



ATROFIA MUSCULAR ESQUELÉTICA: INDUÇÃO POR GLUCOCORTICÓIDES E SUPRESSÃO PELA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA

Humberto Nicastro¹

Nelo Eidy Zanchi¹

Bruno Gualano^{1,2}

Vitor Felitti¹

Andre dos Santos Costa^{1,3}

Antonio Herbert Lancha Junior¹

¹Universidade de São Paulo – Brasil

²Faculdade de Medicina – Hospital das Clínicas – Brasil

³Universidade Presbiteriana Mackenzie – Brasil

Resumo: A reversão da atrofia muscular esquelética constitui uma importante conduta a ser reforçada em diversas condições patológicas capazes de induzi-la, como por exemplo, durante o tratamento com dexametasona, um glicocorticoide amplamente utilizado na prática clínica. Contudo, até o momento não existe tratamento eficaz e seguro contra a atrofia. Diversos estudos têm apontado o uso da suplementação de peptídeos como importante estratégia nutricional a ser utilizada em modelos atroficos. Dentre tais a estímulos a suplementação de creatina destaca-se por apresentar respostas modulatórias sobre os mecanismos de síntese e degradação proteica em diferentes estados catabólicos. A proposta da presente revisão é descrever os efeitos atroficos induzidos pelo uso de glicocorticóides, especialmente de dexametasona, e os efeitos anti-atroficos da suplementação de creatina.

Palavras-chave: Atrofia muscular, Glicocorticoide, Creatina, Suplementação, Proteólise.

SKELETAL MUSCLE ATROPHY: INDUCTION BY GLUCOCORTICOIDS AND REVERSAL BY CREATINE SUPPLEMENTATION

Abstract: The reversal of skeletal muscle atrophy is a major pipeline to be strengthened in several pathological conditions able to induce it, such as during treatment with dexamethasone, a glucocorticoid widely used in clinical practice. However, there is no currently effective and safety treatment against atrophy. Several studies have suggested the peptides supplementation is an important nutritional strategy to be used in atrophic models. In light of this, creatine supplementation stands out for provide modulatory actions on protein synthesis and degradation mechanisms in different catabolic states. The purpose of this review is to describe the glucocorticoids-induced atrophic effects, especially mediated by dexamethasone, and the anti-atrophic effects of creatine supplementation.

Keywords: Skeletal muscle atrophy, Glucocorticoid, Creatine, Supplementation, Proteolysis.

INTRODUÇÃO

O músculo esquelético pode ser caracterizado como um tecido dinâmico e de alta plasticidade, extremamente adaptável a diferentes situações e estímulos (RENNIE, 2005). Em linhas gerais, observa-se que o músculo esquelético é composto de fibras heterogêneas, com alto grau de especificidade, que conferem a diferentes grupos musculares a possibilidade de atender a uma ampla gama de funções, como a manutenção da postura, e metabólicas, como a captação de glicose via insulina (SINACORE & GULVE, 1993). Assim, a partir de tais características e funções, o tecido muscular esquelético pode ser considerado de extrema importância na homeostasia orgânica (SMITH & MUSCAT, 2005).

De modo quantitativo, pode-se dizer que o músculo esquelético compreende aproximadamente 75% da massa corporal magra de um indivíduo saudável (FORBES, 1987) e, mais especificamente, cerca de 40% da massa periférica (SMITH et al., 2005). Dada tal significância em termos de composição corporal, é notável a importância dos estudos envolvendo o metabolismo deste tecido, visto que a compreensão da fisiologia do músculo esquelético ultrapassa questões estéticas e tem alta relevância em atletas e esportistas no desempenho esportivo (MAUGHAN, 2003), em adultos na predição da força como um indicativo indireto da expectativa de vida (METTER et al., 2002), na população de modo geral com foco na qualidade de vida e em indivíduos sob processo de atrofia, sarcopenia e/ou caquexia. Portanto, a manutenção da massa muscular esquelética promove implicações não somente nas funções mecânicas e metabólicas, como também no planejamento de determinada intervenção ou tratamento aplicado.

Nesse contexto, o fenômeno da atrofia muscular vem sendo amplamente estudado. Diversos estímulos catabólicos podem favorecer o processo de perda da musculatura esquelética e, dentre eles, o uso de glicocorticoides, como a dexametasona, é um estímulo extremamente potente (CLARKE et al., 2007). Alguns trabalhos já demonstraram que o uso de dexametasona promove a perda significativa da musculatura esquelética por meio da expressão de fatores moleculares que induzem a atrofia (GILSON et al., 2007; SAVARY et al., 1998) e/ou via atenuação ou inibição das vias de sinalização moleculares favoráveis à hipertrofia (MENCONI et al., 2007; SHAH et al., 2000; WANG et al., 2006). Ainda, postula-se que a dexametasona possa criar resistência à ação de alguns nutrientes determinantes, como os aminoácidos (CUTHBERTSON et al., 2005). Embora haja importantes avanços sendo realizados na descoberta de tratamentos para doenças musculares (distrofias musculares, miopatias congênitas, inflamatórias, endócrinas e metabólicas), como a terapia física, métodos paliativos, medidas farmacológicas, atualmente não existe tratamento eficaz e seguro disponível contra a atrofia (GLASS, 2003).

No tocante aos estímulos nutricionais, alguns aminoácidos isolados (ou compostos derivados de aminoácidos) vêm sendo amplamente estudados como sinalizadores das vias de trofismo da musculatura esquelética, pois desta forma poderiam atuar tanto na síntese (DELDICQUE et al., 2007) quanto na atenuação da degradação proteico-muscular (AOKI et al., 2004; DERAIVE et al., 2003; 2005; MENEZES et al., 2007; ROY et al., 2002, ZANCHI et al., 2008). As evidências que suportam o uso da creatina em condições de atrofia muscular se baseiam, em teoria, na promoção dos benefícios de impacto fisiológico como o aumento da força, aumento da massa magra, redução do acúmulo de cálcio intracelular, redução da apoptose e do estresse oxidativo (KLEY et al., 2007). Além disso, a creatina vem sendo estudada por seus possíveis efeitos terapêuticos no que se refere às desordens musculares (KLEY et al., 2007; 2008). Estudos recentes de nosso grupo discutem profundamente os estudos clínicos que empregaram a suplementação de creatina como agente terapêutico (GUALANO et al., 2008b; 2008c) e, por isso, esse não será foco do presente trabalho.

Apesar de haver considerável número de estudos recentes avaliando os efeitos moleculares da suplementação de creatina sobre o trofismo muscular (DELDICQUE et al., 2005b; 2007; 2008a), poucos são aqueles desenvolvidos do ponto de vista

atrófico. Contudo, os que usaram tal modelo catabólico de experimentação observaram resultados positivos e de grande relevância clínica (MENEZES et al., 2007; PARISE et al., 2001; ROY et al., 2002).

A proposta da presente revisão é descrever os efeitos atróficos no músculo esquelético induzidos pelo uso de glicocorticoides, especialmente de dexametasona, e o papel supressor da creatina em tal condição catabólica. Para tanto, a revisão será focada nos princípios de sinalização celular no músculo esquelético que atualmente melhor elucidam os processos que modulam o trofismo muscular.

ATROFIA MUSCULAR ESQUELÉTICA: MODULAÇÃO POR GLICOCORTICOIDE (DEXAMETASONA)

A atrofia muscular pode ser definida como a perda não intencional de 5 a 10% da massa muscular esquelética sendo frequentemente consequência de diversos estados catabólicos, como o jejum, diabetes, câncer, sepsis (KOTLER, 2000), denervação, lesão, imobilização ou inatividade, envelhecimento (BODINE et al., 2001), síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (JAGOE & GOLDBERG, 2001) e como efeito colateral do tratamento com glicocorticoides sintéticos (CLARKE et al., 2007). Nesta última condição, um fármaco amplamente utilizado na prática clínica e que influi diretamente no metabolismo proteico-muscular é a dexametasona, um medicamento da classe dos corticosteróides que possui propriedade antiinflamatória e imunossupressora, sendo aplicado em quadros patológicos como a isquemia cerebral, insuficiência pulmonar, reações anafiláticas e quadros de alergia e inflamação (GLASS, 2003; CLARKE et al., 2007).

O tratamento com dexametasona apresenta resultados significativamente atróficos sobre a musculatura esquelética. Alguns estudos testaram, em animais, a administração de diferentes doses deste glicocorticoide sob o trofismo muscular. Rafacho et al. (2008) verificaram que a administração de 0,1, 0,5 e 1 mg/kg de peso corporal/dia em ratos reduzem significativamente a massa corporal absoluta. Recentemente, Gilson et al. (2007) verificaram que a administração de 5 mg/kg de peso corporal de dexametasona por 5 dias em camundongos proporcionou redução média da massa muscular e da área da fibra de 14-17% e de 15%, respectivamente. Avaliando o efeito de uma dose 10 vezes menos agressiva, Savary et al. (1998) observaram que 0,5 mg/kg de peso corporal de dexametasona administrada em ratos alimentados similarmente por 5 dias com 7 dias posteriores de recuperação induziu a atrofia do músculo gastrocnêmico na ordem de 13%. Em humanos, supõe-se que a recuperação da massa muscular seja mais lenta que a observada em ratos, visto que estes últimos apresentam o metabolismo mais acelerado, mesmo em condições catabólicas (WACKERHAGE & RENNIE, 2006).

DEXAMETASONA E SINALIZAÇÃO NO MÚSCULO ESQUELÉTICO

Sabe-se que os processos de síntese e a degradação proteica são coordenadamente regulados por vias específicas. Adultos saudáveis sintetizam e degradam aproximadamente 300 g de proteína por dia (*turnover* protéico), o que corresponde aproximadamente a quantidade proteica encontrada em 1,5 kg de músculo esquelético (MITCH & GOLDBERG, 1996), demonstrando assim que alterações sustentadas tanto no processo de síntese quanto no de degradação podem promover impacto significativo na massa muscular. Embora a compreensão do mecanismo de *turnover* proteico-muscular (taxas de síntese e degradação) ter sido descrito na década de 70 (BUSE & REID, 1975; FULKS et al., 1975), os mecanismos subjacentes pelos quais a massa muscular sofre ganhos ou perdas ainda não estão totalmente elucidados. Entretanto, os avanços referentes a técnicas de mensuração, principalmente no tocante à biologia molecular, proporcionam-nos razoável compreensão em termos de expressão gênica, vias de sinalização celular, etc. (RENNIE et al., 2005). De modo geral, as ações modulatórias musculares

da dexametasona baseiam-se na inibição das vias de síntese proteica (MENCONI et al., 2007) e no estímulo das vias proteolíticas musculares (CLARKE et al., 2007; LATRES et al., 2005), preferencialmente em fibras do tipo II (ROY et al., 2002), distúrbio da resistência a ação da insulina, mimetizando o quadro catabólico do diabetes tipo 2 (BARBERA et al., 2001) e diminuição do consumo alimentar diário (NAVA et al., 1996; RAFACHO et al., 2008).

No tocante aos mecanismos sintéticos, algumas vias de sinalização celular têm se mostrado de extrema importância (FIGURA 1). Dentre os diferentes estímulos, a ativação da síntese protéica pode ocorrer por meio de aminoácidos, exercício e hormônios que, apesar de distintos, convergem em uma proteína central responsável pelo crescimento celular chamada *mammalian target of rapamycin* (mTOR), uma quinase com atividade serina/treonina, com peso molecular de 289 kDa e composta por 2459 aminoácidos (DELDICQUE et al., 2005a). Visto que o músculo esquelético na fase adulta não sofre o processo de diferenciação celular (mitose), essa proteína quinase tem papel fundamental no controle da eficiência dos processos de transcrição e tradução da síntese proteica (ZANCHI & LANCHI JUNIOR, 2008) por meio de seus principais efetores: a proteína ribossomal S6 quinase (p70S6k) e a proteína inibidora da tradução da síntese protéica 4E-BP1 (DELDICQUE et al., 2005a). Ambos os efetores quando fosforilados ativam/desinibem o processo de síntese protéica favorecendo, principalmente, a etapa de tradução (DELDICQUE et al., 2005a). Dados recentes têm mostrado que a dexametasona inibe tais vias de sinalização, o que é determinante no favorecimento indireto do fenômeno de atrofia da musculatura esquelética (MENCONI et al., 2007; SHAH et al., 2000; WANG et al., 2006). Adicionalmente, este glicocorticoide pode reduzir a expressão do fator I de crescimento similar à insulina IGF-I (*insulin-like growth factor I*), um dos potentes sinalizadores da cascata anabólica (SINGLETON et al., 2000).

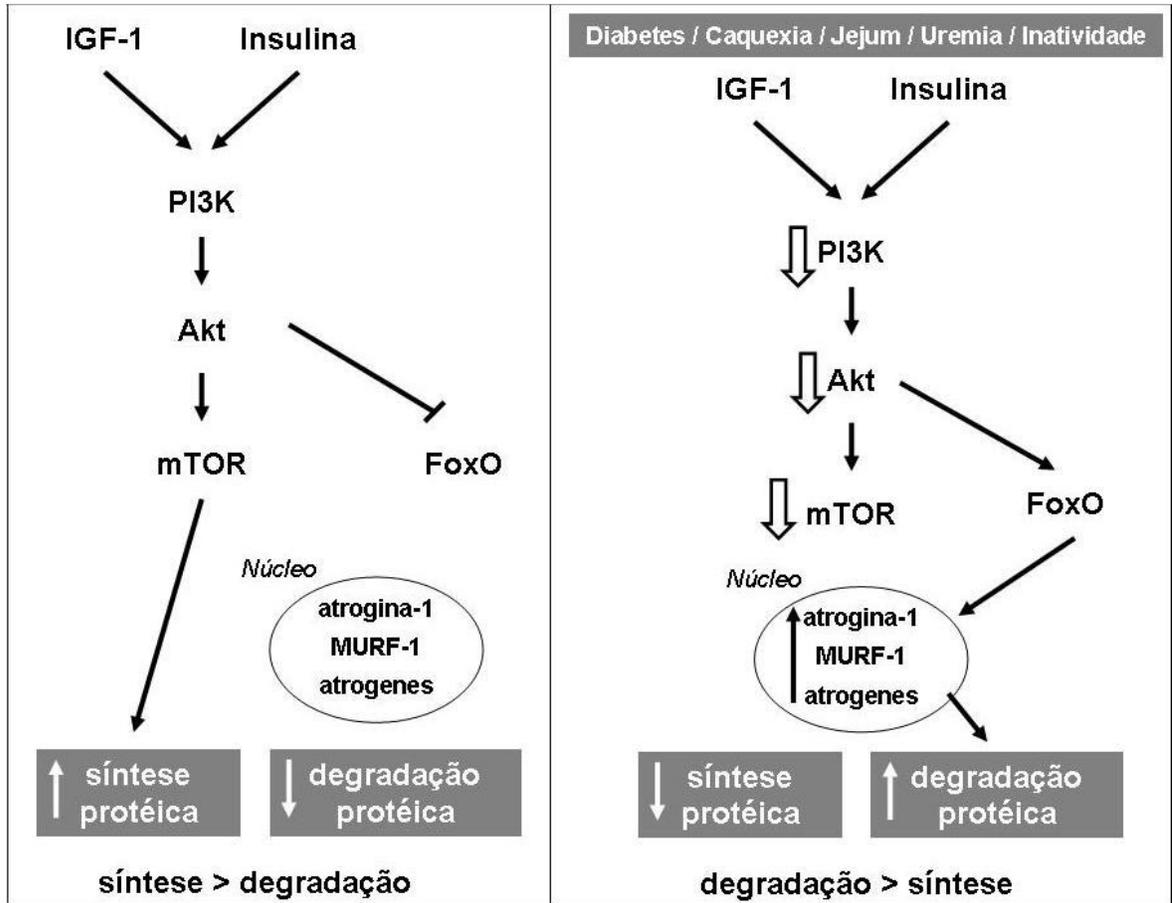


Figura 1 – Resumo dos processos de síntese e degradação proteica (Adaptado de LECKER et al., 2006).

Já no contexto da degradação proteica, as vias de sinalização são um tanto quanto complexas devido à alta especificidade pela qual o sistema funciona. Como dito anteriormente, os quadros catabólicos, dentre eles o uso de dexametasona, são potentes estímulos atroficos. O sistema proteolítico que é ativado em resposta a tais estímulos é o ubiquitina-proteassoma. O proteassoma é uma estrutura multicatalítica de alto peso molecular (2000 kDa) subdividido em 2 porções: 19S (“portão de entrada”) e 20S (núcleo). Este sistema é caracterizado principalmente por realizar o processo de proteólise intracelular de modo altamente seletivo e com dispêndio de energia (LECKER et al., 2006; GOLDBERG, 2007). Dentre as inúmeras funções que o sistema exerce, podemos destacar a degradação de proteínas miofibrilares, proteínas mal formadas e/ou sem função biológica. Na complexidade do sistema, alguns marcadores responsáveis por conferir a especificidade no processo de degradação foram identificados em diferentes condições atroficas (BODINE et al., 2001), levando-os à denominação “popular” de atrogenes (LECKER et al., 2006).

Tal sistema consiste em ações enzimáticas que ligam cadeias polipeptídicas ao co-fator denominado ubiquitina, o qual marca a proteína para o processo de degradação; a proteína marcada é então reconhecida pelo proteassoma que degrada as proteínas poli-ubiquitinadas a pequenos peptídeos. Para que tal processo ocorra, são necessários três componentes enzimáticos: E1, enzima de ativação do processo de ubiquitinação; E2s, que preparam o co-fator ubiquitina para conjugação; e E3s, consideradas as enzimas-chave do processo por reconhecer um substrato proteico específico e catalisar a transferência das proteínas poli-ubiquitinadas. Outro ponto que corrobora a especificidade do sistema é número de E3s ligases existentes, cerca de 500 a 1000 E3s, sendo que até o momento poucas foram identificadas (LECKER et al., 2006). O sistema além de seletivo e específico é

extremamente eficiente, pois os polipeptídios liberados pelo proteossoma são rapidamente digeridos (em questão de segundos) à aminoácidos pelas enzimas endopeptidases citosólicas e aminopeptidases (SARIC et al., 2004). No que confere à atrofia muscular induzida pelo uso de dexametasona, este fármaco possui a propriedade de expressar de modo dose dependente (LATRES et al., 2005) dois atrogenes, ou E3 ligases, fundamentais para o processo proteolítico: atrogina-1/MAFbx e MURF-1 (*muscle ring finger-1*) (CLARKE et al., 2007).

TRATAMENTOS E INTERVENÇÕES ANTIATRÓFICAS

Partindo dos dados supracitados, a busca por tratamentos seguros e eficazes para quadros catabólicos atroficos cresce substancialmente. Alguns autores postulam que atualmente não há fármacos seguros e efetivos no tratamento da atrofia muscular (GLASS, 2003). Contudo, algumas drogas vêm sendo desenvolvidas e testadas. A principal delas, até o momento, é o potente inibidor sintético do proteossoma Bortezomib, aprovado pelo US *Food and Drug Administration* e muito utilizado na prática clínica no tratamento de pacientes com câncer (ADAMS, 2004). Outros acreditam que os hormônios anabólicos insulina e IGF-1 são os principais moduladores da atenuação do processo proteolítico (GREENHAFF et al., 2008). Porém, os “novos agentes terapêuticos” que se destacam atualmente no tratamento da atrofia muscular, pela sua praticidade de uso, relativa segurança e por seu possível impacto biológico, são os aminoácidos. Em níveis celulares, não há dúvidas de que alguns aminoácidos exercem funções regulatórias significantes sobre a atrofia da musculatura esquelética. Entretanto, quando se analisa tal função em termos absolutos (massa muscular corporal) a questão ainda não é totalmente clara para se obter uma conclusão definitiva sobre os efeitos destes nutrientes (KADOWAKI & KANAZAWA, 2003; NICASTRO et al, 2008). Apesar disso, a hipótese de que os aminoácidos *per se* apresentam grande relevância na modulação atrofica da musculatura esquelética via modulação proteolítica é amplamente aceita (KADOWAKI et al., 2003; ZANCHI et al, 2008).

A CREATINA COMO AGENTE MODULADOR ANTIATRÓFICO

A creatina (ácido α -metil guanidino acético) é uma amina de ocorrência natural encontrada primariamente no músculo esquelético e sintetizada endogenamente pelo fígado, rins e pâncreas, a partir dos aminoácidos glicina e arginina. Pode também ser obtida via alimentação, especialmente pelo consumo de carne vermelha e peixes. A produção endógena (1 g/dia) somada à obtida na dieta (1 g/dia para uma dieta onívora) se iguala à taxa de degradação espontânea da creatina sob a forma de creatinina, por reação não enzimática. A creatina é encontrada no corpo humano nas formas livre (60 a 70%) e fosforilada (30 a 40%). Cerca de 95% é armazenada no músculo esquelético, sendo que o restante situa-se no coração, músculos lisos, cérebro e testículos.

Desde que foi demonstrado que a suplementação de creatina (20 g/dia por 5-7 dias) promove aumento de 20% nas concentrações de creatina muscular, diversos estudos passaram a investigar o efeito desse suplemento no rendimento físico-esportivo. Os efeitos ergogênicos da suplementação de creatina em atividades intermitentes, como o treinamento de força, são bem descritos (para detalhes, ver GUALANO et al., 2008a). De fato, 2 meta-análises (BRANCH, 2003; DEMPSEY et al., 2002) demonstram que a suplementação de creatina pode promover ganhos de força e massa magra.

Um número considerável de estudos foi conduzido na última década documentando os efeitos fisiológicos da suplementação de creatina em diversas populações. Dentre os principais tópicos estudados, os que mais se destacam são o desempenho esportivo (CASEY & GREENHAFF, 2000; VOLEK et al., 1997), adaptações ao treinamento (DEMPSEY et al., 2002; KREIDER et al., 2003; RAWSON & VOLEK, 2003), fatores que influenciam a sua captação muscular (SNOW & MURPHY,

2003), farmacocinética (DELDICQUE et al., 2008b; PERSKY et al., 2003), potencial terapêutico em doenças neuromusculares e outros distúrbios metabólicos (WYSS & SCHULZE, 2002, GUALANO et al. 2008b) e os potenciais efeitos adversos da suplementação (POORTMANS & FRANCAUX, 2000, GUALANO et al. 2008c).

ESTUDOS EM HUMANOS

No tocante ao estímulo atrofico muscular, sabe-se que indivíduos com desordens musculares, como a atrofia induzida por imobilização, podem apresentar redução no conteúdo muscular de creatina total e fosforilada (MANDAL, 2007) possivelmente devido ao baixo conteúdo/atividade do seu transportador (MATTHEWS & ARNOLD, 1990; MATTHEWS et al., 1991; PARK et al., 1994; 1995). Contudo, o potencial efeito da suplementação de creatina no metabolismo proteico-muscular é extremamente efetivo em indivíduos que possuem estoque endógeno reduzido de creatina (KLEY et al., 2007). Confirmando os potenciais benefícios da suplementação na sarcopenia, em recente revisão Tarnopolsky & Safdar (2008) descrevem os resultados de seu grupo demonstrando que a suplementação de creatina em indivíduos idosos promove efeitos sinérgicos positivos ao treinamento de força no que se refere ao ganho de massa magra e de força.

Apesar dos estudos em humanos serem de grande relevância, as evidências da suplementação de creatina na modulação da atrofia muscular esquelética induzida por glicocorticoides são, em sua maioria, apresentadas em modelos de estudo animais.

ESTUDOS EM ANIMAIS

Derave et al. (2003) avaliaram os efeitos da suplementação de creatina (2% da ração enriquecida) na capacidade funcional muscular de ratos com esclerose lateral amiotrófica e não observaram resultados benéficos na função muscular. Entretanto, os autores verificaram que o peso relativo do músculo EDL (*extensor digitorum longus*) dos animais aumentou significativamente com a suplementação. Aoki et al. (2004) investigaram o impacto da suplementação de creatina na ordem de 5 g/kg de peso corporal/dia em ratos submetidos à imobilização, sendo um grupo tratado com creatina durante 7 dias de imobilização e outro 7 dias pré-imobilização e 7 dias durante a imobilização. Os autores observaram que após 14 dias de suplementação o conteúdo total de creatina estava aumentado nos músculos sóleo e gastrocnêmico na ordem de 25% e 18% respectivamente. A suplementação de creatina por 14 dias ainda atenuou significativamente a perda de massa muscular nos músculos em questão. Corroborando os resultados acima descritos, outros estudos realizados em humanos com atrofia muscular demonstraram que a suplementação de creatina promove aumento significativo da área da fibra tipo 2 muscular (SIPILA et al., 1981; VANNAS-SULONEN et al., 1985).

Já no contexto da sarcopenia, Derave et al. (2005) não encontraram efeitos benéficos da suplementação de creatina (2% da ração enriquecida) em ratos com senescência muscular, sugerindo que esta parece não ser uma alternativa eficaz na prevenção ou tratamento da sarcopenia. Contudo, Bender et al. (2008) investigaram os efeitos da suplementação de creatina (1% da ração enriquecida) em camundongos idosos e observaram que a duração média da vida dos animais suplementados foi 9% maior em relação ao controle. Adicionalmente, os animais suplementados apresentaram melhor desempenho nos testes neuro-comportamentais e, no cérebro, tendência de redução na produção de espécies reativas de oxigênio e acúmulo de lipofuscina (“pigmento do envelhecimento”).

Alguns trabalhos também testaram a efetividade da suplementação de creatina na prevenção da atrofia muscular induzida pelo uso de glicocorticoides. Roy et al. (2002) estudaram em ratos jovens a hipótese da suplementação de creatina durante 6 semanas por meio de ração isocalórica enriquecida a 2% na prevenção da atenuação do crescimento associada com a

administração de metilprednisona. Os resultados mostraram que a área da fibra observada em fibras do tipo 2 foi significativamente maior no grupo tratado com creatina e metilprednisona, sugerindo que a suplementação previne de modo significativo a atrofia induzida. Campos et al. (2006) observaram que hamsters suplementados de creatina na ordem de 600 mg/kg de peso corporal e tratados com dexametasona durante 18 dias tiveram uma menor perda muscular em comparação ao grupo tratado somente com dexametasona. Recentemente, Menezes et al. (2007) investigaram se a suplementação de creatina por aplicação subcutânea e peritoneal poderia atenuar os efeitos deletérios da dexametasona na massa corporal em ratos submetidos ao treinamento aeróbio. Os autores observaram que a suplementação de creatina (250 mg/kg de peso corporal) durante 18 dias reverteu a perda de massa muscular induzida pela dexametasona nos músculos gastrocnêmico e diafragma e a atrofia das fibras do tipo 2 do músculo gastrocnêmico. Coletivamente, esses achados indicam que a suplementação de creatina é uma ferramenta importante na atenuação/reversão da atrofia induzida por glicocorticóides, sobretudo em modelo experimental (FIGURA 2).

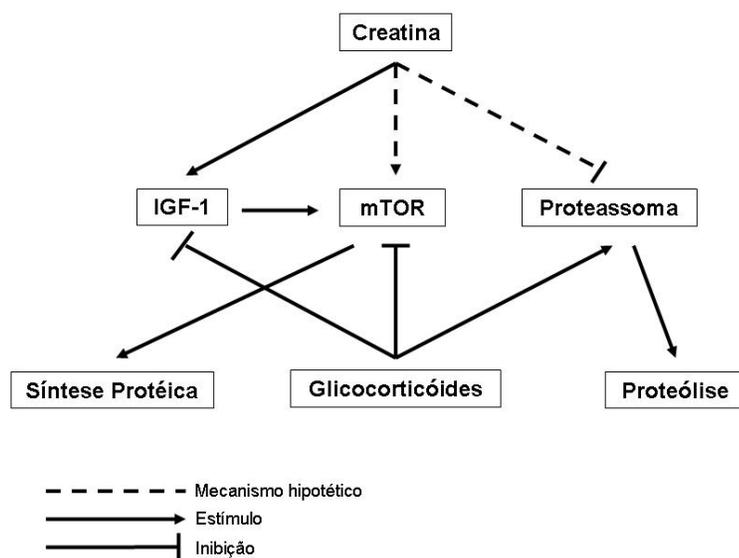


Figura 2 – Mecanismo simplificado da sinalização celular no músculo esquelético por creatina e glicocorticóides. A creatina desempenha papel supressor na atrofia muscular esquelética por estimular a expressão de IGF-1 e, hipoteticamente, a fosforilação da proteína quinase mTOR e modulando a atividade do sistema ubiquitina-proteassoma. Opostamente, os glicocorticóides possuem papel indutor da atrofia muscular causando resistência a ação do IGF-1, inibindo a via mTOR e estimulando de modo dose dependente a atividade do sistema ubiquitina-proteassoma.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A compreensão do efeito muscular-atrófico induzido por glicocorticóides é de extrema importância para a população independente do gênero e faixa etária, visto que tal processo catabólico pode agravar o estado de saúde. Ainda, os estudos previamente citados apresentam alto impacto terapêutico na atenuação do processo atrofico em diferentes modelos e condições. Embora os mecanismos pelos quais a creatina possa modular o trofismo da musculatura esquelética não estejam totalmente elucidados, o impacto clínico da suplementação deste composto é extremamente promissor no tratamento de

miopatias. Adicionalmente, a relação entre suplementação e sinalização celular é um ponto a ser explorado para o melhor entendimento do processo fisiológico.

Apesar da alta relevância, grande parte dos trabalhos em humanos peca em não estabelecer ou controlar uma dieta padrão ou pelos menos a ingestão de alimentos ricos em creatina, como carnes e peixes. Além disso, é difícil mimetizar o modelo de atrofia muscular induzida em humanos. Estudos futuros devem ser conduzidos com um padrão de alimentação controlado e não só avaliar o impacto clínico da suplementação, como também buscar o melhor entendimento dos fenômenos celulares promovidos por esta amina em condições catabólicas que induzem a atrofia da musculatura esquelética.

REFERÊNCIAS

ADAMS, J. The proteasome: a suitable antineoplastic target. *Nature Reviews Cancer*, v.4, n.5, p.349-360, 2004.

AOKI, M.S.; LIMA, P.W.; MIYABARA, E.H.; GOUVEIA, C.H.A.; MORISCOT, A.S. Deleterious effects of immobilization upon rat skeletal muscle: role of creatine supplementation. *Clinical Nutrition*, v.23, n.5, p.1176-1183, 2004.

BARBERA, M.; FIERABRACCI, V.; NOVELLI, M.; BOMBARA, M.; MASIELLO, P.; BERGAMINI, E.; DE TATA, V. Dexamethasone-induced insulin resistance and pancreatic adaptive response in aging rats are not modified by oral vanadyl sulfate treatment. *European Journal of Applied Physiology*, v.145, n.6, p.799-806, 2001.

BENDER, A.; BECKERS, J.; SCHNEIDER, I.; HOLTER, S.M.; HAACK, T.; RUTHSATZ, T.; VOGT-WEISENHORN, D.M.; BECKER, L.; GENIUS, J.; RUJESCU, D.; IRMLER, M.; MIJALSKI, T.; MADER, M.; QUINTANILLA-MARTINEZ, L.; FUCHS, H.; GAILUS-DURNER, V.; HRABÉ de ANGELIS, M.; WURST, W.; SCHMIDT, J.; KLOPSTOCK, T. Creatine improves health and survival of mice. *Neurobiology of aging*, v.29, n.9, p.1404-1411, 2008.

BODINE, S.C.; LATRES, E.; BAUMHUETER, S.; LAI, V.K.M.; NUNEZ, L.; CLARKE, B.A.; POUYMIROU, W.T.; PANARO, F.J.; NA, E.; DHARMARAJAN, K.; PAN, Z.Q.; VALENZUELA, D.M.; DECHIARA, T.M.; STITT, T.N.; YANCOPOULOS, G.D.; GLASS, D.J. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science*, v.294, n.5547, p.1704-1708, 2001.

BRANCH, J.D. Effect of creatine supplementation on body composition and performance: a meta-analysis. *International Journal of Sports Nutrition Exercise and Metabolism*, v.13, n.2, p.198-26, 2003.

BUSE, M.G.; REID, S.S. Leucine: a possible regulator of protein turnover in muscle. *Journal of Clinical Investigation*, v.56, n.5, p.1250-1261, 1975.

CAMPOS, A.R.; SERAFINI, L.N.; SOBREIRA, C.; MENEZES, L.G.; MARTINEZ, J.A. Creatine intakes attenuates corticosteroid-induced impairment of voluntary running in hamsters. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, v.31, n.5, p.490-4, 2006.

CASEY, A.; GREENHAFF, P.L. Does creatine supplementation play a role in skeletal muscle metabolism and performance? *American Journal of Clinical Nutrition*, v.72, n.2, p.607S-617S, 2000.

CLARKE, B.A.; DRUJAN, D.; WILLIS, M.S.; MURPHY, L.O.; CORPINA, R.A.; BUROVA, E.; RAKHILIN, S.V.; STITT, T.N.; PATTERSON, C.; LATRES, E.; GLASS, D.J. The E3 Ligase MuRF1 degrades myosin heavy chain protein in dexamethasone-treated skeletal muscle. *Cell Metabolism*, v.6, n.5, p.376-385, 2007.

CUTHBERTSON, D.; SMITH, K.; BABRAJ, J.; LEESE, G.; WADDELL, T.; ATHERTON, P.; WACKERHAGE, H.; TAYLOR, P.M.; RENNIE M.J. Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *The FASEB Journal*, v.19, n.3, p.422-4, 2005.

DELDICQUE, L.; THEISEN, D.; FRANCAUX, M. Regulation of mTOR by amino acids and resistance exercise in skeletal muscle. *European Journal of Applied Physiology*, v.94, n.1-2, p.1-10, 2005a.

DELDICQUE, L.; LOUIS, M.; THEISEN, D.; NIELENS, H.; DEHOUX, M.; THISSEN, J.P.; RENNIE, M.J.; FRANCAUX, M. Increased IGF mRNA in human skeletal muscle after creatine supplementation. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v.37, n.5, p.731-736, 2005b.

DELDICQUE, L.; THEISEN, D.; BERTRAND, L.; HESPEL, P.; HUE, L. FRANCAUX M. Creatine enhances differentiation of myogenic C2C12 cells by activating both p38 and Akt/PKB pathways. *American Journal of Physiology Cell Physiology*, v.293, n.4, p.C1263-71, 2007.

DELDICQUE, L.; ATHERTON, P.; PATEL, R.; THEISEN, D.; NIELENS, H.; RENNIE, M.J.; FRANCAUX, M. Effects of resistance exercise with and without creatine supplementation on gene expression and cell signalling in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, v.104, n.2, p.371-8, 2008a.

DELDICQUE, L.; DÉCOMBAZ, J.; ZBINDEN FONCEA, H.; VUICHOU, J.; POORTMANS, J.R.; FRANCAUX, M. Kinetics of creatine ingested as a food ingredient. *European Journal of Applied Physiology*, v.102, n.2, p.133-143, 2008b.

DEMPSEY, R.L.; MAZZONE, M.F.; MEURER, L.N. Does oral creatine supplementation improve strength? A meta-analysis. *Journal of Family Practice*, v.51, n.11, p.945-951, 2002.

DERAVE, W.; VAN DEN BOSCH, L.; LEMMENS, G.; EIJINDE, B.O.; ROBBERECHT, W.; HESPEL, P. Skeletal muscle properties in a transgenic mouse model for amyotrophic lateral sclerosis: effect of creatine treatment. *Neurobiology of Disease*, v.13, n.3, p.264-72, 2003.

DERAVE, W.; EIJINDE, B.; RAMAEKERS, M.; HESPEL, P. No effects of lifelong creatine supplementation on sarcopenia in senescence-accelerated mice (SAMP8). *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, v.289, n.2, p.E272-E277, 2005.

FORBES, G.B. *Human Body Composition: Growth, Aging, Nutrition and Activity*, 1ª Edição, New York, Springer-Verlag, 1987.

FULKS, R.M.; LI, J.B.; GOLDBERG, A.L. Effects of insulin, glucose, and amino acids on protein turnover in rat diaphragm. *Journal of Biological Chemistry*, v.250, n.1, p.290-298, 1975.

GILSON, H.; COMBARET, S.L.; GROBET, L.L.; ATTAIX, D.; KETELSLEGERS, J.M.; THISSEN, J.P. Myostatin gene deletion prevents glucocorticoid-induced muscle atrophy. *Endocrinology*, v.148, n.1, p.452-460, 2007.

GLASS, D.J. Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Nature Cell Biology*, v.5, n.2, p.87-90, 2003.

GOLDBERG, A.L. Functions of the proteasome: from protein degradation and immune surveillance to cancer therapy. *Biochemical Society Transactions*, v.35, n.1, p.12-7, 2007.

GREENHAFF, P.L.; KARAGOUNIS, L.G.; PEIRCE, N.; SIMPSON, E.J.; HAZELL, M.; LAYFIELD, R.; WACKERHAGE, H.; SMITH, K.; ATHERTON, P.; SELBY, A.; RENNIE, M.J. Disassociation between the effects of amino acids and insulin on signaling, ubiquitin ligases, and protein turnover in human muscle. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, v.295, n.3, p.E595-604, 2008.

GUALANO, B.; BENATTI, F.B.; FERREIRA, J.C.B.; FRANCHINI, E.; BRUM, P.C.; LANCHA JUNIOR, A.H. Efeitos da suplementação de creatina no exercício intermitente de alta intensidade: divergências e recomendações metodológicas. *Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano*, v.10, n.2, p. 189-96, 2008a.

GUALANO, B.; NOVAES, R.B.; ARTIOLI, G.G.; FREIRE, T.O.; COELHO, D.F.; SCAGLIUSI, F.B.; ROGERI, P.S.; ROSCHEL, H.; UGRINOWITSCH, C.; LANCHA JUNIOR, A.H. Effects of creatine supplementation on glucose tolerance and insulin sensitivity in sedentary healthy males undergoing aerobic training. *Amino Acids*, v.34, n.2, p.245-50, 2008b.

GUALANO, B.; UGRINOWITSCH, C.; NOVAES, R.B.; ARTIOLI, G.G.; SHIMIZU, M.H.; SEGURO, A.C.; HARRIS, R.C.; LANCHA JUNIOR, A.H. Effects of creatine supplementation on renal function: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *European Journal of Applied Physiology*, v.103, n.1, p.33-40, 2008c.

JAGOE, R.T.; GOLDBERG, A.L. What do we really know about the ubiquitin-proteasome pathway in muscle atrophy? *Current Opinion and Clinical Nutrition and Metabolic Care*, v.4, n.3, p.183-190, 2001.

KADOWAKI, M.; KANAZAWA, T. Amino acids as regulators of proteolysis. *Journal of Nutrition*, v.133, n.6, p.2052S-2056S, 2003.

KLEY, R.A.; VORGERD, M.; TARNOPOLSKY, M.A. Creatine for treating muscle disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v.24, n.1, p.CD004760, 2007.

KLEY, R.A.; TARNOPOLSKY, M.A.; VORGERD, M. Creatine treatment in muscle disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, v.79, n.4, p.366-7, 2008.

KOTLER, D.P. Cachexia. *Annals of Internal Medicine*, v.133, n.8, p.622-634, 2000.

KREIDER, R.B. Effects of creatine supplementation on performance and training adaptations. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v.244, n.1-2, p.89-94, 2003

LATRES, E.; AMINI, A.R.; AMINI, A.A.; GRIFFITHS, J.; MARTIN, F.J.; WEI, Y.; LIN, H.C.; YANCOPOULOS, G.D.; GLASS, D.J. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) inversely regulates atrophy-induced genes via the phosphatidylinositol 3-

- kinase/Akt/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR) pathway. *Journal of Biological Chemistry*, v.28, n.4, p.2737-44, 2005.
- LECKER, S.H.; GOLDBERG, A.L.; MITCH, W.E. Protein degradation by the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *Journal of the American Society of Nephrology*, v.17, n.7, p.1807-1819, 2006.
- MANDAL, S.K. Effect of glucocorticoid on protein and creatine content of inactivated muscle of rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, v.45, n.10, p.907-10, 2007.
- MATTHEWS, P.M.; ARNOLD, D.L. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy of brain in mitochondrial cytopathies. *Annals of Neurology*, v.28, n.6, p.839-40, 1990.
- MATTHEWS, P.M.; ALLAIRE, C.; SHOUBRIDGE, E.A.; KARPATI, G.; CARPENTER, S.; ARNOLD, D.L. In vivo muscle magnetic resonance spectroscopy in the clinical investigation of mitochondrial disease. *Neurology*, v.41, n.1, p.114-20, 1991.
- MAUGHAN, R.J. Nutritional status, metabolic responses to exercise and implications for performance. *Biochem Society Transactions*, v.31, n.6, p.1267-9, 2003.
- MENCONI, M.; FAREED, M.; O'NEAL, P.; POYLIN, V.; WEI, W.; HASSELGREN, P.O. Role of glucocorticoids in the molecular regulation of muscle wasting. *Critical Care Medicine*, v.35, n.9, p.S602-8, 2007.
- MENEZES, L.G.; SOBREIRA, C.; NEDER, L.; RODRIGUES-JUNIOR, A.L.; MARTINEZ, J.A.B. Creatine supplementation attenuates corticosteroid-induced muscle wasting and impairment of exercise performance in rats. *Journal of Applied Physiology*, v.102, n.2, p.698-703, 2007.
- METTER, E.J.; TALBOT, L.A.; SCHRAGER, M.; CONWIT, R. Skeletal muscle strength as a predictor of all-cause mortality in healthy men. *Journal of Gerontology*, v.57, n.10, p.B359-B365, 2007.
- MITCH, W.E.; GOLDBERG, A.L. Mechanisms of muscle wasting: the role of the ubiquitin proteasome pathway. *New England Journal of Medicine*, v.335, n.25, p.1897-1905, 1996.
- NAVA, S.; GAYAN-RAMIREZ, G.; ROLLIER, H.; BISSCHOP, A.; DOM, R.; DE BOCK, V.; DECRAMER, M. Effects of acute steroid administration on ventilatory and peripheral muscles in rats. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v.153, n.6, p.888-1896, 1996.
- NICASTRO, H.; DÁTILLO, M.; ROGERO, M.M. A suplementação de L-arginina promove implicações ergogênicas no exercício físico? Evidências e considerações metabólicas. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*, 2008 (in press).
- NISSSEN, S. L., SHARP, R. L. Effect of dietary supplements on lean mass and strength gains with resistance exercise: a meta-analysis. *Journal of Applied Physiology*, v.94, n.2, p.651-657, 2003.

PARISE, G.; MIHIC, S.; MACLENNAN, D.; YARASHESKI, K.E.; TARNOPOLSKY, M.A. Effects of acute creatine monohydrate supplementation on leucine kinetics and mixed muscle protein synthesis. *Journal of Applied Physiology*, v.91, n.3, p.1041-1047, 2001.

PARK, J.H.; VITAL, T.L.; RYDER, N.M.; HERNANZ-SCHULMAN, M.; PARTAIN, C.L.; PRICE, R.R.; OLSEN, N.J. Magnetic resonance imaging and P-31 magnetic resonance spectroscopy provide unique quantitative data useful in the longitudinal management of patients with dermatomyositis. *Arthritis and Rheumatism*, v.37, n.5, p.736-746, 1994.

PARK, J.H.; OLSEN, N.J.; KING JUNIOR, L.; VITAL, T.; BUSE, R.; KARI, S.; HERNANZ-SCHULMAN, M.; PRICE, R.R. Use of magnetic resonance imaging and P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect and quantify muscle dysfunction in the amyopathic and myopathic variants of dermatomyositis. *Arthritis and Rheumatism*, v.38, n.1, p.68-77, 1995.

PERSKY, A.M.; BRAZEAU, G.A.; HOCHHAUS, G. Pharmacokinetics of the dietary supplement creatine. *Clinical Pharmacokinetics*, v.42, n.6, p.557-574, 2003.

POORTMANS, J.R.; FRANCAUX, M. Adverse effects of creatine supplementation: fact or fiction? *Sports Medicine*, v.30, n.3, p.155-170, 2000.

RAFACHO, A.; GIOZZET, V.A.; BOSCHERO, A.C.; BOSQUEIRO, J.R. Functional alterations in endocrine pancreas of rats with different degrees of dexamethasone-induced insulin resistance. *Pancreas*, v.36, n.3, p.284-93, 2008.

RAWSON, E.S.; VOLEK, J.S. Effects of creatine supplementation and resistance training on muscle strength and weightlifting performance. *Journal of Strength and Conditioning Research*, v.17, n.4, p.822-831, 2003.

RENNIE, M.J. Body maintenance and repair: how food and exercise keep the musculoskeletal system in good shape. *Experimental Physiology*, v.90, n.4, p.427-436, 2005.

ROY, B.D.R.; BOURGEOIS, J.M.; MAHONEY, D.J.; TARNOPOLSKY, M.A. Dietary supplementation with creatine monohydrate prevents corticosteroid-induced attenuation of growth in young rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, v.80, n.10, p.1008-1014, 2002.

RUIZ, J.R.; SUI, X.; LOBELO, F.; MORROW, J.R.; JACKSON, A.W.; SJOSTROM, M.; BLAIR, S.N. Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. *British Medical Journal*, v.337, n.7661, p.88-106, 2008.

SARIC, T.; GRAEF, C.I.; GOLDBERG, A.L. Pathway for degradation of peptides generated by proteasomes: a key role of thimet oligopeptidase and other metallopeptidases. *Journal of Biological Chemistry*, v.279, n.45, p.46723-46732, 2004.

SAVARY, I.; DEBRAS, E.; DARDEVET, D.; SORNET, C.; CAPITAN, P.; PRUGNAUD, J.; MIRAND, P.P.; GRIZARD, J. Effect of glucocorticoid excess on skeletal muscle and heart protein synthesis in adult and old rats. *British Journal of Nutrition*, v.79, n.3, p.297-304, 1998.

SHAH, O.J.; KIMBALL, S.R.; JEFFERSON, L.S. Among translational effectors, p70S6k is uniquely sensitive to inhibition by glucocorticoids. *Biochemical Journal*, v.347, n.2, p.389-97, 2000.

SINACORE, D.R.; GULVE, E.A. The role of skeletal muscle in glucose transport, glucose homeostasis and insulin resistance: implications for physical therapy. *Physical Therapy*, v.73, n.12, p.878-891, 1993.

SINGLETON, J.R.; BAKER, B.L.; THORBURN, A. Dexamethasone inhibits insulin-like growth factor signalling and potentiates myoblast apoptosis. *Endocrinology*, v.141, n.8, p.2945-2950, 2000.

SIPILA, I.; RAPOLA, J.; SIMELL, O.; VANNAS, A. Supplementary creatine as a treatment for gyrate atrophy of the choroid and retina. *New England Journal of Medicine*, v.304, n.15, 867-870, 1981.

SMITH, A.G.; MUSCAT, G.E. Skeletal muscle and nuclear hormone receptors: implications for cardiovascular and metabolic disease. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, v.37, n.10, p.2047-63, 2005.

SNOW, R.J.; MURPHY, R.M. Factors influencing creatine loading into human skeletal muscle. *Exercise and Sport Science Reviews*, v.31, n.3, p.154-158, 2003.

TARNOPOLSKY, M.A.; SAFDAR, A. The potential benefits of creatine and conjugated linoleic acid as adjuncts to resistance training in older adults. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism*, v.33, n.1, p.213-27, 2008.

VANNAS-SULONEN, K.; SIPILA, I.; VANNAS, A.; SIMELL, O.; RAPOLA, J. Gyrate atrophy of the choroid and retina. A five-year follow-up of creatine supplementation. *Ophthalmology*, v.92, n.12, p.1719-1727, 1985.

VOLEK, J.S.; KRAEMER, W.J.; BUSH, J.A.; BOETES, M.; INCLEDON, T.; CLARK, K.L.; LYNCH, J.M. Creatine supplementation enhances muscular performance during high-intensity resistance exercise. *Journal of American Dietetic Association*, v.97, n.7, p.765-770, 1997.

WACKERHAGE, H.; RENNIE, M.J. How nutrition and exercise maintain the human musculoskeletal mass. *Journal of Anatomy*, v.208, n.4, p.451-8, 2006.

WANG, H.; KUBICA, N.; ELLISEN, L.W.; JEFFERSON, L.S.; KIMBALL, S.R. Dexamethasone represses signaling through the mammalian target of rapamycin in muscle cells by enhancing expression of REDD1. *Journal of Biological Chemistry*, v.281, n.51, p.39128-34, 2006.

WYSS, M.; SCHULZE, A. Health implications of creatine: can oral creatine supplementation protect against neurological and atherosclerotic disease? *Neuroscience*, v.112, n.2, p.243-260, 2002.

ZANCHI, N.E.; LANCHA JUNIOR, A.H. Mechanical stimuli of skeletal muscle: implications on mTOR/p70s6k and protein synthesis. *European Journal of Applied Physiology*, v.102, n.3, p.253-263, 2008.

ZANCHI, N.E.; NICASTRO, H.; LANCHA JUNIOR, A.H. Potential antiproteolytic effects of L-leucine: observations of in vivo and in vivo studies (in press). *Nutrition and Metabolism (London)*, v.5, p.20, 2008.

Contatos

Universidade de São Paulo – Escola de Educação Física e Esporte – Laboratório de Nutrição e Metabolismo Aplicados à Atividade Motora
Endereço: Avenida Professor Mello Moraes, 65 – São Paulo – SP, CEP 05508-030.

Fone: (11) 3091-3096

E-mail: nicastroh@yahoo.com.br

Tramitação

Recebido em: 30/11/2008

Aceito em: 26/06/2009