
Carnitina – Metabolismo, funções e potencial terapêutico

GISELE LOPES BERTOLINI*

RESUMO

A L-carnitina é essencial para o transporte de ácidos graxos de cadeia longa para o interior da mitocôndria, onde sofrem β -oxidação (FRITZ, 1963). A carnitina pode ser encontrada nas formas L- e D-carnitina. Contudo, somente o L-isômero é biologicamente ativo. A L-carnitina é um componente normal da dieta, sendo encontrada em maior quantidade em produtos de origem animal. Também é sintetizada no organismo (LEIBOVITZ e MUELLER, 1993). Várias investigações clínicas têm sido feitas sobre as conseqüências da deficiência de L-carnitina, bem como sobre os efeitos da suplementação sobre determinadas patologias. Apesar de existirem muitas investigações sobre os efeitos da suplementação com L-carnitina, sobre determinadas patologias, como na melhora do desempenho durante exercício, em certas desordens musculares, síndromes de deficiência genética de L-carnitina, doenças renais, desordens hepáticas, doenças cardiovasculares, diabetes e hiperlipidemias, a eficácia da suplementação de humanos com carnitina, só é comprovada em casos onde há deficiência primária ou secundária de L-carnitina.

Palavras-chave: L-carnitina. DL-carnitina. Suplementação. Metabolismo.

A L-carnitina foi identificada pela primeira vez em extratos musculares por dois cientistas russos em 1905 (FRAENKEL e FRIEDMAN, 1957). Em 1959, FRITZ descobriu que a L-carnitina estimulava a β -oxidação em mitocôndrias. Investigações subseqüentes revelaram o mecanismo de ação da L-carnitina: ácidos graxos são transportados para o interior da mitocôndria por um mecanismo dependente de L-carnitina (FRITZ, 1963).

A carnitina (ácido 3-hidroxi-4-N-trimetil-amino-bufírico) é estruturalmente similar à colina e pode 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 e SHUG, 1981; BREMER, 1983; LEIBOVITZ e

* Doutora em Ciências (Fisiologia Humana), pela Universidade de São Paulo – USP.

MUELLER, 1993). Além disso, em experimentos realizados em mitocôndria isolada, hepatócitos isolados e perfusão de fígado, verificou-se que ésteres de D-carnitina são potentes inibidores da oxidação de ácidos graxos (BREMER, 1983; BIEBER, 1988).

Sua fórmula está demonstrada na figura 1.

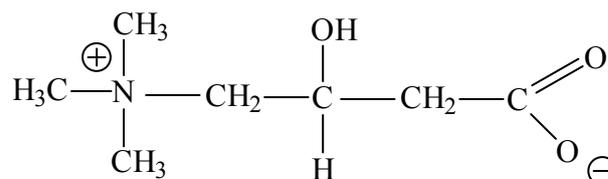


Figura 1. Estrutura química da molécula de carnitina.

A L-carnitina pertence a um grupo de fatores alimentares denominados como nutrientes não-vitamínicos. É um componente normal da dieta, sendo encontrada em produtos de origem animal e vegetal. Os produtos de origem animal são geralmente ricos em L-carnitina, enquanto que os produtos de origem vegetal contêm concentrações consideravelmente menores. O músculo é a maior fonte alimentar de L-carnitina, o que reflete a importância desta no tecido muscular (BREMER, 1983; LEIBOVITZ e MUELLER, 1993).

Também é sintetizada no organismo a partir dos aminoácidos lisina e metionina. Nas suas reações de síntese ainda estão envolvidos vitamina B₆, vitamina C e Ferro (REBOUCHE, 1980; BROQUIST e BORUM, 1982; BORUM, 1983; BREMER, 1983; REBOUCHE, 1986; BIEBER, 1988; LEIBOVITZ e MUELLER, 1993). A biossíntese de L-carnitina ocorre principalmente no fígado e rins, de onde é liberada para o sangue e transportada para os músculos esquelético e cardíaco (BREMER, 1983; BIEBER, 1988; LEIBOVITZ e MUELLER, 1993).

As reações de biossíntese de L-carnitina estão descritas na figura 2.

Em alguns estudos empregando animais, tem-se demonstrado que a contribuição da biossíntese da L-carnitina é maior do que sua obtenção a partir da dieta. CEDERBLAD e LINDSTEDT (1976) demonstraram que a biossíntese contribuiu quatro vezes mais do que a dieta para o estoque total de L-carnitina em ratos. Em estudos com cães, foram obtidos resultados similares (REBOUCHE e ENGEL, 1983). Em humanos, estima-se que a biossíntese contribua com 100-300 mg/dia (DIPALMA, 1986), enquanto que a dieta com aproximadamente 100 mg/dia (ANON, 1985).

Gross & Henderson (1984) verificaram que o transporte de L- ou D-carnitina através da mucosa do intestino delgado ocorre por um processo saturável e que altas concentrações de D-carnitina inibem competitivamente a captação de L-carnitina.

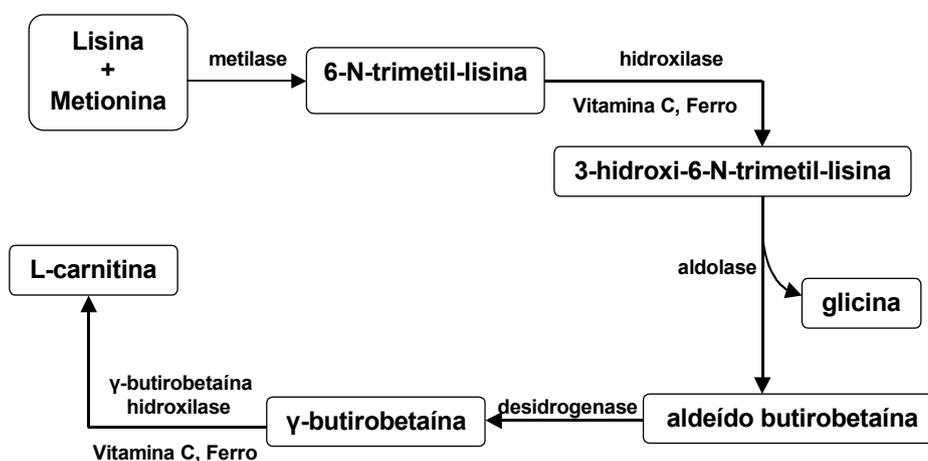


Figura 2. Reações de biossíntese de L-carnitina.

O perfil endógeno de L-carnitina inclui L-carnitina livre e seus ésteres de cadeia curta (L-acetilcarnitina, L-propionilcarnitina, L-butilil e isobutililcarnitina, L-valeril e isovalerilcarnitina), de cadeia média (p. ex., L-octanoilcarnitina) e de cadeia longa (p. ex., L-palmitoilcarnitina). Todos estes ésteres estão em equilíbrio com L-carnitina livre por ação de carnitina aciltransferases específicas para cada substrato. Quando L-carnitina ou seus ésteres são injetados por via endovenosa, suas concentrações aumentam imediatamente e ocorre um processo rápido de troca entre o composto injetado e outras formas de L-carnitina. A proporção das L-acilcarnitinas varia muito com as condições nutricionais, exercícios e estados patológicos (MARZO e CURTI, 1997).

As concentrações plasmáticas normais de L-carnitina em humanos são de 30 a 90 $\mu\text{mol/L}$, das quais a grande maioria corresponde a L-carnitina livre e o restante a L-carnitina ligada a ácidos graxos, como L-acilcarnitina. As L-acilcarnitinas representam 10 a 15% do *pool* total, principalmente na forma de L-acetilcarnitina (BAZILINSKI e DUNEA, 1990).

A quantidade de L-carnitina presente no corpo humano é de aproximadamente 20 g, sendo assimetricamente distribuída. Cerca de 98% estão presentes nos músculos esquelético e cardíaco, 1,4% no fígado e rins e somente 0,6% nos fluidos extracelulares e outros tecidos (MARZO e CURTI, 1997).

A L-carnitina é captada e estocada em vários tecidos, principalmente nos músculos esquelético e cardíaco. A L-carnitina é transportada para o interior das células por um processo ativo dependente de sódio (BORUM, 1983; STANLEY, 1995). Por causa deste sistema de transporte ativo de L-carnitina, muitos tecidos apresentam concentrações de L-carnitina pelo menos 10 vezes maiores do que o plasma (BREMER, 1983; BIEBER, 1988; STANLEY, 1995).

Vary e Neely (1982) verificaram que D-carnitina inibe competitivamente a captação de L-carnitina em perfusão de coração isolado de ratos. A captação de L-carnitina também é inibida competitivamente pela D-carnitina no córtex renal de ratos (HUTH e SHUG, 1980).

Tanto em animais como em humanos, são inúmeras as situações que afetam a distribuição de L-carnitina no soro, urina e nos tecidos, tais como gravidez, idade, diabetes, doenças hepáticas e renais e algumas desordens metabólicas (ALHOMIDA et al, 1995, 1996; ALHOMIDA, 1997).

As concentrações plasmáticas de L-carnitina livre e total diminuem gradualmente durante a evolução da gravidez, sendo menores em mulheres grávidas quando comparado com não-grávidas (BARGEN-LOCKNER et al, 1981; NOVAK et al, 1981; MELEGH, 1990).

Em recém-nascidos, as concentrações plasmáticas e teciduais de L-carnitina são menores do que em adultos (BORUM, 1984; COFFEY et al, 1991). Nos adultos, a concentração muscular de L-carnitina é quatro vezes maior do que em recém-nascidos e dez vezes maior do que em prematuros (SCHMIDT-SOMMERFELD e PENN, 1990). Além disso, tem-se demonstrado que a taxa de biossíntese de L-carnitina é baixa em fetos de ratos e humanos, assim como em recém-nascidos (BARGEN-LOCKNER et al, 1981; BORUM, 1984; MELEGH, 1990; SCHMIDT-SOMMERFELD e PENN, 1990).

Vários pesquisadores têm indicado que o aumento da L-carnitina total que ocorre após o nascimento em recém-nascidos humanos e em outras espécies de mamíferos deve-se ao aumento da ingestão de L-carnitina (NOVAK et al, 1981; BORUM, 1984). O leite, tanto humano quanto de outras espécies de mamíferos, contém L-carnitina e parece ser a principal fonte dietética para suprir as necessidades metabólicas dos bebês (BORUM, 1984; MELEGH, 1990; NOVAK, 1990).

A L-carnitina é considerada um nutriente condicionalmente essencial, especialmente para recém-nascidos. Este aspecto nutricional da L-carnitina tem sido amplamente aceito uma vez que ácidos graxos de cadeia longa são a principal fonte de energia nos primeiros dias de vida de recém-nascidos (BARGEN-LOCKNER et al, 1981; MELEGH, 1990; NOVAK, 1990; KEMPEN e ODLE, 1992, 1993).

Também tem sido sugerido que a adição de L-carnitina à dieta de recém-nascidos prematuros potencializa o crescimento e o ganho de peso (NOVAK et al, 1981; SCHMIDT-SOMMERFELD e PENN, 1990). Embora muitos estudos sugiram que L-carnitina deva ser adicionada à dieta de recém-nascidos (MELEGH, 1990), ainda são necessários mais estudos para comprovar a relevância clínica da suplementação com L-carnitina.

Entretanto, se baixas concentrações de L-carnitina são acompanhadas por alguma patologia que é corrigida pela suplementação com L-carnitina, como em crianças com estados hipermetabólicos ou com disfunção miocárdica, a suplementação de recém-nascidos passa a ter significado clínico (BORUM, 1984; PROULX et al, 1997).

Portanto, enquanto há uma série de evidências indicando que L-carnitina é essencial para o crescimento e desenvolvimento normal de recém-nascidos, ainda não foi estabelecido se a suplementação com L-carnitina é essencial, exceto em casos de deficiência primária ou secundária. Além disso, não se sabe qual seria a quantidade de L-carnitina exógena necessária para o crescimento e desenvolvimento normal de bebês

e crianças e qual a quantidade necessária para manter concentrações corporais normais de L-carnitina em adultos.

Em animais sadios, L-carnitina é eliminada do organismo principalmente através de excreção renal, sendo excretada principalmente na forma livre e como L-acilcarnitinas na urina (BREMER, 1983). Quantidades significativas de L-carnitina são removidas do sangue durante a filtração renal. No entanto, em concentrações fisiológicas, mais de 90% da L-carnitina filtrada é reabsorvida (REBOUCHE e MACK, 1984; REBOUCHE e PAULSON, 1986; PROULX et al, 1997). Em relação à excreção renal de D-carnitina, esta é excretada mais rapidamente do organismo do que L-carnitina. Além disso, parece haver uma reabsorção estereoespecífica de L-carnitina nos rins (BREMER, 1983).

Numerosos fatores podem afetar a excreção de L-carnitina em humanos como: dieta, idade, sexo, atividade física, estado alimentar, injúrias traumáticas, entre outros (MAEBASHI et alii, 1976; SUZUKI et al, 1976; BORUM, 1983; DIPALMA, 1986).

A função primária da L-carnitina no organismo é facilitar a utilização de ácidos graxos para a produção de energia. A L-carnitina é responsável pelo transporte de ácidos graxos de cadeia longa para o interior da mitocôndria, onde sofrem a β -oxidação. Portanto, a taxa de β -oxidação é determinada pela atividade do sistema de transporte de ácidos graxos dependente de L-carnitina (LEIBOVITZ e MUELLER, 1993; VAN BOCXLAER e DE LEENHEER, 1993; KURODA et al, 1996; LONGO et al, 1996).

O sistema de transporte de ácidos graxos dependente de L-carnitina é composto por três subunidades protéicas: carnitina aciltransferase I (CAT I), carnitina aciltransferase II (CAT II) e acilcarnitina translocase. A CAT I está presente no lado externo da membrana mitocondrial interna, enquanto quantidades equimolares de CAT II encontram-se no lado interno desta membrana (BIEBER et al, 1973). A acilcarnitina translocase é uma proteína transmembrana que atravessa a membrana mitocondrial interna. CAT I e CAT II catalisam a formação e hidrólise de L-acilcarnitinas (NOVAK et al, 1974).

A acilcarnitina translocase catalisa a troca de L-carnitina e L-acilcarnitinas através da membrana mitocondrial interna (PANDE e PARVIN, 1980; MURTHY e PANDE, 1984). L-acilcarnitinas formadas pela CAT I são transferidas pela translocase para o interior da mitocôndria, apesar da maior concentração de L-carnitina livre do lado externo, o que garante um fornecimento eficiente de L-acilcarnitinas para as enzimas da β -oxidação, (MURTHY e PANDE, 1984) e previne um acúmulo intra-mitocondrial de L-acilcarnitinas que poderia levar a concentrações tóxicas de CoA intramitocondrial (TUBBS et al, 1980). A acilcarnitina translocase parece permanecer subsaturada pelas concentrações de L-carnitina na matriz mitocondrial devido à baixa afinidade por este substrato (MURTHY e PANDE, 1984). É provável que a acilcarnitina translocase também permaneça subsaturada por L-acilcarnitinas de cadeia longa *in vivo* (ATKINS e CLANDININ, 1990).

O sistema de transporte de ácidos graxos dependente de L-carnitina está descrito na figura 3.

Existem diferentes tipos de carnitina aciltransferases, que exibem especificidade de acordo com o tamanho da cadeia lateral do ácido graxo. A carnitina acetiltransferase é específica para ácidos graxos com 2 ou 3 carbonos; a carnitina octanoiltransferase é específica para ácidos graxos com 6 a 10 carbonos; e a carnitina palmitoiltransferase é específica para ácidos graxos com 14 a 16 carbonos no comprimento. Entretanto, ácidos

graxos de cadeia curta e média podem ser transportados para o interior da mitocôndria de forma independente de L- carnitina (BREMER, 1983; ATKINS e CLANDININ, 1990).

As enzimas carnitina acetiltransferase e carnitina octanoiltransferase estariam envolvidas na remoção de ácidos graxos de cadeia curta e média da mitocôndria. O transporte destes derivados acil para fora da mitocôndria aumentaria a concentração intramitocondrial de CoA livre, o que estimula o metabolismo lipídico (ANON, 1991).

Portanto, outra importante função metabólica da L-carnitina é a remoção de unidades acetil e acil de cadeia curta e média do interior da mitocôndria (REBOUCHE e PAULSON, 1986; ANON, 1991). A L-carnitina modula a razão intramitocondrial de CoA/acil-CoA (REBOUCHE, 1988; BRENINGSTALL, 1990). Desta forma, a L-carnitina previne o acúmulo de acil-CoA no interior da mitocôndria, que ocorre quando a taxa de formação de acetil-CoA excede a taxa de reciclagem de CoA reduzida pelo ciclo de Krebs (KEMPEN e ODLE, 1992; POORTHUIS et al, 1993).

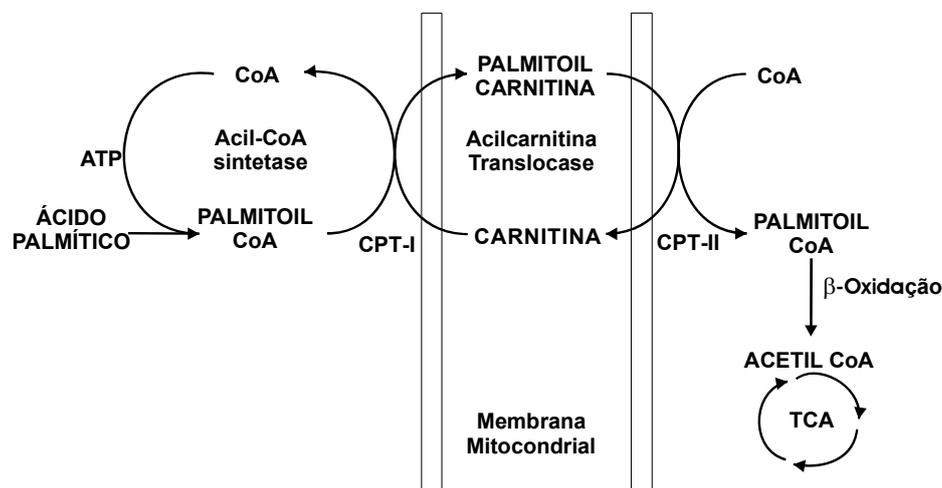


Figura 3. Sistema de transporte de ácidos graxos dependente de L-carnitina.

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

Adicionalmente, L-carnitina participa de inúmeros outros processos metabólicos tais como metabolismo de carboidratos, aminoácidos de cadeia ramificada e cetogênese (LEIBOVITZ e MUELLER, 1993).

Segundo Pepine (1991), as concentrações de L-carnitina estão vinculadas ao metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada. Estes aminoácidos seriam só parcialmente metabolizados em α -cetoácidos de cadeia ramificada no músculo, sendo a maior parte conjugada com L-carnitina e liberada na circulação. Estas L-acilcarnitinas

seriam captadas pelo fígado e oxidadas, utilizadas na via neoglicogênica ou eliminadas na urina.

No fígado, a L-carnitina apresenta papel fundamental na oxidação de lipídios a nível celular ao participar do mecanismo intramitocondrial de transporte de ácidos graxos, que serão oxidados a partir de acetil-CoA no ciclo de Krebs, fornecendo equivalentes reduzidos para a neoglicogênese e intermediários para a ureogênese (GUZMÁN e GEELLEN, 1993; MARTÍN-REQUERO et al, 1993).

A neoglicogênese apresenta uma dependência energética e catalítica dos produtos da β -oxidação (FRITZ, 1967). Por exemplo, em fígado de rato em jejum, a neoglicogênese a partir do L-lactato aumenta da ordem de duas a três vezes na presença de ácido oléico, sendo este efeito completamente bloqueado pelo inibidor da CPT I, a D-decanoilcarnitina (WILLIAMSON et al, 1968).

A ureogênese também apresenta dependência dos produtos da β -oxidação e L-carnitina. Por exemplo, em camundongos portadores de esteatose visceral juvenil, observou-se que a transcrição suprimida dos genes da carbamoil-fosfato-sintetase I (CFS I) e argininossuccinato sintase é normalizada após a administração de L-carnitina (HORIUCHI et al, 1992). Além disso, a adição de oleato ou β -hidroxibutirato a hepatócitos incubados com NH_4Cl estimula a síntese de uréia. Dessa forma, sugere-se que o efeito estimulatório deva ter resultado de um aumento nos equivalentes redutores e geração de ATP intramitocondrial (MEIJER et al, 1975).

Evidências experimentais em modelos animais indicam que a L-carnitina também previne a intoxicação por amônia (GAZOLA et al, 2001). A injeção intraperitoneal (i.p.) de acetato de amônio em camundongos provoca letargia, coma e morte dentro de 15 minutos. Está bem documentado que a administração i.p. de L-carnitina antes da injeção de acetato de amônio em camundongos abole os sintomas de toxicidade da amônia, reduz as concentrações de amônia cerebral e sanguínea, acentua a ureogênese e evita a morte (O'CONNOR et al, 1983; COSTEL et al, 1984; O'CONNOR et al, 1987; MATSUOKA e IGISU, 1993; RATNAKUMARI et al, 1993). Os autores concordam que o efeito estimulatório da L-carnitina sobre a β -oxidação (gerando acetil-CoA, equivalentes redutores e ATP) é o fator responsável pelo aumento na síntese de uréia e redução da toxicidade da amônia.

Gazola et al (2001) compararam os efeitos de L- e DL-carnitina sobre a toxicidade induzida por amônia em ratos. Apesar de os efeitos de L-carnitina estarem bem estabelecidos nesta condição, nenhum estudo havia sido realizado com emprego da mistura racêmica. Como previamente demonstrado (O'CONNOR et al, 1983; COSTEL et al, 1984; O'CONNOR et al, 1987; MATSUOKA e IGISU, 1993; RATNAKUMARI et al, 1993), o tratamento com L-carnitina reduz a toxicidade à amônia, comprovada pelo menor número de convulsões e mortes após a injeção i.p. de 14 mmol.Kg^{-1} de acetato de amônio neste grupo. Porém, o tratamento com DL-carnitina não protegeu os animais dos efeitos tóxicos da amônia.

Gazola et al (2001) investigaram os efeitos da suplementação com L- ou DL-carnitina sobre a capacidade hepática de produzir glicose e uréia a partir de L-alanina e L-glutamina em ratos em jejum de 24 horas (GAZOLA, 1999). Para alcançar este propósito, ratos receberam $200 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ de L- ou DL-carnitina durante 1 semana. Nestes estudos, a produção hepática de glicose e uréia a partir de L-alanina em ratos suplementados com DL-carnitina foi semelhante à obtida com animais não-

suplementados. No entanto, a produção hepática de glicose e uréia a partir de L-alanina foi menor em ratos suplementados com L-carnitina. Porém, a produção hepática de glicose e uréia a partir de L-glutamina foi maior em ratos suplementados com L- ou DL-carnitina do que em ratos não-suplementados.

Muitas investigações clínicas têm sido feitas sobre as conseqüências da deficiência de L-carnitina bem como sobre os efeitos da suplementação com L-carnitina sobre determinadas patologias. Várias aplicações clínicas têm sido sugeridas para L-carnitina como na melhora do desempenho durante exercício, em certas desordens musculares, síndromes de deficiência genética de L-carnitina, doenças renais, desordens hepáticas, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e hiperlipidemias (BORUM, 1983; LEIBOVITZ, 1984; PROULX et al, 1997).

Em 1973, foram descritos os dois primeiros casos de erros inatos do metabolismo de L-carnitina. Engel e Angelini descreveram um caso de miopatia de estocagem lipídica associada com fadiga muscular e um baixo conteúdo de L-carnitina, e Di Mauro e Di Mauro descreveram um caso em que câibras musculares e mioglobínúria após o exercício eram associadas com baixa atividade da CPT no músculo, apesar das concentrações de L-carnitina muscular serem normais. Em 1975, Kaparti et al descreveram uma doença muscular menos severa que, apesar de apresentar concentrações plasmáticas normais de L-carnitina, era caracterizada por baixas concentrações de L-carnitina e acúmulo de lipídios no músculo.

Basicamente, as principais causas de deficiência de L-carnitina são diminuição da sua biossíntese no organismo (SCHMIDT-SOMMERFELD e PENN, 1990), alteração de seu transporte através da membrana da célula muscular (STANLEY, 1995; RINALDO et al, 1997), alimentação carente em aporte de L-carnitina (BORUM, 1983) e sua perda anormal ou consumo excessivo (LACOUR et al, 1980; FEINFELD et al, 1996).

As deficiências primárias de L-carnitina são classificadas em sistêmica e muscular. A deficiência sistêmica está geralmente associada a sintomas episódicos como encefalopatia, hipoglicemia hipocetótica, hiperamonemia e acúmulo lipídico no fígado e músculo. São observadas baixas concentrações plasmáticas, hepáticas e musculares de L-carnitina, principalmente devido a um defeito no seu transporte através da membrana celular (ANGELINI et al, 1987; WINTER et al, 1987; STANLEY, 1995). A deficiência muscular de L-carnitina causa fraqueza muscular e acúmulo lipídico em fibras musculares. As concentrações musculares de L-carnitina são baixas, apesar das concentrações plasmáticas e hepáticas normais. Esta deficiência de L-carnitina se deve principalmente por um defeito no seu transporte através da membrana da célula muscular (WINTER et al, 1987; RINALDO et al, 1997). Muitas deficiências primárias de L-carnitina têm sido tratadas com suplementos orais de L-carnitina (BORUM, 1983; DE VIVO e TEIN, 1990; SHAPIRA et al, 1993; CHRISTENSEN e VIKRE-JØRGENSEN, 1995).

Entretanto, tem se tornado evidente que muitos casos, inicialmente classificados como deficiência primária de L-carnitina, na verdade se devem a outros defeitos genéticos, principalmente àqueles envolvendo enzimas da via de oxidação de ácidos graxos. Por exemplo, desordens inicialmente classificadas como deficiência primária de L-carnitina, hoje são classificadas como deficiência de acil-CoA desidrogenases dos

ácidos graxos, que leva à deficiência secundária de L-carnitina (TREEM et al, 1988; DE VIVO e TEIN, 1990; SHAPIRA et al, 1993).

Portanto, a deficiência secundária de L-carnitina pode ocorrer em certos defeitos genéticos do metabolismo intermediário ou em determinadas condições clínicas como acidúrias orgânicas, hemodiálise por doença renal, cirrose, má nutrição, síndrome de fadiga crônica e terapia com drogas como, por exemplo, o ácido valpróico. Os sintomas são similares aos descritos para a deficiência primária e a suplementação com L-carnitina tem melhorado o quadro clínico (LEIBOVITZ e MUELLER, 1993; SHAPIRA et al, 1993; CHRISTENSEN e VIKRE-JORGENSEN, 1995). Por exemplo, pacientes que recebem nutrição enteral ou parenteral desprovida de L-carnitina por períodos muito longos apresentam menores concentrações plasmáticas deste substrato e podem desenvolver deficiência de L-carnitina (BORUM, 1983).

Quando ocorre deficiência de L-carnitina, uma característica comum parece ser o acúmulo de triacilglicerol nas células (DI DONATO et al, 1984). Sob estas condições, devido à inibição de sua oxidação, os ácidos graxos são direcionados para a esterificação (BREMER, 1983).

A hemodiálise pode provocar depleção de L-carnitina circulante (BORUM, 1983; FEINFELD et al, 1996). Em alguns pacientes, as concentrações normais de L-carnitina são restabelecidas após a hemodiálise. Em outros, a hemodiálise crônica leva à deficiência de L-carnitina. Contudo, o tratamento com L-carnitina evita esta deficiência e ainda reduz a hipertrigliceridemia e hipermioglobulinemia, freqüentemente encontradas nestes pacientes (LACOUR et al, 1980; FEINFELD et al, 1996). Entretanto, em alguns pacientes submetidos à hemodiálise tratados com DL-carnitina, foram observados sintomas semelhantes à miastenia. Quando a administração de DL-carnitina foi suspensa ou substituída por L-carnitina, os sintomas desapareceram (BAZATTO et al, 1981; HOLME et al, 1982).

A L-carnitina tem demonstrado ser muito útil no tratamento de algumas cardiopatias. É essencial na miocardiopatia progressiva decorrente de deficiência primária de L-carnitina e tem sido usada como um coadjuvante no tratamento da insuficiência cardíaca, isquemia cardíaca e pós-infarto do miocárdio (KOBAYASHI et al, 1992; ILICETO et al, 1995). Por exemplo, Suzuki et al (1981) verificaram que L-carnitina protegia o miocárdio isquêmico de cães através da redução do acúmulo de L-acilcarnitinas de cadeia longa bem como de acil-CoA de cadeia longa. A perfusão com 100 mg/kg de L-carnitina preveniu a redução do conteúdo de ATP no miocárdio isquêmico, enquanto que a perfusão com DL-carnitina não produziu este mesmo efeito. Em contrapartida, a administração de DL-carnitina produziu arritmia ventricular, enquanto a administração de L-carnitina não produziu tal efeito.

Quando corações deficientes de L-carnitina devido à administração de D-carnitina são perfundidos com palmitato 1,2 mM, estes são incapazes de manter a função cardíaca normal, enquanto que corações normais não apresentam alterações. Além disso, há acúmulo de acil-CoA nos corações de ratos deficientes de L-carnitina devido ao tratamento com D-carnitina (PAULSON e SHUG, 1981).

Outro aspecto relevante das ações fisiológicas da L-carnitina é o seu efeito hipolipemiante observado em animais experimentais (BRADY et al, 1986; BELL et al, 1987) e humanos (GUARNIERI et al, 1980; VACHA et al, 1983). Por exemplo, redução no colesterol total e triacilglicerol e elevação da HDL têm sido descritas em

pacientes que receberam suplementação com L-carnitina (POLA et al, 1983; LEIBOVITZ e MUELLER, 1993).

Em pacientes dislipidêmicos, a suplementação com 900 mg/dia de L-carnitina reduziu as concentrações médias de triacilglicerol de 440 mg/dl para 274, 243, 226 e 186 mg/dl após 1, 2, 4 e 8 semanas de tratamento, respectivamente (LEIBOVITZ e MUELLER, 1993). Pacientes com hiperlipoproteinemia dos tipos II e IV, que foram tratados com 3 g/dia de L-carnitina durante 40 dias, apresentaram redução das concentrações plasmáticas de triacilglicerol e da razão colesterol total/HDL-colesterol (POLA et al, 1983).

Maccari et al (1987) estudaram o efeito da administração oral de L-carnitina sobre ratos hiperlipidêmicos. Os ratos receberam oralmente 30 ml/kg de óleo de oliva e, após uma hora, 20 ml/kg de L-carnitina 155 mM. A L-carnitina diminuiu significativamente as concentrações plasmáticas de triacilglicerol, colesterol total, fosfolipídios, ácidos graxos livres, quilomicrons, VLDL e HDL dos ratos hiperlipidêmicos.

Shimura & Hasegawa (1993) adicionaram L-carnitina à dieta de ratos para avaliar seu efeito sobre as concentrações séricas e hepáticas de lipídios. Em ratos alimentados por 1 e 2 semanas com uma dieta contendo 30% de óleo de milho, a administração simultânea de 0,3% de L-carnitina reduziu as concentrações séricas e hepáticas de triacilglicerol e colesterol. E em ratos alimentados por 10 dias com uma dieta contendo 1% de colesterol e 0,25% de ácido cólico, a administração simultânea de 0,3% de L-carnitina reduziu as concentrações séricas de triacilglicerol.

Porém há relatos onde não foram encontrados efeitos da L-carnitina sobre as concentrações de colesterol e triacilglicerol após a suplementação da dieta com L-carnitina (BELL et al, 1992).

Meijer & Beynen (1988) testaram a hipótese de que carnitina poderia antagonizar o aumento das concentrações plasmáticas de colesterol e triacilglicerol induzido por uma dieta rica em ácidos graxos saturados quando comparada com uma dieta rica em ácidos graxos polinsaturados. Em ratos Wistar, a adição de 1% de DL-carnitina à dieta contendo 20% de óleo de milho e 1% de colesterol ou 20% de óleo de côco e 1% de colesterol não preveniu tal aumento.

Bobyleva-Guarriero et al (1988) compararam os efeitos de uma única dose de L-carnitina i.p. ou de injeções i.p. diárias de L-carnitina durante um mês sobre as concentrações séricas de colesterol e triacilglicerol. O tratamento com uma única dose ou com doses múltiplas de L-carnitina não modificou as concentrações séricas de colesterol e triacilglicerol.

O efeito do exercício sobre a distribuição de L-carnitina tem sido avaliado em animais e humanos. O exercício promove alterações no metabolismo muscular de L-carnitina, caracterizado por um aumento das concentrações de L-acilcarnitinas (principalmente L-acetilcarnitina) e uma queda nas concentrações de L-carnitina livre e total (LENNON et al, 1983; HIATT et al, 1989; LEIBOVITZ e MUELLER, 1993; VUKOVICH et al, 1994; CONSTANTIN-TEODOSIU, 1996). Além disso, mudanças na distribuição de L-carnitina total entre L-acilcarnitinas e L-carnitina livre refletem mudanças similares na quantidade de acil-CoA (HIATT et al, 1989). Desta forma, L-carnitina tampona o acúmulo excessivo de grupos acil (principalmente acetil-CoA) e previne a inibição de muitas reações celulares dependentes de quantidades viáveis de CoASH (CONSTANTIN-TEODOSIU, 1996; SWART et al, 1997). Por outro lado, o

treinamento físico aumenta as concentrações de L-carnitina muscular bem como as concentrações das enzimas que utilizam L-carnitina. Como conseqüência, o processo de β -oxidação em indivíduos treinados é mais eficiente do que em indivíduos sedentários (LEIBOVITZ e MUELLER, 1993).

A suplementação com L-carnitina promove um aumento na capacidade de exercício e uma melhora do desempenho em pacientes com doença cardiovascular ou doença renal (SUZUKI et al, 1976; LENNON et al, 1982). Porém, está menos claro se L-carnitina pode também beneficiar indivíduos saudáveis. Em estudos com animais, L-carnitina tem melhorado o desempenho durante o exercício e exercido um efeito anti-fadiga (LEIBOVITZ e MUELLER, 1993).

Em adolescentes, observou-se que a suplementação com 300 mg/dia de L-carnitina aumentou a capacidade aeróbica (LEIBOVITZ, 1984). A suplementação de atletas treinados com 4 g/dia de L-carnitina por 2 semanas aumentou significativamente a capacidade máxima de exercício (MARCONI et al, 1985). Angelini et al (1986) também demonstraram que a suplementação de atletas treinados e não treinados com 4g/dia de L-carnitina aumentou significativamente a capacidade máxima de exercício. Gorostiaga et al (1989) obtiveram resultados similares ao suplementarem indivíduos treinados com 2 g/dia de L-carnitina. Entretanto, Greig et al (1987), Décombaz et al (1990), Kasper et al (1994) e Vukovich et al (1994) não observaram melhora da capacidade máxima de exercício em indivíduos saudáveis suplementados com L-carnitina.

Apesar de algumas evidências apontarem uma melhora do desempenho durante o exercício após suplementação com L-carnitina em animais e humanos saudáveis, este efeito está somente bem estabelecido para indivíduos que apresentam reduzida tolerância ao exercício (CLARKSON, 1996).

Muitos pacientes têm sido tratados com DL-carnitina. Contudo, tem sido demonstrado que D-carnitina leva à depleção dos estoques de L-carnitina corporal (WITT et al, 1994).

A injeção i.p. crônica de D-carnitina, em ratos alimentados ou em jejum, causa depleção seletiva de L-carnitina no coração e músculo esquelético (PAULSON e SHUG, 1981). A injeção de D-carnitina produziu uma redução de 67% no conteúdo total de L-carnitina no miocárdio e esta deficiência diminuiu a oxidação de ácidos graxos e a função cardíaca. As concentrações renais de L-carnitina diminuíram levemente, mas o conteúdo de L-carnitina no plasma, fígado e cérebro não foram afetados. Estes diferentes efeitos podem ser explicados por diferenças no sistema de transporte de carnitina nos tecidos. Estudos de captação de L-carnitina no fígado (CHRISTIANSEN e BREMER, 1976; YOKOGAWA et al, 1999), rim (HUTH e SHUG, 1980), cérebro (HUTH et al, 1981) e músculo (GEORGES et al, 2000) mostram que o sistema de transporte é ativo. A partir de estudos com miócitos, sugeriu-se que o transporte de L-carnitina nestas células é mediado por difusão facilitada (MOLSTAD, 1980; GEORGES et al, 2000). Em adição, D-carnitina reduz a atividade da carnitina acetiltransferase por inibição competitiva (FRITZ e SCHULTZ, 1965). Este efeito prejudica a contração miocárdica uma vez que L-acetilcarnitina é requerida para tamponar as flutuações de acetil-CoA na mitocôndria (TUBBS et al, 1980).

A captação de L-carnitina em diferentes tecidos tem sido estudada tanto *in vitro* como *in vivo* (BREMER, 1983; YOKOGAWA et al, 1999; GEORGES et al, 2000). Vary e Neely (1982) verificaram que D-carnitina inibe competitivamente a captação de

L-carnitina em perfusão de coração isolado de ratos. E a captação de L-carnitina também é inibida competitivamente pela D-carnitina no córtex renal de ratos (HUTH e SHUG, 1980), em cultura de células de hepatoma humano (YOKOGAWA et al, 1999) e em cultura de células mioblásticas (GEORGES et al, 2000).

Segundo o relatório técnico elaborado pelo *Bureau of foods* do *FDA*, com o título *Health effects of dietary carnitine*, de novembro de 1983, a questão do emprego de L- ou DL-carnitina (p. 21) foi abordada da seguinte forma: “Recentemente, DL-carnitina tem sido promovida como uma preparação que não necessita de prescrição médica. Este fato gera questões adicionais sobre as conseqüências metabólicas da ingestão oral de preparações de carnitina contendo o D-isômero”. Em função desta observação, o relatório propõe a realização de um maior volume de investigações em animais experimentais e humanos, visando estabelecer as vantagens e efeitos adversos do emprego das diferentes formas de carnitina disponíveis comercialmente (D-, L- e DL-carnitina) (BORUM e FISHER, 1983).

Esta preocupação emitida pelo *FDA*, embora tenha ocorrido há cerca de 20 anos, constitui problema atual em nosso país, onde a mistura racêmica, por apresentar custo mais baixo que a forma levógira, tem sido adquirida por parte das empresas que empregam a carnitina em seus produtos comerciais.

Por fim, apesar de existirem muitas investigações clínicas sobre os efeitos da suplementação com L-carnitina sobre determinadas patologias, como na melhora do desempenho durante exercício, em certas desordens musculares, síndromes de deficiência genética de L-carnitina, doenças renais, desordens hepáticas, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e hiperlipidemias, a eficácia da suplementação de humanos com carnitina só é comprovada em casos onde há deficiência primária ou secundária de L-carnitina.

REFERÊNCIAS

ALHOMIDA, A. S et al. Age, sex and diabetes-related changes in total, free and acylcarnitine in human plasma. **Med. Sci. Res.** n. 23: 167-9, 1995.

ALHOMIDA, A. S. et al. Serum total, free and acyl carnitine concentrations in chronic glomerulonephritis patients. **Med. Sci. Res.**, n. 24: 495-8, 1996.

ALHOMIDA, A. S. Effect of renal hemodialysis on serum total, free and acyl carnitine concentrations in chronic pyelonephritis patients. **Arch. Med. Res.**, n. 28: 101-7, 1997.

ANGELINI, C.; VERGANI, L. E COSTA, G. Clinical study of efficacy of L-carnitine and metabolic observations in exercise physiology. In: BORUM, P. (ed). **Clinical aspects of human carnitine deficiency**. New York: Pergamon Press, 1986. p. 38.

ANGELINI, C.; TREVISAN, C. e ISAYA, G. Clinical varieties of carnitine and carnitine palmitoyl-transferase deficiency. **Clin. Biochem.**, n. 20: 1-7, 1987.

- ANON, A. An unusual presentation of human carnitine deficiency. **Nutr. Rev.**, n. 43: 23-5, 1985.
- ANON, A. A role for carnitine in medium-chain fatty acid metabolism? **Nutr. Rev.**, n. 49: 243-5, 1991.
- ATKINS, J. e CLANDININ, M. T. Nutritional significance of factors affecting carnitine dependent transport of fatty acids in neonates: a review. **Nutr. Res.**, n. 10: 117-28, 1990.
- BARGEN-LOCKNER, C.; HAHN, P. e WITTMANN, B. Plasma carnitine in pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, n. 140: 412-4, 1981.
- BAZILINSKI, N. e DUNEA, G. Carnitine: an overview. **Int. J. Artificial Organs.**, n. 13: 720-2, 1990.
- BAZATTO, G. et al. Myasthenia-like syndrome after D,L- but not L-carnitine (letter). **Lancet**, n. 1, 1209, 1981.
- BELL, F. P.; RAYMOND, T. L. e PATNODE, P. L. The influence of diet and carnitine supplementation on plasma carnitine, cholesterol and triglyceride in WHHL (Watanabe Heritable Hyperlipidemic), Netherland Dwarf and New Zealand rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). **Comp. Biochem. Physiol.**, n. 87B: 587-91, 1987.
- BIEBER, L. L. et al. Studies on the development of carnitine palmitoyltransferase and fatty acid oxidation in liver mitochondria of neonatal pigs. **Biochim. Biophys. Acta**, n. 326, 145-54, 1973.
- BIEBER, L. L. Carnitine. **Ann. Rev. Biochem.**, n. 57, 261-83, 1988.
- BOBYLEVA-GUARRIERO, V. et al. Effects of single or multiple doses of L-carnitine on liver energetic metabolism of rats forced to run. **J. Sports Med.**, n. 28, 298-303, 1988.
- BORUM, P. Carnitine. **Annu. Rev. Nutr.**, n. 3, 233-59, 1983.
- BORUM, P. e FISHER, K. **Health effects of dietary carnitine**. Bethesda: Federation of Americans Societies for Experimental Biology. November, 1983.
- BORUM, P. Role of carnitine during development. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, n. 63, 571-6, 1984.
- BRADY, L. J. et al. Pharmacologic action of L-carnitine in hypertriglyceridemia in obese Zucker rats. **Metabolism**, n. 35, 555-62, 1986.
- BREMER, J. Carnitine - Metabolism and functions. **Physiol. Rev.**, n. 63, 1420-80, 1983.
- BRENINGSTALL, G. N. Carnitine deficiency syndrome. **Pediatr. Neurol.**, n. 6, 75-81, 1990.
- BROQUIST, H. P. e BORUM, P. R. Carnitine biosynthesis. Nutritional implications. **Adv. Nutr. Res.**, n. 4, 181-204, 1982.

CEDERBLAD, G. e LINSTEDT, S. Metabolism of labeled carnitine in the rat. **Arch. Biochem. Biophys.**, n. 175, 173-82, 1976.

CHRISTIANSEN, R. Z. e BREMER, J. Active transport of butyrobetaine and carnitine into isolated liver cells. **Biochim, Biophys. Acta**, n. 448, 562-77, 1976.

CHRISTENSEN, E. e VIKRE-JORGENSEN, J. Six years' experience with carnitine supplementation in a patient with an inherited defective carnitine transport system. **J. Inher. Metab. Dis.**, n. 18, 233-6, 1995.

CLARKSON, P. M. Nutrition for improved sports performance. Current issues on ergogenic aids. **Sports Med.**, n. 21, 393-401, 1996.

COFFEY, M. T. et al. Carnitine status and lipid utilization in neonatal piglets fed diets low in carnitine. **J. Nutr.**, n. 121, 1047-53, 1991.

CONSTANTIN-TEODOSIU, D.; HOWELL, S.; GREENHAFF, P. L. Carnitine metabolism in human muscle fiber types during submaximal dynamic exercise. **J. Appl. Physiol.**; n. 80, 1061-4, 1996.

COSTELL, M. et al. Effects of L-carnitine on urea synthesis following acute ammonia intoxication in mice. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, n. 120, 726-33, 1984.

DÉCOMBAZ, J. E.; REFFET, B. e BLOEMHARD, Y. Effect of L-carnitine and stimulated lipolysis on muscle substrates in the exercising rat. **Experientia**, n. 46, p 457-8, 1990.

DE VIVO, D. C. e TEIN, I. Primary and secondary disorders of carnitine metabolism. **Int. Pediatr.**, n. 5, 134-41, 1990.

DI DONATO, S. et al. Systemic carnitine deficiency: clinical, biochemical, and morphological cure with L-carnitine. **Neurol.**, n. 34, 157-62, 1984.

DI MAURO, S. e DI MAURO, P. M. Muscle carnitine palmityltransferase deficiency and myoglobinuria. **Science**, n. 182, 929-31, 1973.

DIPALMA, J. R. L-Carnitine: its therapeutic potencial. **Am. Fam. Physician.**, n. 34, 127-30, 1986.

ENGEL, A. G. e ANGELINI, C. Carnitine deficiency of human skeletal muscle associated with lipid storage myopathy: a new syndrome. **Science**, n. 179, 899-902, 1973.

FEINFELD, D. A. et al. Effect of oral L-carnitine on serum myoglobin in hemodialysis patients. **Ren. Fail.**, n. 18, 91-6, 1996.

FRAENKEL, G. e FRIEDMAN, S. Carnitine. In: HARRIS, R. S.; MARRIAN, G. F.; THIMANN, K. V. (eds). **Vitamins and Hormones**. New York: Academic, vol. 15, 73-118, 1957.

FRITZ, I. B. Carnitine and its role in fatty acid metabolism. **Adv. Lipid. Res.**, n. 1, 285-334, 1963.

FRITZ, I. B. e SCHULTZ, S. K. Carnitine acetyltransferase. II. Inhibition by carnitine analogues and by sulfhydryl reagents. **J. Biol. Chem.**, n. 240, 2188-92, 1965.

FRITZ, I. B. An hypothesis concerning the role of carnitine in the control of interrelations between fatty acids and carbohydrate metabolism. **Pers. Biol. Med.** n. 12, 643-77, 1967.

GAZOLA, V. A. F. G. **Estudo comparativo dos efeitos da suplementação com L-carnitina e DL-carnitina na toxicidade a amônia e metabolismo hepático:** Estudos *in vivo*, em perfusão de fígado *in situ* e em hepatócitos isolados. 1999, 66 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual de Maringá, Maringá.

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.**, n. 22, 305-10, 2001.

GEORGES, B. et al. Carnitine transport into muscular cells. Inhibition of transport and cell growth by mildronate. **Biochem. Pharmacol.**, n. 59, 1357-63, 2000.

GOROSTIAGA, E.; MAURER, C. e ECLACHE, J. Decrease in respiratory quotient during exercise following L-carnitine supplementation. **Int. J. Sports Med.**, n. 10, 169-74, 1989.

GREIG, C.; FINCH, K. M.; JONES, D. A. The effect of oral supplementation with L-carnitine on maximum and submaximum exercise capacity. **Eur. J. Appl. Physiol.**, n. 56, 457-60, 1987.

GROSS, C. J. e HENDERSON, L. M. Absorption of D- and L-carnitine by the intestine and kidney tubule in the rat. **Biochim. Biophys. Acta**, n. 772, 209-19, 1984.

GUARNIERI, G. F. et al. Lipid lowering effect of carnitine in chronically uremic patients treated with maintenance hemodialysis. **Am. J. Clin. Nutr.**, n. 33, 1489-92, 1980.

GUZMÁN, M. e GEELEN, M. J. H. Regulation of fatty acid oxidation in mammalian liver. **Biochim. Biophys. Acta**, n. 1167, 227-41, 1993.

HIATT, W. R. et al. Carnitine and acylcarnitine metabolism during exercise in humans. Dependence on skeletal muscle metabolic state. **J. Clin. Invest.**, n. 84, 1167-73, 1989.

HOLME, E.; LINDSTEDT, S. e NORDIN, I. Uncoupling in the γ -butyrobetaine hydroxylase reaction by D- and L-carnitine. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, n. 107, 518-24, 1982.

HORIUCHI, M. et al. Carnitine administration to juvenile visceral steatosis mice corrects the suppressed expression of urea cycle enzymes by normalizing their transcription. **J. Biol. Chem.**, n. 267, 5032-5, 1992.

HUTH, P. J. e SHUG, A. Properties of carnitine transport in rat kidney cortex. **Biochim. Biophys. Acta**, n. 602, 621-34, 1980.

HUTH, P. J. et al. The uptake of carnitine by slices of rat cerebral cortex. **J. Neurochem.**, n. 36, 715-23, 1981.

ILICETO, S. et al. 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.**, n. 26, 380-7, 1995.

KAPARTI, G.; CARPENTER, S. e ENGEL, A. G. The syndrome of systemic carnitine deficiency. Clinical, morphological, biochemical and pathophysiologic features. **Neurology**, n. 25, 16-24, 1975.

KASPER, C.; REEVES, B. e FLYNN, M. L-carnitine supplementation and running performance. **Med. Sci. Sports Exerc.**, n. 26, 39, 1994.

KEMPEN, T. A. T. G. e ODLE, J. Quantification of carnitine esters by high-performance liquid chromatography. **J. Chromatogr.**, n. 584, 157-65, 1992.

KEMPEN, T. A. T. G. e ODLE, J. Medium-chain fatty acid oxidation in colostrum-deprived newborn piglets: Stimulative effect of L-carnitine supplementation. **J. Nutr.**, n. 123, 1531-7, 1993.

KOBAYASHI, A.; MASUMURA, Y. e YAMAZAKI, N. L-carnitine treatment for congestive Heart failure. Experimental and clinical study. **Jpn. Circ. J.**, n. 56, 86-94, 1992.

KURODA, N. et al. Determination of Carnitine and Acylcarnitines in Human Plasma by Means of Fluorescence Labeling Using 2-(4-hydrazinocarbonylphenyl)-4,5-diphenylimidazole. **Chem. Pharm. Bull.**, n. 44, 1525-9, 1996.

LACOUR, B. et al. Carnitine improves lipid anomalies in haemodialysis patients. **Lancet**, n. 2, 763-5, 1980.

LEIBOVITZ, B. **Carnitine - The vitamin B₁₂ phenomenon**. New York: Dell Publishing Company, 1984.

LEIBOVITZ, B. e MUELLER, J. Carnitine. **J. Optimal Nutr.**, n. 2, 90-109, 1993.

LENNON, D.; STRATMAN, F. e SHRAGO, E. The effects of exercise training on carnitine status and physical work capacity in dialysis patients. **Med. Sci. Sports Exerc.**, n. 14, 165, 1982.

LENNON, D. L. F. et al. Effects of acute moderate-intensity exercise on carnitine metabolism in men and women. **J. Appl. Physiol.**, n. 55, 489-95, 1983.

LONGO, A.; et al. Determination of L-carnitine, acetyl-L-carnitine and propionyl-L-carnitine in human plasma by high-performance liquid chromatography after pre-column derivatization with 1-aminoanthracene. **J. Chromatogr. B**, n. 686, 129-39, 1996.

MACCARI, F. et al. L-carnitine effect on plasma lipoproteins of hyperlipidemic fat-loaded rats. **Lipids**, n. 22, 1005-8, 1987.

MAEBASHI, M.; KAWAMURA, N. e SATO, M. Urinary excretion of carnitine in man. **J. Lab. Clin. Med.**, n. 87, 760-6, 1976.

MARCONI, C. et al. Effects of L-carnitine loading on the aerobic and anaerobic performance of endurance athletes. **Eur. J. Appl. Physiol.**, n. 54, 131-5, 1985.

MARTÍN-REQUERO, A. et al. Interrelationship between ureogenesis and gluconeogenesis in perfused rat liver. **Biochim. Biophys. Acta**, n. 1158, 166-74, 1993.

MARZO, A. e CURTI, S. L-carnitine moiety assay: an up-to-date reappraisal covering the commonest methods for various applications. **J. Chromatogr. B**, n. 702, 1-20, 1997.

MATSUOKA, M. e IGISU, H. Comparison of the effects of L-carnitine, D-carnitine and acetyl-L-carnitine on the neurotoxicity of ammonia. **Biochem. Pharmacol.**, n. 46, 159-64, 1993.

MEIJER, A. J. et al. Role of anion translocation across the mitochondrial membrane in the regulation of urea synthesis from ammonia by isolated rat hepatocytes. **J. Biol. Chem.**, n. 250, 7728-38, 1975.

MEIJER, G. W. e BEYNEN, A. C. Influence of dietary carnitine on lipid and carbohydrate metabolism in rats. **Z. Ernährungswiss**, n. 27, 77-83, 1988.

MELEGH, B. Carnitine supplementation in the premature. **Biol. Neonate**, n. 58, 93-106, 1990.

MOLSTAD, P. The efflux of L-carnitine from cells in culture (CCL 27). **Biochim. Biophys. Acta**, n. 597, 166-73, 1980.

MURTHY, M. S. e PANDE, S. V. Mechanism of carnitine acylcarnitine translocase-catalyzed import of acylcarnitines into mitochondria. **J. Biol. Chem.**, n. 259, 9082-9, 1984.

NOVAK, M. et al. Effect of carnitine on lipolysis in subcutaneous adipose tissue of newborns. **Biol. Neonate**, n. 25, 85-94, 1974.

NOVAK, M. et al. Carnitine in the perinatal metabolism of lipids. I. Relationship between maternal and fetal plasma levels of carnitine and acylcarnitines. **Pediatrics**, n. 67, 95-100, 1981.

NOVAK, M. Carnitine supplementation in soy-based formula-fed infants. **Biol. Neonate**, n. 58, 89-92, 1990.

O'CONNOR, J. E.; COSTELL, M. e GRISOLIA, S. Protective effect of L-carnitine on hyperammonemia. **Fed. Eur. Biochem. Soc. Symp.**, n. 166, 331-4, 1983.

O'CONNOR, J. E. et al. Effect of L-carnitine on ketone bodies, redox state and free amino acids in the liver of hyperammonemic mice. **Biochem. Pharmacol.**, n. 36, 3169-73, 1987.

PANDE, S. V. e PARVIN, R. Carnitine-acylcarnitine translocase-mediated transport of fatty acids into mitochondria: its involvement in the control of fatty acid oxidation in liver. In: FRENKEL, R. A. e MCGARRY, J. D. (eds). **Carnitine biosynthesis, metabolism, and functions**. New York: Academic Press, 1980. p. 143-57.

PAULSON, D. e SHUG, A. Tissue specific depletion of L-carnitine in the rat heart and skeletal muscle by D-carnitine. **Life Sci.**, n. 28, 2931-8, 1981.

PEPINE, C. The therapeutic potential of carnitine in cardiovascular disorders. **Clin. Ther.**, n. 13, 2-20, 1991.

POLA, P. et al. Statistical evaluation of long-term L-carnitine therapy in hyperlipoproteinaemias. **Drugs Exp. Clin. Res.**, n. 9, 925-35, 1983.

POORTHUIS, BEN J. H. M.; JILLE-VLCKOVÁ, T. e WILLEM, O. Determination of acylcarnitines in urine of patients with inborn errors of metabolism using high-performance liquid chromatography after derivatization with 4'-bromophenacylbromide. **Clin. Chim. Acta**, n. 216, 53-61, 1993.

PROULX, F. et al. Acquired carnitine abnormalities in critically ill children. **Eur. J. Pediatr.**, n. 156, 864-9, 1997.

RATNAKUMARI, L. ; QURESHI, I. A. e BUTTERWORTH, R. F. Effect of L-carnitine on cerebral and hepatic energy metabolites in congenitally hyperammonemic sparse-fur mice and its role during benzoate therapy. **Metabolism**, n. 42, 1039-46, 1993.

REBOUCHE, C. Comparative aspects of carnitine biosynthesis in microorganisms and mammals with attention to carnitine biosynthesis in man. In: FRAENKEL, R. A. e MCGARRY, J. D. (eds). **Carnitine biosynthesis, metabolism, and functions**. New York: Academic Press, 1980. p. 57-72.

REBOUCHE, C. e ENGEL, A. Kinetic compartmental analysis of carnitine metabolism in the dog. **Arch. Biochem. Biophys.**, n. 220, 60-70, 1983.

REBOUCHE, C. e 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.**, n. 235, 393-402, 1984.

REBOUCHE, C. J. Recent advances in carnitine biosynthesis and transport. In: BORUM, P. (ed). **Clinical aspects of human carnitine deficiency**. New York, Pergamon Press, 1986. p. 1-15.

REBOUCHE, C. e PAULSON, D. Carnitine metabolism and function in humans. **Ann. Rev. Nutr.**, n. 6, 41-66, 1986.

REBOUCHE, C. J. Carnitine metabolism and human nutrition. **J. Appl. Nutr.**, n. 40, 99-111, 1988.

RINALDO, P. et al. Sudden neonatal death in carnitine transporter deficiency. **J. Pediatr.**, n. 131, 304-5, 1997.

SCHMIDT-SOMMERFELD, E. e PENN, D. Carnitine and total parenteral nutrition of the neonate. **Biol. Neonate**, n. 58, 81-8, 1990.

SHAPIRA, Y.; GLICK, B. e GUTMAN, A. Carnitine deficiency. **Int. Pediatr.**, n. 8, 219-24, 1993.

SHIMURA, S. e HASEGAWA, T. Changes of lipid concentrations in liver and serum by administration of carnitine added diets in rats. **J. Vet. Med. Sci.**, n. 55, 845-7, 1993.

STANLEY, C. A. Carnitine disorders. **Adv. Pediatr.**, n. 42, 209-42, 1995.

SUZUKI, M.; KANAYA, M. e MURAMATSU, S. Effects of carnitine administration, fasting, and exercise on urinary carnitine excretion in man. **J. Nutr. Sci. Vitaminol.**, n. 22, 169-74, 1976.

SUZUKI, Y.; KAMIKAWA, T. e YAMAZAKI, N. Effects of L-carnitine on ventricular arrhythmias in dogs with acute myocardial ischemia and a supplement of excess free fatty acids. **Jpn. Circ. J.**, n. 45, 552-9, 1981.

SWART, I. et al. The effect of L-carnitine supplementation on plasma carnitine levels and various performance parameters of male marathon athletes. **Nutr. Res.**, n. 17, 405-14, 1997.

TREEM, W. R. et al. Primary carnitine deficiency due to a failure of carnitine transport in kidney, muscle, and fibroblasts. **N. Engl. J. Med.**, n. 20, 1331-6, 1988.

TUBBS, P. K.; RAMSAY, R. R. e EDWARDS, M. R. Inhibitors of carnitine transport and metabolism. In: FRENKEL, R. A. e McGARRY, J. D. (eds). **Carnitine biosynthesis, metabolism, and functions**. New York: Academic Press, 1980. p. 207-18.

VACHA, G. et al. Favorable effects of L-carnitine treatment on hypertriglyceridemia in hemodialysis patients decisive role of low levels of high-density lipoprotein-cholesterol. **Am.Clin. Nutr.**, n. 38, 532-40, 1983.

VAN BOCXLAER, J. F. e DE LEENHEER, A. P. Solid-phase extraction technique for gas-chromatographic profiling of acylcarnitines. **Clin. Chem.**, n. 39, 1911-7, 1993.

VARY, T. C. e NEELY, J. R. Characterization of carnitine transport in isolated perfused adult rat hearts. **Am. J. Physiol.**, n. 242, 585-92, 1982.

VUKOVICH, M. D.; COSTILL, D. L. e FINK, W. J. Carnitine supplementation: effect on muscle carnitine and glycogen content during exercise. **Med. Sci. Sports Exerc.**, n. 26, 1122-9, 1994.

WILLIAMSON, J. R. et al. Inhibition of fatty acid stimulation of gluconeogenesis by (+)-decanoylcarnitine in perfused rat liver. **Diabetes**, n. 17, 194-208, 1968.

WINTER, S. C. et al. Plasma carnitine deficiency. **Am. J. Dis. Child.**, n. 141, 660-5, 1987.

WITT, P. et al. High-performance liquid chromatography and capillary electrophoresis of L- and D-carnitine by precolumn diastereomeric derivatization. **J. Chromatogr. B**, n. 657, 67-73, 1994.

YOKOGAWA, K. et al. Characteristics of L-carnitine transport in cultured human hepatoma HLF cells. **J. Pharm. Pharmacol.**, n. 51, 935-40, 1999.

