

Suplementação nutricional de creatina e saúde gastrointestinal: um estudo de revisão

Creatine nutritional supplementation and gastrointestinal health: a review study

DOI:10.34119/bjhrv6n3-218

Recebimento dos originais: 26/04/2023

Aceitação para publicação: 29/05/2023

Nathalie Pereira Brito

Graduanda em Nutrição

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: R. Cônego Machado, 918, Farol, Maceió - AL, CEP: 57051-160

E-mail: nathaliebrito.nutri@outlook.com

Marcia Samia Pinheiro Fidelix

Mestre em Nutrição Humana Aplicada pela Universidade de São Paulo (USP)

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: R. Cônego Machado, 918, Farol, Maceió - AL, CEP: 57051-160

E-mail: mfidelix@hotmail.com

RESUMO

Nos últimos anos, os pesquisadores têm investigado o potencial papel terapêutico da suplementação de creatina como adjuvante no tratamento ou na prevenção de doenças. Tem sido sugerido que a suplementação de creatina pode ser valiosa em doenças inflamatórias intestinais devido à sua capacidade postulada de modular a resposta imune e reduzir a dor induzida por inflamação. O trabalho foi realizado objetivando a análise da suplementação com creatina aprovada na literatura científica e que pode ser utilizada visando melhoria na inflamação e doenças inflamatórias intestinais. Uma pesquisa nos sites Tripdatabase, Google Schol, LILACS, Pubmed e Scielo foi conduzida para identificar artigos relevantes sobre a o uso terapêutico da suplementação nutricional da creatina, avaliando os possíveis benefícios por indivíduos, em doenças gastrointestinais. A suplementação com monohidrato de creatina demonstrou ser segura e muito eficiente para saúde gastrointestinal, tendo em vista a creatina pode diminuir os marcadores de inflamação e reduzir à sensibilidade à dor, associada à inflamação, modulando a formação de barreira epitelial do intestino.

Palavras-chave: creatina, suplementação nutricional, doenças inflamatórias intestinais, microbiota intestinal, recomendações nutricionais.

ABSTRACT

In recent years, researchers have investigated the potential therapeutic role of creatine supplementation as an adjunct in the treatment or prevention of disease. It has been suggested that creatine supplementation may be of value in inflammatory bowel disease due to its postulated ability to modulate the immune response and reduce inflammation-induced pain. The work was carried out aiming at the analysis of creatine supplementation approved in the scientific literature and that can be used to improve inflammation and inflammatory bowel diseases. A search on the Tripdatabase, Google Schol, LILACS, Pubmed and Scielo sites was conducted to identify relevant articles on the therapeutic use of creatine nutritional

supplementation, evaluating the possible benefits for individuals in gastrointestinal diseases. Supplementation with creatine monohydrate has been shown to be safe and very efficient for gastrointestinal health, considering that creatine can decrease inflammation markers and reduce sensitivity to pain, associated with inflammation, by modulating the formation of the intestinal epithelial barrier.

Keywords: creatine, nutritional supplementation, inflammatory bowel diseases, gut microbiota, nutritional recommendations.

1 INTRODUÇÃO

A creatina pode servir como um potencial tratamento clínico e terapêutico complementar às intervenções médicas convencionais. A esse respeito, nos últimos anos, os pesquisadores têm investigado o potencial papel terapêutico da suplementação de creatina em condições relacionadas à saúde. (KREIDER & STOUT, 2021).

Segundo Câmara e Dias (2009), estudos têm avaliado o potencial da creatina como adjuvante no tratamento ou na prevenção de doenças. Estudos que evidenciam a suplementação de creatina como adjuvante terapêutico, além de ser segura (sem evidências de efeitos colaterais), proporcionou melhorias do metabolismo e da qualidade muscular.

Durante o estresse inflamatório, a creatina serve como um fator protetor para prevenir a morte celular e manter as respostas proliferativas. A via da creatina reflete um mecanismo protetor crítico pelo qual as células são capazes de sobreviver a deficiências metabólicas agudas e crônicas. Durante a inflamação, o epitélio intestinal apresenta aumento do estresse hipóxico, o que requer alterações metabólicas para manter a função de barreira desse tecido. (TURERA, Et al, 2017)

Na maioria dos casos, a DII não pode ser curada completamente, as terapias adjuvantes para DII podem aliviar os sintomas e, assim, melhorar os parâmetros de qualidade de vida dos pacientes afetados. A suplementação oral com monohidrato de creatina (Cr) quimicamente puro, um suplemento nutricional natural com influências pleiotrópicas benéficas, pode preencher essa lacuna no tratamento adjuvante da DII, por melhorar o estado de energia das células, aumentar a resiliência das células contra vários estressores celulares, modular o sistema imunológico, exibir influências anti-inflamatórias e para amortecer a dor causada por lesão tecidual (WALLIMAN, Et al, 2021.)

HALL, Et al (2020) salientam que terapias médicas atuais na DII têm se concentrado principalmente na regulação imunológica, contudo, nenhuma terapia atual visa a função de barreira, o que, segundo os autores teria o benefício de evitar a desregulação imunológica

sistêmica, que pode aumentar o risco de infecção e malignidade. Reiteram ainda que a regulação da creatina e transportador de creatina (CRT) são alvos terapêuticos atraentes.

2 OBJETIVOS

O trabalho foi realizado objetivando a análise da suplementação com creatina e que pode ser utilizada visando melhoria na inflamação e doenças inflamatórias intestinais, esclarecendo os benefícios para pacientes com DII, mecanismos de ação e a segurança da suplementação.

3 METODOLOGIA

Foi conduzida uma pesquisa de revisão narrativa de literatura nos sites Tripdatabase, Google School, LILACS, Pubmed e Scielo com ênfase em artigos relevantes sobre a o uso terapêutico da suplementação nutricional da creatina, avaliando os possíveis benefícios aos indivíduos com doenças gastrintestinais.

A partir dos documentos encontrados, foi realizada uma busca minuciosa de possíveis benefícios na suplementação com creatina, recomendações nutricionais e forma terapêutica utilizada na saúde intestinal e nas doenças inflamatórias intestinais.

Vale salientar que existem muitas evidencias acerca da suplementação em diversas doenças, entretanto nesta pesquisa foram mantidos apenas os que se referem às evidências para a saúde intestinal.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Foram selecionados 13 artigos que remetem a suplementação da creatina nos tratamentos de inflamações ou doenças inflamatórias intestinais, nos últimos 15 anos (entre 2008 e 2023).

A suplementação com monohidrato de creatina demonstrou ser segura e muito eficiente para saúde gastrintestinal, tendo em vista a creatina pode diminuir os marcadores de inflamação e reduzir à sensibilidade à dor, associada à inflamação, modulando a formação de barreira epitelial do intestino.

A pesquisa mostrou claramente vários benefícios terapêuticos e/ou potenciais à saúde e em populações clínicas com Doença de Crohn (DC), Retocolite Ulcerativa (UC), distúrbios gastrintestinais, dor abdominal, inflamação intestinal, que podem se beneficiar aumentando os níveis de creatina no organismo.

4.1 CREATINA

A creatina (N-aminoiminometil-N-metil glicina) é um composto de ocorrência natural sintetizada endogenamente a partir de arginina e glicina e fornece cerca de metade da necessidade diária de creatina, entretanto, a quantidade restante de creatina necessária para manter os níveis normais de creatina nos tecidos, é obtida na dieta principalmente de carne vermelha e peixe ou suplementos dietéticos (GAA). (KREIDER & STOUT, 2021)

O consumo de alimentos de origem animal como carnes pode oferecer 1 grama a partir do seu consumo, entretanto, para alcançar quantidades elevadas seria necessário a alta ingestão das fontes alimentares. (SILVA; ALMEIDA; FACCIN, 2022)

A suplementação de creatina deve ser utilizada nas dosagens de segurança de acordo com os relatórios dos principais estudos publicados que é de 20g por dia divididos em 4 doses de 5g durante os primeiros 5 dias que é a fase de saturação, seguido pela fase de manutenção em uma dosagem de 5g por dia. (SOUSA, 2008)

Segundo Câmara e Dias (2009), estudos têm avaliado o potencial da creatina como adjuvante no tratamento ou na prevenção de doenças. Estudos que evidenciam a suplementação de creatina como adjuvante terapêutico, além de ser segura (sem evidências de efeitos colaterais), proporcionou melhorias do metabolismo e da qualidade muscular.

O papel da creatina no metabolismo energético e o impacto que a creatina tem na manutenção da disponibilidade de energia em doenças que dependem do sistema CK/PCr fornece a base metabólica de como a creatina pode afetar a saúde, a doença e fornecer benefícios terapêuticos. (KREIDER & STOUT, 2021)

A suplementação de creatina quando feita segundo as recomendações citadas parece não trazer efeitos colaterais. Importantes entidades como a *US Food and Drug Administration* (FDA), a *Association of Professional Team Physicians*, a *International Society of Sports Nutrition* e o *American College of Sports Medicine* (ACSM) atestam a segurança da suplementação de creatina. (CAMARA; DIAS; 2009).

4.2 MICROBIOTA INTESTINAL E DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

A microbiota intestinal humana consiste em trilhões de micro-organismos que formam um ecossistema complexo. Embora alguns pesquisadores tenham sugerido que o número de micro-organismos no intestino humano é dez vezes o número total de células somáticas humanas, uma estimativa recente calculou que os números são da mesma ordem, com o número total de bactérias no corpo humano sendo em torno de $3,8 \times 10^{13}$. Uma microbiota intestinal

aberrante foi descrita em vários distúrbios, incluindo a SII, com fatores exógenos, como antibióticos, também causando distúrbios na microbiota intestinal. (MOHAJERI Et Al. 2018)

A microbiota comensal é universalmente distribuída por todo o trato gastrointestinal, com um aumento progressivo característico tanto na diversidade quanto na densidade do segmento superior para o inferior. Estudos do microbioma humano identificaram mais de três milhões de genes únicos dentro do intestino, superando amplamente o genoma humano e contendo mais de mil espécies bacterianas. A composição microbiana do intestino, por sua vez, também molda o desenvolvimento do sistema imunológico inato e adaptativo, pois os constituintes dietéticos demonstraram afetar a resposta imune e o estado inflamatório, em grande parte mediados pela modulação da microbiota. Por esta razão, alterações em sua composição, ou disbiose, podem ser a base para o aumento mundial da incidência de doença inflamatória intestinal (DII). Já os compostos ambientais, incluindo nutrientes, podem induzir alterações na interface do epigenoma, resultando em modificações fenotípicas duradouras ou mesmo na estrutura e função dos tecidos. Desvendar a complexa base molecular das interações epigenéticas, genéticas e ambientais subjacentes à patogênese da DII terá implicações para o desenvolvimento de novas terapias. (RAPOZO; BERNARDAZZI; SOUZA 2016)

A disbiose da microbiota intestinal não se limita à DII e associa com síndrome do intestino irritável (SII), alergias, asma, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares. Comumente, essas doenças gastrointestinais apresentam uma fisiopatologia multifacetada envolvendo disbiose da composição e metabolismo da microbiota e perda da barreira epitelial intestinal, com isso aumento da permeabilidade epitelial permitindo estimulação imunológica inadequada por antígenos luminais. (LEE, Et al, 2021)

A microbiota intestinal expressa enzimas específicas que podem mediar a quebra de Cr e creatinina (Crn). Nas células epiteliais intestinais hipóxicas, a creatina quinase (CK) citosólica localiza-se nas junções aderentes apicais em complexo com a rede do citoesqueleto da actomiosina, fornecendo um canal para a geração rápida de ATP durante os processos dependentes de energia da montagem da junção epitelial e restituição da barreira. Assim sendo, inflamação e disfunção progressiva das mitocôndrias, isquemia crônica, assim como deterioração das funções de barreira da mucosa, são aspectos relevantes da DII que são acompanhados por um estado de inflamação crônica. (WALLIMAN, Et al, 2021)

PETAGNA Et al. (2020) afirmam também que a microbiota intestinal desempenha um papel reconhecido na concepção da resposta inflamatória na DII e especialmente na DC (Doença de Chron). O tratamento médico deve ser adaptado com base em vários fatores, como gravidade da doença, subtipo, comportamento e localização. Além disso, é importante

considerar outros fatores como idade ao diagnóstico, extensão das lesões e manifestações extraintestinais. Contudo, nenhuma dos medicamentos usados no tratamento da DC demonstrou ser curativa ou totalmente segura.

Curiosamente, anormalidades da microbiota intestinal estão presentes em condições intestinais comuns, incluindo síndrome do intestino irritável, diarreia idiopática crônica e DII. (RAPOZO; BERNARDAZZI; SOUZA; 2016).

4.3 CREATINA E EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS

Dados muito recentes forneceram evidências de que a creatina também pode ter o potencial de diminuir a sensibilidade à dor associada à inflamação, antagonizando o canal iônico sensível ao ácido (ASIC3). Este efeito é provavelmente baseado na semelhança estrutural da creatina, ela própria um composto guanidino, com outros ligantes compostos guanidino do receptor de dor ASIC3, como *2-guanidine-4-methylquinazoline* (GMQ) e amilorida, que modulam este canal de detecção de íons. (WALLIMAN, Et al, 2021. p.5)

Assim, parece óbvio que o sistema creatina quinase/fosfocreatina (CK/PCr) tem um profundo impacto tanto na resposta imune inata quanto na adaptativa, exibindo efeitos imunomoduladores significativos e, portanto, pode-se inferir que pacientes com DII, que frequentemente sofrem de infecções, podem se beneficiar da suplementação de creatina como um ativador geral das respostas imunes. (WALLIMAN, Et al, 2021. p.5)

Durante o estresse inflamatório, a creatina serve como um fator protetor para prevenir a morte celular e manter as respostas proliferativas. A via da creatina reflete um mecanismo protetor crítico pelo qual as células são capazes de sobreviver a deficiências metabólicas agudas e crônicas. Durante a inflamação, o epitélio intestinal apresenta aumento do estresse hipóxico, o que requer alterações metabólicas para manter a função de barreira desse tecido. (TURERA, Et al, 2017)

Evidências atuais sugerem que a creatina pode diminuir os marcadores de inflamação e pode levar a implicações no tratamento de uma variedade de patologias associadas à resposta inflamatória (ou seja, a creatina pode ser uma estratégia de tratamento viável com patologias inflamatórias). Mais pesquisas serão necessárias para elucidar os potenciais efeitos anti-inflamatórios desse suplemento nutricional baseadas em mecanismos e estudos de longo prazo são necessárias. (CORDINGLEY; CORNISH; CANDOW; 2022)

4.4 SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA EM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

A creatina pode servir como um potencial tratamento clínico e terapêutico complementar às intervenções médicas convencionais. A esse respeito, nos últimos anos, os pesquisadores têm investigado o potencial papel terapêutico da suplementação de creatina em condições relacionadas à saúde. (KREIDER & STOUT, 2021)

Doenças gastrointestinais apresentam uma fisiopatologia multifacetada envolvendo disbiose da composição e metabolismo da microbiota, além de perda da barreira epitelial intestinal, o que leva ao aumento da permeabilidade epitelial e consequentemente estimulação imunológica inadequada por antígenos luminais. No estado de doença crônica da colite ulcerativa, esses fatores se perpetuam em uma relação complicada entre a perda induzida pela disbiose de metabólitos derivados da microbiota, barreira epitelial disfuncional e inflamação sem resolução. Essa relação sugere a busca por recursos terapêuticos que abordem ambos processos do hospedeiro e a microbiota. Como a barreira epitelial é responsável por criar um habitat que promove uma microbiota saudável, isolando essa microbiota do sistema imunológico do hospedeiro e coordenando a comunicação cruzada entre os dois, pode-se ter tal resposta pleiotrópica para a restauração da barreira epitelial. (LEEA, et al; 2021)

Pacientes com doenças inflamatórias intestinais apresentam disfunção da barreira intestinal que provavelmente está relacionada a distúrbios energéticos celulares e disbiose. Uma investigação da biópsia da mucosa de 30 pacientes com doença de Crohn e 27 pacientes com colite ulcerativa mostraram níveis de expressão mais baixos de transportador de creatina (CrT1), o que pode contribuir para a redução da função de barreira do epitélio intestinal. Notavelmente, em células epiteliais intestinais (IECs), CrT1 localizado especificamente em torno de junções estreitas e *knockdown* ou superexpressão de CrT1 nessas células corroborou a ideia de que CrT1, além de regular a concentração intracelular de creatina em IECs, também estava modulando a formação de barreira epitelial e cicatrização de feridas. (WALLIMAN, Et al, 2021).

Mais recentemente, um estudo mostrou que as enzimas envolvidas no metabolismo da creatina, as CKs, são acopladas ao complexo juncional apical do epitélio intestinal e mantêm no intestino função de barreira e quando a via CK foi interrompida, a integridade da barreira foi comprometida. O mais interessante é que a coloração especial de seções de biópsia de cólon de pacientes humanos com DII mostrou expressão alterada de enzimas CK mitocondriais e citosólicas e uma diminuição geral nos níveis de transcrição de CK. Esses achados destacam o importante papel desempenhado pelo metabolismo da creatina na função da mucosa intestinal

e na resolução da colite. (ROY; LEE. 2016), sendo um potencial terapêutico comprovado nos ensaios clínicos. (LEE; et al, 2021).

A doença inflamatória intestinal (DII), incluindo a colite ulcerativa (UC) e a doença de Crohn, são distúrbios inflamatórios crônicos e remitentes do trato gastrointestinal que podem se desenvolver em indivíduos geneticamente suscetíveis em resposta a desencadeadores antigênicos desconhecidos. E com base nos dados experimentais disponíveis e na fundamentação científica, parece apropriado e oportuno propor um ensaio clínico completo com suplementação oral de monohidrato de creatina isoladamente ou em combinação com metformina, cujos tratamentos se bem sucedidos, podem no futuro se tornar uma intervenção terapêutica adjuvante padrão para colite ulcerosa e/ou doença de Crohn que pode ser combinada com tratamentos médicos estabelecidos para essas situações patológicas, esperançosamente para o benefício dos pacientes com DII (WALLIMAN, Et al, 2021)

Evidências preconizam que a suplementação de creatina pode ser valiosa em outros estados de doença, que atualmente carecem de dados clínicos (como doenças inflamatórias intestinais) devido à sua postulada capacidade de modulação da resposta imune e redução da dor induzida por inflamação (CORDINGLEY; CORNISH; CANDOW; 2022).

GLOVERA, Et al (2013) também validam que a suplementação com creatina dietética melhorou acentuadamente a gravidade da doença e as respostas inflamatórias em modelos de colite. Além disso, as enzimas do transporte metabólico PCr/CK demonstram expressão mucosa desregulada em um subconjunto de pacientes com colite ulcerativa e doença de Crohn. Esses achados estabelecem um papel para a CK regulada por Fator Induzido por Hipóxia (HIF) na homeostase epitelial e revelam uma ligação fundamental entre a bioenergética celular e a barreira mucosa.

Os pacientes com doença de Crohn vivenciam períodos de surtos e períodos de remissão cuja patogênese resulta da interação de fatores ambientais, sistema imunológico, genes de suscetibilidade e alterações do microbioma do hospedeiro, levando ao rompimento da mucosa intestinal, e a uma desregulação de vários componentes do sistema imunológico. Contudo, na mucosa de pacientes com DC é invariavelmente encontrada uma desregulação de vários componentes do sistema imunológico. A alteração mais pronunciada é a hiperatividade das células T com produção excessiva de citocinas, entre as quais IL-12 e IFN- γ , promovendo um fenótipo linfocítico TH1, oposto ao TH2, correlacionando-se com colite ulcerativa. (PETAGNA Et al. 2020)

Mecanicamente, a creatina é captada por meio de transportadores de membrana dependentes de cloreto de sódio (NaCl) localizados na superfície da mucosa com o objetivo de

umentar as reservas de energia e preservar a integridade do intestino durante o armazenamento isquêmico. Uma vez que o intestino utiliza reservas significativas de CrP e possui a maquinaria enzimática necessária e os mecanismos de transporte para captação e síntese; isso poderia representar uma nova estratégia para a profilaxia da lesão de isquemia-reperfusão no intestino (MUELLER, et al. 2018)

A creatina pode fornecer um tampão de energia diante de necessidades energéticas agudamente aumentadas, e facilita a transferência de fosfato de alta energia da mitocôndria para o citosol via lançadeira de fosfocreatina, que pode ser importante durante a regeneração da barreira mucosa. Uma mutação missense no sítio catalítico da glicina amidinotransferase *iiGATM* causa comprometimento da integridade epitelial e um aumento da suscetibilidade à colite induzida por dextrano sulfato de sódio (DSS). A perda de creatina *in vivo* leva ao aumento da morte celular epitelial e colite, ligando diretamente o metabolismo energético à homeostase intestinal. (TURERA, Et al, 2017)

Sobre os distúrbios gastrointestinais, a creatina não apresenta efeitos negativos sobre o trato gastrointestinal, inclusive ela pode apresentar melhoras de marcadores inflamatórios relacionados com colite e os achados visto nesse estudo demonstrou que a creatina teria uma função energética em relação aos enterócitos mostrando que a creatina pode até ter uma função relevante em relação a barreira intestinal. (SILVA; ALMEIDA; FACCIN; 2022)

Uma vez que, na maioria dos casos, a DII não pode ser curada completamente, as terapias adjuvantes para DII que podem aliviar os sintomas e, assim, melhorar os parâmetros de qualidade de vida dos pacientes afetados. A suplementação oral com monohidrato de creatina (Cr) quimicamente puro, um suplemento nutricional natural com influências pleiotrópicas benéficas, pode preencher essa lacuna no tratamento adjuvante da DII, uma vez que demonstrou melhorar o estado de energia das células, aumentar a resiliência das células contra vários estressores celulares, modular o sistema imunológico, exibir influências anti-inflamatórias e para amortecer a dor causada por lesão tecidual (WALLIMAN, Et al, 2021. p.1)

Curiosamente, 35% dos indivíduos com deficiência de creatina ligada ao cromossomo X relataram sintomas gastrointestinais, sugerindo que a perda de CRT pode resultar em um trato digestivo mais propenso a doenças. Como parte de nossa análise, examinamos a expressão de CRT em pacientes com DII ativa e inativa, uma doença amplamente aceita por envolver disfunção de barreira. O padrão de expressão de CRT em amostras de pacientes com DII mostrou uma profunda perda de CRT em todas as amostras de UC, mas uma perda seletiva de TRC em pacientes com DC inativa. A perda de CRT resulta em uma célula epitelial metabolicamente estressada e disfuncional, e esses achados podem fornecer informações

importantes sobre a fisiopatologia da DII, dada a profunda perda de expressão de CRT em pacientes com DII. (HALL, Et al, 2020)

Em um estudo de caso descrito por Roy e Lee (2016), foi observada a piora dos sintomas e da mucosa ulceração/inflamação quando a suplementação de creatina foi interrompida, seguida de melhora em ambos os parâmetros com a reinstituição da monoterapia com creatina, contudo ressaltaram que a suplementação de creatina não é regulamentada pela *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos nem aprovada para o tratamento da DII, ainda que exista potencial papel terapêutico da creatina na inflamação.

Assim, pode-se esperar da suplementação de creatina, como efeito benéfico adicional, uma melhora da dor abdominal associada à inflamação intestinal. Este é um determinante importante da qualidade de vida para pacientes com DII tanto no cenário de inflamação ativa quanto em pacientes com sinais clínicos de síndrome do intestino irritável na ausência de inflamação. (WALLIMAN, Et al, 2021)

HALL, Et al (2020) salientam que terapias médicas atuais na DII têm se concentrado principalmente na regulação imunológica, contudo, nenhuma terapia atual visa a função de barreira, o que, segundo os autores teria o benefício de evitar a desregulação imunológica sistêmica, que pode aumentar o risco de infecção e malignidade. Reiteram ainda que a regulação da creatina e CRT são alvos terapêuticos atraentes.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se, com base nas evidências disponíveis, que pesquisas adicionais sejam necessárias, para explorar mais os potenciais benefícios terapêuticos da suplementação de creatina, na estratégia como adjuvante na prevenção e tratamento de distúrbios gastrointestinais, com acompanhamento de doses terapêuticas, tempo de administração e melhora nos sintomas.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT NBR 6022**: informação e documentação: artigo em publicação periódica técnica e/ou científica: apresentação. Rio de Janeiro: ABNT, 2018.

CORDINGLEY, D. M. et al. Anti-Inflammatory and Anti-Catabolic Effects of Creatine Supplementation: A Brief Review. *Nutrients* 2022, **14**, **544**. <https://doi.org/10.3390/nu14030544> Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/3/544>

FERREIRA, D. M. et al. Editorial: Nutrition and Regulation of Gastrointestinal Homeostasis, Injuries and Disturbances. *Front. Physio.* 12:803200. doi: 10.3389/fphys.2021.803200 Disponível em: [file:///C:/Users/jamer/Downloads/fphys-12-803200%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/jamer/Downloads/fphys-12-803200%20(1).pdf)

FRANCO, F, C, Z., et al. High prevalence of non-adherence to treatment for ulcerative colitis in remission: knowing the problem to prevent harm. *Arq Gastroenterol* • 2022. v. 59 n° 1 jan/mar Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/rjswfSPMk7cwVRbH6p9bKDM/?lang=en>

GLOVER, L. E., Et al. Control of creatine metabolism by HIF is an endogenous mechanism of barrier regulation in colitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 110. N° 49 December 3, 2013 Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/pdf/10.1073/pnas.1302840110>

HALL, C.H.T, et al Creatine Transporter, Reduced in Colon Tissues From Patients With Inflammatory Bowel Diseases, Regulates Energy Balance in Intestinal Epithelial Cells, Epithelial Integrity, and Barrier Function. *Gastroenterology*. 2020 Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)30661-2/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30661-2/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F)

KREIDER, R.B.; STOUT, J.R. Creatine in Health and Disease. *Nutrients* **2021**, *13*, 447. <https://doi.org/10.3390/nu13020447>

LEEA, S. et al .Intestinal Inflammation as a Dysbiosis of Energy Procurement: New Insights into an Old TopicJ. *GUT MICROBES*. 2021, vol. 13, n° 1 Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/19490976.2021.1880241?needAccess=true&role=button>

MUELLER, K, et al. Creatine-loading preserves intestinal barrier function during organ preservation. *Cryobiology*. Vol 84 2018 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0011224018301470?via%3Dihub>

MAGDASY,, S. et al. Impaired phosphocreatine metabolism in white adipocytes promotes inflammation. *Nat Metab.* 2022 Feb;4(2):190-202. doi: 10.1038/s42255-022-00525-9. Epub 2022 Feb 14. PMID: 35165448; PMCID: PMC8885409.

MOHAJERI, M. H. et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. **European Journal of Nutrition** . *Eur J Nutr* **57** (Suppl 1), 1–14 (2018). Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-018-1703-4>

PETAGNA, L. et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence.. **Biology Direct** (2020) Disponível em: [file:///C:/Users/jamer/Downloads/s13062-020-00280-5%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/jamer/Downloads/s13062-020-00280-5%20(1).pdf)

Rapozo DCM, Bernardazzi C, de Souza HSP. Diet and microbiota in inflammatory bowel disease: The gut in disharmony. **World J Gastroenterol** 2017; 23(12): 2124-2140 [PMID: 28405140 DOI: 10.3748/wjg.v23.i12.2124]

ROY, A, LEE, D. Dietary Creatine as a Possible Novel Treatment for Crohn's Ileitis. **ACG Case Rep J. ACG Case Reports Journal**. Divisão de Doenças Digestivas e Hepáticas, Universidade de Columbia. Volume 3 / Edição 4, 2016.. Disponível em; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5171926/pdf/CG-CGCR160121.pdf>

SOUSA, M. A.Q; AZEVEDO, C. H. G. Suplementação de Creatina e Possíveis efeitos colaterais. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva, São Paulo v. 2, n. 9, p. 99-105, Maio/Junho, 2008. ISSN 1981-9927.**

WALLIMANN, T, et al Creatine Supplementation for Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Scientific Rationale for a Clinical Trial. **Nutrients**. 2021 Apr 23;13(5):1429. doi: 10.3390/nu13051429. PMID: 33922654; PMCID: PMC8145094. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33922654/>