

Uso de carnitina em terapia nutricional

Use of carnitine in nutritional therapy

ABSTRACT

RODRIGUES, L.P.; PADOVAN, G.J.; MARCHINI, J.S. Use of carnitine in nutritional therapy. *Nutrition: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.* = *J. Brazilian Soc. Food Nutr.*, São Paulo, SP. v.25, p. 113-134, jun., 2003.

L-carnitine is an important nutritional supplement and an essential compound due to its role in cell energy production. This substance is involved in the transport of long chain fatty acid, from the cytosol to mitochondrial matrix, where β -oxidation takes place and also shuttles accumulated acyl groups out of the mitochondria. L-carnitine is ubiquitously distributed, with a small amount present in vegetables and a high amount in animal protein, mainly provided by meats. Dietetic carnitine corresponds to 75% of total carnitine, whereas the remaining is synthesized by the organism. Under certain conditions carnitine deficiency may occur, being identified insufficient plasma and tissue concentrations for the regular body functions, and/or by a lack of free carnitine in comparison with augmented metabolic demands. For healthy people, a diet poor in carnitine is balanced by the organism itself, by means of mechanisms that keep plasma levels close to the normal values. However, in particular clinic situations, which involve carnitine insufficiency or deficiency, this compound has been used as part of the treatment. The potential application of carnitine and its derivatives in heart diseases and in patients subjected to hemodialyses have been reported and the results are promising. Therefore, it is worth investigating the benefits of carnitine supplementation in specific clinical conditions, since the current data do not permit to indicate supplementation in such situations.

**Keywords: carnitine;
nutrition; renal dialysis;
heart diseases**

**LUCIANA PINTO
RODRIGUES¹; GILBERTO
JOÃO PADOVAN²; JÚLIO
SÉRGIO MARCHINI³**

^{2,3}Departamento
de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto, USP
¹Mestranda pós-
graduação em alimentos e
nutrição. FCF/UNESP
Araraquara.

**Endereço para
correspondência:**
Departamento de
Clínica Médica da
Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto
Av. Bandeirantes, 3600
Monte Alegre,
CEP 14049-900
Ribeirão Preto, SP
e-mail:
lprodrig@hotmail.com

RESUMEN

La L-carnitina es un importante suplemento nutricional por su papel en la producción de energía celular. Es responsable por el transporte de ácidos grasos de cadena larga desde el citosol para la matriz de las mitocondrias donde ocurre la β -oxidación y también del transporte para el citosol, de los radicales acilo acumulados en la mitocondria. Es encontrada en pequeñas cantidades en los alimentos vegetales y en altas concentraciones en alimentos animales, principalmente en las carnes. Del total, 75% se origina de la carnitina de la dieta, el resto es sintetizada por el organismo. En determinadas condiciones, puede existir una deficiencia de carnitina, caracterizada por concentraciones en el plasma y en los tejidos abajo de las necesarias para las funciones orgánicas normales, o también, por una falta de carnitina libre en situaciones en que las necesidades metabólicas se encuentran aumentadas. En individuos sanos, el organismo compensa una dieta pobre en carnitina por medio de mecanismos que mantienen los niveles plasmáticos próximos de los normales. Sin embargo, en situaciones clínicas específicas donde existe deficiencia o insuficiencia de carnitina, este compuesto ha sido utilizado como parte de la terapia. Las aplicaciones potenciales de la carnitina y sus derivados han sido relatadas para las enfermedades cardiacas y en pacientes sometidos a hemodiálisis donde los resultados alcanzados fueron muy promisorios. Es importante la investigación de los posibles beneficios del suplemento de carnitina en situaciones clínicas específicas.

Palabras clave: carnitina;
nutrición; diálisis renal;
cardiopatías

RESUMO

A L-carnitina é um importante suplemento nutricional e um composto essencial devido a seu papel na produção de energia celular. Está envolvida no transporte de ácidos graxos de cadeia longa, do citosol para a matriz mitocondrial, onde a β -oxidação ocorre e também no transporte, para o citosol, de grupos acil acumulados na mitocôndria. Apresenta uma distribuição ubíqua, com pequenas quantidades em alimentos vegetais e um alto conteúdo em alimentos animais, principalmente carnes. A carnitina presente na dieta responde por cerca de 75% do total de carnitina, sendo o restante sintetizado pelo organismo. Em determinadas condições, pode existir uma deficiência de carnitina, caracterizada por concentrações plasmática e tecidual abaixo daquelas necessárias para as funções normais do organismo, e/ou uma insuficiência de carnitina, indicada por uma deficiência relativa de carnitina livre, comparada com necessidades metabólicas aumentadas. Em indivíduos saudáveis, uma dieta pobre em carnitina é compensada pelo organismo, por meio de mecanismos que mantêm a concentração plasmática próxima ao normal. No entanto, em situações clínicas específicas, que envolvem deficiência ou insuficiência de carnitina, esse composto tem sido utilizado como parte do processo terapêutico. As aplicações potenciais da carnitina e seus derivados já foram relatadas para a doença cardíaca e em pacientes submetidos à hemodiálise, sendo promissores os resultados alcançados. Dessa forma, é de grande relevância investigar os possíveis benefícios da suplementação de carnitina em situações clínicas específicas, uma vez que os dados atuais não permitem indicar a suplementação em tais situações.

Palavras-chave: carnitina;
nutrição; diálise renal;
cardiopatias

INTRODUÇÃO

A carnitina foi descoberta, em 1905, por GULEWITCH e KRIMBERG e sua estrutura química determinada duas décadas mais tarde por TOMITA e SENDJU (1927). No início dos anos 50, CARTER et al. (1952) demonstraram que a carnitina era um nutriente essencial para o crescimento das larvas do verme *Tenebrio molitor*, sendo portanto denominada vitamina Bt (T de *Tenebrio*) e que larvas com deficiência de carnitina morriam com depósitos excessivos de triacilglicerol, mesmo quando desnutridas, pois não eram capazes de metabolizar seus estoques de gordura. Subseqüentemente, FRIEDMAN e FRAENKEL (1955) descobriram que a carnitina era acetilada reversivelmente pela acetil-coenzima A (acetil CoA) e FRITZ (1963) mostrou que a carnitina estimulava a oxidação de ácidos graxos em homogeneizados de fígado. Esses estudos levaram à descoberta de que a carnitina carrega ácidos graxos ativados através da membrana mitocondrial.

A L-carnitina é um importante suplemento nutricional, devido a seu papel na produção de energia celular, porém não é considerada um nutriente essencial em homens adultos saudáveis. No entanto, pacientes com falência hepática ou renal, vegetarianos, recém-nascidos e mulheres grávidas e lactantes podem apresentar risco de deficiência de carnitina (TAYLOR, 2001). Nos últimos anos, inúmeros estudos mostraram o importante papel da carnitina em diversas áreas da medicina, como na nefrologia (GUARNIERI et al., 2001; VESELÁ et al., 2001), na medicina esportiva (BRASS, 2000), na cardiologia (ILICETO et al., 1995), entre outras. Tendo em vista o papel da carnitina associado a determinadas condições clínicas, este trabalho tem por objetivo descrever o uso da carnitina em medicina esportiva e em pacientes portadores de insuficiência renal e de cardiopatias.

OCORRÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO DE CARNITINA

A carnitina está presente, muito provavelmente, em todas espécies animais, em muitos microrganismos e em muitas plantas, assim como a carnitina palmitoiltransferase, que apresenta uma distribuição similar, quase ubíqua. A ocorrência geral da carnitina e de suas aciltransferases evidencia seu desenvolvimento em um estágio filogenético inicial, provavelmente durante um tempo intimamente associado ao desenvolvimento da mitocôndria (GULEWITCH e KRIMBERG, 1905 apud BREMER, 1983).

A concentração de carnitina apresenta uma ampla faixa de variação em diferentes espécies e tecidos. As maiores concentrações encontradas, de até 60mM, estão na musculatura de artrópodes marinhos como siris e caranguejos e no fluido epididimário de ratos. Nos mamíferos, a carnitina tecidual varia usualmente entre 0,1 e uns poucos milimoles/litro, com maiores concentrações no coração e no músculo esquelético, sendo de aproximadamente 1mM no músculo esquelético do rato, 3mM no músculo humano e de até 15mM no músculo de ruminantes. No homem, os músculos têm o maior estoque de carnitina contendo aproximadamente 98% da carnitina total (20g). Em plantas a concentração de carnitina é somente de poucos micromoles/litro (GULEWITCH e KRIMBERG, 1905 apud BREMER, 1983).

BIOSSÍNTESE

A carnitina é uma amina quaternária (ácido β -hidroxi - δ -trimetilaminobutírico), sintetizada no organismo humano a partir de dois aminoácidos essenciais, a lisina e a metionina (Figura 1). Sua biossíntese requer ascorbato, niacina, piridoxina e também ferro como co-fatores (BROQUIST e BORUM, 1982). Os primeiros indícios do mecanismo de biossíntese da carnitina foram obtidos em 1961, a partir da demonstração de que os grupos metil da carnitina eram provenientes da metionina e que a δ -butirotetaína era convertida a carnitina (LINDSTEDT e LINDSTEDT, 1961; BREMER, 1962). Esses resultados, no entanto, ainda não esclareciam a origem da cadeia de quatro carbonos da carnitina, estabelecida dez anos mais tarde, quando diversos investigadores mostraram que lisina marcada era convertida a carnitina no microrganismo *Neurospora crassa* (HORNE et al., 1971; HORNE e BROQUIST, 1973) e em ratos, tendo a 6-N-trimetilisina como um intermediário (TANPHAICHITR e BROQUIST, 1973). No *N. crassa* a lisina livre é metilada, tendo a S-adenosilmetionina como metil doador (REBOUCHE e BROQUIST, 1976; BORUM e BROQUIST, 1977). Em mamíferos, a 6-N-trimetilisina é formada pela metilação de resíduos de lisina em proteínas, como a miosina, a actina e as histonas (PAIK e KIM, 1975). No próximo passo a trimetilisina é hidroxilada a 3-hidroxi-6-N-trimetilisina (HOPPEL et al., 1980; NOVAK et al., 1980; SACHAN e HOPPEL, 1980) e a hidroxitrimetilisina é clivada a butirotetaína aldeído e glicina (HOCHALTER e HENDERSON, 1976). A butirotetaína aldeído é então oxidada a butirotetaína que é finalmente hidroxilada a carnitina (LINDSTEDT e LINDSTEDT, 1965; LINDSTEDT e LINDSTEDT, 1970). Muitos tecidos animais, incluindo cérebro e músculo esquelético, contêm as enzimas necessárias para converter a trimetilisina a butirotetaína (COX e HOPPEL, 1974; REBOUCHE e ENGEL, 1980). Contudo, a enzima butirotetaína hidroxilase, também chamada δ -butirotetaína-2-oxoglutarato oxigenase, responsável pela conversão de butirotetaína a carnitina, está presente somente em poucos tecidos. Em todas espécies ela é encontrada no fígado. Em ratos é ainda encontrada nos testículos (COX e HOPPEL, 1974) e em hamsters, coelhos, macacos rhesus e gatos nos rins (ENGLARD e CARNICERO, 1978). Em humanos, a enzima está presente no fígado, rim e cérebro (ENGLARD, 1979; REBOUCHE e ENGEL, 1980). No fígado, a conversão de trimetilisina a butirotetaína, aparentemente, ocorre em qualquer tipo celular deste órgão, enquanto a hidroxilação da butirotetaína para conversão em carnitina ocorre somente nos hepatócitos (ENGLARD, 1979; REBOUCHE e ENGEL, 1980).

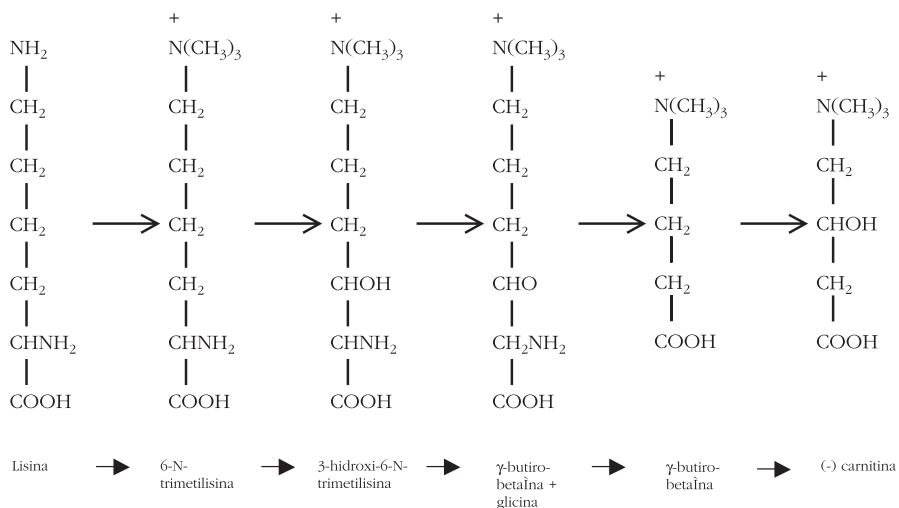


Figura 1 Biossíntese de carnitina

TRANSPORTE DE CARNITINA

Existem diversos estudos, *in vivo*, a respeito do transporte de carnitina em diferentes tecidos (YUE e FRITZ, 1962; BROOKS e McINTOSH, 1975; CEDERBLAD e LINDSTEDT, 1976). Muitos tecidos apresentam uma concentração de carnitina maior que a do plasma, sugerindo que uma captação ativa de carnitina provavelmente deva ocorrer. BROOKS e McINTOSH (1975) mostraram que o tempo de renovação (taxa de "turnover") de carnitina no rim, fígado, coração, músculo esquelético e cérebro é de 0,4h, 1,3h, 21h, 105h e 220 horas, respectivamente. A distribuição e captação de carnitina nos tecidos são em parte controladas por hormônios, particularmente no fígado. Em ratos, a implantação de um tumor produzindo grandes quantidades de prolactina, hormônio do crescimento (somatotropina) e hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) aumentou a concentração de carnitina hepática em aproximadamente 10 vezes e, ao mesmo tempo, diminuiu a carnitina cardíaca (PARVIN et al., 1981). O glucagon aumenta a carnitina hepática em ratos e também estimula a captura de carnitina em hepatócitos isolados. Em humanos, o glucagon reduz a carnitina plasmática, presumivelmente porque a captura hepática é estimulada (GULEWITCH e KRIMBERG, 1905 apud BREMER, 1983). Hormônios sexuais também podem influenciar a distribuição de carnitina. Ratas têm um significativo aumento na taxa de concentração de carnitina hepática/plasmática em relação aos ratos (BORUM, 1978). MARQUIS e FRITZ (1965) foram os primeiros a observar concentrações extremamente altas de carnitina na cauda e no fluido do epidídimo e a determinar que esta concentração depende da ação de hormônios andrógenos. No epidídimo, os andrógenos induzem o sistema de transporte de carnitina a concentrá-la no lúmen deste órgão (BÖHMER e HANSSON, 1975). Em ratos esta concentração pode alcançar até 60mM, sendo 2000 vezes maior que a concentração do sangue (GULEWITCH e KRIMBERG, 1905 apud BREMER, 1983).

Em relação à captura de carnitina grandes diferenças são observadas nos diversos tecidos. No fígado, células isoladas acumulam tanto butirot-betaína quanto carnitina

(CHRISTIANSEN e BREMER, 1976). A taxa máxima de captura de carnitina encontrada foi de 2,4nmol/mg de proteína por minuto, quase duas vezes a de butirobetaina (GULEWITCH e KRIMBERG, 1905 apud BREMER, 1983). No músculo, a captura da carnitina foi estudada em células cardíacas em cultura de tecido (MÖLSTAD, 1980), em miócitos cardíacos (BAHL et al., 1981) e em músculo esquelético isolado (REBOUCHE, 1977). A taxa máxima de captura de carnitina no músculo é 1/1000 da taxa máxima do fígado e o tempo de renovação é 100 a 200 vezes mais longo para a carnitina muscular que para carnitina hepática, *in vivo* (GULEWITCH e KRIMBERG, 1905 apud BREMER, 1983). Estes dados sugerem que as prioridades do sistema de captura ativo de carnitina no músculo sejam diferentes daquelas do sistema hepático. Já em relação ao cérebro, embora a captura de carnitina seja extremamente lenta *in vivo* (BROOKS e McINTOSH, 1975), uma captura relativamente rápida pode ser observada em cortes deste tecido (HUTH et al., 1981). A discrepância entre as taxas de captura de carnitina *in vivo* e *in vitro* sugere que a barreira hematoencefálica limite o acesso da carnitina ao cérebro. A natureza do transporte através desta barreira é ainda desconhecida (GULEWITCH e KRIMBERG, 1905 apud BREMER, 1983). A captura de carnitina também foi estudada em fibroblastos de pulmão de feto e em células musculares lisas da aorta. A taxa de captura encontrada foi de 6 a 8µM, a mesma taxa encontrada em células cardíacas em cultura (CARNICERO et al., 1982).

METABOLISMO

A concentração de carnitina total no plasma humano varia entre 41,3 a 64,3µM, sendo que a carnitina livre representa 70 a 85% do total (CARLIN et al., 1986). Da fração esterificada, aproximadamente 40 a 50% está na forma acetilada. O estoque total de carnitina em um homem adulto de tamanho médio (30Kg de massa muscular) pode ser estimado em aproximadamente 20-25g. A excreção urinária diária de carnitina é de 100-300µM ou 15-50mg (GULEWITCH e KRIMBERG, 1905 apud BREMER, 1983). Pela facilidade de obtenção de plasma e urina, estes são freqüentemente usados para estudos indiretos do "status" de carnitina e da taxa de excreção de carnitina, respectivamente.

A concentração de carnitina no plasma de ratos e do homem é dependente da idade e do sexo. Em humanos, a concentração plasmática aumenta durante o primeiro ano de vida, de aproximadamente 15 para 40µM, e permanece inalterada em ambos os sexos até a puberdade (GIANNACOPOULOU et al., 1998). Da puberdade à idade adulta, a concentração plasmática nos homens (50µM) aumenta e se estabiliza em uma concentração significativamente maior que o das mulheres (40µM) (CEDERBLAD, 1976; SCHMIDT-SOMMERFELD et al., 1988; TAKIYAMA e MATSUMOTO, 1998). Isso sugere um papel dos hormônios sexuais na regulação da concentração de carnitina plasmática (CEDERBLAD, 1976; SCHMIDT-SOMMERFELD et al., 1988). Em ratos adultos, essa diferença é mais pronunciada, sendo a concentração de carnitina no macho (50µM) duas vezes e meia maior que a das fêmeas (20µM) (VAZ e WANDERS, 2002).

A concentração tecidual de carnitina é de no mínimo o dobro da concentração plasmática (CERRETELLI e MARCONI, 1990), sendo resultado de diversos processos metabólicos como absorção e síntese de carnitina, transporte de carnitina dentro e fora do tecido e a excreção de carnitina.

Cerca de 55 a 85% da carnitina dietética é absorvida pelo intestino delgado (TAYLOR, 2001), por um processo ativo sódio-dependente ou por difusão passiva (CERRETELLI e MARCONI, 1990; REBOUCHE e SEIM, 1998). HAMILTON et al. (1986) encontraram evidências, em humanos, dos dois tipos de transporte de carnitina no duodeno e no íleo, mas não no cólon (REBOUCHE e SEIM, 1998).

Assim como a butirbetaína, a carnitina é reabsorvida eficientemente pelo rim. Contudo, a excreção urinária de carnitina é largamente dependente da dieta, e o rim adapta-se ao seu alto consumo reduzindo a eficiência de reabsorção de carnitina (REBOUCHE et al., 1986, 1993).

Em indivíduos normais, a perda de carnitina é quase exclusivamente por excreção renal, sendo em homens adultos sedentários entre 15 e 50mg/dia (CERRETELLI e MARCONI, 1990). Assim como a concentração plasmática, a excreção de carnitina também parece ser dependente do sexo e da idade. MAEBASHI et al. (1976) encontraram médias de 59mg/dia para homens e 44mg/dia para mulheres, respectivamente enquanto CEDERBLAD e LINDSTEDT (1971) encontraram valores correspondentes de 29mg/dia e 14mg/dia. As diferenças dos valores absolutos encontrados pelos autores se devem a diferentes metodologias utilizadas. Em meninos de 4 a 12 anos, a média de excreção de carnitina é de 16mg/dia e pessoas idosas apresentam uma redução na excreção de carnitina (CERRETELLI e MARCONI, 1990).

FUNÇÕES

A carnitina é um metabólito essencial, com importantes papéis no metabolismo intermediário. Ela está envolvida no transporte de ácidos graxos de cadeia longa, do citosol para a matriz mitocondrial, onde a β -oxidação ocorre (RAMSAY et al., 2001). Ácidos graxos de cadeia longa, tal como ésteres da coenzima A, são transesterificados para L-carnitina, na reação catalisada pela enzima carnitina palmitoiltransferase I, presente na membrana mitocondrial externa. Ésteres de acilcarnitina de cadeia longa entram na mitocôndria via um carreador específico, a carnitina-acilcarnitina translocase. Na membrana mitocondrial interna, o ácido graxo de cadeia longa é transesterificado para a coenzima A intramitocondrial, catalisado pela carnitina palmitoiltransferase II, (Figura 2). Esta função da carnitina é obrigatória: ácidos graxos de cadeia longa não podem entrar na mitocôndria, independente da translocação, como ésteres de carnitina (REBOUCHE e PAULSON, 1986). A L-carnitina também facilita a remoção de ácidos graxos de cadeia média e curta da mitocôndria, que se acumulam como resultado do metabolismo normal e anormal. Ácidos graxos de cadeia curta e média, como ésteres de acil-CoA provenientes da β -oxidação e de outros processos mitocondriais, são transesterificados para carnitina pela ação da carnitina acetiltransferase. Os ésteres de acilcarnitina subseqüentemente são transportados para fora da mitocôndria pela carnitina-acilcarnitina translocase. Esta via fornece um meio para regenerar a coenzima A intramitocondrial livre em condições onde ésteres de acil-CoA de cadeia curta são produzidos mais rapidamente que utilizados (REBOUCHE, 1992).

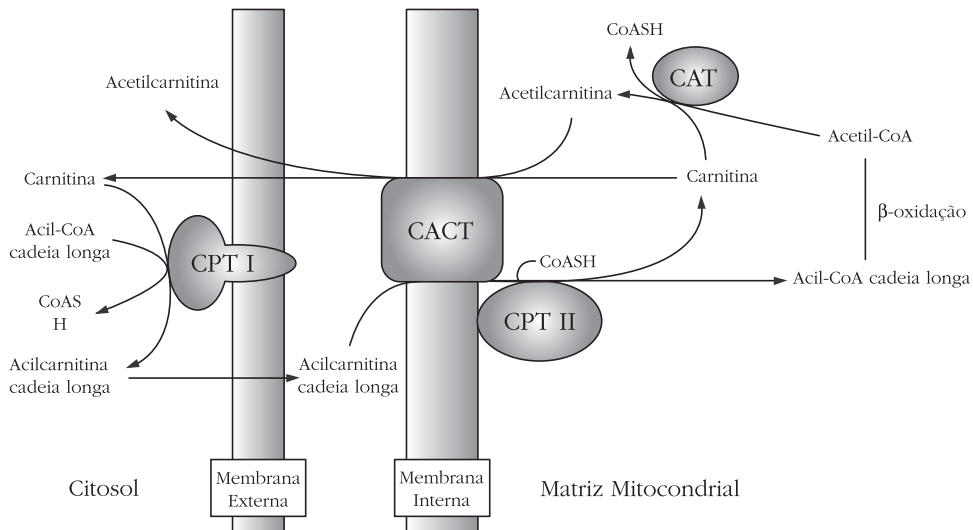


Figura 2 Oxidação de um ácido graxo de cadeia longa

DEFICIÊNCIA E INSUFICIÊNCIA

A deficiência de carnitina é caracterizada por concentrações plasmática e tecidual abaixo daquelas necessárias para as funções normais do organismo. Já a insuficiência de carnitina indica condições nas quais existe uma deficiência relativa de carnitina livre, comparada com necessidades metabólicas aumentadas (GUARNIERI et al., 2001).

As possíveis conseqüências da deficiência/insuficiência de carnitina (GUARNIERI et al., 2001) são:

1. Efeitos tóxicos do acúmulo de ácidos graxos livres nas células;
2. Alterações do metabolismo mitocondrial secundário frente ao acúmulo de acetil-CoA, inibindo enzimas chave tais como acetil-CoA carboxilase, adenina nucleotídeo translocase, citrato sintase, piruvato desidrogenase, piruvato carboxilase, N-acetil glutamato sintetase;
3. Liberação diminuída do excesso de ácidos orgânicos em algumas insuficiências secundárias de carnitina, incluindo hemodiálise.

As deficiências primárias de carnitina incluem desordens genéticas de transporte de carnitina dentro das células ou de reabsorção tubular. Outros erros metabólicos, determinados geneticamente, envolvendo síntese excessiva de ácidos orgânicos de cadeia curta podem levar a deficiências secundárias de carnitina. Algumas condições clínicas adquiridas de deficiência/insuficiência de carnitina podem envolver a biossíntese diminuída (cirrose hepática, doença renal crônica, prematuridade extrema), um consumo diminuído (nutrição parenteral prolongada, desnutrição, dietas vegetarianas), necessidades aumentadas

(gestação, puerpério, trauma severo, infecções, queimaduras) ou perdas aumentadas (síndrome de Fanconi, acidose renal tubular, hemodiálise). Condições iatrogênicas de deficiência/insuficiência incluem hemodiálise e administração de fármacos como o ácido valpróico, derivados do ácido piválico e a zidovidina (GUARNIERI et al., 2001).

APLICAÇÕES CLÍNICAS

Carnitina e doença renal

A hemodiálise melhorou, dramaticamente, a expectativa de vida de pacientes com doença renal em estágio final (DREF). Contudo, apesar dos avanços na tecnologia da diálise e nos tratamentos adjuntos, pacientes com DREF continuam a experimentar alta morbidade, uma qualidade diminuída de vida (EVANS et al., 1985; KIMMEL et al., 1995; SLOAN et al., 1998) e habilidade reduzida para executar atividades físicas. Nestes pacientes, testes objetivos de exercício físico têm confirmado uma capacidade diminuída para realizar o trabalho físico, parcialmente corrigido pela terapia com eritropoetina (ROBERTSON et al., 1990).

A doença renal está associada com anormalidades metabólicas, entre elas alterações na homeostase da glicose e de lipídios (BRASS et al., 2001). O metabolismo da carnitina também está alterado na DREF (GUARNIERI et al., 1987; WANNER et al., 1987). A distribuição do “pool” de carnitina entre carnitina e acilcarnitina fornece um marcador sensível do estado metabólico (BRASS e HOPPEL, 1980). A doença renal em estágio final é caracterizada por uma dramática redistribuição do “pool” de carnitina plasmática para acilcarnitina (WANNER et al., 1987; GOLPER et al., 1990).

Em pacientes cronicamente urêmicos, recebendo tratamento conservador, a concentração plasmática de acilcarnitinas aumenta proporcionalmente à diminuição da taxa de filtração glomerular; com isso, a relativa proporção de acilcarnitinas para carnitina livre também se eleva (GUARNIERI et al., 2001). Acil carnitinas plasmáticas aumentam mais em condições de jejum, devido a uma síntese prejudicada de cetonas corporais observada nestes pacientes (GUARNIERI et al., 2001).

Em pacientes submetidos à diálise peritoneal (CAPD), a concentração plasmática de carnitina total parece ser próxima da normal ou diminuída, com um perfil da fração de carnitina anormal. De fato, comparando com controles normais, a concentração de acil carnitina está aumentada, enquanto a concentração de carnitina livre está diminuída (GUARNIERI et al., 2001). Este modelo anormal indica que o CAPD está freqüentemente associado com insuficiência de carnitina (GUARNIERI et al., 2001).

Pacientes em hemodiálise apresentam diminuição na concentração de carnitina plasmática e tecidual devido à sua síntese diminuída no rim e uma grande perda através da membrana durante sessões de diálise (BATTISTELLA et al., 1978; BÖHMER et al., 1978). Durante cada sessão de diálise as concentrações séricas de todas as frações de

carnitina rapidamente diminuem, causando liberação compensatória de carnitina de estoques musculares (GUARNIERI et al., 1987). Tais mudanças rápidas do conteúdo de carnitina em diferentes compartimentos podem afetar de maneira adversa o metabolismo, especialmente do músculo esquelético (GUARNIERI et al., 2001). A razão entre carnitina livre e acilada diminui em pacientes em hemodiálise devido a uma diminuição na eliminação de acilcarnitina, piorando assim a detoxificação dos ácidos (VESELÁ et al., 2001).

Em adição à remoção de carnitina, causas potenciais de depleção de carnitina na hemodiálise podem incluir: consumo reduzido de precursores de carnitina ou da própria carnitina; má absorção intestinal, capacidade diminuída de síntese no rim, transporte alterado, atividade reduzida das enzimas do sistema da carnitina e aumento das necessidades (GUARNIERI et al., 2001).

Os mecanismos que podem ser considerados na diminuição da razão de carnitina livre/acil carnitina são os seguintes (GUARNIERI et al., 2001):

1. oxidação diminuída de acetil-CoA;
2. remoção preferencial de carnitina livre durante sessões de diálise;
3. acilação secundária de carnitina, aumentada para elevar a disponibilidade de ácidos graxos devido à heparina ou à administração anterior de acetato.

Uma condição de depleção de carnitina, associada com uma diminuída razão carnitina livre/acil carnitina, pode causar diversos distúrbios metabólicos celulares, incluindo oxidação diminuída mitocondrial de ácidos graxos e produção de energia, acúmulo de porções acil tóxicas e inibição de enzimas chave de vias metabólicas (GUARNIERI et al., 2001). Essas anormalidades podem levar a diversas alterações clínicas, freqüentemente observadas em pacientes submetidos à hemodiálise: fraqueza muscular e miopatia, perda de proteína corpórea e caquexia, resistência à insulina e intolerância à glicose, anormalidades de lipídios plasmáticos, anemia refratária ao tratamento com eritropoetina, cardiomiopatia e sintomas intradialíticos como câibra muscular, hipotensão e arritmias cardíacas (GUARNIERI et al., 2001).

Evidências indicam que a administração de carnitina pós-diálise é capaz de repor a carnitina removida, equilibrando rapidamente o “pool” plasmático e mais lentamente o “pool” de carnitina no músculo esquelético, corrigindo, assim, a deficiência de carnitina por aumentar tanto a carnitina livre quanto as acilcarnitinas (EVANS et al., 2000).

A suplementação de carnitina tem sido proposta como sendo benéfica em pacientes em hemodiálise, baseada nas mudanças observadas na homeostase de carnitina (BRASS et al., 2001). Destina-se uma atenção particular ao efeito da carnitina na função do músculo esquelético devido ao importante papel da carnitina endógena no metabolismo muscular. Estudos mostraram que a suplementação de carnitina pode melhorar o desempenho no exercício (AHMAD et al., 1990), aumentar a massa muscular (AHMAD et al., 1990; SPAGNOLI et al., 1990) e diminuir a percepção de fadiga no paciente

(SPAGNOLI et al., 1990). LABONIA (1995) relatou que a suplementação de L-carnitina em pacientes hemodialíticos, com anemia tratada com eritropoetina recombinante humana, pode reduzir a quantidade de eritropoetina necessária para manter a concentração de hematócrito acima de 30%, uma observação confirmada também por outros investigadores (BORAN et al., 1996). Foi observada uma redução de 38% no consumo de eritropoetina no grupo de pacientes tratados com eritropoetina, que receberam L-carnitina intravenosa três vezes por semana, comparado com os pacientes que receberam somente a eritropoetina (LABONIA, 1995). Segundo VESELÁ et al. (2001), a observação mais freqüente em pacientes em hemodiálise recebendo carnitina é a melhoria da contagem de células vermelhas do sangue. Esses autores observaram ainda um aumento significativo nas concentrações de albumina plasmática e proteína total que pode ser explicado por um metabolismo energético mais eficiente e uma melhoria no estado nutricional dos pacientes. Ao mesmo tempo, a concentração plasmática de fosfato inorgânico mostrou uma tendência ao decréscimo. Isto é muito importante em pacientes em hemodiálise, nos quais a concentração aumentada de fosfato inorgânico representa um sério problema (VESELÁ et al., 2001).

Segundo MANTOVANI e BELISARI (1999), a terapia com carnitina pode reduzir não somente a morbidade dos pacientes, mas também o custo do cuidado com o paciente em diálise, possivelmente devido à redução das necessidades de eritropoetina.

De acordo com GUARNIERI et al. (2001), grupos de trabalho da National Kidney Foundation (US) e da European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association desenvolveram guias de prática clínica para o tratamento de pacientes em DREF. Com respeito à suplementação de carnitina na hemodiálise, os grupos concluíram que existem dados insuficientes para suportar o uso rotineiro da carnitina em pacientes não selecionados. Além disso, níveis de carnitina séricos não podem, necessariamente, ser usados para identificar a depleção de carnitina, porque eles não são prontamente disponíveis e não são suficientemente representativos do conteúdo de carnitina tecidual. Por isso, eles recomendam um teste com suplementação de carnitina para pacientes em diálise que não respondem adequadamente à terapia padrão. Esses pacientes apresentam grave e persistente câibra muscular ou hipotensão durante a diálise, falta de energia intensa, fraqueza do músculo esquelético ou miopatia, cardiomiopatia ou necessidade de altas doses de eritropoetina. Ainda segundo estas associações, pacientes com hormônio paratireóideo elevado ou concentrações proteína C reativa bem como aqueles com toxicidade ao alumínio ou megaloblastose, não podem ser tratados com carnitina. Uma dose de 20mg/Kg de peso corporal de carnitina poderia ser administrada intravenosamente após cada sessão de diálise. Contudo, carnitina oral ou intravenosa em doses menores que 20mg/Kg ou a adição de carnitina no banho de diálise também pode ser efetiva em graus variados. Assim, somente para pacientes selecionados, isto é, aqueles que não respondem bem à terapia padrão, o US Food and Drug Administration (FDA) aprovou recentemente a utilização da carnitina como suplemento (GUARNIERI et al., 2001).

Carnitina e exercício

Os diversos efeitos fisiológicos da L-carnitina influenciaram pesquisadores a investigar seu efeito ergogênico nos esportes. Iniciado nos anos 80, o interesse na suplementação com L-carnitina para atletas tem aumentado. Numerosos estudos têm tentado provar os efeitos da suplementação com L-carnitina na capacidade de desempenho atlético. Porém os resultados não são consistentes (NEUMANN, 1996).

Quando se investiga novos agentes ergogênicos no esporte, sempre existem incertezas. O maior problema é que o desempenho de um atleta somente pode ser realmente aumentado por treinamento atlético e não por suplementação de agentes individuais. Conseqüentemente, é essencial considerar o treinamento básico e o nível de desempenho de cada atleta para decidir quando a suplementação de um agente ergogênico é útil ou não. As substâncias que são conhecidas por seu efeito definido no desempenho atlético são classificadas como substâncias narcóticas (doping) e acarretam sanções quando detectadas. A L-carnitina não cumpre os pressupostos de uma substância narcótica, visto que ela é produzida pelo próprio corpo e é obtida por meio de uma dieta normal. Porém, até agora não existe uma prova definitiva para um aumento no desempenho atlético após a administração de L-carnitina e, como já foi dito, o nível de desempenho em um esporte de elite depende primariamente do volume de treino (NEUMANN, 1996).

Diversas razões podem causar uma deficiência relativa de L-carnitina em atletas de elite, entre elas um metabolismo energético aumentado combinado com uma alimentação não balanceada e ainda um fornecimento deficiente de proteínas, vitamina B₆, vitamina C e ferro (NEUMANN, 1996).

A síntese de L-carnitina endógena é diminuída em atletas de elite quando a vitamina B₆, a vitamina C e o ferro são insuficientemente supridos durante um longo período de tempo. Estudos nutricionais mostram que aproximadamente 20% dos atletas de resistência têm um suprimento deficiente de vitamina B₆ (ROKITZKI et al., 1994). A hemólise secundária ao exercício físico intenso, provavelmente ocasionada por atrito mecânico, causa deficiência de ferro em 5 a 10% dos corredores de longa distância, e suas concentrações de ferritina são menores que 20mg/L. Estudos em animais mostraram uma biossíntese de L-carnitina dificultada pela deficiência de ferro (BARTHLOMEY e SHERMAN, 1985). A deficiência de ferro em atletas de resistência acontece ainda devido a um fornecimento de ferro deficiente e uma perda adicional de ferro no suor, contendo 140 a 725µg de ferro por litro (NEUMANN, 1996). Numerosos atletas de elite optam pela alimentação vegetariana e freqüentemente apresentam deficiência de ferro associada a uma baixa captura de L-carnitina exógena e a um suprimento deficiente em lisina (NEUMANN, 1996).

O estado metabólico durante o exercício pode ser classificado como de baixa intensidade, quando abaixo do limiar individual de lactato, ou de alta intensidade, quando acima deste limiar (WASSERMAN e WHIPP, 1975). Em cargas de trabalho baixas, o quociente respiratório permanece baixo, o lactato não se acumula, e o

exercício pode ser sustentado. Em contraste, em altas cargas de trabalho, o quociente respiratório pode ser $\geq 1,00$, o lactato se acumula no músculo e no sangue, e os indivíduos tornam-se rapidamente fatigados (BRASS, 2000). Este paradigma, baixa *versus* alta intensidade, permite avaliar o metabolismo da carnitina durante o exercício. Em repouso, o “pool” de carnitina no músculo esquelético é distribuído da seguinte forma: 80 a 90% como carnitina livre, 10 a 20% como acilcarnitina de cadeia curta, e menos que 5% como acilcarnitina de cadeia longa (HIATT et al., 1989). A prática de atividade física por 60 minutos à baixa intensidade não afeta o “pool” de carnitina do músculo esquelético. Contudo, após somente 10 minutos de exercício de alta intensidade, o “pool” de carnitina muscular é redistribuído para aproximadamente 40% de carnitina livre e 60% de acilcarnitina de cadeia curta (HIATT et al., 1989; SAHLIN, 1990). Esta redistribuição é acentuada com 20 minutos de exercício adicional e não é inteiramente normalizada após um período de recuperação de uma hora (HIATT et al., 1989). Em contraste às modificações no “pool” de carnitina muscular, poucas mudanças são vistas no “pool” de carnitina plasmático ou urinário (BRASS, 2000). A relação entre o pool de carnitina muscular e as vias bioenergéticas tem levado a especulações a respeito de possíveis benefícios de concentrações suprafisiológicas de carnitina em indivíduos saudáveis. Vários mecanismos específicos foram postulados para um possível efeito benéfico da carnitina no desempenho atlético (BRASS, 2000):

- Aumento da oxidação muscular de ácidos graxos;
- Diminuição das taxas de depleção do glicogênio muscular;
- Reposição da carnitina muscular redistribuída em acilcarnitina;
- Aumento da resistência à fadiga muscular;
- Reposição da carnitina perdida durante o exercício.

O papel obrigatório da carnitina na oxidação de ácidos graxos na mitocôndria sugere que a suplementação de carnitina pode aumentar a oxidação de ácidos graxos, fornecendo mais ATP disponível para o mecanismo de contração muscular (GOROSTIAGA et al., 1989). Se a administração de carnitina aumenta a oxidação muscular de ácidos graxos, isso deve também atrasar o desenvolvimento da fadiga (MARCONI et al., 1985). Contudo, não existem evidências disponíveis para mostrar se o conteúdo de carnitina muscular é razão limitante para a oxidação de ácidos graxos. Dados experimentais existentes não suportam que a suplementação de carnitina aumente a oxidação de gordura ou conserve o glicogênio muscular durante o exercício no homem saudável (BRASS e HIATT, 1998). Além disso, não está claro se uma mudança significativa no conteúdo de carnitina muscular seria resultante da suplementação de carnitina (NEUMANN, 1996; BRASS, 2000). Estudos mais recentes, como o de WACHTER et al. (2002), mostraram que o tratamento de indivíduos adultos saudáveis com

L-carnitina oral por longo tempo não está associado a um aumento significativo do conteúdo de carnitina muscular, proliferação mitocondrial ou desempenho físico. Segundo estes autores, possíveis efeitos benéficos do tratamento com L-carnitina no desempenho físico de adultos saudáveis não podem ser explicados por aumento dos estoques musculares de L-carnitina.

Carnitina e doenças cardíacas

A carnitina desempenha um papel essencial para a produção de energia no miocárdio. Ela é responsável pelo transporte de ácidos graxos de cadeia longa, principal fator de produção de energia metabólica do coração, para o interior da mitocôndria, onde sofre β -oxidação (MATSUMOTO et al., 2000). Os níveis de carnitina no miocárdio excedem em muito as concentrações plasmáticas e a captura de carnitina ocorre por meio de um transportador sódio-dependente (TAMAI et al., 1998). Porém, várias situações patológicas depletam o “pool” de carnitina do músculo (SAKURAUCHI et al., 1998).

O coração é um dos órgãos mais prejudicados pela deficiência de carnitina. A depleção de carnitina agrava a isquemia do miocárdio, presumivelmente por acelerar a acumulação de acil derivados graxos (SHUG et al., 1978).

Estudos, tanto em humanos como em animais, têm mostrado que concentrações diminuídas de carnitina no miocárdio estão associadas com falência cardíaca (REGITZ et al., 1990; PAULSON, 1998). KUDOH et al. (1983) sugeriram que a deficiência de carnitina está envolvida na patogênese de cardiomegalia. Existem evidências que a suplementação de L-carnitina parece apresentar efeitos benéficos para pacientes com angina (FUGH-BERMAN, 2000; IYER et al., 2000), falência cardíaca congestiva (RETTTER, 1999; FUGH-BERMAN, 2000), arritmia (RETTTER, 1999), doença vascular periférica (RETTTER, 1999) e isquemia aguda (RETTTER, 1999). VESCOVO et al. (2002) sugerem ainda que a L-carnitina pode prevenir a apoptose de células musculares esqueléticas e tem um papel no tratamento da falência cardíaca congestiva associada a miopatia.

O infarto agudo do miocárdio frequentemente ocasiona uma disfunção regional do ventrículo esquerdo, com conseqüente dilatação progressiva do mesmo. Esta dilatação ocorre por uma possível expansão da zona infartada, mas também por um mecanismo de adaptação do miocárdio não infartado. Quanto maior a dilatação ventricular, pior o prognóstico. Num amplo estudo, denominado CEDIM, foi observada uma importante atenuação da dilatação do ventrículo esquerdo durante o primeiro ano pós-infarto, em pacientes tratados com L-carnitina comparados aos que receberam placebo. O percentual de aumento dos volumes sistólico e diastólico foi significativamente reduzido no grupo tratado com L-carnitina (ILICETO et al., 1995).

Doenças cardíacas são a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes em hemodiálise. Hipertensão, hiperlipidemia, idade avançada, diabetes e outras doenças sistêmicas que podem afetar o coração são comuns em tais pacientes. FOLEY et al. (1996) demonstraram que hipertensão, hipoalbuminemia e anemia são fatores de risco independentes

para doenças cardíacas. SUZUKI et al. (1982) mostraram que a incidência de arritmias durante a hemodiálise foi significativamente reduzida pela suplementação oral de L-carnitina. Contudo, testes ecocardiográficos não mostraram efeitos da L-carnitina na função ventricular esquerda. MATSUMOTO et al. (2000) sugeriram que um tratamento com pequena dose de carnitina (500mg), por tempo prolongado (6 meses), melhoraria a morbidade cardíaca de pacientes em hemodiálise por restaurar as concentrações teciduais de carnitina e aumentar a oxidação de ácidos graxos livres.

As aplicações terapêuticas potenciais da carnitina e seus derivados na doença cardíaca foram retratadas, mais recentemente, em duas revisões. Nestas, os autores destacaram que a maioria dos dados publicados a respeito do papel da carnitina na doença cardíaca é favorável, mas triagens clínicas ainda são necessárias, e que a carnitina é virtualmente isenta de efeitos colaterais significantes (ARSENIAN, 1997; ATAR et al., 1997).

Carnitina e dieta

O organismo humano sintetiza somente 25% da carnitina que utiliza, sendo a maior parte fornecida pela alimentação. Se a carnitina endógena pode suprir a necessidade diária do homem, ainda não se sabe. Por isso, um consumo adequado de carnitina pode ser necessário para prevenir uma possível deficiência muscular (CERRETELLI e MARCONI, 1990). NEUMANN (1996) acredita que seja necessária a ingestão diária de cerca de 200mg (100-300mg) de carnitina para manutenção da homeostase deste composto no organismo humano.

A carnitina aparece nos alimentos como carnitina livre e como ésteres de carnitina de cadeia curta e longa (CERRETELLI e MARCONI, 1990). Em geral, existe uma pequena quantidade de carnitina em alimentos de origem vegetal e um alto conteúdo em alimentos de origem animal (CERRETELLI e MARCONI, 1990). A concentração de carnitina nos vegetais e frutas corresponde a menos que 1% e nos cereais a menos que 5%, quando comparados à concentração nas carnes (LOMBARD et al., 1989). O conteúdo de carnitina é conhecido somente para um limitado número de itens alimentares (CERRETELLI e MARCONI, 1990). Dentre os vegetais, o abacate é o alimento mais rico em carnitina e dentre os animais, a carne de carneiro (MITCHELL, 1978). Provavelmente, dificuldades na execução das metodologias utilizadas para dosagem da carnitina poderiam ser os fatores responsáveis pela escassez de dados referentes ao conteúdo de carnitina nos alimentos. Além disso, os dados existentes referem-se ao conteúdo de carnitina em alimentos crus. Assim, torna-se difícil estimar, com uma maior precisão, o conteúdo de carnitina ingerido, uma vez que se desconhece o quanto é perdido deste composto durante o processo de cocção dos alimentos, já que a carnitina é solúvel em água.

Em uma provável dieta da população brasileira, com cerca de 2500Kcal, encontramos, em geral, uma concentração estimada de carnitina em torno de 160mg. Essa concentração, calculada a partir dos dados apresentados por MITCHELL (1978), encontra-se dentro da faixa indicada por NEUMANN (1996) como sendo necessária para manutenção dos estoques corporais humanos.

Vegetarianos podem apresentar deficiência de carnitina por não consumirem alimentos de origem animal em suas dietas. A partir de uma provável dieta vegetariana, de cerca de 2500Kcal, encontramos uma concentração estimada de 16mg, inadequada para as necessidades do organismo humano. Esta dieta apresenta cerca de dez vezes menos carnitina que a dieta normal consumida pela população brasileira. Devido à falta de dados referentes às leguminosas, não foi possível calcular o conteúdo de carnitina referente ao feijão e à soja, componentes essenciais da dieta vegetariana, mas acreditamos que estes alimentos também não ultrapassem, assim como os cereais, o conteúdo de aproximadamente 5% da concentração de carnitina presente nas carnes, o que não modificaria de maneira relevante o conteúdo de carnitina de uma dieta vegetariana. Entretanto, segundo LOMBARD et al. (1989), indivíduos consumindo dietas vegetarianas, embora apresentem concentrações de carnitina plasmática levemente diminuídas e excreção de carnitina urinária marcadamente menor que indivíduos que consomem uma dieta mista, apresentam concentração plasmática de carnitina dentro da faixa normal. Isto sugere que a biossíntese de carnitina e a conservação da função renal em indivíduos saudáveis são efetivas na manutenção do “status” de carnitina quando o consumo é insuficiente.

Quando analisamos a dieta apresentada por SILVA et al. (2000), destinada a um paciente em hemodiálise, com peso ideal de 65Kg, com alterações metabólicas comuns a este tratamento, verificamos que a quantidade de carnitina desta dieta era de aproximadamente 130mg/dia, o que corresponde às necessidades de carnitina para o organismo humano saudável. Porém, considerando que pacientes em hemodiálise apresentam uma capacidade diminuída de síntese renal de carnitina e uma grande perda através da membrana de diálise, o que os leva a apresentar concentração plasmática de carnitina marcadamente reduzida como mostra SAKURAUCHI et al. (1998), provavelmente esses pacientes apresentam necessidades aumentadas de carnitina, o que poderia indicar a necessidade de se destinar uma maior atenção ao conteúdo de carnitina presente na dieta destes pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados apresentados indicam a necessidade de novos estudos que comprovem a importância da utilização da carnitina como um suplemento em situações clínicas específicas, uma vez que ainda não existem dados conclusivos em relação aos possíveis efeitos benéficos da utilização deste composto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/ REFERENCES

- AHMAD, S.; ROBERTSON, H. T.; GOLPER, T. A.; WOLFSON, M.; KURTIN, P.; KATZ, L. A.; HIRSCHBERG, R.; NICORA, R.; ASHBROOK, D. W.; KOPPLE, J. D. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. II. Clinical and biochemical effects. *Kidney Int*, Cambridge, v. 38, n. 5, p. 912-918, Nov. 1990.
- ARSENIAN, M. A. Carnitine and its derivatives in cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*, Philadelphia, v. 40, n. 3, p. 265-286, Nov-Dec. 1997.
- ATAR, D.; SPIESS, M.; MANDINOVA, A.; CIERPKA, H. NOLL, G.; LÜSCHER, T. F. Carnitine - from cellular mechanisms to potential clinical applications in heart disease. *Eur J Clin Invest*, Berlin, v. 27, n. 12, p. 973-976, Dec. 1997.
- BAHL, J.; NAVIN, T.; MANIAN, A. A.; BRESSLER, R. Carnitine transport in isolated adult rat heart myocytes and the effect of 7,8-diOHchlorpromazine. *Circ Res*, Baltimore, v. 48, n. 3, p. 378-385, Mar. 1981.
- BARTHOLOMEY, S.; SHERMAN, R. Carnitine level in iron deficient rat pups. *J Nutr*, Bethesda, v. 115, p. 138-145, 1985.
- BATTISTELLA, P. A.; ANGELINI, C.; VERGANI, L.; BERTOLI, M.; LORENZI, S. Carnitine deficiency induced during haemodialysis. *Lancet*, London, v. i, n. 8070, p. 939, Apr. 1978.
- BÖHMER, T.; BERGEM, H.; EIKLID, K. Carnitine deficiency induced during intermittent haemodialysis for renal failure. *Lancet*, London, v. i; n. 8056, p. 126-128, Jun. 1978.
- BÖHMER, T.; HANSSON, V. Androgen-dependent accumulation of carnitine by rat epididymis after injection of [³H]butyrobetaine in vivo. *Mol Cell Endocrinol*, Limerick, v. 3, n. 2, p. 103-115, Aug. 1975.
- BORAN, M.; DALVA, I.; GONENC, F.; CETIN, S. Response to recombinant human erythropoietin (rHuEPO) and L-carnitine combination in patients with anemia of end-stage renal disease. *Nephron*, Basel, v. 73, n. 2, p. 314-315, 1996.
- BORUM, P. R. Variation in tissue carnitine concentrations with age and sex in the rat. *Biochem J*, London, v. 176, n. 3, p. 677-681, Dec. 1978.
- BORUM, P. R.; BROQUIST, H. P. Purification of S-adenosylmethionine: epsilon-N-L-lysine methyltransferase. The first enzyme in carnitine biosynthesis. *J Biol Chem*, Baltimore, v. 252, n. 16, p. 5651-5655, Aug. 1977.
- BRASS, E. P. Supplemental carnitine and exercise. *Am J Clin Nutr*, Bethesda, v. 72, n. 2, Suppl., p. 618S-623S, Aug. 2000.
- BRASS, E. P.; ADLER, S.; SIETSEMA, K. E.; HIA TT, W. R.; ORLANDO, A. M.; AMATO, A. Intravenous L-carnitine increases plasma carnitine, reduces fatigue, and may preserve exercise capacity in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, Philadelphia, v. 37, n. 5, p. 1018-1028, May 2001.
- BRASS, E. P.; HIATT, W. R. The role of carnitine and carnitine supplementation during exercise in man and in individuals with special needs. *J Am Coll Nutr*, New York, v. 17, n. 3, p. 207-215, Jun. 1998.
- BRASS, E. P.; HOPPEL, C. L. Relationship between acid-soluble carnitine and coenzyme A pools in vivo. *Biochem J*, London, v. 190, n. 3, p. 495-504, Sep. 1980.
- BREMER, J. Carnitine precursors in the rat. *Biochim Biophys Acta*, Amsterdam, v. 57, p. 327-335, 1962.
- BROOKS, D. E.; MCINTOSH, J. E. A. Turnover of carnitine by rat tissues. *Biochem J*, London, v. 148, n. 3, p. 439-445, Jun. 1975. Apud: BREMER, J. Carnitine - metabolism and functions. *Physiol Rev*, Bethesda, v. 63, n. 4, p. 1420-1480, Oct. 1983.
- BROQUIST, H. P.; BORUM, P. R. Carnitine biosynthesis: nutritional implications. *Adv Nutr Res*, New York; v. 4, p. 181-204, 1982.
- CARLIN, J. I.; REDDAN, W. G.; SANJAK, M.; HODACH, R. Carnitine metabolism during prolonged exercise and recovery in humans. *Eur J Appl Physiol*, Berlin, v. 61, n. 4, p. 1275-1278, Oct. 1986.

- CARNICERO, H. H.; ENGLARD, S.; SEIFTER, S. Carnitine uptake and fatty acid utilization by diploid cells aging in culture. *Arch Biochem Biophys*, New York, v. 215, n. 1, p. 78-88, Apr. 1982.
- CARTER, H. E.; BHATTACHARYYA, P. K.; WEIDMAN, K. R.; FRAENKEL, G. Chemical studies on vitamin B12 isolation and characterization as carnitine. *Arch Biochem Biophys*, New York, v. 38, p. 405-416, 1952.
- CEDERBLAD, G. Plasma carnitine and body composition. *Clin Chim Acta*, Amsterdam, v. 67, n. 2, p. 207-212, Mar. 1976.
- CEDERBLAD, G.; LINDSTEDT, S. Excretion of L-carnitine in man. *Clin Chim Acta*, Amsterdam, v. 33, n. 1, p. 117-123, Jun. 1971.
- _____. Metabolism of labelled carnitine in the rat. *Arch Biochem Biophys*, New York, v. 175, n. 1, p. 173-180, Jul. 1976.
- CERRETELLI, P.; MARCONI, C. L-carnitine supplementation in humans. The effects on physical performance. *Int J Sports Med*, Stuttgart, v. 11, n. 1, p. 1-14, Feb. 1990.
- CHRISTIANSEN, R. Z.; BREMER, J. Active transport of butyrobetaine and carnitine into isolated liver cells. *Biochim Biophys Acta*, Amsterdam, v. 448, n.4, p. 562-577, Nov. 1976.
- COX, R. A.; HOPPEL, C. L. Carnitine and trimethyl-aminobutyrate synthesis in rat tissues. *Biochem J*, London, v. 142, n. 3, p. 699-701, Sep. 1974.
- DUNN, W. A.; ENGLARD, S. Carnitine biosynthesis by the perfused rat liver from exogenous protein-bound trimethyllysine. Metabolism of methylated lysine derivatives arising from the degradation of 6-N-[methyl-³H]lysine-labeled glycoproteins. *J Biol Chem*, Baltimore, v. 256, n. 23, p. 12437-12444, Dec. 1981.
- ENGLARD, S. Hydroxylation of d-butyrobetaine to carnitine in human and monkey tissues. *FEBS Lett*, Amsterdam, v. 102, n. 2, p. 297-300, Jun. 1979.
- ENGLARD, S.; CARNICERO, H. H. d-butyrobetaine hydroxylation to carnitine in mammalian kidney. *Arch Biochem Biophys*, New York, v.190, n.1, p. 361-364, Sep. 1978.
- EVANS, A. M.; FAULL, R.; FORNASINI, G.; LEMANOWICZ, E. F.; LONGO, A.; PACE, S.; NATION, R. L. Pharmacokinetics of L-carnitine in patients with end-stage renal disease undergoing long-term hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther*, Saint Louis, v. 68, n. 3, p. 238-249, Sep. 2000.
- EVANS, R. W.; MANNINEN, D. L.; GARRISON, L. P.; HART, L. G.; BLAGG, C. R.; GUTMAN, R. A.; HULL, A. R.; LOWRIE, E. G. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med*, Boston, v. 312, n. 9, p. 553-559, Feb. 1985.
- FOLEY, R. N.; PARFREY, P. S.; HARNETT, J. D.; KENT, G. M.; MURRAY, D. C.; BARRE, P. E. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int*, Cambridge, v. 49, n. 5, p.1379-1385, May 1996.
- FRIEDMAN, S.; FRAENKEL, G. Reversible enzymatic acetylation of carnitine. *Arch Biochem Biophys*, New York, v. 59, p. 491-501, 1955.
- FRITZ, I. B. Carnitine and its role in fatty acid metabolism. *Adv Lipid Res*, New York, v. 1, p. 285-334, 1963.
- FUGH-BERMAN, A. Herbs and dietary supplements in the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Prev Cardiol*, Darien, v. 3, n. 1, p. 24-32, Winter 2000.
- GIANNACOPOULOU, C.; EVAGELIOU, A.; MATALIOTAKIS, I.; RELAKIS, K.; SBIRAKIS, N.; HATZIDAKI, E.; KOUMANDAKIS, E. Effects of gestation age and of birth weight in the concentration of carnitine in the umbilical plasma. *Clin Exp Obstet Gynecol*, Padova, v. 25, n. 1-2, p. 42-45, 1998.

- GOLPER, T. A.; WOLFSON, M.; AHMAD, S.; HIRSCHBERG, R.; KURTIN, P.; KATZ, L.A.; NICORA, R.; ASHBROOK, D.; KOPPLE, J. D. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. I. Carnitine concentrations and lipid effects. *Kidney Int*, Cambridge, v. 38, n. 5, p. 904-911, Nov. 1990.
- GOROSTIAGA, E. M.; MAURER, C. A.; ECLACHE, J. P. Decreases in respiratory quotient during exercise following L-carnitine supplementation. *Int J Sports Med*, Stuttgart, v. 10, n. 3, p. 169-174, Jun. 1989.
- GUARNIERI, G.; SITULIN, R.; BIOLO, G. Carnitine metabolism in uremia. *Am J Kidney Dis*, Philadelphia, v. 38, n. 4 Suppl 1, p. S63-S67, Oct. 2001.
- GUARNIERI, G.; TOIGO, G.; CRAPESI, L.; SITULIN, R.; DEL BIANCO, M. A.; CORSI, M.; LO GRECO, P.; PAVIOTTI, G.; MIONI, G.; CAMPANACCI, L. Carnitine metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int*, Cambridge, v. 22, Suppl., p. S116-S127, Oct. 1987.
- GULEWITCH, V. S.; KRIMBERG, R. Zur Kenntnis der Extraktionsstoffe der Muskeln. 2. Mitteilung über das Carnitin. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem*, Berlin, v. 45, p. 326-330, 1905. Apud: BREMER, J. Carnitine - metabolism and functions. *Physiol Rev*, Bethesda, v. 63, n. 4, p. 1420-1480, Oct. 1983.
- HAMILTON, J. W.; LI, B. U. K.; SHUG, A. L.; OLSEN, W. A. Carnitine transport in human intestinal biopsy specimens. Demonstration of an active transport system. *Gastroenterology*, Philadelphia, v. 91, n. 1, p. 10-16, Jul. 1986.
- HIATT, W. R.; REGENSTEINER, J. G.; WOLFEL, E. E.; RUFF, L.; BRASS, E. P. Carnitine and acylcarnitine metabolism during exercise in humans. Dependence on skeletal muscle metabolic state. *J Clin Invest*, Thorafare, v.84, n. 4, p. 1167-1173, Oct. 1989.
- HOCHALTER, J. B.; HENDERSON, L. M. Carnitine biosynthesis: the formation of glycine from carbons 1 and 2 of 6-N-trimethyl-L-lysine. *Biochem Biophys Res Commun*, San Diego, v. 70, n. 2, p. 364-368, May 1976.
- HOPPEL, C. L.; COX, R. A.; NOVAK, R. F. N-6-trimethyllysine metabolism. 3-Hydroxy-N-6-trimethyl-lysine and carnitine biosynthesis. *Biochem J*, London, v.188, n. 2, p. 509-519, May 1980.
- HORNE, D. W.; BROQUIST, H. P. Role of lysine and N-trimethyllysine in carnitine biosynthesis. I. Studies in *Neurospora crassa*. *J Biol Chem*, Baltimore, v. 248, n. 6, p. 2170-2175, Mar 1973.
- HORNE, D. W.; TANPHAICHITR, V.; BROQUIST, H. P. Role of lysine in carnitine biosynthesis in *Neurospora crassa*. *J Biol Chem*, Baltimore, v. 246, n.13, p. 4373-4375, Jul. 1971.
- HUTH, P. J.; SCHMIDT, M. J.; HALL, P. V.; FARIELLO, R. G.; SHUG, A. L. The uptake of carnitine by slices of rat cerebral cortex. *J Neurochem*, Oxford, v. 36, n. 2, p. 715-723, Feb. 1981.
- ILICETO, S.; SCRUTINIO, D.; BRUZZI, P.; D'AMBROSIO, G.; BONI, L.; DI BIASE, M.; BIASCO, G.; HUGENHOLTZ, P. G.; RIZZON, P. Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM) trial. *J Am Coll Cardiol*, New York, v. 26, n. 2, p. 380-387, Aug. 1995.
- IYER, R. N.; KHAN, A. A.; GUPTA, A.; VAJIFDAR, B. U.; LOKHANDWALA, Y. Y. L-Carnitine moderately improves the exercise tolerance in chronic stable angina. *J Assoc Physicians India*, Bombay, v. 48, n. 11, p. 1050-1052, Nov. 2000.
- KIMMEL, P. L.; PETERSON, R. A.; WEIHS, K. L.; SIMMENS, S. J.; BOYLE, D. H.; CRUZ, I.; UMANA, W. O.; ALLEYNE, S.; VEIS, J. H. Aspects of quality of life in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, Hagerstown, v. 6, n. 5, p.1418-1426, Nov. 1995.
- KUDOH, Y.; SHOJI, T.; OIMATSU, H.; YOSHIDA, S.; KIKUCHI, K.; IIMURA, O. The role of L-carnitine in the pathogenesis of cardiomegaly in patients with chronic hemodialysis. *Jpn Circ J*, Kyoto, v. 47, n. 12, p. 1391-1397, Dec. 1983.

- LABONIA, W. D. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis*, Philadelphia, v. 26, n. 5, p. 757-764, Nov. 1995.
- LINDSTEDT, G.; LINDSTEDT, S. Cofactor requirements of d-butirobetaine hydroxylase from rat liver. *J Biol Chem*, Baltimore, v. 245, n. 16, p. 4178-4186, Aug. 1970.
- LINDSTEDT, G.; LINDSTEDT, S. On the biosynthesis and degradation of carnitine. *Biochem Biophys Res Commun*, San Diego, v. 6, p. 319-323, 1961.
- LINDSTEDT, G.; LINDSTEDT, S. Studies on the biosynthesis of carnitine. *J Biol Chem*, Baltimore, v. 240, p. 316-321, 1965.
- LOMBARD, K. A.; OLSON, A. L.; NELSON, S. E.; REBOUCHE, C. J. Carnitine status of lactoovo vegetarians and strict vegetarian adults and children. *Am J Clin Nutr*, Bethesda, v. 50, n. 2, p. 301-306, Aug. 1989.
- MAEBASHI, M.; KAWAMURA, N.; SATO, M.; YOSHINAGA, K.; SUZUKI, M. Urinary excretion of carnitine in man. *J Lab Clin Med*, Saint Louis, v. 87, n. 5, p. 260-266, May 1976.
- MANTOVANI, L. G.; BELISARI, A. B. L-carnitine use in hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis*, Philadelphia, v. 34, n. 2, p. 400-401, Aug. 1999.
- MARCONI, C.; SASSI, G.; CARPINELLI, A.; CERRETELLI, P. Effects of L-carnitine loading on the aerobic and anaerobic performance of endurance athletes. *Eur J Appl Physiol*, Berlin, v. 54, n. 2, p. 131-135, 1985.
- MARQUIS, N. R.; FRITZ, B. Effects of testosterone on the distribution of carnitine, acetylcarnitine and carnitine acetyltransferase in tissues of the reproductive system of the male rat. *J Biol Chem*, Baltimore, v. 240, p. 2197-202, 1965.
- MATSUMOTO, Y.; SATO, M.; OHASHI, H.; ARAKI, H.; TADOKORO, M.; OSUMI, Y.; ITO, H.; MORITA, H.; AMANO, I. Effects of L-carnitine supplementation on cardiac morbidity in hemodialyzed patients. *Am J Nephrol*, Basel, v. 20, n. 3, p. 201-207, May-Jun. 2000.
- MITCHELL, M. E. Carnitine metabolism in human subjects. I. Normal metabolism. *Am J Clin Nutr*, Bethesda, v. 31, n. 2, p. 293-306, Feb. 1978.
- MÖLSTAD, P. The efflux of L-carnitine from cells in culture (CCL 27). *Biochim Biophys Acta*, Amsterdam, v. 597, n. 1, p. 166-173, Mar. 1980.
- NEUMANN, G. Effect of L-carnitine on athletic performance. In: SEIM, H.; LÖSTER, H. (Eds). *Carnitine: pathobiochemical basics and clinical applications*. Bochum: Ponte Press, 1996. p. 61-71.
- PAIK, W. K.; KIM, S. Protein methylation: chemical enzymological, and biological significance. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*, New York, v. 42, p. 227-286, 1975.
- PARVIN, R.; GIANOULAKIS, C.; PANDE, S. V.; CHRÉTIEN, M. Effect of pituitary tumor MtT-F4 on carnitine levels in the serum, liver and heart of rats. *Life Sci*, Oxford, v. 29, n. 10, p. 1047-1049, Sep. 1981.
- PAULSON, D. J. Carnitine deficiency-induced cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem*, The Hague, v. 180, n. 1-2, p. 33-41, Mar. 1998.
- RAMSAY, R. R.; GANDOUR, R. D.; VAN DER LEIJ, F. R. Molecular enzymology of carnitine transfer and transport. *Biochim Biophys Acta*, Amsterdam, v. 1546, n. 1, p. 21-43, Mar. 2001.
- REBOUCHE, C. J. Carnitine function and requirements during the life cycle. *FASEB J*, Bethesda, v. 6, n. 15, p. 3379-3386, Dec. 1992.
- REBOUCHE, C. J. Carnitine movement across muscle cell membranes. Studies in isolated rat muscle. *Biochim Biophys Acta*, Amsterdam, v. 471, n. 1, p. 145-55, Nov. 1977.

- REBOUCHE, C. J.; BROQUIST, H. P. Carnitine biosynthesis in *Neurospora crassa*: enzymatic conversion of lysine to epsilon-N-trimethyllysine. *J Bacteriol*, Washington, v. 126, n. 3, p. 1207-1214, Jun. 1976.
- REBOUCHE, C. J.; ENGEL, A. G. T issue distribution of carnitine biosynthetic enzymes in man. *Biochim Biophys Acta*, Amsterdam, v. 630, n. 1, p. 22-29, Jun. 1980.
- REBOUCHE, C. J.; LEHMAN, L. J.; OLSON, L. Epsilon-N-trimethyllysine availability regulates the rate of carnitine biosynthesis in the growing rat. *J Nutr*, Bethesda, v. 116, n. 5, p. 751-759, May 1986.
- REBOUCHE, C. J.; LOMBARD, K. A.; CHENARD, C. A. Renal adaptation to dietary carnitine in humans. *Am J Clin Nutr*, Bethesda, v. 58, n. 5, p. 660-665, Nov. 1993.
- REBOUCHE, C. J.; PAULSON, D. J. Carnitine metabolism and function in humans. *Annu Rev Biochem*, Palo Alto, v. 6, p. 41-66, 1986.
- REBOUCHE, C. J.; SEIM, H. Carnitine metabolism and its regulation in microorganisms and mammals. *Annu Rev Nutr*, Palo Alto, v. 18, p. 39-61, 1998.
- REGITZ, V.; SHUG, A. L.; FLECK, E. Defective myocardial carnitine metabolism in congestive heart failure secondary to dilated cardiomyopathy and to coronary, hypertensive and valvular heart diseases. *Am J Cardiol*, New York, v. 65, n. 11, p. 755-760, Mar. 1990.
- RETTNER, A. S. Carnitine and its role in cardiovascular disease. *Heart Dis*, Hagerstown, v. 1, n. 2, p. 108-113, may-jun 1999.
- ROBERTSON, H. T.; HALEY, N. R.; GUTHRIE, M.; CARDENAS, D.; ESCHBACH, J. W.; ADAMSON, J. W. Recombinant erythropoietin improves exercise capacity in anemic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, Philadelphia, v. 15, n. 4, p. 325-332, Apr. 1990.
- ROKITZKI, L.; ANDREE, N.; SAGREDOS, N.; REUSS, F.; BÜCHNER, M.; KEUL, J. Acute changes in vitamin B6 status in endurance athletes before and after a marathon. *Int J Sport Nutr*, Champaign, v. 4, n. 2 p. 154-165, Jun. 1994.
- SACHAN, D. S.; HOPPEL, C. L. Carnitine biosynthesis. Hydroxylation of N-6-trimethyl-lysine to 3-hydroxy-N-6-trimethyl-lysine. *Biochem J*, London, v. 188, n. 2, p. 529-534, May 1980.
- SAHLIN, K. Muscle carnitine metabolism during incremental dynamic exercise in humans. *Acta Physiol Scand*, Oxford, v. 138, n. 3, p. 259-262, Mar. 1990.
- SAKURAUCHI, Y.; MATSUMOTO, Y.; SHINZATO, T.; TAKAI, I.; NAKAMURA, Y.; SATO, M.; NAKAI, S.; MIWA, M.; MORITA, H.; MIWA, T.; AMANO, I.; MAEDA, K. Effects of L-carnitine supplementation on muscular symptoms in hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis*, Philadelphia, v. 32, n. 2, p. 258-264, Aug. 1998.
- SCHMIDT-SOMMERFELD, E.; WERNER, D.; PENN, D. Carnitine plasma concentrations in 353 metabolically healthy children. *Eur J Pediatr*, Berlin, v.147, n. 4, p. 356-360, May 1988.
- SHUG, A. L.; THOMSEN, J. H.; FOLTS, J. D.; BITTAR, N.; KLEIN, K. I.; KOKE, J. R.; HUTH, P. J. Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia. *Arch Biochem Biophys*, New York, v.187, n. 1, p. 25-33, Apr. 1978.
- SILVA, L. F.; SANTOS, R. M. A.; SOUZA, I. M.; COSTA, J. A. C.; MARCHINI, J. S. Terapia nutricional na insuficiência renal crônica. *Nutrire*, São Paulo, v.19/20, p. 105-127, 2000.
- SLOAN, R. S.; KASTAN, B.; RICE, S. I.; SALLEE, C. W.; YUENGER, N. J.; SMITH, B.; WARD, R. A.; BRIER, M. E.; GOLPER, T. A. Quality of life during and between hemodialysis treatments: role of L-carnitine supplementation. *Am J Kidney Dis*, Philadelphia, v. 32, n. 2, p. 265-272, Aug. 1998.

- SPAGNOLI, L. G.; PALMIERI, G.; MAURIELLO, A.; VACHA, G. M.; D'IDDIO, S.; GIORCELLI, G.; CORSI, M. Morphometric evidence of the trophic effect of L-carnitine on human skeletal muscle. *Nephron*, Basel, v. 55, n. 1, p. 16-23, 1990.
- SUZUKI, Y.; NARITA, M.; YAMAZAKI, N. Effects of L-carnitine on arrhythmias during hemodialysis. *Jpn Heart J*, Tokyo, v. 23, n. 3, p. 349-359, May 1982.
- TAKIYAMA, N.; MATSUMOTO, K. Age and sex-related differences of serum carnitine in a Japanese population. *J Am Coll Nutr*, New York, v. 17, n. 1, p. 71-74, Feb. 1998.
- TAMAI, I.; OHASHI, R.; NEZU, J.; Y ABUUCHI, H.; OKU, A.; SHIMANE, M.; SAI, Y. ; TSUJI, A. Molecular and functional identification of sodium ion-dependent, high affinity human carnitine transporter OCTN2. *J Biol Chem*, Baltimore, v. 273, n. 32, p. 20378-20382, Aug. 1998.
- TANPHAICHITR, V.; BROQUIST, H. P. Role of lysine and N-trimethyllysine in carnitine biosynthesis. II. Studies in the rat. *J Biol Chem*, Baltimore, v. 248, n.6, p. 2176-2181, Mar. 1973.
- TAYLOR, P. M. Absorbing competition for carnitine. *J Physiol*, Cambridge, v.532, pt. 2, p. 283, Apr. 2001.
- TOMITA, M.; SENDJU, Y. Über die oxiaminoverbindungen, welche die biuretreaktion zeigen. III. Spaltung der α -amino-b-oxybuttesläsure in die optisch-aktiven komponenten. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem*, Berlin, v. 169, p. 263-277, 1927. Apud: BREMER, J. Carnitine: metabolism and functions. *Physiol Rev*, Bethesda, v. 63, n. 4, p. 1420-1480, Oct. 1983.
- VAZ, F. M.; WANDERS, R. J. Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem J*, London, v. 361, Pt 3, p. 417-429, Feb. 2002.
- VESCOVO, G.; RAVARA, B.; GOBBO, V.; SANDRI, M.; ANGELINI, A.; DELLA BARBERA, M.; DONA, M.; PELUSO, G.; CALVANI, M.; MOSCONI, L.; DALLA LIBERA, L. L-carnitine: a potential treatment for blocking apoptosis and preventing skeletal muscle myopathy in heart failure. *Am J Physiol Cell Physiol*, Bethesda, v. 283, n. 3, p. C802-810, Sept. 2002.
- VESELÁ, E.; RACEK, J.; TREFIL, L.; JANKOV+CH, V.; POJER, M. Effect of L-carnitine supplementation in hemodialysis patients. *Nephron*, Basel, v. 88, n. 3, p. 218-223, Jul. 2001.
- WACHTER, S.; VOGT, M.; KREIS, R.; BOESCH, C.; BIGLER, P.; HOPPELER, H.; KRAHENBUHL, S. Long-term administration of L-carnitine to humans: effect on skeletal muscle carnitine content and physical performance. *Clin Chim Acta*, Amsterdam, v. 318, n. 1-2, p. 51-61, Apr. 2002.
- WANNER, C.; FORSTNER-WANNER, S.; ROSSLE, C.; FURST, P.; SCHOLLMEYER, P.; HORL, W. H. Carnitine metabolism in patients with chronic renal failure: effect of L-carnitine supplementation. *Kidney Int*, Cambridge, v. 22, p. S132-S135, Oct. 1987.
- WASSERMAN, K.; WHIPP, B. J. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis*, New York, v. 112, n. 2, p. 219-249, Aug. 1975.
- YUE, K. T. N.; FRITZ, I. B. Fate of tritium-labeled carnitine administered to dogs and rats. *Am J Physiol*, Bethesda, v. 202, p. 122-128, 1962.

Recebido para publicação em 06/03/03.

Aprovado em 30/06/03.