



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – CEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA NOS TRANSTORNOS DE
HUMOR**

Ana Beatriz Cortez Nobre
Orientadora Paloma Popov Custodio Garcia

Brasília, 2025

Data de apresentação: _____

Membros da banca: _____

RESUMO

A crescente prevalência de transtornos de humor impulsiona a busca por alternativas terapêuticas complementares. Este trabalho buscou investigar a correlação entre a suplementação de creatina e seus efeitos sobre os transtornos de humor, especialmente o Transtorno Depressivo Maior e o Transtorno Depressivo Persistente em adultos. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa, com análise de estudos publicados entre os anos 2005 e 2025 nas bases Scielo, PubMed e Google Acadêmico. Foram identificadas evidências de que a creatina, além de sua função muito estudada no desempenho esportivo, pode atuar na saúde mental de forma positiva melhorando os sintomas depressivos exercendo efeitos neuroprotetores melhorando, assim, o metabolismo energético e, consequentemente, aumentando a neuroplasticidade e potencializando o tratamento farmacológico. A suplementação representa uma alternativa promissora, de baixo custo que apoia o tratamento dos transtornos depressivos.

Palavras-chave: creatina. transtornos de humor. transtorno depressivo maior. distímia.

1. INTRODUÇÃO

Os dados mostram que, cada vez mais, os transtornos de humor têm se tornado uma verdadeira pandemia. A depressão, nos anos 1990, mostrou-se como a quarta causa de incapacitação ao redor do mundo (Brandão, 2014). O novo relatório da World Mental Health Day 2024 traz diversas reflexões sobre o assunto, aponta a gravidade e alerta, com dados, a necessidade de repensar estas patologias e suas consequências. Nesta pesquisa, quase metade da população brasileira entrevistada relata sentimento de estresse e localiza o país como o quarto mais estressado do mundo (WHO, 2024).

É preocupante pensar que a crise de saúde mental no Brasil vem afastando cada vez mais a população de suas atividades, inclusive laborais. Dados recentes do Ministério da Previdência Social trazem a assustadora informação de 470 mil afastamentos causados por transtornos mentais. Surge, então, uma urgência por parte dos profissionais da saúde que visem alternativas para possibilitar alguma solução para este cenário (MPS, 2025).

Destes transtornos, a depressão mostra-se relativamente comum. Tem-se que, em 2014, sua prevalência anual variava em torno de 6,6%. Estes valores podem aumentar quando se tratam de pacientes com infarto recente, 33%, ou câncer, 47%. Indivíduos internados por qualquer doença podem chegar a prevalência de 65%. Pensando, ainda, que 80% dos que passarão por um tratamento depressivo terão um outro episódio deste no decorrer de sua vida e metade destes desenvolve a versão crônica do transtorno é impossível não compreender sua urgência (Brandão, 2014).

Dessa forma, esse assunto traz uma grande movimentação na área de saúde. Há uma motivação, dentro da nutrição, para que novas alternativas alimentares e suplementares possam surgir como uma solução e verdadeiros aliados no processo terapêutico destes pacientes. A creatina, produtos deste trabalho, portanto, surge como um importante suplemento para algumas patologias envolvendo a saúde mental. Novos estudos demonstram que pode haver benefícios aos indivíduos que façam o uso desta de forma exógena visando não apenas a tradicional melhoria na performance esportiva, mas, também, pensando na melhoria de quadros de depressão e outros transtornos mentais (Silva, 2025).

Logo, o objetivo deste trabalho é investigar, por meio de uma revisão integrativa de literatura, a correlação da suplementação de creatina e dos transtornos de humor, com foco no transtorno depressivo maior e transtorno persistente, avaliando os possíveis benefícios terapêuticos dessa substância no contexto da saúde mental.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Investigar a correlação entre a suplementação de creatina e os efeitos em transtornos de humor em adultos.

2.2 Objetivos secundários

- Compreender e conceituar a creatina e seus mecanismos;
- Explorar e descrever os transtornos de humor;
- Analisar mecanismos bioquímicos e fisiológicos que relacionem a creatina à fisiopatologia relacionada ao transtorno de humor;
- Pesquisar evidências científicas publicadas no recorte de duas décadas, 2005 a 2025, sobre o uso da suplementação, creatina, em parâmetros da saúde mental.

3. METODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura com abordagem qualitativa.

3.2 Metodologia

A presente pesquisa foi conduzida por meio de uma revisão integrativa da literatura, com abordagem qualitativa. Foram incluídos artigos científicos e livros acadêmicos publicados entre os anos 2005 a 2025, nos idiomas português, inglês e espanhol. Utilizadas as seguintes bases de dados para busca dos materiais: Scielo, PubMed e Google Acadêmico. Os critérios de inclusão foram estudos que tivessem a abordagem da suplementação de creatina relacionada à saúde mental com foco em transtornos depressivos. Excluídos, por sua vez, trabalhos que não tratassem diretamente da temática proposta. Foram analisados os dados por meio de leitura crítica e interpretativa dos artigos, livros e publicações. Primeiramente, buscou-se entender os aspectos gerais acerca da creatina, delimitando seu efeito fisiológico, bioquímico e metabolismo. Assim, posteriormente, os transtornos mentais: depressivo maior e distímia foram desenhados pensando em sua fisiopatologia. Por fim, os estudos que correlacionam estes dois, creatina e transtornos depressivos, permitindo, desta forma, uma reflexão sobre este recurso com aplicabilidade clínica.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 CREATINA

O ácido acético a-Metil Guanidina, popularmente conhecido como Creatina, se caracteriza enquanto um composto orgânico nitrogenado. Descoberto em 1832 por Michel Chevreul (Auriani, 2021 *apud* Martins, 2023). Em um estudo com raposas em fuga, notou que estes animais, quando morriam, possuíam uma maior concentração de creatina em virtude das criadas em cativeiro. Tornou-se popular nos Jogos Olímpicos, em 1992, em Barcelona. Desde então, tem se tornado um dos suplementos mais estudados e pesquisados (Cooper, 2012).

Muito difundido enquanto um suplemento esportivo, essa substância é uma fonte energética para contração muscular. A suplementação atuaria de forma a aumentar os níveis de creatina no músculo em repouso, adiando, assim, a fadiga muscular (Peralta, 2002).

Pode ser encontrada, endogenamente, 95% no músculo esquelético sendo parte na forma fosforilada e cerca de um terço como creatina livre. Os 5% restantes são encontrados em outras partes do corpo como: cérebro, fígado, rins, testículos, dentre outros (Butts, 2018). Esta descoberta já tem adiantado algumas pesquisas que trazem a possibilidade do benefício da suplementação para algumas condições como o tratamento profilático da hipóxia fetal e consequente lesão cerebral em mulheres gestantes (Dickinson, 2014).

Ainda, de maneira exógena, é encontrado em carnes vermelhas e brancas, leite e moluscos, dentre outros (Souza, 2021).

A creatina se caracteriza pela união de três aminoácidos, essenciais e não essenciais, sendo: arginina, metionina e glicina. É metabolizada nos pâncreas, rins e fígado sendo os dois últimos em maior escala. O início desse processo se dá pela junção, a partir da enzima AGAT, nos rins, dos aminoácidos arginina e glicina formando, assim, a guanidina acetato. Essa formação é liberada na corrente sanguínea e captada pelo fígado (Havenetidis, 2016).

A guanidina cetato (GAA) se junta a metionina a partir de uma enzima metiltransferase (GAMT) pela via hepática tornando, a soma destes, a creatina propriamente dita. Ela é transportada via Crea-T e sofre a ação de outra enzima, creatina quinase (CK), que transforma a creatina em fosfocreatina para ser estocada em músculos esqueléticos e outros. O excesso de creatina é excretado através da urina. Ainda é necessário destacar que altas

taxas dessas substâncias em exames não comprovam dano renal e podem estar associadas a aumento de proteína na alimentação ou a suplementação exógena.

É importante ressaltar que a maioria das enzimas participantes do processo de síntese da creatina sofrem influência de hormônios, testosterona e estrogênio, o que é relevante para que todo o processo ocorra de maneira efetiva. Isso traz demandas como: dosar estes hormônios, via laboratorial, em pacientes onde se sugere a suplementação bem como a correlação destes com a creatina em novos estudos (Prestes, 2010).

No cérebro há uma atuação parecida, ou seja: a obtenção de fosfato via ATP. Assim, sabe-se que a gravidade de um episódio depressivo está inversamente relacionada com as concentrações de fosfocreatina no cérebro (Lafer, 1999).

Assim, existe uma captação e síntese de creatina a nível cerebral a partir dos astrócitos, células do sistema nervoso central. Essas nutrem os neurônios e possuem o transportador crea-t tornando possível a passagem da substância pela barreira hematoencefálica. Portanto, a creatina é um fosfato de alta energia armazenado também em células periféricas, como os neurônios (Pazini, 2017).

4.2 TRANSTORNOS DE HUMOR

Os transtornos mentais se evidenciam enquanto síndromes. Se caracterizam, clinicamente, por perturbações relevantes na cognição e em aspectos emocionais e comportamentais. Processos biológicos, psicológicos ou de natureza da funcionalidade mental são duramente afetados trazendo consequências diversas no ecossistema de um indivíduo afetando largas escalas como: atividade laboral, social, afetiva, dentre outras (American Psychiatric Association, 2014).

O transtorno de humor, por sua vez, faz parte do conjunto acima citado. Se identifica enquanto manifestações afetivas inadequadas em duração, frequência e intensidade. Desta forma, se qualificam enquanto crônicas, recorrentes e de significativa mortalidade (Brandão, 2014).

Há uma grande subdivisão dentro dos transtornos de humor. Basicamente, entende-se a existência de um conjunto de sintomas maníacos e depressivos. Assim, tem-se, anunciado pelo DSM V, os seguintes transtornos: bipolares e depressivos. Acontece, ainda, a existência de um leque de transtornos depressivos que reúne um apanhado de sintomas comuns como, DSM V (2014, p.155) descreve: “humor triste, vazio ou irritável acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo” (American Psychiatric Association, 2014).

Portanto, listam-se os seguintes transtornos depressivos: transtorno disruptivo de desregulação do humor, transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por medicamentos, transtorno depressivo devido a outra condição médica, transtorno depressivo não especificado, transtorno depressivo maior (TDM) e transtorno depressivo persistente (distímia). Sendo, os dois últimos a finalidade na qual se destina este trabalho (American Psychiatric Association, 2014).

Os dois têm etiologia e sintomatologia semelhantes. Um aspecto importante que os diferencia é a duração sendo a ocorrência da distímia superior a dois anos. É interessante pontuar que, embora conjuntos diferentes, possuem intersecções, assim como, em determinados momentos, é possível dizer que um conjunto integra o outro: o transtorno depressivo maior pode desembocar em uma distímia, assim como o transtorno depressivo persistente pode conter episódios de transtornos depressivo maior (American Psychiatric Association, 2014).

4.2.1. Transtornos Depressivos

A criação do DSM V trouxe para a psiquiatria e psicologia uma definição concreta e baseada em ciência do que seriam os, então, transtornos mentais. O que, na atualidade, se entende como depressão foi, ao longo da história, rotulado como melancolia, loucuras ou até mesmo questões relacionadas ao misticismo, entendendo estas como uma punição divina (Córdas, 2016).

Esse conhecimento começa a se estruturar com Hipócrates com a teoria humoral onde a depressão se encontraria no desequilíbrio de um dos quatro humores: bile, fleuma, sangue e bile negra. O humor melancólico estaria, então, ligado ao aumento da bile negra. Para além da Grécia, na Idade Média, houve o surgimento de várias associações deste estado com possessões demoníacas num mundo estritamente cristão (Santos, 2017).

Surge, no Iluminismo, o termo *neurose*. O médico William Cullen associa, então, os sintomas não como alterações de humor, mas como uma alteração da função nervosa. É no século XIX que a melancolia é vista como doença que traria consigo o risco de suicídio. Desde então, o século XX e, posteriormente, XXI vem cada vez mais tentando entender a gênese desta doença (Santos, 2017).

É importante, ainda, destacar que a tristeza é inerente à natureza humana. Esta, por sua vez, é diferente da patologia que se fala neste trabalho. De acordo com Santos (2017), acontecimentos trágicos, desconfortáveis e traumáticos resultam em sentimentos de tristeza e é entendido como algo orgânico e esperado. Os Transtornos Depressivos perpassam esses sentimentos justificados.

4.2.1.1. TDM e Distímia

Os dois transtornos abordados posteriormente têm etiologia e sintomatologia semelhantes. Além do humor depressivo constante, há a existência de alterações no sono, apetite, fadiga e dificuldade de concentração. Um aspecto importante que os diferencia é a duração. É interessante pontuar que, embora sejam organizados em conjuntos diferentes com suas especificidades, possuem suas intersecções. Essas, por sua vez, em determinados momentos, tornam possível dizer que um conjunto integra o outro: o transtorno depressivo maior pode desembocar em uma distímia, assim como o transtorno depressivo persistente pode conter episódios de transtorno depressivo maior (American Psychiatric Association, 2014).

a) Transtorno Depressivo Maior (TDM)

O Transtorno Depressivo Maior tem a duração de pelo menos duas semanas onde são encontrados alguns sintomas específicos. Há a prevalência do humor depressivo e perda de prazer na maioria das atividades. Exceto a ideação suicida e alteração de peso, a sintomatologia persiste ao longo dos dias. A existência de outros sintomas como: insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga, sentimentos de inutilidade e culpa excessiva, capacidade reduzida para pensar e redução de concentração (American Psychiatric Association, 2014).

b) Transtorno Depressivo Persistente (A Distímia)

Trata-se de uma condição crônica onde o paciente encontra-se deprimido na maior parte dos dias. Há a presença minimamente de duas das características seguintes: alteração do apetite, alterações de sono, fadiga, baixa autoestima, dificuldade de concentração e sentimentos de desesperança. Assim como o TDM, a distímia também traz o humor depressivo na maior parte do dia, diariamente. Acontece que, diferentemente do TDM, para consolidar este diagnóstico os sintomas devem persistir por mais de dois anos (American Psychiatric Association, 2014).

4.2.1.2 Epidemiologia

Segundo a última Pesquisa Nacional de Saúde, 2013 a 2019, a prevalência da Depressão no Brasil, em 2019, seria de 10,2%. Sendo mais recorrente em mulheres, em pessoas de cor branca e domiciliadas em região urbana (Brito, 2022).

Além disso, dados de 2021 do Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), também demonstram números assustadores de casos ao redor do mundo, bem como uma crescente exponencial no recorte dos anos 1990 até a contemporaneidade.

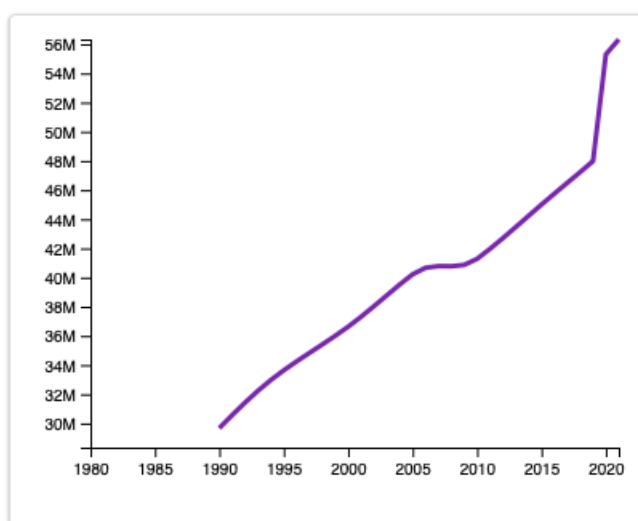


Figura 01 - Número de mortes atribuídas a transtornos depressivos no mundo, em ambos os sexos e todas as idades, entre 1990 e 2019. Fonte: Adaptado de INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME), 2020

4.2.1.3 Etiologia

Os Transtornos Depressivos são doenças multifatoriais e de muita complexidade. Isso porque há a junção de fatores biológicos, psicológicos e sociais. Tem-se três grandes pontos que poderiam justificar sua causa.

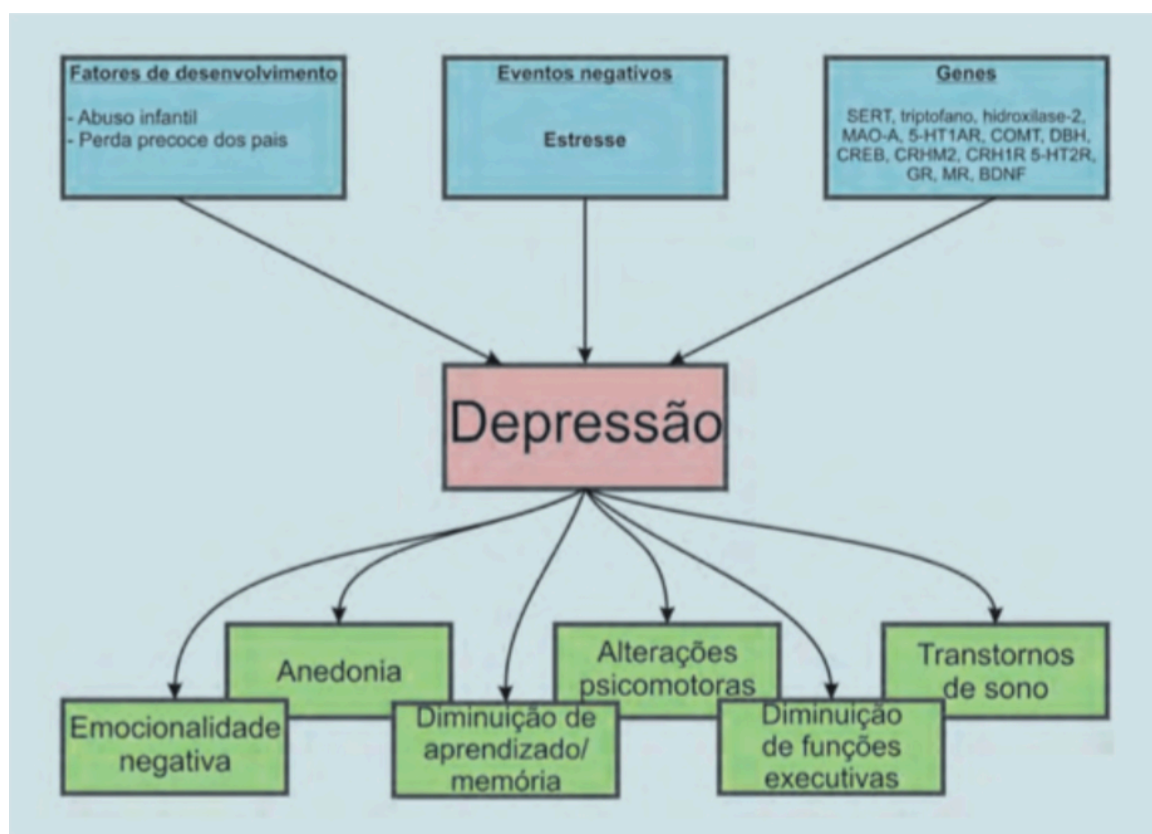


Figura 02 - Esquema de causas e principais sintomas dos Transtornos Depressivos. Fonte: BRANDÃO, Marcus Lira; GRAEFF, Frederico Guilherme. *Neurobiologia dos transtornos mentais*. 1. ed. São Paulo: Lemos Editorial, 2014

I. Genética

Estudos em famílias com grande prevalência da doença demonstraram a relevância da genética na patologia. Especialmente, núcleos familiares com a presença de gêmeos e indivíduos adotados foram objeto de estudo. As primeiras alterações percebidas foram nos genes: SLC6A4 - codificador de transportador de serotonina, SLC6A3 - codificador de um

transportador de dopamina e SLC6A2 - codificador de um transportador de noradrenalina. Após essa detecção vários outros genes foram correlacionados que puderem trazer esta teoria como consolidadores da base hereditária da condição que estaria em torno de 30 a 40%. Sendo importante destacar que a herdabilidade depende, também, de outros fatores (Costa, 2023).

As alterações nestes neurônios são conhecidas como Teoria Monoaminérgica da depressão. A serotonina é um neurotransmissor que está relacionado aos sentimentos de felicidade, satisfação e memória de aprendizado. Por sua vez, níveis não adequados podem gerar insônia, ansiedade e dificuldade de aprendizagem. Portanto, a presença de alterações no gene relacionado a serotonina causaria uma não conformidade desta trajetória ocasionando a enxurrada de sintomas citados (Naves, 2023).

Algo similar acontece com a noradrenalina. Também é um neurotransmissor responsável pela clareza, prazer, motivação, estado de alerta e memória de trabalho. Quantidades inadequadas estão relacionadas a hiperatividade, ambiguidade e passividade. Com a diminuição dos transportadores dessa substância outros efeitos em cascata são observados (Naves, 2023).

Ainda é relevante o gene BDNF. Uma neurotrofina capaz de realizar neurogênese resultando em novas células nervosas afetando a neuroplasticidade cerebral. Bem como a disfunção desse gene traz alterações mitocondriais (Miozzo, 2020).

II. Bioquímica Cerebral

Na patologia há uma disfunção na bioquímica do cérebro alterando algumas partes dele. Teria, dessa forma, mudanças encontradas no córtex cingulado anterior e no hipotálamo.

● Córtex Cingulado Anterior

Localizado na região medial do lobo frontal e acima do corpo caloso, essa parte do cérebro é responsável pelo controle emocional. É conhecido como o grande centro de processamento emocional do sistema límbico. O que foi observado é que, em pacientes depressivos, há uma maior atividade desta região. Esta região está relacionada com conhecidos sintomas depressivos: aumento de pensamentos ruminantes, aumento de afetos negativos e aumento de pensamentos pessimistas. Alguns estudos já têm demonstrado que a redução do volume de massa cinzenta e, conseqüentemente, redução do número de neurônios. (Botteron, 2002).

- **Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal**

Esta região está correlacionada ao cortisol, hormônio do estresse. O eixo em questão é extremamente relevante para a resposta do corpo frente ao estresse. Essa ativação de maneira crônica gerando um ambiente saturado de cortisol traria alterações em outras partes do cérebro como o hipocampo, diminuindo o número de neurônios dessa região responsável pela construção de memória e processamento emocional (Swaab, 2005).

- **Hipocampo e Amígdala**

A alteração desta região cerebral também está correlacionada ao aumento do cortisol. Este ambiente inibe a ação do hipocampo e estimula a amígdala causando uma alteração no hipotálamo e criando, novamente, um ciclo de maior liberação de cortisol (Swaab, 2005).

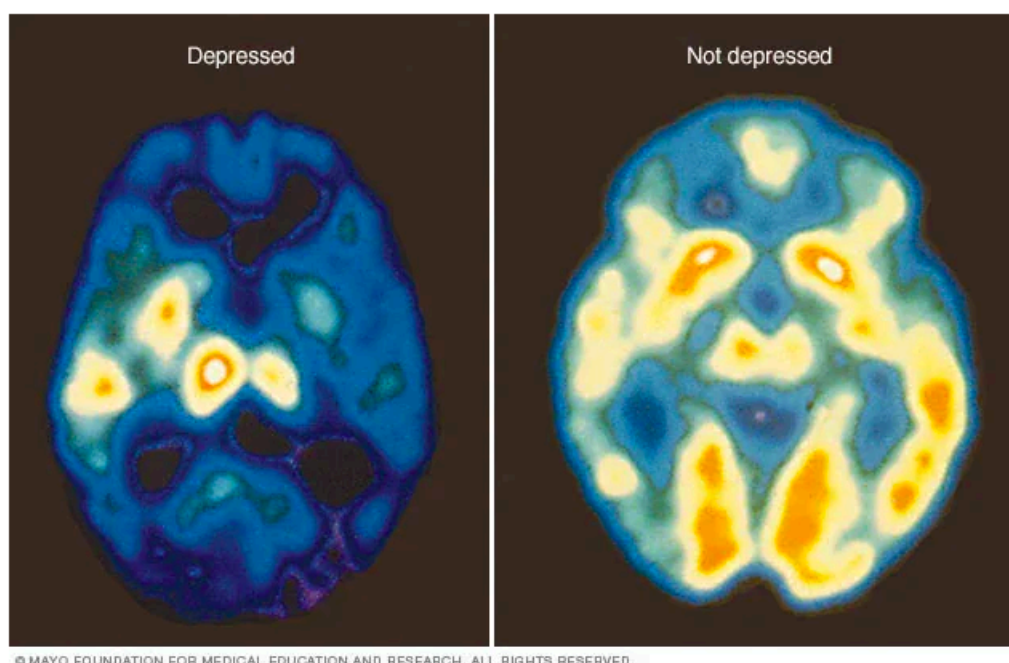


Figura 03 - Tomografia computadorizada que diferencia um cérebro de uma pessoa saudável (direita) e um cérebro de um indivíduo diagnosticado com depressão. É possível perceber a ativação de partes específicas do cérebro.

Alterações funcionais e histopatológicas associadas à depressão maior e/ou transtorno bipolar (modificado de Price & Drevets, 2009)

REGIÃO	VOLUME DE MATÉRIA CINZENTA	CONTAGEM DE CÉLULAS/MARCADORES	METABOLISMO, FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL	
	DEP VS. CONT	DEP VS. CONT	DEP VS. CONT	DEP VS. REM
CPF dorsomedial/ anterolateral	↓	↓	↓	↑
Córtex cingulado anterior (sugenua)	↓	↓	↑↓	↑
Córtex cingulado anterior (pregenua)	↓	↓	↑	↑
Córtex orbital/ CPF ventrolateral	↓	↓	↑	↑
Córtex para-hipocampal	↓	↓TB	↑	↑
Amígdala	↓↑	↓TDM	↑	↑
Estriado ventromedial	↓		↑	↑
Hipocampo	↓	↓TB	n.s.	n.s.
Tálamo medial			↑	↑

Abreviações: Dep = deprimidos não medicados, Cont = controles saudáveis, Rem = pacientes deprimidos em remissão (espontaneamente ou após tratamento), n.s. = diferenças não significativas, CPF = córtex pré-frontal, TDM = transtorno depressivo maior, TB = transtorno bipolar. Células vazias indicam dados insuficientes.

Figura 04 - Tabela que demonstra o aumento/diminuição de matéria cinzenta cerebral bem como metabolismo. Fonte: BRANDÃO, Marcus Lira; GRAEFF, Frederico Guilherme. *Neurobiologia dos transtornos mentais*. 1. ed. São Paulo: Lemos Editorial, 2014

III. Estresse

A concordância do estresse como possível gatilho para depressão foi justificado com a Síndrome de Cushing. Esta tem sua gênese em um tumor localizado na hipófise que, em cadeia, geraria o aumento do hormônio ACTH que estimula as adrenais liberando, assim, mais cortisol. Os sintomas da síndrome se assemelham aos de pacientes depressivos (Swaab, 2005).

O estresse crônico, então, produz um aumento de cortisol que aumenta a atividade do córtex vinculado e reduz a atividade das neurotrofinas. Gera reações inflamatórias que trazem consigo a resposta hipocampal e imune adaptativa. Há um estímulo simpático pelas adrenais que reduzem a neurogênese e volume hipocampal (Swaab, 2005).

Isso, portanto, resulta em diversos sintomas percebidos em pacientes depressivos. A farmacologia, então, se vale de inibidores de monoaminoxidase - enzima que degrada noradrenalina, tricíclicos e inibidores de recaptação de noradrenalina e serotonina para que este indivíduo possa tornar seu organismo funcional e reduza os sintomas (Miozzo, 2020).

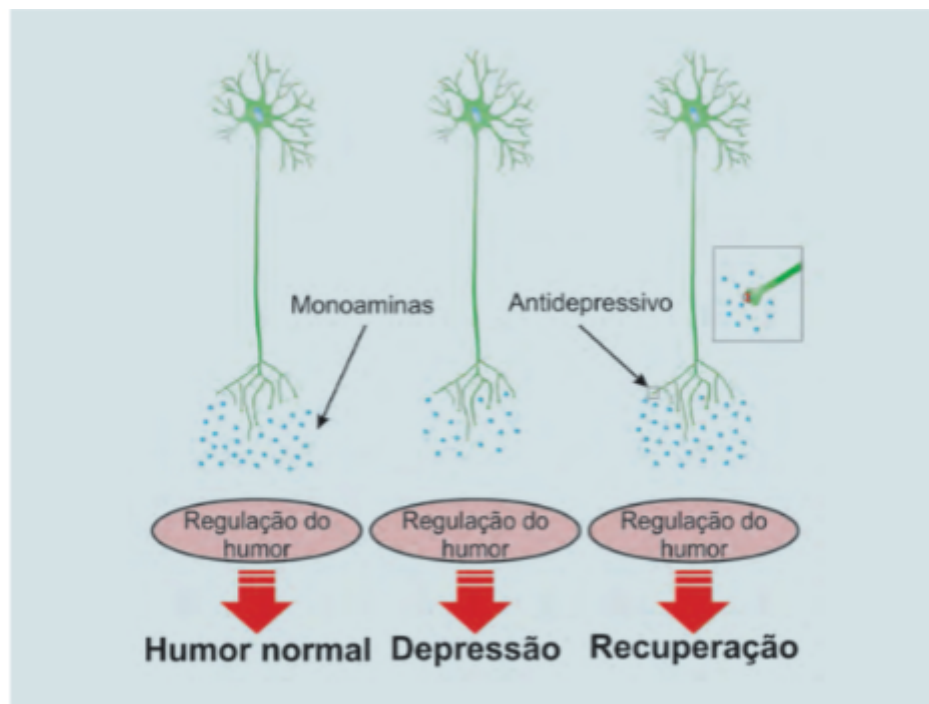


FIGURA 4.4 Teoria monoaminérgica clássica da depressão.

Figura 05 - Representação da resposta neural ao uso de fármacos. Fonte: BRANDÃO, Marcus Lira; GRAEFF, Frederico Guilherme. *Neurobiologia dos transtornos mentais*. 1. ed. São Paulo: Lemos Editorial, 2014

4.3 CREATINA & TRANSTORNOS DE HUMOR

Foram realizadas leituras críticas da literatura disponível sobre a temática deste trabalho. No quadro abaixo encontram-se os estudos que foram utilizados que correlacionam a suplementação de creatina com os transtornos de humor.

Autor / ano	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Objetivos do estudo	Resultados mais relevantes
DE GIORDI, R.; SHERPA, N.; N., ACHARYA, S.; ADHIKARI, B. R., SHERPA, P., HOWES, O. D., & YOUNG, A. H. 2024	Piloto, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	100 participantes	Avaliar a eficácia e segurança da creatina monohidratada como adição à terapia cognitivo-comportamental no tratamento da depressão, especialmente em áreas com recursos limitados.	A suplementação com creatina pode ser uma estratégia segura, barata e eficaz como adjuvante no tratamento da depressão em locais com poucos recursos.
LYOO, In Kyoon; YOON, Sujung; KIM, Tae-Suk; HWANG, Jaeuk; KIM, Jieun E.; WON, Wangyoun; BAE, Sujin; RENSHAW, Perry F	Clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	52 participantes	Avaliar se a suplementação oral de creatina monohidratada pode potencializar a resposta ao escitalopram em mulheres com TDM, levando a uma melhora mais rápida e eficaz dos sintomas depressivos.	As participantes que receberam creatina apresentaram uma redução significativamente maior nas pontuações da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) já na segunda semana, diferença que se manteve nas semanas 4 e 8. Na oitava semana, a taxa de remissão (pontuação HAM-D ≤ 7) foi de 52% no grupo da creatina, comparada a 26% no grupo placebo

2012				
JUNEJA, Keshav; BHUCHAKR A, Hamsa Priya; SADHUKHA N, Soumyodip; MEHTA, Ishani; NIHARIKA, Alla; THAREJA, Swati; NIMMAKAYA LA, Tharun; SAHU, Sweta 2024	Revisão Narrativa		Avaliar criticamente as evidências existentes sobre a suplementação de creatina no tratamento da depressão, focando em sua eficácia, mecanismos de ação, riscos e benefícios.	A creatina pode melhorar o metabolismo energético cerebral e a neuroplasticidade, oferecendo neuroproteção e aumentando a resiliência celular.
TONIOLO, Ricardo 2016	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	35 participantes	Avaliar a eficácia do suplemento como terapia adjuvante da depressão bipolar.	O grupo creatina apresentou melhora significativa em comparação ao grupo placebo do desempenho.
ROITMAN, Suzana; GREEN, Tamar; OSHER, Yamima; KARNI, Nathan; LEVINE, Abraham 2007	Estudo clínico aberto	10 participantes	Avaliar os efeitos da suplementação de creatina monohidratada em pacientes com depressão resistente ao tratamento.	Melhora significativa nos escores de depressão nos pacientes unipolares; os dois pacientes bipolares desenvolveram hipomania/manias.

ROSCHEL, Hamilton; GUALANO, Bruno; OSTOJIC, Sergej; RAWSON, Eric 2021	Revisão de literatura		Explorar os efeitos da suplementação de creatina na saúde cerebral.	A suplementação de creatina pode melhorar a função cerebral, especialmente em situações de estresse ou privação de sono, embora mais pesquisas sejam necessárias.
KIOUS, Benjamin; KONDO, Douglas; RENSHAW, Perry 2019	Revisão de literatura		Avaliar o potencial terapêutico da suplementação de creatina na depressão.	Evidências preliminares sugerem que a creatina pode ser eficaz como adjuvante no tratamento da depressão, mas são necessários mais estudos.
FORBES, Scott; CORDINGLE Y, Darren; CORNISH, Stephen; GUALANO, Bruno; ROCHEL, Hamilton; OSTOJIC, Sergej; RAWSON, Eric; ROY, Brian;PROKO PIDIS, Konstantinos; GIANNOS, Panagiotis; CANDOW, Darren	Revisão de literatura		Analisar os efeitos da suplementação de creatina na função e saúde cerebral, incluindo aspectos como cognição, memória, neuroproteção e potenciais aplicações terapêuticas em distúrbios neurológicos e psiquiátricos.	A suplementação de creatina pode aumentar os níveis da substância no cérebro, o que está associado a melhorias na função cognitiva, especialmente em adultos mais velhos ou durante períodos de estresse metabólico, como privação de sono.

2022				
LIMA, Quézia 2024	Revisão de literatura		Analisar os efeitos da suplementação de creatina na saúde mental, com foco em aspectos cognitivos e sintomas depressivos.	A revisão indica que a suplementação de creatina pode melhorar a memória, especialmente em idosos, oferecer efeito neuroprotetor e aliviar sintomas de depressão e fadiga mental. Os estudos revisados sugerem benefícios tanto no desempenho físico quanto na cognição e saúde mental
VOGEL, Camila; ROMAN, Alex; SIQUEIRA, Luciano 2019	Revisão de literatura		Investigar os efeitos neuroprotetores da creatina em doenças neurodegenerativas.	A suplementação de creatina demonstrou efeitos neuroprotetores significativos em modelos de Doença de Huntington e Parkinson, mas não apresentou melhora em pacientes com Alzheimer e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).
TONIOLO, Ricardo 2016	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo	35 pacientes	Avaliar a eficácia de creatina como terapia adjuvante na depressão bipolar.	O grupo que recebeu creatina apresentou melhora significativa no desempenho no teste de fluência verbal.
PROKOPIDIS, Konstantinos 2023	Revisão sistemática e meta-análise		Investigar os efeitos da suplementação de creatina na memória de indivíduos saudáveis	A suplementação de creatina melhorou as medidas de desempenho de memória em indivíduos saudáveis, especialmente em adultos mais velhos (66-76 anos).
SANDKUHLE R, Julia; KERSTING, Xenia; FAUST,	Estudo randomizado, controlado por	60 participantes	Investigar os efeitos da suplementação de creatina na	A suplementação de creatina melhorou significativamente a memória de trabalho e a atenção sustentada em comparação ao

Annika; KONIGS, Eva; ALTMAN, George; ETTINGER, Ultich; LUX, Sillke; PHILIPSEN, Alexandra; MULLER, Helge; BRAUNER,Ja n 2023	placebo, duplo-cego		performance cognitiva de indivíduos saudáveis	placebo, sugerindo benefícios cognitivos em adultos saudáveis.
PANZINI, Francisco 2017	Estudo experimental com modelo animal em camundongos		Avaliar o efeito antidepressivo da creatina sobre a neuroplasticidade hipocampal em um modelo de depressão induzido por corticosterona.	A administração aguda e crônica de creatina reverteu alterações comportamentais e moleculares associadas à depressão, incluindo a restauração de proteínas sinápticas e fatores neurotróficos no hipocampo, sugerindo um efeito antidepressivo potencialmente rápido e eficaz.
CUNHA, Mauricio 2013	Estudo experimental com modelo animal		Investigar os efeitos antidepressivos e neuroprotetores da creatina em modelo animal de depressão.	A suplementação de creatina apresentou efeitos antidepressivos e neuroprotetores, evidenciados por melhorias em testes comportamentais e aumento de marcadores de neurogênese no hipocampo.

A neuroinflamação desencadeia uma série de consequências como a morte de neurônios, redução na produção de neurotransmissores, sinapses e comunicação de células neurais. É causada, em grande parte, pelo estilo de vida comumente presente na maioria da população. Alimentação inadequada, estresse, interrupção do sono e sedentarismo propiciam esse ambiente pró-inflamatório e inibem a neurogênese e a neuroplasticidade. Dessa forma,

cada vez mais, vem-se procurando ativos nutricionais que possam corroborar a favor da melhora na performance cerebral e prevenir diversas patologias cerebrais. A creatina surge como uma dessas alternativas (Machado *et al.*, 2022).

A originária evidência do potencial de eficácia da suplementação de creatina no tratamento depressivo, especialmente, surge em um ensaio clínico piloto randomizado envolvido na doença de Parkinson. Assim, comparado ao placebo, resultou em uma redução dos sintomas depressivos em pacientes com Parkinson depois de um tratamento de duração de dois anos (Bender *et al.*, 2006).

A creatina é um ácido orgânico formado por três aminoácidos vistos no início deste trabalho: glicina, arginina e metionina. O último é responsável pela formação da S-Adenosil metionina (SAM), descoberto por volta de 1952, na Itália. Esta substância tem sido utilizada em alguns países como coadjuvante do tratamento da depressão sendo uma doadora de grupo metil colaborando com diversas funções celulares como o metabolismo de neurotransmissores. Quando os estoques de creatina estão cheios, tem-se a SAM disponível para estas e outras importantes ações (Papakostas, 2003 *apud* Galizia, 2016).

Para além do processo de produção e síntese da creatina, é necessário entender como ela chega ao cérebro. Este possui dois principais tipos de células: os neurônios e as células da glia - destacando-se os astrócitos. Estes, em formato de estrela, são os grandes reguladores de creatina a nível cerebral. Os astrócitos não apenas produzem creatina como funcionam como barreiras que permitem ou não a entrada da substância. A regulação por parte dos astrócitos e a seletividade da barreira hematoencefálica são as duas principais causas da lenta absorção da creatina a nível cerebral (Santos *et al.*, 2024).

A principal função deste suplemento é garantir que o ATP nunca se esgote, como um tampão de energia, para os tecidos que precisam agir rapidamente. Assim, encontra-se, no corpo humano, em vários locais como: retina, intestino, músculo esquelético e neurônios. Localiza-se nas mitocôndrias e nos sítios de gasto energético tornando a obtenção de ATP um processo extremamente rápido (Turera *apud* Brito, 2023). Assim, enquanto um suplemento da mente, atua no cérebro a partir de dois mecanismos: a recuperação mitocondrial e o efeito antioxidante.

- Recuperação Mitocondrial: descrito no início deste trabalho, o estresse crônico tem capacidade de gerar lesões na estrutura e funções como: o hipocampo, córtex pré-frontal responsáveis pelo humor e concentração e as mitocôndrias. Reduzindo o funcionamento mitocondrial, o estoque de creatina seria reduzido causando uma diminuição

da energia e potência cerebral aumentando, também, a atividade do lobo frontal sendo a causa de algumas sintomatologias encontradas em algumas patologias como o transtorno depressivo (Vieira *et al.*, 2023).

- Efeito Antioxidante: com um pH pouco ácido, a creatina tem potencial para reduzir a acidez celular. Logo, com o equilíbrio do pH tornaria possível a neurogênese bem como o aumento das sinapses por parte dos neurônios. Sua suplementação estaria ligada a redução de radicais livres que proporcionam uma maior neuroproteção. Ainda, mantendo os estoques de ATP, reduz a necessidade de glicólise que, consequentemente, reduziria a excreção de ácido láctico aumentando a eficiência dos neurônios (Vieira *et al.*, 2023).

Há, ainda, outros pontos relevantes na suplementação de creatina. O glutamato, aminoácido importante para a memória, é dependente de creatina. Além disso, quando ativado, disparam neurônios que criam redes tridimensionais que são matrizes dos pensamentos (Santos *et al.*, 2023).

Como demonstrado acima e nos estudos feitos neste trabalho, há estudos experimentais que comprovam a eficácia da creatina como tratamento coadjuvante dos transtornos depressivos mostrando-se como uma estratégia segura e com baixo custo (De Giorgi *et al.*, 2024). Nos estudos, ainda é demonstrado uma redução significativa de sintomas correlacionados com a depressão especialmente quando combinada com inibidores da recaptação da serotonina. Ainda, as pesquisas demonstram que em pacientes com transtorno bipolar pode haver aumento dos episódios de mania necessitando cautela (Juneja *et al.*, 2024).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho teve como objetivo investigar a possível correlação entre a suplementação de creatina e sua atuação em transtornos de humor, com foco no Transtorno Depressivo maior e Distímia. Por intermédio de uma revisão integrativa de literatura, foram compreendidos os mecanismos relacionados a fisiologia e bioquímica da creatina, assim como os aspectos multifatoriais e complexos que permeiam os transtornos de humor. Os achados recentes da ciência também foram trazidos da correlação deste suplemento no contexto da saúde mental.

Foram encontradas evidências que sugerem a creatina como um adjuvante benéfico para o metabolismo cerebral, auxiliando na diminuição dos sintomas depressivos. Alguns casos precisam ter atenção como a depressão encontrada no transtorno bipolar que poderia acarretar em uma piora de sintomas com a suplementação da creatina. Logo, representa uma promissora aliada no cuidado da saúde mental, especialmente quando se pensa em uma abordagem integrada e multidisciplinar.

Alguns estudos trazem sugestões acerca da dosagem para a suplementação no contexto da saúde mental, no entanto, recomenda-se cautela na prescrição e ressalta-se a necessidade de estudos clínicos que aprofundem estas questões. A perspectiva para futuros estudos é aprofundar pesquisas clínicas experimentais que possuam maiores amostras com foco nos mecanismos de absorção cerebral e resposta sintomatológica em diferentes perfis de indivíduos.

REFERÊNCIAS

DINIZ, F. K. *Creatina como suplemento alimentar: parâmetros fisiológicos e regulatórios do seu consumo*. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia-Bioquímica) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

COOPER, R.; NACLERIO, F.; ALLGROVE, J.; JIMENEZ, A. Creatine supplementation with specific view to exercise/sports performance: an update. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, v. 9, p. 33, 2012.

APADYM, E.; DAGLI, E.; BAYRAK, S.; KANKILIÇ, E. S.; SAHIN, H.; ACAR, A. Protective effect of creatine on amikacin-induced ototoxicity. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 88, p. 651–656, 2022.

FENOUILLE, N. et al. Targeting the creatine kinase pathway in EVI1-positive acute myeloid leukemia. *Nature Medicine*, v. 22, n. 4, p. 523, 2017.

PERALTA, J.; AMÂNCIO, O. M. S. A creatina como suplemento ergogênico para atletas. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 15, n. 1, p. 83–93, jan./abr. 2002.

PRESTES, J.; RUIZ, L. L.; LIMA, M. D. *Respostas metabólicas e hormonais ao treinamento físico*. 2010.

SOUZA, F. R.; LIMA, R. S. A creatina como recurso ergogênico nutricional: uma revisão da literatura. *Journal of Integrated Multidisciplinary Studies*, v. 1, n. 1, p. 12–21, 2021.

SILVA, J.; PEREIRA, M. The role of creatine supplementation in memory: A literature review. *Research, Society and Development*, v. 12, n. 5, p. e43297, 2023.

BEEKS, A. O. *Creatine assay for use on bench top chemistry analyzer: quick analysis of creatine in human serum samples*. 2016. Master's thesis – Harvard Extension School.

SANTOS, M. F. S. et al. O papel da suplementação da creatina na memória: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 12, n. 10, e47121043297, 2023. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i10.43297>. Acesso em: 13 mar. 2025.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

BRANDÃO, M. L.; GRAEFF, F. G. *Neurobiologia dos transtornos mentais*. 1. ed. São Paulo: Lemos Editorial, 2014.

CORDÁS, T. A.; EMILIO, M. S. *História da melancolia*. São Paulo: Leya, 2016.

BRITO, V. C. A. et al. Prevalência de depressão autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2019 e 2013. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, v. 31, n. spe1, e2021384, jul. 2022.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME). *VizHub – GBD Results*. 2019. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>. Acesso em: 26 abr. 2025.

CARVALHO, L. F.; PIANOWSKI, G. Digital phenotyping and personality disorders: A necessary relationship in the digital age. *Psicologia: Teoria e Prática*, São Paulo, v. 21, n. 2, p. 122–133, 2019. Disponível em: <https://editorarevistas.mackenzie.br/index.php/ptp/article/view/11541>.

MACHADO, D. B.; LIMA, M. C. S.; SILVA, M. F. S. Violência sexual contra crianças e adolescentes: uma análise da prevalência e fatores associados. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 42, n. 1, p. 1–9, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/7YBWGD6DJdkRJcyCPZz43dr/?lang=pt>. Acesso em: 26 abr. 2025.

BOTTERON, K. N. et al. Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biological Psychiatry*, [S.l.], v. 51, n. 4, p. 342–344, 15 fev. 2002. DOI: 10.1016/s0006-3223(01)01280-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11958786/>. Acesso em: 26 abr. 2025.

SWAA, D. F.; BAO, A.-M.; LUCASSEN, P. J. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Research Reviews*, [S.l.], v. 4, n. 2, p. 141–194, maio 2005. DOI: 10.1016/j.arr.2005.03.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15996533/>. Acesso em: 26 abr. 2025.

MALHI, G. S.; BELL, E.; OUTHRED, T. The case for a bipolar spectrum model: A critical review of the evidence. *Bipolar Disorders*, [S.l.], v. 22, n. 7, p. 625–638, nov. 2020. DOI: 10.1111/bdi.12956. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32911381/>. Acesso em: 26 abr. 2025.

GALIZIA, I. et al. S-adenosyl methionine (SAME) for depression in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, [S.l.], 2016.

MACHADO, G. C. D. et al. Dieta mediterrânea associada a um estilo de vida saudável para prevenção da doença de Alzheimer. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 5, n. 2, p. 6155-6157, mar./abr. 2022.

SANTOS, L. H. C. dos et al. Influência das células da glia na patogênese e progressão da Doença de Alzheimer. *Research, Society and Development*, v. 13, n. 4, e1913445475, 2024.

BRITO, N. P.; FIDELIX, M. S. P. Suplementação nutricional de creatina e saúde gastrointestinal: um estudo de revisão. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 6, n. 3, p. 11124-11135, maio/jun. 2023.

VIEIRA, D. et al. Efeitos da creatina no sistema nervoso central em diversas faixas etárias: revisão de literatura. *Revista Master*, v. 8, n. 16, 2023.

SANTOS, M. F. S. R. et al. O papel da suplementação da creatina na memória: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 12, n. 10, e47121043297, 2023.

BENDER, A. et al. Creatine supplementation in Parkinson disease: a placebo-controlled randomized pilot trial. *Neurology*, v. 67, n. 7, p. 1262–1264, 2006.

DE GIORGI, R. et al. Efficacy and safety profile of oral creatine monohydrate in add-on to cognitive-behavioural therapy in depression: an 8-week pilot, double-blind, randomised, placebo-controlled feasibility and exploratory trial in an under-resourced area. *European*

Neuropsychopharmacology, [S.l.], v. 84, p. 1–10, 2024. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2024.01.150.

LYOO, I. K. et al. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of oral creatine monohydrate augmentation for enhanced response to a selective serotonin reuptake inhibitor in women with major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, [S.l.], v. 169, n. 9, p. 937–945, 2012. DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.12010009.

JUNEJA, K. et al. Creatine supplementation in depression: a review of mechanisms, efficacy, clinical outcomes, and future directions. *Cureus*, [S.l.], v. 16, n. 10, e71638, 2024. DOI: 10.7759/cureus.71638.

TONIOLO, R. A. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, de monidrato de creatina como terapia adjuvante na depressão bipolar. 2016. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5142/tde-07122016-150647/publico/RicardoAlexandreToniolo.pdf>. Acesso em: 08 jun. 2025.

ROITMAN, S.; GREEN, T.; OSHER, Y.; KARNI, N.; LEVINE, A. Creatine monohydrate in resistant depression: a preliminary study. *Bipolar Disorders*, [S.l.], v. 9, n. 7, p. 754–758, 2007. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2007.00532.x. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/5859200_Creatine_monohydrate_in_resistant_depression_A_preliminary_study. Acesso em: 08 jun. 2025.

ROSCHER, H.; GUALANO, B.; OSTOJIC, S. M.; RAWSON, E. S. Creatine supplementation and brain health. *Nutrients*, [S.l.], v. 13, n. 2, p. 586, 2021. DOI: 10.3390/nu13020586. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33578876/>. Acesso em: 08 jun. 2025.

KIOUS, B. M.; KONDO, D. G.; RENSHAW, P. F. Creatine for the treatment of depression. *Biomolecules*, [S.l.], v. 9, n. 9, p. 406, 2019. DOI: 10.3390/biom9090406. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769464/>. Acesso em: 08 jun. 2025.

FORBES, S. C. et al. Effects of creatine supplementation on brain function and health. *Nutrients*, [S.l.], v. 14, n. 5, p. 921, 2022. DOI: 10.3390/nu14050921.

LIMA, Q. R. Suplementação de creatina e a saúde mental: uma revisão literária. 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) – Universidade Vila Velha, Vila Velha, 2024. Disponível em: <https://repositorio.uvv.br/handle/123456789/1990>. Acesso em: 08 jun. 2025.

VOGEL, C.; ROMAN, A.; SIQUEIRA, L. O. Efeitos neuroprotetores relacionados à suplementação com creatina. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*, v. 23, n. 1, 2019. Disponível em: <https://rbnp.emnuvens.com.br/rbnp/article/view/253>. Acesso em: 08 jun. 2025.

TONIOLO, R. A. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, de monidrato de creatina como terapia adjuvante na depressão bipolar. 2016. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. Disponível em: https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/USP_0cf2dfe4798e4cf85516147ab2f1fb2b. Acesso em: 08 jun. 2025.

PROKOPIDIS, K. et al. Effects of creatine supplementation on memory in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition Reviews*, v. 81, n. 4, p. 416-427, 2023. DOI: 10.1093/nutrit/nuac064.

SANDKÜHLER, J. F. et al. The effects of creatine supplementation on cognitive performance—a randomised controlled study. *BMC Medicine*, v. 21, n. 1, p. 440, 2023. DOI: 10.1186/s12916-023-03146-5.

PAZINI, F. L. Efeito protetor da creatina sobre a plasticidade hipocampal em um modelo de depressão. 2017. Tese (Doutorado em Neurociências) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2017.

CUNHA, M. Efeito antidepressivo e neuroprotetor da creatina. 2013. Dissertação (Mestrado em Neurociências) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2013.

