



UNIVERSIDADE SALVADOR

Nutrição

Carolina Ghidetti Pinheiro Caetité

Guilherme Sacramento da Silva Telles

Iago de Jesus Santana Ribeiro

Rafael de Jesus Rocha Rosa

Saanny Barreto Teixeira

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA EM INDIVÍDUOS COM
TRANSTORNO MENTAL DEPRESSIVO - REVISÃO INTEGRATIVA**

Salvador-BA

Junho, 2023

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA EM INDIVÍDUOS COM TRANSTORNO MENTAL DEPRESSIVO - REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de conclusão do curso apresentado pelos alunos Carolina Ghidetti, Guilherme Telles, Iago Ribeiro, Rafael Rocha, Saanny Barreto do curso de Nutrição, da UNIFACS - campus Prof. Barros, como requisito para aprovação na disciplina de TCC.

Orientadora Prof^a. Lídia E. Moura

Salvador-BA
Junho, 2023

RESUMO

A creatina é um suplemento bastante conhecido e estudado por seus efeitos positivos para a performance e desempenho físico. Por seu envolvimento na homeostase energética cerebral através da rápida regeneração de ATP e captação e liberação de neurotransmissores, consequentemente impactando no processamento cognitivo, intelectual e em transtornos de humor, esta tem sido estudada como alternativa para problemas de saúde pública como a depressão. Dessa forma, o presente estudo buscou evidenciar, mediante uma revisão integrativa de literatura, os impactos da utilização dessa substância como parte do tratamento para a depressão. Realizou-se, para tanto, uma busca por estudos originais na base de dados PubMed. Foram identificados 275 estudos sobre a temática; após aplicação dos critérios de inclusão e leitura do título e resumo, foi selecionada uma amostra de 6 artigos que compõem o presente trabalho. Os ensaios clínicos revisados trouxeram resultados positivos, onde a suplementação de creatina isolada ou combinada com medicamentos antidepressivos proporcionou melhora de humor e bem-estar, também exercendo funções auxiliares que sustentam o tratamento e a prevenção da depressão, especialmente em mulheres. Nenhum dos estudos relatou efeitos desfavoráveis à saúde do paciente. Entretanto, a subjetividade da depressão, que é uma doença multifatorial, e a divergência de metodologias aplicadas para a pesquisa, são questões que tornam necessários mais estudos para definir modo de uso, protocolos seguros, dosagens ideais e outras particularidades da creatina com o objetivo de avaliar coletivamente os dados levantados.

Palavras-Chave: suplemento dietético, transtorno mental, saúde mental, cérebro, depressão, creatina monohidratada

ABSTRACT

Creatine is a well-known and studied supplement for its positive effects on performance and physical endurance. Due to its involvement in brain energy homeostasis through the rapid regeneration of ATP and uptake and release of neurotransmitters, consequently impacting cognitive and intellectual processing and mood disorders, this has been studied as an alternative for public health problems such as depression. Thus, the present study aims to highlight, through an integrative literature review, the impacts of using this substance as part of the treatment for depression. For this purpose, a search for original studies was carried out in the PubMed database. 275 studies on the subject were identified; after applying the inclusion criteria and reading the title and abstract, a sample of 6 articles that make up the present work was selected. The reviewed clinical trials brought positive results, where creatine supplementation alone or combined with antidepressant drugs provided improvement in mood and well-being, also performing auxiliary functions that support the treatment and prevention of depression, especially in women. None of the studies reported adverse effects on patient health. However, the subjectivity of depression, which is a multifactorial disease, and the divergence of methodologies applied to the research, are issues that make further studies necessary to define the mode of use, safe protocols, ideal dosages and other particularities of creatine with the aim of collectively evaluate the collected data.

Keywords: dietary supplement, mental disorder, mental health, brain, depression, creatine monohydrate

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO

2. METODOLOGIA

3. RESULTADOS

4. DISCUSSÕES

5. CONCLUSÃO

6. REFERÊNCIAS

1. INTRODUÇÃO

A creatina é um composto orgânico presente no corpo humano que desempenha um papel fundamental no processo de fornecimento de energia para os músculos e outros tecidos, sendo um suplemento que tem um nível de evidência A (1) e que está dentro da diretriz do comitê olímpico internacional para melhorar a performance esportiva. Embora venha ganhando destaque nos últimos anos pelos resultados positivos na performance física por causar ganho de força, aumento de volume muscular e melhora de recuperação após treinos, evidências recentes sugerem que este composto também pode ter um papel importante na saúde cerebral.

Encontrada naturalmente em alimentos como carne vermelha, peixe, aves e frutos do mar, a creatina também pode ser ingerida como suplemento alimentar nas formas monohidratada, micronizada ou alcalina. Apesar de suplementos de creatina serem mais comumente comercializados, utilizados e estudados com objetivo de melhoria do desempenho físico, alguns novos estudos indicam que a creatina pode ter efeitos benéficos no sistema nervoso central através de efeitos neuroprotetores, antioxidantes e amortecedores de energia cerebral (2), uma vez que diminui a demanda cerebral por oxigênio e reduz a fadiga mental, melhorando humor e bem-estar, o que levanta a hipótese de auxílio em problemas de saúde mental e até transtornos psiquiátricos.

Um dos problemas de saúde mental recorrentes na sociedade atual é a depressão, que é um transtorno psiquiátrico que afeta cerca de 350 milhões de pessoas (3) de diferentes culturas e contextos ao redor do mundo, podendo causar uma variedade de sintomas que afetam a qualidade de vida do indivíduo, como tristeza persistente, sentimentos de culpa, dor, desesperança, alterações no apetite e no sono, fadiga, falta de energia e baixa autoestima. A depressão pode afetar gravemente a vida do indivíduo em sociedade por causar perda de interesse em atividades cotidianas e, em casos graves, levar ao suicídio.

Provocada por uma disfunção bioquímica no cérebro, mais precisamente nos neurotransmissores, existem fatores genéticos envolvidos nos casos de depressão, sendo essa considerada uma doença psiquiátrica a partir do século 19. (4) Entretanto, pessoas com predisposição genética reagem de forma diferente a partir de fatores que funcionam como gatilho para as crises: disfunções hormonais, estresse do cotidiano, podendo ser físico ou psicológico, acontecimentos traumáticos na infância, consumo de drogas, de álcool ou de certos tipos de medicamentos, relacionamentos tóxicos, entre outros. (5) Mulheres costumam ser mais vulneráveis a quadros depressivos devido a oscilações hormonais que passam ao longo da vida, como tensão pré-menstrual e depressão pós-parto. Devido ao caráter muitas vezes multifatorial da doença, é possível explorar diferentes tipos de tratamento.

Estudos recentes baseados em pesquisas populacionais notam efeitos positivos de uma dieta adequada contra a depressão devido às propriedades que certos alimentos possuem sob os neurotransmissores, especialmente serotonina, noradrenalina e dopamina. Iniciativas de saúde pública dos Estados Unidos passaram a estimular o aumento do consumo de nutrientes específicos como sal enriquecido com iodo e trigo enriquecido com ferro e ácido fólico. É notado, também, psiquiatras cada vez mais buscando trabalhar em conjunto com nutricionistas e a necessidade de uma equipe e acompanhamento multidisciplinar. (6)

O cérebro é o principal órgão e centro do sistema nervoso em todos os animais vertebrados, sendo considerado um órgão de alto consumo energético, por consumir cerca de 20% de toda a energia corporal. (7) A creatina tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, estrutura de permeabilidade altamente seletiva que protege o sistema nervoso central de substâncias presentes no sangue, e entrar na corrente sanguínea via células endoteliais microcapilares que expressam o transportador de creatina SLC6A8 ou por transportadores de aminoácidos e se acumular no cérebro. (8)

Há evidências de que a creatina tem um papel fundamental na homeostase energética cerebral, sendo um tampão temporal e espacial para os reservatórios mitocondriais e citosólicos da moeda de energia celular trifosfato de adenosina (ATP). (9) Estudos recentes sugeriram o aumento da utilização cerebral de oxigênio após a suplementação oral de creatina, (10) onde o metabolismo energético cerebral afetado pode estar envolvido diretamente no desenvolvimento do quadro depressivo. Pessoas com transtorno depressivo maior apresentam alterações em um sistema bioenergético cerebral que a creatina, na forma de creatina fosfato, é substrato e facilita a rápida regeneração do trifosfato de adenosina (ATP) em tecidos com demandas energéticas variáveis, como músculo e cérebro. (6)

Por seu acoplamento com o ATP mitocondrial, a creatina pode, também, eliminar espécies de radicais no ambiente acelular ou atenuar a formação de espécies reativas de oxigênio. (11) Esses efeitos antioxidantes diretos e indiretos podem se relacionar com os efeitos terapêuticos nas doenças neurodegenerativas. (12)

Entretanto, a captação de creatina pelo cérebro é tipicamente limitada em relação a outros tecidos, como o tecido muscular, devido à baixa permeabilidade da barreira hematoencefálica à creatina. Portanto, a suplementação surge como uma alternativa, já que a ingestão total de creatina pode precisar ser maior ou por períodos mais longos para produzir efeitos significativos no cérebro. (5) Acredita-se, então, que substâncias que promovem aumento de energia cerebral e auxiliem na diminuição de fadiga podem auxiliar na melhora desse tipo de quadro depressivo.

Este estudo tem como objetivo uma revisão de artigos acerca dos desdobramentos do uso da creatina como forma de otimização cerebral e consequentemente como alternativa no tratamento da depressão.

2. METODOLOGIA

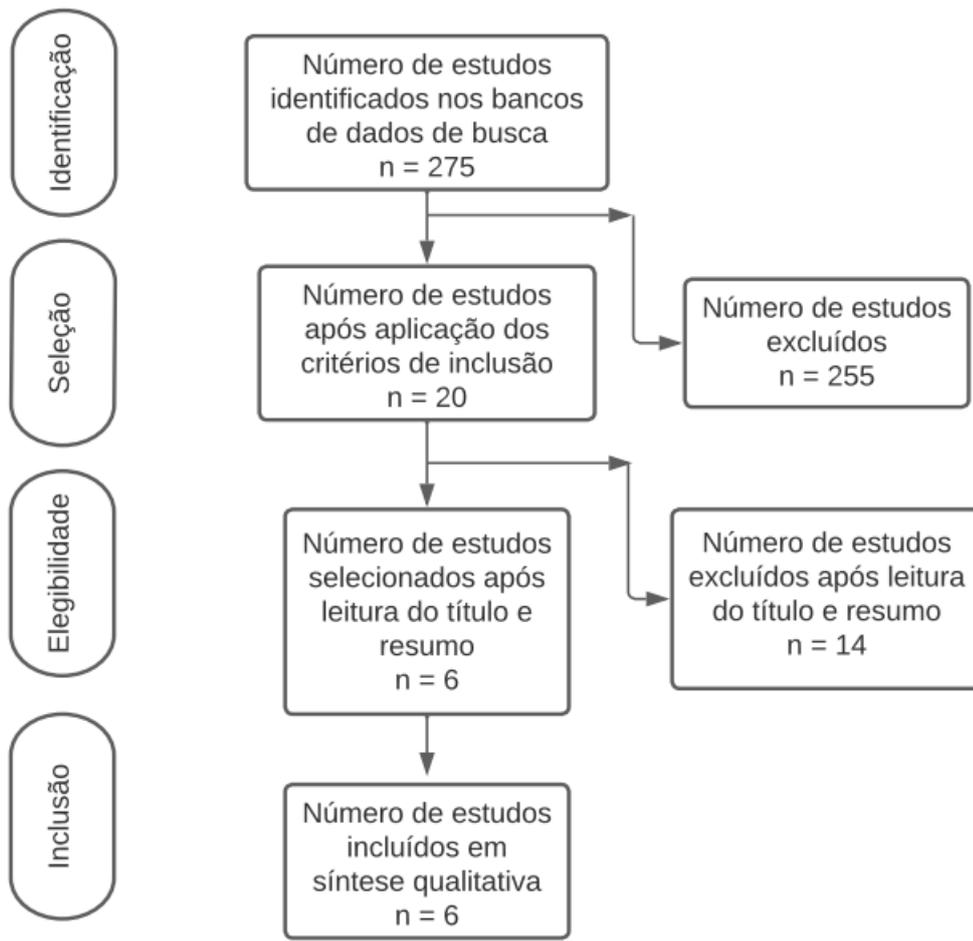
O artigo trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura desenvolvido a partir da questão norteadora da pesquisa, busca na literatura, fatores de inclusão e exclusão, categorização dos artigos selecionados em artigos originais ou revisões narrativas/integrativas, leitura completa dos artigos selecionados e interpretação dos resultados obtidos a partir dos artigos originais.

Toda a pesquisa foi norteada pela seguinte questão: “O uso da creatina como forma de otimização cerebral é viável como alternativa para o tratamento da depressão?”. Após a definição da questão norteadora, foi feita uma busca por artigos na literatura científica. A base de dados consultada foi o PubMed, sendo realizada a pesquisa dos artigos entre os meses de março e abril de 2023, utilizando as seguintes palavras chave, “creatina” (“creatine”), “cérebro” (“brain”), “depressão” (“depression”) e “desordem mental” (“mental disorder”).

Após a leitura do título e do resumo, foram excluídos artigos que fugiam do tema proposto e também aqueles que não abordavam os descritores das pesquisas. A seleção dos estudos considerou a utilização da creatina como parte do tratamento ou como uma forma de reduzir o risco de desenvolvimento da depressão, como critério para inclusão, como também artigos que utilizam estudos com animais e humanos. Após a seleção dos artigos, foi feita a categorização dos mesmos em artigos originais ou revisões narrativas/integrativas, seguida de uma leitura completa e interpretação dos resultados obtidos a partir dos artigos originais selecionados.

Na busca realizada, foram identificadas 20 publicações relacionando os termos creatina e depressão, sendo que, após a análise dos títulos e resumos, foram incluídos no estudo 6 artigos originais e duas narrativas que estavam de acordo com objetivo do presente artigo. (Figura 1)

Figura 1 - Fluxograma referente a seleção dos artigos incluídos na revisão



.Fonte: Autores

3. RESULTADOS

Foram analisados 6 artigos para a construção desta revisão. Em 5 desses artigos, sendo 4 em humanos e 1 em ratos, foram administradas doses de suplementação de creatina em suas respectivas amostras de participantes/animais com o intuito principal de entender melhor os efeitos desta suplementação em pacientes/animais com depressão ou com quadro depressivo, salientando que em alguns estudos os pacientes apresentavam outros transtornos e/ou níveis variados de depressão.

Um dos artigos selecionados aborda a ingestão dietética de creatina e o risco de depressão em adultos. Essa investigação, realizada nos EUA, utilizou uma amostra significativa de participantes e trouxe uma análise diferente dos demais artigos, por utilizar outra fonte de creatina, porém com o mesmo objetivo de estudar o efeito da substância e seu impacto na depressão.

Na Tabela 1, foram adicionados os dados gerais dos artigos, título e autor, objetivo da pesquisa, metodologia aplicada e os principais resultados obtidos.

Tabela 1 - Apresentação da síntese dos artigos incluídos na revisão integrativa.

| Nº | Referência | Objetivo | Metodologia | Principais resultados |
|----|--|---|--|--|
| 01 | <p>Relationship between depression, prefrontal creatine and grey matter volume</p> <p>Paul Faulkner et. al. 2021</p> | <p>Examinar a relação entre os níveis de depressão em uma amostra não clínica e as concentrações de metabólitos de CR pré-frontais e volume de substância cinzenta</p> | <p>Análise de dados de 84 adultos jovens após o preenchimento da Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS) para quantificar a gravidade da depressão, ansiedade e estresse, e a espectroscopia de ressonância magnética do córtex pré-frontal medial e ressonância magnética estrutural (MRI) para determinar o volume da substância cinzenta do cérebro inteiro.</p> | <p>Os resultados sugerem que indivíduos que apresentam sintomas depressivos subclínicos e humor deprimido apresentam menores concentrações de CR e menor volume de massa cinzenta no córtex pré frontal.</p> <p>Esses resultados fornecem suporte para descobertas anteriores, que indicam que o aumento das concentrações de creatina no córtex pré-frontal pode melhorar o humor e o bem-estar.</p> |
| 02 | <p>Dietary creatine intake and depression risk among U.S. adults</p> <p>Bakian, A. et al. 2020</p> | <p>Examinar a associação entre creatina dietética e depressão em adultos dos EUA, usando dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 2005 a 2012.</p> | <p>Questionários de saúde do paciente, ingestão de creatina na dieta e covariáveis (relação renda/pobreza, raça/etnia, sexo, idade) foram obtidos em 22.692 participantes do NHANES acima 20 anos de idade.</p> | <p>Uma associação inversa foi medida entre creatina dietética e depressão. A associação negativa da creatina dietética com a depressão foi mais forte em mulheres, participantes com idades entre 20–39 anos e participantes que não tomavam antidepressivos/ansiolíticos.</p> <p>Os resultados do estudo indicam uma relação negativa significativa entre creatina dietética e depressão em uma coorte adulta representativa nacionalmente.</p> |
| 03 | <p>Sex-Based Impact of Creatine Supplementation on Depressive</p> | <p>Avaliar o impacto da suplementação de creatina monohidratada na energia cerebral, serotonina</p> | <p>Ratos alojados a 4500 pés receberam creatina monohidratada dietética por 5 semanas versus dieta não suplementada e impacto no comportamento semelhante à depressão, bioenergética cerebral,</p> | <p>A creatina monohidratada melhorou a creatina cerebral de forma diferente em cada sexo. Em altitude, a CRMH aumentou os níveis de serotonina no córtex pré-frontal feminino e no estriado, mas reduziu a serotonina estriatal e hipocampal masculina.</p> <p>O CRMH dietético foi antidepressivo no teste de nado forçado e anti-</p> |

| | | | | |
|----|---|---|--|--|
| | Symptoms, Brain Serotonin and SSRI Efficacy in an Animal Model of Treatment-Resistant Depression Shami Kanekar et. al. 2021 | cerebral e comportamento em ratos alojados em altitude moderada. | serotonina e eficácia do ISRS foi avaliado. | anedônico apenas em fêmeas em altitude, com comportamento motor inalterado. CRMH melhorou a eficácia da fluoxetina (20mg/kg) apenas em ratos do sexo masculino em altitude, pois melhorou significativamente a creatina estriatal masculina e serotonina em comparação com creatina utilizada sozinha. |
| 04 | Effects of Creatine Monohydrate Augmentation on Brain Metabolic and Network Outcome Measures in Women With Major Depressive Disorder Sujung Yoon et. al . 2015 | Avaliar se a creatina monohidratada tem o potencial de acelerar a resposta clínica ao tratamento com escitalopram para depressão profunda em mulheres quando comparado com o placebo, trazendo alterações metabólicas e de redes do cérebro relevantes. | Randomizado, duplo cego, controlado por placebo com 52 mulheres com transtorno depressivo. Um grupo recebeu 3g de creatina + 1mg de escitalopram na primeira semana, a partir da segunda semana até a oitava aumentou a dose para 5g de CR + um aumento gradativo até 20mg de escitalopram. O segundo grupo recebeu placebo e escitalopram. Foi utilizada ressonância magnética e IRM de difusão para avaliar os resultados. | Foi notada uma melhora nos sintomas depressivos no grupo de mulheres que utilizaram a creatina. Depois de 8 semanas, os níveis de acetilaspártano préfrontais e conexões neurais aumentaram no grupo que recebeu creatina. |
| 05 | Cognitive effects of creatine monohydrate adjunctive therapy in | Avaliar os efeitos da administração de creatina monohidratada como tratamento adjuvante para a | Randomizado, duplo cego, controlado por placebo. Um grupo recebeu 6 g diários de creatina monohidratada por 6 semanas e outro grupo recebeu placebo. | O grupo que recebeu creatina demonstrou melhora significativa na fluência verbal, o que funciona como marcador de melhora da função executiva e é uma habilidade prejudicada pela depressão. |

| | | | | |
|----|---|--|---|---|
| | <p>patients with bipolar depression: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial</p> <p>Ricardo Alexandre Toniolo et. al. 2017</p> | <p>depressão bipolar.</p> | | |
| 06 | <p>A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial of creatine monohydrate as adjunctive treatment for bipolar depression</p> <p>Ricardo Alexandre Toniolo et. al 2017</p> | <p>Avaliar a eficácia da creatina monohidratada como terapia adjuvante para a depressão em pacientes com o transtorno bipolar.</p> | <p>Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 35 pacientes com transtorno bipolar, em episódio depressivo e em uso de medicação. Um grupo recebeu 6 g diários de creatina monohidratada por 6 semanas e outro grupo recebeu placebo.</p> <p>A eficácia primária foi avaliada pela mudança na Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS).</p> | <p>Foram encontradas reduções pronunciadas, embora não estatisticamente significativas, na comparação entre os grupos para a mudança na pontuação no MADRS após 6 semanas. No entanto, foi encontrada superioridade significativa da adição de creatina versus placebo quando considerado o critério de remissão de um escore MADRS ≤ 12 na semana 6.</p> <p>Dois pacientes que receberam creatina mudaram para hipomania/mania no início do estudo. Este estudo foi considerado inconclusivo sobre a eficácia do suplemento para a depressão bipolar, mas sugere que este composto pode ter um papel no tratamento adjuvante desta fase da doença.</p> |

Fonte: Autores

4. DISCUSSÕES

O artigo dos autores Faulkner, P et al. (13) em Salt Lake City, Estados Unidos foi o primeiro estudo a examinar a relação da creatina pré-frontal e do volume de massa cinzenta com depressão/humor deprimido em um grupo de indivíduos que relataram uma ampla gama de gravidades de depressão. Realizado a partir de uma espectroscopia de ressonância magnética do córtex pré-frontal medial e ressonância magnética estrutural em 84 jovens adultos, os resultados encontrados sugerem que indivíduos que apresentam sintomas depressivos subclínicos e humor deprimido apresentam menores concentrações de creatina e menor volume de massa cinzenta no córtex pré-frontal. A relação entre a creatina cerebral e a magnitude da depressão se destaca por ser específica dos lobos pré-frontais, pois estudos anteriores afirmam que não há ligação entre depressão e concentrações de creatina no tálamo (Mirza et al., 2006) ou córtex cingulado anterior (Mirza et al., 2006 e Auer e outros, 2000). Embora os autores concordem que pesquisas futuras sejam necessárias para entender completamente essa relação, os resultados encontrados fornecem suporte para descobertas anteriores, que indicam que o aumento das concentrações de creatina no córtex pré-frontal pode melhorar o humor e o bem-estar.

O estudo de Bakian, A. et al. (6) utilizou dados da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição de 2005 a 2012 (NHANES) para examinar a associação entre creatina e depressão em adultos nos EUA. A pesquisa inclui questionários autorreferidos e um exame físico (medidas médicas, laboratoriais e odontológicas) coletados em um centro móvel de exames. Diferentemente dos demais artigos, este analisa a ingestão dietética da creatina, que resultou em uma média de 0,54 g/dia provenientes de carne bovina, suína, cordeiro, vitela, peixe, frango, peru, marisco e salsicha. Foi o estudo com maior amostra populacional, cerca de 22 mil participantes, trazendo covariáveis que incluem relação renda/pobreza, raça/etnia, sexo, idade, nível educacional, índice de massa corporal, acesso à saúde, tabagismo, atividade física e uso de medicamentos antidepressivos/ansiolíticos. O estudo encontrou evidências de um dimorfismo sexual na relação entre a ingestão de creatina na dieta e a depressão, onde as chances de depressão foram 18% menores para cada grama crescente de creatina consumida por indivíduos do sexo feminino em comparação com a população total. Concluiu-se que a associação negativa da creatina dietética

com a depressão foi mais forte em mulheres, participantes com idades entre 20–39 anos e participantes que não tomavam antidepressivos/ansiolíticos, sendo este o único artigo analisado que trouxe resultados diferentes de acordo com a variável idade.

O estudo de Shami K. et. al. (14) gira em torno do fato de que as taxas de transtorno depressivo maior (MDD) aumentam com a vida em altitude. A partir dessa informação, no modelo, ratos alojados em altitude moderada (em hipóxia hipobárica) exibem aumento do “comportamento semelhante a depressão”, alteração da serotonina no cérebro e falta de resposta antidepressiva à maioria dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs). Um déficit no prosencéfalo no marcador bioenergético creatina é observado em pessoas que vivem em altitude ou com MDD. O estudo possuiu, então, o objetivo de avaliar o quanto a suplementação de creatina pode gerar impactos nessa condição denominada “comportamento semelhante à depressão” ao comparar a resposta de ratos que receberam creatina monohidratada vs. dieta não suplementada.

Tal comportamento pode ser aferido por meio do teste de nado (FST) e apatia ao teste de preferência à sacarose quando comparados os resultados dos ratos em questão com aqueles ao nível do mar. A Creatina monohidratada melhorou a creatina cerebral de forma diferente em cada sexo. Em altitude, a creatina monohidratada aumentou os níveis de serotonina no córtex pré-frontal feminino e no estriado, mas reduziu a serotonina estriatal e hipocampal masculina. A creatina monohidratada foi antidepressiva no teste de nado forçado e anti-anedônico apenas em fêmeas em altitude, com comportamento motor inalterado. Creatina monohidratada melhorou a eficácia da fluoxetina (20mg/kg) apenas em ratos do sexo masculino em altitude, pois melhorou significativamente a creatina estriatal masculina e serotonina em comparação com creatina utilizada sozinha.

Já o estudo de Yoon, S. et al. (15) buscou avaliar se a creatina monohidratada tem o potencial de acelerar a resposta clínica ao tratamento com escitalopram, outro medicamento inibidor da recaptção da serotonina, para depressão profunda em mulheres quando comparado com o placebo, trazendo alterações metabólicas e de redes do cérebro relevantes. Foi mais um que utilizou neuroimagem para avaliar os

efeitos da creatina, onde foi notada uma melhora nos sintomas depressivos no grupo de mulheres que utilizou a creatina. Depois de oito semanas, os níveis de acetilaspártano pré-frontais, substância biossintetizada dentro das mitocôndrias neuronais e que é responsável pela viabilidade, conexões neurais e integralidade neuronal, aumentaram no grupo que recebeu creatina.

Os dois últimos artigos analisados são dos mesmos autores, Toniolo, R. A. et al (16), que discutiram uma nova pauta, a Depressão Bipolar, e realizaram dois ensaios clínicos com a mesma abordagem de pesquisa: randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, grupos de ambos os sexos recebendo 6 g/dia de creatina por 6 semanas. No primeiro estudo, o grupo que recebeu creatina demonstrou melhora significativa na fluência verbal, o que funciona como marcador de melhora da função executiva e é uma habilidade prejudicada pela depressão bipolar.

De acordo com a pesquisa desses autores, não foram encontrados estudos publicados na literatura que tenham investigado os efeitos clínicos e cognitivos da suplementação de creatina no transtorno bipolar. Em vista dos dados descritos, foi levantada a hipótese de que a suplementação crônica com monohidrato de creatina estaria associada à melhora dos sintomas depressivos e das medidas cognitivas quando usada como tratamento adjuvante para depressão bipolar em um estudo de 6 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, ensaio clínico de prova de conceito.

Já o estudo subsequente do mesmo autor, que tinha como objetivo avaliar a eficácia da creatina como terapia adjuvante em pacientes em uso de medicação, obteve redução nos escores na Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg de pelo menos 25%, o que não foi considerado um resultado estatisticamente relevante. (17) A ação antidepressiva da creatina, como em outros estudos, foi mais eficaz em mulheres. Dois pacientes que receberam creatina mudaram para hipomania/mania no início do estudo. Nenhum efeito colateral físico clinicamente relevante foi relatado ou observado. Este estudo foi considerado inconclusivo sobre a eficácia do suplemento para a depressão bipolar, mas sugere que este composto pode ter um papel no tratamento adjuvante desta fase da doença. Ambos estudos de Toniolo, R. A. et al. apresentaram as mesmas fragilidades: baixo poder estatístico

para detectar efeitos modestos, amostra de pacientes clinicamente heterogênea, ausência de braço com dosagem diferente de CR, e não investigação de padrão alimentar dos participantes.

Com base nos resultados encontrados nos seis artigos analisados é possível afirmar que resultados mais expressivos podem ser encontrados em indivíduos do sexo feminino. É possível atribuir esse resultado a alguns fatores expostos no artigo dos autores Bakian, A. et al. (6), onde foi abordada a capacidade de ambos estrogênio e creatina conseguirem direcionar a função mitocondrial no cérebro, levantando a possibilidade de que possam interagir para potencializar os efeitos um do outro no tratamento ou prevenção da depressão. Os resultados deste artigo apoiam pesquisas de estudos com animais que indicam dimorfismo sexual na eficácia antidepressiva da creatina, como o artigo de Shami K. et. al. (14), onde ratas do sexo feminino também obtiveram melhor resposta no “comportamento semelhante a depressão”.

Entretanto, é importante sinalizar que a interação do estrogênio e da creatina na depressão varia ao longo da vida de uma mulher com base no estágio reprodutivo e na fase do ciclo hormonal. (6) Além de seus efeitos em áreas do cérebro relacionadas à reprodução, os esteróides ovarianos amplificam a taxa na qual o ATP é restaurado a partir da PCR nos neurônios, o que gera impactos neurológicos generalizados, incluindo nas vias da serotonina, catecolaminas, sistema colinérgico do prosencéfalo basal e formação do hipocampo (18) Fases como o início da puberdade e a menopausa marcam um aumento relevante na prevalência de depressão em mulheres, chegando em aproximadamente o dobro em comparação aos homens. (19)

As descobertas do estudo de Bakian, A. et al. (6) trazem resultados relevantes para pessoas adeptas do veganismo, prática que inclui abster-se do consumo de proteína animal, já que esta é a principal fonte de creatina na dieta norte-americana. (20) Pesquisas epidemiológicas anteriores sugerem que indivíduos que consomem dietas com baixo teor de proteína animal podem ter um risco aumentado de depressão. (21)

O status bioenergético do cérebro, conforme verificado pela MRS, mostrou correlação com a eficácia antidepressiva em ensaios clínicos que estudaram várias substâncias. (17) Tanto a espectroscopia de ressonância magnética como a morfometria baseada em voxel são exemplos de técnicas de neuroimagem aplicadas nos estudos com creatina e transtornos mentais, pois permitem analisar as diferenças na estrutura cerebral entre diferentes grupos de indivíduos ou entre diferentes condições clínicas para validar as pesquisas.

Um dos artigos que obteve resultados relevantes utilizando essa técnica foi o dos autores Faulkner, P et al., (13) onde a análise de neuroimagem estrutural revelou que a depressão e o humor deprimido estão associados a um menor volume de massa cinzenta no córtex pré-frontal. Meta-análises mencionadas pelos autores, (24, 25, 26) confirmaram que pacientes deprimidos apresentam um volume reduzido de matéria cinzenta, tanto no córtex pré-frontal medial quanto no córtex cingulado anterior, em comparação com indivíduos saudáveis. (13)

Estudos utilizando a técnica de espectroscopia de ressonância magnética de fósforo (³¹P-MRS) também têm fornecido insights sobre o transtorno bipolar. (17) Um estudo constatou uma redução nos níveis de fosfocreatina (PCr) em todo o cérebro de adultos com transtorno bipolar tipo II (27), bem como na massa cinzenta de adolescentes com transtorno bipolar tipo I em estados maníacos ou eutímicos. Ao estudar especificamente a depressão bipolar utilizando ³¹P-MRS, observou-se uma diminuição significativa nos níveis de fosfocreatina (PCr) no lobo frontal esquerdo. Esses níveis de PCr foram negativamente relacionados com a gravidade dos sintomas depressivos. (27) Portanto, essas descobertas sugerem uma possível relação entre os níveis de PCr e a manifestação de sintomas depressivos no contexto do transtorno bipolar.

O cérebro é altamente organizado e intimamente interconectado à custa de custos metabólicos e energéticos significativos. Assim, alterações na bioenergética cerebral podem influenciar a função de conexão de informações no cérebro. Embora pouco se saiba sobre as diferenças potenciais na eficácia antidepressiva da creatina ao longo da vida, um modo de ação hipotético levantado por todos os artigos analisados para os efeitos antidepressivos da creatina é através de melhorias no metabolismo e

na capacidade de energia do cérebro. As concentrações cerebrais totais de creatina aumentam com a idade, sugerindo que a capacidade do cérebro para a bioenergética também pode aumentar com a idade. (22) Se correto, a eficácia antidepressiva da suplementação de creatina deve diferir ao longo da vida. (6)

Atualmente, mesmo a creatina tendo um papel importante na regulação de muitas funções neurológicas, incluindo o transporte de sódio e cálcio, síntese, captação e liberação de neurotransmissores (23) e outros, os mecanismos pelos quais a depressão e o baixo humor estão associados à baixa creatina cerebral ainda necessitam de mais estudos, pois todos os artigos analisados apresentaram fragilidades particulares.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão integrativa buscou entender melhor o mecanismo de ação da creatina monohidratada no cérebro humano para que esta possa servir como parte ou fator medicamentoso para o tratamento do transtorno psicológico mais preocupante da sociedade atual, a depressão. Foram analisados estudos com homens, mulheres e animais submetidos a altas altitudes que mostraram resultados promissores sobre o uso da substância.

Os ensaios clínicos revisados trouxeram resultados positivos, onde a suplementação de creatina isolada ou combinada com medicamentos antidepressivos proporcionou melhora de humor e bem-estar, também exercendo funções auxiliares que sustentam o tratamento e a prevenção da depressão, especialmente em mulheres.

É importante ressaltar que em nenhum dos artigos analisados o uso da creatina teve efeitos desfavoráveis à saúde do paciente, não havendo registros de efeitos colaterais físicos relacionados ao consumo, o que mostra que o uso da creatina é seguro para ser administrado em indivíduos com transtornos depressivos e sem demais comorbidades.

Apesar das evidências promissoras, ainda existem muitos questionamentos sobre como a creatina contribui para essa problemática social. A subjetividade da depressão é, sem dúvidas, o maior desafio para o presente estudo. Por ser uma doença multifatorial, que afeta milhões de pessoas de diferentes contextos ao redor do mundo, se fazem necessários estudos mais aprofundados para entender completamente todas as variáveis e desdobramentos.

São necessárias mais pesquisas para determinar o modo de uso e as doses ideais de acordo com as particularidades de cada indivíduo e seu quadro depressivo, possíveis efeitos colaterais, combinações com outros medicamentos e outras questões importantes relacionadas ao uso de creatina como suplemento para a manutenção da função cerebral, assim como a melhora da capacidade de adaptação e recuperação do sistema nervoso ao longo da vida. Em resumo, é possível reconhecer o potencial da creatina para ser uma ferramenta valiosa para melhorar a

saúde cerebral e mental, mas são necessários estudos mais aprofundados para entender completamente seus efeitos e resultados, considerando diferentes variáveis humanas.

6. REFERÊNCIAS

1. ARAUJO, Sérgio de Sousa; IBIAPINA, Jamila Silva; CARVALHO, Luiza Marly Freitas de. Evidência sobre o uso de creatina em homens ou mulheres praticantes de atividade física. *Research, Society And Development*, [S.L.], v. 11, n. 17, p. 1-10, 23 dez. 2022. *Research, Society and Development*. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i17.39063>.
2. VOGEL, Camila. EFEITOS NEUROPROTETORES RELACIONADO À SUPLEMENTAÇÃO COM CREATINA. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*, [s. l], v. 3, n. 23, p. 1-26, jun. 2022. Disponível em: <https://www.revneuropsiq.com.br/rbnp/issue/view/34/showToc>. Acesso em: 15 abr. 2023
3. OPAS/OMS. Depressão. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>. Acesso em: 14 abr. 2023.
4. SANTOS, Carolina Marins. Visão sobre depressão sofreu transformações ao longo da história: livro *“A história da melancolia”* mostra como o modo de encarar a depressão e a loucura se transformou no ocidente. Livro “A história da melancolia” mostra como o modo de encarar a depressão e a loucura se transformou no Ocidente. Disponível em: <https://jornal.usp.br/ciencias/visao-sobre-depressao-sofreu-transformacoes-ao-longo-da-historia/#:~:text=No%20s%C3%A9culo%2019%2C%20pela%20primeira,mais%20%E2%80%9Chumanizados%20aos%20loucos>. Acesso em: 16 abr. 2023.
5. BRUNA, Maria Helena Varella. DEPRESSÃO. Disponível em: <https://drauziovarella.uol.com.br/doencas-e-sintomas/depressao/>. Acesso em: 13 abr. 2023.
6. Bakian, Amanda V., et al. “Dietary Creatine Intake and Depression Risk among U.S. Adults.” *Translational Psychiatry*, vol. 10, no. 1, 3 Feb. 2020.
7. Nedergaard, M, et al. STUDY REVEALS BRAIN’S FINELY TUNED SYSTEM OF ENERGY SUPPLY. Copenhagem, 4 ago. 2016. Disponível em: <https://ctn.ku.dk/news/general/study-reveals-brains-finely-tuned-system-of-energy-supply/>. Acesso em: 06 abr. 2023.
8. Forbes, Scott C., et al. “Effects of Creatine Supplementation on Brain Function and Health.” *Nutrients*, vol. 14, no. 5, 22 Feb. 2022.
9. Roschel, Hamilton, et al. “Creatine Supplementation and Brain Health.” *Nutrients*, vol. 13, no. 2, 10 Feb. 2021.

10. Web. Harper, DG et al. Anormalidades bioenergéticas específicas do tipo de tecido em adultos com depressão maior. *Neuropsicofarmacologia* 42,876–885 (2017).
11. SESTILI, Piero; MARTINELLI, C.; COLOMBO, E.; BARBIERI, E.; POTENZA, L.; SARTINI, S.; FIMOIGNARI, C.. Creatine as an antioxidant. *Amino Acids*, [S.L.], v. 40, n. 5, p. 1385-1396, 15 mar. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00726-011-0875-5>.
12. BEAL, M. Flint. Neuroprotective effects of creatine. *Amino Acids*, [S.L.], v. 40, n. 5, p. 1305-1313, 30 mar. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00726-011-0851-0>.
13. Faulkner, Paul, et al. "Relationship between Depression, Prefrontal Creatine and Grey Matter Volume." *Journal of Psychopharmacology*, vol. 35, no. 12, 26 Oct. 2021.
14. Kanekar, Shami, et al. "Sex-Based Impact of Creatine Supplementation on Depressive Symptoms, Brain Serotonin and SSRI Efficacy in an Animal Model of Treatment-Resistant Depression." *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 15, 1 Jan. 2021.
15. Yoon, Sujung, et al. "Effects of Creatine Monohydrate Augmentation on Brain Metabolic and Network Outcome Measures in Women with Major Depressive Disorder." *Biological Psychiatry*, vol. 80, no. 6, Sept. 2016
16. Toniolo, Ricardo Alexandre, et al. "Cognitive Effects of Creatine Monohydrate Adjunctive Therapy in Patients with Bipolar Depression: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *Journal of Affective Disorders*, vol. 224, no. 27890303, Dec. 2017
17. Toniolo, Ricardo Alexandre, et al. "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Trial of Creatine Monohydrate as Adjunctive Treatment for Bipolar Depression." *Journal of Neural Transmission*, vol. 125, no. 2, 24 Nov. 2017.
18. MCEWEN, B.. Estrogen Actions Throughout the Brain. *Recent Progress In Hormone Research*, [S.L.], v. 57, n. 1, p. 357-384, 1 jan. 2002. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/rp.57.1.357>.
19. THIENGO, Daianna Lima; CAVALCANTE, Maria Tavares; LOVISI, Giovanni Marcos. Prevalência de transtornos mentais entre crianças e adolescentes e fatores associados: uma revisão sistemática. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*,

[S.L.], v. 63, n. 4, p. 360-372, dez. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0047-2085000000046>.

ÇP

20. PERALTA, José; AMANCIO, Olga Maria Silverio. A creatina como suplemento ergogênico para atletas. Revista de Nutrição, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 83-93, jan. 2002. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1415-52732002000100009>.
21. KLOTZ-SILVA, Juliana; PRADO, Shirley Donizete; SEIXAS, Cristiane Marques. Comportamento alimentar no campo da Alimentação e Nutrição: do que estamos falando?. Physis: Revista de Saúde Coletiva, [S.L.], v. 26, n. 4, p. 1103-1123, out. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-73312016000400003>.
22. RAE, Caroline D.; BRÖER, Stefan. Creatine as a booster for human brain function. How might it work? Neurochemistry International, [S.L.], v. 89, p. 249-259, out. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2015.08.010>.
23. Allen, PJ, Danci, KE, Kanarek, RB & Renshaw, PF Efeitos antidepressivos específicos do sexo da creatina dietética com e sem fluoxetina subaguda em ratos.farm. Bioquim. Behav.101,588–601 (2012).
24. BORA, Emre; FORNITO, Alex; PANTELIS, Christos; YÜCEL, Murat. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. Journal Of Affective Disorders, [S.L.], v. 138, n. 1-2, p. 9-18, abr. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.049>.
25. Lai, Chien-Han. "Gray Matter Volume in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies." Psychiatry Research: Neuroimaging, vol. 211, no. 1, Jan. 2013
26. WISE, T; RADUA, J; VIA, E; CARDONER, N; ABE, O; ADAMS, T M; AMICO, F; CHENG, Y; COLE, J H; PÉRICO, C de Azevedo Marques. Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis. Molecular Psychiatry, [S.L.], v. 22, n. 10, p. 1455-1463, 24 maio 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2016.72>.
27. KATO, Tadafumi; TAKAHASHI, Saburo; SHIOIRI, Toshiki; MURASHITA, Jun; HAMAKAWA, Hiroshi; INUBUSHI, Toshiro. Reduction of brain phosphocreatine in bipolar II disorder detected by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. Journal Of Affective Disorders, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 125-133, jun. 1994. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0165-0327\(94\)90116-3](http://dx.doi.org/10.1016/0165-0327(94)90116-3).