



PROVIANT
Health, Science & Nutrition

@COPYRIGHT PROVIANT LABS, ALL RIGHTS RESERVED

This information is property of Proviant Labs. No reproduction, transmitted or use of this information is permitted without the express written consent of Proviant Labs.

Novas formas de creatina – Uma alternativa à creatina monohidratada?

Resumo:

A creatina monohidratada é claramente a forma mais estudada e eficaz de acordo com a literatura, no entanto a indústria tem tentado por todos os meios melhorar parâmetros inerentes à sua farmacocinética. Será que existem novos compostos promissores, que poderão ser melhores do que a convencional creatina monohidratada?

Introdução

A creatina monohidratada é essencialmente uma molécula de creatina, na nossa opinião não um aminoácido mas sim um amidinoácido (pela presença do grupo amidina obtido pela arginina) em conjugação com uma molécula de água. Apesar dos efeitos satisfatórios da creatina monohidratada, a indústria tem buscado uma alternativa a este composto, em parte por que existe um pequeno número de indivíduos que não responde à creatina monohidratada (1) mas também porque aumentar a eficácia da creatina seria interessante do ponto de vista financeiro.

Quando olhamos para o mercado, encontramos uma vasta oferta de creatina ela vai desde o nitrato de creatina até ao cloridrato. De forma a não tornar esta abordagem demasiado extensiva tentaremos rever apenas aquelas que apresentam alguma evidência científica, ainda que por vezes contraditória e de fraca qualidade metodológica. A indústria dos suplementos tem trabalhado em torno de 3 abordagens em relação à creatina:

- 1) Sais e ésteres de creatina
- 2) Misturas de creatina
- 3) Precursores de creatina

Sais e ésteres

No que toca aos sais eles existem em diversas formas: Piruvato, gluconato, malato, cloridrato, nitrato etc. Olhando para a literatura de forma mais objectiva, parece-nos claro que apenas o piruvato, citrato e o quelato aminoácido de magnésio apresentam alguma evidência. A creatina do ponto de vista químico é uma base fraca e como tal tem de reagir com um ácido forte para formar um sal. Esta é a lógica por detrás da maioria dos sais de creatina. A estratégia passa pela redução do pH utilizando estes ácidos, o que por sua vez aumenta a solubilidade da creatina. Alguns trabalhos têm mostrado uma maior solubilidade dos sais citrato (1,55 vezes) e piruvato (2,63 vezes) em relação à forma monohidratada (2). Outra estratégia passa pela utilização de ácidos orgânicos com potencial ergogénico, casos do piruvato, citrato, malato etc.

Alguns estudos têm olhado para o piruvato em diversos desportos/actividades (2–4). Como reportamos inicialmente, a evidência é relativamente inconsistente. No entanto alguns trabalhos referenciados mostram redução das concentrações de lactato, aumento da taxa de trabalho e efeitos benéficos no metabolismo aeróbico. A principal crítica que deixamos a estas abordagens é o facto de compararem o piruvato de creatina apenas com outros sais e nunca com a forma monohidratada.

Se olharmos para o citrato de creatina (sal do ácido cítrico) três estudos parecem indicar que embora a capacidade de trabalho anaeróbico, reduz a fadiga e aumenta o limiar ventilatório. No entanto as limitações são idênticas ao piruvato, ausência de comparação com o *gold standard* creatina monohidratada (5–7). Olhando para a literatura parece plausível que os sais possam funcionar, no entanto é de todo impossível perceber se serão superiores à forma monohidratada.

Os quelatos aminoácidos são estruturas interessantes, sobretudo quando associados a minerais ganhando complexidade organometálica. No caso da creatina estes compostos são tipicamente de natureza heterocíclica através de um metal e um ligando. Na indústria dos suplementos este ligando é geralmente um aminoácido, daí a designação quelato aminoácido (note-se que em vez de quelato o termo complexo também é correcto).

Esta tecnologia começou por ser utilizada na indústria em relação aos suplementos com minerais, tendo como suporte lógico o facto de estes serem absorvidos pelos transportadores peptídicos em detrimento dos habituais transportadores de iões metálicos livres. É bem documentada a competição entre iões por estes transportadores,

nomeadamente no que diz respeito aos iões bivalentes. Alguma evidência também parece suportar uma melhor solubilidade destes compostos por acção do ligando (8).

Um dos compostos mais conhecidos é o quelato aminoácido de magnésio-creatina. Na prática trata-se de um ião de magnésio ligado a creatina. Este composto, ao contrário dos sais anteriores, foi comparado à forma monohidratada. Os resultados parecem indicar que é tão eficaz como a forma monohidratada (em quantidades equivalentes de creatina) tendo aparentemente maior potencial para reter água intracelular (9,10). Outro argumento utilizado pelo fabricante desta forma patenteada, é o facto de o magnésio ser cofactor da enzima *creatina cinase* (CK).

A esterificação compreende a adição de um grupo funcional O=C-O-C a um determinado composto, sendo esta uma estratégia muito comum na indústria farmacêutica com o objectivo de aumentar a sua biodisponibilidade e propriedades químicas dos fármacos. O grupo carboxílico presente na creatina facilita esta reacção na presença de um álcool, da mesma forma que o glicerol esterifica com o grupo carboxílico de um ácido gordo. O processo de esterificação acontece tanto pela adição de etanol (formando um éster etílico) como de metanol (formando um éster metílico).

O éster etílico (CEE) é o mais comercializado sendo um dos compostos mais controversos já que contrariamente ao que era publicitado mostra maior instabilidade do que a forma monohidratada. A ciclização deste composto *in vitro* em creatinina, tanto a pH ácido como alcalino parece ser imediata (11,12). Estudos em humanos parecem mostrar que suplementar com este tipo de creatina não aumenta as suas concentrações musculares em relação a um *placebo* de glucose, aumentando porém as concentrações de creatinina quando comparando com o mesmo placebo ou com a forma monohidratada (13).

Suplementar com um tipo de creatina que não aumenta as concentrações de creatina muscular em relação à glucose, e que ainda eleva mais os níveis de creatinina do que a forma monohidratada, não parece de toda boa ideia. Não querendo ser alarmistas, existe até um *case report* (Ok a forma mais fraca de evidência) de um doente com níveis de creatinina de 227 $\mu\text{mol/L}$ (limites normais andam entre 64-104 $\mu\text{mol/L}$) que se pensa serem resultado da suplementação com CEE (14).

Misturas

A mistura mais comum utiliza polietileno glicosilado (PEG), é uma molécula hidrossolúvel e de grande actividade osmótica (15). O PEG é usado no tratamento da obstipação, em particular o composto de 3350 g/mol pela sua capacidade de sequestrar água (16). A utilização deste composto não é de toda nova na indústria farmacêutica sobretudo pela sua capacidade de alterar parâmetros de hidrossolubilidade, semi-vida e resistência à degradação por variação de pH em vários fármacos (17).

Na expectativa de melhorar a solubilidade da creatina utiliza-se este composto, no entanto pequenas quantidades têm de ser usadas de forma a evitar transtornos gastrointestinais, pelas razões já enunciadas. Dois estudos em humanos foram efectuados um comparando 1,25 g e 2,5 g de PEG Cr a 5 g de creatina monohidratada e outro a apenas um *placebo*. Apesar deste tipo de creatina parecer funcionar, em doses baixas não apresenta vantagens em relação à creatina monohidratada (18,19).

Precusores

O creatinol-O-fosfato (COP) não é na realidade creatina, apesar de ter características semelhantes. Alguma evidência parece sugerir que possa actuar como precursor da creatina no organismo (20). Apesar de alguns fabricantes afirmarem que este precursor tem evidência científica que suporte a sua acção, apenas um estudo avaliou os seus efeitos ergogénicos. Note-se que este estudo efectuado há mais de 40 anos, apenas avaliou a força em dinamómetro e administrou o composto por via endovenosa (21). Até ao momento a farmacocinética do COP por via oral permanece grandemente desconhecida.

Conclusão

Apesar de alguns compostos se apresentarem com algum potencial, até ao momento ainda nenhuma forma de creatina se aproxima à forma monohidratada. A creatina monohidrata aparenta possuir uma boa estabilidade (menos de 1% será convertida em creatinina a um pH de 3,7 a cada 3,6 h), pelo que o único desafio passará por aumentar a sua solubilidade, no entanto esse processo custará provavelmente a concentração de creatina por grama de composto. Note-se a % de creatina em cada composto (2):

Cr anidra – 100%; Cr monohidratada 87,9%; éster etílico de Cr 82,4%, malato de Cr 74,7%; citrato de Cr 66%; piruvato de Cr 60%; orotato de Cr 45,8%; gluconato de Cr 40,2%.

Acreditamos ser possível melhorar a farmacocinética da creatina, esperamos em breve poder apresentar esse produto na Proviant Labs...

Sobre o autor:

Filipe Teixeira

É Director técnico da Proviant Labs, Lda e da Body Temple, Lda. É formador em vários cursos ministrados pela WellXProscool e Nutriscience. É também prelector convidado do ISCI (International Strength & Conditioning Institute) no âmbito da Nutrição. Colabora na Unidade Curricular de Nutrição e Desporto da licenciatura em Ciências Da Nutrição da

Universidade Atlântica. Desenvolveu no ano transacto um projecto de investigação na FCT-UNL, no âmbito do soro de leite (whey). Possui licenciaturas em Bioquímica (WNU, EUA) e Ciências Da Nutrição (UATLA, Portugal) e mestrado em Ciência Aplicada - vertente de Ciências Biomédicas (HSU, EUA). É actualmente doutorando em Motricidade Humana na especialidade de Fisiologia do Exercício.

Leitura Recomendada:

Smith-Ryan A, António J. Sports Nutrition & Performance enhancing supplements. New York, NY: Linus Learning; 2013.

Referências:

1. Syrotuik DG, Bell GJ. Acute creatine monohydrate supplementation: a descriptive physiological profile of responders vs. nonresponders. *J Strength Cond Res.* 2004 Aug;18(3):610–7.
2. Jäger R, Purpura M, Shao A, Inoue T, Kreider RB. Analysis of the efficacy, safety, and regulatory status of novel forms of creatine. *Amino Acids.* 2011 May;40(5):1369–83.
3. Van Schuylenbergh R, Van Leemputte M, Hespel P. Effects of oral creatine-pyruvate supplementation in cycling performance. *Int J Sports Med.* 2003 Feb;24(2):144–50.
4. Jäger R, Metzger J, Lautmann K, Shushakov V, Purpura M, Geiss K-R, et al. The effects of creatine pyruvate and creatine citrate on performance during high intensity exercise. *J Int Soc Sports Nutr.* 2008 Jan;5:4.
5. Smith AE, Walter AA, Herda TJ, Ryan ED, Moon JR, Cramer JT, et al. Effects of creatine loading on electromyographic fatigue threshold during cycle ergometry in college-aged women. *J Int Soc Sports Nutr.* 2007 Jan;4:20.
6. Graef JL, Smith AE, Kendall KL, Fukuda DH, Moon JR, Beck TW, et al. The effects of four weeks of creatine supplementation and high-intensity interval training on cardiorespiratory fitness: a randomized controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr.* 2009 Jan;6(1):18.
7. Eckerson JM, Stout JR, Moore GA, Stone NJ, Nishimura K, Tamura K. Effect of two and five days of creatine loading on anaerobic working capacity in women. *J Strength Cond Res.* 2004 Feb;18(1):168–73.
8. Wheelwright D. Bioavailable Chelates of Creatine and Essential Metals. USA; US

patent 61143791999, 1999.

9. Brilla LR, Giroux MS, Taylor A, Knutzen KM. Magnesium-creatine supplementation effects on body water. *Metabolism*. 2003 Sep;52(9):1136–40.
10. Selsby JT, DiSilvestro RA, Devor ST. Mg²⁺-creatine chelate and a low-dose creatine supplementation regimen improve exercise performance. *J Strength Cond Res*. 2004 May;18(2):311–5.
11. Giese MW, Lecher CS. Non-enzymatic cyclization of creatine ethyl ester to creatinine. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009;388(2):252–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.07.151>
12. Giese MW, Lecher CS. Qualitative in vitro NMR analysis of creatine ethyl ester pronutrient in human plasma. *Int J Sports Med*. 2009 Oct;30(10):766–70.
13. Spillane M, Schoch R, Cooke M, Harvey T, Greenwood M, Kreider R, et al. The effects of creatine ethyl ester supplementation combined with heavy resistance training on body composition, muscle performance, and serum and muscle creatine levels. *J Int Soc Sports Nutr*. 2009 Jan;6:6.
14. Velema MS, de Ronde W. Elevated plasma creatinine due to creatine ethyl ester use. *Neth J Med*. 2011 Feb;69(2):79–81.
15. Schiller LR, Emmett M, Santa Ana CA, Fordtran JS. Osmotic effects of polyethylene glycol. *Gastroenterology*. 1988 Apr;94(4):933–41.
16. Horn JR, Mantione MM, Johanson JF. OTC polyethylene glycol 3350 and pharmacists' role in managing constipation. *J Am Pharm Assoc* (2003). Jan;52(3):372–80.
17. Fishburn CS. The pharmacology of PEGylation: balancing PD with PK to generate novel therapeutics. *J Pharm Sci*. 2008 Oct;97(10):4167–83.
18. Camic CL, Hendrix CR, Housh TJ, Zuniga JM, Mielke M, Johnson GO, et al. The effects of polyethylene glycosylated creatine supplementation on muscular strength and power. *J Strength Cond Res*. 2010 Dec;24(12):3343–51.
19. Herda TJ, Beck TW, Ryan ED, Smith AE, Walter AA, Hartman MJ, et al. Effects of creatine monohydrate and polyethylene glycosylated creatine supplementation on muscular strength, endurance, and power output. *J Strength Cond Res*. 2009 May;23(3):818–26.
20. Melloni GF, Minoja GM, Lureti GF, Merlo L, Pamparana F, Brusoni B. Acute clinical tolerance of creatinol O-phosphate. *Arzneimittelforschung*. 1979 Jan;29(9a):1447–9.
21. Nicaise J. Creatinol O-phosphate (COP) and muscular performance: a controlled clinical trial. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1975 Jun;17(6):531–4.



PROVIANT

Health, Science & Nutrition