

O uso da creatina como neuroprotetor da doença de Alzheimer

The use of creatine as a neuroprotective agent in Alzheimer's disease

El uso de la creatina como agente neuroprotector en la enfermedad de Alzheimer

Recebido: 01/12/2025 | Revisado: 08/12/2025 | Aceitado: 08/12/2025 | Publicado: 09/12/2025

Elisa Di-Tano Moraes Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6041-1845>

Centro Universitário de Brasília, Brasil

E-mail: elisa.ditano@sempreub.com

Maria Claudia da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7172-8064>

Centro Universitário de Brasília, Brasil

E-mail: maria.silva@ceub.edu.br

Resumo

A Doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa progressiva caracterizada por declínio cognitivo, perda sináptica e alterações bioquímicas associadas ao acúmulo de beta-amiloide, emaranhados de tau e disfunção mitocondrial. O objetivo deste trabalho foi analisar, por meio de uma revisão narrativa da literatura, os mecanismos bioquímicos relacionados ao uso da creatina como intervenção adjuvante no manejo da Doença de Alzheimer, bem como avaliar as evidências clínicas disponíveis, suas limitações metodológicas e perspectivas futuras. A metodologia consistiu em busca estruturada nas bases PubMed, SciELO e ScienceDirect, incluindo artigos publicados entre 2008 e 2025 e selecionados com base na presença de evidências experimentais em modelos animais e ensaios clínicos em humanos que investigaram os efeitos da suplementação de creatina em Alzheimer ou em condições de risco, como o comprometimento cognitivo leve. Os resultados mostram que estudos pré-clínicos apontam melhora da função mitocondrial, aumento das reservas energéticas, redução da excitotoxicidade e modulação de fatores neurotróficos após suplementação. Esses ensaios clínicos piloto também indicam viabilidade, segurança e potenciais benefícios cognitivos em estágios iniciais da doença, embora ainda existam limitações quanto à padronização das doses, duração das intervenções e tamanho das amostras. Conclui-se que a creatina configura-se como uma intervenção nutricional promissora, com potencial para atuar como adjuvante no suporte bioenergético cerebral; contudo, sua eficácia clínica permanece inconclusiva, sendo necessários estudos controlados, robustos e de longo prazo para confirmação de seus efeitos terapêuticos.

Palavras-chave: Creatina; Neuroproteção; Doença de Alzheimer; Bioenergética cerebral; Suplementação nutricional.

Abstract

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative condition marked by cognitive decline, synaptic loss, and biochemical disturbances associated with beta-amyloid deposition, tau aggregation, and mitochondrial dysfunction. This study aimed to examine, through a narrative literature review, the biochemical mechanisms underlying the use of creatine as an adjunct intervention in the management of Alzheimer's disease, as well as to evaluate the existing clinical evidence, its methodological limitations, and future research directions. The methodology involved a structured search in the PubMed, SciELO, and ScienceDirect databases for articles published between 2008 and 2025, focusing on experimental studies in animal models and human clinical trials assessing the effects of creatine supplementation in Alzheimer's disease or related at-risk conditions, such as mild cognitive impairment. The findings indicate that preclinical research reports improvements in mitochondrial function, increased cellular energy stores, reduced excitotoxicity, and modulation of neurotrophic factors following supplementation. Pilot clinical studies suggest feasibility, safety, and potential cognitive benefits in early disease stages, although limitations persist regarding dose standardization, intervention duration, and sample size. Overall, creatine appears to be a promising nutritional intervention with potential to enhance cerebral bioenergetics; however, available evidence remains inconclusive, and rigorous, long-term randomized trials are required to confirm its therapeutic effectiveness.

Keywords: Creatine; Neuroprotection; Alzheimer's disease; Brain bioenergetics; Nutritional supplementation.

Resumen

La enfermedad de Alzheimer es una condición neurodegenerativa progresiva caracterizada por deterioro cognitivo, pérdida sináptica y alteraciones bioquímicas relacionadas con la acumulación de beta-amiloide, los ovillos neurofibrilares de tau y la disfunción mitocondrial. El objetivo de este trabajo fue analizar, mediante una revisión narrativa de la literatura, los mecanismos bioquímicos asociados al uso de creatina como intervención adjuvante en el

manejo de la enfermedad de Alzheimer, así como evaluar la evidencia clínica disponible, sus limitaciones metodológicas y las perspectivas futuras. La metodología consistió en una búsqueda estructurada en las bases de datos PubMed, SciELO y ScienceDirect, incluyendo artículos publicados entre 2008 y 2025, seleccionados según la presencia de estudios experimentales en modelos animales y ensayos clínicos en humanos que investigaron los efectos de la suplementación de creatina en Alzheimer o en condiciones de riesgo, como el deterioro cognitivo leve. Los resultados muestran que los estudios preclínicos señalan mejoras en la función mitocondrial, aumento de las reservas energéticas, reducción de la excitotoxicidad y modulación de factores neurotróficos tras la suplementación. Los ensayos clínicos piloto también indican viabilidad, seguridad y posibles beneficios cognitivos en etapas tempranas de la enfermedad, aunque persisten limitaciones respecto a la estandarización de dosis, duración de las intervenciones y tamaño muestral. Se concluye que la creatina se presenta como una intervención nutricional prometedora, con potencial para actuar como adyuvante en el soporte bioenergético cerebral; sin embargo, su eficacia clínica sigue sin ser definitiva, siendo necesarios estudios controlados, rigurosos y de largo plazo para confirmar sus efectos terapéuticos.

Palabras clave: Creatina; Neuroprotección; Enfermedad de Alzheimer; Bioenergética cerebral; Suplementación nutricional.

1. Introdução

Os suplementos alimentares podem ser compreendidos como produtos de uso oral, elaborados em diferentes formas, como cápsulas, pós ou líquidos, o qual a função principal é complementar a dieta de pessoas saudáveis. Sua formulação pode conter nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, de maneira isolada ou em combinação. Diferenciam-se dos medicamentos porque não têm a finalidade de tratar ou curar doenças, mas sim de oferecer um aporte nutricional adicional ao organismo (BRASIL, 2018).

A creatina constitui-se como um composto nitrogenado endógeno, resultante da síntese proteica, sendo produzida primariamente em estruturas hepatorrenal-pancreáticas mediante reações enzimáticas sequenciais, enquanto simultaneamente pode ser assimilada por via nutricional em quantidades limitadas, particularmente em alimentos de origem animal como carnes e peixes. Após absorção pelo organismo, essa molécula sofre conversão em fosfocreatina, forma fosforilada que funciona como um depósito prontamente mobilizável de energia de alta atividade, facilitando a regeneração expedita do trifosfato de adenosina (ATP), o substrato energético primário das células, em tecidos metabolicamente demandantes tais como a musculatura esquelética e o encéfalo (Xu et al., 2024).

No contexto de estratégias suplementares, a variante monohidratada surge como a forma predominantemente comercializada e investigada científica e clinicamente, sendo demonstrada como segura em dosagens recomendadas e de eficácia comprovada em múltiplos desfechos. Em relação às indicações terapêuticas, a suplementação com creatina monohidratada é extensamente recomendada para otimização do rendimento em atividades de esforço máximo com duração abreviada, porém sua aplicabilidade foi progressivamente expandida para contextos nosológicos distintos, incluindo síndrome sarcopênica, afecções neuromusculares e investigações exploratórias acerca de propriedades neuroprotetoras, especialmente quanto a possíveis benefícios em quadros neurodegenerativos como Doença de Alzheimer (Kreider et al., 2017).

As doenças degenerativas representam um conjunto de condições mórbidas caracterizadas por processos deletérios progressivos que promovem degradação estrutural e funcional de elementos neurais e sistemas teciduais associados, comprometendo continuamente a capacidade fisiológica do organismo de preservar suas operações vitais. A Doença de Alzheimer exemplifica de modo paradigmático esse grupo nosológico, constituindo uma neuropatia crônica progressiva que impacta predominantemente populações geriátricas, sendo caracterizada pela redução cognitiva gradual com predomínio de déficit mnemônico e sintomatologia comportamental correlata, decorrentes fundamentalmente de processos de destruição neuronal progressiva e deposição anormal de agregados proteicos de origem amiloide no parênquima encefálico (DeTure & Dickson, 2019).

Essa doença representa um dos maiores desafios de saúde pública mundial, principalmente devido ao

envelhecimento populacional (Velpen, 2018). Embora o tratamento farmacológico existente se concentre na redução dos sintomas e na desaceleração da progressão da doença, ainda não há uma cura definitiva.

Nesse cenário, a utilização de suplementos nutricionais tem sido apontada como uma estratégia complementar no manejo da Doença de Alzheimer, principalmente pelo potencial em ajudar no metabolismo energético cerebral e atenuar processos de neurodegeneração. Entre essas abordagens, a creatina vem ganhando destaque devido à sua capacidade de aumentar as reservas de fosfocreatina, favorecendo a função mitocondrial e reduzindo alterações associadas ao acúmulo de beta-amiloide. Evidências experimentais sugerem efeitos positivos em modelos animais, e estudos iniciais em humanos indicam que a suplementação pode melhorar parâmetros cognitivos e contribuir para a proteção neuronal (Smith et al., 2023).

O objetivo deste trabalho foi analisar, por meio de uma revisão narrativa da literatura, os mecanismos bioquímicos relacionados ao uso da creatina como intervenção adjuvante no manejo da Doença de Alzheimer, bem como avaliar as evidências clínicas disponíveis, suas limitações metodológicas e perspectivas futuras.

2. Métodos

Desenho do estudo

Este estudo configurou-se como uma revisão narrativa da literatura (Rother, 2007). A Revisão é de natureza qualitativa e com pouca sistematização (Pereira et al., 2018) e, buscou-se realizar um levantamento bibliográfico para tentar esclarecer, substanciar e, levantar informações para atualizar o conhecimento sobre um determinado tema.

Metodologia

Foram pesquisados artigos científicos, estudos com animais, ensaios clínicos realizados com humanos e revisões científicas que abordavam os efeitos da suplementação de creatina na Doença de Alzheimer ou em condições relacionadas, como o comprometimento cognitivo leve. Consideraram-se publicações entre 2008 e 2025, disponíveis nos idiomas português, inglês e espanhol, conforme encontrados nas bases de dados.

A busca foi realizada nas plataformas PubMed, SciELO, ScienceDirect e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/LILACS). Foram usados os seguintes descritores (DeCS/MeSH): “*creatine*”, “*Alzheimer disease*”, “*neuroprotection*”, “*cognitive impairment*”, “*bioenergetics*”, “*mitochondrial dysfunction*”, “*dietary supplements*” e “*aging brain*”. Também foram utilizados operadores booleanos (*AND* e *OR*) para combinar os termos e tornar a busca mais precisa. Foram selecionados apenas estudos que apresentavam resultados experimentais ou clínicos sobre o uso da creatina em pessoas ou animais com Alzheimer ou risco aumentado de desenvolver a doença.

Após a busca, os artigos encontrados foram avaliados quanto à clareza, qualidade da metodologia e relação com o tema. Foram excluídos textos repetidos, artigos de opinião e estudos com falhas metodológicas. Os artigos selecionados foram lidos por completo e analisados quanto às informações sobre mecanismos de ação da creatina, possíveis efeitos neuroprotetores, resultados clínicos já observados, limitações dos estudos e caminhos futuros para aplicação da creatina no tratamento da Doença de Alzheimer.

Análise de dados

Partindo do objetivo de compreender como a creatina pode atuar no suporte da bioenergética cerebral, foram examinados artigos científicos publicados entre 2008 e 2025, incluindo modelos animais, estudos experimentais e ensaios clínicos envolvendo indivíduos com Alzheimer ou comprometimento cognitivo leve.

Em seguida, empreendeu-se uma leitura minuciosa e crítica dos manuscritos para identificação dos núcleos de sentido

de cada texto e posterior agrupamento de subtemas que sintetizam as produções.

3. Resultados e Discussão

3.1 Contextualização das doenças degenerativa

As doenças neurodegenerativas constituem-se como um conjunto heterogêneo de distúrbios do sistema nervoso central e periférico, caracterizados pela deterioração progressiva e irreversível da funcionalidade neuronal. Nesse processo patológico, ocorrem fenômenos de morte celular neuronal e dano nas conexões entre neurônios, causados por fatores comuns a várias doenças degenerativas, incluindo deposição anômala de agregados proteicos, desequilíbrio nos processos redox-oxidativos, falhas na capacidade de produção energética mitocondrial e processos inflamatórios crônicos e persistentes, os quais comprometem progressivamente a integridade estrutural e a operacionalidade do parênquima encefálico (DeTure; Dickson, 2019). Dentro desse grupo de doenças, destacam-se algumas das mais relevantes do ponto de vista clínico e científico, como a Doença de Alzheimer, a Doença de Parkinson, a Doença de Huntington e a Esclerose Lateral Amiotrófica, todas amplamente reconhecidas por sua alta ocorrência e pelo importante impacto na saúde global (Muddapu et al., 2020).

Apesar de apresentarem sinais e sintomas específicos para cada doença, as condições neurodegenerativas têm em comum o fato de provocar perda progressiva das funções motoras e cognitivas, o que as torna um grande desafio para a saúde pública. Essas enfermidades representam um problema epidemiológico mundial, atingindo um número crescente de pessoas e gerando importantes impactos funcionais, econômicos e sociais. Entre elas, a Doença de Alzheimer se destaca por ser a forma mais frequente de demência, configurando-se como uma das maiores preocupações clínicas e científicas dentro do campo das doenças neurodegenerativas (Pfrieger, 2021).

As primeiras documentações científicas de quadros patológicos hoje classificados como neurodegenerativos originam-se do período entre o final da era do século XIX e as décadas iniciais do século XX, quando investigadores em anatomia patológica começaram a relatar casos caracterizados por atrofia encefálica e presença de formações morfológicas anômalas em tecido cortical de pacientes acometidos por síndromes demenciais. O médico psiquiatra alemão Alois Alzheimer tem importância fundamental nesse histórico, sendo usualmente reconhecido como pioneiro na caracterização clínico-patológica integrada de um quadro distintivo. Em 1906, Alzheimer realizou investigação neuropatológica minuciosa de uma paciente (Auguste Deter), documentando sintomatologia caracterizada por amnésia progressiva, desorientação espaço-temporal e deterioração cognitiva generalizada, em cuja autópsia post-mortem identificou formações cristaloides amiloides e estruturas fibrilares hiperfosfatadas no interior das células neurais. Esses achados neuropatológicos subsequentemente tornaram-se características patognomônicas das condições contemporaneamente designadas como neurodegenerativas (Cipriani, 2011; DeTure & Dickson, 2019).

Além disso, diversos pesquisadores da área de neuropatologia contribuíram para ampliar o entendimento atual dessas doenças. Um exemplo importante é o trabalho do espanhol Pío del Río-Hortega, que em 1919 descreveu e nomeou as células microgliais, até então pouco compreendidas. Ele identificou seu papel na defesa do sistema nervoso e na resposta inflamatória, funções que hoje se sabe serem essenciais nos processos de neurodegeneração (McGeer & McGeer, 2011). O conjunto dessas descobertas, desde o primeiro caso descrito por Alzheimer até a caracterização de células envolvidas na progressão da doença, como as microglias, ajudaram a construir a base do conhecimento que sustenta a pesquisa moderna sobre as doenças neurodegenerativas.

As pesquisas atuais apontam que as doenças neurodegenerativas não resultam de uma única causa, mas sim da ação combinada de múltiplos fatores biológicos e ambientais que se acumulam ao longo da vida e aumentam gradualmente a fragilidade do sistema nervoso. Na literatura científica, destacam-se diversos mecanismos envolvidos nesse processo: variações

genéticas que aumentam a predisposição pessoal, transformações celulares ligadas ao envelhecimento que reduzem a capacidade de as células mantêrem seu funcionamento equilibrado, problemas na produção de energia pelas mitocôndrias e acúmulo de moléculas reativas de oxigênio que causam danos às células. Um aspecto importante também é o depósito progressivo de proteínas que não conseguem manter sua estrutura normal, como a beta-amiloide, que prejudicam o funcionamento dos neurônios. Além desses fatores internos, questões externas também contribuem para o surgimento dessas doenças, como exposição a substâncias tóxicas, poluição do ar e comportamentos que afetam negativamente o coração. Mesmo com o progresso das pesquisas, determinar uma causa única em muitos pacientes permanece um desafio; contudo, os pesquisadores concordam que quando os mecanismos que produzem energia e protegem as células nervosas falham, o dano cerebral tem início e tende a piorar (Gadhave et al., 2024).

Com a progressão dessas doenças, o indivíduo enfrenta perdas gradativas que afetam diferentes aspectos de sua vida cotidiana. Os efeitos mais comuns incluem a diminuição das capacidades mentais ao longo do tempo, problemas de memória, perda de controle dos movimentos e redução da independência para realizar tarefas simples do dia a dia, o que aumenta a necessidade de cuidados de terceiros. Frequentemente esses quadros também envolvem alterações emocionais e comportamentais, resultando em enfraquecimento geral do paciente, piora das perspectivas de saúde e aumento do risco de morte. Além dos problemas médicos diretos, surgem custos financeiros e impactos sociais importantes, especialmente pela demanda cada vez maior de cuidados permanentes e assistência contínua. Essas enfermidades afetam principalmente a população idosa, com aumento significativo de casos após os 65 ou 70 anos de idade, embora algumas formas raras apareçam mais cedo em pessoas com histórico familiar de mutações genéticas (Lamprey et al., 2022).

As doenças neurodegenerativas podem ser classificadas de diferentes maneiras, sendo uma das principais o tipo de proteína que se acumula de forma inadequada no cérebro. Neste grupo, estão as tauopatias, como a Doença de Alzheimer e a degeneração corticobasal; as sinucleinopatias, que incluem a Doença de Parkinson e a demência com corpos de Lewy; e as doenças relacionadas ao acúmulo de TDP-43, como a Esclerose Lateral Amiotrófica e alguns subtipos de demência frontotemporal. Outra forma de classificação considera as regiões do cérebro mais afetadas e se os sintomas predominantes são cognitivos ou motores. Essa perspectiva, baseada em marcadores moleculares e na distribuição das lesões, ajuda a distinguir condições que muitas vezes apresentam sinais clínicos semelhantes, como Alzheimer, Parkinson e demências associadas à sinucleína (Kovacs, 2016).

A partir desse entendimento, pesquisas recentes têm buscado desenvolver terapias voltadas diretamente para essas proteínas alteradas. Ensaios clínicos vêm avaliando o uso de anticorpos, vacinas e substâncias capazes de impedir a agregação dessas proteínas, além de abordagens mais avançadas, como terapia gênica e transplante de células-tronco, que têm mostrado potencial em estudos preliminares (Cummins et al., 2023).

Nesse cenário, a creatina também tem sido estudada como um suplemento com potencial neuroprotetor, pois melhora como as células produzem energia e reduz o estresse causado por moléculas tóxicas, mostrando promessa em modelos de Doença de Parkinson, Coreia de Huntington e Doença de Alzheimer. Embora ainda não existam tratamentos capazes de interromper a progressão da neurodegeneração, essas linhas de investigação abrem perspectivas promissoras para intervenções mais eficazes no futuro (Bender et al., 2007).

3.2 Alzheimer

O primeiro relato detalhado da Doença de Alzheimer foi feito em 1906 pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer, que descreveu uma paciente com perda progressiva de memória e alterações comportamentais. Após a morte da paciente, ele identificou, por meio de análises histológicas, depósitos extracelulares de placas amiloides e emaranhados intracelulares, considerados até hoje achados típicos da doença. Posteriormente, Emil Kraepelin denominou a condição como

“Doença de Alzheimer”, o que marcou o início dos estudos sistematizados sobre enfermidades neurodegenerativas (Scheltens et al., 2021).

As causas da doença envolvem um conjunto de fatores inter-relacionados, entre os quais envelhecimento, predisposição genética, aspectos do ambiente e estilo de vida, e à medida que esse conjunto de influências interage ao longo do envelhecimento, aumenta-se o risco da doença. Sua etiologia é complexa, incorporando diversas hipóteses patológicas, como a da proteína amiloide, da proteína tau, da inflamação cerebral, do estresse oxidativo, da excitotoxicidade por glutamato, fatores metálicos, disfunções do metabolismo, perturbações do eixo microbioma-intestino-cérebro e falhas no processo de autofagia (Zhang et al., 2024; Wang, 2021).

Com o avanço da Doença de Alzheimer, os impactos se agravam, manifestando-se primeiramente como comprometimentos cognitivos leves, dificuldades de memória remota, problemas no raciocínio, ansiedade e alterações no sono, que evoluem para perdas significativas da memória, além de sintomas neuropsiquiátricos como alucinações, delírios, depressão e intensificação de alterações comportamentais e emocionais nos estágios mais avançados (Zhang et al., 2024). Essas manifestações não apenas aceleram o declínio funcional, mas também aumentam a dependência para atividades do dia a dia, como higiene pessoal, alimentação e mobilidade, o que eleva o risco de mortalidade e geram grande sobrecarga física e emocional para familiares e cuidadores (Pless et al., 2023).

Essa doença acomete principalmente indivíduos em faixas etárias mais avançadas, apresentando crescimento expressivo da prevalência conforme o envelhecimento. Estimativas indicam que cerca de 5% das pessoas entre 65 e 74 anos convivem com o diagnóstico; e entre idosos na faixa etária entre 75 e 84 anos esse percentual aproxima-se de 13%, atingindo aproximadamente um terço dos indivíduos com 85 anos ou mais (Alzheimer’s Association, 2024). Além disso, observa-se um predomínio marcante entre mulheres, que representam aproximadamente dois terços dos casos. Tal diferença não se explica apenas pela maior expectativa de vida feminina, mas também por fatores inerentes à biologia, como alterações hormonais relacionadas ao envelhecimento, além de possíveis influências sociais e ambientais (Moutinho, 2025).

No contexto clínico, a Doença de Alzheimer costuma ser compreendida como um processo que avança gradualmente. Ela começa por um período em que já existem alterações no cérebro, mas sem sintomas perceptíveis, e segue para fases leves, moderadas e graves, nas quais a memória, o raciocínio e a capacidade de realizar tarefas do dia a dia vão sendo afetados de maneira crescente (Jack Jr. et al., 2018). Paralelamente a essa divisão clínica, o modelo neuropatológico de Braak & Braak (1991) descreve a progressão da doença observando como os emaranhados neurofibrilares se espalham: inicialmente aparecem em áreas límbicas e, com o avanço da condição, atingem regiões cada vez maiores do neocórtex.

De acordo com o modelo proposto por Braak, a Doença de Alzheimer evolui ao longo de seis estágios sucessivos, definidos pela expansão gradual dos emaranhados neurofibrilares no cérebro. Nas fases iniciais I–II, essas alterações permanecem restritas à região transentorhinal, localizada no lobo temporal medial e considerada um ponto-chave de transição entre áreas envolvidas na memória e no processamento sensorial (Insausti & Amaral, 2004). À medida que a doença progride para os estágios intermediários III–IV, as lesões alcançam estruturas límbicas, especialmente o hipocampo. Nos estágios finais V–VI, ocorre disseminação ampla para o neocórtex, processo associado a deterioração cognitiva mais acentuada e prejuízos funcionais significativos (Malek-Ahmadi et al., 2020).

3.3 Terapia nutricional para o tratamento da Doença Alzheimer

Os tratamentos convencionais da Doença de Alzheimer são voltados principalmente para o controle sintomático, melhorando temporariamente a memória e as capacidades mentais, sem conseguir interromper o seu avanço ou desfazer os danos que já ocorreram nas estruturas cerebrais. O objetivo desses tratamentos é ajudar o paciente a manter-se mais funcional pelo maior tempo possível e reduzir o sofrimento emocional e comportamental, mantendo sua qualidade de vida e a de quem o

cuida. (Zhang et al., 2024).

No tratamento farmacológico, dois tipos de drogas estão bem estabelecidos: os inibidores de acetilcolinesterase (donepezila, rivastigmina e galantamina), que aumentam a quantidade de acetilcolina no tecido cerebral, um neurotransmissor importante para memória e cognição, e a memantina, uma substância que bloqueia receptores específicos do glutamato (NMDA), reduzindo o efeito tóxico dessa molécula nos neurônios. Esses medicamentos foram aprovados para pacientes com Alzheimer leve a moderado e têm maior impacto quando iniciados cedo no curso da doença, porém seus efeitos são modestos e não levam à recuperação da condição. Embora os medicamentos usados tragam algum alívio inicial, eles não conseguem bloquear a morte progressiva dos neurônios nem reverter as lesões neurológicas já estabelecidas. (Yiannopoulou & Papageorgiou, 2023).

Além das medicações convencionais, a nutrição vem recebendo atenção crescente como uma forma de complementar o tratamento e preservar as funções cognitivas em pacientes com Alzheimer. Revisões científicas mostram que escolhas alimentares e determinados suplementos conseguem modular processos cerebrais importantes, como a inflamação, a produção de radicais livres, a geração de energia nas células e até o equilíbrio da flora bacteriana intestinal, apresentando sinais de benefício especialmente quando a doença está leve ou moderada e nos seus estágios iniciais, embora a variação entre os estudos exija cautela ao aplicar esses resultados na prática clínica (Lou et al., 2023).

Os componentes naturais dos alimentos, como as vitaminas do grupo B, vitamina E, fibras, gorduras saudáveis dos peixes (ômega-3), e outras substâncias presentes em plantas como frutas, vegetais e nozes (polifenóis), ajudam a defender o cérebro contra processos prejudiciais típicos da neurodegeneração, incluindo o excesso de moléculas reativas, a inflamação crônica, o acúmulo anormal de proteínas e o mau funcionamento das mitocôndrias. Esses mecanismos de proteção explicam o porquê de padrões alimentares ricos em hortaliças, frutas, castanhas, legumes, grãos integrais, peixes gordurosos e azeite estarem ligados a resultados cognitivos melhores e mais preservados (Ellouze et al., 2023).

Esses componentes nutricionais específicos mostram promessas para indivíduos já diagnosticados com Alzheimer. Certos tipos de gorduras capazes de gerar corpos cetônicos podem ajudar a melhorar a memória em fases leves e moderadas da doença. As vitaminas do complexo B, especialmente B6, B12 e folato, têm sido relacionadas à diminuição da atrofia cerebral em idosos com queixas iniciais de memória, um estágio de risco para o desenvolvimento de demência. Além disso, fórmulas nutricionais desenvolvidas especificamente para apoiar o cérebro, como Fortasyn Connect/Souvenaid®, mostraram benefícios em testes de cognição nas fases muito iniciais da doença, chamadas de prodrômicas, quando as alterações no cérebro já começaram, mas os sintomas ainda são discretos (Soininen et al., 2021; Consensus Group, 2023).

Em nível de saúde pública, aumentar a adesão a padrões alimentares como a dieta Mediterrânea, baseada no alto consumo de hortaliças, frutas, legumes, grãos integrais, peixes, azeite como gordura principal, consumo moderado de vinho e baixo de carnes vermelhas e ultraprocessados, e a dieta MIND (Mediterranean–DASH Intervention for Neurodegenerative Delay), que é uma versão adaptada focada especificamente em proteger o cérebro, priorizando alimentos neuroprotetores como verduras folhosas, frutas vermelhas, castanhas, peixe e azeite, evitando gorduras saturadas e alimentos doces, está associado a menor incidência de demência e Alzheimer em estudos populacionais, sugerindo que componentes como peixes ricos em ômega-3, azeite com gorduras monoinsaturadas e polifenóis, frutas vermelhas com flavanóis e vegetais folhosos com folatos oferecem proteção neurológica duradoura. Embora ainda faltem ensaios clínicos rigorosos e de longo prazo que confirmem completamente esses achados, a consistência das observações em diferentes populações reforça diretrizes nutricionais focadas em qualidade alimentar (Morris et al., 2015; Nucci et al., 2024; Wei et al., 2023).

Considerando essas evidências, uma estratégia nutricional eficaz envolve combinar padrões alimentares com reconhecido potencial neuroprotetor, como a dieta Mediterrânea e a dieta MIND, com intervenções adicionais quando necessário. Entre essas intervenções estão os triglicerídeos de cadeia média, que podem servir como fonte alternativa de

energia para o cérebro; as vitaminas do complexo B, especialmente úteis para pessoas com níveis altos de homocisteína e comprometimento cognitivo leve; e suplementos multinutricionais que podem auxiliar nas fases iniciais da doença (El Gaamouch et al., 2022).

Revisões científicas destacam o papel dos polifenóis, compostos encontrados em alimentos como frutos vermelhos, cacau e azeite de oliva que atuam em diferentes mecanismos da doença, incluindo a redução da inflamação, do estresse oxidativo e da formação de proteínas anormais no cérebro, reforçando que a qualidade global da dieta é tão importante quanto o uso de suplementos isolados (El Gaamouch et al., 2022).

Além dessas estratégias, alguns suplementos nutricionais têm sido estudados pelo potencial de auxiliar no funcionamento cerebral e na proteção contra os danos da Doença de Alzheimer. Entre eles, destacam-se os ácidos graxos ômega-3, encontrados em peixes, que ajudam na saúde das membranas das células nervosas; as vitaminas antioxidantes, como a vitamina C e a vitamina E, que reduzem o estresse oxidativo; e as vitaminas do complexo B, importantes para diminuir os níveis de homocisteína, um fator relacionado ao declínio cognitivo (De Wilde et al., 2017).

Também merecem destaque o resveratrol (presente em uvas e vinho tinto), que podem modular processos inflamatórios no cérebro. No entanto, embora os resultados sejam encorajadores, as pesquisas ainda apresentam resultados variados, indicando que esses suplementos devem ser usados apenas como complemento ao tratamento médico já estabelecido (De Wilde et al., 2017).

3.4 Creatina e Alzheimer

A creatina desempenha uma função fundamental na preservação do metabolismo energético neural, mediante sua participação no sistema de fosfocreatina, o qual possibilita a regeneração rápida do trifosfato de adenosina (ATP) em áreas encefálicas submetidas a elevadas demandas metabólicas. Tal mecanismo é essencial para a manutenção da atividade neuronal, diminuindo a suscetibilidade das células nervosas a lesões oxidativas e disfunções mitocondriais, processos fisiopatogênicos centrais à Doença de Alzheimer. Investigações experimentais evidenciam que a suplementação com creatina pode otimizar a eficiência mitocondrial, expandir as reservas energéticas celulares e modular cascatas bioquímicas associadas à viabilidade neuronal, incluindo a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o que lhe confere potencial ação neuroprotetora (Adhihetty & Beal, 2008).

No campo clínico e translacional, estudos recentes apontam que a suplementação de creatina pode elevar os níveis de fosfocreatina no cérebro, o que ajudaria a melhorar funções cognitivas, especialmente em idosos e em pessoas com comprometimento cognitivo moderado, grupos que geralmente apresentam menor capacidade de produção de energia cerebral. Resultados iniciais mostram que o uso da creatina é bem tolerado e parece viável em indivíduos com Alzheimer, com alguns relatos de melhora funcional e estabilidade cognitiva. Ainda assim, essas evidências são preliminares e vêm de estudos com poucos participantes, o que coloca a creatina como uma estratégia promissora, mas ainda experimental, sobretudo nas fases iniciais ou antes do aparecimento claro dos sintomas (Xu et al., 2024; Smith et al., 2025; Ostojic, 2022; Gordji-Nejad et al., 2024).

Pesquisas recentes têm mostrado que a creatina pode ter um papel interessante como complemento no tratamento da Doença de Alzheimer, principalmente por ajudar a manter o equilíbrio energético das células nervosas e reduzir danos causados pelo estresse oxidativo. Estudos de Ostojic (2022) e Xu et al. (2024) apontam que o aumento da creatina no organismo pode proteger os neurônios contra falhas na função mitocondrial e contra o acúmulo de proteínas tóxicas, além de favorecer o desempenho cognitivo nos primeiros estágios da doença. Esses autores sugerem que a creatina age como uma espécie de “reserva de energia”, ajudando o cérebro a manter níveis adequados de energia e favorecendo ajustes nas conexões sinápticas — processos importantes para a memória e outras funções cognitivas. Resultados apresentados por Smith et al.

(2025) também indicam que, apesar de as respostas variarem entre indivíduos, a creatina pode ser uma opção terapêutica acessível e coerente do ponto de vista biológico, especialmente quando iniciada antes que ocorram danos neurológicos mais avançados (Ostojic, 2022; Xu et al., 2024; Smith et al., 2025).

Embora alguns estudos apontem possíveis benefícios da creatina, muitos pesquisadores ainda adotam uma postura cuidadosa quanto ao seu uso clínico. Investigações como as conduzidas por McMorris (2024) e relatórios da Alzheimer's Drug Discovery Foundation (2024) mostram que os ensaios existentes apresentam resultados muito variados, tanto na forma de medir a função cognitiva quanto na consistência estatística das melhorias observadas. Esses autores também chamam atenção para a falta de padronização entre os estudos, como diferenças nas doses utilizadas, no tempo de suplementação e nos critérios de inclusão dos participantes. Esses seriam os fatores que dificultam a comparação entre pesquisas e impedem conclusões mais seguras. Em uma análise mais moderada, Gordji-Nejad et al. (2024) reconhecem que há fundamentos biológicos sólidos para investigar a creatina como uma intervenção complementar, mas ressaltam que a área ainda carece de estudos maiores, com métodos rigorosos e acompanhamento prolongado, para que sua eficácia e segurança em pacientes com Alzheimer sejam realmente confirmadas. Diante disso, a creatina ainda é tratada pela literatura como uma opção experimental, recomendada somente com orientação profissional adequada (McMorris, 2024; Alzheimer's Drug Discovery Foundation, 2024; Gordji-Nejad et al., 2024).

Apesar dessas incertezas, a creatina continua sendo considerada uma possibilidade terapêutica relevante, principalmente para fases iniciais da Doença de Alzheimer, onde há ainda o comprometimento cognitivo leve ou nos estágios pródromos. Ensaios preliminares, entre eles o Creatine to Augment Bioenergetics in Alzheimer's (CABA), têm buscado investigar a segurança, a viabilidade e os efeitos da creatina sobre a bioenergética cerebral. O progresso dessa linha de estudo depende agora de ensaios clínicos mais robustos, com grupos maiores, boa padronização metodológica e avaliação prolongada, além de maior compreensão sobre como a creatina é transportada e utilizada pelo cérebro através da barreira hematoencefálica (Ramsay et al., 2024).

3.5 Aplicação clínica da creatina em Alzheimer e perspectivas futuras dos desafios clínicos

Evidências iniciais de estudos clínicos sugerem que a suplementação de creatina pode trazer ganhos para a memória em pessoas com Alzheimer. No estudo conduzido por Smith et al. (2025), pacientes utilizaram creatina monohidratada por dois meses. Após esse período, foi observado um aumento da creatina no cérebro e uma melhora em testes que medem memória, velocidade de leitura e capacidade de concentração. Embora o trabalho tenha limitações, como o número pequeno de participantes e a ausência de um grupo controle, os autores destacam que os resultados são animadores e indicam que a creatina pode favorecer o metabolismo energético cerebral, especialmente nas fases iniciais da doença (Smith et al., 2025).

Outras pesquisas também apontam nessa direção. Rae et al. (2014) verificaram que, ao elevar os níveis de creatina no cérebro após a suplementação, os participantes apresentaram melhor desempenho em testes de velocidade de raciocínio, memória e resistência ao cansaço mental. Esses efeitos foram mais marcantes em idosos e em pessoas com comprometimento de memória, possivelmente porque esses grupos têm maior dificuldade em manter a energia necessária para o bom funcionamento das células cerebrais. Os autores explicam que a creatina funciona como um estoque de energia, ajudando a estabilizar a produção de ATP e compensando falhas mitocondriais, que são fatores muito importantes no desenvolvimento do Alzheimer, reforçando o potencial papel como terapia complementar (Rae et al., 2014).

Porém, a comunidade científica ainda alerta que o uso de creatina como terapia ainda requer cuidado. Smith (2023) ressaltava que faltam estudos mais robustos com grupos de comparação adequados e acompanhamento prolongado para poder confirmar se os benefícios observados nos primeiros testes realmente funcionam. De igual forma, Gordji-Nejad et al. (2024) enfatizam que questões práticas ainda não foram resolvidas, como qual a melhor dose usar, por quanto tempo o tratamento

deve durar, como a creatina consegue atravessar a membrana de proteção do cérebro e se ela interage adequadamente com outros remédios que o paciente possa estar usando. Portanto, embora a creatina se mostre como uma possibilidade interessante para ajudar o metabolismo cerebral no Alzheimer, seu uso clínico ainda está em fase inicial, necessitando de pesquisas mais abrangentes e bem planejadas (Gordji-Nejad et al., 2024).

Hoje os especialistas apontam que para avançar com a creatina como neuroprotetor do cérebro será necessário melhorar a forma como os pesquisadores fazem esses testes. De acordo com Turner et al. (2023), ferramentas modernas como máquinas de imagem de ressonância magnética e exames de sangue que medem energia cerebral permitiram medir com mais precisão como o cérebro responde à creatina, mas ainda há obstáculos importantes a vencer, como diferenças de pessoa para pessoa em como o corpo absorve a creatina, variações na eficiência da membrana que protege o cérebro e influência do estágio em que a doença se encontra. Os autores ressaltam que somente quando estudos de neuroimagem, análises químicas do cérebro e testes clínicos bem controlados forem reunidos será possível determinar de fato se a creatina pode alterar a evolução da perda de memória.

4. Considerações Finais

A análise integrada dos estudos disponíveis permitiu avaliar o potencial da creatina como agente neuroprotetor na Doença de Alzheimer, contemplando seus mecanismos bioquímicos, evidências experimentais e aplicações clínicas emergentes.

Os resultados identificados demonstram que a creatina exerce papel central no sistema fosfocreatina–ATP, contribuindo para a manutenção da função mitocondrial, redução da excitotoxicidade e modulação de fatores neurotróficos envolvidos na sobrevivência neuronal. Evidências pré-clínicas apresentaram resultados consistentes, com melhoria da eficiência energética, redução de danos oxidativos e diminuição de marcadores patológicos associados ao Alzheimer. Em ambiente clínico, estudos piloto também indicaram possíveis ganhos em memória, atenção e velocidade de processamento, especialmente em estágios iniciais da doença, reforçando a hipótese de que a suplementação pode beneficiar indivíduos com vulnerabilidade bioenergética.

Apesar dos avanços, ainda persistem limitações que impedem conclusões definitivas. Entre os principais desafios estão o número reduzido de ensaios clínicos robustos, amostras pequenas, heterogeneidade nos protocolos de suplementação e incertezas quanto à absorção cerebral da creatina. Essas lacunas metodológicas reforçam que, embora promissora, a creatina não deve ser considerada tratamento consolidado, mas sim uma intervenção complementar com evidências iniciais encorajadoras.

Diante desse panorama, a creatina desponta como um recurso potencialmente útil nas fases iniciais do Alzheimer, quando a preservação da bioenergética neuronal pode oferecer maior impacto funcional. Para que seu papel terapêutico seja estabelecido, recomenda-se o desenvolvimento de estudos controlados, randomizados, com acompanhamento de longo prazo, uso padronizado de biomarcadores metabólicos e integração com técnicas de neuroimagem. Apenas com evidências mais robustas será possível definir com precisão a efetividade da creatina na prevenção e no tratamento da Doença de Alzheimer.

Referências

Adhihetty, P. J., & Beal, M. F. (2008). Creatine and its potential therapeutic value for targeting cellular energy impairment in neurodegenerative diseases. *NeuroMolecular Medicine*, 10(4), 275–290. <https://doi.org/10.1007/s12017-008-8034-x>

Alzheimer's Association. (2024). Alzheimer's disease facts and figures 2024. Alzheimer's & Dementia. <https://www.alz.org>

Alzheimer's Drug Discovery Foundation. (2024). Creatine for Alzheimer's disease: Clinical evidence update. ADDF.

- Bender, A., et al. (2007). Creatine supplementation in Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Neurology*, 67(7), 1262–1264. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000238508.52739.b0>
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82, 239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2018). Resolução RDC nº 243, de 26 de julho de 2018: Requisitos sanitários dos suplementos alimentares. *Diário Oficial da União*.
- Cipriani, G., Dichiarlantonio, L., & Borio, E. (2011). Alzheimer's disease and neurodegenerative disorders: Historical aspects and new perspectives. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26(1), 3–12.
- Consensus Group on Nutrition and Dementia. (2023). Dietary interventions for cognitive decline: Expert consensus recommendations. *Journal of Nutrition and Aging*, 27(4), 345–358.
- Cummings, J., et al. (2023). Advances in therapeutic development for neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, 22, 41–58. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00643-0>
- De Wilde, M. C., et al. (2017). The role and bioavailability of nutrients in the prevention and treatment of Alzheimer's disease: A systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(4), 1493–1508. <https://doi.org/10.3233/JAD-160766>
- DeTure, M. A., & Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 14, 32. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>
- El Gaamouch, F., et al. (2022). Polyphenols in neurodegenerative diseases: Molecular targets and clinical evidence. *Antioxidants*, 11(6), 1150. <https://doi.org/10.3390/antiox11061150>
- Ellouze, M., Hamden, K., & Ben Amor, H. (2023). Effects of dietary antioxidants on neurodegenerative diseases: Molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Journal of Functional Foods*, 99, 105–113.
- Gadhawe, K., Patil, P., & Bhosale, S. (2024). Possible etiological factors of Alzheimer's disease: An updated review. *Neuroscience Letters*, 818, 137–145. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2023.137145>
- Gordji-Nejad, A., et al. (2024). Creatine as a therapeutic target for neurodegenerative diseases: Evidence and challenges. *Brain Sciences*, 14(1), 91–103.
- Insausti, R., & Amaral, D. G. (2004). Hippocampal formation. In G. Paxinos (Ed.), *The human nervous system* (2nd ed., pp. 871–914). Elsevier Academic Press.
- Jack, C. R., Jr., et al. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Kovacs, G. G. (2016). Molecular pathological classification of neurodegenerative diseases: Turning towards precision medicine. *Acta Neuropathologica*, 129(3), 389–408. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1605-7>
- Kreider, R. B., et al. (2017). International Society of Sports Nutrition position stand: Safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 14, 18.
- Lamprey, R. B., et al. (2022). Neurodegenerative diseases: Risk factors, mechanisms and therapeutic strategies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 145, 112–124. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112124>
- Lou, Y., et al. (2023). Nutritional interventions and cognitive decline: An updated systematic review. *Nutrients*, 15(8), 1856. <https://doi.org/10.3390/nu15081856>
- Malek-Ahmadi, M., et al. (2020). Braak staging and cognitive decline in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 78(4), 1487–1495.
- McGeer, P. L., & McGeer, E. G. (2011). Neuroinflammation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A field in its infancy. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(1), 355–361.
- McMorris, T. (2024). Creatine supplementation and cognition: Unresolved questions and research gaps. *Nutrients*, 16(3), 512–528.
- Morris, M. C., et al. (2015). MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimer's & Dementia*, 11(9), 1015–1022. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.04.011>
- Moutinho, S. (2025). Women twice as likely to develop Alzheimer's disease as men — but scientists do not know why. *Nature Medicine*, 31, 704–707.
- Muddapu, V. R., et al. (2020). Neurodegenerative diseases — A mechanistic overview of common pathways. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 213. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00213>
- Nucci, A., et al. (2024). Mediterranean diet and neurodegeneration: An updated review. *Nutrients*, 16(11), 2145.

- Ostojic, S. M. (2022). Creatine as a brain energy buffer: Targeting bioenergetic failure in neurodegeneration. *Aging and Disease*, 13(8), 2036–2048.
- Pereira, A. S., et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [free ebook]. Santa Maria. Editora da UFSM.
- Pfriege, F. W. (2021). Neurodegenerative diseases: Common and divergent pathways toward a shared goal of neuronal dysfunction. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 766587. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.766587>
- Pless, I., et al. (2023). Progression of Alzheimer pathology: From neuropathological stages to clinical symptoms. *Brain Pathology*, 33(1), e13067. <https://doi.org/10.1111/bpa.13067>
- Rae, C., et al. (2014). Oral creatine monohydrate supplementation improves brain performance: A double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 281(1780), 2014–2140. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.2140>
- Ramsay, A., et al. (2024). Creatine to augment bioenergetics in Alzheimer's (CABA): Protocol for a single-arm pilot trial. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 10(1), e12498. <https://doi.org/10.1002/trc2.12498>
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), 5–6.
- Scheltens, P., et al. (2021). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 397(10284), 1577–1590.
- Smith, R. A. (2023). Creatine supplementation and cognitive function: Current evidence and future directions. *Journal of Neurochemistry*, 166(4), 512–528.
- Smith, R. A., et al. (2025). The role of creatine metabolism in neurodegenerative disorders: Translational insights. *Nutrients*, 17(2), 310–322.
- Soininen, H., et al. (2021). Nutritional strategies for Alzheimer's disease: A comprehensive review. *Ageing Research Reviews*, 70, 101–124. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101124>
- Turner, C. E., Miller, A. L., & Wilson, M. A. (2023). Bioenergetic interventions in Alzheimer's disease: Evaluating creatine through neuroimaging and metabolic biomarkers. *Journal of Neurodegenerative Research*, 45(2), 112–128.
- Van der Velpen, I., et al. (2018). Systematic review and meta-analysis of circulating inflammatory biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(8), 993–1011. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.002>
- Wei, Z., et al. (2023). Dietary patterns and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 81(6), 701–718.
- Wang, X., et al. (2021). Molecular mechanisms underlying Alzheimer's disease and potential biomarkers. *Reviews in the Neurosciences*, 32(6), 563–579. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2021-0030>
- Xu, Y., et al. (2024). Creatine supplementation as a potential therapeutic strategy in Alzheimer's disease: Bioenergetic and neuroprotective perspectives. *Frontiers in Neuroscience*, 18, 145–162.
- Yiannopoulou, K. G., & Papageorgiou, S. G. (2023). Current pharmacological treatments for Alzheimer's disease. *Journal of Central Nervous System Disease*.
- Zhang, C., et al. (2024). New and emerging drug therapies for Alzheimer disease. *CNS Drugs*, 38, 213–230. <https://doi.org/10.1007/s40263-024-01083>
- Zhang, J., et al. (2024). Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms and therapeutic strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*.