

POTENCIAL TERAPÊUTICO DA CREATINA NO MANEJO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

CREATINE'S THERAPEUTIC POTENTIAL IN THE MANAGEMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

Ana Clara Oliveira Fernandes*
Juliana Gil Figueiredo da Silva*
Luciana Silva de Mattos Moura**

RESUMO

Entende-se que a creatina é um composto de aminoácidos que se encontra nas fibras musculares no cérebro, tendo, portanto, relação direta com a doença. Processos de neurodegeneração, quando se tratam de efeitos terapêuticos, encontram-se ligados à creatina, uma vez que a mesa apresenta evidências terapêuticas. O objetivo deste trabalho foi entender a aplicabilidade da creatina no auxílio ao tratamento de indivíduos portadores da Doença de Alzheimer. Considera-se que há mais de 45 milhões de pessoas no mundo convivendo com a doença e a estimativa é que esse número duplique a cada 20 anos. Desse modo, a Doença de Alzheimer é o tipo mais frequente de demência apresentada no mundo. Os critérios de inclusão utilizados para a construção da revisão serão apresentar algumas informações como: a semiologia e os efeitos da Doença de Alzheimer na saúde humana, aspectos gerais da creatina, e como a creatina atua na Doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Creatina, Doença de Alzheimer, Cognição

ABSTRACT

It is understood that the creatine is a compound of aminoacids founds in muscle fibers in the brain, therefore having a direct relationship with disease. Neurogeneration processes, when it comes to therapeutic effects, are linked to creatine, since the table presents therapeutic evidence. The objective of this work was to understand the applicability of creatine in the treatment of individuals with Alzheimer's Disease. It is considered that there are more than 45 million people in the world living with the disease and it is estimated that is the number will double every 20 years. So, Alzheimer's Disease is the most frequent type of dementia presentes in the world. The inclusion criteria used for the construction of the semiology and effects of Alzheimer's Disease on human health, general aspects of creatina, and how creatine acts in Alzheimer's Disease.

Keywords: Creatine, Alzheimer's Disease, Cognition

*Alunas de Graduação do Curso de Nutrição da Universidade Unigranrio Campus Nova Iguaçu.

** Professora da Disciplina do Projeto Curricular Articulado VIII – Trabalho de Conclusão de Curso, ano 2022.

INTRODUÇÃO

Segundo os conceitos de Vogel, Roman e Siqueira (2019), entende-se que a creatina é um composto de aminoácidos que se encontra nas fibras musculares do cérebro. Há estudos em que a mesma se relaciona à processos de neurodegeneração no que diz respeito aos efeitos terapêuticos que a mesma pode apresentar por ter a sua estrutura envolvida aspectos de cognição.

Entende-se que no Brasil cerca de 10 a 15% dos indivíduos que chegam a 65 anos de idade apresentam sintomas que podem ser equiparados aos da Doença de Alzheimer. Esse número tem uma crescente de 3% ao ano até atingir 50% quando tais pessoas chegam aos 85 anos.

Por meio do estudo aplicado por Rodrigues (2022), percebe-se que há benefícios consideráveis quando indivíduos acometidos pela Doença de Alzheimer são submetidos à suplementação de creatina, a qual contribui pelas melhorias na qualidade de vida dessas pessoas, tanto no aspecto da longevidade da vida quanto no desempenho físico, na resistência dos tecidos ósseos e neuroproteção.

Tal suplemento é, primordialmente, utilizado na rotina de atletas, com a finalidade de melhorar o desempenho muscular, justamente por ser um composto natural rico em aminoácidos atuando de maneira indispensável no metabolismo energético e construção de massa muscular, com propriedades em performance esportiva, aplicabilidade em sarcopenia, neuroproteção, saúde óssea e outras comprovações as quais o mesmo pode ser utilizado.

Logo, é interessante analisar o uso da creatina que, além de ser um suplemento de confiabilidade considerado nos campos científicos como suplemento de nível A, mostra-se um potente aliado no tratamento indivíduos portadores da Doença de Alzheimer, visando proporcionar uma melhor qualidade de vida considerando perspectivas da saúde neuronal, principalmente pelo fato de que, para os idosos, a síntese proteica se torna mais lenta do que nos indivíduos mais novos, o que reforça a necessidade bioenergética adequada ao quadro do indivíduo devido às transformações que o corpo e o metabolismo sofrem ao longo do tempo.

Com isso, o objetivo geral do trabalho foi abordar a aplicabilidade da creatina no que diz respeito à sua participação no tratamento de pessoas portadoras da Doença de Alzheimer (DA), assim como discorrer a respeito da semiologia e diagnóstico da DA e evidenciar aspectos do metabolismo da creatina.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo é um projeto de Revisão Narrativa para este trabalho de Conclusão de Curso. Para o desenvolvimento do presente projeto, realizou-se uma pesquisa de revisão bibliográfica em periódicos científicos nacionais e internacionais que possuíam artigos científicos de pesquisas e revisões acerca do tema apresentado de língua portuguesa e inglesa, considerando publicações dos últimos 5 anos e algumas de anos anteriores para uma melhor fundamentação do assunto.

O artigo foi construído no período de fevereiro a junho de 2022. Foram utilizadas 25 fontes bibliográficas compreendidas, em sua maioria, por artigos e revistas. As plataformas de pesquisas utilizadas foram: PUBMED, BIREME, SCIELO, LILACS e Google Acadêmico. Os descritores utilizados nas bases de dados foram: “Alzheimer”; “Creatina”, “Alzheimer e creatina”, “Cognição”, “Suplementação de creatina”; “Neurodegeneração”, “Bioenergética celular”, “Creatina quinase”, “Síntese de creatina”, “Fosfocreatina”, “Neuropatias”, “Suplementação”, “Alzheimer”; “Creatine”, “Alzheimer’s and creatine”, “Cognition”, “Creatine Supplementation”; “Neurodegeneration”, “Cellular Bioenergetics”, “Creatine kinase”, “Synthesis of creatine”, “Phosphocreatine”, “Neuropathies”, “Supplementation”. Não foram considerados descritores além dos supracitados para uma melhor fundamentação do projeto.

Os critérios de inclusão utilizados para a construção da revisão foram apresentar algumas informações como: a semiologia e os efeitos da Doença de Alzheimer (DA) na saúde humana, aspectos gerais da creatina, e como a creatina atua na Doença de Alzheimer. Logo, não foram considerados nenhuma publicação que não se relacionasse com os descritores mencionados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A DOENÇA DE ALZHEIMER

A Doença de Alzheimer (DA) é a doença neurodegenerativa mais recorrente do mundo (GODOY, 2020). Ela é dada como uma neurodegeneração por, além de estar envolvida no processo natural de envelhecimento pelas múltiplas disfunções que se

apresentam durante o percurso da vida, possui a participação da atuação de proteínas com maus desdobramentos, as *protein misfolded*, agregadas no cérebro dos indivíduos acometidos pela doença de forma a desencadear uma desordem progressiva, irreversível e crônica gerando, assim, a degradação dos neurônios (MACHADO, 2022).

A perda acentuada de neurônios instituída pela neurodegeneração pode estar envolvida também com a exposição aos radicais livres. Dados como elementos, átomos ou moléculas que possuem instabilidade em sua última camada de distribuição de elétrons (SILVA, 2022) por conta de estímulos como os radicais livres estão envolvidos no processo de neurodegeneração associado ao estresse oxidativo que, concomitantemente e de forma progressiva, evoluem para a Doença de Alzheimer. A alta produção de radicais livres faz com que o sistema antioxidante do corpo, que na teoria teria o objetivo de defender o corpo contra tais agentes, faz com que o mesmo faça um processo ao contrário, produzindo, assim, compostos de moléculas oxidadas.

Além dos radicais livres, a exposição aos EROs, Espécies Reativas de Oxigênio também compõem a neurodegeneração. As espécies reativas de oxigênio podem ser dadas como produto do desequilíbrio da concentração dos compostos oxidantes e antioxidantes (GOUVEIA, 2017). Elas, por sua vez, oxidam elementos celulares como aminoácidos, nucleotídeos, ácidos graxos, destacando no processo os poli-insaturados e, desse modo, predisõem um processo de peroxidação lipídica que, posteriormente, propiciará a formação de placas beta-amiloides que, por sua vez, podem desencadear eventos de disfunções neuronais. Tal processo, quando ocorre de forma progressiva no corpo humano, corrobora para o desenvolvimento do estresse oxidativo (SILVA, 2019). Além disso, os EROs contribuem também no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas pelo fato de tornar inativa a enzima creatina quinase mitocondrial de modo a esgotar os níveis de fosfocreatina aumentando, assim, o risco de morte celular (GODOY, 2020).

A CREATINA

A creatina é uma amina nitrogenada obtida por meio da ingestão alimentar ou sintetizada endogenamente a partir de três aminoácidos: a arginina, a glicina e a metionina. (VOGEL, 2019). Ao ser obtida de forma oral, sua concentração pode se elevar no fígado, além de ser sintetizada também nos rins e pâncreas. Desse modo, seus níveis

ficam satisfatórios para uma precisa rápida captação de energia. Além disso, também está presente nas fibras musculares e no cérebro (VOGEL, 2019).

Muito conhecida no meio esportivo, a creatina obteve fama ao ser identificada com atuante no aumento rápido das concentrações musculares de energia, o ATP, para justamente reposição energética durante as atividades físicas e dentre as suas outras aplicabilidades. No que se refere ao seu transporte pelo corpo, ela transita pela corrente sanguínea para chegar nos demais tecidos.

A creatina pode ser obtida por ingestão dietética ou pode ser sintetizada pela própria capacidade do cérebro (ROSCHEL, 2021). A maior parte da concentração da creatina no corpo humano está estocada no músculo esquelético, e o cérebro, um tecido altamente ativo a níveis de metabolismo, consome essa quantidade total em até 20%. A creatina ingerida é encaminhada pelo transportador de creatina na barreira hematoencefálica.

O processo de síntese ocorre por meio de duas reações enzimáticas: a arginina:glicina amidinotransferase conhecida como AGAT e responsável pela formação do ácido guanidinoacético (GAA) a partir de arginina e glicina e a S-adenosil-L-metionina:guanidinoacetato metiltransferase conhecida como GAMT, responsável pela metilação do GAA em Cr. As células obtêm a Cr por um transportador específico, o SLC6A8. As creatina quinases mitocondriais (CK) convertem a Cr em sua molécula de alta energia, a fosfocreatina (PCr).

A creatina auxilia na ressíntese de ATP. Ela está unida à fosfocreatina e doa uma molécula de fósforo para a formação de ATP ($ADP + P$). A fosfocreatina, por sua vez, é uma reserva de ATP (Adenosina Trifosfato) naturalmente presente no músculo esquelético que pode ser convertido em ATP para sustentar atividades de alta intensidade e curta duração.

É sabido que a creatina é um aminoácido orgânico nitrogenado que desempenha papéis essenciais no metabolismo energético por interconversão à sua fosfocreatina de alta energia (PCr). Essa reação é catalisada pela enzima creatina quinase (CK). As isoformas CK são altamente expressas em tecidos com demandas energéticas altas, como o cérebro. Parte da creatina (Cr) intracelular é convertida pela CK em PCr composta de

alta energia. Quatro isoformas CK são descritas com base na expressão tecidual e distribuição celular: duas formas citosólicas, B-CK (cérebro) e duas formas mitocondriais, forma muscular sarmérica (sMtCK) e uma forma cerebral chamada onipresente MtCK (uMtCK) (Wallimann et al. 1992,). Cada isoforma Ck tem uma função específica, CKs mitocondriais utilizando ATP para converter Cr em PCr para enviar para o citoplasma, e CKs *citosolic* usando PCr para converter ADP em ATP em locais de alto consumo energético, e para converter o excesso de ATP em PCr para estoque de energia.

A desfosforilação da PCr produz energia, visto que o ADP é convertido em ATP pela transferência do grupo N-fosforil de PCr para ADP, no qual o sistema Cr/PCr também permite o transporte de fosfatos de alta energia de mitocôndrias para locais citoplasmáticos de utilização de energia. (BÉARD, 2010).

O sistema Cr/PCr/CK não serve apenas como tampão intracelular para ATP, mas também para transporte de fosfato de alta energia desempenhando funções essenciais para manter níveis altos de energia para o SNC, no qual mostrou que a ingestão de creatina confere efeito protetor contra a inativação de CK por radicais de oxigênio e de peroxinitrito sobre a doença de Alzheimer, conferindo proteção adicional neuroprotetora, neuromoduladora, além de atraso aos danos causados pela DA (PHILIP 2020).

A SUPLEMENTAÇÃO DA CREATINA NA TERAPÊUTICA DA DOENÇA DO ALZHEIMER

Para além do uso para recurso no meio esportivo, a creatina com suas propriedades de controle de fadiga, rápida reposição de energia, e apoio na manutenção muscular podem ser aplicadas na terapêutica clínica de doenças neurodegenerativas.

A terapêutica da Doença de Alzheimer com a utilização da creatina demonstra a presença de citoprotetores atuando contra compostos oxidantes. Logo, a ideia é de que a creatina minimize os efeitos dos EROs, as espécies reativas de oxigênio, no momento em que participa da produção de ATP dentro da mitocôndria (ALVES, 2014). Concomitantemente, a suplementação de creatina possui potencial neuroprotetor de modo a diminuir o déficit de energia nas células neuronais (GODOY, 2020).

Desse modo, além de tais aspectos, a creatina auxiliaria em processos de ganho capacidade funcional adequada ao público portador da DA. A capacidade funcional está intimamente ligada à Doença de Alzheimer, pois a mesma apresenta como

sintomatologia, tremor em repouso, rigidez muscular, dificuldade de equilíbrio. Além disso, a sarcopenia também está envolvida no processo pois o quadro de demência interligam-se com a inapetência do paciente acometido de Doença de Alzheimer, contribuindo, assim, para a perda de peso. Logo, assim como haveria aplicabilidade para as questões cognitivas e motoras, assim também pode acontecer na melhora da massa magra através da utilização de creatina (SUGIMOTO, 2017).

Em indivíduos saudáveis, a suplementação da creatina, além do auxílio no aumento da massa magra, há evidências de que a mesma influencia positivamente nos processos cognitivos, diminuição da gravidade de lesões cerebrais, estresse por privação do sono (DOLAN, 2018). Frente à mediação da homeostase celular pela conversão de creatina em fosfocreatina promovida pela creatina quinase, a ação da suplementação da creatina promove melhora da memória (BUSANELLO, 2015) e evidencia um aumento na recuperação de lesões cerebrais (DOLAN, 2018).

A Proteína Quinase ativada por Monofosfato de Adenosina, ou AMPK, é modulada pela ação da creatina e fosfocreatina e também está envolvida no metabolismo bioenergético celular. Desse modo, frente à doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer, a associação da AMPK junto à suplementação de creatina, facilitaria o transporte de glicose, a fonte de energia, potencializaria a biogênese mitocondrial e melhoraria a regulação do desenvolvimento e viabilidade neuronal (AMATO, 2011).

Elimar Dolan et al (2019), analisando a influência da suplementação da creatina na função cerebral de indivíduos saudáveis, constatou uma influência positiva nos processos cognitivos, melhora do sono e diminuição do estresse oxidativo gerado pela privação do sono à longo prazo. Analisando os efeitos neuroprotetores relacionados à suplementação com creatina no que concerne as neuropatologias e as intervenções nas funções neurológicas, Camila Vogel et al (2019) constatou que a ingestão de creatina apresentou efeito neuroprotetor contra a inativação da creatina quinase pelos radicais de oxigênio reduzindo os danos proporcionados pela Doença de Alzheimer. Com isso, há uma melhora no estresse oxidativo, na bioenergética celular e na disfunção mitocondrial. Com essas devidas melhorias proporcionadas pela suplementação da creatina, o indivíduo consegue ter uma melhor qualidade de vida.

Em 2014, Rachel Smith, ao avaliar a aplicabilidade da suplementação da creatina frente aos distúrbios cerebrais, constatou a presença de antioxidantes, diminuição na

fadiga mental, proteção cerebral frente às neurotoxicidades e neurodegenerações e melhora nos distúrbios neurológicos.

Avaliando todo o material exposto acima, pode-se observar que mesmo com um quadro limitante de referências perante ao assunto e não apresentando um alto grau de efetividade, infere-se que há uma relação entre a suplementação da creatina na terapêutica da Doença de Alzheimer pela redução de fadiga cerebral, um aumento na bioenergética cerebral favorecendo os processos de cognição, que são fortemente afetados durante a DA.

Em questão, perante ainda às limitações, vê-se um grande viés de pesquisas futuras em relação ao assunto proposto pelas características promissoras que a suplementação de creatina pode apresentar frente a doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer dado em questão. As dosagens da suplementação da creatina frente a essa linha, por exemplo, ainda não são certamente dadas em protocolos pelo fato de que as pesquisas ainda precisam ser aprofundadas e mais fundamentadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização da creatina é fortemente vista no meio esportivo. Com seu efeito ergogênico, sua suplementação atua no processo de obtenção de massa magra. Porém, após algumas evidências, estudos indicam sua atuação em outros campos. Dentre eles e o que foi citado no projeto, a atuação da suplementação da creatina no tratamento da Doença de Alzheimer (DA).

Analisando os estudos apresentados, infere-se que ainda não há evidências diretas de que há um grande potencial da suplementação como recurso na DA, justamente por ainda não terem estudos suficientes. Todavia, há evidências da eficácia da utilização da suplementação de creatina frente às neurodegenerações de modo geral, de modo a promover neuroproteção, melhora nos processos de cognição, que por sua vez são prejudicados frente à doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer.

Por ser uma opção de fácil acesso, mais acessível financeiramente frente a outros suplementos e tendo suas propriedades envolvidas na bioenergética cerebral, é de grande valia que a ciência continue a busca por novas evidências acerca do uso da creatina na terapêutica da Doença de Alzheimer pelo potencial que já apresenta frente à saúde neural. Dentro disso, é necessário preencher um ponto: o protocolo ideal com as devidas doses

direcionadas aos dados clínicos que os pacientes com a DA apresentarem para que os níveis de creatina possam aumentar à nível cerebral e, desse modo, proporcionar uma melhora significativa nos processos cognitivos.

Referências Bibliográficas

ALVES, C. R. R. et al. **Efeito da suplementação de creatina, associada ou não ao treinamento de força, sobre a peroxidação lipídica em mulheres idosas.** Rev Bras Educ Fís Esporte, (São Paulo) 2014 Jan-Mar; 28(1):13-21. Acessado em: abril de 2022.

AMATO, S.; MAN, H, Y. **AMPK links cellular bioenergy status to the decision making of axon initiation in neurons.** Cell Logist, v. 1, n. 3, p. 103-105, May 2011. Disponível em: <https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/6728/BUSANELLO%2C%20GUI LHERME%20LAGO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acessado em: abril de 2022.

BAKIAN. et al. **Dietary creatine intake and depression risk among U.S. adults** Translational Psychiatry (2020). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7026167/>. Acessado em: abril de 2022.

BÉARD, E.; BRAISSANT, O. **Synthesis and transport of creatine in the CNS: importance for cerebral functions.** 2010. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06935.x. Acessado em: junho de 2022.

BÜRKLEN, T. S. et al. **The creatine kinase/creatine connection to Alzheimer's disease: CK-inactivation, APP-CK complexes and focal creatine deposits.** J Biomed Biotechnol. doi: 10.1155/JBB/2012/35936. 2012. Acessado em: abril de 2022.

BUSANELLO, G. L. **O EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM CREATINA SOBRE O DEFICIT COGNITIVO INDUZIDO PELO TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO EM RATOS JOVENS.** UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA - CENTRO DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTOS - PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA. Rio Grande do Sul, Brasil, 2015. Disponível em: <<https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/6728/BUSANELLO%2C%20GUILHERME%20LAGO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acessado em: abril de 2022.

CUMMINGS, J.L. et al. **Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options.** Journal of Alzheimer's Disease 67 (2019) 779–794 DOI 10.3233/JAD-180766. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6398562/>. Acessado em: abril de 2022.

DE FALCO. et al. **DOENÇA DE ALZHEIMER: HIPÓTESES ETIOLÓGICAS E PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO.** Quim. Nova, Vol. 39, No. 1, 63-80, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>. Acessado em: abril de 2022.

DOLAN, Eimear; GUALANO,

BRUNO; RAWSON, Eric. **Além do músculo: os efeitos da suplementação de creatina na creatina cerebral, processamento cognitivo e lesão cerebral traumática.** Revista Europeia de Ciências do Esporte, v. 19, ed. 1, 2019. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17461391.2018.1500644?journalCode=tejs20>>. Acessado em: abril de 2022.

Effects of Creatine Supplementation on Brain Function and Health. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30086660/>. Acessado em: abril de 2022.

FORBES, S.C et al. **Effects of Creatine Supplementation on Brain Function and Health.** Nutrients 2022, 14, 921. <https://doi.org/10.3390/nu1405092>. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33918657/>. Acessado em: abril de 2022.

GODOY, L. S.; SILVA, V. S. **SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA NA DOENÇA DE PARKINSON: REVISÃO DE LITERATURA.** Revista Saúde em Foco – Edição nº 12, p. 245 - 251. 2020. Acessado em: abril de 2022.

KORI, M. et al. **Metabolic Biomarkers and Neurodegeneration: A Pathway Enrichment Analysis of Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis.** OMICS. 2016. doi: 10.1089/omi.2016.0106. PMID: 27828769. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27828769/>. Acessado em: abril de 2022.

KREIDER, R.B.; STOUT, J.R. **Creatine in Health and Disease.** Nutrients 2021, 13, 447. <https://doi.org/10.3390/nu13020447>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33572884/>. Acessado em: abril de 2022.

MACHADO, A. P. R.; CARVALHO, I. O.; SOBRINHO, H. M. R. **Neuroinflamação na doença de Alzheimer.** REVISTA BRASILEIRA MILITAR DE CIÊNCIAS, V. 6, N. 14, 2020. ISSN 2447-9071, doi 10.36414/rbmc.v6i14.33. Acessado em: março de 2022.

MALHEIRO, R. et al. **Síndromes de Deficiência Cerebral de Creatina.** Acta Med Port 2012 Nov-Dec;25(6):389-398. Disponível em: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/1355/948>. Acessado em: maio de 2022.

MATTHEWS, R.T. et al. **Creatine and cyclocreatine attenuate MPTP neurotoxicity.** Exp Neurol. 1999;157:142-9. Acessado em: abril de 2022.

MATTHEWS, R.T. et al. **Neuroprotective effects of creatine and cyclocreatine in animal models of Huntington's disease.** J Neurosci. 1998;18:156-63. Acessado em: abril de 2022.

PANTA, R.; FILHO, J. **Efeitos da suplementação de creatina na força muscular de praticantes de musculação: uma revisão sistemática.** Revista Brasileira de Nutrição Esportiva,

v. 9, n. 54, p. 518-524, 2015. Acessado em: abril de 2022.

PEÑA-BAUTISTA C. et al. **Early neurotransmission impairment in non-invasive Alzheimer Disease detection.** 2020. doi: 10.1038/s41598-020-73362-z.. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33009473/>. Acessado em: abril de 2022.

PEÑA-BAUTISTA, Carmen et al. **Free radicals in Alzheimer's disease: Lipid peroxidation.** Acessado em: abril de 2022.

RODRIGUES, et al. **BENEFÍCIOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA EM IDOSOS.** Disponível em: https://editorarealize.com.br/editora/ana/cieh/2020/TRABALHO_EV136_MD1_SA13_ID358_30102020151501.pdf. Acessado em: abril de 2022.

ROSCHER, H. et al. **Creatine Supplementation and Brain Health.** Nutrients 2021, 13, 586. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7916590/pdf/nutrients-13-00586.pdf>. Acessado em: abril de 2022.

SILVA, J. F. S. et al. **CORRELAÇÃO FISIOPATOLÓGICA DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA DE ALZHEIMER.** 2019. Disponível em: https://editorarealize.com.br/editora/ana/cieh/2019/TRABALHO_EV125_MD1_SA11_ID3529_10062019220319.pdf. Acessado em: abril de 2022.

SMITH, R.N.; AGHARKAR, A.S.; GONZALES, E. B. **A review of creatine supplementation in age-related diseases: more than a supplement for athletes.** 2014 Sep doi: 10.12688/f1000research.5218.1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25664170/>. Acessado em: abril de 2022.

SUGIMOTO, O. et al. **Sarcopenia is Associated With Impairment of Activities of Daily Living in Japanese Patients With Early-Stage Alzheimer Disease.** Alzheimer Dis Assoc Disord, n. 31, p.256–258, 2017. Acessado em: abril de 2022.

VALONGO, C.; LOPES, A.; VILARINHO, L. **Cerebral creatine deficiency syndromes: 13 years experience in Portugal.** Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo Genética. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde de Doutor Ricardo Jorge, Porto, Portugal. 2017. Acessado em: maio de 2022.

VELPEN, V. et al. **Systemic and central nervous system metabolic alterations in Alzheimer's disease.** Alzheimers Res Ther. 2019 Nov 28;11(1):93. doi: 10.1186/s13195-019-0551-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31779690/>. Acessado em: abril de 2022.

VOGEL, C; ROMAN, A; SIQUEIRA, L. O. **EFEITOS NEUROPROTETORES RELACIONADO À SUPLEMENTAÇÃO COM CREATINA.** Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria. 2019

Jan./Abr;23(1):70-83. Acessado em:
março de 2022.