

CARNITINA: ASPECTOS GERAIS E ENFOQUE NA NEUROPATIA DIABÉTICA

Ângela Maria Pereira Alves*
Éder Paulo Belato Alves*
Marli Aparecida Defani**
Cristina Elena Prado Teles Fregonesi***
Sandra Regina Stabile****
Marcílio Hubner de Miranda Neto**

ALVES, Â.M.P.; ALVES, É.P.B.; DEFANI, M.A.; FREGONESI, C.E.P.T.; STABILLE, S.R.; MIRANDA NETO, M.H. Carnitina: Aspectos gerais e enfoque na neuropatia diabética. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, 8(2), mai./ago. p.151-163, 2004.

RESUMO: A carnitina pertence a um grupo de componentes da dieta conhecido como nutrientes não vitamínicos e pode ser produzida pelo corpo e consumida na alimentação. Desde a sua descoberta, os estudos publicados na literatura científica versam desde seu principal papel no organismo que é o transporte de ácidos graxos para o interior da mitocôndria, até a multiplicidade de seus efeitos benéficos no tratamento de várias doenças. No diabetes mellitus (DM), por exemplo, é relatada deficiência dos níveis orgânicos de carnitina. Nesta contextualização e considerando as graves conseqüências advindas do DM para a saúde e qualidade de vida, propôs-se neste trabalho uma revisão geral da literatura pertinente, a fim de reunir dados sobre os tipos de deficiência, aspectos biológicos e funcionais da carnitina, bem como sua relação com a neuropatia diabética.

PALAVRAS-CHAVE: Carnitina. Neuropatias. Diabetes.

CARNITINE: GENERAL ASPECTS AND FOCUS IN THE DIABETIC NEUROPATHY

ALVES, Â.M.P.; ALVES, É.P.B.; DEFANI, M.A.; FREGONESI, C.E.P.T.; STABILLE, S.R.; MIRANDA NETO, M.H. Carnitine: General aspects and focus in the diabetic neuropathy. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, 8(2), mai./ago. p.151-163, 2004.

ABSTRACT: Carnitine belongs to a group of dietary components known as non-vitamin components and can be produced by the body and consumed in the diet as well. Since its discovery, the studies published in the scientific literature deal with its major role in the organism, which is the fatty acid transport into the mitochondrion, to the multiplicity of its beneficial effects in the treatment of several diseases. In diabetes mellitus (DM), for example, a deficit in the organic levels of carnitine is reported. In this context, and considering the severe consequences of DM to health and life quality, this work proposed a general review of the literature, so as to gather data about the kinds of deficit, biological and functional aspects of carnitine, as well as its relationship with diabetic neuropathy.

KEY-WORDS: Carnitine. Neuropathies. Diabetes.

Introdução

A carnitina foi descoberta em extratos musculares por dois cientistas russos em 1905 (LEIBOVITZ & MUELLER, 1993), sendo sua estrutura química determinada apenas em 1927. FRAENKEL & FRIEDMAN (1957) descobriram que a carnitina era um fator de crescimento essencial para a larva do verme *Tenebrio molitor* e denominaram-a de vitamina B₁ por apresentar características semelhantes às vitaminas do complexo B (contém nitrogênio em sua constituição e é altamente solúvel em água). Subseqüentemente, estudos revelaram que a carnitina pode ser reversivelmente acetilada pela acetil-CoA e estimula a oxidação de ácidos graxos em homogenatos de fígado (BREMER, 1983) os quais

são transportados para o interior da mitocôndria por um mecanismo dependente de L-carnitina (FRITZ, 1963).

ENGEL & ANGELINI (1973) registraram o primeiro caso de deficiência de carnitina diagnosticado como miopatia de estocagem lipídica associada com fadiga muscular e baixa concentração de L-carnitina. Em seguida, outros casos clínicos relacionados à deficiência de carnitina também foram descritos (DI MAURO & DI MAURO, 1973; KAPARTI et al., 1975). Desde então, o emprego da L-carnitina e de seus compostos relacionados tem despertado a atenção dos pesquisadores para as aplicações clínicas e experimentais associadas à sua deficiência em diversos processos patológicos, bem como aos efeitos da sua suplementação nestes casos. Tanto que a carnitina

*Professores da Universidade Estadual do Oeste do Paraná

**Professores da Universidade Estadual de Maringá

***Professora da Universidade Estadual Paulista Campos de Presidente Prudente

****Professora da Unipar/Paranavaí

Endereço para correspondência: Ângela Maria Pereira Alves. Rua Tarquínio Joslim dos Santos, nº 666 Jardim Maria Luiza, 85819-540, Cascavel-PR.

tem sido empregada na medicina desportiva, na síndrome da fadiga crônica, nas afecções neuromusculares, no tratamento de miocardiopatias, nas doenças de Parkinson (CONKLING, 2000) e de Alzheimer, na depressão (RAÍ et al., 1990; TAMAMOGULLARI et al., 1999; CONKLING, 2000), no tratamento de pacientes em hemodiálise crônica (GAZOLA et al., 2001; GOBB & SAMPAIO, 2001) e nas neuropatias periféricas de pacientes infectados pelo vírus da AIDS (LIONS & CATIE, 2000) e de pacientes diabéticos (CONKLING, 2000).

Particularmente no diabetes mellitus (DM) têm sido evidenciadas anormalidades no metabolismo de carnitina, predispondo ao desenvolvimento da neuropatia diabética (STEVENS et al., 1995). Embora os mecanismos desses distúrbios não estejam totalmente esclarecidos, parece que alterações no metabolismo de ácidos graxos estão envolvidas.

Considerando a crescente aplicação terapêutica da carnitina e seus ésteres em diversos processos patológicos e o respaldo científico que ganhou nas últimas décadas, propusemos realizar o presente estudo com o objetivo de fazer uma revisão geral da literatura acerca dos aspectos biológicos e funcionais da carnitina, sua deficiência primária e secundária, bem como da relação destas deficiências associadas às complicações do DM, sobretudo às neuropatias.

Desenvolvimento

Biosíntese e fonte alimentar

A carnitina é uma amina quaternária (ácido 3-hidroxi-4-N-trimetilbutírico) estruturalmente similar à colina, podendo ser encontrada nas formas L- e D-carnitina. Contudo, somente o L-isômero é biologicamente ativo. O D-isômero é um inibidor competitivo da utilização de L-carnitina (PAULSON & SHUG, 1981; BREMER, 1983; LEIBOVITZ & MUELLER, 1993).

Nos mamíferos, a carnitina é sintetizada no fígado, rins e cérebro tendo como substratos lisina e metionina (doador de grupos metil) num processo dependente de vitaminas hidrossolúveis tais como: vitamina B₆, vitamina C e piridoxina; além do íon ferro (JOHN & FURLONG, 1996; BORUM, 1983; BREMER, 1983; REBOUCHE, 1986; BIEBER, 1988; LEIBOVITZ & MUELLER, 1993; GOBB & SAMPAIO, 2001). Ambos, vitamina C e íon ferro, são requeridos nos passos dois e cinco da via biossintética da carnitina. Alguns autores verificaram que os níveis diminuídos de carnitina estavam associados à deficiência destes dois co-fatores (NELSON et al., 1981; CIMAN & SILIPRANDI, 1979; BARTHOLMEY & SHERMAN, 1985).

A carnitina também pode ser obtida através do consumo de alimentos de origem animal ou vegetal. No entanto, alimentos derivados de fonte animal contêm quantidades superiores de carnitina (BORUM & FISHER, 1983). Dos produtos de origem animal, o músculo apresenta elevado conteúdo de carnitina, o que reflete a importância da carnitina neste tecido.

LEIBOVITZ & MUELLER (1993) atentam para o consumo de dieta com pouca carnitina, como é observada

em vegetarianos estritos. Tais dietas são pobres em lisina e metionina, substratos necessários para a biossíntese de carnitina. Em adição, alimentos preparados sob a forma de frituras, grelhados, assados e torradas tornam-se isentos destes aminoácidos devido à alta temperatura. A baixa quantidade de carnitina também foi verificada em dietas com fórmulas definidas e em soluções usadas para nutrição parenteral (BORUM et al., 1979).

BORUM & FISHER (1983) relatam que a carnitina encontrada na dieta de origem animal é a L-isômero. Não existem registros da sua ocorrência natural como D-isômero e pouco se sabe a respeito da estabilidade da carnitina durante o processo de preparação dos alimentos.

Funções bioquímicas

A carnitina é responsável pelo transporte de ácidos graxos de cadeia longa para dentro da mitocôndria a fim de que esses possam sofrer a β -oxidação (BORUM & FISHER, 1983). Possui, também, um papel depurador, permitindo o transporte de fragmentos acilados provenientes da β -oxidação para fora da mitocôndria e um papel regulador da relação acil-CoA/CoA livre (LEVOCARNIN, 1997; GOBB & SAMPAIO, 2001).

A membrana mitocondrial interna é impermeável aos ácidos graxos de cadeia longa, acil-CoA graxos e carnitina. A enzima acil-CoA sintetase, presente na membrana mitocondrial externa, catalisa a formação de acil-CoA graxo a partir do ácido graxo e CoA. Para que os acil-CoA graxos atravessem a membrana mitocondrial interna é necessária a atuação de três enzimas: 1) a carnitina aciltransferase I presente na face externa da membrana mitocondrial interna e que catalisa a transferência do grupo acil-graxo da coenzima A para a carnitina, formando acilcarnitina; 2) o transportador acil-carnitina/carnitina que é responsável pelo transporte da acilcarnitina pela membrana mitocondrial interna; e 3) a carnitina aciltransferase II presente na face interna da membrana mitocondrial interna e que catalisa a transferência do grupo acil-graxo para a CoA intramitocondrial (LEHNINGER et al., 1995; STRYER, 1996).

CEDERBLAD et al. (1976) observaram grande correlação entre a concentração de L-carnitina muscular em humanos e a atividade do ciclo de Krebs e relação direta entre L-carnitina e a via glicolítica. As concentrações de L-carnitina também se correlacionaram com a concentração de glicogênio muscular.

PEPINE (1991) demonstrou que as concentrações de carnitina estão ligadas ao metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada. No músculo, estes aminoácidos são apenas parcialmente metabolizados em α -cetoácidos de cadeia ramificada, os quais são posteriormente conjugados à carnitina e liberados na circulação. Estas L-acilcarnitinas seriam captadas pelo fígado e oxidadas, utilizadas na via neoglicogênica ou eliminadas na urina.

A carnitina participa da remoção de ácido láctico do sangue e tecidos (VECCHIET et al., 1990) e está intimamente envolvida com vários tipos de hormônios, tais como: insulina, glucagon, hormônio do crescimento, hormônios tireoideanos e hormônios sexuais. Esses interferem no sistema de transporte de ácidos graxos dependente de L-carnitina, além de atuarem de forma direta ou indireta, seja através da

alteração da atividade das enzimas carnitina aciltransferase e/ou acilcarnitina translocase, seja através da alteração da disponibilidade de ácidos graxos livres e/ou L-carnitina, respectivamente (ATKINS & CLANDININ, 1990).

Estudos experimentais assinalam que a L-carnitina também previne a intoxicação por amônia (COSTELL et al., 1984; GAZOLA et al., 2001). O efeito estimulatório da L-carnitina sobre a β -oxidação (gerando acetil-CoA, equivalentes redutores e ATP) constitui o fator responsável pelo aumento na síntese de uréia e redução da toxicidade da amônia. Em outras palavras, a carnitina diminui os níveis de amônia por aumentar sua incorporação na uréia, a qual é excretada na urina.

Outras funções bioquímicas atribuídas à carnitina e seus acil ésteres referem-se à sua ação varredora de radicais livres e queladora de ferro (ARDUINI, 1992; REZNICK et al., 1992), além de exercer influência nos níveis de certos neurotransmissores, tais como ácido gama amino butírico (GABA), taurina e acetilcolina no tecido cerebral (BOHLES et al., 1984; WHITE & SCATES, 1990; PIOVESAN et al., 1995).

Aspectos biológicos

O transporte da carnitina ocorre na mucosa do intestino delgado humano por um sistema ativo ligado ao transporte de sódio (HAMILTON et al., 1983). Vários estudos experimentais com modelos animais, tanto *in vivo* como *in vitro*, apresentaram resultados similares (SHAW et al., 1983; REBOUCHE, 1986; HARPER et al., 1988; PAHL et al., 1990). LEIBOVITZ & MUELLER (1993) relatam que na quantidade normalmente encontrada na dieta humana, a L-carnitina parece ser totalmente absorvida.

Em ratos, a captação da L-carnitina e acetil L-carnitina (ALC), um análogo da carnitina, é mais rápida no segmento superior do jejuno do que em outras porções e o processo de acetilação da carnitina ocorre no duodeno, jejuno e íleo (GROSS & HENDERSON, 1983). Contudo, em humanos, a determinação da taxa ou da quantidade de carnitina exógena absorvida pelos enterócitos da mucosa intestinal pode ser complicada pela ocorrência da atividade biossintética (BORUM & FISHER, 1983).

A L-carnitina é captada e estocada pelo fígado e rins (1,6%), epidídimo e principalmente pelos músculos esquelético e cardíaco (cerca de 98%). Devido ao sistema de transporte ativo da L-carnitina, muitos tecidos apresentam concentrações de L-carnitina pelo menos dez vezes maiores do que o plasma (BREMER, 1983; BIEBER, 1988; STANLEY, 1995). Somando-se a estas observações, como a estocagem de carnitina é dose-dependente, quanto maior for o conteúdo de carnitina proveniente da dieta, maior será o seu conteúdo nos tecidos (LEIBOVITZ & MUELLER, 1993). Este fato é especialmente importante, visto que a musculatura esquelética e o miocárdio não sintetizam carnitina e são totalmente dependentes do aporte sanguíneo de carnitina (LEVOCARNIN, 1997; GOBB & SAMPAIO, 2001).

Os níveis plasmáticos de L-carnitina em humanos são de 30 a 90 $\mu\text{mol/L}$ (BAZILINSKI & DUNEA, 1990) e variam de acordo com a idade e o sexo, sendo que, nas primeiras semanas após o nascimento e em mulheres,

menores concentrações são medidas (DEUFEL, 1990). No plasma, as acilcarnitinas representam 10 a 15% do *pool* total, principalmente na forma de ALC. A carnitina, tanto nos tecidos como nos fluidos extracelulares, está presente na forma de carnitina livre e esterificada (acilcarnitina). A proporção das carnitinas esterificadas varia muito com as condições nutricionais, exercícios e estados patológicos (GOBB & SAMPAIO, 2001).

Em condições fisiológicas normais, a carnitina não é degradada e mais de 90% da carnitina filtrada é reabsorvida pelo túbulo proximal dos rins (REBOUCHE & MACK, 1984; WOLINSKY & HICKSON, 1996). No entanto, situações especiais podem afetar a excreção de L-carnitina em humanos como, por exemplo: dieta, idade, sexo, atividade física, estado alimentar, injúrias traumáticas, entre outras (MAEBASHI et al., 1976; SUZUKI et al., 1976; BORUM, 1983; DIPALMA, 1986).

Deficiência de carnitina

Segundo GOBB & SAMPAIO (2001), entre as principais causas das deficiências de carnitina, tanto primárias como secundárias, estão a diminuição da síntese natural de carnitina pelo organismo, a alteração do transporte da carnitina através da membrana da célula muscular, a alimentação carente em aporte de carnitina e a perda anormal ou grande consumo de carnitina.

As deficiências primárias estão relacionadas a erros inatos do metabolismo, enquanto as secundárias são adquiridas ou associadas a outras desordens congênitas. É considerada miopática quando a deficiência de carnitina envolve apenas células musculares, e sistêmica quando diversos tecidos são envolvidos (BORUM & FISHER, 1983). Em ambos os casos, o tratamento tem sido realizado com êxito através de suplementação oral com carnitina (LEIBOVITZ & MUELLER, 1993).

A deficiência de carnitina parece estar relacionada a numerosas anormalidades, as quais envolvem fraqueza muscular progressiva com acúmulo de lipídeos nas fibras musculares do tipo I (BORUM, 1981), miocardiopatias, neuropatias periféricas, mioglobulinúria e encefalopatia aguda (ENGEL & REBOUCHE, 1984). Entretanto, a deficiência de carnitina pode ser precipitada por outras condições patológicas como a cirrose associada à caquexia; pacientes em hemodiálise crônica (BORUM & FISHER, 1983) e DM (NAKAMURA et al., 1998; TAMAMOGULLARI et al., 1999).

O mecanismo preciso da deficiência de carnitina nos tecidos diabéticos ainda não foi estabelecido. Entretanto, a diminuição desta substância pode conduzir a defeitos no transporte de ácidos graxos através da membrana mitocondrial interna, com conseqüente prejuízo da β -oxidação. Segundo HOTTA et al. (1996), isto pode acarretar em acúmulo de lipídeos anfipáticos e ésteres de ácido graxo de cadeia longa que modulam a atividade de algumas enzimas importantes como a proteína quinase C e a Na^+/K^+ ATPase.

Como o influxo de carnitina para o interior das células é parcialmente dependente da Na^+/K^+ ATPase (VIRMANI et al., 1994) e esta possui sua atividade diminuída em células nervosas decorrente de uma maior ativação da via do polioliol, de acordo com NAKAMURA et al. (1998), a carnitina estaria

diminuída nas células nervosas também por esse mecanismo. Porém o aumento dos ácidos graxos plasmáticos e hepáticos, normalmente observado no diabetes, é responsável pela maior ativação do mecanismo da carnitina e pelo aumento na β -oxidação, liberando quantidades extremas de acetil-CoA. Dessa maneira, poderíamos supor que grandes quantidades de carnitina seriam consumidas no transporte dos ácidos graxos para o interior das mitocôndrias, na regulação e na depuração de fragmentos acilados provenientes da β -oxidação.

Efeitos da carnitina sobre o diabetes mellitus (DM) e suas complicações

Amplas abordagens sobre os efeitos da suplementação com análogos de carnitina e seus compostos relacionados, em animais diabéticos agudo e crônico, foram performadas na tentativa de compreender os mecanismos que norteiam as alterações do metabolismo da carnitina em decorrência do DM.

PAULSON & SHUG (1982), através de administração endovenosa de carnitina (3 g/Kg) em ratos diabéticos, observaram significativa diminuição na severidade da doença. Em humanos, a suplementação com ALC também revelou efeitos benéficos. Essa conclusão foi obtida a partir de um estudo com 63 pacientes com neuropatia dolorosa instalada. Nesses indivíduos, melhora considerável nos movimentos foi alcançada pela administração quinzenal de ALC, via intramuscular (ONOFRIJ et al., 1995). TAMAMOGULLARI et al. (1999), ao avaliarem concentrações séricas de L-carnitina livre e total em pacientes diabéticos tipo II, constataram que nos indivíduos com complicações como retinopatia, hiperlipidemia e neuropatia as concentrações plasmáticas de L-carnitina livre e total eram significativamente menores do que nos diabéticos que não apresentavam complicações.

Resultados relevantes também foram observados em animais diabéticos com neuropatia periférica com melhora na velocidade da condução nervosa, após suplementação com carnitina. Estudos desta natureza foram conduzidos por IDO et al. (1994) em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina, a fim de avaliar o decréscimo nos níveis de L-carnitina endoneural e a inter-relação da carnitina na patogênese da neuropatia periférica. Os referidos autores observaram diminuição nos níveis de L-carnitina, disfunção eletrofisiológica e o aumento na permeabilidade da albumina vascular no nervo ciático. Relataram que todas essas alterações foram prevenidas pelo tratamento com ALC. Porém, nem a ALC nem a L-carnitina administrada a uma dose diária de 0,83 mmol.Kg/dia afetou os níveis de sorbitol e mioinositol no nervo ciático.

A avaliação da utilização de doses diárias de ALC (90-100 mg/kg/dia) sobre as anormalidades metabólicas da neuropatia funcional e estrutural em ratos espontaneamente diabéticos, por quatro meses, demonstrou que o tratamento com ALC não teve efeito sobre os níveis de glicose, sorbitol ou frutose do nervo. A atividade da Na^+/K^+ ATPase, no entanto, foi completamente prevenida. As mudanças características da neuropatia diabética foram completamente evitadas pelo tratamento com ALC. Os resultados obtidos nesse trabalho indicam o efeito benéfico da ALC sobre a atividade da Na^+/K^+ ATPase neural e sobre as subseqüentes anormalidades

funcionais e estruturais do nervo diabético sem envolver um defeito metabólico primário do metabolismo da via poliol ou mioinositol (SIMA et al, 1994).

STEVENS et al. (1996), estudando o nervo ciático de ratos com diabetes induzido por estreptozotocina e tratados com ALC (50 mg/kg/dia; 100 mg/Kg/dia) por duas e quatro semanas, observaram normalização dos níveis de ALC no nervo e prevenção da diminuição da velocidade de condução nervosa e da atividade da Na^+/K^+ ATPase. Esse tratamento, porém, não preveniu a depleção de mioinositol normalmente observada em animais diabéticos. Os autores também relataram que doses inferiores a 50 mg/Kg/dia de ALC não normalizam os níveis de ALC no nervo e nem a velocidade de condução nervosa. Em condições experimentais semelhantes, POP-BUSUI et al. (2002) também constataram o efeito preventivo da ALC sobre a redução da atividade da Na^+/K^+ ATPase e da velocidade de condução nervosa.

NAKAMURA et al. (1998) investigaram a relação entre a hiperatividade da via do poliol e a alteração do metabolismo da carnitina na patogênese da neuropatia diabética. Analisaram os efeitos de um inibidor da aldose redutase (TAT) e da ALC (300 mg/Kg/dia), por quatro semanas, sobre fatores hemodinâmicos, bioquímicos e a função neural de ratos com diabetes induzido por estreptozotocina. O tratamento com ALC e TAT aumentou a velocidade de condução nervosa e o fluxo sanguíneo no nervo ciático. O tratamento com TAT diminuiu o acúmulo de sorbitol, preveniu a depleção de mioinositol e a deficiência de carnitina livre no nervo diabético. Por outro lado, o tratamento com ALC aumentou o conteúdo de mioinositol, bem como o conteúdo de carnitina livre, sem afetar o conteúdo de sorbitol.

GIUDICE et al. (2002) avaliaram os efeitos da ALC sobre a atividade do músculo cardíaco de ratos tornados diabéticos com estreptozotocina, a fim de caracterizar a instalação de neuropatia autonômica cardíaca através de análise da taxa de variabilidade do coração. Os resultados obtidos indicaram que o tônus cardíaco, tanto simpático como parassimpático, foi reduzido significativamente nos ratos diabéticos, enquanto que nos ratos diabéticos tratados com ALC o desenvolvimento da neuropatia autonômica cardíaca foi prevenido.

GORIO et al. (1992), analisando ratos diabéticos induzidos por aloxana, verificaram que a suplementação com ALC corrigiu as alterações peptidérgicas (polipeptídeo intestinal vasoativo, substância P e metionina encefalina) associadas à neuropatia autonômica em vários segmentos intestinais desses animais. É possível que o efeito neuroprotetor da ALC sobre os neurônios mionéricos esteja também relacionado à amenização da instalação da neuropatia diabética nas vias de inervação extrínseca, simpática e parassimpática. (FREGONESI et al., 2003).

DEFANI et al. (2003) investigaram os efeitos da suplementação com ALC (200 mg/Kg/dia) sobre os neurônios que expressam o peptídeo intestinal vasoativo (VIP) do plexo submucoso do jejuno de ratos tornados diabéticos pela estreptozotocina. Após 15 semanas de tratamento experimental, os autores não observaram diferenças significantes entre os níveis de hemoglobina glicada dos animais diabéticos suplementados ou não com

ALC, embora a glicemia de jejum tenha sido inferior nos animais suplementados. Relatam ainda que a suplementação com ALC não alterou a imunoreatividade nem o tamanho dos neurônios VIP-érgicos do plexo submucoso.

DEFANI et al. (2003) pesquisaram os efeitos da administração de ALC (200 mg/Kg/dia), sobre os neurônios mioentéricos do jejuno de ratos tornados diabéticos pela estreptozotocina, e constataram significativa diminuição no número e significativo aumento no tamanho dos neurônios NADH-diaforase positivos nos animais diabéticos. Nos animais suplementados com ALC houve minimização dos efeitos hipertróficos e da perda neuronal. Utilizando o mesmo protocolo experimental, FREGONESI et al. (2003) também observaram minimização dos efeitos hipertróficos dos neurônios NADPH-diaforase positivos do colo distal dos animais diabéticos suplementados, entretanto, em relação ao número destes neurônios, nenhuma diferença significativa foi constatada entre os grupos analisados. Por outro lado, foi verificada maior dilatação do colo distal no grupo diabético suplementado, a qual foi atribuída a um efeito adverso da ALC empregada.

Dosagem/Toxicidade

Em humanos, a carnitina é bem tolerada, mesmo durante tratamentos prolongados. Em pacientes HIV-positivo, dosagens variando entre 1,5 a 3 g diárias são mencionadas (LIONS & CATIE, 2000). Em indivíduos interessados em benefícios desportivos e/ou ergogênicos as dosagens podem variar de 1 a 6 g por dia (BUCCI, 1996). De acordo com LEVOCARNIN (1997), nos adultos, para efeito de suplementação, a dosagem ideal seria de 1 a 2 g e para tratamento seria de 2 a 4 g ao dia. Em crianças a dosagem pode variar de 75 a 100 mg/Kg/dia. CONKLING (2000) refere dosagens variando de 500 mg a 4 g diárias.

No tratamento experimental de neuropatias em animais com diabetes induzido através da estreptozotocina, a posologia da carnitina é bem diversificada na literatura científica. As indicações variam de 50 a 300 mg/Kg/dia. Porém, essas pesquisas não apresentam relatos de possíveis efeitos colaterais da carnitina.

Alguns autores, através da administração de ALC em indivíduos com alterações cardíacas, com doença de Alzheimer, infectados pelo HIV ou, simplesmente, interessados nos benefícios desportivos, descreveram raros efeitos colaterais, com incidência esporádica e transitória, quando administrada em doses elevadas. São destacados episódios de diarreia (CONKLING, 2000; LIONS & CATIE, 2000; SILVA, 2000), náuseas (RAÍ, et al., 1990; FURLONG, 1996; TAMAMOGULLARI et al., 1999; LIONS & CATIE, 2000; SILVA, 2000) e vômitos (RAÍ, et al., 1990; FURLONG, 1996; TAMAMOGULLARI et al., 1999; LIONS & CATIE, 2000). DIONIZIO & SILVA (1997) relatam complicações gastrointestinais em indivíduos suplementados com doses elevadas de carnitina. Embora o uso da carnitina seja amplamente difundido nas mais variadas disfunções, são necessários mais estudos a fim de se determinar doses mais precisas para evitar os possíveis efeitos colaterais que se manifestam com sua administração.

Considerações Finais

O crescente interesse científico a respeito da suplementação com carnitina tem sido palco de inúmeras investigações clínicas e experimentais centradas, de um modo geral, nas deficiências de carnitina resultantes de uma dieta pobre em proteínas e/ou de uma biossíntese deficiente da carnitina causada por fatores nutricionais, genéticos ou patológicos. Independentemente do fator causador da deficiência de carnitina, deve-se levar em consideração a forma que a suplementação será conduzida, pois embora a vasta literatura sinalize raros efeitos tóxicos, muitos efeitos deste componente ainda permanecem obscuros em vários tecidos ou órgãos.

Referências Bibliográficas

- ARDUINI, A. Carnitine and its acyl esters as secondary antioxidants? *Am. Heart J.* v. 123, p. 726-727, 1992.
- ATKINS, J.; CLANDININ, M. T. Nutritional significance of factors affecting carnitine dependent transport of fatty acids in neonates: a review. *Nutr. Res.* v. 10, p. 117-128, 1990.
- BARTHOLMEY, S.; SHERMAN, R. Carnitine levels in iron-deficient rat pups. *J. Nutr.* v. 115, p. 138-145, 1985.
- BAZILINSKI, N.; DUNEA, G. Carnitine: an overview. *Int. J. Artificial Organs.* v. 13, p. 720-722, 1990.
- BIEBER, L. L. Carnitine. *Ann. Rev. Biochem.* v. 57, p. 261-83, 1988.
- BOHLES H. et al. The effect of L-carnitine-supplemented total parenteral nutrition on tissue amino acid concentrations in piglets. *J. Nutr.* v. 114, p. 671-676, 1984.
- BORUM, P. R.; YORK, C.; BROQUIST, H. P. Carnitine content of liquid formulas and special diets. *Am. J. Clin. Nutr.* v. 32, p. 2272-2276, 1979.
- BORUM, P. R. Possible carnitine requirement of the newborn and the effect of genetic disease on the carnitine requirement. *Nutr. Rev.* v. 39, p. 385-390, 1981.
- BORUM, P.; FISHER, K. Health effects of dietary carnitine. *Bethesda: Federation of American Societies for Experimental Biology.* November, 1983.
- BREMER, J. Carnitine - Metabolism and functions. *Physiol. Rev.* v. 63, p. 1420-1480, 1983.
- BUCCI, L. R. *Auxílios ergogênicos nutricionais.* In: WOLINSKY, I.; HICKSON, J. F. *Nutrição no exercício e no esporte.* 2. ed. São Paulo: Roca, 1996. p. 323-378.
- CEDERBLAD, G. et al. Metabolism of labeled carnitine in the rat. *Arch. Biochem. Biophys.* v. 175, p. 173-182, 1976.
- CIMAN, M.; RIZZOLI, V.; SILIPRANDI, N. Deficiency of carnitine induced by scurvy. *IRCS Med. Sci.* v. 7, p. 253, 1979.
- CONKLING, W. *The Carnitine Connection.* United States of America: St. Martin's Paperbacks, 2000.
- COSTELL, M. et al. Effects of L-carnitine on urea synthesis following acute ammonia intoxication in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* v. 120, p. 726-733, 1984.
- DEFANI, M. A. *Avaliação morfológica e quantitativa dos neurônios mioentéricos NADH-diaforase positivos do jejuno de ratos diabéticos suplementados com acetil-L-carnitina.* 2003. 58 f. Tese (Doutorado em Biologia Celular) - Centro de Ciências Biológicas - Universidade Estadual

- de Maringá, Maringá, 2003.
- DEFANI, M. A. et al. Effect of acetyl-L-carnitine on VIP-ergic neurons in the jejunum submucous plexus of diabetic rats. *Arq. Neuropsiquiatry*. v. 61, n. 4, p. 962-967, dec. 2003.
- DEUFEL, T. Determination of L-carnitine in biological fluids and tissues. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* v. 28, n. 5, p. 307-311, 1990.
- DI MAURO, S.; DI MAURO, P. M. Muscle carnitine palmitoyltransferase deficiency and myoglobinuria. *Science*, v. 182, p. 929-931, 1973.
- DIONIZIO, F. L.; SILVA, W. G. *Carnitina*. Rio de Janeiro: UFRJ, 1997. Monografia (Bacharelado em Educação Física) - Universidade Federal do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://www.ceme.eefd.ufjr.br/monobacef/titulo.htm>>. Acesso em: 24 jan. 2003.
- DIPALMA, J. R. L-Carnitine: its therapeutic potencial. *Am. Fam. Physician*. v. 34, p. 127-130, 1986.
- ENGEL, A. G.; ANGELINI, C. Carnitine deficiency of human skeletal muscle associated with lipid storage myopathy: a new syndrome. *Science*, v. 179, p. 899-902, 1973.
- ENGEL, A. G.; REBOUCHE, C. J. Carnitine metabolism and inborn errors. *J. Inher. Metab. Dis.* v. 7, p. 38-43, 1984. Suppl. 1.
- FRAENKEL, G.; FRIEDMAN, S. *Carnitine*. In: HARRIS, R. S.; MARRIAN, G. F.; THIMANN, K. V. *Vitamins and Hormones*. New York: Academic, v. 15, p. 73-118, 1957.
- FREGONESI, C. E. P. T. *Avaliação de neurônios mioentéricos nitrérgicos do colo distal de ratos diabéticos tratados com acetil-L-carnitina*. Maringá: UEM, 2003. f. Tese (Doutorado em Biologia Celular) - Centro de Ciências Biológicas - Universidade Estadual de Maringá, 2003. (ver com autor que o título não bate com o doutorado da autora)
- FRITZ, I. B. Carnitine and its role in fatty acid metabolism. *Adv. Lipid. Res.* v. 1, p. 285-334, 1963.
- GAZOLA, V. A. F. G. et al. Comparative effects of diet supplementation with L-carnitine and DL-carnitine on ammonia toxicity and hepatic metabolism in rats. *Acta Pharmacol. Sin.* v. 22, p. 305-310, 2001.
- GIUDICE, P. L. et al. Autonomic neuropathy in streptozotocin diabetic rats: effect of acetyl-L-carnitine. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 56, n. 3, p. 173-180, 2002.
- GOBB, J. I. F.; SAMPAIO, L. M. M. Complementação e suplementação de nutrientes. In: DÂMASO, A. *Nutrição e exercício na prevenção de doenças*. Rio de Janeiro: Medsi, 2001. p. 363-406.
- GROSS, C. J.; HENDERSON, L. M. Absorption of D- and L-carnitine by the intestine and kidney tubule in the rat. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 772, p. 209-219, 1983.
- HAMILTON, J. et al. Studies of L-carnitine absorption in man. *Gastroenterology*, v. 85, p. 1180, 1983.
- HARPER, P.; ELWIN, C. E.; CEDERBLAD, G. Pharmacokinetics of intravenous and oral bolus doses of L-carnitine in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* v. 35, p. 555-562, 1988.
- HOTTA, N. et al. Effects of propionyl-L-carnitine and insulin on the electroretinogram, nerve conduction and nerve blood flow in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Eur. J. Physiol.* v. 431, p. 564-570, 1996.
- IDO, Y. et al. Neural dysfunction and metabolic imbalances in diabetic rats: Prevention by acetyl-L-carnitine. *Diabetes*, v. 43, p. 1469-1477, 1994.
- JOHN H.; FURLONG, N. D. Acetyl-L-Carnitine: metabolism and applications in clinical practice. *Alt. Med. Rev.* v. 1, n. 2, p. 85-93, 1996.
- KAPARTI, G.; CARPENTER, S.; ENGEL, A. G. The syndrome of systemic carnitine deficiency. Clinical, morphological, biochemical and pathophysiological features. *Neurology*, v. 25, p. 16-24, 1975.
- LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. *Princípios de bioquímica*. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 1995. p. 839.
- LEIBOVITZ, B.; MUELLER, J. Carnitine. *J. Optimal Nutr.* v. 2, p. 90-109, 1993.
- LEVOCARNIN, Monografia laboratório Sintofarma, (1997).
- LIONS, L. L.; CATIE. *L-acetylcarnitine and L-carnitine*. 2000. Disponível em: <<http://www.catie.ca/supple-e.nsf>>. Acesso em: 24 jan. 2003.
- MAEBASHI, M.; KAWAMURA, N.; SATO, M. Urinary excretion of carnitine in man. *J. Lab. Clin. Med.* v. 87, p. 760-766, 1976.
- NAKAMURA, J. et al. Polyol pathway hyperactivity is closely related to carnitine deficiency in the pathogenesis of diabetic neuropathy of streptozotocin-diabetic rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 287, n. 3, p. 897-902, 1998.
- NELSON, P. J. et al. Effect of ascorbic acid deficiency on the *in vivo* synthesis of carnitine. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 672, p. 123-127, 1981.
- ONOFRI, M. et al. L-acetylcarnitine as a new therapeutic approach for peripheral neuropathies with pain. *Int. J. Clin. Pharm. Res.* v. 15, n. 9-15, 1995.
- PAHL, M. V.; VAZIRI, N. D.; SEO, M. Intestinal absorption of carnitine in experimental azotemia. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* v. 70, p. 337-347, 1990.
- PAULSON, D.; SHUG, A. Tissue specific depletion of L-carnitine in the rat heart and skeletal muscle by D-carnitine. *Life Sci.* v. 28, p. 2931-2938, 1981.
- PAULSON, D.; SHUG, A. The beneficial effects of L-carnitine in diabetes mellitus. *Proc. Fed. Am. Soc. Exper. Biol.* v. 41, p. 1087, 1982.
- PEPINE, C. The therapeutic potential of carnitine in cardiovascular disorders. *Clin. Ther.* v. 13, p. 2-20, 1991.
- PIOVESAN, P. et al. Acetyl-L-carnitine restores choline acetyltransferase activity in the hippocampus of rats with partial unilateral fimbria-fornix transection. *Int. J. Devl. Neuroscience*, v. 13, p. 13-19, 1995.
- POP-BUSUI, R. et al. Dissection of metabolic, vascular and nerve conduction interrelationships in experimental diabetic neuropathy by cyclooxygenase inhibition and acetyl-L-carnitine administration. *Diabetes*, v. 51, n. 8, p. 2619-2628, 2002.
- RAI, G. et al. Double-blind, placebo controlled study of acetyl-L-carnitine in patients with Alzheimer's dementia. *Cur. Med. Res. Opin.* v. 11, n. 10, p. 638-647, 1990. (resumo).
- REBOUCHE, C.; MACK, D. Sodium gradient-stimulated transport of L-carnitine into renal brush border membrane vesicles: kinetics, specificity, and regulation by dietary carnitine. *Arch. Biochem. Biophys.* v. 235, p. 393-402, 1984.
- REBOUCHE, C. J. Recent advances in carnitine biosynthesis and transport. In: BORUM, P. *Clinical aspects of human carnitine deficiency*. New York: Pergamon Press, p. 1-15, 1986.
- REZNICK, A. et al. Antiradical effects in L-propionyl carnitine protection of the heart against ischemia-reperfusion injury: the possible role of iron chelation. *Arch. Biochem. Biophys.* v. 296, p. 394-401, 1992.
- SHAW, R. D. et al. Carnitine transport in rat small intestine. *Am. J. Physiol.* v. 245, p. 376-381, 1983.
- SILVA, M. P. Acetil-carnitina e carnitina. 2000. Disponível em: <<http://www.abraco.esoterica.pt/jan-fev00.doc>>. Acesso em: dia mês ano com autor.
- SIMA, A. A. F. et al. Diabetic neuropathy in the BB/W-RAT is prevented by acetyl-L-carnitine treatment. *Muscle nerve*, v. 1, 1994, (resumo).
- STANLEY, C. A. Carnitine disorders. *Adv. Pediatr.* v. 42, p. 209-242, 1995.
- STEVENS, M. J.; FELDMAN, E. L.; GREENE, D. A. The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects.

Diabetic Medicine, v. 12, p. 566-579, 1995.

STEVENS, M. J. et al. Acetyl-L-carnitine deficiency as a cause of altered nerve myo-inositol content, Na, K-ATPase activity, and motor conduction velocity in the streptozotocin-diabetic rat. *Metabolism*, v. 45, n. 7, p. 7865-7872, 1996.

STRYER, L. *Bioquímica*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
SUZUKI, M.; KANAYA, M.; MURAMATSU, S. Effects of carnitine administration, fasting, and exercise on urinary carnitine excretion in man. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* v. 22, p.169-174, 1976.

TAMAMOGULLARI, N. et al. Carnitine deficiency in diabetes mellitus complications. *Journal of Diabetes and Its Complications*, v. 13, p. 251-253, 1999.

VECCHIET L.; DILISA F.; PIERALISI G. Influence of L-carnitine administration on maximal physical exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* v. 61, p. 486-490, 1990.

VIRMANI, M. A. et al. L-carnitine uptake into primary rat cortical cultures: Interaction with GABA. *Mol. Brain Res.* v. 25, p.105-112, 1994.

WHITE, H. L.; SCATES, P. W. Acetyl-L-carnitine as a precursor of acetylcholine. *Neurochem. Res.* v. 15, p. 597-601, 1990.

WOLINSKY, I.; HICKSON, J. F. *Nutrição no exercício e no esporte*. 2. ed. São Paulo: Roca, 1996. p. 548.

Recebido para publicação em: 31/03/2004

Received for publication on: 31/03/2004

Aceito para publicação em: 29/02/2005

Accepted for publication on: 29/02/2005

