

SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA NA DOENÇA DE PARKINSON: REVISÃO DE LITERATURA

¹Lucas de Souza Godoy, ¹Viviane de Souza Silva

¹Centro Universitário Amparense, UNIFIA/UNISEPE, Amparo, SP.

RESUMO

A Doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, sua fisiopatologia ainda não é totalmente esclarecida, mas acredita-se que esteja relacionada com fatores genéticos e ambientais em conjunto com estresse oxidativo, disfunções mitocondriais, inflamação e excitotoxicidade. A suplementação de creatina (Cr) é estudada como uma solução para resolver as disfunções no metabolismo energético e diminuir o estresse oxidativo. Em modelos animais a Cr já se provou eficiente e conseguiu estagnar o avanço da doença, entretanto em humanos os resultados ainda não são satisfatórios, porém novos estudos com Cr em associação com Coenzima Q10 tem apresentado resultados promissores.

Palavra-chave: Creatina, suplementação, doença de Parkinson, metabolismo energético.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais recorrente do mundo, a primeira é o Alzheimer, suas causas ainda não são totalmente esclarecidas e, seus sintomas incluem tremor em repouso, rigidez muscular, dificuldade de equilíbrio e postura (CABREIRA E MASSANO, 2019; VOGEL, ROMAN E OLIVEIRA, 2019).

A creatina é um composto nitrogenado não proteico, produzida pelo corpo a partir de 3 aminoácidos: arginina, glicina e metionina; pode também ser obtida através da alimentação principalmente a partir de carne vermelha (GODOY, PORTO E ROSSETI, 2019; TORRES E NASCIMENTO, 2008). Armazena grupos de fosfato com alta capacidade energética, fornecendo energia através da doação de um fosfato para o ADP, formando ATP (SHILLS, 2003).

A creatina e a fosfocreatina (sistema CK/PCr) são fundamentais para o correto funcionamento do cérebro, e também em condições neuropatológicas (ANDRES, et al., 2008) visto que apesar de seu pequeno volume, sua demanda energética pode chegar a 20% do gasto energético total do corpo (SHULMAN et al., 2004).

Observando o papel do sistema energético no SNC, e levando em consideração que a disfunção energética pode ser uma das causas da D.P. , autores como Matthews et al. (1999), avaliaram o impacto da suplementação de creatina em modelos animais, obtendo resultados satisfatórios, que levaram a pesquisas da suplementação de Cr em humanos por diversos outros pesquisadores como Gualano et al. (2010) e Vogel, Roman e Oliveira (2019).

Com base no elucidado anteriormente o objetivo do presente estudo foi avaliar estudos sobre

o efeito da suplementação de creatina monohidratada e seu papel neuroprotetor na doença de Parkinson.

2. METODOLOGIA

A revisão bibliográfica sobre a suplementação de creatina e seus efeitos neuroprotetores foi realizada por meio de buscas de artigos nas plataformas: *Scielo*, *PubMed*, *American College of Sports Medicine (ACSM)*, *Journal of the International Society of Sports Nutrition (JISSN)*, no período de 13 de janeiro de 2020 à 05 de fevereiro de 2020.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Creatina

A creatina (Cr) foi descoberta em 1832 pelo cientista francês Michel Eugene Chevreul (CASERI e MENDES 2009), essa é uma molécula (composto nitrogenado não proteico) produzida pelo corpo a partir de 3 aminoácidos: arginina (ARG), glicina (GLI) e metionina (MET), com a atuação de 3 enzimas: L-argininaglicina amidinotransferase (AGAT), metionina adenosiltransferase (MAT) e guanidinoacetato metiltransferase (GAMT) (GODOY, PORTO e ROSSETI, 2019).

Sua síntese (1 a 2 g) no corpo humano se dá em duas etapas, na primeira ocorre a transferência de um grupo amino da arginina para a glicina em uma reação de transaminação, formando o guanidinoacetato e ornitina. Este composto é sintetizado nos rins e transportado para o fígado onde o grupo metil (proveniente da metionina) forma o S-adenosilmetionina, que é transferido para o guanidinoacetato, formando a creatina (TORRES e NASCIMENTO, 2008).

Além de sua produção endógena, também é obtida por meio da alimentação, encontrada geralmente em maiores concentrações em carnes (bovinas e suínas) e em peixes tais como atum, arenque e salmão (BALSOM et al., 1994).

A creatina armazena grupos de fosfato de alto índice de energia sob a forma de fosfocreatina, principalmente em tecidos musculares. Em caso de necessidade energética a fosfocreatina libera sua molécula de fosfato para o ADP (adenosina difosfato) formando outro ATP (adenosina trifosfato), esta reação é reversível e mediada pela enzima creatinafosfoquinase (SHILLS, 2003).

Em humanos mais de 90% da creatina encontra-se na musculatura esquelética, o restante se distribui na musculatura lisa (coração) nas células sanguíneas (brancas e vermelhas), nos testículos

(espermatozoides), no cérebro e na retina (Figura 1) (WYSSE e KADDURAH, 2000).



Figura 1. Síntese e metabolismo da creatina (CASERI et al, 2009)

3.2. Creatina e SNC

A Creatina e a fosfocreatina (sistema CK/ PCr) são fundamentais para o correto funcionamento do cérebro, bem como em condições neuropatológicas, pois; sua reserva no cérebro se encontra nas áreas de maior demanda energética e, fornece energia através da ressíntese do ATP para os neurônios (ANDRES et al., 2008). A Cr alimentar é absorvida no intestino, captada e transportada na corrente sanguínea, por um transportador de creatina (CT1, cuja expressão é mediada pelo gene SLC6A8) (MALHEIRO et al., 2012), onde se mistura com a Cr endógena, atravessando a barreira hematoencefálica (ANDRES et al, 2008).

Apesar do cérebro representar apenas 2% do peso da massa corporal, sua demanda energética pode chegar a 20% do gasto total do corpo (SHULMAN et al., 2004). Portanto, é necessário volume elevado de ATP, para manter os potenciais elétricos da membrana, atividades de sinalização do SNC (sistema nervoso central) para o SNP (sistema nervoso periférico), ou seja, o sistema CK/PCr tem papel fundamental no metabolismo energético do cérebro e da medula espinhal (ANDRES et al., 2008).

Deficiências congênitas na produção de creatina acabam por prejudicar o desenvolvimento do sistema nervoso e por consequência a capacidade intelectual, pelo fato de a creatina também ser parte do sistema de diferenciação celular nos precursores de neurônios (CASERI et al., 2009).

Alterações na enzima CK (creatina quinase) que regula o metabolismo CK/PCr contribuem negativamente para a manutenção do equilíbrio energético cerebral, e tem sido relacionada a algumas doenças como a Doença de Huntington, Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica e Alzheimer

(VOGEL, ROMAN e OLIVEIRA 2019).

Apesar das singularidades de cada uma dessas doenças, que dependem da localização e progressão dos danos, há algumas semelhanças nos processos bioquímicos dessas patologias como estresse oxidativo, disfunções mitocondriais, excitotoxicidades e mutações (VOGEL, ROMAN E OLIVEIRA 2019).

3.3. Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) foi descrita pela primeira vez por James Parkinson em 1817, é uma doença neurodegenerativa (DN) progressiva; e a segunda DN que mais afeta pessoas no mundo, a primeira é o Alzheimer (CABREIRA E MASSANO, 2019).

As causas da DP ainda são desconhecidas, porém acredita-se que estejam relacionadas a fatores genéticos e ambientais em conjunto com estresse oxidativo, disfunções mitocondriais, inflamação e excitotoxicidade (CABREIRA E MASSANO, 2019).

Na DP ocorre um acúmulo da proteína alfa-sinucleína no tecido cerebral originando corpos de *Lewy*, levando a morte de neurônios dopaminérgicos da substância negra no cérebro, não permitindo a correta sinalização por essa parte do SNC acarretando nos sintomas motores da doença (CABREIRA E MASSANO, 2019; VOGEL, ROMAN E OLIVEIRA, 2019).

Seus sintomas incluem tremor em repouso, rigidez muscular, dificuldade em manter o equilíbrio, alterações na postura e dificuldades para andar (VOGEL, ROMAN E OLIVEIRA 2019).

3.3.1. Suplementação de creatina na Doença de Parkinson

3.3.1.1. Em modelos animais

Mesmo a patogênese da doença de Parkinson sendo um mistério, a disfunção mitocondrial e o dano oxidativo são apontados como fatores chaves para o desenvolvimento da doença (BENDER e KLOPSTOCK, 2016).

Em 1999, Matthews et al, avaliaram em ratos, o efeito neuroprotetor da creatina, no qual injetavam uma neurotoxina 1-metil-4fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP), esta promoveu o bloqueio do complexo 1 da cadeia de transferência de elétrons na mitocôndria, diminuindo a produção de ATP e de dopamina (morte de neurônios dopaminérgicos). Um grupo de ratos com pré aplicação de

MPTP foram suplementados com 1% de creatina na ração, o grupo controle recebeu a mesma dosagem de MPTP sem a utilização de creatina na ração, o grupo de ratos que recebeu a suplementação minimizou quase 100% dos danos na toxina (MATTHEWS et al., 1999).

Outro estudo em 2009 avaliou a suplementação de creatina em conjunto com a suplementação de coenzima Q10 em ratos com intoxicação por MPTP, que apresentou efeito protetor ainda mais eficaz do que a creatina isolada, pois a coenzima Q10 possui alta capacidade antioxidante, tal informação, explica o efeito positivo com seu acréscimo neste estudo (YANG et al., 2009).

3.3.1.2 Em Humanos

A disfunção no metabolismo mitocondrial reduz a produção de ATP e o sistema tampão de cálcio, aumenta a geração de oxidantes, espécies reativas de oxigênio (EROS). EROS tem um importante papel no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas porque inativa a enzima Creatina quinase mitocondrial (MtCK), promove o esgotamento de fosfocreatina e aumenta a liberação de fatores pró-apoptóticos no citosol e a morte celular (VOGEL, ROMAN E OLIVEIRA, 2019).

A suplementação de Creatina (Cr) pode melhorar o déficit energético associado a esses distúrbios, devido ao seu papel na ressíntese ATP (GUALANO et al., 2010).

Estudos ainda são conflitantes no quesito suplementação de creatina e melhora da DP em humanos. Bender et al. (2006) avaliou a suplementação de Cr por um período de 31 semanas, em um estudo duplo-cego com 60 pacientes (N=60), destes 40 (N=40) receberam creatina creapure e 20 (N=20) placebo. A dosagem utilizada foi de 20g-dia durante 6 dias, depois 2g-dia durante 6 meses e depois 4g-dia até o fim do estudo. Como resultado observou-se aumento da Cr cerebral (8 a 10%), melhora do humor, não houveram efeitos significativos na doença, porém os mesmos relataram que a suplementação de creatina não é algo fútil, e que deve ser estudada em doses diferentes e por períodos de tempos adequados, pois possui um promissor efeito protetor contra a Doença de Parkinson.

Como a creatina desempenha importante papel no metabolismo energético do cérebro sua deficiência pode ocasionar problemas no desenvolvimento do mesmo, tendo relação com o desenvolvimento de doenças neuronais. Por isso, é de extrema importância que mais pesquisas nessa área sejam conduzidas afim de encontrar um protocolo eficiente de uso de Cr, talvez em associação com algum outro suplemento como a coenzima Q10, algo que vem sendo estudado recentemente , podendo além de melhorar o metabolismo energético, diminuir os danos oxidativos por EROS diminuindo a prevalência de doenças neurológicas.

4. CONCLUSÃO

De acordo com as informações obtidas na revisão deste tema, a suplementação de creatina possui um enorme potencial na proteção contra a Doença de Parkinson por conseguir diminuir esse déficit energético nas células neuronais e diminuir os danos na síntese de dopamina. Apesar das informações ainda serem controversas em humanos, os estudos devem ser continuados, talvez em conjunto com algum outro composto como a Coenzima Q10, visto que os resultados em animais foram extremamente satisfatórios.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRES, R. H.; DUCRAY, A. D.; SCHLATTNER, U.; WALLIMAN, T.; WIDMER, H. R. Functions and effects of creatine in the central nervous system. **Brain Research Bulletin**, v.76, p.329-343, 2008.

BALSOM, P. D.; SODERLUND, K.; EKBLUM, B. Creatine in Humans with Special Reference to Creatine Supplementation. **Sports Medicine**, p.268-280, 1994.

BENDER, A.; KLOPSTOCK, THOMAS. Creatine for neuroprotection in neurodegenerative disease: end of story? **Amino Acids**, v.48, n.8, p.1929-1940, 2016.

BENDER, A.; KOCH, W.; ELSTNER, M.; SCHOMBACHER, Y.; BENDER, J.; MOESCHL, M.; GEKELER, F.; MULLER, B. M.; GASSER, T.; TATSCH, K.; KLOPSTOCK, T. Creatine supplementation in Parkinson disease: A placebo-controlled randomized pilot trial. **Neurology**, v.67, p.1262-1264, 2006.

CABREIRA, V.; MASSANO, J.; Doença de Parkinson: Revisão clínica e atualização. **Revista Científica da Ordem dos Médicos**. V.32, n.10, p. 661-670, 2019.

CASERI, L. C.; MENDES, R. R. D. Suplementação de creatina: efeitos ergogênicos e terapêuticos. **Revista de Medicina**, São Paulo, v.88, n.2, p.94-102, 2009.

GODOY, L. S.; PORTO, R. B.; ROSSETI, C. A. Artigo de Revisão: Suplementação de creatina e sua correlação com a função renal. **Revista Saúde em foco**, Amparo, n.11, p. 544-550, 2019.

GUALANO, B.; ARTIOLI, G. G.; POORTMANS.; LANCHI, A. H. JR. Explorando o papel terapêutico da suplementação de creatina. **Aminoácidos**, v.38, p. 31-44, 2010.

MALHEIRO, R.; DIOGO, L.; GARCIA, P.; FINEZA, I.; OLIVEIRA, G. Síndromes de deficiência cerebral de creatina. **Acta Medica Portuguesa**, v.25, n.6, p.289-398, 2012.

MATTHEWS, R. T.; FERRANTE, R. J.; KLIVENYI, P.; YANG, L.; KLEIN, A.M.; MUELLER, G.; KADDURAH-DAOUK, R.; BEAL, M. F. Creatine and cyclocreatine attenuate MPTP neurotoxicity, **Experimental Neurology**, v.157, n.1, p.142-149, 1999.

SHILS, M.E., OLSON, J.A., SHIKE, M., ROSS, A.C. **Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença**. 9ª Edição. Volume 1. São Paulo, Editora Manole Ltda, 2003.

SHULMAN, R. G.; ROTHMAN, D. L.; BEHAR, K. L.; HYDER, F. Energetic basis of brain activity implications of neuroimaging. **Trends Neurosciences**, v.27, n.8, p.489-495, 2004.

TORRES, F. L. L.; NASCIMENTO, D. M. Considerações sobre a participação da creatina no desempenho físico. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, São Paulo, n.10, v.3, p.294-300, 2008.

VOGEL, C.; ROMAN, A.; OLIVEIRA, L.S. Efeitos neuroprotetores relacionados à suplementação com creatina. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v.23, n.1, p.70-83, 2019.

WYSSE, M.; KADDURAH, R.D. Creatine and creatinine metabolism. **Physiological Review**, v.80, n.3, 2000.

YANG, L.; CALINGASAN, N. Y.; WILLE, E. J.; CORMIER, K.; SMITH, K.; FERRANTE, R. J.; BEAL, M. F. Combination therapy with coenzyme Q10 and creatine produces additive neuroprotective effects in models of Parkinson's and Huntington's diseases. **Journal of Neurochemistry**, v.109, n.5, p.1427-1439, 2009.