DEFEITO DO METABOLISMO DA CREATINA E SUA CORRELAÇÃO COM A MANIFESTAÇÃO DE DÉFICIT COGNITIVO – AUTISMO

DEFECT IN CREATINE METABOLISM AND ITS CORRELATION WITH THE MANIFESTATION OF COGNITIVE DEFICITS – AUTISM

SAMARA LUÍZA **SILVA**[1*], ALINE **MARIANO DA SILVA**[1], MAIELE CARVALHO DE **MENDONÇA**[1], MICAELE CAMPOS **COELHO**[1], NATÁLIA ALVES SOUZA **ALMEIDA**[1], KAROLAYNE CRISTINA DE SOUZA **RODRIGUES**[1], FERNANDO FERREIRA **RIBEIRO**[1], LEONARDO DE ARAÚJO **LOPES**[2]

1. Biomédica(o), Graduada(o) pela Faculdade Única de Ipatinga – M.G; **2**. Farmacêutico. Graduado pela Universidade Federal de Alagoas – UFAL. Mestre em Imunobiologia de protozoários pela Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP. Docente do curso de Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga – M.G.

* Rua Salermo, 299, Bethânia, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35160-214. samaraluizas@hotmail.com

Recebido em 10/06/2016. **Aceito** para publicação em 11/07/2016

RESUMO

A creatina é um composto de aminoácidos encontrado em alimentos de origem animal, exclusiva das células do cérebro, miocárdio e músculos esqueléticos e sua função primordial é a produção de energia. Deficiências relacionadas a produção e ao metabolismo da creatina estão sendo associadas a doenças como o autismo, hiperatividade e retardo mental. Problemas no funcionamento da enzima responsável pela produção da creatina – arginina: glicina amidinotransferase (AGAT) e guanidino acetato metiltransferase (GAMT), leva a um acúmulo de um intermediário da creatina, o guanidino acetato (GAA), que prejudica o funcionamento da creatina-quinase cerebral e na diminuição dos níveis séricos de creatina. O diagnóstico precoce destes defeitos relacionados a creatina é de grande importância, uma vez que o tratamento adequado evita progressões nos quadros clínicos, dentre estes, desordens no desenvolvimento psicomotor e no desenvolvimento neurológico do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Deficiência de creatina, déficit cognitivo, autismo.

ABSTRACT

Creatine is an amino acid compound found in animal foods, exclusive of the cells of the brain, myocardium and skeletal muscles and their primary function is to produce energy. Deficiencies related to production and creatine metabolism are associated with disorders such as autism, hyperactivity and mental retardation. Problems in the functioning of the enzyme responsible for the production of creatine - arginine: glycine amidinotransferase (AGAT) and guanidine acetate methyltransferase (GAMT), it leads to an accumulation of an intermediate of creatine, acetate guanidine (GAA), which impairs the functioning of creatine brain kinase and decreased serum levels of creatine. The early diagnosis of these defects related creatine is extremely important, since the treatment prevents proper progression in clinical settings, among these, psychomotor development disorders and neurological development of the patient.

KEYWORDS: Deficiency of creatine, cognitive impairment; Autism.

1. INTRODUÇÃO

As patologias que envolvem os erros inatos do metabolismo (EIM) são geneticamente ocasionadas por um defeito específico (na maioria das vezes enzimático), levando a via metabólica a um bloqueio. Quando isso ocorre, o bloqueio tem como resultado um acúmulo do substrato da enzima deficiente, a redução do produto da reação, e o substrato se esquiva para outra via metabólica. Já foram descritos aproximadamente 500 tipos de EIM diferentes, o que corresponde em média a 10% de todas as patologias genéticas. Considerando que individualmente são raras, os EIM em conjunto são frequentes, tendo uma estimativa de um caso para cada 1.000 nascimentos[1,2].

Os EIM são considerados patologias geneticamente determinadas, sendo assim, o responsável por cerca de 10% de todas as patologias genéticas. A maior parte dos EIM é de fundamental importância no aconselhamento genético, devido ao alto índice. Esta patologia é herdada de forma autossômica recessiva, sendo assim, o casal tem a possibilidade de 25% em gerar uma criança portadora desta patologia[3].

Os EIM são acometidos devido ao um bloqueio de uma via metabólica, causada por um defeito enzimático especifico. Devido a este bloqueio, é ocasionado um acúmulo do substrato inicial, ou a falta do produto da reação, ou ainda, um desvio da rota, o que pode levar a origem de outro produto final. Os EIM podem ser classificadas conforme o efeito metabólico final ocasionados pelo erro genético em patologias de pequenas ou de grandes moléculas. Tem como finalidade esta classificação estabelecer a sua relação com a apresentação clínica, e facilitando as suspeitas e o diagnostico especifico. O diagnóstico precoce para os EIM é fundamental, pois estabelece melhores benefícios da terapia, para algumas destas patologias o tratamento é de forma efetiva, já em outras o tratamento

altera a progressão da doença[2].

Os transtornos do espectro autista (TEA) englobam um grupo de doenças que têm em comum a interação social prejudicada, a falta de atividade imaginativa, a comunicação verbal e não verbal prejudicada e comportamentos estereotipados e repetitivos. São desordens do desenvolvimento neurológico caracterizado pela sua enorme complexidade e heterogeneidade, tanto do ponto de vista neurobiológico (genética, neuroimagem, comportamento e cognição, etc.) como do ponto de vista clínico. Doenças metabólicas são consideradas hoje uma causa de TEA, mesmo que rara. Alguns desses EIM é a deficiência de transportador de creatina ou distúrbios do metabolismo da creatina[4].

Na idade média o autismo era visto como um castigo divino e as crianças eram eliminadas da população, já que eram vistas como malformadas e deficientes. Na década de 70 e 80 o autismo vem a ser conhecido como um distúrbio cognitivo. O autista possui características como resistência ao aprendizado, dificuldade de interagir com outras pessoas, comportamento indiferente, e são geralmente hiperativos. Muitas vezes o autista age como se fosse surdo, e alguns possuem uma maneira peculiar de girar objetos continuamente[5].

Muitas crianças autistas têm história de problemas auditivos e otite recorrente, e em alguns casos podem desenvolver transtornos convulsivos ou epilepsia na infância ou adolescência. Em relação ao diagnóstico, exames de imagem podem revelar irregularidades neurológicas, mesmo na ausência de convulsões e epilepsias. É possível notar em crianças autistas um medo exagerado a estímulos inofensivos, e respostas sensoriais peculiares, hipersensibilidade ou hiposensibilidade a estímulos táteis, sonoros e visuais. Alguns têm fascinação com luzes piscando e reflexo no espelho[6].

O que chama a atenção no autismo é a diversidade de sintomas e etiologias, resultando assim em diferentes esquemas e abordagens terapêuticas. O papel do profissional que trabalha com o autismo é orientar e interpretar um indivíduo com complexas alterações cognitivas[7].

As síndromes de deficiência cerebral de creatina são um grupo de patologias recentemente descritas, caracterizadas por defeitos congênitos no metabolismo da creatina. O estudo do mecanismo da patologia se mostra importante no diagnóstico de perturbações do neurodesenvolvimento. Como também, a identificação do tipo de defeito metabólico que culmina na ausência de creatina, seja este defeito na sua síntese ou no seu transporte. A deficiência de creatina se não tratada, por vezes, pode ter consequências graves, como a possível manifestação do autismo. No entanto, se diagnosticada e tratada logo que possível esta consequência pode ser evitada ou minimizada, melhorando assim a qualidade de vida desses pacientes. As manifestações comportamentais do autismo são consequências do anormal desenvolvimento cerebral em suas estruturas e funções. Estudos sugerem que a doença possui etiologia complexa e multifatorial, não havendo consenso quanto às causas das alterações neurológicas e como elas se manifestam. Com base nisso, o estudo do defeito do metabolismo da creatina mostra-se importante, uma vez que, tal disfunção pode ser verificada como um dos fatores etiológicos para o desenvolvimento da doença.

Os objetivos da presente revisão serão: Correlacionar o erro do metabolismo da creatina cerebral; Demonstrar as causas dos defeitos do metabolismo da creatina; Discutir a pertinência da triagem da deficiência de creatina em neonatos e crianças.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo constitui-se de uma revisão de literatura com abordagem descritiva realizada entre março e novembro de 2015. Utilizou-se para a pesquisa as bases de dados MedLine e SciELO, como também outros sites gratuitos com acesso a arquivos de produção científica, como teses, dissertações, artigos, periódicos. Como também livros de conteúdo científico. As palavras-chave utilizadas na busca foram: erros inatos do metabolismo, creatina, síndromes de deficiência cerebral de creatina, creatina cerebral, transtornos do espectro do autismo. Os mesmos termos também serão pesquisados na língua inglesa. Para cada um desses descritores foram selecionados os estudos mais pertinentes ao objetivo do trabalho.

3. DESENVOLVIMENTO

Deficiência de creatina associada ao surgimento de déficit cognitivo – autismo

Metabolismo e biossíntese da creatina

A creatina é um composto de aminoácidos encontrado em alimentos de origem animal, tais como peixes e carnes sendo fornecida em quantidade de um grama de creatina/dia. Sua sintetização também pode ser feita a partir de fontes endógenas uma vez que, o fígado, rins e pâncreas fazem parte deste processo juntamente com alguns aminoácidos importantes nas etapas da síntese desta, tais como glicina, arginina e metionina. A maior parte de creatina encontra-se nos músculos esqueléticos na forma de fosfocreatina, no qual é a primeira a ser degradada durante exercícios que precisam de uma demanda maior de energia[8].

A síntese de creatina inicia-se a partir do aminoácido arginina de maneira que o grupo amino da arginina é passado para a glicina no qual a reação enzimática é iniciada pela enzima arginina: glicinaamidinotransferase (AGAT) tendo como resultado a formação de ornidina e guanidino acetato (GAA). A enzima guanidino acetato metiltransferase (GAMT) catalisa o segundo passo da biossíntese de creatina, transformando o GAA em creatina. A GAMT

promove a transferência reversível do grupo metil para o GAA originando creatina. A proteína que tem a função de transportar a creatina é a SLC6A8[9].

A enzima creatina-quinase (CK) é exclusiva das células do cérebro, miocárdio, músculos esqueléticos e em poucas quantidades nos demais tecidos. Tem como função primordial a produção de energia, uma vez que serve como catalisador na fosforilação de adenosina difosfato (ADP), creatina e adenosina trifosfato (ATP), sendo ela a causadora da ligação rica em energia ao ADP. Essa reação permite uma facilidade na formação de ATP para atividades contráteis bem como no músculo e outros tecidos[10].

O processo creatina/creatina-quinase está estritamente relacionado a funções importantíssimas no sistema nervoso central (SNC) como, alongamento dendrítico e axonal, migração dos cones em crescimento, atividade na bomba sódio e potássio, arranjo do potencial de membrana e a homeostase do cálcio[11]. Por esta razão, o organismo celular reserva isoenzimas CK citosólica e mitocondrial caso a célula necessite ativar rapidamente e sem abaixar com rapidez o pico de ATP intracelular[12].

No cérebro, as enzimas reguladoras da síntese de creatina situam-se nos neurônios, oligodedrócitos e astrócitos, sugerindo a produção da creatina por tais células, visto que a ação de transportadores específicos para esta é menor na barreira hematoencefálica. Esta é levada para os tecidos através de um meio ativo com grande afinidade pela bomba de sódio e potássio[12].

Foi identificado que certos hormônios podem estimular a obtenção de creatina pelas células musculares, como exemplo as catecolaminas que podem influenciar juntamente com os β receptores, a creatina, uma vez que seu mecanismo dependerá de monofosfato cíclico (AMP). Outro exemplo, seriam doses elevadas de insulina e o fator de crescimento (IGF-1) como essenciais na captação da creatina[9].

Déficit cognitivo pelo defeito do metabolismo da creatina cerebral

O autismo e os transtornos do espectro do autismo são desordens do desenvolvimento neurológico heterogêneos comportamentalmente definida por déficits significativos na interação social e comunicação e pela presença de interesses restritos e comportamentos repetitivos. A etiologia do autismo permanece em grande parte desconhecido, mas é provavelmente multifatorial, incluindo fator biológico, genético e ambiental[13].

O papel dos transtornos neurometabólicos ou subjacente disfunção metabólica na produção de um fenótipo de autismo não é clara. A deficiência de creatina cerebral pode estar associada com um fenótipo de autismo. Produzindo uma variedade de sintomas clínicos, incluindo atraso mental, atraso de fala e epilepsia[13].

Se tratando de síndromes da deficiência de cretina, três disfunções genéticas foram descobertas como causa das síndromes: a deficiência de guanidino acetato metiltransferase (GAMT), a deficiência de arginina: glicina amidinotransferase (AGAT) e a deficiência no transportador de creatina (CRTR), a proteína SLC6A8. Os sintomas clínicos comuns às três disfunções são o retardo mental e a epilepsia, dessa forma, sugerem um envolvimento importante do SNC na patologia dessas doenças. As deficiências de AGAT e de GAMT têm caráter autossômico recessivo e a de SLC6A8, de herança recessiva ligada ao cromossomo X[14, 15].

A deficiência de creatina enquadra-se como um defeito do metabolismo dos aminoácidos. A creatina sintetizada no fígado e no pâncreas é transportada para os músculos e o cérebro, que contêm altas atividades de creatina-quinase (CK). A fosforilação e desfosforilação da creatina produzem reações com fosfato de alta energia[16].

Quando ocorrem demandas energéticas, a enzima CK catalisa a transferência do grupo fosfato da fosfocreatina para o ADP restaurando as reservas de ATP e creatina. A enzima tem papel central no metabolismo energético em tecidos com alta demanda energética, tais como cérebro, músculos cardíaco e esquelético. A CK apresenta as seguintes isoformas: cerebral (CK-BB), muscular esquelética (CK-MM) e muscular cardíaca (CK-MB). Metabólitos acumulados são capazes de inibir a atividade da CK. A deficiência de guanidino acetato metiltransferase (GAMT) provoca o acúmulo de guanidino acetato (GAA) prejudicando a atividade da CK-BB. A diminuição na atividade da CK vem sendo associada com perda neuronal seguida de isquemia e com doenças neurodegenerativas[17].

O sistema de creatina, fosfocreatina e creatina-quinase desempenha um papel essencial para manter altos níveis de energia necessários para a SNC. O cérebro representa apenas dois por cento da massa corporal, mas pode gastar até vinte por cento do consumo total de energia[18].

A disfunção no transporte de creatina é de etiologia genética, causada por mutações no gene SLC6A8/CRTR. Sendo que esta disfunção relaciona-se ao fenótipo de algumas doenças como o autismo, hiperatividade e retardo mental. A creatinina é um indicador confiável do metabolismo da creatina. Já foi verificado níveis baixos de creatinina na urina de indivíduos com autismo comparando-se a um grupo controle de pessoas sem autismo. Foram sugeridos estudos posteriores com o emprego de exame neurológico de imagem ou análise do sequenciamento do gene (SLC6A8/CRTR1)[19].

A deficiência de guanidino acetato metiltransferase (GAMT) é um erro inato do metabolismo da creatina. A doença é, bioquimicamente, evidenciada pelo acúmulo de guanidino acetato (GAA) e deficiência de creatina e fosfocreatina nos tecidos dos pacientes afetados. Os mecanismos da disfunção neurológica que ocorrem nessa doença ainda são desconhecidos. As manifestações neurológicas encontradas nos pacientes associadas ao

acúmulo de GAA no cérebro, sugerem uma ação neurotóxica. Acredita-se que o GAA atua em receptores $GABA_A$ como agonista, sugerindo um possível mecanismo de indução de disfunção neuronal em pacientes com deficiência de GAMT. A estimulação prolongada desses receptores pode causar uma desestabilização dos mesmos e aumentar a excitabilidade neuronal[17].

O retardo mental, o comportamento autístico, e desordens de linguagem graves parecem ser o resultado da depleção de creatina no cérebro, enquanto que distúrbios do movimento, a epilepsia, e deterioração neurológica apontam para um possível efeito neurotóxico da GAA ou outros compostos de guanidina[20].

Radicais livres são normais no organismo e exercem funções importantes, tais como fagocitose, sinalização celular e regulação de proteínas. Entretanto, quando formados em excesso, os radicais livres geram o estresse oxidativo, podendo provocar reações em cadeia e causar alteração a um grande número de moléculas. O estresse oxidativo pode ter envolvimento na fisiopatologia desta doença. Já foi verificado que compostos guanidínicos induzem convulsões em ratos e coelhos e que são capazes de produzir radicais livres. Todas as células aeróbicas sofrem algum tipo de dano oxidativo, sendo que o cérebro é um tecido especialmente sensível. Nesse contexto, vem sendo proposto que o GAA possa estar envolvido na neuropatologia da deficiência de GAMT[14].

Ainda não está definida a prevalência das síndromes de deficiência de creatina na população em geral. Existe a ocorrência de deficiência de SLC6A8 em até dois por cento dos deficientes mentais do sexo masculino. Madeira relata ainda que a prevalência de deficiência de GAMT em Portugal seja de um caso para 40.000 nascimentos. Dada a proximidade genética entre Brasil e Portugal, é possível que esses achados se apliquem também a população brasileira[21].

Diagnóstico da deficiência de creatina e tratamento

O diagnóstico precoce desta doença progressiva é de suma importância, visto que a evolução nos doentes com deficiência da enzima guanidino acetato metiltransferase (GAMT) parece estar relacionada com a idade na qual o tratamento é iniciado. É provável que o diagnóstico ao nascimento e o início do tratamento em idades muito jovens, numa fase pré-sintomática, melhore efetivamente o prognóstico destes indivíduos[22].

O autismo por deficiência de creatina pode ser consequência de distúrbio da síntese da creatina (AGAT ou GAMT) ou por defeito na proteína transportadora (SLC6A8) e a deficiência pode ser demonstrada por ressonância magnética de encéfalo com espectroscopia[23]. Pacientes com deficiência no SLC6A8 apresentam uma elevada razão de creatina/creatinina na urina[24].

O tratamento objetiva elevar os níveis de creatina e reduzir os níveis de ácido guanidinoacético (GAA). A suplementação oral com monohidrato de creatina acarreta num aumento da concentração da creatina cerebral. Com a inibição da enzima arginina-glicina amidinotransferase (AGAT) diminui-se parcialmente a acumulação de GAA o que pode ser reforçado pela restrição concomitante de arginina, o substrato limitador da sua síntese. Doses baixas de ornitina (100 mg/kg/dia) previnem a falta de arginina no ciclo da ureia e altas doses (800 mg/kg/dia) teriam um efeito adicional na diminuição de GAA, por inibição competitiva da atividade da AGAT[22].

Nos pacientes com deficiência de GAMT e AGAT, a suplementação oral de creatina em concentrações de 350 miligramas a dois gramas por Kg de peso corporal por dia leva a uma significativa melhora dos sintomas clínicos e, principalmente quando iniciada precocemente, tem grande impacto no desenvolvimento cognitivo e no controle dos sintomas neurológicos associados. Nos pacientes com deficiência de GAMT, a associação entre restrição de arginina e suplementação de ornitina leva a redução dos níveis de GAA e supressão dos efeitos neurotóxicos causados pelo acúmulo dessa substância. Estudos de imagem por ressonância magnética com espectroscopia de próton revelam que a diminuição do GAA circulante favorece a restauração dos níveis cerebrais de creatina e fosfocreatina principalmente em pacientes com deficiência de GAMT. Para a deficiência de SLC6A8, não há tratamento definido e a reposição oral de creatina não revela benefícios clínicos[21].

Independentemente da resposta ao tratamento, todos os pacientes e seus familiares podem se beneficiar de um diagnóstico e de um adequado aconselhamento genético[21].

Importância da triagem da deficiência de creatina em neonatos e crianças

A importância do diagnóstico precoce da deficiência de creatina, principalmente em neonatos e crianças se deve ao fato das manifestações clínicas serem reversíveis, de forma que um diagnóstico tardio pode acarretar complicações irreversíveis ao paciente. A procura por um médico começa quando a criança já apresenta disfunções, como deficiência na fala, interação social e de comunicação. Esses problemas possuem relações genéticas, uma vez que pacientes que apresentam perturbação do espectro do autismo (PEA) apresentam deficiências na enzima arginina:glicina amidinotransferase (AGAT) e na transportadora de creatina (CRTR)[11].

Crianças com atraso psicomotor moderado a grave, atraso e ausência da fala, epilepsia, alterações de comportamento e autismo, e com dificuldades de aprendizagem, deverão ser sempre rastreadas. O diagnóstico da deficiência de creatina, permite além do tratamento para o problema, a realização de um aconselhamento genético apropriado, com a possibilidade de pesquisa da mutação em

uma futura gravidez[25].

Níveis baixos ou ausência de creatina no cérebro podem caracterizar uma doença metabólica em que paciente apresentará principalmente sintomas neurológicos. A creatinina é um marcador confiável do metabolismo da creatina. Autistas apresentam níveis mais baixos de creatinina na urina com relação a não autistas. O diagnóstico inicial é considerado fácil, através do doseamento da creatinina na urina[19, 25].

4. CONCLUSÃO

O déficit de creatina é decorrente do comprometimento da função das enzimas envolvidas em sua biossíntese, a AGAT e a GAMT e com a proteína responsável por seu transporte, a SLC6A8.

A depleção de creatina no cérebro pode compromete de forma intensa a função do SNC, podendo ser um fator que culmina em manifestações comportamentais do autismo.

O acúmulo de GAA no cérebro sugere uma ação neurotóxica, causando efeitos no desenvolvimento cognitivo.

A triagem da deficiência de creatina tem importância não apenas para a implantação de tratamento precoce para a doença como também a realização de aconselhamento genético.

A deficiência de creatina deve ser considerada em todos os doentes com déficit cognitivo inexplicado.
A suplementação de creatina, especialmente iniciada precocemente, tem grande impacto no desenvolvimento cognitivo e no controle dos sintomas neurológicos associados.

Ainda são necessários estudos posteriores para melhor esclarecimento do assunto e possíveis melhores expectativas para o futuro ao que tange o tratamento de déficits cognitivos. Poderia ser interessante a utilização de exame neurológico de imagem como também a análise do sequenciamento do gene (SLC6A8/CRTR1). Pois a disfunção no transporte de creatina é de etiologia genética, causada por mutações no gene SLC6A8/CRTR1.

REFERÊNCIAS

[1] Teixeira PRA, Reis SC, Carvalho TJ, Cisz,M, Silva LCS. Perfil epidemiológico de erros inatos do metabolismo na região Norte do Brasil. An Congr Bras Med Fam. 2013; 12:1357.

[2] Cardoso MSS. Erros Inatos do Metabolismo dos Hidratos de Carbono. [Dissertação] Porto: Universidade Fernando Pessoa - Faculdade Ciências da Saúde; 2014.

[3] Bittar CM. Triagem clínica e bioquímica e diagnóstico de deficiência de lipase ácida em pacientes de alto risco. [Dissertação] Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular; 2014.

[4] Fernández-Mayoralas DM,Fernández-Perrone AL,Fernández-Jaén A. Trastornos del espectro autista. Puesta al día (I): introducción, epidemiología y etiologia. Acta Pediatr Esp. 2013; 71(8): e217-e223.

[5] Bellão AP, *et al.* Autismo: Um estudo das complexidades da NEE ao processo de sociabilização. Revista Multidisciplinar da Uniesp. 2010. 10:153-162.

[6] Silva M, Mulick JA. Diagnosticando o transtorno autista: aspectos fundamentais e considerações práticas. Psicologia Ciência e profissão. 2009; 29(1): 116-131.

[7] Kwee CS, Sampaio TMM, Atherino CC. T. Autismo: Uma avaliação transdisciplinar baseada no Programa Teacch. Revista CEFAC. 2009; 11(2): 217-226.

[8] Villaça DS, Lerário MC, Corso SD, Neder JA. Novas Terapias no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica**.** Jornal Brasileiro Pneumologia. 2006; 32(1):66-74.

[9] Mendes R.R, Tirapegui J. Creatina: o Suplemento nutricional de para uma Atividade Física - Conceitos atuais.Archivos Latino americanos de Nutrición. 2002; 52(2): 117-127.

[10] Woods SL, Froelicher ESS, Motzer SU. Enfermagem em Cardiologia. 4. ed. Barueri, SP: Manole, 2005.

[11] Malheiro R, Diogo L, Garcia P, Fineza I, Oliveira G. Síndromes da Deficiência Cerebral da Creatina. Acta Médica Portuguesa. 2012; 25(6):389-398.

[12] Borin D B**.** Efeito antioxidante de lipossomas contendo creatina no processo de isquemia/reperfusão cerebral em ratos: desenvolvimento, caracterização e avaliação farmacológica. [Dissertação] Santa Maria: Centro Universitário Franciscano de Santa Maria - Programa de Pós-graduação em Nanociências; 2013.

[13] Zecavati N, Spence JS. Neurometabolic Disorders and Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. Current Neurology and Neuroscience Reports. 2009; 9:129–136.

[14] Zugno AI. Guanidino acetato altera parâmetros bioquímicos e comportamentais em ratos: efeito neuroprotetor da taurina e de antioxidantes. [Tese] Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Instituto de Ciências Básicas da Saúde; 2007.

[15] Stromberger C, Bodamer OA, Stöckler-Ipsiroglu S. Clinical characteristics and diagnostic clues in inborn errors of creatine metabolism. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2003; 26(2): 299-308.

[16] Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson tratado de pediatria. 16.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

[17] Zugno AI. Efeito in vitro do guanidino acetato sobre as atividades da Na+, K+-ATPase e da acetilcolinesterase em cérebro de ratos jovens. [Dissertação] Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Instituto de Ciências Básicas da Saúde; 2004.

[18] Béard E, Braissant O. Synthesis and transport of creatine in the CNS: importance for cerebral functions. Journal of Neurochemistry. 2010; 115(2):297-313.

[19] Coelho LAG, Silva NI, Olinda RA, Salgado JM. Relação entre Autismo e Erro Metabólico do Ciclo da Creatina. In: Simpósio Internacional de Iniciação Científica; 2009; São Paulo.

[20] Manzi B, Loizzo AL, Giana G, Curatolo P. Autism and Metabolic Disorders. Journal of Child Neurology. 2008; 23(3): 307-314.

[21] Madeira MF. Diagnóstico bioquímico das síndromes de deficiência de creatina. [Tese] São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2010.

[22] Loureiro S, *et al*. Défice cognitivo por defeito da síntese de creatina. Acta Pediátrica Portuguesa. 2010; 41(3): 131-134.

[23] Pereira A, Pegoraro LFL, Cendes F. Autismo e Epilepsia:

Modelos e Mecanismos. Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology. 2012; 18(3): 92-96.

[24] Souza MA. O envolvimento de proteínas quinases na facilitação do aprendizado espacial induzido por creatina. [Dissertação] Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria; 2009.

[25] Marques RPCS. Défice do Transportador da Creatina: quais os candidatos ao rastreio? [Dissertação] Porto: Universidade do Porto; 2010.