

A acidúria 3-hidróxi-3-metilglutárica (HMGA) é uma doença neurometabólica de herança autossômica recessiva causada por mutações no gene codificador da enzima 3-hidróxi-3-metilglutaril-CoA liase, a qual é responsável por catalisar o último passo da cetogênese e do catabolismo da leucina. A HMGA é bioquimicamente caracterizada pelo acúmulo tecidual e elevada excreção urinária dos ácidos 3-hidróxi-3-metilglutárico (HMG) e 3-metilglutárico (MGA) predominantemente. Os pacientes afetados apresentam principalmente sintomas neurológicos que normalmente aparecem no primeiro ano de vida, tais como hipotonia, retardo no desenvolvimento psicomotor, ataxia, movimentos coreatéticos e retardo mental, podendo evoluir para o coma. Visto que os mecanismos fisiopatogênicos responsáveis pelo dano cerebral são pouco conhecidos, o objetivo do presente trabalho foi investigar os efeitos *ex vivo* da administração intraestriatal do HMG e do MGA sobre os parâmetros de estresse oxidativo substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS), formação de carbonilas, produção de óxido nítrico, concentrações de glutatona reduzida (GSH) e as atividades das enzimas antioxidantes catalase (CAT), glutatona peroxidase (GPx), glutatona redutase (GR), superóxido dismutase (SOD) e glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH) em estriado de ratos jovens. Ratos Wistar de 30 dias de vida foram anestesiados com cetamina e xilazina (75 e 10 mg / kg, ip, respectivamente) e colocados em aparelho estereotáxico. Os animais receberam então uma única injeção intraestriatal de HMG (4 μ mol), MGA (4 μ mol) ou NaCl (4 μ mol; grupo controle), e foram sacrificados 30 min após a administração. O estriado foi dissecado e homogeneizado em tampão fosfato de sódio 20 mM com KCl 140 mM, pH 7,4, e centrifugado a 750 g durante 10 min a 4 °C. Os sobrenadantes obtidos foram então utilizados para a avaliação dos parâmetros bioquímicos. Nossos resultados demonstraram que a administração de HMG e MGA induziu peroxidação lipídica (aumento nos níveis de TBA-RS) e dano oxidativo proteico (formação de carbonilas) em estriado de ratos 30 min após a injeção. Também foi observado que o HMG, mas não o MGA, aumentou a produção de óxido nítrico, indicando o envolvimento de espécies reativas de nitrogênio nos efeitos provocados pelo HMG. Além disso, o HMG e o MGA diminuíram as concentrações de GSH, o mais importante antioxidante cerebral. Finalmente, as injeções de HMG e MGA aumentaram significativamente a atividade da GPx e diminuíram as atividades da SOD e da GR. Por outro lado, apenas o HMG aumentou a atividade da CAT e diminuiu a atividade da G6PDH. Nossos achados sugerem que o estresse oxidativo induzido *in vivo* pelo HMG e pelo MGA em estriado de ratos pode contribuir, pelo menos em parte, para a disfunção neurológica encontrada nos pacientes afetados pela HMGA.