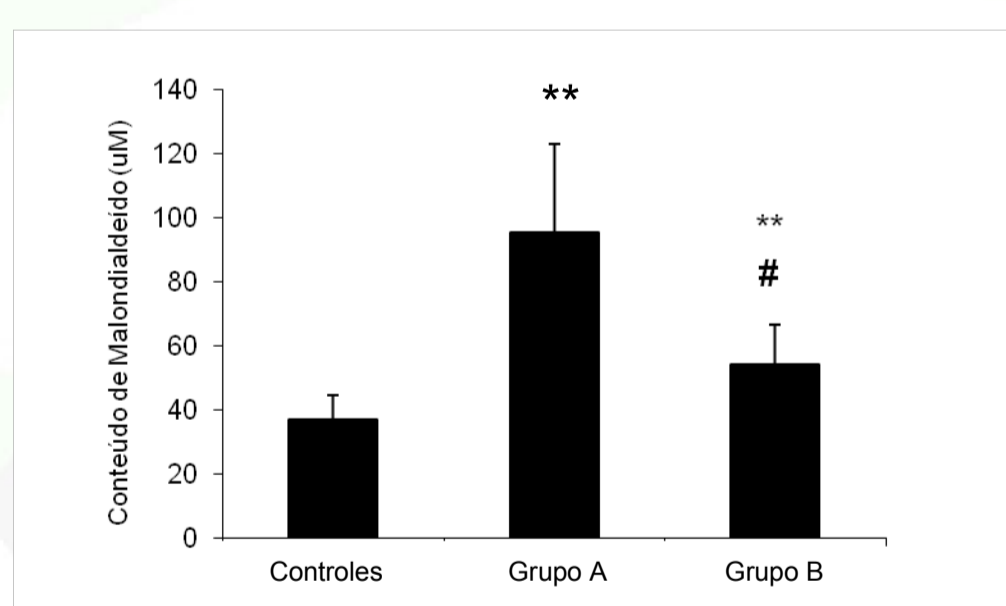


Fig.1 Conteúdo de malondialdeído no plasma de pacientes com desordens do metabolismo do propionato e controles. Os grupos A e B representam pacientes MMA e PA ao diagnóstico e durante o tratamento, respectivamente. Dados representam média  $\pm$  desvio padrão (controles: n=13; grupo A: n=9; grupo B: n=7), \*\* p<0,01, comparado aos controles, # comparado ao grupo A. (ANOVA de uma via, seguido de teste de Duncan.)

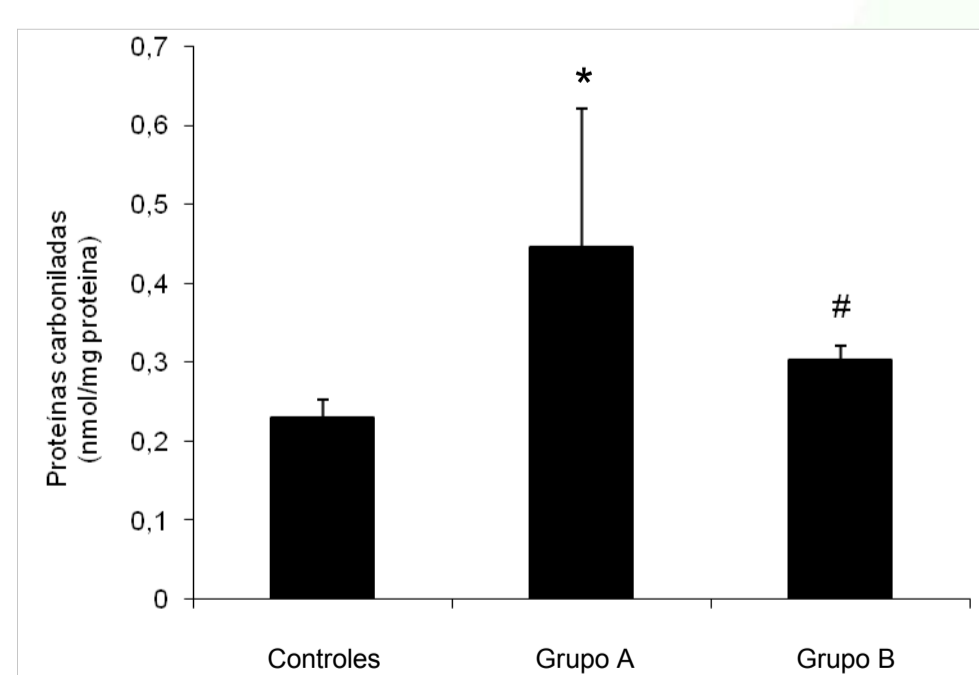


Fig.2 Dosagem de proteínas carboniladas no plasma de pacientes com desordens do metabolismo do propionato e controles. Os grupos A e B representam pacientes MMA e PA ao diagnóstico e durante o tratamento, respectivamente. Dados representam média  $\pm$  desvio padrão (controles: n=5; grupo A: n=5; grupo B: n=5), \*p<0,05, comparado aos controles, # comparado ao grupo A. (ANOVA de uma via, seguido de teste de Duncan.)

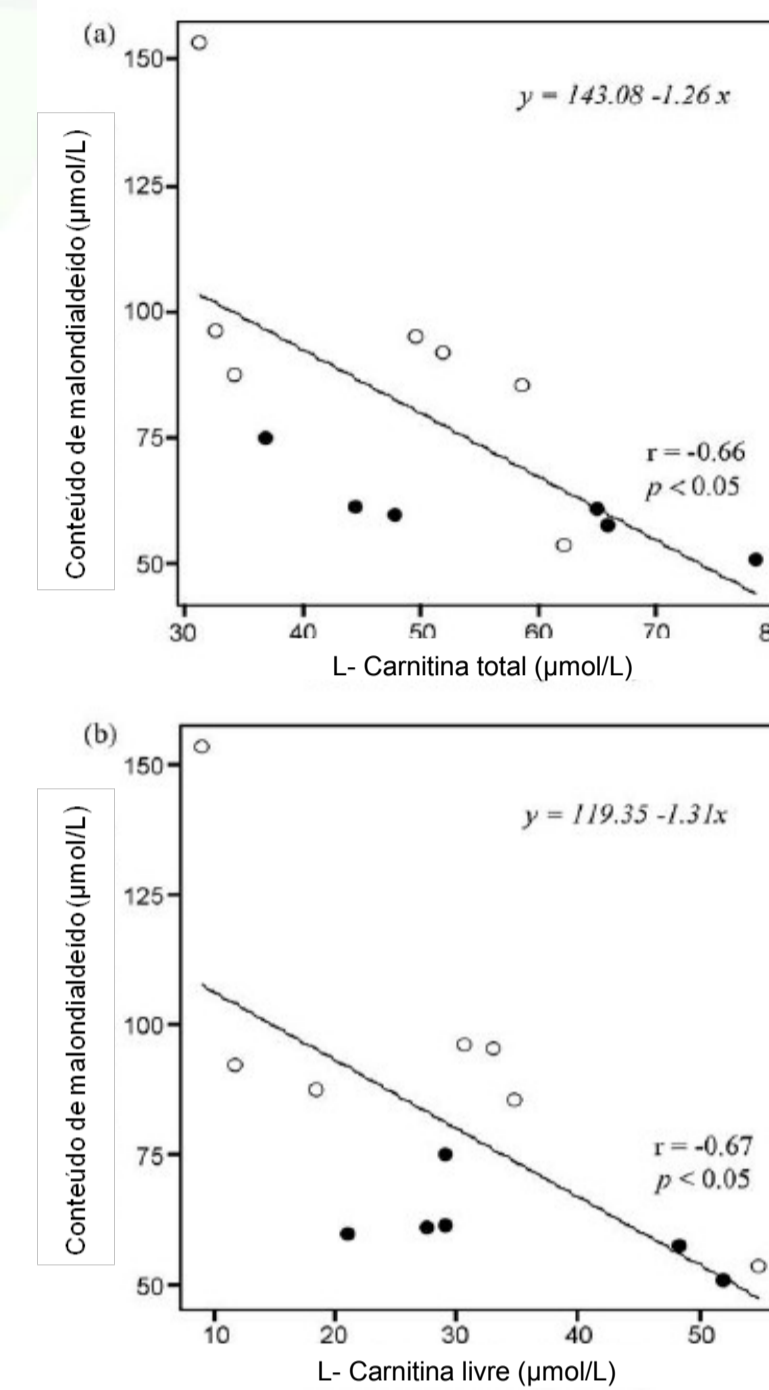


Fig.3 Correlação entre malondialdeído (MDA) e os níveis de L-carnitina total (a) e livre (b) no plasma de pacientes MMA e PA ao diagnóstico (grupo A, n=7) e durante o tratamento (grupo B, n=6). Círculos abertos e fechados representam pacientes dos grupos A e B respectivamente.

## Discussão e Conclusão

Pacientes com PAemia e MMAemia no diagnóstico apresentaram níveis plasmáticos elevados de MDA e de grupamentos carbonil, o que sugere dano oxidativo a lipídios e a proteínas respectivamente.

Pacientes com PAemia e MMAemia durante o tratamento apresentaram diminuição dos níveis de MDA e proteínas carboniladas, em relação ao grupo diagnóstico. Dessa forma, conclui-se que o tratamento com L-carnitina e dieta hipoprotéica para os pacientes com desordens do metabolismo do propionato promove redução da peroxidação lipídica e prevenção da carbonilação protéica. A correlação significativa negativa entre os níveis de MDA e as concentrações plasmáticas de carnitina total e livre nos pacientes com PAemia e MMAemia sugere que a L-carnitina está diretamente envolvida na proteção contra a peroxidação lipídica.

Os resultados desse trabalho permitem inferir que o dano oxidativo a biomoléculas (lipídios e proteínas) pode contribuir, pelo menos em parte, na fisiopatogenia das desordens do metabolismo do propionato e que o tratamento com L-carnitina pode conferir proteção frente a esse processo potencialmente patogênico.

Apoio: CNPq, FAPERGS, FIPE/HCPA, CAPES, PROPES/UFRGS

Referências  
1-Artuch R., Colome C., Sierra C., Brandi N., Lambruschini N., Campistol J., Ugarte D., Vilaseca M.A., (2004) A longitudinal study of antioxidant status in phenylketonuric patients. Clin. Biochem. 3, 198-203.  
2-Sitta A., Barschak A.G., Deon M., De Mari J.F., Barden A.B., Vanzin C., Biancini G.B., Schwartz I.V., Wajner M., Vargas C.R., (2009a) L-Carnitine blood levels and oxidative stress in treated phenylketonuric patients. Cell. Mol. Neurobiol. 29: 211-216.  
3-Sitoni L.R., Dutra-Filho C.S., Filarelli D., Sitta A., Haeser A., Barschak A.G., Wajner M., Coelho D.M., Liesuy S., Belló-Klein A., Giugliani R., Deon M., Vargas C.R., (2005) Oxidative stress in patients with phenylketonuria. Biochim. Biophys. Acta. 1740, 68-73.  
4-Sierra C., Vilaseca M.A., Moyano D., Brandi N., Campistol J., Lambruschini N., Cambra F.J., Deulofeu R., Mira A., (1998) Antioxidant status in hyperphenylalaninemia. Clin. Chim. Acta. 276, 1-9.  
5-A. Sitta, A.G. Barschak, M. Deon, A.T. Barden, G.B. Biancini, P.R. Vargas, C.F. de Souza, C. Netto, M. Wajner, C.R. Vargas. Effect of short- and long-term exposition to high phenylalanine blood levels on oxidative damage in phenylketonuric patients. Int. J. Dev. Neurosc. 27 (2009b) 243-247.



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

