

REVOLUÇÃO DA CREATINA

CLONAPURE®

A ÚNICA CREATINA DE
EFEITO IMEDIATO

70%
MAIS ENERGIA



AÇÃO
MULTIALVO

EFEITO
NEUROPROTETOR

Autêntico
CLONAPURE®
THE U.S. CREATINE

CLONAPURE®

Material Técnico



Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

**Indicações:**

- Aumento da memória e capacidade de aprendizado
- Potencial para reduzir a fadiga mental
- Suporte na função cognitiva geral: especialmente em situações de alta demanda mental
- Pode auxiliar na proteção contra doenças neurodegenerativas
- Auxílio na melhoria da função cardiovascular
- Potencial para reduzir níveis de colesterol LDL
- Ajuda na regulação da glicemia e da sensibilidade à insulina
- Auxílio na redução de peso e gordura
- Suporte na densidade óssea e na saúde das articulações

Via de Administração/Posologia ou Concentração: Via oral, de acordo com a finalidade proposta pelo profissional da saúde:

1,8 g de Clonapure® equivale a 3g de creatina convencional

Neurocognição	Cardiometabólico
>0,02 g/kg (>1,8 g/dia)	>0,05 g/kg (3 g/dia)

Observações Gerais: Também pode ser utilizado sob orientação profissional em formulações destinadas ao uso veterinário.

Farmacologia

Mecanismo de Ação:

CLONAPURE® é um complexo trimolecular de creatina projetado para auxiliar imediatamente no suporte ao sistema fosfagênico, responsável pela produção de energia para as atividades diárias, funções metabólicas, cognitivas e neuroprotetoras. A qualificação como única creatina de efeito imediato ocorre devido à combinação obtida por um **complexo de sinergia intermolecular** (creatina complexada), cuja distribuição dos componentes permite maior eficiência na absorção e entrada nas células, que são necessárias à síntese rápida e sustentada de ATP, proporcionando seu melhor desempenho em tempo real.

Para a suplementação com creatina convencional, é necessário um processo de carregamento, conhecido como fase de saturação, que ocorre de duas formas (Hultman et al., 1996; Hickner et al., 2010):

- **Rápida:** dose maior e tempo menor (20 g/dia por 6-7 dias)
- **Lenta:** dose menor e tempo maior (3 g/dia por 21-28 dias)

Em estudo clínico duplo-cego com dois grupos paralelos, 20 voluntários saudáveis (homens e mulheres) que não consumiram suplementos nutricionais contendo creatina nos três meses anteriores foram tratados com **CLONAPURE®** (*In progress – Confidential*, 2024a). A farmacocinética foi avaliada considerando a biodisponibilidade plasmática e a retenção celular de **CLONAPURE®** em comparação à creatina monohidratada (CrM). Os resultados demonstraram um aumento de aproximadamente 2 vezes na biodisponibilidade plasmática, além de uma resposta fisiológica imediata, evidenciada pela saturação celular e pela razão PCr/CrM máxima (**Figura 1A**).

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

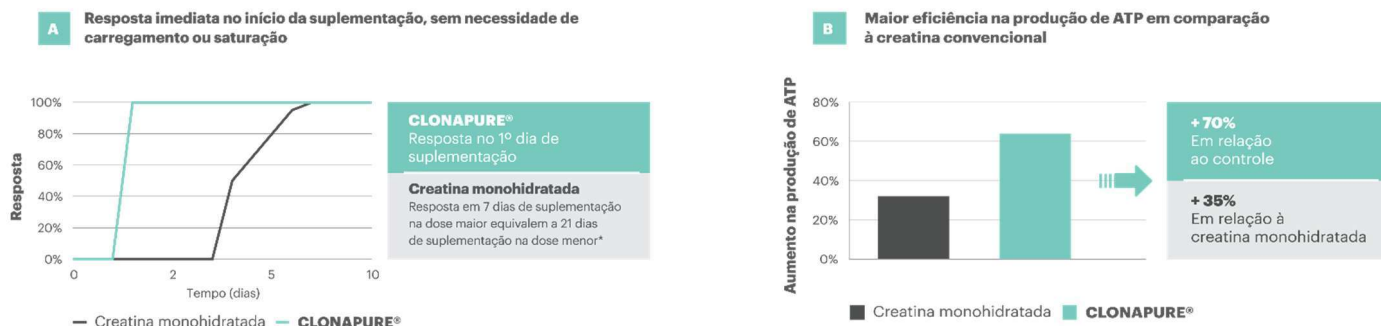


Figura 1: Tempo de resposta de Clonapure® (3g/dia) em comparação com a creatina monohidratada (20g/dia) para uma resposta efetiva e efeito imediato (A); Aumento de ATP proporcionado por Clonapure® em comparação com a creatina monohidratada (B). Adaptado de Hultman et al., 1996 & Burke et al., 2000 (A); *In progress. Confidential, 2024* (A-B). **Dose maior 20g/dia e dose menor 3g/dia.

Além disso, em um estudo *in vitro*, utilizando a linhagem celular LHCN-M2, a produção de ATP foi avaliada por meio de um ensaio de luciferina-luciferase, onde a bioluminescência gerada foi diretamente proporcional à quantidade de ATP presente (*In progress – Confidential, 2024b*). Os resultados mostraram que o **CLONAPURE®** aumentou a concentração de ATP em aproximadamente 70% em relação ao valor basal e 35% em relação à CrM, sugerindo que o **CLONAPURE®** tem um efeito positivo na bioenergética celular superior (**Figura 1B**).

Sendo assim, **CLONAPURE®** apresenta grande diferencial por oferecer efeito imediato, ou seja, **saturação celular 20x mais rápida** e, além disso, um **aumento de 70% na eficiência da síntese de ATP e cerca de 2x na absorção da creatina**.

A creatina é transportada para os tecidos através de um transportador dependente de sódio e cloreto, que a move contra um gradiente de concentração. Esse transportador possui uma estrutura semelhante aos encontrados para a dopamina, o ácido gama-aminobutírico (GABA) e a taurina, sendo crucial para esse processo de transporte. O RNA mensageiro (mRNA) do gene responsável pelo primeiro transportador de creatina (CreaT1) está presente em diversos tecidos importantes, como rins, coração, tecido esquelético, cérebro, cólon e intestino (Snow & Murphy, 2001; Persky et al., 2003). **CLONAPURE®** além de permitir um efeito imediato, eficaz e sustentado, seu mecanismo de ação possibilita **aplicação clínica** na:



Figura 2: Efeitos de Clonapure® no aumento da síntese de ATP (trifosfato de adenosina) para energizar as células e promover benefícios neurocognitivos, como aprimoramento da memória e foco, no sistema cardíaco melhorando a saúde do coração e no sistema cardiometabólico, otimizar o funcionamento do coração e regular o metabolismo da glicose. Fonte: Adaptado de Bonilla et al., 2021.

CREATINA & CÉREBRO

- Substância sintetizada no rim, pâncreas, fígado e cérebro a partir de arginina, glicina e metionina, essencial para a produção de energia celular. Como suplemento, oferece benefícios em neuroproteção, cognição, saúde cerebral, além de saúde cardíaca, imunidade e fadiga (Kreider, Stout, 2021; Candow et al., 2024).
- Importância clínica na melhoria da cognição e memória, além de no tratamento de doenças neurodegenerativas e psiquiátricas, associadas a distúrbios na bioenergética cerebral e deficiência de creatina (Forbes et al., 2022).

Efeitos Adversos: Nenhum evento adverso foi relatado durante os estudos **nas doses indicadas**.

Contraindicações/Precauções: A administração oral de **CLONAPURE®**, nas doses recomendadas, apresenta boa tolerabilidade. Não recomendado o uso em casos de hipersensibilidade. O uso deve ser feito com orientação e acompanhado por profissional de saúde habilitado.

***Material destinado ao profissional da saúde (médico, nutricionista, farmacêutico).**

Referências Científicas

NEUROCOGNITIVAS

A creatina, uma molécula naturalmente encontrada em tecidos, emerge como um elemento crucial nas questões neurocognitivas devido à sua influência multifacetada na função cerebral. Seu papel central reside na rápida conversão em fosfocreatina, uma reserva energética prontamente disponível durante períodos de demanda energética intensa, particularmente relevantes para processos cognitivos exigentes. Além disso, a creatina desempenha uma função vital na manutenção do equilíbrio energético cerebral, assegurando um suprimento contínuo de energia para suportar as atividades neurais essenciais. A creatina também exibe propriedades antioxidantes, o que a posiciona como uma defesa eficaz contra o estresse oxidativo, uma condição associada ao envelhecimento cerebral e a uma série de distúrbios neurodegenerativos (Dolan et al., 2018). Além disso, sua capacidade de promover a plasticidade neuronal, facilitando a formação de novas conexões sinápticas, sugere um papel significativo na otimização dos processos de aprendizagem e memória. A suplementação de creatina também surge como uma estratégia promissora para atenuar os efeitos adversos de doenças neurológicas, como lesão cerebral traumática, demência, Alzheimer, doença de Parkinson e doença de Huntington – embora mais pesquisas sejam necessárias para validar esses achados (Roschel et al., 2021).

Desempenho Cognitivo

Assim, a crescente compreensão do papel da creatina na função cerebral ressalta sua importância como um alvo potencialmente valioso para intervenções neuroprotetoras e estratégias de aprimoramento cognitivo, oferecendo novas perspectivas para a promoção da saúde cerebral e o combate às doenças neurológicas. O papel da creatina na prevenção da fadiga diária é bem conhecido, mas seu impacto na fadiga mental também se mostra em evidência. Estudo clínico com 24 voluntários saudáveis avaliou o uso de creatina (8g/dia) por 5 dias e seu impacto na fadiga mental e na oxigenação da hemoglobina cerebral. A fadiga mental foi avaliada por meio de uma tarefa matemática, e os níveis de hemoglobina oxigenada cerebral foram medidos usando espectroscopia de infravermelho próximo. A creatina reduziu a fadiga mental durante a tarefa matemática e os níveis de hemoglobina oxigenada cerebral diminuíram após a ingestão de creatina, indicando aumento na utilização de oxigênio no cérebro. Esse aumento na oxigenação cerebral pode contribuir para a melhora do desempenho mental e cognitivo, evidenciando a importância de uma boa oxigenação cerebral para o funcionamento adequado do cérebro (Watanabe et al., 2002).

Um estudo clínico com 45 adultos jovens vegetarianos que seguiu um desenho duplo-cego, controlado por placebo e com delineamento cruzado, objetivou investigar o impacto da suplementação oral de creatina no desempenho cerebral. A base para a hipótese de que a suplementação de creatina poderia melhorar os escores de testes de inteligência e o desempenho da memória de trabalho foi o papel da creatina na homeostase energética cerebral. Os participantes receberam creatina monohidratada ou placebo durante seis semanas, sendo 5g de suplementação oral de creatina. Amostras de sangue foram coletadas para medir os níveis de creatina nas células vermelhas e no plasma, bem como a concentração de glicose sanguínea em cada visita. A suplementação de creatina melhorou significativamente a memória de trabalho e os escores dos testes de inteligência em comparação com o grupo placebo. Os níveis de creatina nas células vermelhas aumentaram significativamente com a suplementação, indicando níveis elevados de creatina nos tecidos. O estudo demonstrou que aumentar a ingestão de creatina por meio de suplementação aprimorou a função cerebral, em consonância com descobertas anteriores em tecidos cardíacos. Os resultados sugerem que a suplementação de creatina influencia positivamente a capacidade energética cerebral, potencialmente impactando a plasticidade e o metabolismo cerebral (Rae et al., 2003).

Na população idosa, a creatina demonstra uma série de benefícios, especialmente considerando o declínio cognitivo e a redução da capacidade de mobilidade inerentes a esse grupo demográfico. Nesse contexto, a investigação sobre os efeitos da suplementação de creatina se torna crucial. A hipótese do seguinte estudo parte desta premissa e investiga o impacto da suplementação de creatina no desempenho cognitivo de idosos, com a previsão de que a creatina poderia melhorar a função cognitiva nessa população. A justificativa para o estudo baseou-se na necessidade de explorar os possíveis benefícios da suplementação de creatina em tarefas cognitivas em idosos, considerando as maiores demandas energéticas para processos cognitivos nessa faixa etária. O estudo consistiu em um ensaio clínico duplo-cego envolvendo idosos saudáveis, foram incluídos 15 participantes no Grupo 1 e 17 no Grupo 2, com idade média de 76,4 anos. Os participantes receberam placebo ou suplementação de creatina por duas semanas, com uma dose de 5g quatro vezes ao dia. A avaliação do desempenho cognitivo foi realizada por meio de tarefas como geração de números aleatórios, evocação de números para frente e para trás, recordação espacial e testes de memória de longo prazo. A suplementação de creatina melhorou significativamente o desempenho cognitivo em todas as tarefas, exceto na evocação de números para trás, sugerindo um efeito positivo sobre a cognição em idosos. O estudo destacou o potencial da creatina para melhorar a função cognitiva em indivíduos idosos, possivelmente melhorando a eficiência de ressíntese de ATP (McMorris et al., 2007).

Privação de Sono

A privação de sono é um problema crescente na sociedade moderna, levando a acidentes, queda de desempenho e problemas de saúde. Para lidar com esses desafios, substâncias como a cafeína e a creatina têm sido populares. A creatina, conhecida por seus efeitos ergogênicos no desempenho físico, também tem sido estudada por seus potenciais benefícios cognitivos e neuroprotetores. Estudos sugerem que a suplementação de creatina pode melhorar o desempenho cognitivo e compensar os efeitos negativos da privação de sono. A creatina convencional, porém, possui limitações em sua absorção e difusão no cérebro, o que requer doses elevadas e um período prolongado para observar seus efeitos.

Diante da crescente necessidade de estratégias eficazes para mitigar os efeitos adversos da privação de sono, a creatina surge como uma intervenção promissora. Reconhecida por seu papel na produção de energia celular, a creatina pode desempenhar uma função crucial na preservação do desempenho cognitivo e físico durante períodos de privação de sono. O estudo clínico abaixo, investigou os efeitos da suplementação aguda de creatina em atletas de elite submetidos à privação de sono e seu impacto na execução de uma habilidade simples de repetição no Rugby. Dez jogadores de Rugby de elite participaram de 10 tentativas em um teste simples de habilidade de passe no Rugby (com 20 repetições por tentativa), após um período de familiarização. Os participantes tiveram entre 7-9 horas de sono em 5 dessas tentativas e entre 3-5 horas de sono (de privação) nas outras 5. A administração de placebo, 50 ou 100 mg/kg de creatina foi realizada 1,5 horas antes de cada tentativa. A saliva foi coletada antes de cada tentativa e analisada para cortisol livre salivar e testosterona. A privação de sono com placebo resultou em uma queda significativa na precisão do desempenho da habilidade de passe. Não houve queda no desempenho da habilidade ou déficit observados com a administração de creatina em 50 ou 100 mg/kg, e os efeitos no desempenho não foram significativamente diferentes entre si. A testosterona salivar não foi afetada pela privação de

sono, mas apresentou uma tendência de aumento com a dose de 100 mg/kg de creatina, em comparação com o tratamento de placebo. A privação aguda de sono afeta o desempenho de uma habilidade simples de repetição em atletas de elite, e isso foi atenuado por uma única dose de creatina. A suplementação aguda de creatina pode ajudar a aliviar os decréscimos no desempenho da habilidade em situações de privação de sono, como viagens transmeridianas e para atenuar os déficits de privação de sono (Cook et al., 2011).

Estudos recentes exploram a possibilidade de que uma alta disponibilidade extracelular de creatina possa mitigar os efeitos adversos da privação de sono no metabolismo cerebral e no desempenho cognitivo. Essas investigações buscam entender melhor como a creatina pode ser utilizada como uma ferramenta para melhorar a função cerebral em situações de privação de sono. O estudo em questão consistiu em um ensaio duplo-cego, randomizado, prospectivo, com desenho cruzado equilibrado, conduzido para investigar os efeitos da creatina na mitigação dos efeitos adversos da privação de sono no metabolismo cerebral e no desempenho cognitivo. Quinze indivíduos saudáveis, sem distúrbios do sono, doenças psiquiátricas ou neurológicas, abuso de substâncias, tabagismo ou uso de medicamentos, participaram do estudo. Os participantes foram submetidos a duas noites de medição com um intervalo mínimo de 5 dias entre elas. Durante cada sessão, os participantes receberam oralmente uma dose de creatina (0,35 g/kg) ou placebo, seguida por avaliações neuropsicológicas e de imagem cerebral utilizando espectroscopia de ressonância magnética (MRS). Os resultados mostraram que a creatina reduziu significativamente a fadiga e melhorou o desempenho cognitivo em comparação com o placebo. Especificamente, houve uma diminuição significativa na fadiga em termos de escore de fadiga (FAT) e melhorias significativas no teste de memória de palavras (WMT) e no tempo de processamento em várias tarefas cognitivas. Além disso, a creatina impediu as mudanças induzidas pela privação de sono no metabolismo cerebral, incluindo os níveis de fosfocreatina (PCr/Pi) e pH, onde estes efeitos foram observados regionalmente em várias regiões cerebrais. Globalmente, as mudanças metabólicas relacionadas ao ATP- β também foram afetadas pela creatina, com declínios significativos em vários parâmetros metabólicos em comparação com o placebo. Correlações positivas foram encontradas entre melhorias no desempenho cognitivo e mudanças metabólicas específicas, sugerindo uma relação entre os dois. Esses achados indicam que a suplementação com creatina pode ter benefícios na mitigação dos efeitos da privação de sono no metabolismo cerebral e no desempenho cognitivo, oferecendo assim potencial para melhorar a função cerebral em situações de privação de sono (Gordji-Nejad et al., 2024).

Tratamento de Doenças Neurológicas

Existem alterações fisiológicas que podem impactar os níveis de creatina no corpo humano. A deficiência de guanidinoacetato metiltransferase (GAMT) é uma dessas condições, levando à depleção de creatina no corpo e no cérebro. Um estudo clínico (*Early reports*), focou em um bebê com sinais extrapiramidais (distúrbios do movimento) devido à deficiência inata de GAMT, explorando os efeitos da terapia de reposição de creatina e seu impacto no desenvolvimento clínico e metabólico do paciente. O paciente foi inicialmente tratado aos 22 meses e continuou a terapia de reposição de creatina até os 48 meses de idade. Ele recebeu terapia oral de creatina monohidratada a longo prazo, começando com uma dose inicial de 4 g/dia, que foi aumentada para 8 g/dia. Os metabólitos cerebrais foram analisados usando espectros de ressonância magnética nuclear para monitorar as concentrações de creatina. Durante os 25 meses de tratamento, observou-se uma melhora clínica substancial, incluindo o desaparecimento de anomalias de sinal na RM no globo pálido, a normalização da atividade lenta de fundo no EEG e a normalização das concentrações de creatina no cérebro e no corpo. O paciente mostrou um padrão bifásico de reabastecimento de creatina cerebral, com um aumento inicial rápido seguido por um processo de restauração mais lento. A terapia de reposição de creatina levou à resolução dos sinais extrapiramidais, progresso no desenvolvimento e normalização das concentrações de metabólitos cerebrais. Aos 4-5 anos de idade, ele consegue andar com apoio e se alimentar sozinho, e está mentalmente alerta e frequenta a pré-escola. No entanto, seu desenvolvimento ativo da fala ainda está atrasado e limitado a sílabas e palavras isoladas (Stöckler et al., 1996).

Dado o foco na busca de agentes neuroprotetores para TCE, a creatina vem sendo escolhida com base em evidências experimentais. Esse estudo teve como objetivo explorar os efeitos neuroprotetores da creatina em crianças e adolescentes com lesão cerebral traumática (TCE). Foram avaliados 39 crianças e adolescentes com idades entre 1 e 18 anos com TCE. A

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

creatina foi administrada por via oral na dose de 0,4 g/kg diariamente durante 6 meses. Foi conduzido um estudo piloto prospectivo, randomizado, comparativo e aberto. Os parâmetros avaliados incluíram a duração da amnésia pós-traumática, duração da intubação, tempo de permanência na UTI, incapacidade, recuperação, autocuidado, comunicação, locomoção, sociabilidade, personalidade/comportamento e função cognitiva. A administração de creatina levou a melhorias significativas nos aspectos cognitivos, de personalidade/comportamento, autocuidado e comunicação em todos os pacientes. O grupo que recebeu creatina apresentou resultados promissores nas categorias neurofísica e social em comparação com os controles após 6 meses. A administração de creatina demonstrou benefícios potenciais na melhoria de vários desfechos funcionais e cognitivos em crianças e adolescentes com TCE, sugerindo um efeito neuroprotetor promissor (Sakellaris et al., 2006).

A creatina surge como uma opção de tratamento a longo prazo em casos de traumatismo cranioencefálico (TCE), oferecendo um potencial agente neuroprotetor a ser explorado. No entanto, é importante ressaltar que sua eficácia e segurança precisam ser mais bem avaliadas. Diante desse contexto, um estudo clínico avaliou o benefício clínico após a administração de creatina (Cr) em crianças e adolescentes com TCE. Para isso, o estudo clínico prospectivo, aberto, randomizado e comparativo envolveu 39 participantes nessa faixa etária, com idades entre 1 e 18 anos. A Cr foi administrada por um período de 6 meses, em uma dose de 0,4 g/kg na forma de suspensão oral diariamente, como parte de um tratamento geral para o TCE. Os resultados demonstraram melhorias significativas em diversos parâmetros, incluindo a duração da amnésia pós-traumática (APT), duração da intubação e permanência na unidade de terapia intensiva. Observou-se também uma melhora significativa nas categorias de dor de cabeça, tontura e fadiga, em todos os pacientes tratados com Cr. Além disso, não foram observados efeitos colaterais relacionados à administração da creatina. Por fim, ressaltamos a necessidade de estudos mais específicos, para uma avaliação mais detalhada dos efeitos da Cr como parte do tratamento geral do TCE, visando compreender sua ótima duração e forma de fornecimento, bem como seu potencial papel na prevenção de complicações do TCE (Sakellaris et al., 2008).

Apesar dos avanços nos medicamentos antiepiléticos, a epilepsia resistente a medicamentos persiste em 30-40% dos casos, caracterizada por desequilíbrio energético cerebral. A dieta cetogênica, com sua capacidade de aumentar o ATP e a fosfocreatina, oferece potencial sinérgico, sugerindo melhoria do equilíbrio energético e redução de convulsões refratárias. Um estudo prospectivo foi realizado em 22 crianças com epilepsia refratária, todas inicialmente em dieta cetogênica, embora 12 crianças tenham se beneficiado da dieta, nenhuma estava livre de convulsões. A suplementação de creatina produziu cessação completa das convulsões em 2 pacientes e uma redução de 70% a 90% na frequência de convulsões foi relatada em outros cinco pacientes, além de que a creatina foi bem tolerada e não alterou o nível de cetose. Embora esses dados envolvam uma pequena coorte, os efeitos da creatina foram uniformemente positivos ou neutros. Sugerimos que a suplementação de creatina possa aumentar a eficácia da dieta cetogênica na redução de convulsões, provavelmente aumentando a fosfocreatina e aprimorando o equilíbrio energético cerebral (Kalamitsou et al., 2019).

SAÚDE CARDIOVASCULAR

A creatina é essencial para o metabolismo energético e cardíaco, e sua suplementação tem demonstrado melhorar o desempenho em indivíduos saudáveis. Este estudo duplo-cego, controlado por placebo, investigou os efeitos da suplementação de creatina em 17 pacientes com insuficiência cardíaca crônica (idade 43-70 anos, fração de ejeção < 40%). Os pacientes receberam creatina (20 g/dia) ou placebo por 10 dias. Avaliações antes e após a suplementação incluíram fração de ejeção, desempenho na extensão unilateral do joelho e cicloergômetro, e pico de torque do extensor do joelho. Os resultados mostraram que a fração de ejeção não foi alterada pela creatina. No entanto, houve aumento significativo nos níveis de creatina total (+17%) e fosfocreatina (+12%), com melhorias no desempenho físico: extensão do joelho (+21%), cicloergômetro (+10%) e pico de torque (+5%). Esses aumentos foram linearmente relacionados aos níveis de fosfocreatina. O estudo concluiu que a suplementação de creatina melhora a função e desempenho em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, justificando mais pesquisas sobre essa abordagem terapêutica. (Gordon et al., 1995).

Além do citado acima, pacientes com insuficiência cardíaca crônica apresentam fadiga e dispnéia, cuja patogênese ainda não está completamente esclarecida. Evidências apontam que anormalidades no metabolismo esquelético podem ser um

importante determinante desses sintomas. A creatina e a fosfocreatina desempenham um papel integral no metabolismo energético, atuando como um tampão temporal e espacial de ATP. Estudo clínico por modelo experimental duplo-cego, controlado por placebo, avaliou os efeitos da suplementação oral de creatina no metabolismo em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Foi utilizado um modelo de antebraço para avaliação do metabolismo, onde 20 pacientes com insuficiência cardíaca crônica foram randomizados para receber suplementação de creatina (20 g/dia) ou placebo por 5 dias. Antes e após o tratamento, os pacientes realizaram movimento isométrico de preensão manual com contrações de 5s seguidas de 5s de repouso, até a exaustão ou em cargas fixas de 7kg, 14kg e 21kg. Foram avaliados o número de contrações até a exaustão, a produção de lactato e amônia, e a extração de oxigênio. A suplementação de creatina aumentou o número de contrações realizadas até a exaustão a 75% da contração voluntária máxima, sem efeito significativo do placebo. A produção de amônia e lactato por contração a 75% da contração voluntária máxima diminuiu após a suplementação de creatina, mas não com o placebo. A suplementação de creatina em pacientes com insuficiência cardíaca crônica melhorou a resistência esquelética e atenuou a resposta metabólica anormal. Esses efeitos provavelmente se devem ao aumento do conteúdo de creatina e fosfocreatina, que auxiliam na manutenção da razão ATP/ADP durante a atividade intensa. Embora os efeitos tenham sido relativamente modestos, qualquer intervenção capaz de melhorar o metabolismo esquelético pode ter um impacto importante nos sintomas da insuficiência cardíaca (Andrews et al., 1998).

Um estudo clínico em indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva foi realizado em um modelo experimental duplo-cego, controlado por placebo e crossover, com 20 pacientes. Os participantes receberam suplementação de creatina (4 x 5 g/dia) ou placebo por 6 semanas e, em seguida, cruzaram para o outro tratamento por mais 6 semanas. Treze dos 20 pacientes concluíram o estudo. Após 6 semanas de suplementação com creatina, houve um aumento significativo no peso corporal em comparação ao baseline e ao placebo. No entanto, não foram observadas alterações significativas no pico de consumo de oxigênio (VO2 pico), no VO2 no limiar anaeróbio, na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, na avaliação da qualidade de vida e na fração de ejeção. A suplementação de creatina a curto prazo, além do tratamento padrão, em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, resultou em um aumento no peso corporal e uma melhora na atividade. Embora não tenha sido observada melhora no desempenho aeróbico e na qualidade de vida, a melhora na força pode ter um impacto significativo nas atividades diárias desses pacientes (Kuethe et al., 2006).

CARDIOMETABÓLICO

Estudos destacam o papel crucial da creatina na regulação da glicose, contribuindo para a homeostase glicêmica e influenciando condições metabólicas, como o diabetes. Além disso, a creatina exibe propriedades anti-aterogênica, demonstrando efeitos benéficos na prevenção da aterosclerose por meio da modulação de processos inflamatórios e do metabolismo lipídico. Sua capacidade de reduzir a expressão de marcadores inflamatórios a posiciona como um agente terapêutico promissor em doenças crônicas inflamatórias, ampliando seu potencial terapêutico além do desempenho diário e neurocognitivo.

Captação de Glicose

A creatina é uma amina natural sintetizada endogenamente por meio de um mecanismo de duas etapas envolvendo as enzimas AGAT e GAMT, expressas predominantemente em órgãos específicos como rim, fígado e pâncreas. Estudos têm demonstrado que a suplementação de creatina pode aumentar o conteúdo da proteína GLUT-4 e a acumulação de glicogênio nos tecidos, potencialmente aprimorando o metabolismo da glicose (Gualano et al., 2009). O mecanismo exato pelo qual a creatina reduz os níveis de glicose não é totalmente compreendido, mas pode envolver o aumento da captação e utilização de glicose pelos tecidos, potencialmente melhorando a tolerância geral à glicose (Eijnde et al., 2001).

O presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos da suplementação de creatina combinada com treinamento aeróbico na tolerância à glicose em homens saudáveis sedentários. Para isso, 22 homens saudáveis sedentários foram divididos aleatoriamente em dois grupos: tratamento com creatina (CT), que recebeu 10g de creatina por dia durante três meses, e tratamento com placebo (PT), que recebeu dextrose como placebo. Os sujeitos foram submetidos a treinamento aeróbico moderado e a um teste de tolerância à glicose oral (OGTT) no início e após quatro, oito e doze semanas. Além disso, foram avaliados o jejum de insulina plasmática e o índice do modelo de avaliação da homeostase (HOMA). Os resultados

mostraram que o grupo CT apresentou uma diminuição significativa na área sob a curva do OGTT em comparação com o grupo PT. No entanto, não foram observadas diferenças entre os grupos ou ao longo do tempo no jejum de insulina ou no HOMA. Esses dados sugerem que a suplementação de creatina combinada com treinamento aeróbico melhorou a tolerância à glicose, mas não afetou a sensibilidade à insulina. O mecanismo subjacente a esses achados pode estar relacionado ao fato de que a suplementação de creatina pode melhorar a tolerância à glicose, mas não afeta a sensibilidade à insulina, o que pode representar potenciais benefícios para sujeitos diabéticos (Gualano et al., 2008).

Após apresentar os resultados do estudo anterior sobre os efeitos da suplementação de creatina na tolerância à glicose em homens saudáveis, agora vamos discutir os achados de um novo estudo que investigou o impacto da suplementação de creatina no controle glicêmico de pacientes com diabetes tipo 2 submetidos a treinamento físico. O objetivo desta pesquisa foi determinar se a suplementação de creatina poderia melhorar a captação de glicose em pacientes diabéticos, particularmente por meio do aumento do recrutamento da proteína GLUT-4 para a membrana sarcoplasmática. O estudo foi conduzido em formato de ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com duração de 12 semanas. Inicialmente, 25 voluntários foram incluídos para análise (CR: n = 13; PL: n = 12). O grupo de creatina recebeu 5 g/dia de creatina monohidratada, enquanto o grupo placebo recebeu dextrose na mesma dose. Os pacientes foram submetidos a treinamento físico combinado com a suplementação, e diversas avaliações foram realizadas, incluindo HbA1c, glicose, insulina, peptídeo C, índices de sensibilidade à insulina, capacidade física, perfil lipídico e expressão e translocação da proteína GLUT-4. Os resultados mostraram que a suplementação de creatina reduziu significativamente os níveis de HbA1c em comparação ao placebo. Não foram observadas diferenças significativas nas concentrações de insulina e peptídeo C. Verificou-se que a suplementação de creatina, combinada com o treinamento físico, levou a um aumento no conteúdo de GLUT-4 na membrana e na razão entre GLUT-4 de membrana e GLUT-4 total. Esse aumento no recrutamento de GLUT-4 para a membrana sarcoplasmática sugere um mecanismo pelo qual a creatina melhora a captação de glicose em pacientes com diabetes tipo 2 (Gualano et al., 2011).

Embora os resultados do estudo anterior tenham demonstrado os benefícios da suplementação de creatina no controle glicêmico de pacientes com diabetes tipo 2, existe uma importância em comparar sua eficácia com um tratamento padrão já estabelecido. Nesse sentido, pesquisadores realizaram um ensaio clínico cruzado randomizado e simétrico com duração de 14 dias, envolvendo 30 pacientes recém-diagnosticados com diabetes tipo 2. O objetivo era comparar diretamente os efeitos da suplementação de creatina e do tratamento com metformina, um dos principais fármacos utilizados no manejo dessa condição. Os participantes receberam creatina (2x3 g/dia) e metformina (2x500 mg/dia) em sequência, com um período de *washout* entre os tratamentos. Foram avaliados parâmetros como glicemia de jejum e pós-prandial, insulina, peptídeo C, creatina, lactato e níveis de HbA1c. Os resultados demonstraram que tanto a creatina quanto a metformina foram capazes de reduzir significativamente os níveis de glicose sanguínea em comparação aos valores basais, não havendo diferenças estatísticas entre os dois tratamentos. Esse achado é particularmente relevante, pois indica que a suplementação de creatina pode ser tão eficaz quanto a metformina, um medicamento amplamente utilizado e considerado padrão-ouro no manejo do diabetes tipo 2. Esses resultados ampliam significativamente os conhecimentos obtidos em estudos anteriores, ao demonstrar que a suplementação de creatina pode ser uma alternativa terapêutica tão eficaz quanto a metformina no manejo do diabetes tipo 2 (Rocic et al., 2009; Poortmans; Francaux, 2000).

Saúde Cardiovascular

Além dos benefícios ergogênicos e do potencial papel terapêutico em diversas patologias, a creatina desempenha propriedades não relacionadas à energia, como exercer eficiência antioxidante e anti-inflamatória. Na presente revisão, foram avaliados estudos clínicos que investigaram o efeito direto da creatina na saúde e função vascular. Além disso, houve discussão do mecanismo pelo qual a creatina pode beneficiar a saúde e a função vascular, tais como o impacto da suplementação de creatina na inflamação (Nomura et al., 2003; Candow et al., 2019) e no estresse oxidativo (Lawler et al., 2002; Sestili et al., 2011).

Um dos motivos pelo qual a creatina pode levar à redução da produção de EROs (espécies reativas de oxigênio), que levam ao estresse oxidativo, está na interação entre MtCKs (creatina quinase mitocondriais) e Cyt.CKs (creatina quinase citosólica),

a qual garante a manutenção das relações ATP:ADP dentro da matriz mitocondrial, estimulando assim a função saudável da cadeia respiratória e reduzindo o vazamento de elétrons (Meyer et al., 2006). Deteriorações na integridade vascular, como espessamento arterial, enrijecimento, disfunção endotelial e inflamação estão associadas à maioria das doenças cardiovasculares e estão todas relacionadas ou aumentadas pelo acúmulo de EROs (Liguori et al., 2018). Considerando as propriedades antioxidantes propostas pelos mecanismos envolvidos na creatina e as diversas aplicações clínicas, a escassa quantidade de pesquisas sobre o efeito da suplementação de creatina na função vascular destaca uma grande lacuna na literatura. A manutenção de uma vasculatura saudável é fundamental para a longevidade, razão pela qual o desenvolvimento de patologias vasculares continua a ser a principal causa de mortalidade no Brasil. A este respeito, a manutenção da função endotelial normal tem uma influência significativa na saúde vascular geral. As células endoteliais (CEs) revestem a camada interna dos vasos e contribuem para o equilíbrio e controle do sistema vascular. Como muitos alvos biológicos, as células endoteliais podem ser danificadas por diferentes fatores, como EROs (Incalza et al., 2018) e inflamação crônica (Castellon; Bogdanova, 2016), ambos os quais podem estar relacionados com a hiperglicemia (Popov, 2010), dislipidemias (Kim et al., 2012) e obesidade (Lobato et al., 2012). Esse dano pode resultar em alterações fisiológicas, levando consequentemente à disfunção endotelial e fazendo com que as células endoteliais expressem mais fatores pró-coagulação, promovendo um estado pró-trombótico e pró-inflamatório (Rajendran et al., 2013).

Em estudo clínico, 16 homens jovens e saudáveis foram randomizados para avaliação da creatina na melhora das respostas hemodinâmicas e vasculares a uma curta sessão de movimento isocinético. Os indivíduos foram divididos em grupo placebo (PI, n = 8) ou creatina (CR, n = 8) (2 × 5 g/dia) durante 3 semanas. A pressão arterial sistólica braquial (PAS), frequência cardíaca (FC), velocidade da onda de pulso braquial-tornozelo (baPWV) e velocidade da onda de pulso da perna (PWV) foram medidas, em repouso, antes e depois da intervenção, além de 5 e 15 min após o teste. Os resultados demonstraram que a creatina atenuou o aumento da PAS observado 5 minutos após o teste e da FC, 5 e 15 minutos após o teste. A ingestão de creatina também levou a aumentos suprimidos no baPWV e a um retorno mais rápido à hemodinâmica de repouso. Conclui-se que, a suplementação de creatina pode ter melhorado as respostas hemodinâmicas e vasculares ao movimento isocinético, estimulando o aumento na frequência cardíaca e na pressão arterial mediadas pela atividade nervosa simpática (Cui et al., 2008). Considerando que a velocidade da onda de pulso da perna é um indicador de rigidez arterial (Jadhav et al., 2005) e que o tempo de recuperação da frequência cardíaca é um poderoso indicador de mortalidade (Cole et al., 1999), esses dados sugerem um benefício potencial da suplementação de creatina para a função e saúde vascular.

Doenças inflamatórias

A doença inflamatória intestinal (DII), incluindo a colite ulcerativa (UC) e a doença de Crohn, são doenças inflamatórias crônicas e recorrentes do trato gastrointestinal que podem se desenvolver em indivíduos geneticamente suscetíveis em resposta a gatilhos antigênicos desconhecidos. Embora a etiologia da DII permaneça em dúvida, existe a correlação com múltiplos fatores envolvidos no início e na progressão, como predisposição genética, ambiente, mau funcionamento do sistema imunológico e alterações na microbiota intestinal. (Jin et al., 2019). Como, na maioria dos casos, a DII não pode ser curada completamente, existem diversas terapias adjuvantes que podem aliviar os sintomas e, assim, melhorar os parâmetros de qualidade de vida dos pacientes afetados (Wang et al., 2020).

Em estudo, a creatina demonstrou ser um bom candidato para um tratamento adjuvante da DII, uma vez que apresentou melhora do estado energético das células, aumento da resiliência das células contra vários agentes estressores, modulação do sistema imunológico e propriedades anti-inflamatórias (Wallimann et al., 2011). Na medicina do movimento, em atletas de alto rendimento, existem evidências científicas de que a suplementação de creatina reduz os níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias e prostaglandina E2 (PGE2) (Bassit et al., 2009). Dados recentes forneceram evidências de que a creatina também pode ter a capacidade de diminuir a sensibilidade à dor associada à inflamação, antagonizando o canal iônico de sódio sensível ao ácido (ASIC3 – *Acid-Sensing Ion Channel 3*). O efeito é baseado na semelhança estrutural da creatina com outros ligantes do composto de guanidino do receptor de dor ASIC3, como GMQ e amilorida, que modulam esse canal de detecção de íons (Izurieta-Muñoz et al., 2018). Assim, a suplementação de creatina pode melhorar a dor abdominal associada à inflamação intestinal, um fator importante na qualidade de vida dos pacientes com DII, tanto na inflamação ativa quanto na síndrome do intestino irritável sem inflamação (Gajula; Quigley, 2019). A semelhança estrutural

da creatina com outros ligantes do receptor de dor ASIC3, como GMQ e amilorida, sugere seu potencial para modular esse canal de detecção de íons (Izurieta-Muñoz et al., 2018). A suplementação de creatina pode beneficiar pacientes com DII, aliviando a dor abdominal associada à inflamação intestinal, uma questão crucial na qualidade de vida desses pacientes, tanto durante a inflamação ativa quanto na síndrome do intestino irritável sem inflamação (Gajula; Quigley, 2019).

Farmacotécnica

Estabilidade (produto final): Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

pH Estabilidade (produto final): Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

Solubilidade: Praticamente insolúvel em água. Apresenta elevada dispersibilidade em água.

Excipiente / Veículo Sugerido / Tipo de Cápsula: Não aplicável.

Orientações Farmacotécnicas: Não aplicável.

Compatibilidades (para veículos): Não aplicável.

Capacidade de Incorporação de Ingredientes Farmacêuticos (para veículos): Não aplicável.

Incompatibilidades: Não aplicável.

Conservação / Armazenamento do insumo farmacêutico definido pelo fabricante: Armazenar em local seco e fresco, protegido da luz, calor e oxidação. A temperatura de armazenamento recomendada é a ambiente.

Conservação / Armazenamento do produto final definido pelo farmacêutico RT da farmácia: De acordo o critério de conservação do insumo definido pelo fabricante, sugerimos conservar o produto final **em recipiente fechado, em local seco e fresco, protegido de luz, calor e oxidação**, porém cabe também avaliação farmacêutica conforme a formulação, sistema conservante e condições do produto.

Referências

1. Material do fornecedor, 2024.
2. Andrews, R., Greenhaff, P., Curtis, S., Perry, A., & Cowley, A. J. (1998). European Heart Journal, 19(4), 617-622.
3. Bassit, R. A., et al. (2009). European Journal of Applied Physiology, 108(5), 945-955.
4. Bonilla, D. A., et al. (2021). Nutrients, 13(4), 1238.
5. Bredahl, E. C., et al. (2021). Nutrients, 13(3), 751.
6. Burke, D. G., et al. (2000). International Journal of Sport Nutrition & Exercise Metabolism, 10(3).
7. Candow, D. G., et al. (2019). Journal of Clinical Medicine, 8(4), 488.
8. Castellon, X., & Bogdanova, V. (2016). Aging and Disease, 7(1), 81-89.
9. Cole, C. R., et al. (1999). New England Journal of Medicine, 341(18), 1351-1357.

10. Confidencial. Double-blind, clinically controlled study with two parallel groups on the bioavailability and retention of a Creatine Complex compared to creatine monohydrate in young adults: an acute and subacute pharmacokinetic study. In progress, 2024a.
11. Confidencial. Effects of a Creatine Complex on intracellular ATP production in skeletal cells: An *in vitro* study. In progress, 2024b.
12. Cook, C. J., Crewther, B. T., Kilduff, L. P., Drawer, S., & Gaviglio, C. M. (2011). Journal of the International Society of Sports Nutrition, 8, 1-8.
13. Cui, J., et al. (2008). American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 294(2), R458-R466.
14. Di Biase, S., et al. (2019). The Journal of Experimental Medicine.
15. Dolan, E., Gualano, B., & Rawson, E. S. (2019). European Journal of Sport Science, 19(1), 1-14.
16. Eijnde, B. O. 'T, et al. (2001). Diabetes, 50(1), 18-23.
17. Forbes, S. C., et al. (2022). Nutrients, 14(5), 921.
18. Jadhav, U. M., & Kadam, N. N. (2005). Indian Heart Journal, 57(3), 226-232.
19. Jin, L., et al. (2019). Inflammatory Bowel Diseases, 25(12), 1906-1918.
20. Gajula, P., & Quigley, E. M. (2019). Minerva Gastroenterologica e Dietologica, 65(2).
21. Gimblet, C. J., et al. (2021). Advances in Orthopedics and Sports Medicine, 10.
22. Gordji-Nejad, A., et al. (2024). Scientific Reports, 14(1), 4937.
23. Gordon, A., et al. (1995). Cardiovascular Research, 30(3), 413-418.
24. Gualano, B., et al. (2009). Amino Acids, 38(1), 31-44.
25. Gualano, B., Novaes, R. B., Artioli, G. G., Freire, T. O., Coelho, D. F., Scagliusi, F. B., ... & Lancha, A. H. (2008). Amino Acids, 34, 245-250.
26. Gualano, B., et al. (2011). Medicine & Science in Sports & Exercise, 43(5), 770-778.
27. Hultman, E., et al. (1996). Journal of Applied Physiology, 81(1), 232-237.
28. Incalza, M. A., et al. (2018). Vascular Pharmacology, 100, 1-19.
29. Izurieta-Munoz, H., Gonzales, E. B., & Sumien, N. (2018). Pharmacological Reports: PR, 70(2), 316-321.
30. Kalamitsou, S., et al. (2019). Integrative Molecular Medicine, 6.
31. Kim, J., et al. (2012). Heart Failure Clinics, 8(4), 589-607.
32. Kuethe, F., et al. (2006). Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences, 61(3), 218-222.
33. Meyer, L. E., et al. (2006). Journal of Biological Chemistry, 281(49), 37361-37371.
34. Lawler, J. M., et al. (2002). Biochemical and Biophysical Research Communications, 290(1), 47-52.
35. Liguori, I., et al. (2018). Clinical Interventions in Aging, 13, 757-772.
36. Lobato, N. S., et al. (2012). Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 45(5), 392-400.
37. McMorris, T., et al. (2007). Aging Neuropsychology and Cognition, 14(5), 517-528.
38. Nomura, A., et al. (2003). British Journal of Pharmacology, 139(4), 715-720.
39. Persky, A. M., Brazeau, G. A., & Hochhaus, G. (2003). Clinical Pharmacokinetics, 42, 557-574.
40. Poortmans, J. R., & Francaux, M. (2000). Sports Medicine, 30(3), 155-170.
41. Popov, D. (2010). International Journal of Diabetes Mellitus, 2(3), 189-195.
42. Rae, C., et al. (2003). Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences, 270(1529), 2147-2150.
43. Rajendran, P., et al. (2013). International Journal of Biological Sciences, 9(10), 1057-1069.
44. Rocic, B., et al. (2009). Clinical and Investigative Medicine, 32(6), E322-E326.
45. Roschel, H., Gualano, B., Ostojic, S. M., & Rawson, E. S. (2021). Nutrients, 13(2), 586.
46. Sakellaris, G., et al. (2006). Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 61(2), 322-329.

47. Sakellaris, G., et al. (2008). Acta Paediatrica, 97(1), 31-34.
48. Sestili, P., et al. (2011). Amino Acids, 40(5), 1385-1396.
49. Snow, R. J., & Murphy, R. M. (2001). Molecular and Cellular Biochemistry, 224(1-2), 169-181.
50. Stöckler, S., Hanefeld, F., & Frahm, J. (1996). Lancet, 348(9030), 789-790.
51. Wallimann, T., Tokarska-Schlattner, M., & Schlattner, U. (2011). Amino Acids, 40(5), 1271-1296.
52. Wang, Q., et al. (2020). Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2020, 1-8.
53. Watanabe, A., Kato, N., & Kato, T. (2002). Neuroscience Research, 42(4), 279-285.
54. Zhang, Y., et al. (2009). PloS One, 4(4), e5000.