

CREATINA E BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA: REVISÃO DAS ESTRATÉGIAS DE ADMINISTRAÇÃO COM ÊNFASE NA VIA INTRANASAL

BASALIA, E.F.¹; BECHARA, R¹; MESCHIARE, T.T. ¹; PIANTA, C. A. ¹; MARTIN, N.¹; PINTO-FOCHI, M.E.^{1,2}

¹Faculdade de Medicina, União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO, SJRP, SP, Brasil

²Centro de Pesquisa Avançada em Medicina - CEPAM, União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO, SJRP, SP, Brasil

*e-mail: esteniofb_adv@hotmail.com

Palavras-chave: Creatina; Vias administração; Barreira hematoencefálica; Biodisponibilidade cerebral;

INTRODUÇÃO

Um composto essencial envolvido no metabolismo energético celular é a creatina, principalmente em tecidos de alta demanda energética como o cérebro. Alguns distúrbios como a deficiência do transportador de creatina (CTD) e transtornos neuropsiquiátricos, como o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), têm sido associados à disfunção no metabolismo da creatina, o que justifica o crescente interesse em estratégias que aumentem sua disponibilidade cerebral (1,2). Uma das vias mais utilizadas para a administração da creatina é a oral, porém esta apresenta limitações, como baixa capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e extenso metabolismo de primeira passagem, as quais comprometem a sua eficácia em alcançar o sistema nervoso central (3). A via de administração intravenosa, embora reduza a exposição a este metabolismo, apresenta limites na obtenção de níveis adequados de creatina no tecido cerebral (3,4). Nesse contexto, a administração intranasal surge como uma alternativa promissora e não invasiva, sendo capaz de promover o transporte direto da substância do nariz ao cérebro através das vias olfatória e trigeminal, contornando a BHE e aumentando a biodisponibilidade cerebral (5,6). Essa abordagem tem ganhado destaque em distúrbios neurológicos como Alzheimer, Parkinson e depressão, que afetam milhões de pessoas em todo o mundo (5,7).

OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivo avaliar, por meio de uma revisão, a eficácia, segurança, farmacocinética e biodisponibilidade cerebral da creatina administrada por via intranasal em comparação com as vias oral e intravenosa, destacando seu potencial terapêutico em distúrbios neurológicos como a CTD e o TDAH.

METODOLOGIA

Esse trabalho trata-se de uma revisão. A revisão de literatura foi executada por meio de busca eletrônica nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e Scielo entre março e junho de 2025. Foram incluídos artigos publicados entre 2020 e 2025 que tiveram como objetivos a administração de creatina pelas vias oral, nasal e intravenosa. Os critérios de inclusão consideraram estudos com dados farmacocinéticos, eficácia terapêutica, segurança e biodisponibilidade cerebral. As palavras chaves para a realização de tal busca foram os descritores “creatina nasal”, “neuromodulação”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudos pré-clínicos vêm demonstrando que a administração via intranasal da creatina pode ser superior às vias oral e intravenosa no ponto de vista de entrega da substância ao cérebro, onde poder ser alcançado níveis de concentrações cerebrais mais elevadas, as quais podemos observar uma ação inicial mais rápida e com uma taxa menor de toxicidade aos sistemas. Esta questão está associada à capacidade da via intranasal de contornar a barreira hematoencefálica (BHE) e permitir o transporte direto da creatina ao sistema nervoso central por meio das vias neurais olfatória e trigeminal, reduzindo a exposição periférica e os efeitos adversos sistêmicos (1,5,6,8).

Chen et al. (2023)⁵ mostrou que a administração intranasal de creatina em ratos elevou significativamente os níveis cerebrais de creatina, especialmente no córtex pré-frontal e hipocampo. Esses aumentos foram acompanhados por melhorias em testes de memória espacial e reconhecimento de objetos. Além disso, foram observadas elevações nas concentrações de alguns biomarcadores, indicando ativação de vias intracelulares associadas à memória de longo prazo e plasticidade.

Disdier et al. (2024)⁴ demonstraram que a aplicação nasal de Dodecyl Creatine Ester restaurou parcialmente a função cognitiva e aumentou a densidade sináptica, evidenciada por marcadores, em estudos de primatas com CTD. Isso sugere que a administração intranasal não apenas eleva os níveis de creatina, mas também desencadeia efeitos tróficos benéficos em circuitos neurais vulneráveis. Popovich e Hollen (2024)¹ estimaram que a dosagem intranasal necessária para atingir níveis terapêuticos cerebrais é de aproximadamente 80 mg/dia, valor consideravelmente inferior às doses orais (3–5 g/dia). Isso implica um perfil de segurança potencialmente superior, com menor risco de efeitos adversos gastrointestinais e melhor adesão terapêutica, especialmente em crianças com TDAH ou indivíduos com comprometimento cognitivo.

Estes estudos mostram que além dos efeitos bioquímicos, podemos observar uma melhora comportamental, como aumento da atenção sustentada, menor impulsividade e desempenho em tarefas executivas, nas populações animais estudados. Tais achados são coerentes com os déficits observados em TDAH, especialmente na função do córtex pré-frontal, e sugerem que a creatina intranasal pode atuar em mecanismos fisiopatológicos compartilhados.

Assim através destes estudos podemos observar que a via intranasal de administração de creatina é capaz de contornar as limitações da suplementação oral, atingindo o cérebro de forma eficiente, promovendo efeitos moleculares cognitivos e melhorias comportamentais mensuráveis. Esses efeitos são particularmente promissores para condições como CTD e TDAH, nas quais as terapias disponíveis ainda são limitadas.

CONCLUSÃO

A análise comparativa entre as vias de administração da creatina demonstra que a via intranasal pode destacar-se como uma estratégia para aumentar a biodisponibilidade cerebral, superando limitações associadas às vias oral e intravenosa, sendo assim o transporte direto do nariz ao cérebro, através das vias olfatória e trigeminal, permitindo atingir concentrações cerebrais mais elevadas com menor exposição sistêmica e início de ação mais rápido. Dessa forma, a via intranasal representa uma alternativa terapêutica viável e menos invasiva para o direcionamento cerebral da creatina.

REFERÊNCIAS

1. Popovich, G. E., & Hollen, C. (2024). Estimating the dosage and feasibility of intranasal administration of creatine. *Proceedings of the West Virginia Academy of Science*, 96(1). <https://doi.org/10.55632/pwvas.v96i1.1051>
2. Xu C, Bi S, Zhang W, Luo L. The effects of creatine supplementation on cognitive function in adults: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr*. 2024 Jul 12;11:1424972. doi: 10.3389/fnut.2024.1424972. Erratum in: *Front Nutr*. 2025 Feb 17;12:1570800. doi: 10.3389/fnut.2025.1570800. PMID: 39070254; PMCID: PMC11275561.
3. Kreider, R.B.; Jäger, R.; Purpura, M. Bioavailability, Efficacy, Safety, and Regulatory Status of Creatine and Related Compounds: A Critical Review. *Nutrients* **2022**, *14*, 1035. <https://doi.org/10.3390/nu14051035>
4. Disdier C, Lhotellier C, Guyot AC, Costa N, Théodoro F, Pruvost A, Skelton MR, Joudinaud T, Mabondzo A, Bénech H. Dodecyl creatine ester, a promising treatment to deliver creatine to neurons, achieves pharmacology efficacy in creatine transporter deficiency. *Eur J Med Chem*. 2025 Feb 15;284:117195. doi: 10.1016/j.ejmech.2024.117195. Epub 2024 Dec 20. PMID: 39733481.
5. Chen et al. (2023). Intranasal creatine delivery enhances cognition in rats. bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2022.11.03.514982>
6. Wu X, Zang R, Qiu Y, Zhang Y, Peng J, Cheng Z, Wei S, Liu M, Diao Y. Intranasal Drug Delivery Technology in the Treatment of Central Nervous System Diseases: Challenges, Advances, and Future Research Directions. *Pharmaceutics*. 2025 Jun 13;17(6):775. doi: 10.3390/pharmaceutics17060775. PMID: 40574087; PMCID: PMC12197310.
7. Adhihetty PJ, Beal MF. Creatine and its potential therapeutic value for targeting cellular energy impairment in neurodegenerative diseases. *Neuromolecular Med*. 2008;10(4):275-90. doi: 10.1007/s12017-008-8053-y. Epub 2008 Nov 13. PMID: 19005780; PMCID: PMC2886719.
8. Jeong, S., Jang, J. H., & Lee, Y. B. (2022). Drug delivery to the brain via the nasal route of administration: Exploration of key targets and major consideration factors. *Journal of pharmaceutical investigation*, 53 (1), 119-152. <https://doi.org/10.1007/s40005-022-00589-5>
9. Jin, Z.; Han, Y.; Zhang, D.; Li, Z.; Jing, Y.; Hu, B.; Sun, S. Application of Intranasal Administration in the Delivery of Antidepressant Active Ingredients. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 2070. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102070>
10. Chen H, Chen CC, Acosta C, Wu S-Y, Sun T, Konofagou EE (2014) A New Brain Drug Delivery Strategy: Focused Ultrasound-Enhanced Intranasal Drug Delivery. *PLoS ONE* 9(10): e108880. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108880>