

Efeitos da creatina no sistema nervoso central em diversas faixas etárias: Revisão de literatura.

The Creatine Effects on Central Nervous System in Different Age Groups: an Integrative Review

Débora Vieira
Iara Guimarães Rodrigues
Lorhanne Sousa Prado Araújo
Luciana Aguiar Cunha
Mariana Ferreira Américo
Marília Eduarda Rodrigues
Raíssa Sousa Borges Ribeiro
Siméia Nunes Amaral de Araújo
E-mail: marilia.eduarda@aluno.imepac.edu.br

DOI: <https://doi.org/10.47224/revistamaster.v8i16.365>

RESUMO

INTRODUÇÃO: Muito se sabe dos benefícios da creatina e os seus impactos no sistema nervoso central. É uma temática crescente, sendo abordada, deste modo, o seu impacto na cognição, preservação e potencialização de funções cerebrais e o seu papel no tratamento de patologias crônicas ou degenerativas. **OBJETIVO:** Identificar os efeitos da creatina no sistema nervoso central em pessoas de diferentes faixas etárias e ambos os sexos. **METODOLOGIA:** Incluiu-se estudos com limite temporal definido entre 2016 e 2022, publicados nas plataformas BVS (Medline), PubMed e Google acadêmico. Os estudos encontrados foram exportados para o software Rayyan, selecionados e sumarizados em uma planilha Excel. **RESULTADOS:** O uso suplementar de creatina pode ser benéfico nas terapias de diversas doenças, tais como as doenças neurodegenerativas, doença de Parkinson, doença de Huntington e lesão cerebral traumática. Há evidência de que a fosfocreatina funciona como uma molécula de alta energia, capaz de ressintetizar ATP mais rápido do que a fosforilação oxidativa e processos glicolíticos, o que explica a sua importância no aporte energético cerebral. A atuação da creatina que a faz relevante em terapias está no bloqueio do poro de transição da permeabilidade mitocondrial, mantendo a creatina quinase estável, e impedindo a apoptose celular. **CONCLUSÃO:** A creatina é eficiente no sistema nervoso central humano, por propiciar diminuição da fadiga mental pós atividades cognitivas intensas, melhora na qualidade do sono, aumento do aporte energético cerebral e colaboração terapêutica em doenças neurodegenerativas, portanto, tal substância realmente proporciona efeitos neurais positivos, auxiliando na prevenção e na atenuação de doenças
Palavras-chaves: Cognição; Cérebro; Sistema Nervoso; Suplementos Nutricionais; Creatina.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Much is known about the benefits of creatine and its impacts on the central nervous system. It is a growing topic, addressing its impact on cognition, preservation, and potentiation of brain functions, as well as its role in the treatment of chronic or degenerative pathologies. **OBJECTIVE:** To identify the effects of creatine on the central nervous system in individuals of different age groups and both sexes. **METHODOLOGY:** Studies with a defined time frame between 2016 and 2022 were included, published on the BVS (Medline), PubMed, and Google Scholar platforms. The found studies were exported to the Rayyan software, selected, and summarized in an Excel spreadsheet. **RESULTS:** Supplemental creatine use can be beneficial in the therapy of various diseases, such as neurodegenerative diseases, Parkinson's disease, Huntington's disease, and traumatic brain injury. There is evidence that phosphocreatine functions as a high-energy molecule, capable of resynthesizing ATP faster than oxidative phosphorylation and glycolytic processes, explaining its importance in cerebral energy supply. Creatine's role that makes it relevant in therapies lies in blocking the mitochondrial permeability transition pore, keeping creatine kinase stable, and preventing cellular apoptosis. **CONCLUSION:** Creatine is efficient in the human central nervous system, promoting a decrease in mental fatigue after intense cognitive activities, improving sleep quality, increasing cerebral energy supply, and contributing therapeutically to neurodegenerative diseases. Therefore, this substance indeed provides positive neural effects, assisting in the prevention and mitigation of diseases

Keywords: Cognition; Cerebrum; Central Nervous System; Dietary Supplement; Creatine.

1 INTRODUÇÃO

A creatina é encontrada no corpo humano em duas formas, fosforilada e livre, com 95% das reservas de creatina do corpo sendo encontradas no músculo esquelético, onde desempenha um papel fundamental na produção de ATP via transporte de fosfocreatina. Os 5% restantes são distribuídos no cérebro, fígado, rim e testículos e ela é sintetizada endogenamente no rim, fígado e pâncreas a partir dos aminoácidos glicina, arginina e metionina (Hall, Manetta, Tupper, 2021).

Ademais, com a descoberta dos efeitos ergogênicos da creatina, o estudo da função e da suplementação dessa substância vêm sendo de bastante interesse no âmbito do esporte, em nível profissional e entre praticantes de atividades físicas, sendo utilizada como suplemento por atletas de várias idades no objetivo de melhorar o desempenho esportivo e aumentar o volume de massa muscular (Forbes *et al.*, 2022). Logo, com o conhecimento do amplo benefício da creatina no tecido muscular, surgiu-se a necessidade de estudos mais aprofundados acerca de sua funcionalidade além do aspecto de rendimento esportivo, sendo então realizados estudos sobre seus efeitos em outros âmbitos, como no sistema nervoso central, avaliando o impacto da creatina na cognição, na preservação e potencialização de funções cerebrais e seu papel no tratamento de patologias crônicas ou degenerativas.

Sabe-se hoje que a creatina é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, se acumulando no cérebro, embora sua captação no cérebro seja limitada quando comparada ao músculo esquelético, pois o cérebro pode sintetizá-la e não depender exclusivamente da creatina circulante e de fontes alimentares. No entanto, existem transportadores do sistema nervoso central para permitir a utilização de creatina exógena e com isso tem sido amplamente demonstrado que a suplementação de creatina exógena pode aumentar os níveis de creatina no cérebro em humanos (Hall, Manetta, Tupper, 2021).

A estratégia padrão de suplementação utiliza uma fase de “carregamento” na qual a dose diária consiste em 20g de creatina, podendo esse total ser dividido em até 4 doses de 5g durante 7 dias, após isso acontece a fase da manutenção, com uma dose diária menor que pode variar de 3-5g. A segurança da suplementação de creatina foi minuciosamente investigada e, quando usada adequadamente, a suplementação de curto e longo prazo (até 30 g ao dia por 5 anos) é seguro e bem tolerado em indivíduos saudáveis (Hall, Manetta, Tupper, 2021). Verifica-se nas evidências científicas da atualidade que a suplementação de creatina aumenta o conteúdo de creatina no cérebro e apoia a função cognitiva, particularmente à medida que se envelhece (Kreider; Stout, 2021).

Diante disto, o objetivo desta revisão integrativa é resumir informações acerca do uso da suplementação de creatina para fins terapêuticos em uma diversidade de condições neurológicas e na proteção da atividade cognitiva. Ademais, busca explorar os efeitos metabólicos de sua suplementação, que vai além de seu potencial ergogênico, sendo utilizada com finalidades terapêuticas distintas. Para isso, buscou-se revisar conceitos e achados mais recentes na literatura que evidenciam os efeitos da creatina na função neurológica, descrevendo suas possíveis aplicabilidades e finalidades.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura cuja pergunta norteadora foi: A creatina apresenta efeitos pertinentes no sistema nervoso central humano?

Considerou-se a inclusão de estudos primários, estudos secundários, teses e trabalhos acadêmicos publicados em português, espanhol ou inglês. O limite temporal definido iniciou-se em 2016 até 2022. Excluíram-se os estudos que não se enquadraram nos critérios definidos e, em caso de discordância entre a elegibilidade dos estudos.

A estratégia de busca teve o objetivo de identificar as publicações, e foi limitada às bases de dados importantes para a área da saúde. A construção desta estratégia foi pautada em Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) (vocabulário da base de dados) e palavras-chave de acordo com a pergunta da revisão. Os operadores booleanos (OR, AND), incluindo recursos de truncagem, foram usados para combinar e relacionar os termos da busca (Quadro 1).

Os critérios de inclusão, estabelecidos foram artigos ou teses publicados de janeiro de 2016 a outubro de 2022 nos idiomas português, inglês ou espanhol; publicados e indexados em uma das bases de dados, Medline, PubMed e Google acadêmico; estudos que apresentam evidências dos efeitos da creatina no sistema nervoso de humanos; estudos que abrangem populações de ambos os sexos e diferentes faixas etárias. Os

critérios de exclusão foram artigos não disponíveis na íntegra online de forma gratuita e artigos que tratavam apenas dos benefícios físicos que a creatina traz.

Quadro 1- Descritores controlados e não controlados utilizados para construção da estratégia de busca.

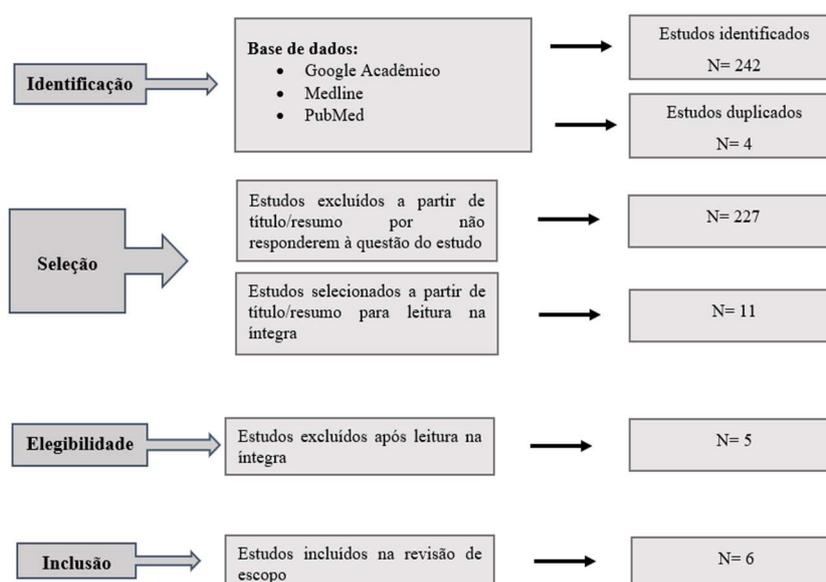
MEDLINE	DESCRITORES
n= 28 2016-2022 Inglês, Português e Espanhol	“creatine” AND “cognition” AND “neurocognitive”
PUBMED	DESCRITORES
n= 27 2016-2022 Inglês, Português e Espanhol	“creatine” AND “benefit” AND “cognition”
GOOGLE ACADÊMICO	DESCRITORES
n= 187 2016-2022 Inglês, Português e Espanhol	Cérebro AND Cognição AND Creatina AND neuroproteção AND doenças neurodegenerativas

Fonte: os autores

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seleção dos artigos foi realizada mediante busca nos bancos de dados Medline (n=28), PubMed (n=27) e Google acadêmico (n=187), totalizando 242 trabalhos. A princípio foram excluídos 227 após a leitura dos títulos e resumos por não atenderem aos critérios de inclusão, posteriormente a análise inicial, 4 artigos foram retirados por serem duplicados. Dos 11 trabalhos incluídos para a leitura na íntegra, 5 foram excluídos por não atenderem todos os itens do critério de inclusão. Assim, 6 trabalhos foram utilizados na revisão, como descrito na figura abaixo.

Figura 1. Fluxograma das etapas realizadas na seleção dos artigos.



Fonte: os autores

Resumo das características dos trabalhos revisados

Autor(es)	Ano de publicação	Título	Objetivo	Principais conclusões
Rodrigues; Monteiro; Barbosa.	2020	Benefícios da suplementação de creatina em idosos	Realizar um levantamento bibliográfico acerca de informações sobre os benefícios da suplementação de creatina em idosos.	A creatina possui relação com a neuroproteção contra patologias neurológicas como isquemia cerebral, mal de Parkinson, doença de Huntington, lesão cerebral traumática e é capaz de reduzir a atrofia cerebral e atuar contra a diminuição de dopamina e perda de neurônios.
Richard Kreider e Jeffery Stout	2021	Creatine in health and disease	Apresentar uma visão geral do papel metabólico da creatina, seus supostos benefícios e possíveis aplicações terapêuticas.	A pesquisa mostra diversos benefícios terapêuticos do uso da creatina à medida que envelhecemos na proteção da função cognitiva. Além disso, a creatina demonstra ter ação anti-inflamatória, atua no aumento da disponibilidade de energia cerebral, e serve como importante fonte de energia das células do sistema imunológico.
Marcia Vieira da Costa Marques	2020	Efeito da suplementação de creatina na mulher e na criança/adolescente	Reunir informações relacionadas à creatina enquanto ferramenta terapêutica na mulher, criança e adolescente	A creatina pode representar uma ação ergogênica, melhorando sintomas de algumas patologias. Na infância, a suplementação de creatina é usada em situações de déficit de creatina cerebral, redução da fadiga mental após atividades cognitivas intensas e na privação de sono. Na mulher, a creatina auxilia na perturbação depressiva.
Ricardo Alexandre Toniolo	2016	Ensaio clínico randomizado, duplo-sego, controlado com placebo, de monidrato de creatina como terapia adjuvante na depressão bipolar.	Verificar se a creatina melhora os sintomas depressivos e as funções cognitivas durante 6 semanas em indivíduos com transtorno bipolar em episódios depressivos.	A suplementação com creatina é um potencializador cognitivo demonstrado na melhora no desempenho do teste que mediu fluência verbal no grupo que recebeu creatina por 6 semanas em comparação ao grupo que recebeu placebo.
Scott Forbes et al.	2022	Effects of creatine supplementation on brain function and health	Resumir o atual corpo de pesquisa referente à suplementação de creatina e avaliar o impacto da creatina na cognição e na terapêutica de doenças neurológicas e mentais.	A suplementação de creatina atua positivamente na cognição, depressão, concussão e TCE. Futuras intervenções multifatoriais também podem ser necessárias quando a creatina é combinada com outras estratégias para melhorar a cognição ou tratar doenças neurodegenerativas.
Hall; Manetta; Tupper	2021	Creatine supplementation: an update	Levantar pesquisas sobre creatina que analisam seus mecanismos de ação, efeitos ergogênicos, eficácia no esporte e aplicações clínicas.	Os estudos existentes demonstram que a creatina atua na melhora do desempenho cognitivo e da comunicação, na redução de dores de cabeça, alivia a fadiga mental, atenua os efeitos da privação do sono e melhora a memória. Ademais, a suplementação com creatina oral pode servir para reduzir a gravidade ou melhorar a recuperação da lesão cerebral traumática leve.

Fonte: os autores

A enzima creatina quinase catalisa uma reação entre a fosforilcreatina (PCr) e difosfato de adenosina (ADP) que se combinam para ressintetizar o ATP. Sendo que a fosfocreatina funciona como uma molécula de alta energia, capaz de ressintetizar ATP mais rápido do que a fosforilação oxidativa e processos glicolíticos e isso explica sua importância do aporte energético do cérebro (Forbes *et al.*, 2022). Outrossim, a atuação da creatina que a faz relevante em terapias está no bloqueio do poro de transição da permeabilidade mitocondrial, mantendo a creatina quinase estável, e dessa forma mantém a estabilidade dos níveis de ATP celular. Dessa maneira, o bloqueio desse poro impede a apoptose celular ao inibir a liberação de proteínas que induzem sua morte (Rodrigues; Monteiro; Barbosa, 2020).

Durante a atividade cerebral aumentada ou interrupção bioenergética de ATP, a suplementação de creatina apresenta-se como facilitadora da regeneração constante de ATP no cérebro, aumentando o desempenho cerebral (Marques, 2020). Isso se dá pois o cérebro consome cerca de 20% da energia total em repouso, uma vez que os neurônios exigem suprimento constante de ATP para garantir vários processos celulares, incluindo o funcionamento sináptico, sendo assim, a creatina possui importante papel na ressintetização de ATP, principalmente quando a demanda metabólica é aumentada (Forbes *et al.*, 2022).

Ademais, a creatina é capaz de reduzir a atrofia cerebral, reduzir os níveis de glutamato no cérebro e atuar contra a diminuição de dopamina e perda de neurônios, mostrando eficácia significativa no retardo de patologias neurológicas (Rodrigues; Monteiro; Barbosa, 2020).

Em algumas pesquisas mostraram que indivíduos que nascem com deficiências na síntese de creatina ou mutações no transportador podem ter diversos problemas neurais como convulsões, deficiência intelectual, autismo, atraso na fala e atrofia cerebral, eles apresentam baixos índices de creatina e fosfocreatina, tendo uma maior dependência da creatina exógena. Sendo assim, para esses indivíduos, a suplementação de creatina em doses altas e a longo prazo, se configura como uma estratégia nutricional com o objetivo de aumentar a creatina cerebral. O cérebro realmente depende principalmente da síntese endógena de creatina até que exista algum tipo de desafio ao status de creatina cerebral, como por exemplo a privação de sono, exercícios intensos, lesão cerebral traumática, deficiência da enzima de síntese de creatina, doença de Alzheimer e depressão (Kreider; Stout, 2021).

Considerando a suplementação de creatina na população idosa, pontos positivos são observados ao avaliar a melhora no desempenho físico, melhora nos tecidos ósseos e musculares e eficácia na prevenção de neuropatologias. A creatina desempenha um importante papel no metabolismo energético mitocondrial, possuindo propriedades anti-inflamatórias e atuação na terapia de variadas doenças neurológicas, tais como doenças neurodegenerativas, doença de Parkinson, doença de Huntington e lesão cerebral traumática. Dessa forma, a administração exógena de creatina é vantajosa para a neuroproteção dos idosos (Rodrigues; Monteiro; Barbosa, 2020). A suplementação de creatina aumenta o conteúdo de creatina no cérebro e apoia a função cognitiva, particularmente à medida que envelhecemos, além de se ter várias pesquisas que evidenciam um efeito protetor da creatina em portadores do alelo $\epsilon 4$ da Alipoproteína E, que parece ser um forte fator de risco para a doença de Alzheimer (Marques, 2020).

Foi observado que a suplementação de creatina em atletas tem sido sugerida para melhorar o desempenho cognitivo, aliviar a fadiga mental, atenuar os efeitos da privação do sono e melhorar a memória. Também foi referido que um déficit no desempenho causado pela privação de sono melhorou significativamente após a suplementação aguda de creatina apenas 90 minutos antes da atividade. Há evidências sobre efeitos neuroprotetores positivos em coortes clínicas, especificamente melhorias na cognição, comunicação, autocuidado, personalidade e comportamento e reduções nas dores de cabeça, tontura e fadiga (Hall; Manetta; Tupper, 2021).

O risco de concussão, ou lesão cerebral traumática leve (mTBI) pode ter sua gravidade reduzida ou ter melhora na recuperação quando é feita a suplementação com creatina oral. Dados em animais indicam que a suplementação de creatina, antes da lesão cerebral traumática, pode diminuir os danos em até 50%. O estudo do uso da creatina para concussão e lesão cerebral traumática (TBI) se justifica, pois, após uma concussão ou MTBI ocorre estado de hipermetabolismo, seguido por hipometabolismo que devido a indisponibilidade de energia cerebral e anomalias no fluxo sanguíneo cerebral causadas pela lesão, a oferta de energia reduz (HALL *et al.*, 2021). Em estudos, foi demonstrado que a administração de creatina leva a diminuição do tamanho do infarto cerebral induzido por isquemia em 40%. Sendo assim, achados sugerem que a suplementação profilática

da creatina reduz a gravidade de uma isquemia cerebral, demonstrando os benefícios da creatina em seu uso terapêutico em indivíduos com riscos para AVC (Kreider; Stout, 2021).

Acredita-se que o aumento de creatina cerebral seja potencialmente benéfico para várias condições clínicas, como doenças neurodegenerativas, essas doenças se caracterizam por serem condições que envolvem a perda progressiva e irreversível da função neural. Além disso, nessas doenças há o dano mitocondrial, estresse oxidativo nas quais a creatina pode atuar possivelmente eliminando espécies reativas de oxigênio e aumentando a produção de energia. O benefício do uso da creatina no contexto da doença consiste no potencial papel neuroprotetor que essa desempenha, reduzindo o estresse oxidativo e atenuando o dano e disfunção mitocondrial, fazendo a ressíntese de ATP para geração de energia (Forbes *et al.*, 2022).

Estudos realizados acerca dos efeitos antidepressivos da creatina, demonstraram evidências que sugerem que o uso da creatina pode ajudar os indivíduos a gerenciar alguns tipos de depressão e/ou transtornos de ansiedade, particularmente quando combinados com colina (Kreider; Stout, 2021).

No entanto, mais pesquisas são necessárias. A disfunção mitocondrial está associada à depressão e uma das consequências desta disfunção é a redução de ATP. Sendo o papel da fosfocreatina, atuar como um tampão para a depleção de ATP, este mecanismo poderá explicar a melhoria dos sintomas da depressão com a suplementação de creatina, já que a creatina é capaz de aumentar os níveis de fosfocreatina cerebral (Marques, 2020).

4 CONCLUSÕES

Em suma, diante das análises oriundas das pesquisas supracitadas, concluímos que a creatina é um excelente suplemento nutricional. Superando os tradicionais efeitos de aumento da performance física, a creatina tem demonstrado ser eficiente no sistema nervoso central humano, propiciando uma diminuição da fadiga mental pós atividades cognitivas intensas, melhora na qualidade do sono, aumento do aporte energético cerebral e colaboração nas terapias de doenças neurodegenerativas.

Outrossim, a fosfocreatina pode auxiliar no tratamento da depressão, oferecendo suporte na produção de energia, o que pode influenciar na melhora do cansaço mental e amenizar os sintomas de tal doença. Esse nutriente também pode atenuar o estresse oxidativo de células nervosas em pacientes com transtorno bipolar e auxiliar na melhora da fluência verbal.

Nos idosos, além de aumentar o desempenho físico, houve uma melhora nos tecidos ósseos e musculares, prevenção de neuropatologias, melhora cognitiva, atuação na terapia de variadas doenças humanas neurológicas, tais como doenças neurodegenerativas, doença de Parkinson, doença de Huntington e lesão cerebral traumática e uma melhora nas medidas de memória, inclusive memória retrospectiva de longo prazo. Essa substância trouxe bons resultados em pacientes portadores de Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), por causa de seu efeito neuroprotetor.

Dessa maneira, apesar de todos os estudos existentes sobre a temática, expectativas promissoras advindas de futuras pesquisas são esperadas, visto que, há poucas pesquisas a respeito da creatina, e essa substância, de fato, proporciona efeitos positivos ao sistema nervoso central humano, auxiliando na prevenção e atenuação de doenças de ambos os sexos em todas as faixas etárias.

5 REFERÊNCIAS

FORBES, S. C. *et al.* Effects of creatine supplementation on brain function and health. **Nutrientes**, V. 14, N. 5, PÁG. 921, 2022.

HALL, M.; MANETTA, E.; TUPPER, K. Creatine Supplementation: An Update. **Current Sports Medicine Reports**, v. 20, n. 7.

KREIDER, R. B.; STOUT, J.B. Creatine in Health and Disease. **Nutrientes**, v. 13, n. 2, pág. 447, 2021.

MARQUES, M. V. da C. **Efeito da suplementação de creatina na mulher e na criança/adolescente**. 2020. 89. Tese de Doutorado, Universidade Católica Portuguesa, Porto, 2020.

RODRIGUES, T. A.; MONTEIRO, V. C. de O; BARBOSA, L. S. DE L. T. Benefícios da suplementação de creatina em idosos. **VII Congresso Internacional de Envelhecimento Humano**, 2020.

TONIOLO, Ricardo Alexandre. **Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, de monidrato de creatina como terapia adjuvante na depressão bipolar**. 2016. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.