

A acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMGA), também conhecida como deficiência da 3-hidróxi-3-metilglutaril-CoA liase, é um erro inato do metabolismo que afeta a síntese de corpos cetônicos e o catabolismo da leucina caracterizada bioquimicamente pelo acúmulo tecidual de 3-hidróxi-3-metilglutarato, 3-metilglutarato (MGA), 3-metilglutaconato e 3-hidróxi-isovalerato. Os pacientes são acometidos por sintomas neurológicos e, durante crises de descompensação metabólica desencadeadas por jejum prolongado, infecções ou vacinações, outras manifestações clínico-laboratoriais frequentes incluem hepatomegalia com hiperamonemia e elevação de transaminases no plasma, além de cardiomiopatia dilatada com arritmia. A HMGA é fatal em aproximadamente 20% dos casos. Apesar de os portadores da HMGA apresentarem dano hepático e cardíaco, a patogênese responsável por esses sintomas é praticamente desconhecida. No presente trabalho, investigamos os efeitos *ex vivo* da administração intraperitoneal (IP) do MGA sobre parâmetros de estresse oxidativo em coração e fígado de ratos de 30 dias. Foram realizadas 3 injeções IPs do MGA, com intervalo de 1,5 h entre cada administração, sendo a primeira injeção na dose 10 $\mu\text{mol} / \text{g}$ e as duas seguintes na dose de 5 $\mu\text{mol} / \text{g}$. Uma hora após a última injeção, os animais foram anestesiados com cetamina e xilazina (75 e 10 mg / kg, ip, respectivamente) e sofreram uma perfusão intracardíaca com solução salina 0,9 %. O coração e o fígado foram removidos, homogeneizados em tampão contendo fosfato de sódio 20 mM e cloreto de potássio 140 mM, pH 7,4, e centrifugados a 1000 g durante 20 min a 4 °C. Os sobrenadantes obtidos foram então utilizados para a avaliação das concentrações de glutatona (GSH), das atividades das enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutatona redutase (GR) e glutatona peroxidase (GPx), dos níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS) e do conteúdo de sulfidrilas. Nossos achados mostraram que o MGA diminuiu as concentrações de GSH em fígado e coração, e o conteúdo de sulfidrilas em fígado de ratos, indicando que esse ácido orgânico diminuiu as defesas antioxidantes não enzimáticas. Com relação às defesas antioxidantes enzimáticas, foi verificado que o MGA aumentou as atividades da SOD, CAT e GR em fígado. Já em coração, o MGA aumentou a atividade da GR e diminuiu as atividades da SOD e CAT. Em contraste, os níveis de TBA-RS e a atividade da GPx não foram alterados pela administração do metabólito em fígado e coração. Nossos resultados demonstrando que o MGA diminuiu as defesas antioxidantes não enzimáticas e modula as atividades das enzimas antioxidantes indicam que a produção exacerbada de espécies reativas e a consequente indução de estresse oxidativo podem estar envolvidas nos danos hepático e cardíaco encontrados nos pacientes afetados pela HMGA.