

Capítulo 1

AVALIAÇÃO DO DÉFICIT DE CREATINA E DIMINUIÇÃO DE FATORES NEUROPROTETORES EM IDOSOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

JOÃO MATHEUS PEREIRA FALCÃO NUNES¹
FERNANDA PALOMA DUARTE TRIERWEILER²
LÁRICA PARAGUASSU MOREIRA DA SILVEIRA²
AMANDA VITÓRIA DO SANTOS DO ROSÁRIO²
LETÍCIA SANTANA DE JESUS²
HELOISA DEIRÓ DE SOUZA NETA³
ALICE MELO REBOUÇAS²

1. Biomédico pelo Centro UNIFAS/BA e Mestre em Gestão e Administração em Saúde Pública pela Universidad Colúmbia del Paraguay.

2. Graduanda em Biomedicina e membro da Liga Acadêmica de Biotecnologia e Biologia Celular da UNIFAS/BA, Lauro de Freitas.

3. Graduanda em Biomedicina pelo Centro UNESA/BA e membro da Liga Acadêmica de Biotecnologia e Biologia Celular da UNIFAS/BA, Lauro de Freitas.

Palavras-chave: Creatina; Neuroproteção; Neurodegeneração.

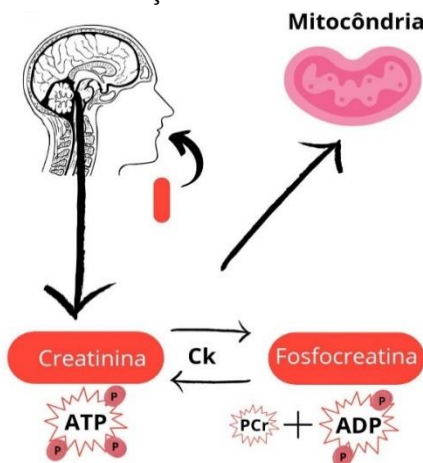
INTRODUÇÃO

A creatina (Cr) é um composto natural que pode ser adquirida através da produção originada nos rins, fígado e pâncreas, por fontes alimentares de origem animal ou suplementação que desempenha um papel vital no metabolismo energético celular, especialmente em tecidos com alta demanda energética, como os músculos e o cérebro. A mesma possui três aminoácidos não essenciais que irão preceder e proporcionar uma reação em cadeia para a sua síntese endógena, sendo esses respectivamente a arginina, a glicina e a metionina. Ademais faz-se notório que a síntese a creatina (Cr) exógena obtida primordialmente através da alimentação de carne vermelha e frutos mar. Em estudos no século XX, mostraram que nem toda quantidade de Cr que era ingerida era eliminada, apontando para o armazenamento muscular de uma parte desse composto, permitindo o conhe-

cimento da sua forma (fosfocreatina, PCr), envolvida no metabolismo energético e na contração muscular (MCMORRIS *et al.*, 2007).

Segundo Joncquel-Chevalier *et al.* (2015), a ação da creatina aos efeitos ergogênicos é voltada para energização proveniente de um composto chamado Adenosina Trifosfato (ATP), o ATP fornece energia liberando um de seus fosfatos, metabolizando a Adenosina Difosfato (ADP), o ADP não consegue fornecer energia suficiente para as contrações musculares continuarem. Em nossas células a creatina se torna creatina fosfato, essa molécula auxilia na produção de energia doando seu grupo fosfato ao ADP, regenerando o ATP com o auxílio da enzima Creatina Quinase (CK), conforme a **Figura 1.1**. Dessa forma o ATP pode ser utilizado novamente para a contração muscular continuar ocorrendo de forma eficiente.

Figura 1.1: Efeitos da creatina em medidas da função cerebral



Efeitos de creatina em medidas da função cerebral. A creatina (Cr) chega até o citosol através do transportador de creatina (CRT) na barreira hematoencefálica. A Cr entra na mitocôndria por Creatina quinase mitocondrial (MtCKs), e converte a Adenosina Trifosfato (ATP) em fosfocreatina (Pcr) através da fosforilação oxidativa, que irão circular nas mitocôndrias retornando para o citosol, regulando as necessidades energéticas, pois o PCr irá se juntar com a Adenosina Difosfato, tornando - se ATP novamente, que por sua vez melhorar o metabolismo energético cerebral.

A enzima CK desempenha um papel fundamental na manutenção do equilíbrio energético do cérebro, as alterações oxidativas dessa enzima estão associadas a diminuição do metabolismo de energia, podendo auxiliar no desenvolvimento de doenças associadas ao sistema nervoso central (SNC), haja vista que modificações no estado homeostático da CK, podem levar as células neuronais a um estresse energético (BÜRKLEN *et al.*, 2006).

Conforme Alimohammadi *et al.* (2015), os suplementos de creatina podem melhorar o desempenho cognitivo, auxiliando na memória e na concentração. Além disso, a Cr é neuroprotetora, o que significa que a mesma ajuda a proteger o cérebro dos danos causados por estresse oxidativo, mutações e disfunção mitocondrial. Portanto, é importante entender como o déficit de creatina afeta o cérebro e quais os benefícios que ela pode proporcionar para a saúde cerebral visando tratamentos futuros em doenças neurodegenerativas que acometem principalmente idosos (BEAL, 2011).

MÉTODO

Foi realizada uma revisão bibliográfica sistemática, com abordagem descritiva, embasada na literatura de publicações referentes “Ao déficit da creatinina associado ao desempenho cognitivo”, cometido através das bases de dados eletrônicas disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde – BVS.

A busca foi realizada no banco de dados da *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), Literatura Latina Americana em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed. Os critérios de inclusão foram artigos publicados na íntegra entre 2003 e 2023 e excluídos os artigos que não estavam em português ou inglês.

Os artigos foram analisados por meio da leitura criteriosa do título, seguida do resumo e

produção de fichamento dos artigos para maior entendimento da pesquisa e análise de dados. Ao todo foram encontrados 17 artigos que apresentavam estudos relevantes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudos relatam que a suplementação de creatina em diferentes quantidades, aumenta o conteúdo de PCr cerebral em 5-15%, melhorando assim a bioenergética cerebral, tendo em vista que os neurônios são células que necessitam de uma grande quantidade de energia. Haja vista que a função cerebral é melhorada quando o fornecimento de combustível é aumentado para os neurônios. (CANDOW *et al.*, 2023).

Conforme Prokopidis *et al.* (2023), a complementação de creatina atenua o cansaço mental podendo melhorar funções cognitivas, executivas e de memória. Já a suplementação de Cr na dose (20g/ dia por 7 dias) com pacientes que sofriam de privação de sono, mantiveram melhor a geração de movimentos, tempo de escolha, estado de humor (FORBES *et al.*, 2022). Também tiveram resultados significativos em relação a geração de números aleatórios para idosos, no qual observaram a recuperação espacial e as tarefas de memorização a longo prazo. (RANGEL *et al.*, 2015). De acordo com Pan *et al.* (2007) a suplementação de creatina em (20g/dia por 7 dias) antes de uma partida de futebol simulada melhorou o desempenho cognitivo e resistência muscular. A memória de trabalho e processamento também tiveram um significativo aumento com a complementação de creatina em (5g/dia por 6 semanas) (SERENIKI, *et al.*, 2008).

De acordo com Lyoo *et al.* (2003), a complementação de creatina amplia a bioenergética cerebral, evidenciando benefícios neuroprotetores especialmente em lesões ou condições isquêmicas. Em modelos animais conforme a

pesquisa de Zugno *et al.*, 2006, ratos que foram alimentados com Cr a 2% por 5 semanas antes e após a lesões medulares, apresentaram menos perda de massa cinzenta. Há evidências expressivamente relevantes em relação a neuroproteção que a creatina promove, a Sociedade Internacional de Nutrição Esportiva recomendou a todos os atletas envolvidos em esportes com risco de traumatismo cranioencefálico ou lesões medulares que fizessem uso de creatina para reduzir a gravidade desses tipos de lesão (PROKOPIDIS *et al.*, 2023).

Estudos tem indicado os efeitos da creatina em pessoas com doenças neurodegenerativas como Parkinson (DP), Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), Alzheimer (DA) e Huntington (DH), em modelos animais, onde tem se mostrado, promissor no desfecho clínico (BAHARI *et al.*, 2023). No entanto, um estudo conduzido por Turner *et al.*, 2015, mostrou que apesar da creatina ter muitos benefícios para saúde, não foi comprovado que a mesma tem algum resultado diante as doenças neurodegenerativas. A este respeito eles monitoraram 1687 pacientes que complementaram a creatina na dieta (9,5/g dia por até 5 anos), não visualizando resultados significativos nos desfechos dos pacientes com DP, DA ou ELA. Já em pacientes com HD houve algumas evidências que a mesma atenuou a atrofia cerebral. Uma das principais hipóteses de os animais terem tido resultados promissores se dá justamente, porque comparados as pessoas com doenças neurodegenerativas, normalmente não apresentam sintomas até que tenham perdido 70% ou mais dos seus neurônios alfa. Em estudos conduzidos por Beal (2011), ressalta-se que tiveram grandes resultados em modelos de camundongos, evidenciando que a creatina promoveu a extensão da sobrevivência, melhora no desempenho motor e uma grande redução na perda de neurônios motores

em um modelo transgênico de esclerose lateral amiotrófica (ELA). Em contrapartida, as pesquisas de Souza *et al.* (2008), sugere que as patologias neurodegenerativas são associadas diretamente ao déficit de bioenergéticos, desempenhando um papel importante na etiologia ou progressão das doenças. O mesmo cita que a suplementação exógena da creatina é mais efetiva como paradigma de doenças como Huntington e Parkinson, mas parece ser menos eficaz para ELA e doença de Alzheimer.

Conforme Fons & Campistol (2016), o comprometimento da creatina hereditária ou adquirida está intimamente envolvida com homeostasia da Cr cerebral. Deficiências de creatina cerebral podem levar a erros inatos os quais, por sua vez irão interromper a produção ou transporte da mesma. Além disso, a baixa de creatina cerebral, acompanha diversas doenças neurodegenerativas, com uma magnitude de déficit de Cr, que muitas vezes corresponde à gravidade de um distúrbio.

CONCLUSÃO

O sistema adenosina trifosfato (ATP), e creatina quinase (CK) são de grande relevância para a homeostase do sistema nervoso central (SNC) e é grandemente reconhecida. Portanto o déficit de creatinina pode sim estar associados com doenças á nível de neurodegeneração. Estresse oxidativo, dano mitocondrial e depleção de energia são atributos frequentemente visto em doenças neurológicas, as quais a creatina pode atuar eventualmente sequestrando o oxigênio espécies reativas de oxigênio e aumentando a fabricação de energia, tendo em vista que o ATP é de suma importância para o funcionamento natural do cérebro.

A complementação de creatina parece ter efeitos positivos se retratando da cognição e de doenças neurodegenerativas, com efeitos neuroprotetores, contudo não foi possível elucidar

a partir dos estudos revisados, de que maneira as modificações em estruturas, metabolismo ou em marcadores de funções executivas do sistema nervoso central podem atuar na atividade cognitiva geral de uma pessoa.

Portanto são necessários mais estudos para esclarecer se o déficit de creatina pode estar associado a doenças neurodegenerativas, logo ressaltar o efeito da mesma para cognição e futuros tratamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALIMOHAMMADI M, ESHRAGHIAN M, ZARINDAST MR, ALIAGHAEI A, PISHVA H. Efeitos da suplementação de creatina na aprendizagem, recuperação de memória, e apoptose em um modelo animal experimental da doença de Alzheimer. *Med J Islam Repub Irã*. 2015 outubro 4;29:273. PMID: 26793664; PMCID: PMC4715403.
- BAHARI Z, JANGRAVI Z, HATEF B, VALIPOUR H, MEFTAH GH. A suplementação de creatina protege a memória espacial e a potencialização a longo prazo contra o estresse crônico de restrição. *Comportamento Farmacol*. 1º de setembro de 2023; 34(6):330-339. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000739. Epub 2023 14 de julho. PMID: 37462147.
- BEAL MF. Efeitos neuroprotetores da creatina. *Aminoácidos*. Maio de 2011; 40(5):1305-13. DOI: 10.1007/s00726-011-0851-0. Epub 2011 30 de março. PMID: 21448659.
- BÜRKLEN TS, SCHLATTNER U, HOMAYOUNI R, GOUGH K, Rak M, SZEGHALMI A, WALLIMANN T. A conexão creatina quinase/creatina com a doença de Alzheimer: inativação da CK, complexos APP-CK e depósitos focais de creatina. *J Biomed Biotechnol*. 2006; 2006(3):35936. DOI: 10.1155/JBB/2006/35936. PMID: 17047305; PMCID: PMC1510941.
- CANDOW DG, FORBES SC, OSTOJIC SM, PROKOPIDIS K, STOCK MS, HARMON KK, FAULKNER P. "Heads Up" para suplementação de creatina e suas aplicações potenciais para a saúde e função do cérebro. 2023 jun 27. DOI: 10.1007/s40279-023-01870-9. Epub antes da impressão. Errata em: *Sports Med* 2023 Jul 10; PMID: 37368234.
- FONS C, CAMPISTOL J. Defeitos de Creatina e Sistema Nervoso Central. *Semin Pediatr Neurol*. 2016 Nov; 23(4):285-289. DOI: 10.1016/j.spen.2016.11.003. Epub 2016 17 de novembro. PMID: 28284390.
- FORBES SC, CORDINGLEY DM, CORNISH SM, GUALANO B, ROSCHEL H, OSTOJIC SM, RAWSON ES, ROY BD, PROKOPIDIS K, GIANNOS P, CANDOW DG. Efeitos da suplementação de creatina na função cerebral e saúde. *Nutrientes*. 22 fev 2022; 14(5):921. DOI: 10.3390/nu14050921. PMID: 35267907; PMCID: PMC8912287.
- JONCQUEL-CHEVALIER CURT M, VOICU PM, FONTAINE M, DESSEIN AF, PORCHET N, MENTION-MULLIEZ K, DOBBELAERE D, SOTO-ARES G, CHEILLAN D, VAMECQ J. Biossíntese e transporte de creatina na saúde e na doença. *Bioquímica*. 2015 Dez;119:146-65. DOI: 10.1016/j.biochi.2015.10.022. Epub 2015 2 de novembro. PMID: 26542286.
- LYOO IK, KONG SW, SUNG SM, ET AL. Espectroscopia de ressonância magnética multinuclear de metabólitos de fosfato de alta energia em cérebro humano após suplementação oral de creatina-monohidrato. *Psiquiatria Res*. 2003; 123(2):87-100. DOI:10.1016/s0925-4927(03)00046-5
- MCMORRIS T, MIELCARZ G, HARRIS RC, SWAIN JP, HOWARD A. Suplementação de creatina e desempenho cognitivo em indivíduos idosos. *Neuropsychol Dev Cogn B Envelhecimento Neuropsychol Cogn*. 2007; 14(5):517-528. DOI:10.1080/13825580600788100
- PAN JW, TAKAHASHI K. Efeitos energéticos cerebrais da suplementação de creatina em humanos. *Sou J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 292(4):R1745-R1750. DOI:10.1152/ajpregu.00717.2006
- PROKOPIDIS K, GIANNOS P, TRIANTAFYLIDIS KK, KECHAGIAS KS, FORBES SC, CANDOW DG. Efeitos da suplementação de creatina sobre a memória em indivíduos saudáveis: revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. *Nutr Rev*. 2023 10 de março; 81(4):416-427. DOI: 10.1093/nutrit/nuac064. PMID: 35984306; PMCID: PMC9999677.
- RANGEL-BARAJAS C, CORONEL I, FLORÁN B. Receptores de dopamina e neurodegeneração. *Envelhecimento Dis*. 2015 1 Out; 6(5):349-68. DOI: 10.14336/AD.2015.0330. PMID: 26425390; PMCID: PMC4567218.
- SERENIKI, A., & VITAL, M. A. B. F.. (2008). A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Revista De Psiquiatria Do Rio Grande Do Sul*, 30(1). <https://doi.org/10.1590/S0101-81082008000200002>
- SOUZA JUNIOR, T. P. DE ., & PEREIRA, B.. (2008). Creatina: auxílio ergogênico com potencial antioxidante?. *Revista De Nutrição*, 21(3), 349–353. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732008000300010>

TURNER CE, RUSSELL BR, GANT N. Quantificação comparativa das concentrações de creatina neural suplementadas dieticamente com (1)H-MRS peak fitting e métodos de espectro de base. *Imagem Magn Reson.* 2015; 33(9):1163-1167. DOI:10.1016/j.mri.2015.06.018

ZUGNO AI, SCHERER EB, SCHUCK PF, ET AL. A administração intraestriatal de guanidinoacetato inibe as atividades de Na⁺, K⁺-ATPase e creatina quinase no estriado de ratos. *Metab Cérebro Dis.* 2006; 21(1):41-50. DOI:10.1007/s11011-006-9003-8