

CREATINA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO NARRATIVA

Deivson Espíndula Torres Júnior¹, Flávia Maria Ribeiro Vital¹

(1) Centro Universitário Afya Itaperuna, RJ, Brasil.

Autor Correspondente:

Nome (email): Flávia Maria Ribeiro Vital (flavia.vital@uniredentor.edu.br)

Filiação: Afya Centro Universitário Itaperuna, RJ, Brasil.

Endereço Institucional: Av. Pres. Dutra, 1155 – Cidade Nova, Itaperuna – RJ, 28300-000. Telefone (22) 3513-1477

Conflito de interesse: Os autores informam nenhum tipo de conflito de interesse, seja político, financeiro e/ou comercial.

Agradecimentos: Agradeço primeiramente a Deus, por me conceder força, sabedoria e propósito ao longo desta caminhada. À minha família, pelo amor, apoio e incentivo em todos os momentos. À Afya Centro Universitário de Itaperuna, por proporcionar o ambiente e o suporte necessários à minha formação. À minha orientadora, Prof.^a Flávia Maria Ribeiro Vital, pela dedicação, paciência e orientação fundamental neste trabalho. E ao monitor Kaue Chagas, pelo auxílio constante e incentivo durante todo o processo. A todos, minha sincera gratidão.

RESUMO

O Transtorno Depressivo Maior é uma condição de saúde global com alta prevalência, mas o tratamento convencional, baseado em hipóteses monoaminérgicas, frequentemente apresenta limitações, especialmente em casos de resistência. A crescente evidência de que a depressão envolve disfunções na bioenergética cerebral e alterações nos níveis de creatina pré-frontal levanta uma importante dúvida clínica: a creatina monohidratada pode ser um adjuvante eficaz para potencializar a resposta clínica em pacientes com depressão? Este estudo buscou avaliar a eficácia e segurança da creatina como aumento ao tratamento padrão para o Transtorno Depressivo Maior. A metodologia consistiu em uma revisão narrativa de Ensaio Clínicos Randomizados (ECR) que compararam o uso de creatina *versus* placebo em adultos diagnosticados com depressão. Foram incluídos ECRs que abordassem a creatina associada ao tratamento medicamentoso ou psicoterapia, e foram excluídos estudos do tipo *cross-over* e cluster, além de publicações incompletas. A estratégia de busca utilizou as bases de dados PubMed, Cochrane Library e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), combinando os termos controlados e livres "Depression", "Creatine" e "randomized controlled trial". A busca inicial resultou em mais de mil estudos, dos quais cinco foram incluídos na revisão. Os resultados demonstraram que a suplementação de creatina, em doses que variaram de dois a dez gramas por dia, acelerou e potencializou a resposta antidepressiva, sendo este efeito observado já nas primeiras semanas de tratamento. Adicionalmente, estudos de neuroimagem confirmaram que a creatina atingiu o alvo metabólico cerebral, com o aumento da fosfocreatina no lobo frontal correlacionando-se inversamente com a gravidade dos sintomas depressivos. Em conclusão, os resultados sugerem que a creatina monohidratada é um adjuvante seguro e eficaz no tratamento da depressão, atuando na otimização da bioenergética neuronal e oferecendo uma nova perspectiva para pacientes que buscam uma resposta terapêutica mais rápida e robusta.

Palavras-chave: Depressão; Creatina; Tratamento Adjuvante; Bioenergética Cerebral; Transtorno Depressivo Maior.

ABSTRACT

Major Depressive Disorder is a global health condition with high prevalence, but conventional treatment, based on monoaminergic hypotheses, often presents limitations, especially in cases of resistance. The growing evidence that depression involves dysfunctions in cerebral bioenergetics and alterations in prefrontal creatine levels raises a significant clinical question: can creatine monohydrate be an effective adjuvant to potentiate the clinical response in patients with depression? This study sought to evaluate the efficacy and safety of creatine as an augmentation to standard treatment for Major Depressive Disorder. The methodology consisted of a narrative review of Randomized Controlled Trials (RCTs) comparing the use of creatine versus placebo in adults diagnosed with depression. RCTs addressing creatine associated or not with medication or psychotherapy were included, while cross-over and cluster studies,

as well as incomplete publications, were excluded. The search strategy utilized the PubMed, Cochrane Library, and Virtual Health Library (VHL) databases, combining the controlled and free terms "Depression," "Creatine," and "randomized controlled trial." The initial search resulted in over a thousand studies, five of which were included in the review. The results demonstrated that creatine supplementation, in doses ranging from two to ten grams per day, accelerated and potentiated the antidepressant response, with this effect observed as early as the first weeks of treatment. Additionally, neuroimaging studies confirmed that creatine reached the cerebral metabolic target, with the increase in prefrontal phosphocreatine inversely correlating with the severity of depressive symptoms. In conclusion, the findings suggest that creatine monohydrate is a safe and effective adjuvant in the treatment of depression, acting to optimize neuronal bioenergetics and offering a new perspective for patients seeking a faster and more robust therapeutic response.

Keywords: Depression; Creatine; Adjuvant Treatment; Cerebral Bioenergetics; Major Depressive Disorder.

1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior é um quadro clínico caracterizado por humor deprimido, anedonia, alterações de energia e prejuízo funcional, cujos mecanismos relacionam-se não apenas a hipóteses monoaminérgicas clássicas, mas também a processos de bioenergética cerebral e alterações estruturais em regiões frontais, incluindo variações de creatina pré-frontal e volume de substância cinzenta (Faulkner *et al.*, 2021; Kious; Kondo; Renshaw, 2019; Pazini; Cunha; Rodrigues, 2019).

A depressão representa importante carga global de doença e está associada a desfechos individuais e sociais adversos em nível populacional, menor ingestão alimentar de creatina mostrou associação com maior risco de depressão em adultos norte-americanos, sugerindo que o estado nutricional de creatina pode se relacionar ao fenótipo depressivo (Bakian *et al.*, 2020). Evidências de neuroimagem e espectroscopia indicam que alterações em metabólitos cerebrais ligados ao metabolismo energético, como a creatina, podem compor o espectro biológico observado em indivíduos com depressão, reforçando a relevância clínica dessa via (Faulkner *et al.*, 2021).

A fisiopatologia da depressão envolve disfunções em circuitos de regulação do humor, cognição e motivação, com repercussões em sintomas como humor deprimido persistente, fadiga, lentificação psicomotora, dificuldades de concentração e anedonia parte desses achados pode relacionar-se a alterações no metabolismo energético cerebral e no conteúdo de creatina em regiões frontais (Yoon *et al.*, 2016; Faulkner *et al.*, 2021). Em paralelo, estudos em humanos com espectroscopia de fósforo-31 e intervenções dose-dependentes sugerem engajamento do alvo “creatina” na bioenergética cerebral, o que pode refletir em melhora de sintomas como energia e motivação (Kondo *et al.*, 2016; Yoon *et al.*, 2016).

Além de determinantes psicossociais e clínicos tradicionalmente implicados, aspectos biológicos relacionados ao metabolismo energético e ao suprimento de creatina podem atuar como fatores de risco ou moduladores do quadro depressivo (Bakian *et al.*, 2020). No nível cerebral, variações de creatina e de estrutura em áreas frontais foram observadas em indivíduos com sintomas

depressivos, sugerindo um componente de vulnerabilidade neurobiológica em subgrupos (Faulkner *et al.*, 2021; Kious; Kondo; Renshaw, 2019).

O diagnóstico permanece clínico e sindrômico, fundamentado na identificação de sintomas nucleares (humor deprimido e/ou anedonia) e em seu impacto funcional, biomarcadores como creatina cerebral ainda não integram critérios diagnósticos rotineiros, mas estudos têm explorado seu valor para caracterização de subtipos e monitoramento de resposta (Kious; Kondo; Renshaw, 2019; Pazini; Cunha; Rodrigues, 2019). Investigações com espectroscopia e medidas de rede cerebral mostram correlações entre parâmetros metabólicos/estruturais e manifestações clínicas, sugerindo utilidade complementar em pesquisa e estratificação (Yoon *et al.*, 2016; Faulkner *et al.*, 2021).

As estratégias terapêuticas convencionais incluem antidepressivos, psicoterapia e intervenções combinadas, nesse contexto, a creatina tem sido investigada como adjuvante visando potencializar a resposta clínica por meio da modulação da bioenergética cerebral (Pazini; Cunha; Rodrigues, 2019; Kious; Kondo; Renshaw, 2019). Ensaios translacionais mostram que a suplementação de monohidrato de creatina pode influenciar medidas metabólicas cerebrais e de conectividade em mulheres com depressão (Yoon *et al.*, 2016) e engajar o alvo bioenergético em adolescentes com depressão resistente a Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina ISRS (Kondo *et al.*, 2016). Evidências piloto mais recentes sugerem viabilidade e segurança do uso de creatina como adjuvante à terapia cognitivo-comportamental em cenário de recursos limitados (Sherpa *et al.*, 2025).

A creatina é um doador/“buffer” de fosfatos de alta energia que participa do acoplamento entre demanda e disponibilidade energética neuronal. Em modelos murinos, a creatina exibiu efeito semelhante a antidepressivo associado à modulação de vias de neuroplasticidade (Cunha *et al.*, 2018). Revisões apontam um perfil promissor como adjuvante, embora ainda sejam necessários estudos maiores e padronizados quanto a dose, duração e subgrupos responsivos (Pazini; Cunha; Rodrigues, 2019; Kious; Kondo; Renshaw, 2019). Em cenário clínico real, dados piloto sugerem viabilidade e segurança da

creatina como complemento à Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) (Sherpa *et al.*, 2025). Uma revisão atualizada poderá trazer respostas mais válidas e confiáveis.

O objetivo deste estudo foi avaliar sistematicamente a eficácia e segurança da creatina monohidratada como adjuvante ao tratamento padrão para o Transtorno Depressivo Maior (TDM).

2. METODOLOGIA

Esse estudo trata-se de uma revisão narrativa de Ensaios Clínicos Randomizados (RCT) sobre a comparação do uso de creatina *versus* Placebo para pacientes com Depressão usando métodos padronizados.

Foram utilizadas as seguintes bases de dados para conduzir a estratégia de busca eletrônica: PubMed, Cochrane Library e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS). A estratégia de busca constituiu-se dos seguintes operadores booleanos e palavras-chave: ("Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR "Major Depressive Disorder"[Mesh] OR depress*) AND ("Creatine"[Mesh] OR "Phosphocreatine"[Mesh] OR creatin*) AND ("randomized controlled trial" OR "double blind" OR "placebo-controlled"). Não foram aplicados filtros e não se restringiu a período de publicação dos artigos.

Esta revisão incluiu apenas Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) que abordem a comparação direta do uso de creatina associada a tratamento medicamentoso para depressão/psicoterapia *versus* placebo ou tratamento medicamentoso para Depressão/psicoterapia em adultos de ambos os sexos diagnosticados com Depressão.

Foram excluídos ECR do tipo *cross-over* e cluster, além dos não disponíveis/acessíveis na íntegra, as publicações apenas do projeto de ECR, resumos que não contemplem pelo menos um dos seguintes desfechos de interesse.

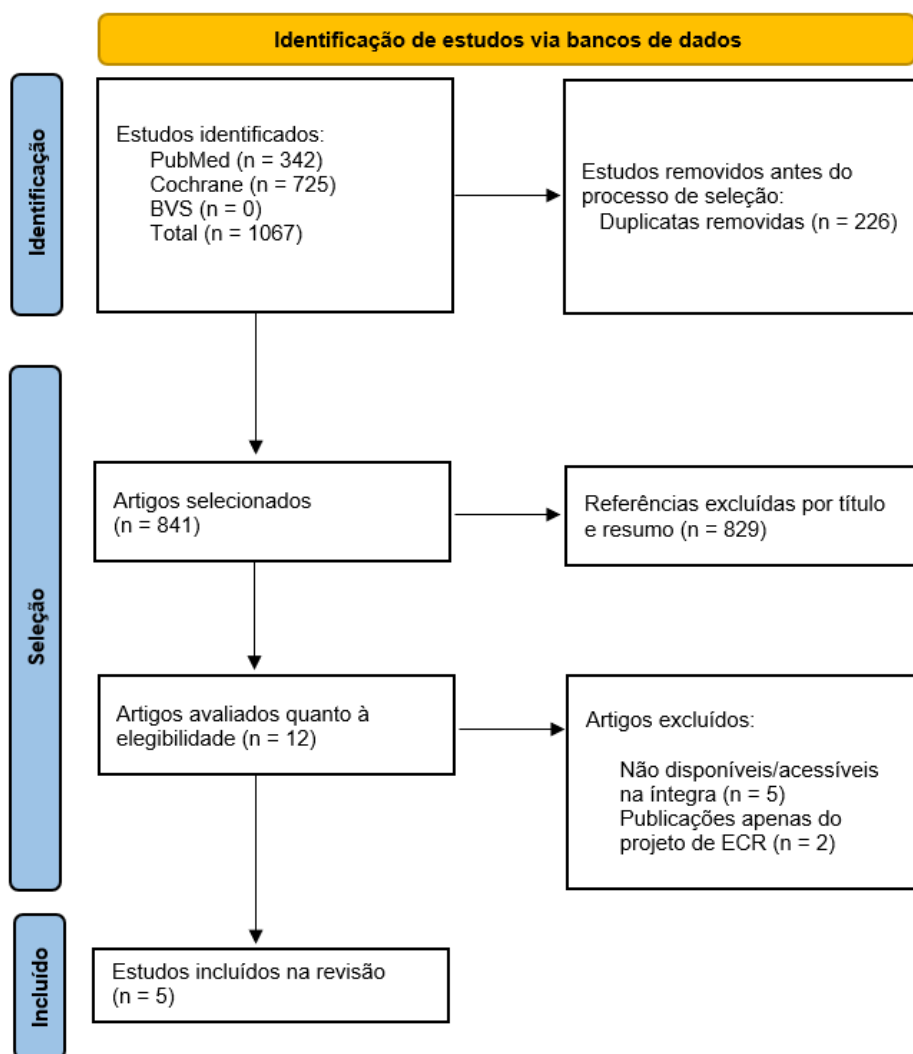
O processo de seleção dos estudos foi conduzido com o auxílio do software RAYYAN e apresentado através do fluxograma PRISMA, com as devidas justificativas para a exclusão, em caso de serem artigos duplicados nas diferentes bases de dados, e após a análise do título, resumo e/ou da leitura do artigo na íntegra para verificar a adequação aos critérios de inclusão e exclusão.

Uma tabela resumo com as características de cada estudo incluído foi construída contendo autor e ano da publicação, características da população, da intervenção e os desfechos analisados. Um resumo por desfecho proposto nesta revisão também foi conduzido.

3. RESULTADOS

A busca nas bases de dados evidenciou um total de 1067 estudos, sendo 342 do PubMed e 725 da Cochrane Library. O processo de seleção dos estudos está detalhado no fluxograma PRISMA (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma PRISMA com os resultados da coleta de dados.



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

O Quadro 1 resume as características detalhadas dos cinco estudos de intervenção incluídos nesta análise. O conjunto de evidências é composto por um estudo piloto aberto, e quatro ECRs duplo-cegos e controlados por placebo.

A maioria dos estudos investigou a creatina monohidratada como agente de aumento (adjunto) ao tratamento antidepressivo padrão. A população de estudo foi predominantemente composta por mulheres (54,35%) com Transtorno Depressivo Maior (TDM). Três estudos (Kondo, *et al.* 2011; Lyoo, *et al.* 2012; Kondo, *et al.* 2016) focaram em pacientes com depressão resistente a Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), enquanto os demais incluíram

pacientes com TDM em geral. O estudo de Sherpa e colaboradores (2025) é o único a incluir uma amostra com ambos os sexos (N=100) e a testar a creatina associada à Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC), em vez de farmacoterapia. As doses de creatina oral, onde três estudos (Três estudos utilizaram a creatina na forma de cápsulas (Lyoo *et al.*, 2012; Yoon *et al.*, 2016; Sherpa *et al.*, 2025) e dois estudos utilizaram a creatina na forma de pó (Kondo *et al.*, 2011; Kondo *et al.*, 2016), variaram de 2g/dia a 10g/dia, e a duração das intervenções foi de 8 semanas em todos.

Os desfechos primários e secundários analisados nos estudos focaram na melhora dos sintomas depressivos, bem como em medidas de neuroimagem para avaliar o mecanismo de ação, sustentando a hipótese bioenergética da depressão.

A creatina demonstrou um efeito consistente na aceleração e/ou potencialização da resposta antidepressiva. O estudo piloto aberto de Kondo *et al.* (2011), em adolescentes do sexo feminino com TRD, demonstrou uma redução média de 56% na pontuação da Escala de Avaliação de Depressão Infantil Revisada (CDRS-R) após 8 semanas de aumento com creatina (4g/dia). O ECR de Lyoo *et al.* (2012), em mulheres com TDM, relatou que o grupo Creatina associada a Escitalopram apresentou melhorias significativamente maiores na pontuação da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) em comparação com o grupo Placebo associada a Escitalopram. Este efeito diferencial foi notavelmente observado já na Semana 2 de tratamento, sugerindo um início de ação mais rápido. Em um achado recente, o estudo exploratório de Sherpa *et al.* (2025) indicou que a creatina (5g/dia) associada à TCC resultou em uma redução significativamente maior nas pontuações do Questionário de Saúde do Paciente-9 (PHQ-9) (diferença média ajustada = -5,12) em comparação com Placebo associado a TCC.

Estudos de neuroimagem forneceram evidências do engajamento do alvo metabólico e de rede estrutural da creatina. O ECR de dose-resposta de Kondo *et al.* (2016) confirmou que a creatina monohidratada (CM) atinge o alvo metabólico cerebral. O PCr (Fosfocreatina) no lobo frontal aumentou de forma dose-dependente (9,1% no grupo de 10g/dia) e, crucialmente, esse aumento se

correlacionou inversamente com a pontuação de depressão ($p < 0,02$), estabelecendo uma ligação entre o efeito metabólico e o desfecho clínico. Yoon *et al.* (2016), utilizando uma sub-amostra do estudo de Lyoo *et al.* (2012), demonstraram que o aumento com creatina levou a um aumento significativo nos níveis de N-acetilaspartato (NAA) pré-frontal (um marcador de integridade neuronal/viabilidade mitocondrial) e no incremento das conexões de rich club hub (um marcador de organização de rede estrutural cerebral) em comparação com o placebo, sugerindo que a eficácia da creatina pode envolver a restauração da bioenergética cerebral e a otimização da conectividade neuronal.

A creatina monohidratada demonstrou um perfil de segurança e tolerabilidade favorável em todos os estudos que a avaliaram. No ECR de Lyoo *et al.* (2012), não houve diferença significativa na frequência geral de eventos adversos (EAs) (36 eventos no grupo creatina vs. 45 no grupo placebo) ou nas taxas de descontinuação do tratamento entre os grupos. O estudo de Sherpa *et al.* (2025) também relatou que as taxas de desistência por qualquer causa, as desistências por eventos adversos e a proporção de participantes com pelo menos um EA foram comparáveis entre os grupos Creatina + TCC e Placebo + TCC. O estudo de dose-resposta (Kondo *et al.* (2016) não encontrou diferença de grupo em eventos adversos, ganho de peso ou níveis séricos de creatinina, sugerindo um perfil de segurança robusto mesmo em doses mais elevadas (até 10g/dia).

Quadro 1 - Características e achados dos estudos incluídos

Autor (Ano) e País	Tipo de Estudo	Tamanho da amostra e Intervenção	Características da População	Desfechos Analisados (com dados específicos)	Principais Achados
Kondo <i>et al.</i> (2011). EUA	Estudo Piloto Aberto (Open-Label) com 31P-MRS	N=5 (MDD) + N=10 (Controles Saudáveis). Creatina 4g/dia oral, adjuvante à Fluoxetina, por 8 semanas.	Adolescentes do sexo feminino (13–18 anos) com TDM resistente a Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) (Fluoxetina ≥ 8 semanas, CDRS-R ≥ 40).	Eficácia: Mudança na pontuação CDRS-R (linha de base: $69 \pm 9,69$). Metabólica (31P-MRS): Concentração de Fosfocreatina (PCr) e beta-nucleosídeo trifosfato (β -NTP) cerebral.	Redução média de 56% na pontuação CDRS-R. Grupo Creatina (final): 30.6 ± 8.50 (Baseline: 69 ± 9.69). (O valor de p para a comparação baseline vs. final não foi fornecido no resumo, apenas a redução percentual e o valor final). Não houve eventos adversos graves.
Lyoo <i>et al.</i> (2012). Coreia do Sul	Ensaio Clínico Randomizado (ECR), Duplo-Cego, Controlado por Placebo	N=52 (Mulheres com TDM). Creatina (5g/dia) + Escitalopram (SSRI) OU Placebo + Escitalopram. Duração: 8 semanas.	Mulheres (19–65 anos) com TDM (HAM-D ≥ 16). Exclusivamente mulheres devido a achados pré-clínicos de eficácia sexo-específica.	Eficácia: Mudança na pontuação HAM-D (desfecho primário), MADRS, CGI. Taxas de resposta e remissão. Segurança: Eventos Adversos.	O grupo Creatina mostrou melhorias significativamente maiores na pontuação HAM-D até a Semana 8. HAM-D Semana 8 - Creatina: 17.0 ± 5.4 vs. Placebo: 9.8 ± 3.5 ($p < 0.001$ para a diferença de mudança).
Kondo <i>et al.</i> (2016). EUA	ECR, Controlado por Placebo, Dose-Resposta com 31P-MRS	N=33 (Adolescentes do sexo feminino). Creatina Monohidratada (CM) 2g/dia, 4g/dia, 10g/dia, OU Placebo. Duração: 8 semanas.	Adolescentes do sexo feminino (13–20 anos) com TDM resistente a ISRS (CDRS-R > 40 ou MADRS > 25).	Metabólica (31P-MRS): Mudança no PCr do lobo frontal. Clínica: CDRS-R e CGI-S.	O PCr do lobo frontal aumentou em 4,6% (2g), 4,1% (4g) e 9,1% (10g), e caiu 0,7% (Placebo). O aumento do PCr foi inversamente correlacionado com a pontuação de depressão ($p < 0,02$), estabelecendo uma ligação entre o efeito metabólico e o desfecho clínico.
Yoon <i>et al.</i> (2016). Coreia do Sul	ECR, Duplo-Cego, Controlado por Placebo (Estudo de Neuroimagem)	N=34 (Mulheres com TDM). Creatina (3-5g/dia) + Escitalopram OU Placebo + Escitalopram. Duração: 8 semanas.	Mulheres (19–65 anos) com TDM, sub-amostra do estudo Lyoo <i>et al.</i> (2012) para neuroimagem.	Metabólica (1H-MRS): Níveis de N-acetilaspártato (NAA) pré-frontal. Rede Estrutural (DTI): Conexões de rich club hub. Clínica: Mudança na pontuação HDRS.	O grupo Creatina teve maior melhora nos sintomas depressivos (HDRS) em comparação com o Placebo ($z = -12.7$, $p < 0.001$). (Os autores usam o valor z de um modelo de efeitos mistos, não. Média $\pm$ DP, para a comparação de mudança).
Sherpa <i>et al.</i> (2025). Índia	Estudo Piloto Exploratório, ECR, Duplo-Cego, Controlado por Placebo	N=100 (Homens e Mulheres com Depressão). Creatina (5g/dia) + Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) OU Placebo + TCC. Duração: 8 semanas.	Participantes (18–60 anos) com Transtorno Depressivo Maior/Recurrente, gravidade PHQ-9 ≥ 5 (média $17,6 \pm 6,3$).	Eficácia: Mudança na pontuação PHQ-9 (diferença média ajustada -5,12). Aceitabilidade/Tolerabilidade/Segurança: Desistências por qualquer causa, por Eventos Adversos (EAs), e proporção de participantes com EAs.	O grupo Creatina + TCC mostrou uma redução significativamente maior nas pontuações PHQ-9. PHQ-9 Final - Creatina + TCC: 12.7 ± 6.1 vs. Placebo + TCC: 14.8 ± 6.3 ($p = 0.003$ para a diferença de mudança ajustada).

4. DISCUSSÃO

Os principais achados desta revisão indicam que a suplementação de creatina, quando utilizada em conjunto com o tratamento padrão (Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina - ISRS ou Terapia Cognitivo-Comportamental - TCC), demonstra um efeito consistente na aceleração e/ou potencialização da resposta antidepressiva. Além disso, estudos de neuroimagem confirmaram o engajamento do alvo metabólico cerebral pela creatina, correlacionando o aumento da fosfocreatina (PCr) pré-frontal com a melhora dos sintomas depressivos e sugerindo um perfil de segurança favorável.

Os resultados desta revisão estão em forte concordância com a crescente literatura que suporta a hipótese bioenergética da depressão (Kious *et al.*, 2019; Fabiano, 2025). A eficácia da creatina como adjuvante (Lyoo *et al.*, 2012; Sherpa *et al.*, 2025) reforça a ideia de que a disfunção na bioenergética cerebral, caracterizada por alterações nos níveis de creatina e outros metabólitos, pode ser um componente fundamental da fisiopatologia do TDM (Faulkner *et al.*, 2021).

A aceleração da resposta antidepressiva observada (Lyoo *et al.*, 2012) é um achado clinicamente relevante e pode ser explicada pelo mecanismo de ação da creatina. A creatina atua como um "buffer" de energia, facilitando a regeneração rápida de ATP (adenosina trifosfato) a partir de ADP (adenosina difosfato) por meio da fosfocreatina (PCr). Em estados depressivos, onde há uma demanda energética neuronal aumentada ou um déficit de suprimento, a suplementação de creatina pode otimizar o metabolismo energético em áreas cerebrais cruciais para a regulação do humor e da cognição, como o córtex pré-frontal (Kondo *et al.*, 2016). A literatura prévia já apontava a creatina como um adjuvante promissor, seguro e tolerável para distúrbios relacionados ao cérebro (Allen, 2012; Roitman, 2007).

Os achados de neuroimagem (Kondo *et al.*, 2016; Yoon *et al.*, 2016) fornecem a evidência mais robusta para a hipótese bioenergética. O aumento

dose-dependente de PCr no lobo frontal e sua correlação inversa com a pontuação de depressão (Kondo *et al.*, 2016) demonstram o "engajamento do alvo" metabólico. Além disso, o aumento do N-acetilaspartato (NAA) pré-frontal e a melhora da conectividade neuronal (Yoon *et al.*, 2016) sugerem que a creatina não apenas fornece energia, mas também pode promover a integridade neuronal e a otimização da rede estrutural cerebral, mecanismos ligados à neuroplasticidade e à resiliência contra o estresse (Cunha *et al.*, 2018).

O perfil de segurança e tolerabilidade favorável (Lyoo *et al.*, 2012; Sherpa *et al.*, 2025; Kondo *et al.*, 2016) é um ponto de destaque, tornando a creatina uma opção atraente para o aumento do tratamento, especialmente em populações vulneráveis como adolescentes (Kondo *et al.*, 2011) ou em cenários de recursos limitados (Sherpa *et al.*, 2025).

Apesar dos resultados promissores, esta revisão narrativa e o conjunto de evidências analisadas apresentam limitações que devem ser consideradas:

Primeiramente, a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos é uma limitação significativa. Embora a maioria seja de ECRs, a população de estudo variou de mulheres com TDM resistente a ISRS a amostras mistas (homens e mulheres) com TDM em geral, e a intervenção variou entre aumento de ISRS e aumento de TCC. Essa variabilidade dificulta a generalização dos achados para toda a população com TDM.

Em segundo lugar, a maioria dos estudos focou em mulheres (Lyoo *et al.*, 2012; Yoon *et al.*, 2016), o que levanta a questão da aplicabilidade dos resultados para homens com TDM. A literatura em modelos animais sugere que o efeito da suplementação de creatina pode ser sexo-dependente (Allen, 2010), o que exige cautela na extrapolação.

Por fim, a curta duração das intervenções (8 semanas em todos os estudos) não permite avaliar a eficácia e segurança da creatina a longo prazo no tratamento da depressão. São necessários estudos de acompanhamento mais longos para confirmar a manutenção da resposta clínica e monitorar possíveis eventos adversos crônicos.

5. CONCLUSÃO

A creatina monohidratada apresenta um potencial promissor como tratamento adjuvante para o Transtorno Depressivo Maior. Os achados indicam que a suplementação é capaz de acelerar e potencializar a resposta clínica quando combinada com terapias convencionais, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou a terapia cognitivo-comportamental. Esta eficácia é suportada por evidências de neuroimagem que confirmam o engajamento do alvo metabólico cerebral, com o aumento da fosfocreatina pré-frontal correlacionando-se diretamente com a melhora dos sintomas depressivos. A creatina é um suplemento seguro e bem tolerado que atua na otimização da bioenergética neuronal, oferecendo uma nova via terapêutica para a potencialização do tratamento da depressão.

6. REFERÊNCIAS

ALLEN, P. J. Creatine metabolism and psychiatric disorders: does creatine supplementation have therapeutic value? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 36, n. 5, p. 1442–1462, maio 2012.

ALLEN, P. J. et al. Chronic creatine supplementation alters depression-like behavior in rodents in a sex-dependent manner. *Neuropsychopharmacology*, v. 35, n. 2, p. 534–546, 14 out. 2009.

BAKIAN, A. V. et al. Ingestão alimentar de creatina e risco de depressão entre adultos nos EUA. *Translational Psychiatry*, v. 10, n. 1, p. 52, 2020. DOI: 10.1038/s41398-020-0741-x.

CUNHA, M. P. et al. Administração subcrônica de creatina produz efeito semelhante ao antidepressivo pela modulação da via de sinalização hipocampal mediada por FNDC5/BDNF/Akt em camundongos. *Journal of Psychiatric Research*, v. 104, p. 78-87, 2018. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.07.001.

FABIANO, N.; STUBBS, B. Creatine as a treatment for depression: a brain bioenergetics perspective. *European Neuropsychopharmacology*, v. 96, p. 3–4, 11 abr. 2025.

FAULKNER, P. et al. Relação entre depressão, creatina pré-frontal e volume de substância cinzenta. *Journal of Psychopharmacology*, Oxford, Inglaterra, v. 35, n. 12, p. 1464-1472, 2021. DOI: 10.1177/02698811211050550.

FORBES, S. C. et al. Effects of creatine supplementation on brain function and health. *Nutrients*, v. 14, n. 5, p. 921, 22 fev. 2022.

KIOUS, B. M.; KONDO, D. G.; RENSHAW, P. F. Creatine for the treatment of depression. *Biomolecules*, v. 9, n. 9, p. 406, 1 set. 2019.

KONDO, D. G. et al. Engajamento do alvo da creatina com bioenergética cerebral: um estudo de espectrometria de ressonância magnética de fósforo-31 com variação de dose em mulheres adolescentes com depressão resistente a ISRS. *Amino Acids*, v. 48, n. 8, p. 1941-54, 2016. DOI: 10.1007/s00726-016-2194-3.

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*, v. 169, n. 9, p. 937–945, set. 2012.

PAZINI, F. L. et al. Os possíveis efeitos benéficos da creatina para o tratamento da depressão. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 89, p. 193-206, 2019. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.08.029.

ROITMAN, S. et al. Creatine monohydrate in resistant depression: a preliminary study. *Bipolar Disorders*, v. 9, n. 7, p. 754–758, nov. 2007.

SHERPA, N. N. 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*, v. 90, p. 28–35, jan. 2025.

SIMONA-DANA MITINCUCARAMFIL et al. The impact of chronic alcohol consumption on cognitive function in older people. *Journal of Clinical Medicine*, v. 14, n. 13, p. 4595–4595, 28 jun. 2025.

YOON, S. et al. Efeitos do aumento de monohidrato de creatina nas medidas de resultados metabólicos e de rede do cérebro em mulheres com transtorno depressivo maior. *Biological Psychiatry*, v. 80, n. 6, p. 439-447, 2016. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.11.027.