

# Os efeitos da suplementação de creatina na função cognitiva: uma revisão de literatura

*The effects of creatine supplementation on cognitive function: a literature review*

Daniel Heitor Santos Ferreira Damiani<sup>1</sup>, Allys Vilela de Oliveira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)

Email: Daniel Heitor Santos Ferreira Damiani - danieldamiani92@gmail.com

## Resumo

Objetivo: revisar os efeitos da suplementação de creatina nos aspectos que se relacionam com a cognição humana. Métodos: uma revisão de literatura foi feita utilizando apenas artigos originais, do tipo ensaio clínico randomizado que tinham como objetivo revisar o efeito da suplementação de creatina em aspectos cognitivos, realizados em adultos e idosos, publicados nos idiomas português e inglês, nos últimos 10 anos. Resultados: todos os estudos sugerem que a suplementação de creatina foi segura e bem tolerada pelas amostras. Promoveu a melhora em testes de cognição e no metabolismo energético do sistema nervoso central, além da melhora na fluência verbal e mudanças significativas na anatomia do cérebro e na integridade da substância branca em grupos específicos. Contudo, em cerca de um terço dos ensaios clínicos avaliados não foram observadas alterações em aspectos cognitivos dos suplementados. Conclusão: a suplementação de creatina promoveu efeitos positivos em aspectos que se relacionam com a cognição. Ainda não foi possível evidenciar de que forma as alterações em estruturas, metabolismo energético ou mesmo em um marcador de função executiva do sistema nervoso central pode influenciar no desempenho cognitivo geral de um indivíduo.

**Palavras-chave:** Creatina. Suplementos dietéticos. Cognição.

## Abstract

*Objective: review the effects of creatine supplementation on aspects related to human cognition. Methods: a literature review was carried out using only original articles, of the randomized clinical trial type, which aimed to review the effect of creatine supplementation on cognitive aspects, performed in adults and elderly, published in Portuguese and English, in the last 10 years. Results: All studies suggest that creatine supplementation was safe and well tolerated by the samples. Promoted improvement in cognition tests and energy metabolism of the central nervous system, in addition to improvement in verbal fluency and significant changes in brain anatomy and white matter integrity in specific groups. However, in about a third of the evaluated clinical trials, no alterations were observed in cognitive aspects of supplemented individuals. Conclusion: creatine supplementation promoted positive effects in aspects related to cognition. It has not yet been possible to show how alterations in structures, energy metabolism or even in a marker of executive function of the central nervous system can influence an individual's general cognitive performance.*

**Keywords:** Creatine. Dietary supplements. Cognition.

## INTRODUÇÃO

O cérebro representa 2% do peso corporal em um ser humano, contudo consome cerca de 20% de todo o oxigênio utilizado pelo organismo, logo, é um órgão que precisa de muita energia e nutrientes para seu bom funcionamento. Ele se desenvolve até por volta dos 30 anos de idade, após esse período começa um progressivo processo de atrofia e neurodegeneração a partir de fatores genéticos, endógenos e ambientais<sup>1</sup>. E a experiência dos indivíduos pode variar em diferentes domínios comportamentais e de vida durante esse processo, como no funcionamento cognitivo, em que as pessoas podem experimentar mudanças positivas e/ou negativas relacionadas à idade<sup>2</sup>.

O bom desempenho da bioenergética cerebral, conseqüentemente da função cerebral e doenças neurodegenerativas, dependem diretamente da regulação do metabolismo do Trifosfato de Adenosina (ATP), tanto em sua produção, quanto na utilização<sup>3</sup>. O ATP é a forma de entrega imediata de energia para as reações no organismo, sua ressíntese em situações de repouso ocorre em maior grau pela fosforilação oxidativa, série de reações químicas que induz a fosforilação de moléculas de Difosfato de Adenosina (ADP) as deixando carregadas de energia. Contudo, no cérebro há alta participação do sistema ATP-CP no fornecimento estável de ATP para o órgão. Visto que, os neurônios precisam de altas quantidades de energia para a realização de sinapses<sup>4</sup>.

O substrato energético dessas reações é a creatina, que é um composto nitrogenado produzido a partir de três aminoácidos: glicina, arginina e metionina. A sua síntese começa nos rins e termina no fígado. Cerca de 95% da creatina vai para os músculos e o corpo produz de 1 a 2 g do composto por dia. A síntese endógena e a ingestão de produtos de origem animal contribuem igualmente para atender as demandas diárias de creatina<sup>5</sup>.

A suplementação de creatina, além de gerar benefícios na melhora do desempenho (força e energia) em exercícios resistidos, tem sido elencada como auxiliar na melhora de aspectos cognitivos, inclusive de pessoas com distúrbios cognitivos como dificuldades no processamento de informações como raciocínio, memória e outros<sup>6,7,8</sup>.

Nesse sentido, o presente estudo teve o objetivo de revisar os efeitos da suplementação de creatina sobre a cognição humana.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura, realizada a partir da busca na base de dados Medline, via Pubmed. A busca foi realizada utilizando os descritores da saúde recomendados no *Medical Subjects Headings (MeSH)*: *creatine, memory, dietary supplements e cognition*. Também foram utilizados seus sinônimos em português, conforme os Descritores da Saúde (DeCS). Esses termos foram

combinados da seguinte forma: *creatine AND memory OR cognition OR "dietary supplements" AND cognition OR memory*.

Para seleção dos documentos a compor a revisão foram incluídos apenas artigos originais, do tipo ensaio clínico randomizado (ECR), realizados em humanos adultos ou idosos, publicados nos últimos 10 anos, nos idiomas português e inglês.

Os artigos que não foram produzidos a partir de ECR, que utilizaram como amostras animais, crianças e jovens menores de 19 anos, aqueles publicados em outras línguas que não sejam inglês e português ou com mais de 10 anos de publicação foram excluídos da amostra.

Para seleção de artigos foram empregados critérios de filtragem em três etapas por um único pesquisador. A primeira etapa se deu pela leitura dos títulos, caso indique se tratar de documento relevante, foi feita leitura de resumo, quando indicativo nessa etapa que a pesquisa realmente traz resultados relevantes para o tema, houve leitura completa do artigo científico. Essa última etapa ainda não garante a seleção do artigo para compor revisão, tal processo foi finalizado após verificação sucinta e comprovação de relevância para o tema.

Para facilitar a interpretação dos resultados, eles continham as informações de maior relevância dispostas em um quadro resumo que contém dados sobre amostra, protocolo de suplementação, métodos de análises de resultados e de desfecho primário.

## RESULTADOS

A partir da busca foram selecionados seis artigos científicos, sendo que, dois foram realizados com amostras da América do Sul (Brasil), um da América do Norte (Estados Unidos), dois da Europa (Bélgica e Finlândia) e um da Ásia (Coréia do Sul). Em todos os artigos foi feita a suplementação de creatina monohidratada com vistas a melhorar aspectos relacionados a função cognitiva, emocional e a das habilidades psicomotoras específicas.

No total houve 212 participantes na somatória das amostras, entre indivíduos saudáveis ou portadores de algum problema de saúde específico, dos quais 56% (n= 119) eram mulheres. Inclusive, nos estudos de Alves et al.<sup>9</sup> e de Yoon et al.<sup>10</sup>, as amostras foram completamente formadas por mulheres. Enquanto, nos estudos de Turner, Byblow e Gant<sup>11</sup>, Rosas et al.<sup>12</sup> e no de Toniolo et al.<sup>13</sup> não especificaram o gênero dos participantes. Em quatro estudos<sup>9,14,11,12</sup> houve aplicação do protocolo de saturação de creatina como tratamento, com dose de 20 g/dia, já no estudo de Rosas et al.<sup>12</sup> essa saturação foi obtida por doses diárias que variaram de 15 g a 30 g. Nos demais estudos (n= 2)<sup>10,13</sup>, a suplementação foi realizada a partir de valores fixos que variaram de 3 g até 6 g. No estudo de Rosas et al.<sup>12</sup>, utilizou-se a dosagem mais alta que chegou a 30 g/dia de creatina na fase de saturação, enquanto no estudo de Yoon et al.<sup>10</sup>, utilizou a dosagem mais baixa, com apenas 3 g/dia de creatina.

Em relação a forma de se avaliar os efeitos do tratamento nas amostras houve divergências nas metodologias. Dentre os métodos aplicados houve testes neuro cognitivos, visuomotores, físicos, funcionais, psicológicos, além de exames de neuroimagem e até análise bioquímica do sangue. Apesar de utilizar diferentes modelos, os testes cognitivos foram os que estiveram presentes em maior número de estudos.

As pesquisas selecionadas tiveram uma média de acompanhamento de 20 semanas, contudo com grande variação dentre elas. O estudo com maior tempo de seguimento foi o de Rosas et al.<sup>12</sup>, com 72 semanas, enquanto os de menor duração tiveram 6 semanas de acompanhamento<sup>11, 13</sup>. Nos estudos foram relatados aumentos nos estoques de creatina no cérebro dos participantes suplementados, porém sem apresentar valores absolutos ou relativos desse aumento. Apenas um estudo mostrou a grandeza desse acréscimo de substância no tecido encefálico, quando Turner, Byblow e Gant<sup>11</sup>, encontraram que houve aumento médio de 9,2% de creatina no cérebro de adultos saudáveis que foram suplementados.

A partir dos resultados obtidos com a suplementação foi possível verificar aspectos positivos em 67% (n= 4) dos artigos analisados, dentre os quais, a melhora no metabolismo energético do sistema nervoso central<sup>11</sup>, na fluência verbal de pessoas com depressão bipolar<sup>13</sup>, mudanças significativas na anatomia do cérebro e na integridade da substância branca em indivíduos pré-manifestos com

Doença de Huntington<sup>12</sup>, e no teste cognitivo prolongado avaliado com a tarefa de Stroop<sup>14</sup>. Contudo, como pode ser visualizado no Quadro 1, em um número menor de estudos (n= 2)<sup>9,10</sup>, ficou evidenciado que a creatina não influenciou em melhoras dos aspectos cognitivos avaliados naquelas amostras.

Quadro 1. Informações relevantes dos artigos selecionados para a revisão (n= 6)

AUTOR	PAÍS	AMOSTRA	PROTOCOLO	ATIVIDADE FÍSICA	TEMPO DE DURAÇÃO	MÉTODOS DE AFERIÇÃO	DESFECHO
ALVES et al (2013) <sup>9</sup>	BRASIL	MULHERES IDOSOSAS SAUDÁVEIS NÃO TREINADAS  47 participantes (CR: n = 13 mulheres, 66,9 ± 4,9 anos; PL: n = 12 mulheres, 67,3 ± 5,6; PL + ST: n = 10 mulheres, 63,9 ± 3,8; CR + ST: n = 12 mulheres, 66,4 ± 5,6.)	CR e CR+ST: 20 g de creatina monohidratada (4 x 5 g/d) por cinco dias + 5 g/d no teste  PL e PL+ST: 20 g de dextrose (4 x 5 g/d) por cinco dias + 5 g/d no teste	Treinamento de força: Cada sessão durou aproximadamente 40 minutos e consistiu em 3 séries de 12-15 repetições máximas (RM) para 7 exercícios (ex. Intervalo de 1 min entre as séries. A progressão da carga de treinamento para cada exercício foi implementada quando os sujeitos foram capazes de realizar corretamente mais de 15-RM em duas sessões consecutivas de treinamento. consumir seus suplementos preferencialmente	24 SEMANAS	(1) força muscular: 1-RM leg press, supino (2) Ingestão alimentar: recordatórios alimentares de 24h, dois durante a semana e um no final de semana (3) medidas emocionais e cognitivas:	A suplementação de creatina ou aditiva ao treinamento de força não promove nenhum benefício na função cognitiva e nas medidas emocionais em idosos. o treinamento de força demonstrou melhorar o estado emocional e a força muscular, mas não a cognição, em nossa amostra.

				junto com as refeições.			
CUTSEM et al (2020) <sup>14</sup>	BELGICA	Mulheres e homens adultos não daltonicos, sem distúrbio mental ou somático conhecido. 14 participantes (4 mulheres, 10 homens; média ± DP, idade = 24 ± 3 anos, massa = 74 ± 13 kg, altura = 179 ± 9 cm;	20 comprimidos ao longo do dia em quatro intervalos (8h, 12h, 16h e 20h) 1 g de monohidrato de creatina/comprimido; Placebo continham 39 mg de cálcio elementar/comprimido	Não houve	7 semanas	(1) Tarefa visuomotora específica do esporte; (2) Tarefa de resistência de força; (3) Tarefa de flaqueador; (4) tarefa Stroop; (5) Avaliação Fisiológica e Psicológica; (6) Análise estatística;	A suplementação de creatina melhorou o desempenho físico (resistência de força) e cognitivo prolongado. No entanto, não afetou o desempenho psicomotor ou cognitivo específico do esporte curto, nem afetou o prejuízo associado à fadiga mental nesses desempenhos.
TURNER; BYBLOW; GANT (2015) <sup>11</sup>	FINLÂNDIA	Quinze participantes saudáveis (10 homens, 5 mulheres) com idade média de 31 anos (21–55 anos). Todos os participantes eram destros com quociente de lateralidade médio de +78% (±23%)	4 sachês contendo 5g de creatina monohidratada, equivalendo a 20g diárias (intervaladas 4 vezes ao dia por 7 dias). Placebo com o mesmo protocolo da creatina.	Não houve	6 semanas	(1) Análise de dados; (2) Aquisição de imagem; (3) Tarefa funcional; (4) Espectroscopia e análise de imagens; (5) análise estatística;	A suplementação dietética de Creatina aumenta o armazenamento de creatina no cérebro. A maior disponibilidade de creatina neural previne a deterioração das funções cognitivas associadas à atenção e aumenta a excitabilidade corticomotora durante a privação de oxigênio. 7 dias de suplementação

							de creatina tem utilidade potencial como auxílio ergogênico e suplemento neuroprotetor quando o fornecimento de energia celular está comprometido. Como o metabolismo energético prejudicado e a falha em manter o potencial de membrana adequado desempenham um papel crítico na patogênese e progressão de uma variedade de condições neurológicas e neurodegenerativas.
YOON et al (2015) <sup>10</sup>	Coreia do Sul	63 mulheres participaram do estudo, sendo: 27 mulheres com transtorno depressivo maior (MDD) e 36 mulheres saudáveis.	creatina foi de 3 g diariamente na primeira semana e depois 5 g diariamente nas 7 restantes semanas de tratamento. A dose inicial de escitalopram foi de 10	Não houve	8 semanas	(1) Medidas metabólicas (MRS); (2) Medidas de Rede (DTI);	Os níveis de N - acetilaspartato e as conexões ricas em clubes aumentaram após o aumento da creatina no tratamento com inibidor seletivo da recaptção da



		Mulheres com 39 anos.	mg por dia durante a primeira semana, e as doses subsequentes podem ser aumentada até 20 mg por dia durante as 7 semanas seguintes				serotonina. Os efeitos da administração de creatina no metabolismo energético do cérebro e na organização da rede podem, em parte, fundamentar sua eficácia no tratamento de mulheres com MDD
ROSAS et al (2014) <sup>12</sup>	Estados Unidos	55 participantes: 14 grupo controle saudável (HC) e 41 grupo controle com doença de Huntington pré-manifesta (PHC)	15 g de creatina monohidratada em pó, uma a duas vezes ao dia conforme aceitação, ou placebo durante 6 meses. Em seguida, 12 meses de acompanhamento sem tratamento.	Não houve	72 semanas	(1) Neuroimagem (1.5T Avanto System); (2) Medidas cognitivas; (3) Análises de sangue (desoxiguanosina);	Este estudo fornece evidências de Classe I de que a creatina em altas doses é segura e tolerável, embora a atrofia retardada sugira que a creatina pode retardar a progressão pré-clínica, o potencial impacto clínico desses achados em retardar o início da DH é desconhecido e deve ser definido por um estudo de eficácia projetado para medi-lo.
TONIOLO et al (2017) <sup>13</sup>	Brasil	18 participantes com depressão bipolar	6g de creatina monohidratada ou	Não houve	6 semanas	(1) Neuroimagem (Wisconsin Card Sorting Test);	A suplementação com creatina por 6 semanas está

			placebo por dia, durante 6 semanas			subteste Digit Span da Wechsler Adult Intelligence Scale–Third Edition; Stroop Color-Word Test; Rey–Osterrieth complex figure test; FAS Verbal Fluency Test).	associada à melhora nos testes de fluência verbal em pacientes com essa condição.
--	--	--	---------------------------------------	--	--	--	---

Resumo de informações relevantes: CR = Creatina, PL = Placebo, ST = Treinamento de força, RM = repetição máxima, MF = Fadiga mental, DP = Participantes saudáveis, MDD = Transtorno depressivo maior, MRS = Medidas metabólicas, DTI = Medidas de rede, DH = Doença de Huntington, PHD = Pré manifestos da doença de Huntington.

Todos os estudos sugerem que a suplementação de creatina foi segura e bem tolerada pelas amostras. Apenas o estudo de Rosas et al.<sup>12</sup>, relatou diferenças significativas em função gastrointestinal entre os grupos, em que os suplementados tiveram um aumento em episódios de diarreia e náuseas quando comparados aos indivíduos no grupo placebo. Ainda assim, os autores ressaltam que há segurança no uso da substância mesmo na fase de carga, com doses de 15 a 30 g por dia.

## DISCUSSÃO

O cérebro depende de uma quantidade grande de energia para manter as sinapses, os potenciais elétricos de membrana, a propagação do potencial de ação e as atividades de sinalização. Com o não fornecimento de energia para a região neural, gera um comprometimento na função cerebral que pode levar ao seu declínio, com surgimento de condições neurológicas e neurodegenerativas<sup>4,5</sup>. A partir da análise na literatura realizada na presente revisão foi possível verificar efeitos positivos com a suplementação de creatina nos aspectos cognitivos, com alguns achados relevantes para o tema.

Um desses achados<sup>11</sup>, diz respeito a melhora no metabolismo energético do sistema nervoso central, com a suplementação houve efeito positivo com a privação de oxigênio induzida por hipóxia, aumentando a excitabilidade corticomotora e prevenindo o declínio da cognição e, particularmente, da capacidade de atenção do indivíduo. Isso ocorreu porque com os estoques de creatina abastecidos houve aumento do fornecimento de energia anaeróbica, prolongando a transferência de fosfatos de alta energia para áreas do neurônio que precisam de energia adicional quando a glicólise oxidativa é comprometida pela privação de oxigênio. Portanto, a presente revisão traz achados sobre a utilidade da creatina como suplemento neuroprotetor, quando não se tem energia celular e na prevenção do declínio da atenção em momentos de déficit severo de oxigênio. Assim, devido à demanda energética cerebral, quando há deficiência energética a formação das memórias pode ser prejudicada. A memória contribui para a identidade, personalidade e caráter de um indivíduo, já que se organizam em uma rede entrelaçada, organizada e única. Essa formação diversificada culmina em diferentes tipos de condições para o desenvolvimento do ser humano, como o comportamento, doenças, preconceitos, criatividade e outros<sup>15</sup>.

A fluência verbal foi outro aspecto impactado de forma positiva pela suplementação de creatina, tal efeito foi observado em indivíduos com depressão bipolar. Os níveis de creatina no cérebro diminuem rapidamente quando repetidamente solicitado a realizar uma determinada tarefa, foi observado que na depressão bipolar isso foi associado a maiores perdas na fluência e aprendizagem verbal<sup>16</sup>. Nessa situação, a suplementação atuou como um tampão durante a produção energética no tecido cerebral, permitindo que as células guardassem o ATP de uma forma rápida e acessível<sup>13</sup>.

Outra perspectiva, levantada no estudo de Rosas et al.<sup>12</sup>, estaria associada a redução do afinamento cortical em portadores da Doença de Huntington pré-manifesta, ou seja, ainda sem alterações patológicas. No estudo, os indivíduos que receberam a suplementação de creatina tiveram taxas significativamente mais lentas do afinamento cortical (massa cinzenta que é responsável pela nossa capacidade de pensamento, movimento, linguagem, percepção), sugerindo efeitos potencialmente

benéficos. Foi observado que doses de 15 a 30 g/dia são toleráveis e os autores relataram que em um próximo estudo, uma segunda fase, há pretensão de verificar se os efeitos observados da suplementação podem de fato modificar o desenvolvimento da Doença de Huntington.

O estudo de Cutsem et al.<sup>14</sup>, encontrou que a suplementação de creatina melhorou o desempenho cognitivo prolongado, por meio do teste de precisão de Stroop que permite detectar problemas neurológicos e cerebrais, avaliando os efeitos de interferência entre os dois hemisférios cerebrais, aumentando esses estoques de creatina no cérebro uma vez que diminui a demanda cerebral por oxigênio e reduz a fadiga mental<sup>11</sup>. Sendo assim, indica que a suplementação de creatina pode ser capaz de neutralizar parcialmente o agravamento do desempenho cognitivo induzido pela fadiga mental, como a que ocorre no desempenho esportivo prolongado.

Dessa forma, os estudos clínicos acessados para a presente revisão trazem possibilidades da suplementação de creatina em situações ligadas ao cérebro, mas ainda sem uma comprovação do efeito no aspecto cognitivo. Outras revisões da literatura já apontavam resultados semelhantes, como na metanálise realizada por Dolan, Gualano e Rawson<sup>17</sup>. Contudo, esses autores analisaram uma amostra maior de estudos clínicos, sem restrição de faixas etárias das amostras e com resultados retornados de outras plataformas de pesquisa como, *Web of Science*, *Cochrane Library* e *Scopus*. Além disso, analisaram os dados disponíveis nas publicações sobre os estoques de creatina no cérebro dos participantes, e assim visualizaram um efeito positivo da suplementação com o aumento de creatina em várias áreas do cérebro, principalmente no aspecto cognitivo a partir de dosagens de 20 g/dia durante 7 ou 28 dias com adultos saudáveis e também em adolescentes com situações que afetavam o cérebro como a privação de sono, hipóxia e por atividades mais complexas, contudo isso não ocorreu em amostras de crianças. Outra informação relevante levantada por aquela revisão foi que a barreira hematoencefálica é um obstáculo para a circulação da creatina.

Em contrapartida, temos outras revisões que ressaltam alguns efeitos mais positivos em áreas da cognição que os apontados aqui. Um exemplo é a metanálise de Prokopidis et al.<sup>18</sup>, que ao analisarem estudos clínicos verificaram melhora das medidas de desempenho da memória em indivíduos saudáveis, especialmente em idosos com idade mais avançada, 66 a 76 anos, com doses de creatina entre 2,2 e 20 g por dia. Tal efeito não foi observado na presente revisão, pois não foram analisados ensaios clínicos em populações com restrições alimentares, como por exemplo os vegetarianos, em artigos com maior amplitude na data de publicação e encontrados em uma maior diversidade de bases de dados.

A melhora da memória resultante da suplementação de creatina já havia sido ressaltada em uma revisão anterior, quando Avgerinos et al.<sup>6</sup> referiram que a suplementação de creatina em indivíduos

saudáveis maiores de 12 anos melhorou a memória de curto prazo, a inteligência e o raciocínio. Os resultados sugerem um benefício potencial para indivíduos idosos e estressados. Como em todas as demais revisões sobre o tema, os autores ressaltam a necessidade de mais estudos, visto que falta padronização nos métodos aplicados nos diferentes ensaios.

É difícil definir de fato o efeito da creatina nos aspectos cognitivos, porque existem diferentes domínios dentro do que é tido como cognição, como a sensação e percepção e seus déficits, que se refere a capacidade de uma pessoa detectar algum estímulo, seja ele visual, auditivo, tátil, gustativo ou olfativo. Quando o estímulo é significativo, cai sobre o domínio da percepção, em que ocorre a identificação de objetos previamente experimentados a partir de informações sensoriais. Como outra forma de domínio, vem as habilidades motoras, que incluem habilidades para movimentos delicados e específicos, incluindo aptidão manual e velocidade motora, bem como tempo de reação e habilidades mais globais, como equilíbrio, e a Construção que é a capacidade de copiar ou produzir desenhos de objetos comuns<sup>19</sup>.

A atenção e concentração se divide em subdomínios, um deles é a atenção seletiva, que é o processo que define a atenção em razão da relevância e importância da informação. Nos testes pode ser verificada por instrumentos que fornecem informações que distraem e pedem que o examinado preste atenção especificamente àquilo que é relevante. Como outro domínio, há ainda a vigilância que é a aptidão de manter a atenção ao longo do tempo e são realizadas tarefas de medição de vigilância, que, geralmente requerem a constatação de estímulos simples, apresentados com pouca frequência em meio a um fluxo de outros estímulos, sendo a tarefa prototípica, variantes da tarefa de desempenho contínuo<sup>19</sup>.

Uma das dificuldades é saber qual área da cognição que será testada, pois há vários domínios de cognição, além de existir esses vários domínios, existem múltiplos testes que podem avaliar o mesmo domínio cognitivo. Portanto, é difícil comparar um estudo com o outro, justamente porque os autores podem selecionar diferentes testes nos estudos. Ou seja, falar em melhora da cognição torna a análise muito ampla e dificulta a comparação entre ensaios clínicos.

Ainda que as perspectivas sejam positivas, são necessários mais estudos sobre o tema os quais devem ter maior tempo de acompanhamento e tratamento para verificação dos efeitos a longo prazo, sobretudo com pesquisas que permitam a comparação dos efeitos em amostra com e sem comprometimento cognitivo, maior padronização nos testes de cognição e memória utilizados como padrão de análise.

## **CONCLUSÃO**

A suplementação de creatina parece ter efeitos positivos na cognição, entretanto, não foi possível evidenciar, a partir dos estudos revisados, de que forma as alterações em estruturas, metabolismo energético ou mesmo em um marcador de função executiva do sistema nervoso central pode influenciar no desempenho cognitivo geral de um indivíduo.

A literatura ainda é controversa, estudos com diferentes metodologias e amostras dificultam um acertado entendimento da questão. São necessários mais estudos e maior aprofundamento para se definir qual o nível do efeito na cognição e que público pode se beneficiar da suplementação de creatina.

## REFERÊNCIAS

1. Flanagan E, Lamport D, Brennan L, et al. Nutrition and the ageing brain: moving towards clinical applications. *Ageing Res Rev.* 2020 [cited 2023 May 29];62:101079. doi:10.1016/j.arr.2020.101079 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32461136/>
2. Sabatini S, Silarova B, Martyr A, et al. Associations of awareness of age-related change with emotional and physical well-being: a systematic review and meta-analysis. *Gerontologist.* 2020 [cited 2023 May 29];60(6):e477-e490. doi:10.1093/geront/gnz101 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31350849/>
3. Erecińska M, Silver IA. ATP and brain function. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1989 [cited 2023 May 29];9(1):2-19. doi:10.1038/jcbfm.1989.2 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2642915/>
4. Joncquel-Chevalier Curt M, Voicu PM, Fontaine M, et al. Creatine biosynthesis and transport in health and disease. *Biochimie.* 2015 [cited 2023 May 29];119:146-165. doi:10.1016/j.biochi.2015.10.022 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26542286/>
5. Kreider RB, Kalman DS, Antonio J, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *J Int Soc Sports Nutr.* 2017 [cited 2023 May 29];14:18. Published 2017 Jun 13. doi:10.1186/s12970-017-0173-z Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28615996/>
6. Avgerinos KI, Spyrou N, Bougioukas KI, Kapogiannis D. Effects of creatine supplementation on cognitive function of healthy individuals: a systematic review of randomized controlled trials. *Exp Gerontol.* 2018 [cited 2023 May 29];108:166-173. doi:10.1016/j.exger.2018.04.013 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6093191/>
7. Ferrier CH, Alarcón G, Glover A, et al. N-Acetylaspartate and creatine levels measured by (1)H MRS relate to recognition memory. *Neurology.* 2000 [cited 2023 May 29];55(12):1874-1883. doi:10.1212/wnl.55.12.1874 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11134388/>
8. Benton D, Donohoe R. The influence of creatine supplementation on the cognitive functioning of vegetarians and omnivores. *Br J Nutr.* 2011 [cited 2023 May 29];105(7):1100-1105. doi:10.1017/S0007114510004733 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21118604>
9. Alves CR, Merege Filho CA, Benatti FB, et al. Creatine supplementation associated or not with strength training upon emotional and cognitive measures in older women: a randomized double-blind study. *PLoS One.* 2013 [cited 2023 May 29];8(10):e76301. Published 2013 Oct 3. doi:10.1371/journal.pone.0076301 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24098469/>
10. Yoon S, Kim JE, Hwang J, et al. Effects of creatine monohydrate augmentation on brain metabolic and network outcome measures in women with major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2016 [cited 2023 May 29];80(6):439-447. doi:10.1016/j.biopsych.2015.11.027 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26822799/>



11. Turner CE, Byblow WD, Gant N. Creatine supplementation enhances corticomotor excitability and cognitive performance during oxygen deprivation. *J Neurosci*. 2015 [cited 2023 May 29];35(4):1773-1780. doi:10.1523/JNEUROSCI.3113-14.2015 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25632150/>
12. Rosas HD, Doros G, Gevorkian S, et al. PRECREST: a phase II prevention and biomarker trial of creatine in at-risk Huntington disease. *Neurology*. 2014 [cited 2023 May 29];82(10):850-857. doi:10.1212/WNL.000000000000187 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959748/>
13. Toniolo RA, Fernandes FBF, Silva M, Dias RDS, Lafer B. Cognitive effects of creatine monohydrate adjunctive therapy in patients with bipolar depression: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2017 [cited 2023 May 29];224:69-75. doi:10.1016/j.jad.2016.11.029 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27890303/>
14. VAN Cutsem J, Roelands B, Pluym B, et al. Can creatine combat the mental fatigue-associated decrease in visuomotor skills?. *Med Sci Sports Exerc*. 2020 [cited 2023 May 29];52(1):120-130. doi:10.1249/MSS.0000000000002122 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31403610/>
15. Tobore TO. Oxidative/Nitroxidative stress and multiple sclerosis. *J Mol Neurosci*. 2021 [cited 2023 May 29];71(3):506-514. doi:10.1007/s12031-020-01672-y Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32767188/>
16. Bauer MS, Damschroder L, Hagedorn H, Smith J, Kilbourne AM. An introduction to implementation science for the non-specialist. *BMC Psychol*. 2015 [cited 2023 May 29];3(1):32. Published 2015 Sep 16. doi:10.1186/s40359-015-0089-9 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26376626/>
17. Dolan E, Gualano B, Rawson ES. Beyond muscle: the effects of creatine supplementation on brain creatine, cognitive processing, and traumatic brain injury. *Eur J Sport Sci*. 2019 [cited 2023 May 29];19(1):1-14. doi:10.1080/17461391.2018.1500644 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30086660/>
18. Prokopidis K, Giannos P, Triantafyllidis KK, Kechagias KS, Forbes SC, Candow DG. Effects of creatine supplementation on memory in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2023 [cited 2023 May 29];81(4):416-427. doi:10.1093/nutrit/nuac064 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35984306/>
19. Harvey PD. Domains of cognition and their assessment<sup>[SEP]</sup>. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019 [cited 2023 May 29];21(3):227-237. doi:10.31887/DCNS.2019.21.3/pharvey Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6829170/>