

EFEITOS NEUROPROTETORES RELACIONADO À SUPLEMENTAÇÃO COM CREATINA

Camila Vogel,¹ Alex Roman,² Luciano de Oliveira Siqueira,³

RESUMO

A creatina é um composto de aminoácidos presente principalmente nas fibras musculares e no cérebro, extremamente importante no fornecimento de energia para a ressíntese de adenosina trifosfato bem como depósito de energia intracelular. Suas propriedades oferecem esperança quanto ao valor terapêutico em processos de neurodegeneração, envolvendo o déficit bioenergético do sistema nervoso. O sistema que envolve creatina/fosfocreatina, catalisada pela enzima creatina quinase (CK), desempenha papel fundamental na manutenção do equilíbrio energético do cérebro. O objetivo desta revisão foi introduzir o metabolismo da creatina e suas possíveis intervenções terapêuticas na função neurológica, descrevendo algumas neuropatologias beneficiadas. O material utilizado compreende artigos descritivos sobre o metabolismo do suplemento e ainda estudos experimentais com modelos animais servindo de base para demonstrar o benefício da creatina nas Doenças de Huntington, Parkinson, Alzheimer e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Em conclusão a ingestão de creatina associada às Doenças de Huntington e Parkinson mostraram ser promotores, resultando em efeitos importantes de neuroproteção. Já nas Doenças de Alzheimer e ELA a creatina não demonstrou melhora nos pacientes. Entretanto, mais estudos devem ser realizados para então destacar este suplemento como possível intervenção terapêutica.

Palavras-chave: Creatina; Fosfocreatina; Neurodegenerativas; Neuroproteção.

ABSTRACT

Creatine is an amino acid compound mainly present in the muscle fibers and brain extremely important in supplying energy for the resynthesis of adenosine triphosphate and intracellular energy deposit. Its properties offer hope for the therapeutic value in processes of neurodegeneration, involving bioenergetic deficit nervous system. The system that involves creatine / phosphocreatine, catalyzed by the enzyme creatine kinase (CK), plays a fundamental role in maintaining the energy balance of the brain. The objective of this review was to elucidate the metabolism of creatine and its possible therapeutic intervention in neurological function, describing some neuropathologies benefited. The material used comprises descriptive articles on the metabolism of the supplement and further experimental studies with animal models serve as a basis to demonstrate the benefit of the creatine in Huntington's Disease, Parkinson's, Alzheimer's and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). In conclusion creatine intake associated with Huntington's Disease and Parkinson proved as favorable therapeutic effects resulting in significant neuroprotection. Already on Alzheimer's Disease and ALS creatine did not show improvement in patients. However, more studies should be conducted to highlight then this supplement as a possible therapeutic intervention.

Keywords: Creatine; Phosphocreatine; Neurodegenerative; Neuroprotection.

INTRODUÇÃO

A história da Creatina (Cr) tem início em 1835, com o relato de Michel Eugene Chevreul, ao encontrar uma nova substância nas carnes. Mas apenas no ano de 1847, através de Justus Liebig ela foi confirmada, a partir da observação de raposas selvagens sobreviventes da caça, que possuíam dez vezes mais creatina ao confrontar com as raposas criadas em cativeiro. Os resultados comprovaram que o esforço muscular

¹ Universidade de passo fundo. Especialista em Análises Clínicas

² Universidade de Passo Fundo. Especialista em neurologia. Professor da faculdade de Medicina da UPF

³ Professor titular II de bioquímica da Universidade de Passo Fundo Instituto de Ciências biológicas.

resultaria em acúmulo desta substância. Foi no século XX que pesquisas mostraram que nem toda quantidade ingerida era eliminada, apontando para o armazenamento muscular de uma parte deste composto. Com isso, permitiu-se o conhecimento de sua forma fosforilada (fosfocreatina, PCr), envolvida no metabolismo energético e na contração muscular⁽¹⁾.

A busca por resultados cada dia mais competitivos, mais rápidos e significativos no meio esportivo, levou a creatina a ganhar espaço na mídia durante as Olimpíadas de Barcelona em 1992, onde os vencedores da prova de 100 metros rasos e a campeã dos 400 metros com barreiras confirmaram o uso do suplemento para fins ergogênicos e saíram vitoriosos⁽¹⁾.

Pesquisas mostram que o papel da creatina não se restringe apenas aos efeitos ergogênicos. Suas propriedades oferecem esperança quanto ao valor terapêutico em processos de neurodegeneração, envolvendo o déficit bioenergético do sistema nervoso. O sistema que envolve creatina/fosfocreatina, catalisada pela enzima creatina quinase (CK), desempenha papel fundamental na manutenção do equilíbrio energético do cérebro. Alterações da enzima CK associada à diminuição do metabolismo energético, tem sido relacionada a algumas doenças que afetam o SNC, como a Doença de Huntington, Alzheimer, Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica⁽²⁾.

As doenças neurológicas possuem perda neuronal e disfunções que abrangem uma grande variedade de doenças, dependentes da localização e progressão da desordem. Mas, apesar das particularidades de cada uma, há cada vez mais provas sugerindo a semelhança nos processos bioquímicos envolvidos no fenótipo das patologias. Esses processos incluem: excitotoxicidade, estresse oxidativo, mutações e disfunção mitocondrial⁽³⁾.

O objetivo da presente revisão foi introduzir o metabolismo da creatina e suas possíveis intervenções terapêuticas na função neurológica, descrevendo algumas neuropatologias beneficiadas com o suplemento.

MATERIAL E METODOLOGIA

A pesquisa do material bibliográfico foi conduzida em três etapas. Na primeira, foram definidas as bases de dados Bireme, Scielo e PubMed para identificação dos artigos. A segunda etapa compreendeu a definição dos descritores inseridos na busca dos artigos e dos critérios de inclusão. Os termos utilizados na busca foram delimitados a partir das palavras-chave: creatina, fosfocreatina, neuroproteção, neurodegenerativas.

A busca se restringiu a artigos publicados em português e inglês no período de 1998 a 2015.

Na terceira etapa, realizou-se uma leitura dos títulos e resumos de todos os artigos, a fim de selecionar os que abordavam o tema da revisão, sendo excluídos os que saíam do propósito em questão.

RESULTADOS

Foram encontrados 78 artigos potencialmente relevantes considerando a definição das bases de dados e os descritores (etapa1). Na etapa 2, após a leitura dos títulos e resumos dos artigos, foram excluídos 43 estudos com base nos critérios apresentados:

- 1) 19 não abrangiam a neuroproteção da creatina;
- 2) 7 não destacaram o metabolismo da creatina;
- 3) 17 destacavam a creatina somente para efeitos ergogênicos.

Na última etapa, os 35 artigos restantes selecionados como relevantes foram analisados na íntegra e finalmente, a revisão foi realizada.

METABOLISMO DA CREATINA

A creatina (ácido acético metilguanidina) é um composto de aminoácidos presente principalmente nas fibras musculares e no cérebro, sintetizado no fígado, rins e pâncreas. Esse processo envolve a participação de três aminoácidos: arginina, glicina e metionina. O grupo amino da arginina é transferido para glicina, formando guanidinoacetato e ornitina, através da enzima glicina transaminase (GT). Após, ocorre a transferência irreversível de um grupo metil da S-adenosilmetionina para o ácido guanidinoacético, formando a creatina⁽⁴⁾.

Outra forma de obtenção deste aminoácido é derivada da dieta, encontrada em maior quantidade nas carnes. Alimentos como vegetais podem apresentar creatina, mas em quantidades muito pequenas⁽⁵⁾.

O armazenamento da Cr ocorre tanto na forma fosforilada quanto livre (4). Seu principal destino após a síntese é o tecido muscular, que absorve cerca de 95% do total, e os outros 5% são distribuídos entre órgãos como cérebro, coração, retina e testículos⁽⁶⁾. A concentração de Cr celular é definida pela capacidade de captação a partir do plasma e ocorre através de um processo saturável de transporte sódio-

dependente, de alta afinidade. Para cada 2 moléculas de sódio, 1 de creatina é captada, através da bomba de sódio-potássio⁽¹⁾.

A necessidade diária de creatina de uma pessoa adulta é cerca de 2g, sendo 1g obtida através da alimentação e 1g produzida pelo fígado⁽⁶⁾. Estudos mostram que vegetarianos precisam sintetizar toda a creatina que necessitam. Em contrapartida, o excesso de suplemento diminui os níveis de enzimas aminotransferase no fígado, diminuindo a síntese da substância⁽⁷⁾.

A força muscular é obtida a partir da ação de processos biológicos complexos e consequentemente armazenada através de compostos fosfatados, onde o ATP - trifosfato de adenosina é o principal representante. Em pouco tempo, após o início de um exercício intenso, as reservas de ATP nos músculos se esgotam, isto significa que para o esforço físico ser mantido é necessária a reposição dos níveis de ATP. A creatina exerce um papel fundamental no fornecimento de energia, uma vez que esta é a forma precursora da fosfocreatina. Quando se encontra na forma fosforilada, é doadora de um grupo fosfato para a molécula de ADP – adenosina difosfato, resintetizando o ATP, gasto na contração muscular, através da enzima creatina quinase (CK)⁽⁶⁻⁸⁾.

O fosfato de creatina é armazenado em pequenas quantidades, assim, o fornecimento de energia para o musculo esquelético e cérebro por essa via também é pequeno. Este sistema é fundamental para a execução de esforços físicos de elevada intensidade e curta duração (8 a 10 segundos). Para o esforço ser mantido em tempo maior, há necessidade de se diminuir a intensidade do esforço, a fim de ativar a glicólise anaeróbia ou aeróbia⁽⁸⁾.

O musculo esquelético e o cérebro são tecidos que requerem quantidades significativas de energia. Assim, a PCr serve como um acumulador de energia a curto prazo, da enzima CK. A CK apresenta dois tipos de enzimas, a citosólica associada a estruturas no interior da célula, e a CK mitocondrial (MtCK), com duas isoenzimas denominadas, MtCK sarcomérica (músculo estriado) e a MtCK ubíqua (maioria dos tecidos, inclusive o neuronal). Contribuindo assim para um sistema de tamponamento celular eficiente⁽³⁾. Mas quando o estado de energia se encontra deficiente, muitas vezes ligado ao estresse oxidativo, isquemia e sobrecarga do cálcio, a CK mitocondrial executa modificações oxidativas e compensatórias da expressão do gene, podendo levar ao acúmulo de corpos de inclusão cristalino na mitocôndria, característicos nas patologias mitocondriais. Estes eventos podem tanto ajudar como prejudicar as funções

de MtCK no fornecimento de energia e proteção, podendo levar a apoptose ou necrose⁽⁹⁾.

DOENÇA DE HUNTINGTON

A Doença de Huntington (DH) é uma desordem hereditária progressiva degenerativa do sistema nervoso central. Caracteriza-se por movimentos corporais anormais, falta de coordenação e habilidades mentais. A desordem genética é causada pela repetição excessiva anormal dos trinucleotídeos CAG (citosina-adenina-guanina) presente no cromossomo 4, responsáveis pela transcrição do aminoácido glutamina, resultando em uma proteína defeituosa, a Huntingtina (htt). As mudanças degenerativas decorrentes da doença atingem os gânglios de base do cérebro, acometendo todo o núcleo estriado⁽¹⁰⁾.

A proteína mutante sofre processamento proteolítico, em parte, pela enzima proapoptótica caspase-3, libertando um fragmento N-terminal (“blocos” de glutamina na extremidade inicial da proteína huntingtina) que contém a poliglutamina. Este fragmento forma agregados macromoleculares com ele mesmo e outras proteínas tornando-se ubiquitinadas. Tem sido sugerido que a agregação de htt pode resultar em mecanismos patogênicos que desencadeiam uma cascata de eventos moleculares de função tóxica, levando a morte prematura neuronal⁽¹¹⁾.

Apesar de estudos com pacientes e modelos de animais transgênicos de DH proporcionarem hipóteses a respeito dos mecanismos patogênicos, os processos de morte celular seletiva da doença ainda é obscura. Houve suposição a respeito do efeito do gene defeituoso prejudicar o metabolismo energético. O que seria possível, pois a disfunção bioenergética possui um papel importante na morte celular em doenças neurológicas⁽¹¹⁾.

Panov⁽¹²⁾ lembra que o Fragmentos N – terminal, específico da patologia, pode prejudicar a função mitocondrial. Outro fator apontado seriam os inibidores da cadeia de elétrons, o ácido 3 – nitropropiónico (3-NP) e o malonato, pois reproduziram as características da Doença de Huntington quando testados em animais, provocando prolongadas deficiências de energia, incluindo degeneração estriatal, podendo assim ser modelo experimental útil⁽¹²⁾.

Assim, os níveis de energia circundante podem ter importância direta ou indireta na melhora da gravidade na Doença de Huntington e a creatina é o componente crítico nesta relação⁽¹⁴⁾. O estudo com 20 ratos transgênicos DH mostrou que a administração

de creatina após início dos sintomas clínicos prolonga significativamente a sobrevivência dos mesmos. O comprimento de repetição CAG foi examinado para assegurar que o número de repetições não interferisse nos resultados. Os animais foram suplementados com creatina a 2% (4g/kg) e placebo. O tratamento com creatina começou às 6, 8 e 10 semanas de idade, prolongando a sobrevivência tanto em 6 como 8 semanas. Houve um retardo nas sequelas neuropatológicas, atrofia neuronal e agregados de huntingtina na sexta semana. Relatou-se que os níveis cerebrais de creatina e ATP estavam reduzidos nos ratos não suplementados, em contrapartida, houve um aumento dos fatores em ratos onde adotou-se a suplementação, exercendo efeito neuroprotetor⁽¹¹⁾.

A PCr funciona como um depósito de energia, ligando locais de produção com os de consumo de energia. Essas reservas são fundamentais na Doença de Huntington, para a regulação homeostática da célula, e ainda para modular a função chaperona-ATPase e ativar a função ATP-dependente de ubiquitina-proteassoma. A conversão glutamato (Glu) a glutamina (Gln), também dependente de energia, modula a atividade sináptica e reduz a excitotoxicidade. Coletivamente, as reserva de energia, bem como a creatina podem desempenhar um papel importante na sobrevivência celular⁽¹⁴⁾.

Estudo feito por indução da DH, através do 3-NP, relatou que a combinação de Creatina com a Coenzina Q10 (CoQ10) exerceu efeito de neuroproteção significativo. Um grupo de ratos administrados com: creatina a 2%, CoQ10 à 1%, outro com a combinação das duas e ainda um grupo controle, administraram estes respectivos compostos uma semana antes da aplicação do 3-NP. Ao final do estudo observou-se que a quantidade de lesões degenerativas reduziu 47% no grupo tratado com creatina, 38% no grupo CoQ10 e a combinação de ambas diminuiu 87% o volume das lesões. O grupo controle sofreu uma profunda perda de neurônios do estriado, mostrando a possível aplicabilidade de ambas às substâncias em doenças neurodegenerativas⁽¹⁵⁾.

Hersch⁽¹⁶⁾ em um estudo randomizado, duplo-cego controlado, durante 16 semanas, mostrou que a creatina pode ser bem tolerada e segura. Concentrações de creatina no soro e cérebro aumentaram durante a suplementação (8g/dia) e houve uma diminuição do fator de lesão oxidativa no DNA, 8-hidroxi -2'- desoxiguanosina (8OH2'dG), devido a ingesta da substância, aplicada em 64 pacientes de DH.

Um grupo de pacientes com sintomatologia inicial de DH foram submetidos à espectroscopia de ressonância magnética, 16 semanas após iniciar suplementação. As concentrações de Creatina demonstraram um aumento de 7,2% enquanto que N-acetil-

aspartato (NAA) teve um elevação de 16%, refletindo melhorias na produção mitocondrial⁽¹⁴⁾.

Há evidência de que a administração de creatina aumenta os níveis de fosfato no cérebro e estabiliza a transição de permeabilidade mitocondrial, além de promover o atraso no desenvolvimento de sintomas motores, o início das perdas de peso e a hiperglicemia. Essas descobertas têm implicações terapêuticas importantes, sugerindo que a terapia de creatina iniciada antes e logo após o diagnóstico pode fornecer benefícios clínicos significativos para o paciente de Huntington⁽¹⁷⁾.

DOENÇA DE PARKINSON

A Doença de Parkinson (DP) foi descrita pela primeira vez no ano de 1817, por James Parkinson e hoje é a segunda doença neurodegenerativa de maior prevalência mundial. É causada pela diminuição intensa da produção do neurotransmissor dopamina da substância negra e por inclusões intracitoplasmáticas destes neurônios, conhecidas como corpúsculos de Lewy. Assim as células nervosas desta parte do cérebro não podem enviar mensagens corretamente, levando a perda da função muscular. Suas manifestações clínicas incluem tremor de repouso, bradicinesia, rigidez muscular, alterações posturais e de marcha. A proteína alfa-sinucleína, está diretamente associada a mutações na DP, levando a um maior risco de desenvolvimento precoce da patologia⁽¹⁸⁾.

Com o envelhecimento, os indivíduos apresentam morte celular progressiva das células que produzem a dopamina, mas em algumas pessoas esse ritmo ocorre aceleradamente. As causas da DP ainda são obscuras, mas acredita-se que estejam relacionados a fatores genéticos e ambientais, associados à disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, inflamação e excitotoxicidade⁽¹⁹⁾.

Quanto à disfunção do metabolismo mitocondrial, este conduz a uma redução da produção de ATP, bem como a diminuição do tampão de cálcio e a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS)⁽²⁰⁾. ROS tem mostrado desempenhar papel importante em doenças neurodegenerativas, através da capacidade de inativar a enzima Creatino quinase mitocondrial (MtCK), alterando a sua conformação e levando a um esgotamento de fosfocreatina. Ocorrendo então a modificação dos poros de transição e permeabilidade mitocondrial, que conduz a liberação de fatores pró-apoptóticos no citosol e a morte celular. Estudos mostram que a suplementação com creatina pode

restabecer a função mitocondrial, podendo assim estabilizar a MtCK e impedir a morte celular⁽²¹⁾.

A neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), foi descoberta a partir de um surto de parkinsonismo em jovens no sul da Califórnia, que consumiam a MPTP como um contaminante da produção de opiáceos sintéticos. Isso levou alguns pesquisadores à aplicação da MPTP em modelos animais, demonstrando prejudicar a função mitocondrial e induzir o aparecimento a Doença de Parkinson⁽³⁾. Esta substância é convertida pela monoamina-oxidase B e 1-metil-4-phenylpyridinium (MPP+), que bloqueia o complexo I da cadeia mitocondrial de transporte de elétrons, diminuindo o metabolismo de energia neural e conduzindo a perda seletiva de neurônios dopaminérgicos da região negra⁽²²⁾. Assim a neurotoxina é utilizada para investigar os mecanismos moleculares associados à patogênese de Parkinson⁽¹⁸⁾.

A suplementação de Cr em ratos com DP induzidos por MPTP mostrou exercer efeito tampão contra depleção de ATP, e consequentemente ganhos neurológicos, contra o esgotamento de dopamina⁽²²⁾. Andres⁽²³⁾ também demonstraram em seu estudo de sobrevivência e morfologia dos neurônios de ratos a aplicação positiva da creatina quanto a proteção das células dopaminérgicas.

Uma combinação da Coenzima Q10 com creatina mostrou exercer efeitos neuroprotetores sobre os animais DP durante a aplicação de um estudo. Um grupo foi suplementado com creatina a 2%, outro CoQ10 a 1%, uma combinação dos dois compostos e ainda um grupo controle, uma semana antes de serem implantados subcutaneamente com MPTP. Os resultados revelam uma diminuição de 56% de dopamina no estriado do grupo controle, seguido de 33% no grupo Cr, 26% no CoQ10 e no grupo onde foi feita a combinação de ambos houve uma diminuição de apenas 16% da dopamina, exercendo efeito neuroprotetor significativo, pela redução do acúmulo de α -sinucleína⁽¹⁵⁾.

Há indícios de que a inflamação também é um contribuinte da disfunção neuronal na Doença de Parkinson. Por isso investigou-se se o inibidor da Ciclo oxigenase 2 (COX-2), o Rofecoxib® sozinho ou associado a creatina podia exercer efeitos positivos sob ratos MPTP da DP. Tanto rofecoxib quanto a creatina protegeram contra o esgotamento de dopamina do corpo estriado e a perda de substância negra. Logo a administração conjunta de ambas mostrou ser uma estratégia positiva para a neuroproteção⁽²⁴⁾.

A descoberta de algumas formas familiares da DP como a codificação alfa-sinucleína e estudos em modelos experimentais, contribuíram para elucidar alguns mecanismos e formas de tratamento. Assim como os experimentos ao redor da Creatina, resultando em uma nova abordagem terapêutica, que pode exercer função protetora na doença em questão^(3,19).

DOENÇA DE ALZHEIMER

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença degenerativa progressiva do Sistema Nervoso Central, caracterizada pela deterioração da memória e de múltiplas funções cognitivas, como orientação, linguagem, aprendizado e atenção⁽²⁵⁾. A neurodegeneração se dá através da formação de placas senis e emaranhados neurofibrilares no cérebro de indivíduos portadores da DA. A proteína b-amilóide (Ab) é depositada nas placas senis e na parede dos vasos sanguíneos, causando alterações no crescimento dos neuritos, vulnerabilidade a excitotoxicidade, desestabilização da homeostase do Ca^{2+} intracelular, perda da atividade fisiológica do metabólito secretado (APPs), da proteína precursora do amiloide (APP) e apoptose. A formação de emaranhados neurofibrilares ocorre devido à hiperfosforilação da proteína Tau levando a uma menor estabilidade dos microtúbulos, favorecendo assim a morte neuronal⁽²⁶⁾.

Pesquisas sugerem que os mecanismos responsáveis pela progressão da doença de Alzheimer estariam relacionados com a bioenergética celular, disfunção mitocondrial e a mediação do estresse oxidativo através das mitocôndrias. Este último, como citado na Doença de Parkinson, pode contribuir para a redução significativa dos níveis de atividade da CK BB (isoenzima presente no cérebro), necessária para a regulação do ATP em células neurais. Qualquer alteração nesta enzima pode ampliar a patologia de Alzheimer⁽²⁷⁾.

É comum o aparecimento de danos oxidativos já no início do Alzheimer, o que seria mau prognóstico para o paciente, já que as enzimas CK são conhecidas como o primeiro alvo dos radicais livres. Mas a ingestão de creatina mostrou conferir efeito protetor contra a inativação de CK por radicais de oxigênio e de peroxinitrito, podendo conferir proteção adicional ao cérebro e atraso nos danos causados pela DA⁽²⁾.

Um estudo visando aumentar a energia da célula, reduzida devido aos estressores glutamato e a β -amilóide (Ap), levou a um isolamento de cultura de neurônios do hipocampo a partir de cérebro de ratos suplementados com creatina. Os efeitos dos dois agentes tóxicos mostraram ser significativamente reduzidos devido a

Cr. A substância preveniu a morte de neurônios até 2 horas após a adição de glutamato para teste, além de reduzir a perda de imunorreatividade de MAP2 em dendritos associados à toxicidade do glutamato, e ainda elevando a imunorreatividade de Tau ⁽²⁸⁾.

Apesar de estudos afirmarem o potencial efeito neuroprotetor da creatina retardando os efeitos da DA, pouco tem se investigado sobre seu valor terapêutico. Provavelmente pela constatação de depósitos de Cr em pacientes com doença avançada, parecendo ser insignificante a suplementação. Entretanto em fases iniciais, a aplicação da creatina deve se analisada como possível agente promissor intervindo na patologia de Alzheimer⁽³⁾.

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa, caracterizada por perda dos neurônios motores (responsáveis pela contração e relaxamento muscular) da medula espinal, do tronco cerebral e córtex cerebral. Ocorre uma fraqueza muscular progressiva, atrofia e conseqüentemente, à morte devido parada respiratória. A etiologia é desconhecida e a classificação compreende os casos esporádicos (os mais comuns) e os casos raros de doença familiar, correspondentes a apenas 7% dos casos. Mutações no gene da superóxido-dismutase1 (SOD1, enzima citosólica responsável pela eliminação e redução de radicais livres na célula) e mais recentemente o TDP-43 e FUS, foram identificados como importantes interferentes na ELA familiar⁽²⁹⁾.

Pesquisa *in vitro* com animais sugeriu-se inúmeras causas possíveis da patologia, incluindo o estresse oxidativo, a excitotoxicidade do glutamato, disfunção mitocondrial e agregação anormal proteica⁽³⁰⁾. Camundongos transgênicos com mutações SOD1/G93A, apresentaram vulnerabilidade das mitocôndrias ao estresse oxidativo, vacuolização e inchaço. Essa mutação altera as enzimas de transporte de elétrons, e *in vitro*, a expressão mutante provoca perda de potencial de membrana e elevação do cálcio citosólico, levando conseqüentemente a depleção de ATP. Com o intuito de aumentar os depósitos de energia, Klivenyi⁽¹³⁾ descobriu que a dose oral de creatina, melhora o desempenho motor e prolonga a sobrevida em ratos transgênicos G93A, além de proteger contra danos oxidativos.

Para estabelecer a farmacocinética da creatina em pacientes com ELA e avaliar seus efeitos sobre os metabólitos cerebrais por ressonância magnética, três dosagens de Cr foram administradas crescentemente, sendo 5, 10 e 15g por semana, em seis

participantes do estudo. As concentrações plasmática de Cr aumentaram segundo a dose, mostrando atravessar a barreira hematoencefálica, bem como a suplementação de 15g levou a diminuição de 17% as concentrações de glutamato⁽³²⁾.

Groeneveld,⁽³³⁾ em um estudo duplo-cego controlado, dividiu 175 pacientes com Esclerose Amiotrófica Lateral, em dois grupos para administração de 10g/dia de creatina e placebo, durante o período de 18 meses. Mas ao termino do estudo verificou-se que a creatina não mostrou ser benéfica quanto à sobrevivência ou progressão da doença. Rosenfeld,⁽³⁴⁾ também não obtiveram resultados positivos com 107 pacientes de ELA, acompanhados durante 9 meses. Os resultados mostraram que 5g/dia de creatina não melhorou a capacidade motora, respiratória ou funcional dos pacientes submetidos ao estudo.

Outro estudo realizado com 104 pacientes de ELA suplementados com creatina durante 6 meses, revelou haver pequeno benefício quanto a enfermidade. Apesar de estudos promissores em animais, a creatina não apresentou resposta satisfatória no tratamento da ELA em humano⁽³⁵⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os problemas relacionados com o metabolismo energético no Sistema Nervoso Central podem estar associados à disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, mutações e ainda excitotoxicidade, desempenhando papéis críticos na progressão de doenças neurológicas, culminando em morte neuronal.

A suplementação de creatina mostrou contribuir com a bioenergética cerebral, aumentando os depósitos de fosfocreatina, necessários para a formação de energia e homeostase das células. Ainda sugere-se que a suplementação possa interceder a favor das mitocôndrias restabelecendo suas funções e diminuindo a susceptibilidade à apoptose.

A ingesta de creatina associada às Doenças de Huntington e Parkinson mostraram ser promissoras como alternativas terapêuticas, resultando em efeitos importantes de neuroproteção. Sugerindo que a terapia iniciada antes ou logo após o diagnóstico pode fornecer resultados significativos para os pacientes.

Já nas Doenças de Alzheimer e Esclerose Lateral Amiotrófica a creatina não surtiu o efeito desejado. Apesar de estudos promissores com animais a aplicabilidade nas doenças em questão não demonstraram melhora nos pacientes. Entretanto, mais

estudos devem ser realizados para então destacar este suplemento como possível intervenção terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Mendes RR, Tirapegui J. Creatina: o suplemento nutricional para a atividade física - Conceitos atuais. *ALAN* 2002, Jun; 52(2):117-127.
2. Bürklen TS, Schlattner U, Homayouni R, et al. The Creatine Kinase/Creatine Connection to Alzheimer's Disease: CK Inactivation, APP-CK Complexes, and Focal Creatine Deposits. *J Biomed Biotechnol* 2006; Ed. esp 2;1-11.
3. Adhietty PJ, Beal MF. Creatine and Its Potential Therapeutic Value for Targeting Cellular Energy Impairment in Neurodegenerative Diseases. *Neuromolecular Medicine* 2008;10(4):275-290.
4. Ferreira, APP. Efeitos da suplementação de creatina associada ao exercício resistido na função renal, hepática e na composição corporal. [Tese]. Brasília: Universidade de Brasília, Mestrado em Ciências da Saúde; 2008.
5. Silva EGB, Bracht AMK. Creatina, Função Energética, Metabolismo e Suplementação no Esporte. *Rev. Educação Física* 2001;12(1): 27-33.
6. Peralta J, Amancio OMS. A creatina como suplemento ergogênico para atletas. *Rev. Nutr* 2002 Jan;15(1):83-93.
7. Deminice R, Vilhena R, Portari GV, Jordão AA. Suplementação de Creatina, Homocisteína e Estresse Oxidativo. Universidade de São Paulo: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. 2007 jul/set;40(3):368-77.
8. Cidade, LM. A validade da suplementação de creatina e suas limitações. [Tese]. Brasília: Universidade de Brasília, Especialização em Qualidade em Alimentos; 2003.
9. Schlattner U, Schlattner MT, Walliann T. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2006 feb;1762(2):164-180.
10. Chemale FA, Bassols GF, Ferreira MT. Doença de Huntington. [Tese]. Porto Alegre: Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre; 2000.
11. Dedeoglu A, Kubilus JK, Yang L, et al. Creatine therapy provides neuroprotection after onset of clinical symptoms in Huntington's disease transgenic mice. *J Neurochem* 2003 jun; 85(6):1359-1367.
12. Panov AV, Gutekunst CA, Leavitt BR, et al. Early mitochondrial calcium defects in Huntington's disease are a direct effect of polyglutamines. *Nat Neurosci* 2002 aug;5(8):731-736.

13. Garcia M, Vanhoutte P, Pages C, Besson MJ, Brouillet E, Caboche J. The mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid induces striatal neurodegeneration via a c-Jun N-terminal kinase/c-Jun module. *J Neurosci* 2002 Mar; 15;22(6):2174-84.
14. Ryu H, Rosas HD, Hersch SM, Ferrante RJ. The therapeutic role of creatine in Huntington's disease. *Pharmacol Ther* 2005 nov;108(2):193-207.
15. Yang L, Calingasan NY, Wille EJ, et al Combination therapy with Coenzyme Q10 and creatine produces additive neuroprotective effects in models of Parkinson's and Huntington's Diseases. *J Neurochem Int* 2009;109(5):1427-1439.
16. Hersch SM, Gevorkian S, Marder K, et al. Creatine in Huntington disease is safe, tolerable, bioavailable in brain and reduces serum 8OH²dG. *Neurology* 2006 jan; 66(2):250-2.
17. Andreassen OA, Dedeoglu A, Ferrante RJ, et al. Creatine Increases Survival and Delays Motor Symptoms in a Transgenic Animal Model of Huntington's Disease. *Neurobiol Dis* 2001 jun;8(3)479-491.
18. Rieder CRDM, Picon PD, Amaral KM. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença de Parkinson – Medicamentos excepcionais. 2002;235-246.
19. Massano J. Doença de Parkinson: Atualização Clínica. *Acta Med Port* 2011;24(4):827-834.
20. Nicholls DG, Budd SL. Mitochondria and neuronal survival. *Physiol. Rev* 2000 jan;80(1):315-60.
21. Béard E, Braissant O. Synthesis and transport of creatine in the CNS: importance for cerebral functions. *J Neurochem Int* 2010 out;115(2):297-313.
22. Matthews RT, Ferrante RJ, Klivenyi P, et al. Creatine and Cyclocreatine Attenuate MPTP Neurotoxicity. *Exp Neurol* 1999 mai;157(1):142-149
23. Andres RH, Huber AW, Schlattner U, et al. Effects of creatine treatment on the survival of dopaminergic neurons in cultured fetal ventral mesencephalic tissue. *Neuroscience* 2003;133(3):701-713.
24. Klivenyi P, Gardian G, Calingasan NY, Yang L, Beal MF. Additive neuroprotective effects of creatine and a cyclooxygenase 2 inhibitor against dopamine depletion in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of Parkinson's disease. *J Mol Neurosci* 2003;21(3):191-8.
25. Costa AF, Picon PD, Amaral KM. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença de Alzheimer – Medicamentos excepcionais. 2002;167-170.
26. Forlenza OV, Gattaz WF. Influência de mecanismos colinérgicos nos processos neurodegenerativos relacionados à formação de amiloide e à fosforilação da proteína tau. *Rev. Psiquiatr. Clínc* 1998 mai/jun;25(3):114-7.

27. Aksenov M, Aksenova M, Butterfield DA, Markesbery WR. Oxidative Modification of Creatine Kinase BB in Alzheimer's Disease Brain. *J Neurochem Int* 2000 jun;74(6):2520-2527.
28. Brewer GJ, Wallimann TW. Protective Effect of the Energy Precursor Creatine Against Toxicity of Glutamate and β -Amyloid in Rat Hippocampal Neurons. *J Neurochem Int* 2000 maio;74(5):1968-1978.
29. Benetar M, Kurent J, Moore DH. Treatment for familial amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan;21;(1).
30. Goodall EF, Morrison KE. Amyotrophic lateral sclerosis (motor neuron disease): proposed mechanisms and pathways to treatment. *Expert Rev Mol Med* 2006 Maio; 24;8(11):1-22.
31. Klivenyi P, Ferrante RJ, Mattews RT, et al. Neuroprotective effects of creatine in a transgenic animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Med* 1999 mar;5(3):347-50.
32. Atassi N, Ratai EM, Greenblatt DJ, et al. A phase I, pharmacokinetic, dosage escalation study of creatine monohydrate in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010, Dez; 11(6): 508–513.
33. Groeneveld GJ, Veldink JH, Tweel IVD, et al. A randomized sequential trial of creatine in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2003, abr;53(4):437-445.
34. Rosenfeld J, King RM, Jackson CE, et al. Monohidrato de creatina na ELA: Efeitos sobre o estado, força, fadiga respiratória e ALSFRS. *Amyotroph Scler lateral* 2008, out;9(5):266-272.
35. Shefner JM, Cudkowicz ME, Schoenfeld D, et al. A clinical trial of creatine in ALS. *Neurology* 2004 nov;63(9):1655-61.