

SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA, HOMOCISTEÍNA E ESTRESSE OXIDATIVO

CREATINE SUPPLEMENTATION, HOMOCYSTEINE AND OXIDATIVE STRESS

Rafael Deminice¹, Rodrigo Vilhena², Guilherme V. Portari³, Alceu A. Jordão⁴

¹Mestrando. ²Aluno. Curso de Nutrição e Metabolismo. ³Doutorando. ⁴Docente. Divisão de Nutrologia. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

CORRESPONDÊNCIA: Prof. Dr. Alceu Afonso Jordão (alceu@fmrp.usp.br). Docente do Curso de Nutrição e Metabolismo. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Av. Bandeirantes 3900 14049-900 Ribeirão Preto/SP

Deminice R, Vilhena R, Portari GV, Jordão AA. Suplementação de creatina, homocisteína e estresse oxidativo. Medicina (Ribeirão Preto) 2007;40 (3): 368-77, jul./set.

RESUMO: A creatina é uma substância popular entre atletas devido a sua possível propriedade ergogênica. Tal popularidade incentivou autores a estudar e explorar o possível potencial terapêutico desta substância. A síntese de creatina é responsável pela maioria das transferências de grupos metila no metabolismo hepático normal. Como a homocisteína é um aminoácido formado exclusivamente a partir da desmetilação da metionina, acredita-se que a creatina e homocisteína estejam metabolicamente conectadas. Estudos têm mostrado que a hiperhomocisteinemia está diretamente ligada à formação de espécies reativas de oxigênio pela auto-oxidação da homocisteína e/ou da cisteína e que tal auto-oxidação pode provocar danos celulares. O objetivo desta revisão é discutir aspectos da suplementação com creatina relacionados aos níveis de homocisteína e o estresse oxidativo.

Descritores: Creatina. Suplementação Alimentar. Homocisteína. Estresse Oxidativo.

1- INTRODUÇÃO

Devido aos seus possíveis efeitos no desempenho físico, a creatina (Cr) tornou-se um suplemento nutricional popular entre atletas principalmente a partir da década de 90. Recentemente, a creatina tem recebido considerável atenção na área médica. Alguns estudos têm mostrado efeitos benéficos da suplementação desta substância em pacientes ou modelos experimentais de diversas doenças como atrofia muscular, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas^{1,2,3}. Atualmente, alguma atenção tem sido dada para interação do metabolismo da homocisteína (Hcy) e da creatina e seu possível papel antioxidante^{4,5}.

Historicamente, autores que estudam a homo-

cisteína, têm buscado entender as conseqüências de erros inatos sobre as enzimas que participam no metabolismo desse aminoácido e que resultam em hiperhomocisteinemia (HHcy)⁶. Ainda, alguns autores têm voltado sua atenção ao estado vitamínico^{7,8} e polimorfismos genéticos relacionados à HHcy⁹. Recentemente, estudos têm buscado entender o balanço da demanda de metilação e os efeitos da modulação de tal balanço sobre o metabolismo da homocisteína^{4,10,11}. Contudo, o objetivo desta revisão é discutir os efeitos da suplementação com creatina sobre os níveis de homocisteína, além do seu possível papel protetor contra a formação de espécies reativas de oxigênio, das interações e inter-relações da ingestão com a produção endógena de creatina.

2- A CREATINA E SEU METABOLISMO

A creatina (ácido α -metilguanidinoacético) é um composto aminoacídico atípico encontrado naturalmente nos alimentos principalmente nas carnes e nos peixes. Em humanos, 95% da creatina total são encontrados no músculo esquelético. Os 5% restantes se distribuem entre o encéfalo, fígado, rins e testículos. No entanto, apenas metade da necessidade corporal diária de creatina (~1 g/dia) é obtida na dieta, o restante é obtido por meio de síntese endógena de creatina¹². Quando sintetizado no homem, esse composto nitrogenado inicia seu ciclo de formação nos rins. O primeiro passo na síntese de creatina envolve a transferência reversível do grupo amidino da arginina para glicina a fim de formar ácido guanidinoacético e ornitina em uma reação catalisada pela enzima arginina: glicina amidinotransferase (AGAT). Tal reação ocorre nos rins e posteriormente o ácido guanidinoacético é transportado da corrente sanguínea para o fígado¹³. Em seguida ocorre a transferência, irreversível, de um grupo metila da metionina através da S-adenosilmetionina para o ácido guanidinoacético, catalisada pela enzima S-adenosilmetionina: guanidinoacetato N-metiltransferase (GAMT)¹. Assim, o "ponto-chave" da síntese de creatina é a formação de guanidinoacetato pela AGAT¹³. A ingestão de creatina pode inibir a enzima AGAT por um mecanismo de "feedback" possibilitando a inibição da síntese de Cr, ou seja, quando a ingestão de creatina é baixa, sua síntese endógena encontra-se aumentada para manter os níveis normais desse nutriente. Estudos têm mostrado que os vegetarianos devem sintetizar quase toda a creatina que precisam¹⁴. Por outro lado, a ingestão aumentada de creatina, particularmente em forma de suplementos, irá abaixar os níveis de enzimas amidinotransferase no fígado, suprimindo a síntese dessa substância¹². Outros fatores podem regular a síntese de Cr incluindo a regulação dos hormônios tireoideanos, do crescimento e testosterona, níveis de ornitina e deficiências na dieta¹.

3- HOMOCISTEÍNA

Desde que McCully¹⁵ descreveu pela primeira vez a relação entre hiperhomocisteinemia, aterosclerose e trombose arterial e venosa em portadores de homocisteinúria, acumulativas evidências têm surgido sobre a HHcy como fator de risco independente para doenças vasculares coronarianas, cerebrais e perifé-

ricas^{2,16}, possíveis associações com a doença de Alzheimer, demência e perda das funções cognitivas^{17,18} e disfunções renais de pacientes em estágio terminal^{19,20}. No entanto, os mecanismos pelo qual a homocisteína se relaciona com tais efeitos patológicos ainda não são totalmente conhecidos⁴.

3.1- Metabolismo

A Hcy é um aminoácido de natureza complexa, encontrado principalmente ligado à albumina²¹. Esse aminoácido é formado exclusivamente a partir da desmetilação da metionina proveniente da dieta ou do seu catabolismo e seu destino metabólico é a interação de duas vias metabólicas: remetilação e transulfuração. Valores plasmáticos e urinários de Hcy refletem síntese celular, utilização e integridade dessas vias de metabolismo²². Na síntese da homocisteína, considerável proporção de metionina é ativada por ATP para formar S-adenosilmetionina (SAM) em uma reação catalisada pela enzima S-adenosilmetionina sintase. Essa atua primariamente como doador universal de metila, envolvendo uma série de receptores. A S-adenosilhomocisteína (SAH), o subproduto dessa reação de metilação, é hidrolisada gerando adenosina e homocisteína²³. Essa série de reações conhecida como transmetilação (Figura 1, reação 1) ocorre em todas as células do corpo. Em seguida, a homocisteína segue três possíveis caminhos: 1) Remetilação: a Hcy pode ser remetilada para metionina pelas enzimas: metionina sintase (MS) que utiliza a S-5-metilte-trahidrofolato (THF) como doador de metila ou pela via alternativa betaína-homocisteína metiltransferase²¹. A reação com THF ocorre em todos os tecidos e é dependente de vitamina B₁₂, ao contrário da reação com a betaína que ocorre no fígado e não é dependente dessa vitamina. (Figura 1, reação 2). Esse ciclo não envolve o catabolismo da metionina que é realizado pela transulfuração; 2) Transulfuração: nesse processo a homocisteína reage com a serina para formar a cistationina em uma reação irreversível catalisada pela enzima cistationina- β -sintase (C β S) (Figura 1, reação 3). Essa série de reações convertem a Hcy para cisteína. O excesso de cisteína é oxidado para taurina ou excretado na urina²¹. Além da importância da síntese da cisteína, a transulfuração participa catabolizando o excesso de homocisteína que não foi requerido para remetilação²³. O processo de transulfuração tem distribuição limitada por acontecer apenas no fígado, rins, intestino delgado e pâncreas²¹; 3) A Hcy pode ser exportada para o espaço extracelular²⁴.

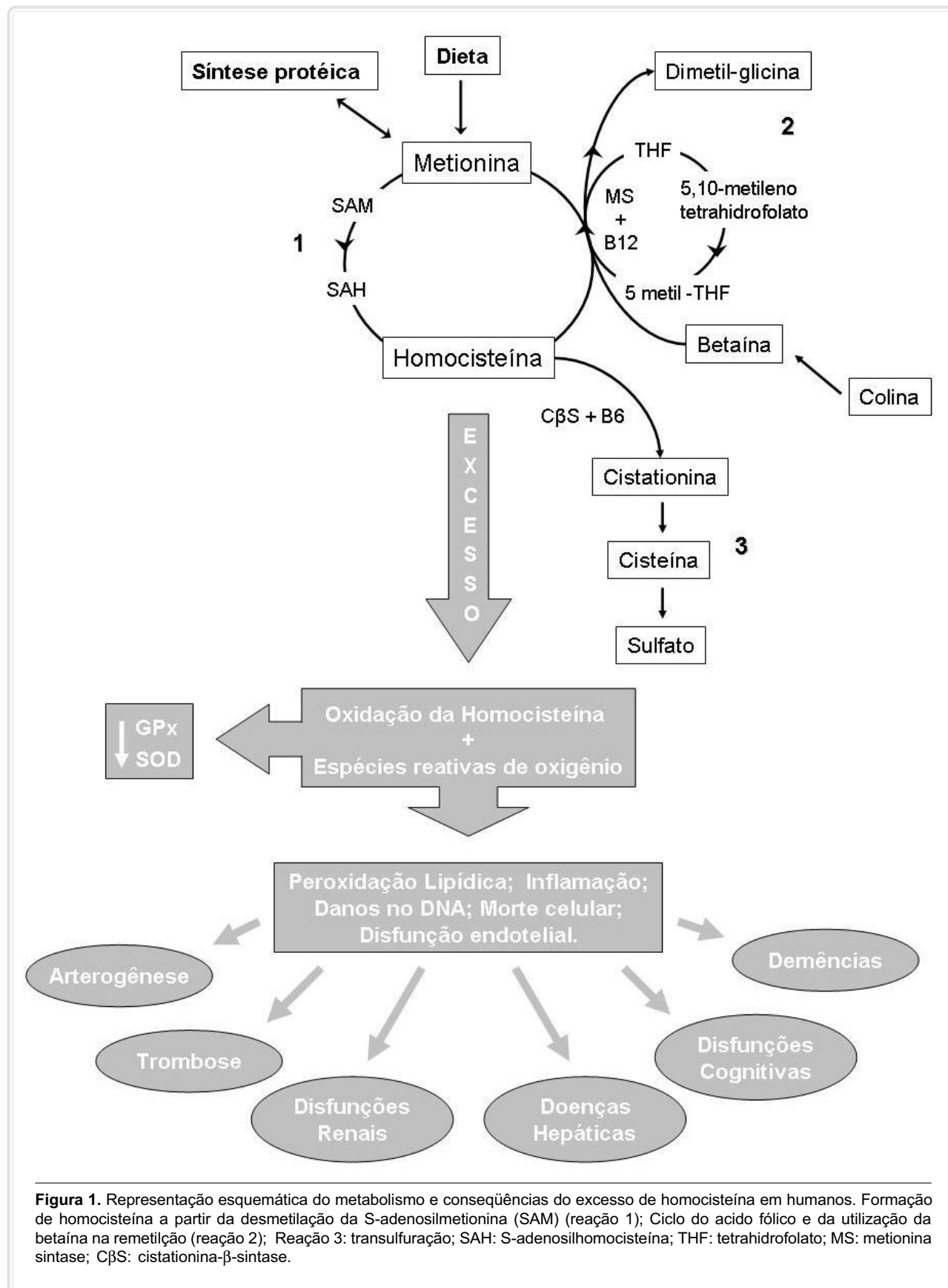


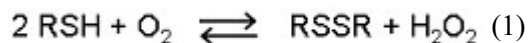
Figura 1. Representação esquemática do metabolismo e conseqüências do excesso de homocisteína em humanos. Formação de homocisteína a partir da desmetilação da S-adenosilmetionina (SAM) (reação 1); Ciclo do ácido fólico e da utilização da betaina na remetilção (reação 2); Reação 3: transulfuração; SAH: S-adenosilhomocisteína; THF: tetraidrofolato; MS: metionina sintase; CβS: cistionina-β-sintase.

3.2- Homocisteína e Estresse Oxidativo

A produção de radicais livres e espécies reativas de oxigênio pode contribuir para uma variedade de doenças ou estar presente em diversas situações de toxicidade²⁵. Estudos utilizando modelos experimentais e em células endoteliais encubadas com Hcy indicam que elevados níveis desse aminoácido podem promover a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs), especialmente o anion superóxido (O_2^-)^{26/29} pela auto-oxidação da Hcy e/ou da cisteína³⁰ e que tal aumento na produção intracelular de radicais livres pode causar danos celulares²⁸ (Figura 2). Além disso, autores têm relatado que a Hcy pode causar distúrbios importantes no sistema de defesa antioxidante³¹ com relação às enzimas glutathiona peroxidase (GPx) e superóxido dismutase (SOD), mecanismos esses que podem auxiliar no aumento da indução de estresse oxidativo²⁹ (Figura 2).

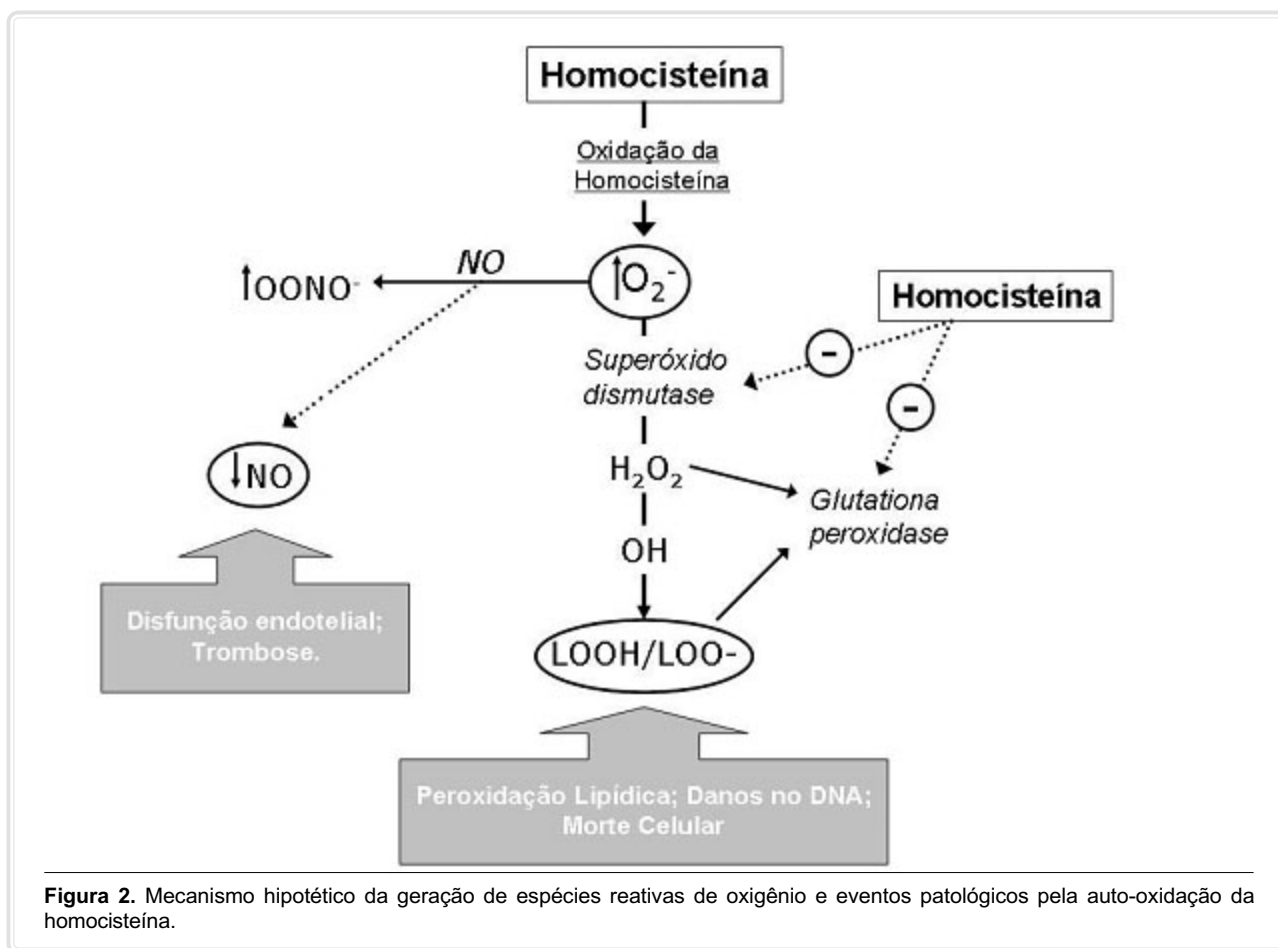
Quimicamente, a Hcy é um aminoácido que contém um grupo sulfidril livre (R-SH) conhecido como "tiol". Sob condições aeróbicas (na presença de oxigênio

molecular como receptor de elétron) e pH fisiológico a Hcy é oxidada em forma de dissulfeto de acordo com a reação geral:



Essa reação é acompanhada pela geração de EROs como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e anion superóxido (O_2^-)²⁹. A Hcy através da sua auto-oxidação pelo mecanismo descrito acima, está apto a oxidar outros "tióis" como a cisteína e a glutathiona para formar dissulfetos mistos. Assim, uma relação alterada do total de aminotióis no plasma tem sido demonstrada em modelos experimentais de HHcy³².

Hogg³⁰ afirma que a auto-oxidação da Hcy em excesso representa um mecanismo pelo qual os aminotióis participam da formação de EROs e conseqüentemente de eventos patológicos. Streck et al.²⁸ demonstraram que a HHcy aumenta as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e diminuem a capacidade antioxidante dos tecidos (TRAP) *in vitro*.



Esses autores ainda sugerem que alterações induzidas nesses parâmetros pela HHcy são um forte indicativo de estresse oxidativo e esse processo é resultado de um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e as defesas antioxidantes. Huang et al.²⁷ mostraram que ratos submetidos à baixa ingestão de folato apresentaram HHcy e maior susceptibilidade à danos causados pela peroxidação lipídica no fígado, além de comprometer a ação das enzimas antioxidantes de defesa hepática, sugerindo que elevados níveis de Hcy promovem peroxidação lipídica no fígado de ratos. Jacob et al.³³ relatam que em humanos a baixa taxa de ingestão de folato resulta na elevação nos níveis de Hcy e de malonaldeído urinário (MDA).

4- IMPACTO DA SÍNTESE DE CREATINA SOBRE O METABOLISMO DA HOMOCISTEÍNA

A metionina é um aminoácido sulfurado essencial que participa de um complexo metabolismo nos mamíferos. Autores estudando aminoácidos concluíram que a metionina, quando ingerida em excesso, apresenta alta toxicidade³⁴. Tal toxicidade pode ser relacionada à capacidade desse aminoácido de elevar os níveis de Hcy nos tecidos³⁵.

Durante o curso do metabolismo da Hcy, a metionina é adenilada para SAM que é utilizada como doador universal de grupos metila requerida para diversas reações como, por exemplo, a metilação de DNA e RNA e a conversão de glicina para sarcosina⁴. O produto final dessas reações de metiltransferases são substratos metilados e SAH, o qual é hidrolisado para Hcy e adenosina.

A creatina em sua síntese requer uma considerável porção de grupos metila no fígado. Mudd e Poole³⁶ e Mudd et al.³⁷ estudando o balanço de metilação com dietas normais e dietas ricas em metionina e colina e estudando pacientes sarcosinêmicos (pacientes com deficiência na enzima sarcosina desidrogenase), respectivamente, demonstraram que a síntese da creatina é responsável por 70 a 75% da formação de Hcy. Wyss e Kaddurah-Daouk¹ relataram que esse processo utiliza mais S-adenosilmetionina (SAM) que todas as outras reações de metiltransferases juntas. Storck et al.³⁸ em seu estudo pioneiro utilizado a técnica de isótopos estáveis para estimar o balanço de reações SAM, encontraram uma taxa de transmetilação de 16,6 mmol/l, resultados condizentes com os

achados de Mudd e Poole³⁶ que encontraram uma taxa variante de 14 a 18 mmol/l, confirmando a teoria proposta por esses autores de que a síntese endógena de creatina é o maior modulador do balanço de metilação e formação da Hcy.

5- SUPLEMENTAÇÃO COM CREATINA E SEUS EFEITOS SOBRE OS NÍVEIS DE HOMOCISTEÍNA E FORMAÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO

A síntese de creatina e a formação de homocisteína estão metabolicamente conectadas²⁰. Por esse motivo, alguns autores têm estudado ingestão de creatina e sua relação com o metabolismo da Hcy^{4, 19, 20, 39/42}. Esses autores trabalham com a hipótese de que tal ingestão resultaria em queda na demanda de metilação e conseqüente queda nos níveis de Hcy. A suplementação com creatina pode inibir a biossíntese da enzima arginina:glicina amidinotransferase (AGAT), principal reguladora da síntese desta substância, ou seja, o excesso de creatina exerce um feedback de repressão no fluxo de metilação²⁴.

5.1- Estudos com animais

Dois estudos importantes se destacam com relação aos efeitos da suplementação de Cr sobre os níveis de Hcy em animais. Stead et al.⁴ estudaram a modulação da demanda de metilação pela ingestão de Cr e Guanidinoacetato (GAA) e seus possíveis efeitos sobre a formação de Hcy utilizando três grupos de ratos os quais recebiam 0,4% m/m de creatina, 0,36% m/m de Guanidinoacetato e uma dieta controle. A ingestão de Cr provocou queda de 25% e a de GAA aumento de 50% nos níveis de Hcy sem alteração na metionina plasmática. Esses autores ainda afirmam que a síntese de creatina, em ratos, é um importante determinante do metabolismo e dos níveis plasmáticos desse aminoácido. Taes et al.¹⁹ também encontraram significativas reduções nos níveis plasmáticos de Hcy no grupo creatina (2% de creatina na dieta durante duas semanas) em relação ao controle em ratos nefroterectomizados, além de significativa correlação negativa entre a Hcy e a creatina plasmática. Esses autores ainda exaltam o possível potencial terapêutico da creatina em reduzir as concentrações de Hcy e os riscos de doenças cardiovasculares em pacientes com disfunções renais de estágio terminal.

modiálise tratados com doses de vitaminas B6, B12 e folato. Esses autores ainda discutem a possibilidade de que a suplementação vitamínica pode mascarar a queda nos níveis de Hcy esperada quando há suplementação de creatina, como encontrada em outros estudos principalmente com animais^{4,19}. Além disso, autores têm relatado diferenças no metabolismo de ratos e humanos que podem explicar tais divergências nos resultados. Em ratos, cerca de 75% da Hcy plasmática é encontrada na forma livre, diferente do que ocorre em humanos onde 65 a 75% da Hcy é encontrada ligada à proteínas⁴⁵.

5.3- Propriedade antioxidante da Creatina

A hipótese de que a Cr detém propriedades antioxidantes provem de tal propriedade atribuída a arginina, aminoácido precursor da creatina⁴⁶. Diversos compostos guanidino que realizam as trocas entre o grupo N-metil e guanidinos (como na creatina) e que funcionam como sequestradores de grupos hidroxil, também têm sido considerados antioxidantes⁴⁷. Entretanto, autores têm sugerido que, em princípio, os efeitos antioxidantes da Cr podem derivar de diferentes mecanismos de ação: estabilização de membranas celulares e melhora na capacidade energética da célula, também conhecidos como mecanismos indiretos^{2,13}; e propriedades antioxidantes diretas atribuídas a Cr^{5,48,49}.

Tem sido demonstrado que pacientes com doenças neuromusculares e neurodegenerativas apresentam elevados marcadores de estresse oxidativo² e que os efeitos da utilização de Cr como forma de tratamento é relativo ao grau de complexidade ou estado da doença nesses indivíduos⁵⁰, ou seja, a suplementação de creatina pode ser capaz de aliviar os sintomas de doenças de Alzheimer e Parkinson, por exemplo^{2,18}. Ainda, estudos sugerem que a suplementação de Cr aumenta as concentrações intracelulares de creatina fosfato (PCr) que se ligam aos fosfolipídios da membrana celular, diminuindo a permeabilidade da mesma e conseqüentemente a perda de elementos intracelulares como enzimas (como a creatina quinase), promovendo assim, estabilização das membranas celulares e prevenindo danos celulares. Woo et al.³ relataram que a administração intravenosa de PCr previne a disfunção isquêmica ventricular em ratos, indicando melhora na integridade de membranas de células cardíacas. Rawson et al.⁵¹ sugeriram que a Cr pode atenuar danos oxidativos induzidos pelo exercício em células musculares pela manutenção da homeostase

energética mitocondrial. Autores sugerem que esses mecanismos estão ligados à redução da formação de EROs e podem ser indicativos de que a Cr detém efeitos antioxidantes indiretos⁵.

Em casos de isquemia temporária, a capacidade de gerar ATP pelo metabolismo oxidativo é reduzida resultando em danos celulares. Contudo, aumento nas concentrações de PCr pela suplementação com creatina pode facilitar a geração de ATP, além de promover a manutenção da homeostase de Ca²⁺ intracelular, mecanismos esses que também podem ser considerados importantes ações antioxidantes gerados pela ingestão de Cr².

O possível potencial da ingestão de creatina em diminuir os níveis de homocisteína e conseqüentemente a toxicidade das células, também é considerado uma forma indireta de ação antioxidante dessa substância.

Recentemente, autores têm sugerido e testado o potencial da Cr em agir de forma direta na remoção de espécies reativas de oxigênio⁵². Lawler et al.⁵ concluíram que a creatina desempenha um papel antioxidante primário significativo. Trabalhando com técnicas *in vitro*, esses autores encontraram uma relação dose-resposta direta da concentração de creatina com anion superóxido (O²⁻), peroxinitrito (OONO⁻) e ácido 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolino-6-sulfônico) (ASC) determinado pela taxa de renovação do radical ABTS⁺. Entretanto, esses autores afirmam que tal potencial parece ser menor que os níveis fisiológicos normais da glutathiona reduzida (GSH). Ainda, a creatina não mostrou uma significativa atividade antioxidante contra hidroperóxidos como o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), dados estes que demonstram a seletiva capacidade antioxidante da Cr. Sestili et al.⁴⁹ também afirmam que a creatina exerce uma atividade antioxidante direta em células em cultura expostas a diversos agentes oxidativos. Esses autores demonstraram que a creatina, em doses similares às encontradas no plasma após suplementação, exerce atividade citoprotetora antioxidante em três diferentes linhas de células contra três diferentes agentes oxidativos: H₂O₂, OONO⁻ e tB-OOH. Além disso, a citoproteção encontrada foi independente do estado antioxidante da célula (estado das enzimas antioxidantes catalase e glutathiona peroxidase) sugerindo a interação direta entre Cr e agentes oxidantes e/ou radicais livres. Souza Jr et al.⁵³, estudando os efeitos de diferentes tipos de exercício sobre a peroxidação lipídica, concluíram que indivíduos que realizaram treinamento força/hipertrofia associado ao consumo de creatina

apresentaram quimioluminescência urinária, que se refere à concentração de carbonilas excitadas e reflete a extensão do processo de peroxidação lipídica tecidual, significativamente menor (43%) comparado com o grupo placebo, sugerindo a existência de efeitos antioxidantes protetores dessa substância sobre a quimioluminescência urinária.

6- EFEITOS ADVERSOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM CREATINA

Talvez o único efeito adverso citado com consistência na literatura em relação à suplementação de creatina é quanto ao ganho de peso corporal. Autores têm demonstrado um aumento por volta de 1 a 2 kg em 5 a 8 dias de suplementação¹². Entretanto, muitos estudos têm relatado efeitos como desconfortos gastrintestinais, câibras, desidratação, diarreias e vômitos principalmente em atletas^{1,12,54}.

O impacto da ingestão de creatina sobre a função renal é menos conhecido. Autores têm demonstrado que a suplementação com essa substância não afeta a função renal em animais com falência renal crônica⁵⁵ em atletas⁵⁴ e em estudos clínicos com pacientes em hemodiálise²⁰. Wyss e Schulze² afirmam que são necessários estudos sistemáticos, melhor controlados e com métodos mais sensíveis para mensurar a função glomerular para comprovar os possíveis efeitos deletérios da ingestão de creatina sobre a função renal.

7- CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Estudos recentes, principalmente utilizando animais, demonstram que a inibição da demanda de me-

tilação endógena pela suplementação de creatina pode reduzir os níveis de Hcy. Entretanto, tais dados não podem ser fielmente reproduzidos em humanos. Ainda assim, autores apontam algumas controvérsias quanto aos clássicos estudos realizados por Mudd e Pole³⁶ e Mudd et al.³⁷ e sugerem que a síntese de creatina pode não ser a maior responsável pelas reações de metiltransferases, apontando a biossíntese de fosfatidilcolina como importante determinante da demanda de metilação e conseqüentemente significativa na produção de Hcy⁵⁶. Além disso, estudos recentes têm demonstrado que outras importantes substâncias podem modular o balanço de metilação e os níveis de Hcy como a betaína, glicina e serina^{10,11}. Assim, mais estudos são necessários para quantificar a relativa contribuição dessas substâncias para as reações de metiltransferases, principalmente envolvendo a creatina.

Igualmente novos e pouco conhecidos são os possíveis efeitos antioxidantes relacionados a creatina. Entretanto, já existem evidências, principalmente em estudos realizados *in vitro*, de que a creatina exerce um papel antioxidante direto seletivo importante, que pode estar relacionado ao efeito protetor dessa substância contra diversas doenças.

Nesse sentido, estudos de caráter clínico devem ser encorajados a fim de testar os efeitos da suplementação da creatina sobre os níveis de homocisteína e seu possível papel antioxidante em humanos, obter informações farmacocinéticas com o propósito de estabelecer dosagens adequadas e possivelmente prever efeitos fisiológicos, testar a utilização da Cr por longos períodos de tempo, identificar efeitos colaterais e excluir o uso de populações específicas.

Deminice R, Vilhena R, Portari GV, Jordão AA. Creatine supplementation, homocysteine and oxidative stress. Medicina (Ribeirão Preto) 2007;40 (3): 368-77, July/sept.

ABSTRACT: Creatine is a popular substance among athletes due its possible ergogenic property. Such popularity has been stimulating authors to study and explore the possible potencial therapeutic effect of this substance. The synthesis of creatine is responsible for the majority methyl groups transferences in the normal hepatic metabolism. As homocysteine is an aminoacid formed exclusively from the methionine demetilation, it is believed that creatine and homocysteine are metabolically connected. Studies have show that hyperhomocysteinemia is directly linked to oxygen reactive species formation by the homocysteine and/or cysteine auto-oxidation and this can promote cellular damage. The aim of this review is to discuss some aspects of creatine supplementation on homocysteine levels and oxidative stress.

Keywords: Creatine. Supplementary Feeding. Homocysteine. Oxidative Stress.

REFERÊNCIAS

- 1 - Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev* 2000; 80(3):1107-213.
- 2 - Wyss M, Schulze A. Health implications of creatine: can oral creatine supplementation protect against neurological and atherosclerotic disease? *Neuroscience* 2002; 112(2): 243-60.
- 3 - Woo YJ, Grand TJ, Zentko S, Cohen JE, Hsu V, Atluri P, et al. Creatine phosphate administration preserves myocardial function in a model of off-pump coronary revascularization. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2005; 46(3):297-305.
- 4 - Stead LM, Au KP, Jacobs RL, Brosnan ME, Brosnan JT. Methylation demand and homocysteine metabolism: effects of dietary provision of creatine and guanidinoacetate. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281(5):E1095-100.
- 5 - Lawler JM, Barnes WS, Wu G, Song W, Demaree S. Direct antioxidant properties of creatine. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290(1):47-52.
- 6 - Mudd SH, Levy HL, Abeles RH, Jennedy JPJr. A derangement in B 12 metabolism leading to homocystinemia, cystathioninemia and methylmalonic aciduria. *Biochem Biophys Res Commun* 1969; 35(1):121-6.
- 7 - Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rosemberg IH. Relationship between plasma homocysteine and vitamin status in the Framingham study population. Impact of folic acid fortification. *Public Health Rev* 2000; 28(1/4):117-45.
- 8 - Tucker KL, Olson B, Bakun P, Dallal GE, Selhub J, Rosemberg IH. Breakfast cereal fortified with folic acid, vitamin B-6, and vitamin B-12 increases vitamin concentrations and reduces homocysteine concentrations: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(5):805-11.
- 9 - Ueland PM, Hustad S, Schneede J, Refsum H, Vollset SE. Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22(4):195-201.
- 10 - Fukada S, Shimada Y, Morita T, Sugiyama K. Suppression of methionine-induced hyperhomocysteinemia by glycine and serine in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006; 70 (10): 2403-9.
- 11 - Stead LM, Brosnan JT, Brosnan ME, Vance DE, Jacobs RL. Is it time to reevaluate methyl balance in humans? *Am J Clin Nutr* 2006; 83(1):5-10.
- 12 - Willians MH, Kreider RB, Brach JD. Creatina. São Paulo: Manole; 2000.
- 13 - Persky AM, Brazeau GA. Clinical pharmacology of the dietary supplement creatine monohydrate. *Pharmacol Rev* 2001; 53(2):161-76.
- 14 - Bissoli L, Di Francesco V, Ballarin A, Mandragona R, Trespidi R, Brocco G, et al. Effect of vegetarian diet on homocysteine levels. *Ann Nutr Metab* 2002; 46(2):73-9.
- 15 - McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications of the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56(1):111-28.
- 16 - Harbor-Gonçalves L, Vaz LS, Bezzi M. Associação entre níveis plasmáticos de homocisteína e acidente vascular cerebral isquêmico. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(1):97-103.
- 17 - Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosemberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Eng J Med* 2002; 346(7):476-83.
- 18 - Bender A, Koch W, Elstner M, Schombacher Y, Bender J, Moeschl M, et al. Creatine supplementation in Parkinson disease: a placebo-controlled randomized pilot trial. *Neurology* 2006; 67(7):1262-4.
- 19 - Taes YE, Delanghe JR, De Vriese AS, Rombait R, Vam Camp J, Lameire NH. Creatine supplementation decrease homocysteine in an animal model of uremia. *Kidney Int* 2003; 64(4):1331-7.
- 20 - Taes YE, Delanghe JR, De Bacquer D, Langlois M, Stevens L, Geerolf I, et al. Creatine supplementation does not decrease total plasma homocysteine in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66(6):2422-8.
- 21 - Brosnan JT, Jacobs RL, Stead LM, Brosnan ME. Methylation demand: a key determinant of homocysteine metabolism. *Acta Biochim Pol* 2004; 51(2):405-13.
- 22 - Neves LB, Macedo DM, Lopes AC. Homocisteína. *J Bras Patol Méd Lab* 2004; 40(5):311-20.
- 23 - Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999; 19:217-46.
- 24 - Stead LM, Jacobs RL, Brosnan ME, Brosnan JT. Methylation demand and homocysteine metabolism. *Adv Enzyme Regul* 2004; 44:321-33.
- 25 - Halliwell B. Antioxidants and humans disease: a general introduction. *Nutr Rev* 1997; 55:S44-S52.
- 26 - Young PB, Kennedy S, Molly AN, Scott JM, Weir DG, Kennedy DG. Lipid peroxidation induced in vivo by hyperhomocysteinaemia in pigs. *Atherosclerosis* 1997; 129(1):67-71.
- 27 - Huang RF, Hsu YC, Lin HL, Yang FL. Folate depletion and elevated plasma homocysteine promote oxidative stress in rat livers. *J Nutr* 2001; 131(1):33-8.
- 28 - Streck EL, Vieira PS, Wannmacher CM, Dutra-Filho CS, Wajner M, Wyse AT. In vitro effect of homocysteine on some parameters of oxidative stress in rat hippocampus. *Metab Brain Dis* 2003; 18(2):147-54.
- 29 - Weiss N. Mechanisms of increased vascular oxidant stress in hyperhomocysteinemia and its impact on endothelial function. *Curr Drug Metab* 2005; 6(1):27-36.
- 30 - Hogg N. The effect of cyst(e)ine on the auto-oxidation of homocysteine. *Free Radic Biol Med* 1999; 27(1-2):28-33.
- 31 - Blundell G, Jones BG, Rose FA, Tudball N. Homocysteine mediated endothelial cell toxicity and its amelioration. *Atherosclerosis* 1996; 122(2):163-72.
- 32 - Mansoor MA, Guttormsen AB, Fiskerstrand T, Refsum H, Ueland PM, Svardal AM. Redox status and protein binding of plasma amino thiols during the transient hyperhomocysteinemia that follows homocysteine administration. *Clin Chem* 1993; 39(6):980-5.
- 33 - Jacob RA, Gretz DM, Taylor PC, James SJ, Pogribny IP, Miller BJ, et al. Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women. *J Nutr* 1998; 128(7):1204-12.

- 34 - Benevenga NJ, Steele RD. Adverse effects of excessive consumption of amino acids. *Annu Rev Nutr* 1984; 4:157-81
- 35 - Jakubowski H. Pathophysiological consequences of homocysteine excess. *J Nutr* 2006;136(6 Suppl):1741S-1749S.
- 36 - Mudd SH, Poole JR. Labile methyl balances for normal humans on various dietary regimens. *Metabolism* 1975; 24(6):721-35.
- 37 - Mudd SH, Ebert MH, Scriver CR. Labile methyl group balances in the human: the role of sarcosine. *Metabolism* 1980; 29(8):707-20.
- 38 - Storch KJ, Wagner DA, Burke JF, Young VR. Quantitative study in vivo of methionine cycle in humans using [methyl-2H3]- and [1-13C]methionine. *Am J Physiol* 1988; 255(3 Pt 1):E322-31.
- 39 - McCarty MF. Supplemental creatine may decrease serum homocysteine and abolish the homocysteine 'gender gap' by suppressing endogenous creatine synthesis. *Med Hypotheses* 2001; 56(1):5-7.
- 40 - Steenge GR, Verhoef P, Greenhaff PL. The effect of creatine and resistance training on plasma homocysteine concentration in healthy volunteers. *Arch Intern Med* 2001; 161(11):1455-6.
- 41 - Korzun WJ. Oral creatine supplements lower plasma homocysteine concentrations in humans. *Clin Lab Sci* 2004; 17(2):102-6.
- 42 - Bodamer OA, Sahoo T, Beaudet AL, O'Brien WE, Bottiglieri T, Stockler-Ipsiroglu S, et al. Creatine metabolism in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Ann Neurol* 2005; 57(4):557-60.
- 43 - Brattstrom L, Lindgren A, Israelsson B, Andersson A, Hultberg B. Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects. *J Intern Med* 1994; 236(6):633-41.
- 44 - Norlund L, Grubb A, Fex G, Leksell H, Nilsson JE, Schenck H, et al. The increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36(3):175-8.
- 45 - Stead LM, Brosnan ME, Brosnan JT. Characterization of homocysteine metabolism in the rat liver. *Biochem J* 2000; 350 (Pt 3):685-92.
- 46 - Lawler JM, Powers SK. Oxidative stress, antioxidant status, and the contracting diaphragm. *Can J Appl Physiol* 1998; 23(1):23-55.
- 47 - Yildiz G, Demiryurek AT, Sahin-Erdemli I, Kanzik I. Comparison of antioxidant activities of aminoguanidine, methylguanidine and guanidine by luminol-enhanced chemiluminescence. *Br J Pharmacol* 1998; 124(5):905-10.
- 48 - Azzi A, Davies KJ, Kelly F. Free radical biology - terminology and critical thinking. *FEBS Lett* 2004; 558(1/3):3-6.
- 49 - Sestili P, Martinelli C, Bravi G, Piccoli G, Curci R, Battistelli M, et al. Creatine supplementation affords cytoprotection in oxidatively injured cultured mammalian cells via direct antioxidant activity. *Free Radic Biol Med* 2006; 40(5):837-49.
- 50 - Reid MB, Stokic DS, Koch SM, Khawli FA, Leis AA. N-acetylcysteine inhibits muscle fatigue in humans. *J Clin Invest* 1994; 94(6):2468-74.
- 51 - Rawson ES, Gunn B, Clarkson PM. The effects of creatine supplementation on exercise-induced muscle damage. *J Strength Cond Res* 2001;15(2):178-84.
- 52 - Matthews RT, Yang L, Jenkins BG, Ferrante RJ, Rosen BR, Kaddurah-Daouk R, et al. Neuroprotective effects of creatine and cyclocreatine in animal models of Huntington's disease. *J Neurosci* 1998; 18(1):156-63.
- 53 - Souza Jr TP, Oliveira PR, Pereira B. Efeitos do exercício físico intenso sobre a quimioluminescência urinária e malonaldeído plasmático. *Rev Bras Med Esporte* 2005; 11(1):91-6.
- 54 - Schroder H, Terrados N, Tramullas A. Risk assessment of the potential side effects of long-term creatine supplementation in team sport athletes. *Eur J Nutr* 2005; 44(4):255-61.
- 55 - Taes YE, Delanghe JR, Wuyts B, van de Voorde J, Lameire NH. Creatine supplementation does not affect kidney function in an animal model with pre-existing renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(2):258-64.
- 56 - Noga AA, Stead LM, Zhao Y, Brosnan ME, Brosnan JT, Vance DE. Plasma homocysteine is regulated by phospholipid methylation. *J Biol Chem* 2003; 278(8):5952-5.

Recebido em 03/04/2007

Aprovado em 15/06/2007