



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE NUTRIÇÃO

JULIA BEATRIZ PINHEIRO MARTINS

**EFEITOS NEUROPROTETORES DA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA NA  
FUNÇÃO COGNITIVA:** Uma revisão sistemática de literatura.

BELÉM-PA  
2023

JULIA BEATRIZ PINHEIRO MARTINS

**EFEITOS NEUROPROTETORES DA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA NA  
FUNÇÃO COGNITIVA: Uma revisão sistemática de literatura.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Faculdade de Nutrição, da Universidade  
Federal do Pará, como requisito parcial para  
obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Dra. Alódia Brasil Costa

BELÉM-PA  
2023

JULIA BEATRIZ PINHEIRO MARTINS

**EFEITOS NEUROPROTETORES DA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA NA  
FUNÇÃO COGNITIVA: Uma revisão sistemática de literatura.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Nutrição, da Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Data da aprovação: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Conceito: \_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Nome completo do(a) orientador(a) e de titulação  
Instituição a que pertence

---

Nome completo do(a) examinador(a) e de titulação  
Instituição a que pertence

---

Nome completo do(a) examinador(a) e de titulação  
Instituição a que pertence

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, pela minha vida e por todas as bênçãos concedidas, pois até aqui o Senhor tem me sustentado, me dando forças para continuar lutando pelos meus objetivos, abrindo e fechando portas para oportunidades incríveis na minha vida.

Aos meus familiares, em especial a minha mãe e meu irmão, que me incentivaram nos momentos difíceis, me encorajaram, seguraram a minha mão quando eu precisei e me tranquilizaram com a certeza que “vai dar tudo certo”, sem eles nada teria acontecido, sempre vou ser grata também pela compreensão e acolhimento enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho, dedico todo meu amor para vocês.

Aos meus amigos e meu namorado, por serem incansáveis comigo e nunca desacreditarem de mim, dos meus sonhos e das minhas ambições; sem eles essa caminhada seria mais difícil e pesada. Em adição, agradeço aos meus colegas de curso, com quem convivi intensamente durante os últimos anos, pelo companheirismo e pela troca de experiências que me permitiram crescer não só como pessoa, mas também como formando.

Aos professores da graduação, por todos os conselhos, pelas experiências e aprendizados, nos quais guiaram o meu aprendizado e que me apresentaram uma nutrição ampla e singular ao mesmo tempo, sempre me encorajando para as possibilidades profissionais que o curso oferece. Além disso, agradeço a minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Dra. Alódia Brasil Costa por toda a paciência e ensinamentos compartilhados durante a realização desse trabalho.

Por fim, agradeço todos e todas que me ajudaram diretamente e indiretamente nessa jornada, sempre vou guardá-los em meu coração e em minhas memórias.

*“Em tudo daí graças; porque esta é a vontade de Deus em Cristo Jesus para convosco”.*

Tessalonicenses 5:18

## RESUMO

A creatina é uma substância natural encontrada no nosso corpo, principalmente nos músculos. Sua descoberta remonta ao século XIX, quando o químico francês Michel Eugène Chevreul isolou essa substância a partir do tecido muscular. Após ser produzida, a creatina é liberada na corrente sanguínea e transportada para os tecidos do corpo, incluindo o cérebro. No cérebro, a creatina desempenha um papel importante no fornecimento de energia. Nesse sentido, o objetivo desse trabalho é analisar os estudos existentes sobre o efeito da suplementação de creatina na função cerebral, buscando compreender de forma mais precisa os benefícios potenciais dessa suplementação para o cérebro. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, onde foi realizada uma busca detalhada e criteriosa em bases de dados eletrônicas, como Science Direct, Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), National Library of Medicine (PUBMED). A suplementação de creatina demonstrou melhorar a função cognitiva em indivíduos saudáveis mais idosos, com possíveis efeitos neuroprotetores em condições neurológicas como a doença de Parkinson e transtorno do espectro autista (TEA). Além disso, a suplementação de creatina também mostrou impacto positivo na saúde mental, incluindo transtornos como a depressão. Com base na análise dos estudos existentes sobre o efeito da suplementação de creatina na função cerebral, conclui-se que há evidências de benefícios potenciais dessa suplementação para o cérebro.

**Palavras-chave:** “neuroproteção”, “Sistema Nervoso Central”, “Cérebro”, “cognição”, “memória” e “creatina”.

## ABSTRACT

Creatine is a natural substance found in our body, mainly in the muscles. Its discovery dates back to the 19th century when the French chemist Michel Eugène Chevreul isolated this substance from muscle tissue. Once produced, creatine is released into the bloodstream and transported to tissues throughout the body, including the brain. In the brain, creatine plays an important role in energy supply. In this regard, the aim of this work is to analyze existing studies on the effect of creatine supplementation on brain function, seeking to better understand the potential benefits of this supplementation for the brain. This is a systematic literature review where a detailed and thorough search was conducted in electronic databases such as Science Direct, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), and the National Library of Medicine (PubMed). Creatine supplementation has been shown to improve cognitive function in healthy older individuals, with possible neuroprotective effects in neurological conditions such as Parkinson's disease and autism spectrum disorder (ASD). Furthermore, creatine supplementation has also shown a positive impact on mental health, including disorders such as depression. Based on the analysis of existing studies on the effect of creatine supplementation on brain function, it is concluded that there is evidence of potential benefits of this supplementation for the brain.

**Keywords:** “neuroprotection” “Central nervous system” “Brain” “cognition” “memory”) and “creatin\*”

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 01-</b> Estrutura da Creatina	12
<b>Figura 02-</b> Estrutura fosforilada	13

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP	Adenosina Trifosfato
ADP	Adenosina Difosfato
AGAT	Arginina-Glicina Amidinotransferase
ATP – CP	Sistema fosfagênio
Cr	Creatina
CK	Creatina Quinase
CPK	Creatinofosfoquinase
GAMT	Guanidinoacetato
Metiltransferase	

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>11</b>
2.1 CONCEITO E ESTRUTURA QUÍMICA .....	11
2.1 HISTÓRICO .....	12
2.3 METABOLISMO DA CREATINA .....	13
<b>2.3.1 Metabolismo endógeno</b> .....	<b>13</b>
<b>2.3.1 Metabolismo exógeno</b> .....	<b>13</b>
2.4 EFEITOS DA CREATINA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL .....	14
<b>2.4.1 Barreira hematoencefálica</b> .....	<b>14</b>
<b>2.4.2 Déficit de creatina no cérebro</b> .....	<b>14</b>
2.5 TIPOS DE MEMÓRIA E A FUNÇÃO COGNITIVA .....	15
2.6 CONDIÇÕES NEUROLÓGICAS .....	17
<b>2.6.1 Doença de Huntington</b> .....	<b>17</b>
<b>2.6.2 Transtorno espectro autista (TEA)</b> .....	<b>17</b>
<b>2.6.3 Doença de Parkinson</b> .....	<b>17</b>
2.7 TRANSTORNOS MENTAIS .....	18
<b>2.7.1 Depressão</b> .....	<b>18</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>19</b>
3.1 OBJETIVO GERAL .....	19
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	19
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>20</b>
<b>ARTIGO</b> .....	<b>23</b>
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	<b>35</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>36</b>
<b>ANEXOS – NORMAS DA REVISTA</b> .....	<b>40</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A creatina é uma substância natural encontrada no nosso corpo, principalmente nos músculos. Desse modo, a creatina tem sido amplamente estudada e utilizada como suplemento alimentar, especialmente entre atletas e fisiculturistas, devido ao seu papel no aumento da força e do desempenho físico (DEMINICE, R. *et al.*, 2016).

Além de ser produzida internamente pelo nosso organismo, a creatina também pode ser obtida através da alimentação, especialmente em carnes vermelhas e peixes. Ela desempenha um papel essencial no fornecimento de energia imediata para tecidos com alta demanda energética, como os músculos e o cérebro (DINIZ MS, ALMEIDA R, PIRES W, *et al.*, 2021). Segundo KREIDER *et al.*, (2017), a creatina é armazenada principalmente nos músculos esqueléticos, mas também está presente em outros tecidos como o coração, músculos lisos, cérebro e testículos. No cérebro, a creatina desempenha um papel importante no metabolismo energético, sendo relevante para o fornecimento de energia ao sistema nervoso central. Portanto, a suplementação de creatina pode ter um impacto positivo nos processos neurofisiológicos relacionados ao metabolismo energético cerebral.

O processo bioquímico da creatina é bastante interessante, pois sabe-se ela desempenha um papel importante no fornecimento de energia para as células do nosso corpo, incluindo as células cerebrais. Quando há uma deficiência de creatina no cérebro, ocorre um impacto nos processos neurofisiológicos, o que pode levar a problemas de desenvolvimento e transtornos mentais, como retardo mental, atrasos de aprendizado, autismo e convulsões. Isso acontece porque as vias de energia não recebem o ATP necessário para funcionar adequadamente. Portanto, é fundamental garantir níveis adequados de creatina para o bom funcionamento cerebral (DEMINICE, R. *et al.*, 2016).

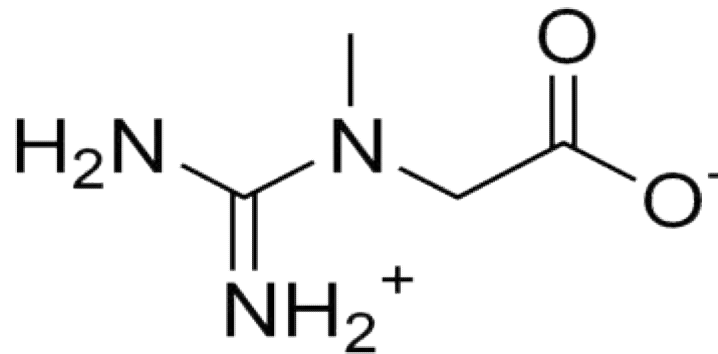
A creatina tem mostrado efeitos positivos na função cerebral, especialmente em situações de estresse que demandam mais energia mental. Dessa forma, ela desempenha um papel importante no metabolismo cerebral, ajudando a fornecer energia rápida durante tarefas cognitivas complexas, como por exemplo, a falta de oxigênio, insônia e em algumas condições neurológicas, como a doença de Huntington, transtorno do espectro autista, depressão, epilepsia e lesões cerebrais leves. Logo, esses efeitos podem ser particularmente relevantes durante o processo de envelhecimento (BASSIT RA, PINHEIRO CH, VITZEL KF, *et al.*, 2008).

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 CONCEITO E ESTRUTURA QUÍMICA

A creatina (Cr) é um composto natural que desempenha um papel importante na homeostase celular, a qual é o processo pelo qual as células mantêm um equilíbrio interno estável, regulando ativamente suas condições internas para garantir o funcionamento adequado do organismo. Sua estrutura química consiste em três aminoácidos: glicina, arginina e metionina, como mostrado na figura 1. Esses aminoácidos se combinam para formar a molécula de creatina, que desempenha um papel importante no fornecimento de energia para os tecidos com alta demanda energética, como os músculos (MELO, A. L.; ARAÚJO, V. C.; REIS, W, 2016).

Estrutura da



**Figura 01-**  
Creatina

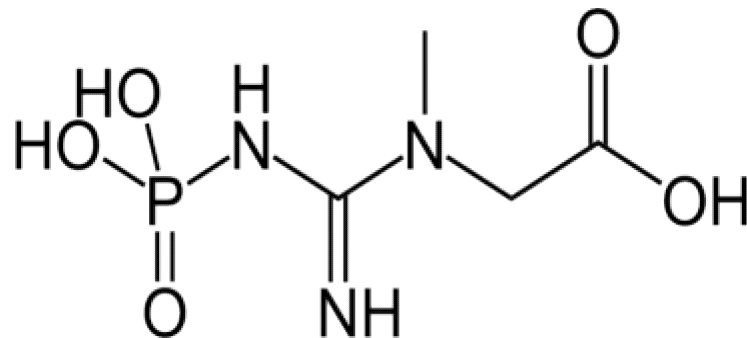
FONTE: (REBELLO, 2002)

A creatina é sintetizada a partir da arginina e da glicina, sendo que a arginina é convertida em guanidinoacetato pela enzima L-arginina-glicina amidino transferase (AGAT). Em seguida, o guanidinoacetato é metilado para formar creatina pela enzima guanidinoacetato-metiltransferase (GAMT) (PEREIRA RT, ANDRETTA A, OLIVEIRA GB, *et al.*, 2014). A creatina é transportada para dentro e para fora das células pelo gene SLC6A8, que utiliza um sistema de sódio e água para sensibilizar os transportadores de creatina, como o CRT-1. Dentro das células, a creatina é fosforilada pela enzima creatina quinase (CK), resultando na formação de fosfocreatina (PCr). A PCr doa um grupo fosfato para a ressíntese de ATP a partir de ADP, fornecendo energia para os tecidos dependentes (MCKENDRY, J. *et al.*, 2020).

A creatina fosforilada (PCr), também conhecida como fosfocreatina, é uma forma modificada da creatina encontrada no nosso corpo. Ela é formada quando uma molécula de fosfato se liga à creatina, resultando na fosfocreatina, como mostra a figura 2. Essa ligação de

fosfato é importante porque permite que a fosfocreatina armazene e forneça energia de maneira rápida e eficiente para as células durante atividades de alta intensidade, como exercícios físicos intensos. A fosfocreatina atua como uma reserva de energia que pode ser usada para regenerar o ATP (adenosina trifosfato), a principal fonte de energia das células. Dessa forma, a fosfocreatina desempenha um papel fundamental na manutenção do equilíbrio energético celular e na promoção de um desempenho físico adequado (OTTON R, MARIN DP, BOLIN AP, *et al.*, 2012).

Estrutura



**Figura 02-**  
fosforilada

FONTE: (REBELLO, 2002).

## 2.1 HISTÓRICO

A palavra "Creatina" tem origem grega, derivada de "Kreas", que significa carne. Isso ocorre porque quando o químico francês Michel Eugène Chevreul a isolou a partir do tecido muscular, ele identificou essa substância como um composto nitrogenado presente nas carnes. Desde a Grécia Antiga, há registros de associações entre a creatina e efeitos anabólicos. Por exemplo, o famoso atleta Milon de Crotona, que viveu no século VI a.C., foi seis vezes vencedor dos jogos Olímpicos e era conhecido por seus métodos de treinamento e uma alimentação baseada em carne vermelha, pães e vinho (AURIANI FILHO *et al.*, 2021).

A creatina foi isolada e identificada pelo químico Michel Eugene Chevreul em 1832 como um componente natural dos músculos. Posteriormente, em 1847, Justus Von Liebig confirmou sua existência. Em 1920, o professor Roger Harris e sua equipe descobriram a capacidade de elevar os níveis de creatina nos músculos através da suplementação. A creatina foi encontrada em abundância no tecido muscular esquelético e sua participação no metabolismo energético muscular foi estabelecida. A substância passou a ser utilizada por atletas, sendo popularizada nos Jogos Olímpicos de 1992. Somente em 1993, a creatina foi

comercializada para o público em geral e legalizada pela ANVISA no Brasil em 2010 (CANDOW, D. G. *et al.*, 2019)

## 2.3 METABOLISMO DA CREATINA

### 2.3.1 Metabolismo endógeno

O metabolismo da creatina envolve várias etapas e processos no nosso corpo. Inicialmente, a creatina é sintetizada nos rins a partir dos aminoácidos glicina e arginina. Esses aminoácidos são transportados para o fígado, onde recebem um grupo metil da metionina, resultando na síntese da creatina. Uma vez sintetizada, a creatina é liberada na corrente sanguínea e transportada para os tecidos, especialmente para o músculo esquelético. Dentro do músculo, a maior parte da creatina é armazenada na forma de fosfocreatina (PCr) (BROSNAN, M. E; 2016).

Durante a atividade física, a fosfocreatina é quebrada para liberar um grupo fosfato, que é transferido para o ADP (adenosina difosfato), resultando na regeneração do ATP (adenosina trifosfato), que é a principal fonte de energia para os músculos. Isso permite um fornecimento rápido de energia para atividades intensas e explosivas, como levantamento de peso ou sprints. Após a utilização da fosfocreatina, a creatina é convertida em creatinina, um resíduo metabólico que é excretado pelos rins na urina (DEROSA, D. *et al.*, 2019).

### 2.3.1 Metabolismo exógeno

A creatina também pode ser obtida de forma exógena através da alimentação, especialmente por meio do consumo de alimentos ricos em creatina, como carne vermelha e peixes como atum, salmão, linguado e bacalhau. Quando alimentos contendo creatina são ingeridos, ela é absorvida pelo trato gastrointestinal e entra na corrente sanguínea. Em seguida, a creatina é distribuída para os tecidos do nosso corpo, incluindo os músculos (GUALANO, B. *et al.*, 2016).

No tecido muscular, a creatina é armazenada na forma de fosfocreatina (PCr). Essa fosfocreatina é utilizada como uma reserva de energia para a regeneração do ATP (adenosina trifosfato), que é a principal fonte de energia para as células musculares. Durante a atividade física, a fosfocreatina é quebrada para liberar um grupo fosfato, que é transferido para o ADP (adenosina difosfato), resultando na formação de ATP (PEREIRA RT, SILVA LA, LUCAS RD, *et al.*, 2016). Assim, quando consumimos alimentos ricos em creatina, estamos aumentando a disponibilidade dessa substância nos tecidos musculares. Isso pode ter efeitos

benéficos, como um aumento na capacidade de produção de energia durante exercícios de alta intensidade e melhora no desempenho físico e mental (MCKENDRY, J. *et al.*, 2020).

## 2.4 EFEITOS DA CREATINA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Após ser produzida, a creatina é liberada na corrente sanguínea e transportada para os tecidos do corpo, incluindo o cérebro. No cérebro, a creatina desempenha um papel importante no fornecimento de energia. Ela está envolvida no sistema de fornecimento de energia conhecido como ATP-CP (adenosina trifosfato - fosfocreatina), que fornece energia imediata para as células nervosas durante atividades cognitivas e períodos de alta demanda energética (PERUCHI, R. F. P. *et al.*, 2017).

O ATP é a forma de energia utilizada pelas células para realizar suas funções. Os efeitos da creatina no sistema nervoso central estão relacionados ao seu papel no fornecimento de energia para as células cerebrais. Acredita-se que a suplementação de creatina possa melhorar a função cognitiva, a memória e a concentração, além de auxiliar na proteção e regeneração de células nervosas (RIESBERG, L. A. *et al.*, 2016).

### 2.4.1 Barreira hematoencefálica

A barreira hematoencefálica (BHE) é uma estrutura protetora que separa a corrente sanguínea do tecido cerebral. Ela é composta por células especializadas que formam uma barreira física e bioquímica para regular o acesso de substâncias do sangue ao cérebro. Embora a BHE seja essencial para proteger o cérebro de substâncias nocivas, ela também pode limitar a absorção de certos nutrientes e compostos, incluindo a creatina. Nesse sentido, a creatina é uma molécula polar que requer a presença de transportadores específicos para atravessar a BHE e entrar no tecido cerebral. Esses transportadores são responsáveis por mediar o transporte da creatina através das células endoteliais da barreira (PINTO, C. L. *et al.*, 2016). Além disso, abordagens como a administração de creatina em combinação com substâncias que podem modular a permeabilidade da BHE estão sendo investigadas, no qual mostram transportadores específicos que facilitam esse processo (PINTO, C. L. *et al.*, 2016; MCKENDRY, J. *et al.*, 2020).

### 2.4.2 Déficit de creatina no cérebro

A falta de creatina no cérebro pode ter efeitos prejudiciais tanto em indivíduos saudáveis quanto em não saudáveis. A creatina desempenha um papel crucial no metabolismo energético cerebral, fornecendo energia para as células cerebrais e auxiliando na síntese de ATP, a molécula responsável pelo armazenamento e liberação de energia (MCKENDRY, J. *et al.*, 2020).

Em indivíduos saudáveis, a falta de creatina no cérebro pode resultar em comprometimento da função cognitiva. A creatina é necessária para sustentar a atividade neuronal adequada, a neurotransmissão eficiente e a plasticidade sináptica. Portanto, a falta de creatina pode levar a dificuldades de concentração, memória reduzida, diminuição da capacidade de aprendizado e comprometimento geral das habilidades cognitivas. Por outro lado, em indivíduos não saudáveis, como aqueles com condições neurológicas pré-existentes ou em casos de lesões cerebrais, a falta de creatina pode agravar os sintomas e piorar o quadro clínico. Por exemplo, em condições neurodegenerativas e em desenvolvimento, como a doença de Huntington, autismo ou a doença de Parkinson, a falta de creatina pode acelerar o declínio cognitivo e o comprometimento funcional (PEREIRA RT, SILVA LA, LUCAS RD, *et al.*, 2016).

Além disso, a falta de creatina também pode afetar negativamente o metabolismo cerebral em situações de estresse, privação de sono, hipóxia e envelhecimento natural. Nessas circunstâncias, quando o cérebro requer um maior aporte de energia, a falta de creatina pode dificultar a renovação rápida do ATP cerebral, prejudicando o desempenho cognitivo e contribuindo para a fadiga mental. Em suma, a falta de creatina no cérebro pode causar comprometimento da função cognitiva, piora de sintomas em condições neurológicas, deficiências energéticas e impactos negativos na saúde cerebral. Garantir níveis adequados de creatina no cérebro é essencial para promover um funcionamento cerebral saudável e otimizar a função cognitiva (SILVA, R. P.; LEONARD, K.A.; JACOBS, R. L. 2017)

## 2.5 TIPOS DE MEMÓRIA E A FUNÇÃO COGNITIVA

Existem diferentes tipos de memória que desempenham papéis distintos em como lembramos e armazenamos informações. Aqui estão alguns tipos comuns de memória:

QUADRO I – Definições de tipos de memórias.

TIPOS DE	MEMÓRIA
<b>Memória de curto prazo</b>	É responsável por reter informações temporariamente por um curto período. É usada para tarefas imediatas, como lembrar um número de telefone que acabamos de ouvir. A capacidade de retenção é limitada e a informação é facilmente esquecida se não for repetida ou transferida para a memória de longo prazo.
<b>Memória de longo prazo</b>	É responsável por armazenar informações por períodos mais longos. Pode ser dividida em três subtipos, como: <i>Memória episódica:</i> Refere-se à capacidade de recordar eventos específicos de nossa vida, como uma festa de aniversário ou uma viagem de férias.

	<p><i>Memória semântica:</i> Relacionada ao conhecimento geral e conceitos abstratos. Envolve fatos, conceitos, vocabulário e significados gerais, como saber que Paris é a capital da França.</p> <p><i>Memória procedural:</i> É a memória dos procedimentos e habilidades motoras. Envolve atividades automatizadas que realizamos sem pensar conscientemente, como andar de bicicleta ou tocar um instrumento musical.</p>
<b>Memória de reconhecimento</b>	É a capacidade de reconhecer algo ou alguém com base em experiências anteriores. Por exemplo, reconhecer um rosto familiar ou identificar uma música que já ouvimos antes.
<b>Memória de aprendizado implícito</b>	Refere-se ao aprendizado que ocorre sem esforço consciente. É adquirida por meio da repetição e prática, e nos permite realizar tarefas sem pensar conscientemente nelas, como digitar no teclado de um computador.

FONTE: Adaptado de DEAN, P. J. A. *et al.*, (2017).

Esses são apenas alguns exemplos dos tipos de memória que nos ajudam a lembrar e processar informações de diferentes maneiras. Cada tipo desempenha um papel importante em nossa capacidade de recordar eventos passados, aprender novas informações e realizar tarefas cotidianas.

Já a função cognitiva está diretamente ligada aos tipos de memória, pois refere-se às habilidades mentais e processos que permitem que uma pessoa perceba, compreenda, processe, armazene e utilize informações obtidas do ambiente. É o conjunto de habilidades intelectuais e mentais que nos permite pensar, raciocinar, lembrar, tomar decisões, solucionar problemas, aprender novas informações e ter consciência de nós mesmos e do mundo ao nosso redor (DEAN, P. J. A. *et al.*, 2017).

A função cognitiva abrange várias áreas, como a memória (armazenamento e recuperação de informações), a atenção (capacidade de se concentrar em algo específico), a linguagem (capacidade de compreender e utilizar a linguagem), a percepção (interpretação das informações sensoriais), o pensamento (processo mental de formar ideias e conceitos), a resolução de problemas (encontrar soluções para desafios) e o raciocínio (capacidade de fazer inferências e tirar conclusões lógicas) (DINIZ MS, ALMEIDA R, PIRES W, *et al.*, 2021).

Uma função cognitiva saudável é essencial para o bom desempenho em diversas áreas da vida, como no trabalho, nos estudos, nas relações sociais e no autocuidado. Quando a função cognitiva é comprometida, seja por doenças, lesões cerebrais, envelhecimento ou outros fatores, podem ocorrer dificuldades em realizar tarefas cotidianas, processar informações, tomar decisões e manter a qualidade de vida. Portanto, a função cognitiva desempenha um papel fundamental em nossas habilidades mentais e é um aspecto importante

para o funcionamento global do cérebro e para a nossa capacidade de interagir com o mundo ao nosso redor (GUALANO B, NOVAES RB, ARTIOLI GG, *et al.*, 2013).

## 2.6 CONDIÇÕES NEUROLÓGICAS

### 2.6.1 Doença de Huntington

A doença de Huntington é uma doença neurodegenerativa hereditária que afeta o cérebro, resultando em problemas de movimento, comportamento e cognição. Está associada a uma expansão anormal do gene huntingtina, que leva à degeneração progressiva das células cerebrais. Estudos sugerem que a creatina desempenha um papel neuroprotetor na doença de Huntington, devido às suas propriedades antioxidantes e capacidade de fornecer energia para as células cerebrais. O déficit de creatina no tecido cerebral pode contribuir para a deterioração neuronal e a progressão dos sintomas ((DINIZ MS, ALMEIDA R, PIRES W, *et al.*, 2021).

### 2.6.2 Transtorno espectro autista (TEA)

O autismo é um transtorno do neurodesenvolvimento que afeta a interação social, a comunicação e o comportamento (PEREIRA RT, SILVA LA, LUCAS RD, *et al.*, 2014). Embora o autismo ainda não seja totalmente compreendido, estudos como o de CACCIANTE *et al.* (2020) têm mostrado que há uma correlação entre baixos níveis de creatina no cérebro e o autismo. A creatina desempenha um papel importante no metabolismo energético cerebral e na função dos neurotransmissores. Um déficit de creatina pode afetar a capacidade das células cerebrais de funcionar adequadamente, o que pode contribuir para os sintomas observados no autismo.

### 2.6.3 Doença de Parkinson

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa crônica que afeta o sistema nervoso central, em particular a região do cérebro responsável pelo controle do movimento. Essa condição é caracterizada pela progressiva degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra, resultando em uma deficiência de dopamina. Estudos têm sugerido que a suplementação de creatina pode ter efeitos neuroprotetores em doenças neurodegenerativas, incluindo o Parkinson. Acredita-se que a suplementação de creatina possa melhorar a função mitocondrial, aumentar a disponibilidade de energia para as células cerebrais e exercer propriedades antioxidantes, ajudando a reduzir o estresse oxidativo e a inflamação (SHULTS CW, OAKES D, KIEBURTZ K, BEAL MF, HAAS R, PLUMB S, *et al.*, 2012).

Portanto, o déficit de creatina no tecido cerebral pode ter um impacto negativo na função cerebral e estar relacionado a doenças neurodegenerativas, como a doença de Huntington, o autismo e o mal de Parkinson. A suplementação de creatina tem sido estudada como uma estratégia potencial para melhorar a função cerebral e proporcionar efeitos neuroprotetores nessas condições. No entanto, é importante ressaltar que mais pesquisas são necessárias para entender completamente a relação entre a creatina e essas doenças, assim como os benefícios potenciais da suplementação (OTTON R, MARIN DP, BOLIN AP, *et al.*, 2012).

## 2.7 TRANSTORNOS MENTAIS

### 2.7.1 Depressão

A depressão e a ansiedade são transtornos mentais comuns que afetam milhões de pessoas em todo o mundo. Embora as causas exatas desses transtornos ainda não sejam totalmente compreendidas, estudos recentes têm investigado a possível relação entre essas condições e o déficit de creatina no tecido cerebral. Além disso, níveis adequados de creatina são essenciais para garantir o funcionamento adequado do cérebro e a regulação do humor e das emoções. Em indivíduos com transtornos de depressão e ansiedade, foi observado um possível déficit de creatina no tecido cerebral. Essa redução nos níveis de creatina pode afetar negativamente a função dos neurotransmissores, como a serotonina, que desempenha um papel crucial na regulação do humor. A serotonina está envolvida no equilíbrio emocional e sua deficiência tem sido associada a sintomas de depressão e ansiedade (KREIDER, R. B. *et al.*, 2017; DINIZ MS, ALMEIDA R, PIRES W, *et al.*, 2021).

A creatina possui propriedades antioxidantes e neuroprotetores, que ajudam a proteger as células cerebrais contra danos oxidativos e inflamação. O estresse oxidativo e a inflamação têm sido implicados no desenvolvimento e na progressão dos transtornos de depressão e ansiedade. Portanto, um déficit de creatina pode contribuir para a vulnerabilidade do cérebro a esses processos prejudiciais, aumentando o risco de desenvolvimento e agravamento dos sintomas. Logo, o déficit de creatina no tecido cerebral pode ter um impacto negativo nos transtornos de depressão e ansiedade, afetando o equilíbrio dos neurotransmissores e a capacidade do cérebro de lidar com o estresse oxidativo e a inflamação (CUNHA, MAURÍCIO PENA, 2013).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar os estudos existentes sobre o efeito da suplementação de creatina na função cerebral, para compreender os benefícios dessa intervenção para o cérebro.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar os efeitos da suplementação de creatina na melhoria da função cognitiva em indivíduos saudáveis.
- Investigar os possíveis efeitos neuroprotetores da suplementação de creatina em condições neurológicas, como a doença Huntington, mal de Parkinson e transtorno espectro autista (TEA).
- Analisar o impacto da suplementação de creatina na saúde mental, incluindo transtornos como depressão.
- Identificar as melhores dosagens e protocolos de suplementação de creatina para obter os máximos benefícios na função cognitiva e na saúde cerebral.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, onde foi realizada uma busca detalhada e criteriosa em bases de dados eletrônicas, como ScienceDirect, Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), National Library of Medicine foram (PUBMED), foram usados para a identificação de estudos relevantes para essa revisão com os descritores (“neuroproteção” OR “neuroprotection” OR “Sistema Nervoso Central” OR “Central nervous system” OR “Cérebro” OR “Brain” OR “cognição” OR “cognition” OR “memória” OR “memory”) AND (“creatina” OR “monohidrato de creatina” OR “creatin\*”). A busca nas bases de dados eletrônicas foi feita entre fevereiro e maio de 2023.

Foram considerados estudos clínicos randomizados ou em modelo animal, publicados nos últimos 20 anos (2003-2023) em inglês ou português. A questão de pesquisa que orientou o estudo foi se a suplementação de creatina influencia o metabolismo cerebral, melhora a cognição e apresenta efeitos neuroprotetores. A revisão seguiu as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) e os dados foram analisados utilizando a ferramenta automatizada "Clarivate: Endnote" para filtragem e organização dos estudos encontrados.

### Crítérios de Inclusão e exclusão

Foi utilizado como critérios de inclusão os seguintes itens: artigos com idioma em inglês e português, estudos envolvendo o efeito da suplementação de creatina na função cognitiva que estejam dentro do período estudado de 2003 a 2020.

Além disso, a estratégia PICO (população, intervenção, comparação e outcome /desfecho) foi utilizada na pesquisa científica para formular perguntas específicas e direcionar a busca por evidências relevantes.

QUADRO II – Demonstração da estratégia utilizado com o PICO

POPULAÇÃO	Pacientes que apresentam déficits bioenergéticos no sistema nervoso e danos de cognição; População acima de 20 anos, homens e mulheres e modelo animal.
INTERVENÇÃO	Intervenção por suplementação oral de creatina monohidratada, Creatina Ethyl éster e análogos de creatina.
COMPARAÇÃO	Controle por placebo, realizado mais de um teste, estudos publicados nos últimos 20 anos (2003-2023) nos idiomas inglês e português e inclusão de estudos clínicos randomizados ou em modelo animal.
OUTCOME	Verificação da acuidade dos resultados comparados para chegar ao denominador comum se a suplementação de creatina possui resultados esperados de melhoria de desempenho nas funções cognitivas ou apresentam um efeito neuroprotetor que pode ocasionar a melhora nos quadros de déficits bioenergéticos cerebral.

FONTE: O autor, 2023

Utilizou-se como critério de exclusão, qualquer artigo anterior ao ano de 2003, bem como, artigos que não atendam e forneçam informações relevantes ao propósito da pesquisa.

### **Análise dos dados**

Para tabulação de dados da pesquisa, foi utilizado o editor de planilha software Microsoft Excel® 2013. A tabela é aplicada para descrever a distribuição de variáveis pré-determinadas numa verificação de estudo. As variáveis estudadas foram: Autor/ Ano, tipo de estudo, pacientes, tipos de tratamento, período do tratamento, tipo de creatina, dose diária e resultados dos artigos incluídos na pesquisa.



## Efeitos neuroprotetores da suplementação de creatina na função cerebral: Uma revisão sistemática de literatura.

*Neuroprotective effects of creatine supplementation on brain function: A systematic literature review.*

Julia Beatriz Pinheiro Martins<sup>1</sup>, Alódia Brasil Costa<sup>2</sup>.



A creatina é uma substância natural encontrada no nosso corpo, principalmente nos músculos. Sua descoberta remonta ao século XIX, quando Michel Eugène Chevreul isolou essa substância a partir de carne. Quando liberada, a creatina é liberada na corrente sanguínea e transportada para os tecidos do corpo, incluindo o cérebro. No cérebro, a creatina desempenha um papel importante no fornecimento de energia. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho é analisar os estudos existentes sobre o efeito da suplementação de creatina na função cerebral, buscando compreender os benefícios potenciais dessa suplementação para o cérebro. Esta revisão sistemática da literatura, onde foi realizada uma busca criteriosa em bases de dados eletrônicas, como Science Direct, Medline, Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), National Library of Medicine (PUBMED). A suplementação de creatina demonstrou benefícios na função cognitiva em indivíduos saudáveis mais idosos, além de ser considerada neuroprotetora em condições neurológicas como a doença de Alzheimer e transtorno do espectro autista (TEA). Além disso, a suplementação também mostrou impacto positivo na saúde mental, incluindo a redução da depressão. Com base na análise dos estudos existentes, concluiu-se que a suplementação de creatina na função cerebral, concluiu-se que há benefícios potenciais dessa suplementação para o cérebro.

Neuroproteção, Sistema Nervoso Central, Cérebro, cognição, memória e creatina.

Creatine is a natural substance found in our body, mainly in muscles. Its discovery dates back to the 19th century when the French chemist Michel Eugène Chevreul isolated this substance from muscle tissue. When released into the bloodstream and transported to tissues, it plays a role in energy supply, including the brain. In the brain, creatine plays an important role in energy supply. In this regard, the aim of this work is to analyze the effect of creatine supplementation on brain function, seeking to understand the potential benefits of this supplementation for the brain. This systematic literature review where a detailed and thorough search was conducted in electronic databases such as Science Direct, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), and the National Library of Medicine (PubMed). Creatine supplementation has been shown to have benefits on brain function in healthy older individuals, with possible neuroprotective effects in neurological conditions such as Parkinson's disease and autism spectrum disorder (ASD). Furthermore, creatine supplementation has also shown a positive impact on mental health, including disorders such as depression. Based on existing studies on the effect of creatine supplementation, it was concluded that there is evidence of potential benefits of creatine supplementation on the brain.

Neuroprotection, Central nervous system, Brain, memory and creatina.

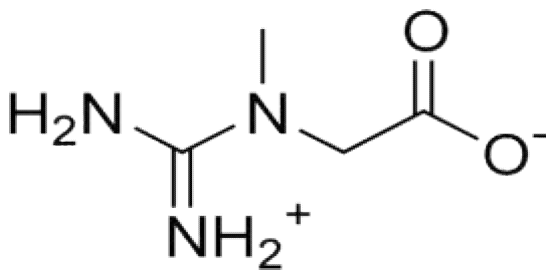
## Introdução

A creatina é uma substância natural encontrada no nosso corpo, principalmente nos músculos. Além de ser produzida internamente pelo nosso organismo, a creatina também pode ser obtida através da alimentação, especialmente em carnes vermelhas e peixes. Ela desempenha um papel essencial no fornecimento de energia imediata para tecidos com alta demanda energética, como os músculos e o cérebro (DINIZ MS, ALMEIDA R, PIRES W, et al, 2021). Segundo KREIDER e COLABORADORES (2017), a creatina é armazenada principalmente nos músculos esqueléticos, mas também está presente em outros tecidos como o coração, músculos lisos, cérebro e testículos. No cérebro, a creatina desempenha um papel importante no metabolismo energético, sendo relevante para o fornecimento de energia ao sistema nervoso central. Portanto, a suplementação de creatina pode ter um impacto positivo nos processos neurofisiológicos relacionados ao metabolismo energético cerebral.

## Conceito e estrutura química

A creatina (Cr) é um composto natural que desempenha um papel importante na homeostase celular, a qual é o processo pelo qual as células mantêm um equilíbrio interno estável, regulando ativamente suas condições internas para garantir o funcionamento adequado do organismo. Sua estrutura química consiste em três aminoácidos: glicina, arginina e metionina, como mostrado na figura 1. Esses aminoácidos se combinam para formar a molécula de creatina, que desempenha um papel importante no fornecimento de energia para os tecidos com alta demanda energética, como os músculos (MELO, A. L.; ARAÚJO, V. C.; REIS, W, 2016).

**Figura 01-** Estrutura da Creatina



Fonte: (REBELLO, 2002).

## Metabolismo da creatina

### Metabolismo endógeno

O metabolismo da creatina envolve várias etapas e processos no nosso corpo. Inicialmente, a creatina é sintetizada nos rins a partir dos aminoácidos glicina e arginina. Esses aminoácidos são transportados para o fígado, onde recebem um grupo metil da metionina, resultando na síntese da creatina. Uma vez sintetizada, a creatina é liberada na corrente sanguínea e transportada para os tecidos, especialmente para o músculo esquelético. Dentro do músculo, a maior parte da creatina é armazenada na forma de fosfocreatina (PCr) (BROSNAN, M. E; 2016). Durante a atividade física, a fosfocreatina é quebrada para liberar um grupo fosfato, que é transferido para o ADP (adenosina

difosfato), resultando na regeneração do ATP (adenosina trifosfato), que é a principal fonte de energia

para os músculos. Isso permite um fornecimento rápido de energia para atividades intensas e explosivas, como levantamento de peso ou sprints. Após a utilização da fosfocreatina, a creatina é convertida em creatinina, um resíduo metabólico que é excretado pelos rins na urina (DEROSA, D. *et al*, 2019).

### Metabolismo exógeno

A creatina também pode ser obtida de forma exógena através da alimentação, especialmente por meio do consumo de alimentos ricos em creatina, como carne vermelha e peixes como atum, salmão, linguado e bacalhau. Quando alimentos contendo creatina são ingeridos, ela é absorvida pelo trato gastrointestinal e entra na corrente sanguínea. Em seguida, a creatina é distribuída para os tecidos do nosso corpo, incluindo os músculos (GUALANO, B. *et al*, 2016).

## Efeitos da creatina no sistema nervoso central

Após ser produzida, a creatina é liberada na corrente sanguínea e transportada para os tecidos do corpo, incluindo o cérebro. No cérebro, a creatina desempenha um papel importante no fornecimento de energia. Ela está envolvida no sistema de fornecimento de energia conhecido como ATP-CP (adenosina trifosfato - fosfocreatina), que fornece energia imediata para as células nervosas durante atividades cognitivas e períodos de alta demanda energética (PERUCHI, R. F. P. *et al*, 2017).

O ATP é a forma de energia utilizada pelas células para realizar suas funções. Os efeitos da creatina no sistema nervoso central estão relacionados ao seu papel no fornecimento de energia para as células cerebrais. Acredita-se que a suplementação de creatina possa melhorar a função cognitiva, a memória e a concentração, além de auxiliar na proteção e regeneração de células nervosas (RIESBERG, L. A. *et al*, 2016).

### Barreira hematoencefálica

A barreira hematoencefálica (BHE) é uma estrutura protetora que separa a corrente sanguínea do tecido cerebral. Ela é composta por células especializadas que formam uma barreira física e bioquímica para regular o acesso de substâncias do sangue ao cérebro. Embora a BHE seja essencial para proteger o cérebro de substâncias nocivas, ela também pode limitar a absorção de certos nutrientes e compostos, incluindo a creatina. Nesse sentido, a creatina é uma molécula polar que requer a presença de transportadores específicos para atravessar a BHE e entrar no tecido cerebral. Esses transportadores são responsáveis por mediar o transporte da creatina através das células endoteliais da barreira (PINTO, C. L. *et al*, 2016). Além disso, abordagens como a administração de creatina em combinação com substâncias que podem modular a permeabilidade da BHE estão sendo investigadas, no qual mostram transportadores específicos que facilitam esse processo (PINTO, C. L. *et al*, 2016; MCKENDRY, J. *et al*, 2020).

capacidade das células cerebrais de funcionar adequadamente o que pode contribuir para os sintomas observados no autismo.

### *Déficit de creatina no cérebro*

A falta de creatina no cérebro pode ter efeitos prejudiciais tanto em indivíduos saudáveis quanto em não saudáveis. A creatina desempenha um papel crucial no metabolismo energético cerebral, fornecendo energia para as células cerebrais e auxiliando na síntese de ATP, a molécula responsável pelo armazenamento e liberação de energia (MCKENDRY, J. *et al.*, 2020). Em indivíduos saudáveis, a falta de creatina no cérebro pode resultar em comprometimento da função cognitiva. A creatina é necessária para sustentar a atividade neuronal adequada, a neurotransmissão eficiente e a plasticidade sináptica. Portanto, a falta de creatina pode levar a dificuldades de concentração, memória reduzida, diminuição da capacidade de aprendizado e comprometimento das habilidades cognitivas (PREIRA RT, SILVA LA, LUCAS RD, *et al.*, 2016).

Além disso, a falta de creatina também pode afetar negativamente o metabolismo cerebral em situações de estresse, privação de sono, hipóxia e envelhecimento natural. Nessas circunstâncias, quando o cérebro requer um maior aporte de energia, a falta de creatina pode dificultar a renovação rápida do ATP cerebral, prejudicando o desempenho cognitivo e contribuindo para a fadiga mental. Em suma, a falta de creatina no cérebro pode causar comprometimento da função cognitiva, piora de sintomas em condições neurológicas, deficiências energéticas e impactos negativos na saúde cerebral. Garantir níveis adequados de creatina no cérebro é essencial para promover um funcionamento cerebral saudável e otimizar a função cognitiva (SILVA, R. P.; LEONARD, K.A.; JACOBS, R. L. 2017).

### **Condições neurológicas**

#### *Doença de Huntington*

A doença de Huntington é uma doença neurodegenerativa hereditária que afeta o cérebro, resultando em problemas de movimento, comportamento e cognição. Está associada a uma expansão anormal do gene huntingtina, que leva à degeneração progressiva das células cerebrais. Estudos sugerem que a creatina desempenha um papel neuroprotetor na doença de Huntington, devido às suas propriedades antioxidantes e capacidade de fornecer energia para as células cerebrais. O déficit de creatina no tecido cerebral pode contribuir para a deterioração neuronal e a progressão dos sintomas ((DINIZ MS, ALMEIDA R, PIRES W, *et al.*, 2021).

#### *Transtorno espectro autista (TEA)*

O autismo é um transtorno do neurodesenvolvimento que afeta a interação social, a comunicação e o comportamento (PEREIRA RT, SILVA LA, LUCAS RD, *et al.*, 2014). Embora o autismo ainda não seja totalmente compreendido, estudos como o de CACCIANTE *et al.*, (2020) têm mostrado que há uma correlação entre baixos níveis de creatina no cérebro e o autismo. Um déficit de creatina pode afetar a

### *Doença de Parkinson*

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa crônica que afeta o sistema nervoso central, em particular a região do cérebro responsável pelo controle do movimento.

Essa condição é caracterizada pela progressiva degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra, resultando em uma deficiência de dopamina. Estudos têm sugerido que a suplementação de creatina pode ter efeitos neuroprotetores em doenças neurodegenerativas, incluindo o Parkinson. Acredita-se que a suplementação de creatina possa melhorar a função mitocondrial, aumentar a disponibilidade de energia para as células cerebrais e exercer propriedades antioxidantes, ajudando a reduzir o estresse oxidativo e a inflamação (SHULTS CW, OAKES D, KIEBURTZ K, BEAL MF, HAAS R, PLUMB S, *et al.*, 2012).

Portanto, o déficit de creatina no tecido cerebral pode ter um impacto negativo na função cerebral e estar relacionado a doenças neurodegenerativas, como a doença de Huntington, o autismo e o mal de Parkinson. A suplementação de creatina tem sido estudada como uma estratégia potencial para melhorar a função cerebral e proporcionar efeitos neuroprotetores nessas condições. No entanto, é importante ressaltar que mais pesquisas são necessárias para entender completamente a relação entre a creatina e essas doenças, assim como os benefícios potenciais da suplementação (OTTON R, MARIN DP, BOLIN AP, *et al.*, 2012).

### **Transtornos mentais**

#### *Depressão*

A depressão e a ansiedade são transtornos mentais comuns que afetam milhões de pessoas em todo o mundo. Além disso, níveis adequados de creatina são essenciais para garantir o funcionamento adequado do cérebro e a regulação do humor e das emoções. Em indivíduos com transtornos de depressão e ansiedade, foi observado um possível déficit de creatina no tecido cerebral. Essa redução nos níveis de creatina pode afetar negativamente a função dos neurotransmissores, como a serotonina, que desempenha um papel crucial na regulação do humor. A serotonina está envolvida no equilíbrio emocional e sua deficiência tem sido associada a sintomas de depressão e ansiedade (KREIDER, R. B. *et al.*; 2017; DINIZ MS, ALMEIDA R, PIRES W, *et al.*, 2021).

#### **Objetivos**

Analisar os estudos existentes sobre o efeito da suplementação de creatina na função cerebral, buscando compreender de forma mais precisa os benefícios potenciais dessa suplementação para o cérebro.

Além de avaliar os efeitos da suplementação de creatina na melhoria da função cognitiva em indivíduos saudáveis. Investigar os possíveis efeitos neuroprotetores da

suplementação de creatina em condições neurológicas, como depressão. Identificar as melhores dosagens e protocolos de a doença Huntington, mal de Parkinson e transtorno espectro de creatina para obter os máximos benefícios autista (TEA). Analisar o impacto da suplementação de creatina na função cognitiva e na saúde cerebral. creatina na saúde mental, incluindo transtornos como

## Material e Método

### Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, onde foi realizada uma busca detalhada e criteriosa em bases de dados eletrônicas, como Science Direct, Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), National Library of Medicine foram (PUBMED), foram usados para a identificação de estudos relevantes para essa revisão com os descritores (“neuroproteção” OR “neuroprotection” OR “Sistema Nervoso Central” OR “Central nervous system” OR “Cérebro” OR “Brain” OR “cognição” OR “cognition” OR “memória” OR “memory”) AND (“creatina” OR “monohidrato de creatina” OR “creatin\*”). A busca nas bases de dados eletrônicas foi feita entre fevereiro e maio de 2023. Foram considerados estudos clínicos randomizados ou em modelo animal, publicados nos últimos 20 anos (2003-2023) em inglês ou português. A questão de pesquisa que orientou o estudo foi se a suplementação de creatina influencia o metabolismo cerebral, melhora a cognição e apresenta efeitos neuroprotetores. A revisão seguiu as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) e os dados foram analisados utilizando a ferramenta automatizada

"Clarivate: Endnote" para filtragem e organização dos estudos encontrados.

### Crterios de Inclusão e exclusão

Foi utilizado como critérios de inclusão os seguintes itens: artigos com idioma em inglês e português, estudos envolvendo o efeito da suplementação de creatina na função cognitiva que estejam dentro do período estudado de 2003 a 2020. Além disso, a estratégia PICO (população, intervenção, comparação e outcome /desfecho) foi utilizada na pesquisa científica para formular perguntas específicas e direcionar a busca por evidências relevantes, como mostra o quadro I, abaixo.

### Análise dos dados

Para tabulação de dados da pesquisa, foi utilizado o editor de planilha software Microsoft Excel® 2013. A tabela é aplicada para descrever a distribuição de variáveis pré-determinadas numa verificação de estudo. As variáveis estudadas foram: Autor/ Ano, tipo de estudo, pacientes, tipos de tratamento, período do tratamento, tipo de creatina, dose diária e resultados dos artigos incluídos na pesquisa.

QUADRO I – Demonstração das estratégias utilizadas com o PICO.

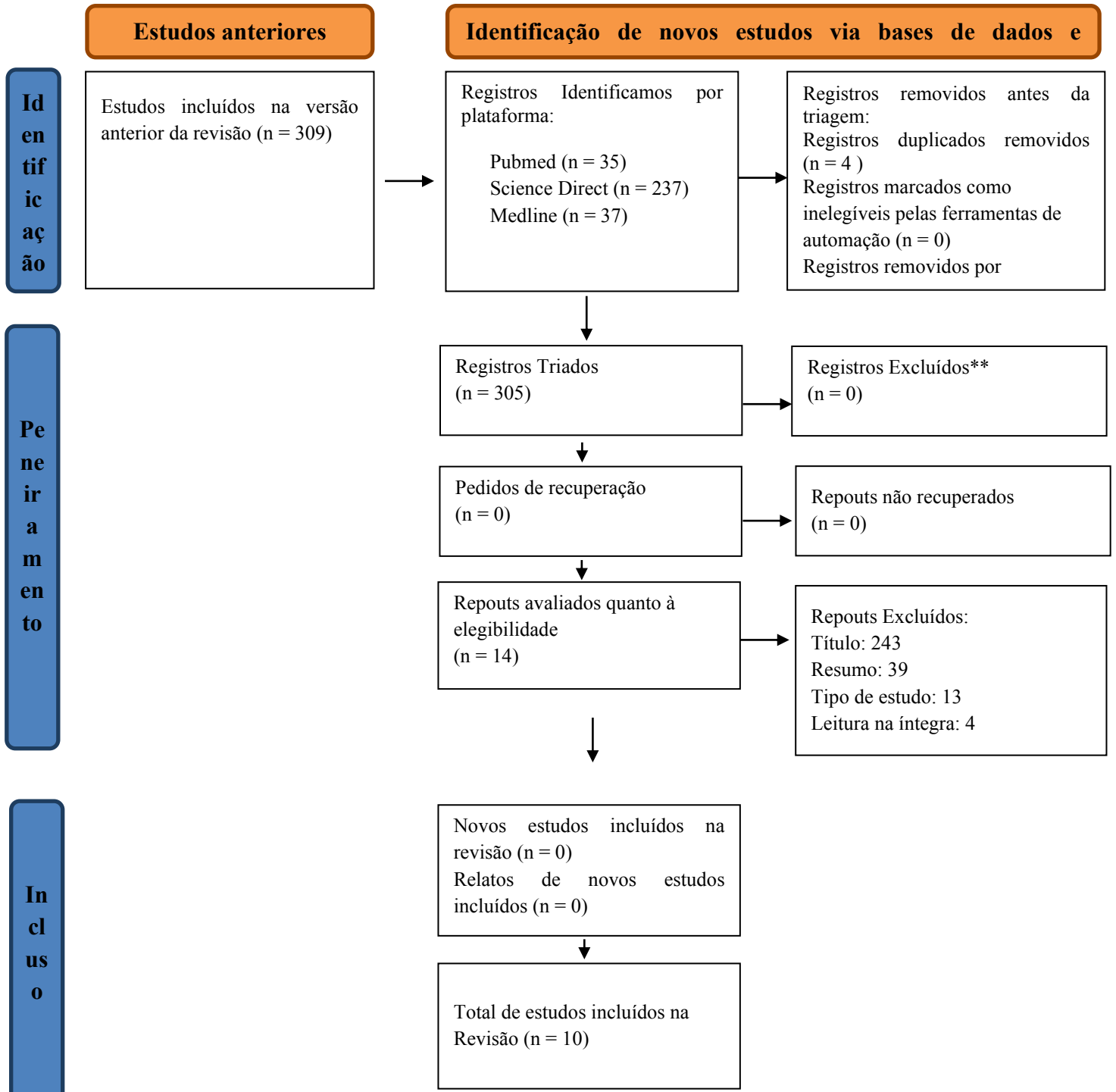
POPULAÇÃO	Pacientes que apresentam déficits bioenergéticos no sistema nervoso e danos de cognição; População acima de 20 anos, homens e mulheres e modelo animal.
INTERVENÇÃO	Intervenção por suplementação oral de creatina monohidratada, Creatina Ethyl éster e análogos de creatina.
COMPARAÇÃO	Controle por placebo, realizado mais de um teste, estudos publicados nos últimos 20 anos (2003-2023) nos idiomas inglês e português e inclusão de estudos clínicos randomizados ou em modelo animal.
OUTCOME	Verificação da acuidade dos resultados comparados para chegar ao denominador comum se a suplementação de creatina possui resultados esperados de melhoria de desempenho nas funções cognitivas ou apresentam um efeito neuroprotetor que pode ocasionar a melhora nos quadros de déficits bioenergéticos cerebral.

## Resultados e discussão

Inicialmente, foram encontrados cerca de 309 artigos. Para esses resultados, usamos plataformas distintas, sendo 35 estudos achados na National Library of Medicine (PUBMED), 237 artigos na Science Direct e 37 no Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE). Destes, 4 artigos duplicados foram excluídos.

Entre os 305 artigos restantes, 291 foram excluídos após a leitura do título, resumo e tipo de estudo. Dos 14 artigos elegíveis, 4 foram excluídos após a leitura do texto na íntegra em razão dos critérios de exclusão estabelecidos. Ao final, 10 artigos foram incluídos na presente revisão sistemática, conforme mostra a figura 1.

**FIGURA 1:** Fluxograma PRISMA 2020 de identificação dos artigos científicos para a revisão sistemática.



Foram analisados os estudos que investigaram a falta de creatina no cérebro e seus efeitos no Sistema Nervoso Central, além disso artigos que observaram a partir da suplementação de creatina em doses diferentes e por períodos variados. Os critérios de ligação entre a suplementação de creatina e a atividade bioenergética cerebral foram utilizados para avaliar os efeitos na cognição. Ademais, foi investigada a relação entre a suplementação de creatina e condições clínicas como

na Doença de Huntington, Autismo, Doença de Parkinson, ansiedade e depressão, que apresentam déficits nas funções energéticas do cérebro. Essas pesquisas buscaram avaliar quais os efeitos da creatina nos sintomas e no progresso dos tratamentos dessas condições. Após a filtragem dos artigos, os estudos foram organizados quanto ao autor e ano de publicação, objetivo, método e resultados como mostrado no Quadro II.

**Quadro II-** Descrição dos estudos analisados.

<b>Autor/Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Tipo de creatina (TC), Período (P) e Dose (D)</b>	<b>Resultados</b>
MCMORRIS <i>et.al</i> , 2007	Creatine Supplementation and Cognitive Performance in Elderly Individuals	Examinar o efeito da suplementação de creatina no desempenho cognitivo de idosos.	Ensaio clínico por estudo duplo-cego	TC - Creatina monohidratada (em pó). P - 2 semanas. D - 20 g (em 4 doses).	Os resultados mostraram um efeito significativo da suplementação de creatina em todas as tarefas, exceto na recordação de números retrógrados. Concluiu-se que a suplementação de creatina auxilia a cognição em idosos.
LING <i>et.al</i> , 2009	Cognitive effects of creatine ethyl ester supplementation.	Investigar se suplementação com éster etílico da creatina, uma nova forma de creatina, melhoraria o desempenho cognitivo.	Ensaio clínico por estudo duplo-cego controlado por placebo	TC - Éster etílico de creatina (líquido) P - 2 semanas D - 5g	A capacidade cognitiva parece ter melhorado com suplementação de Creatina ethyl éster nas tarefas implementadas. A creatina também reduziu o tempo de reação nas atividades solicitadas em relação com o grupo placebo em todas as atividades.
ROSAS, 2013	PRECREST: A phase II prevention and biomarker trial of creatine in at-risk Huntington disease	Avaliar a segurança e a tolerabilidade da creatina em altas doses, a viabilidade de inscrever indivíduos pré-manifestos e 50% em risco em um estudo de prevenção e o potencial de marcadores cognitivos	Ensaio Clínico duplo-cego.	TC - Creatina monohidratada (em pó) P - 6 meses D - 30g (em 2 doses)	Viabilidade de ensaios de prevenção para HD e a segurança de altas doses de creatina, fornecem possíveis evidências de modificação da doença, dão suporte a estudos futuros de creatina e ilustram o valor dos biomarcadores prodrômicos.
ALLAH YAR. <i>et.al</i> ; 2014	Creatine monohydrate supplementation for 10 weeks mediates	Demonstrar a dose ideal (1 ou 3%) de monidrato de creatina (Cr) para o	Estudo experimental duplo-cego controlado por placebo	TC - Creatina Monohidratada (em pó) P - 10 semanas	A suplementação de Cr melhorou significativamente a capacidade locomotora e exploratória, comportamento, indicando que a suplementação de Cr tem o potencial de melhorar a neuro

	neuroprotect ion and improves learning/ memory following hypoxia ischemia encephalopathy in female albino mice	tratamento de HI em camundongos albinos fêmeas.		D - 1% de creatina na alimentação ou 3% de creatina na alimentação.	função após lesão cerebral neonatal.
TURNER CE. <i>et.al</i> ; 2015	Creatine supplementation enhances corticomotor excitability and cognitive performance during oxygen deprivation	Avaliar a influência da suplementação oral de creatina na função neurofisiológica e neuropsicológica de adultos jovens saudáveis durante a privação aguda de oxigênio.	Ensaio clínico por estudo duplo-cego controlado por placebo.	TC - Creatina monohidratada (em pó) P - 1 semana D - 20 g (em 4 doses)	A suplementação dietética de monidrato de creatina aumenta a creatina neural, aumenta a excitabilidade corticomotora e previne o declínio da atenção que ocorre durante o déficit severo de oxigênio.
MEREGE-FILHO <i>et.al</i> , 2016	Does brain creatine content rely on exogenous creatine in healthy youth? A proof-of-principle study	Investigar os efeitos da suplementação de creatina na função cognitiva e conteúdo de creatina cerebral em jovens saudáveis.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	TC - Creatina Monohidratada (em pó). P - 1 semana D - 0.3g/Kg	A suplementação de creatina de 7 dias não provocou melhorias no conteúdo de creatina cerebral ou na função cognitiva em jovens saudáveis, sugerindo que essa população depende principalmente da síntese de creatina cerebral, em vez de ingestão exógena de creatina para manter a homeostase da creatina cerebral.
YOON S. <i>et.al</i> ; 2016	Effects of Creatine Monohydrate on Brain Metabolic and Network Outcome Measures in Women With Major Depressive Disorder	Avaliar o uso da creatina nas respostas clínicas e na eficácia geral do tratamento com inibidores seletivos da recaptção da serotonina em mulheres com transtorno depressivo maior (MDD).	Duplo-cego, randomizado, controlado por placebo.	TC - Creatina Monohidratada (em pó) P - 8 semanas D - 1º semana: 3g 2º a 8º semana: 5g	Os níveis de N-acetilaspártato e as conexões ricas em clubes aumentaram após a suplementação com creatina nas mulheres com MDD tratadas com inibidores seletivos da recaptção da 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.
CACCIANT E.F <i>et.al</i> ; 2020	Cyclocreatine treatment ameliorates the	Estudar longitudinalmente a eficácia terapêutica da	Estudo experimental randomizado, cego,	TC- Ciclocreatina monohidratada	O tratamento com Creatina é capaz de corrigir parcialmente as respostas hemodinâmicas, melhorar os déficits cognitivos,

	cognitive, autistic and epileptic phenotype in a mouse model of Creatine Transporter Deficiency.	ciclocreatina (cCr) na função cerebral e comportamento al de camundongos com deficiência do Transportador de Creatina.	controlado por placebo.	(em pó) P- 24 semanas.  D-Alta: 140mg/kg  Média: 46mg/kg  Baixa: 14mg/kg	reverter comportamentos semelhantes ao autismo e proteger contra convulsões.
PIRES <i>et.al</i> ; 2021	Creatine supplementation on cognitive performance following exercise in female Muay Thai athletes.	Determinar os efeitos de 28 dias de suplementação de creatina em tarefas de desempenho cognitivo imediatamente após exercício exaustivo em mulheres atletas de Muay Thai em comparação com placebo	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	TC - Creatina Monohidratada (em pó).  P - 4 semanas  D - 3g	Vinte e oito dias de suplementação de creatina pareceram ter um efeito pequeno, mas positivo, no desempenho cognitivo após exercícios exaustivos em mulheres atletas de Muay Thai. Pesquisas futuras usando uma dose maior por um período mais longo são necessárias.
SEPPER <i>et.al</i> , 2021	Guanidinoacetate-Creatine Supplementation Improves Functional Performance and Muscle and Brain Bioenergetics in the Elderly: A Pilot Study	Avaliar os efeitos da suplementação de GAA-creatina nos níveis de creatina no músculo esquelético e no cérebro, função cognitiva, resultados funcionais e biomarcadores de segurança em homens e mulheres com 65 anos ou mais.	Estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado	TC - Guanidinoacetato- Creatina em pó  P - 7 Dias  D - 2g	Um protocolo de suplementação de creatina de 7 dias não provocou melhorias no conteúdo de creatina cerebral ou no desempenho cognitivo em jovens saudáveis, sugerindo que essa população depende principalmente da síntese de creatina cerebral, em vez de ingestão exógena de creatina para manter a homeostase da creatina cerebral.

FONTE: Protocolo de pesquisa, 2023

### Característica dos estudos

Foram encontrados oito estudos que utilizaram suplementação de monohidrato de creatina em pó, os quais foram MCMORRIS *et al.*, 2007; CACCIANTE *et al.*, 2020; ROSAS *et al.*, 2014; TURNER *et al.*, 2015; PIRES *et al.*, 2020; MEREGE *et al.*, 2016; YOON S. *et al.*, 2016; ALLAH YAR. *et al.*, 2014). Já o LING *et al.*, (2009) utilizou a forma de éster etílico de creatina e o SEPPER *et al.*, (2021) utilizou o precursor de creatina, guanidinoacetato, na forma de creatina em pó, como está representado no quadro I. O que todos eles têm em comum é a via de administração, a qual utilizaram via oral.

Dentre os estudos analisados, sete deles foram ensaios clínicos duplo-cego controlados por placebo, nos quais a suplementação de creatina foi avaliada, sendo eles MCMORRIS *et al.*, 2007; ROSAS *et al.*, 2014; TURNER *et al.*, 2015; PIRES *et al.*, 2020; MEREGE *et al.*, 2016; YOON S. *et al.*; 2016; LING *et al.*, 2009). Além disso, três estudos foram realizados em modelos experimentais com camundongos, o quais são CACCIANTE *et al.*, 2020, SEPPER *et al.*, 2021; ALLAH YAR. *et al.*, 2014. A duração do tratamento variou entre os estudos, com alguns durando apenas alguns dias e outros se estendendo por vários meses, como foi exemplificado no quadro I.

### Creatina na melhoria da função cognitiva

O estudo de RAWSON *et al.* (2011), relata que a suplementação de creatina demonstrou aumentar a creatina cerebral e a fosfocreatina, fazendo com que houvesse um melhor desempenho neuropsicológico e melhora do processamento cognitivo. Nesse mesmo seguimento de pesquisa, o estudo de MCMORRIS *et al.* (2007) mostra resultados, o que revelam que a suplementação de creatina teve um impacto positivo em diversas tarefas cognitivas. Esses achados sugerem que a creatina pode ser benéfica para a função cognitiva em idosos saudáveis. Logo, a creatina mostrou-se capaz de melhorar a cognição nesse grupo populacional. Por outro lado, LING *et al.* (2009) investigaram os efeitos da suplementação de éster etílico de creatina em um ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo. Eles descobriram que a capacidade cognitiva melhorou com a suplementação de creatina ethyl éster, além de reduzir o tempo de reação em comparação com o grupo placebo.

TURNER *et al.* (2015) realizaram um ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo em adultos jovens saudáveis durante a privação aguda de oxigênio. A suplementação de creatina monohidratada em pó aumentou a creatina neural, a excitabilidade corticomotora e preveniu o declínio da atenção durante o déficit de oxigênio. Já no estudo de MEREGE-FILHO *et al.* (2016), uma suplementação de creatina de 7 dias não provocou melhorias no conteúdo de creatina cerebral ou na função cognitiva em jovens saudáveis. Isso sugere que essa população depende mais da síntese de creatina cerebral do que da ingestão exógena para manter a homeostase cerebral.

Além disso, SEPPER *et al.* (2021) realizaram um estudo em idosos para avaliar os efeitos da suplementação de guanidinoacetato-creatina. Embora não tenha havido

melhorias no conteúdo de creatina cerebral ou no desempenho cognitivo, o estudo forneceu informações sobre

creatina no músculo esquelético e no cérebro, além de resultados funcionais e biomarcadores de segurança. Entretanto, no estudo de PIRES *et al.* (2021), a suplementação de creatina por 28 dias teve um efeito pequeno, porém positivo, no desempenho cognitivo após exercícios exaustivos em atletas de Muay Thai.

### Efeitos neuroprotetores da suplementação de creatina em condições neurológicas

O estudo de ROSAS, (2013) analisou a segurança e a tolerabilidade da creatina em altas doses em indivíduos em risco de desenvolver a doença de Huntington. Nesse ensaio clínico duplo-cego, os participantes receberam creatina monohidratada em pó por 6 meses. Os resultados sugeriram a viabilidade de ensaios de prevenção da doença e a segurança do uso de altas doses de creatina. Já o estudo de BENDER, *et al.*, (2006) mostra um ensaio clínico piloto que comparou 60 pacientes tratados com creatina ou com um placebo durante 2 anos, não se observaram diferenças relevantes. No entanto, o estudo de CACCIANTE *et al.*; (2020) realizara um estudo experimental em camundongos com deficiência do transportador de creatina. O tratamento com ciclocreatina foi capaz de melhorar os déficits cognitivos, reduzir comportamentos similares ao transtorno espectro autista (TEA) e proteger contra convulsões.

ALLAH YAR *et al.*, (2014) conduziram um estudo experimental duplo-cego controlado por placebo em camundongos com lesão cerebral neonatal. A suplementação de creatina monohidratada em pó melhorou a capacidade locomotora e exploratória, indicando um potencial de melhoria da função cerebral após a lesão.

### Impacto da suplementação de creatina na saúde mental

YOON *et al.* (2016) avaliaram o uso da creatina em mulheres com transtorno depressivo maior. A suplementação de creatina monohidratada em pó mostrou aumento nos níveis de N-acetilaspártato, o que pode fundamentar sua eficácia no tratamento desse transtorno. O estudo de YONG-KEE, SALOMONCZYK e NASH (2011) também demonstraram que o tratamento com creatina em células cerebrais, apresentaram um efeito neuroprotetor na toxicidade induzida por diversas toxinas como hidrócloro de dopamina e rotenona. Ademias, o estudo de OLIVEIRA, (2014) mostrou que o tratamento crônico por 14 dias com creatina na dose de 1 mg/kg produziu um efeito tipo-antidepressivo bastante efetivo.

Segundo o estudo de CUNHA, (2013) demonstrou que a creatina e a fosfocreatina reverteram a diminuição na viabilidade celular induzida por 6-OHDA em fatias de estriado de ratos. Esses dados reforçam o papel neuroprotetor da creatina na toxicidade induzida por 6-OHDA, visto mesmo evento foi demonstrado em células de neuroblastoma humano SH-SY5Y. O estudo de MATTHEWS *et al.* (2019), mostra que suplementação com creatina parece retardar o aumento na escala unificada da depressão que ocorre normalmente no prazo de um ano

(50% de atraso). Devido a essa constatação, a creatina está evidenciando benefícios potenciais dessa suplementação agora sob uma investigação mais aprofundada em *para* o cérebro. A suplementação de creatina demonstrou ensaio clínico de fase III realizado por investigadores *melhorar* a função cognitiva em indivíduos saudáveis mais NET-PD. Este ensaio é um estudo clínico bem controlado *idosos*, com possíveis efeitos neuroprotetores em condições neurológicas como a doença de Parkinson e transtorno do e

que está examinando 1720 pacientes com estágios iniciais da depressão, em 51 centros médicos nos Estados Unidos e Canadá. É válido ressaltar que a creatina em estudos clínicos e pré-clínicos apresenta efeito antidepressivo. Sabe-se que compostos antidepressivos, como fluoxetina e desipramina, apresentam efeito neuroprotetor em relação à morte neuronal induzida por 6-OHDA em células mesencefálicas (LIN *et al.*, 2012). Dessa maneira, acredita-se que possa existir uma modulação de aspectos moleculares comuns no efeito antidepressivo e neuroprotetor da creatina.

### Dosagens e protocolos de suplementação de creatina

A maioria dos estudos mostrou resultados benéficos em relação à suplementação de creatina nas funções cerebrais, exceto o estudo de MEREGE-FILHO *et al.* (2016). Segundos os outros nove artigos analisados nesta pesquisa, as diversas doses de creatina que foram utilizadas nos estudos foram observadas complicações relacionadas a doses mais elevadas. Ademais, esses achados revelam o aumento do funcionamento bioenergético do cérebro com a presença da creatina cerebral aumentada, assim facilitando os processos induzidos e melhorando as condições de situações clínicas instaladas ou extremas.

De acordo com KREIDER *et al.*, (2017) a obtenção de creatina via alimentação é cerca de 1-2g em uma alimentação habitual normal, quantidade suficiente para saturar o estoque muscular em 60 a 80%. Ele ainda reforça, dizendo que a suplementação de creatina possui o intuito de preencher 20 a 40% da creatina muscular. E que o protocolo de saturação se baseia na ingestão de 0,3 g de creatina monohidratada por quilo corporal (ou 5 g), administrada 4 vezes ao dia durante um período de 5 a 7 dias consecutivos. Já o protocolo de manutenção dos estoques consiste na ingestão de 3-5g/dia. Por outro lado, segundo a Sociedade Internacional de Nutrição Esportiva (ISSN), a administração de creatina monohidratada é considerada segura em curto e longo prazo para diferentes faixas etárias, inclusive em idosos. Sua captação muscular é potencializada quando a ingestão é combinada com carboidratos. DOLAN *et al.*, (2019) relata que a suplementação de creatina é um potencial intervenção dietética para prevenir e tratar a fragilidades neurológicas. Também seria interessante investigar se a co-suplementação de creatina com outros suplementos, como proteínas ou aminoácidos, pode levar a maiores adaptações musculares. Segundo ele, a dosagem de creatina para ajudar a retardar condições neurológicas pode variar dependendo do tipo de transtorno ou doença, idade, peso corporal e outras características individuais. No caso da suplementação de creatina para transtornos mentais, como a depressão, a dosagem deve ser determinada com base em pesquisas clínicas específicas e orientações médicas.

### Conclusão

Com base na análise dos estudos existentes sobre o efeito da suplementação de creatina na função cerebral, conclui-se que

espectro autista (TEA). Além disso, a suplementação de creatina também mostrou impacto positivo na saúde mental, incluindo transtornos como a depressão. No entanto, é importante ressaltar que cada caso é único e que a suplementação de creatina deve ser considerada como parte de uma abordagem integrada, envolvendo orientação médica e outras intervenções apropriadas. Para obter os máximos benefícios na função cognitiva e na saúde cerebral, é necessário identificar as melhores dosagens e protocolos de suplementação de creatina, levando em conta as características individuais de cada pessoa.

### Referências bibliográficas

1. ALLAH YAR R, AKBAR A, IQBAL F. **Creatine monohydrate supplementation for 10 weeks mediates neuroprotection and improves learning/memory following neonatal hypoxia ischemia encephalopathy in female albino mice.** *Brain Res.* 2015 Jan 21;1595:92-100. doi: 10.1016/j.brainres.2014.11.017. Epub 2014 Nov 20. PMID: 25446460.
2. AURIANI FILHO *et al.*, 2021. Falta.
3. BASSIT RA, PINHEIRO CH, VITZEL KF, et al. **Efeito da suplementação de creatina na capacidade de memória operacional e desempenho cognitivo em idosos saudáveis.** *Revista Brasileira de Medicina do Esporte.* 2008;14(3):245-249.
4. BENDER A, KOCH W FAU - ELSTNER M, ELSTNER M FAU - SCHOMBACHER Y, et al. **Creatine Neuroproteção: Abordagem na Doença de Parkinson |2015 34 supplementation in Parkinson disease: a placebo-controlled randomized pilot trial.** *Neurology.* 2006 Oct 10;67(7):1262-4.
5. BROSNAN, M. E; BROSNAN, J. T. **The role of dietary creatine.** *Amino Acids*, v. 48, n. 8, p. 1785-1791, fev. 2016.
6. CACCIANTE, F., GENNARO, M., SAGONA, G. *et al.* **O tratamento com ciclocreatina melhora o fenótipo cognitivo, autista e epilético em um modelo de camundongo com deficiência de transportador de creatina.** *Sci Rep* 10, 18361 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75436-4>
7. CANDOW, D. G. et al. **Variables Influencing the Effectiveness of Creatine Supplementation as a Therapeutic Intervention for Sarcopenia.** *Frontiers in nutrition*, v. 6, n. 124, p. 1-12, 2019.
8. CUNHA, MAURÍCIO PENA; **Efeito antidepressivo e neuroprotetor da creatina**, Universidade federal de santa Catarina, Programa de pós-graduação de neurociências. Florianópolis, SC, 2013; 56(07):1245-42.
9. DEAN, P. J. A. et al. **Potential for use of creatine supplementation following mild traumatic brain injury.** *Concussion*, v. 2, n. 2, 2017.
10. DEMINICE, R. et al. **Creatine supplementation as a possible new therapeutic approach for fatty liver**

- disease: early findings. *Amino Acids*, v. 48, n. 8, p. 1 1991, aug. 2016.
11. DEROSA, D. et al. **A Randomized, Double-B Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effective of a Food Supplement Containing Creatine and Ribose Combined with a Physical Exercise Program Increasing Stress Tolerance in Patients with Ischemic Heart Disease.** *Nutrients*, v.11, n. 12, p. 3075, dec. 2019.
  12. DINIZ MS, ALMEIDA R, PIRES W, et al. **Effect of creatine supplementation on cognitive function in healthy individuals: A systematic review and meta-analysis.** *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2021;18(1):25.
  13. DOLAN, E. et al. **Muscular Atrophy and Sarcopenia in the Elderly: Is There a Role for Creatine Supplementation?.** *Biomolecules*, v. 9, n. 11, p. 642, nov. 2019.
  14. GUALANO B, NOVAES RB, ARTIOLI GG, et al. **Effects of creatine supplementation on cognitive function of healthy individuals: A systematic review of randomized controlled trials.** *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2013;35(4):380-389.
  15. GUALANO, B. et al. **Creatine supplementation in the aging population: effects on skeletal muscle, bone and brain.** *Amino Acids*, v. 48, p 1793-1805, apr. 2016.
  16. KREIDER, R. B. et al. **International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine.** *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, v. 38, p. 1-18, 2017.
  17. Ling J, Kritikos M, Tiplady B. Cognitive effects of creatine ethyl ester supplementation. *Behav Pharmacol*. 2009 Dec;20(8):673-9. doi: 10.1097/FBP.0b013e3283323c2a. PMID: 19773644.
  18. MACEDO AR, MARTINS VF, MEIRELES JR, et al. **Creatine supplementation prevents hyperhomocysteinemia, oxidative stress and DNA damage induced by acute exercise.** *Amino Acids*. 2012;43(2):637-650.
  19. MCKENDRY, J. et al. **Nutritional Supplements to Support Resistance Exercise in Countering the Sarcopenia of Aging.** *Nutrients*, v. 12, n. 7, p. 2057, jul. 2020.
  20. MCMORRIS T, MIELCARZ G, HARRIS RC, ET AL. **Creatine supplementation and cognitive performance in elderly individuals.** *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2007;22(5):617-627.
  21. MCMORRIS T, MIELCARZ G, HARRIS RC, SWAIN JP, HOWARD A. **Creatine supplementation and cognitive performance in elderly individuals.** *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2007 Sep;14(5):517-28. doi: 10.1080/13825580600788100. PMID: 17828627.
  22. MELO, A. L.; ARAÚJO, V. C.; REIS, W. **Efeito da suplementação de creatina no treinamento neuromuscular: composição corporal em jovens e idosos.** *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*, São Paulo, v. 10, n. 55, p.79-86, jan./fev. 2016.
  23. MEREGE-FILHO CA, OTADUY MC, DE SÁ-PINTO AL, DE OLIVEIRA MO, DE SOUZA GONÇALVES L, HAYASHI AP, ROSCHEL H, PEREIRA RM, SILVA CA, BRUCKI SM, DA COSTA LEITE C, GUALANO B. **Does brain creatine content rely on exogenous creatine in healthy youth? A proof-of-principle study.** *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017 Feb;42(2):128-134. doi: 10.1139/apnm-2016-0406. Epub 2016 Oct 5. PMID: 28079396.
  24. OTTON R, MARIN DP, BOLIN AP, et al. **Creatine supplementation prevents hyperhomocysteinemia, oxidative stress and cancer-induced cachexia progression in Walker-256 tumor-bearing rats.** *Amino Acids*. 2012;43(2):523-533.
  25. PEREIRA RT, ANDRETTA A, OLIVEIRA GB, et al. **Efeitos da suplementação aguda de creatina no desempenho cognitivo de jovens saudáveis.** *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2014;20(3):198-201.
  26. PEREIRA RT, SILVA LA, LUCAS RD, et al. **Effects of creatine supplementation on oxidative stress and inflammatory markers after repeated-sprint exercise in humans.** *Nutrition*. 2014;30(9):1034-1040.
  27. PERUCHI, R. F. P. et al. **Suplementação nutricional em idosos (aminoácidos, proteínas, pufas, vitamina D e zinco) com ênfase em sarcopenia: uma revisão sistemática.** *Revista UNINGÁ Review*, v.30, n. 2, p. 61-69, abr./jun. 2017.
  28. PINTO, C. L. et al. **Impact of creatine supplementation in combination with resistance training on lean mass in the elderly.** *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 7, n. 8, p. 413-421, 2016.
  29. PIRES W, TEIXEIRA-SILVA F, ALMEIDA R, et al. **Creatine supplementation on cognitive performance following exercise in female Muay Thai athletes.** *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2021;25(3):237-242.
  30. Pires, Lawert A.M.; Forbes, Scott C.; Candow, Darren G.; and Machado, Marco (2020) "Creatine supplementation on cognitive performance following exercise in female Muay Thai athletes," *NeuroSports: Vol. 1 : Iss. 1* , Article 6. Available at: <https://nsuworks.nova.edu/neurosports/vol1/iss1/6>
  31. RIESBERG, L. A. et al. **Beyond Muscles: The Untapped Potential of Creatine.** *International immunopharmacology*, v. 37, p. 31-42, aug. 2016.
  32. ROSAS HD, DOROS G, GEVORKIAN S, MALARICK K, REUTER M, COUTU JP, TRIGGS TD, WILKENS PJ, MATSON W, SALAT DH, HERSCH SM. **PRECREST: A phase II prevention and biomarker trial of creatine in at-risk Huntington disease.** *Neurology*. 2014 Mar 11;82(10):850-7. doi: 10.1212/WNL.000000000000187. Epub 2014 Feb 7. PMID: 24510496; PMCID: PMC3959748.
  33. SEPER V, KOROVLEJEV D, TODOROVIC N, STAJER V, OSTOJIC J, NESIC N, OSTOJIC SM. **Guanidinoacetate-Creatine Supplementation Improves Functional Performance and Muscle and Brain Bioenergetics in the Elderly: A Pilot Study.** *Ann Nutr Metab*. 2021;77(4):244-247. doi:

10.1159/000518499. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34515048.

34. SHULTS CW, OAKES D, KIEBURTZ K, BEAL MF, HAAS R, PLUMB S, et al. **Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline.** Archives of neurology. 2002;59(10):1541-50. 67.
35. SILVA, R. P.; LEONARD, K.A.; JACOBS, R. L. **Dietary creatine supplementation lowers hepatic triacylglycerol by increasing lipoprotein secretion in rats fed high-fat diet.** The Journal of Nutritional Biochemistry, v. 50, p. 46–53, dec. 2017.
36. Turner CE, Byblow WD, Gant N. Creatine supplementation enhances corticomotor excitability and cognitive performance during oxygen deprivation. J Neurosci. 2015 Jan 28;35(4):1773-80. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3113-14.2015. PMID: 25632150; PMCID: PMC6795258.
37. XIAO Y, LUO M, LUO H, WANG J. **Creatine for Parkinson's disease. The Cochrane database of systematic reviews.** 2014;6:CD009646.
38. YOON S, KIM JE, HWANG J, KIM TS, KANG HJ, NAMGUNG E, BAN S, OH S, YANG J, RENSHAW PF, LYOO IK. **Effects of Creatine Monohydrate Augmentation on Brain Metabolic and Network Outcome Measures in Women With Major Depressive Disorder.** Biol Psychiatry. 2016 Sep 15;80(6):439-447. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.11.027. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26822799.

## 5 CONCLUSÃO

Com base na análise dos estudos existentes sobre o efeito da suplementação de creatina na função cerebral, conclui-se que há evidências de benefícios potenciais dessa suplementação para o cérebro. A suplementação de creatina demonstrou melhorar a função cognitiva em indivíduos saudáveis mais idosos, com possíveis efeitos neuroprotetores em condições neurológicas como a doença de Parkinson e transtorno do espectro autista (TEA). Além disso, a suplementação de creatina também mostrou impacto positivo na saúde mental, incluindo transtornos como a depressão.

No entanto, é importante ressaltar que cada caso é único e que a suplementação de creatina deve ser considerada como parte de uma abordagem integrada, envolvendo orientação médica e outras intervenções apropriadas. Para obter os máximos benefícios na função cognitiva e na saúde cerebral, é necessário identificar as melhores dosagens e protocolos de suplementação de creatina, levando em conta as características individuais de cada pessoa.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLAH YAR R, AKBAR A, IQBAL F. **Creatine monohydrate supplementation for 10 weeks mediates neuroprotection and improves learning/memory following neonatal hypoxia ischemia encephalopathy in female albino mice.** *Brain Res.* 2015 Jan 21;1595:92-100. doi: 10.1016/j.brainres.2014.11.017. Epub 2014 Nov 20. PMID: 25446460.
2. AURIANI FILHO *et al.*, **A creatina na capacidade de memória e cognição.** *Revista Brasileira de Medicina Tropical.* 2021;16(5):213-769
3. BASSIT RA, PINHEIRO CH, VITZEL KF, *et al.* **Efeito da suplementação de creatina na capacidade de memória operacional e desempenho cognitivo em idosos saudáveis.** *Revista Brasileira de Medicina do Esporte.* 2008;14(3):245-249.
4. BENDER A, KOCH W FAU - ELSTNER M, ELSTNER M FAU - SCHOMBACHER Y, *et al.* **Creatine Neuroproteção: Abordagem na Doença de Parkinson |2015 34 supplementation in Parkinson disease: a placebo-controlled randomized pilot trial.** *Neurology.* 2006 Oct 10;67(7):1262-4.
5. BROSNAN, M. E; BROSNAN, J. T. **The role of dietary creatine.** *Amino Acids*, v. 48, n. 8, p. 1785-1791, fev. 2016.
6. CACCIANTE, F., GENNARO, M., SAGONA, G. *et al.* **O tratamento com ciclocreatina melhora o fenótipo cognitivo, autista e epiléptico em um modelo de camundongo com deficiência de transportador de creatina.** *Sci Rep* 10 , 18361 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75436-4>
7. CANDOW, D. G. *et al.* **Variables Influencing the Effectiveness of Creatine Supplementation as a Therapeutic Intervention for Sarcopenia.** *Frontiers in nutrition*, v. 6, n. 124, p. 1-12, 2019.
8. CUNHA, MAURÍCIO PENA; **Efeito antidepressivo e neuroprotetor da creatina,** Universidade federal de santa Catarina, Programa de pós-graduação de neurociências. Florianópolis, SC, 2013; 56(07):1245-42.
9. DEAN, P. J. A. *et al.* **Potential for use of creatine supplementation following mild traumatic brain injury.** *Concussion*, v. 2, n. 2, 2017.
10. DEMINICE, R. *et al.* **Creatine supplementation as a possible new therapeutic approach for fatty liver disease: early findings.** *Amino Acids*, v. 48, n. 8, p. 1983-1991, aug. 2016.
11. DEROSA, D. *et al.* **A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effectiveness of a Food Supplement Containing Creatine and D-Ribose Combined with a Physical Exercise Program in Increasing Stress Tolerance in Patients with Ischemic Heart Disease.** *Nutrients*, v.11, n. 12, p. 3075, dec. 2019.
12. DINIZ MS, ALMEIDA R, PIRES W, *et al.* **Effects of creatine supplementation on cognitive function in healthy individuals: A systematic review and meta-analysis.** *Journal of the International Society of Sports Nutrition.* 2021;18(1):25.

13. DOLAN, E. et al. **Muscular Atrophy and Sarcopenia in the Elderly: Is There a Role for Creatine Supplementation?**. *Biomolecules*, v. 9, n. 11, p. 642, nov. 2019.
14. GUALANO B, NOVAES RB, ARTIOLI GG, et al. **Effects of creatine supplementation on cognitive function of healthy individuals: A systematic review of randomized controlled trials.** *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2013;35(4):380-389.
15. GUALANO, B. et al. **Creatine supplementation in the aging population: effects on skeletal muscle, bone and brain.** *Amino Acids*, v. 48, p 1793-1805, apr. 2016.
16. KREIDER, R. B. et al. **International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine.** *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, v. 38, p. 1-18, 2017.
17. Ling J, Kritikos M, Tiplady B. Cognitive effects of creatine ethyl ester supplementation. *Behav Pharmacol*. 2009 Dec;20(8):673-9. doi: 10.1097/FBP.0b013e3283323c2a. PMID: 19773644.
18. MACEDO AR, MARTINS VF, MEIRELES JR, et al. **Creatine supplementation prevents hyperhomocysteinemia, oxidative stress and DNA damage induced by acute exercise.** *Amino Acids*. 2012;43(2):637-650.
19. MCKENDRY, J. et al. **Nutritional Supplements to Support Resistance Exercise in Countering the Sarcopenia of Aging.** *Nutrients*, v. 12, n. 7, p. 2057, jul. 2020.
20. MCMORRIS T, MIELCARZ G, HARRIS RC, ET AL. **Creatine supplementation and cognitive performance in elderly individuals.** *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2007;22(5):617-627.
21. MCMORRIS T, MIELCARZ G, HARRIS RC, SWAIN JP, HOWARD A. **Creatine supplementation and cognitive performance in elderly individuals.** *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2007 Sep;14(5):517-28. doi: 10.1080/13825580600788100. PMID: 17828627.
22. MELO, A. L.; ARAÚJO, V. C.; REIS, W. **Efeito da suplementação de creatina no treinamento neuromusculare composição corporal em jovens e idosos.** *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*, São Paulo, v. 10, n. 55, p.79-86, jan./fev. 2016.
23. MEREGE-FILHO CA, OTADUY MC, DE SÁ-PINTO AL, DE OLIVEIRA MO, DE SOUZA GONÇALVES L, HAYASHI AP, ROSCHEL H, PEREIRA RM, SILVA CA, BRUCKI SM, DA COSTA LEITE C, GUALANO B. **Does brain creatine content rely on exogenous creatine in healthy youth? A proof-of-principle study.** *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017 Feb;42(2):128-134. doi: 10.1139/apnm-2016-0406. Epub 2016 Oct 5. PMID: 28079396.
24. OTTON R, MARIN DP, BOLIN AP, et al. **Creatine supplementation prevents hyperhomocysteinemia, oxidative stress and cancer-induced cachexia progression in Walker-256 tumor-bearing rats.** *Amino Acids*. 2012;43(2):523-533.
25. PEREIRA RT, ANDRETTA A, OLIVEIRA GB, et al. **Efeitos da suplementação aguda de creatina no desempenho cognitivo de jovens saudáveis.** *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2014;20(3):198-201.

26. PEREIRA RT, SILVA LA, LUCAS RD, et al. **Effects of creatine supplementation on oxidative stress and inflammatory markers after repeated-sprint exercise in humans.** *Nutrition.* 2014;30(9):1034-1040.
27. PERUCHI, R. F. P. et al. **Suplementação nutricional em idosos (aminoácidos, proteínas, pufas, vitamina D e zinco) com ênfase em sarcopenia: uma revisão sistemática.** *Revista UNINGÁ Review*, v.30, n. 2, p. 61-69, abr./jun. 2017.
28. PINTO, C. L. et al. **Impact of creatine supplementation in combination with resistance training on lean mass in the elderly.** *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 7, n. 8, p. 413-421, 2016.
29. PIRES W, TEIXEIRA-SILVA F, ALMEIDA R, et al. **Creatine supplementation on cognitive performance following exercise in female Muay Thai athletes.** *Brazilian Journal of Physical Therapy.* 2021;25(3):237-242.
30. Pires, Lawert A.M.; Forbes, Scott C.; Candow, Darren G.; and Machado, Marco (2020) "Creatine supplementation on cognitive performance following exercise in female Muay Thai athletes," *NeuroSports: Vol. 1 : Iss. 1 , Article 6.* Available at: <https://nsuworks.nova.edu/neurosports/vol1/iss1/6>
31. RIESBERG, L. A. et al. **Beyond Muscles: The Untapped Potential of Creatine.** *International immunopharmacology*, v. 37, p. 31-42, aug. 2016.
32. ROSAS HD, DOROS G, GEVORKIAN S, MALARICK K, REUTER M, COUTU JP, TRIGGS TD, WILKENS PJ, MATSON W, SALAT DH, HERSCH SM. **PRECREST: A phase II prevention and biomarker trial of creatine in at-risk Huntington disease.** *Neurology.* 2014 Mar 11;82(10):850-7. doi: 10.1212/WNL.000000000000187. Epub 2014 Feb 7. PMID: 24510496; PMCID: PMC3959748.
33. SEPER V, KOROVLJEV D, TODOROVIC N, STAJER V, OSTOJIC J, NESIC N, OSTOJIC SM. **Guanidinoacetate-Creatine Supplementation Improves Functional Performance and Muscle and Brain Bioenergetics in the Elderly: A Pilot Study.** *Ann Nutr Metab.* 2021;77(4):244-247. doi: 10.1159/000518499. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34515048.
34. SHULTS CW, OAKES D, KIEBURTZ K, BEAL MF, HAAS R, PLUMB S, et al. **Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline.** *Archives of neurology.* 2002;59(10):1541-50. 67.
35. SILVA, R. P.; LEONARD, K.A.; JACOBS, R. L. **Dietary creatine supplementation lowers hepatic triacylglycerol by increasing lipoprotein secretion in rats fed high-fat diet.** *The Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 50, p. 46–53, dec. 2017.
36. Turner CE, Byblow WD, Gant N. Creatine supplementation enhances corticomotor excitability and cognitive performance during oxygen deprivation. *J Neurosci.* 2015 Jan 28;35(4):1773-80. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3113-14.2015. PMID: 25632150; PMCID: PMC6795258.
37. XIAO Y, LUO M, LUO H, WANG J. **Creatine for Parkinson's disease. The Cochrane database of systematic reviews.** 2014;6:CD009646.

38. Yoon S, Kim JE, Hwang J, Kim TS, Kang HJ, Namgung E, Ban S, Oh S, Yang J, Renshaw PF, Lyoo IK. Effects of Creatine Monohydrate Augmentation on Brain Metabolic and Network Outcome Measures in Women With Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*. 2016 Sep 15;80(6):439-447. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.11.027. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26822799.

**Modelo para submissão à revista RBCEH (título)***Template for submitting to the RBCEH journal (title)***Autor xxx<sup>1</sup>, Autor yyy<sup>2</sup>, Autor zzz<sup>3</sup>**

Este modelo visa orientar os autores para submeterem seus manuscritos à Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano. Fornece o padrão determinado pela revista quanto à visualização e configuração do manuscrito para submissão. Para elaborar o manuscrito basta digitar ou colar os textos, tabelas e figuras nos lugares designados, substituindo os textos, figuras e tabelas inseridas neste documento como exemplos. O título em português deve ter no máximo de 150 caracteres. Os autores devem efetuar uma verificação muito precisa se esses objetos mantêm a formatação definida neste modelo. Neste espaço os autores deverão inserir o texto resumo, que se sugere que não seja estruturado contendo entre 150 e 200 palavras.

Palavra1. Palavra2. Palavra2. Palavra4. Palavra5.

This model is designed to guide authors in submitting their manuscripts to the Brazilian Journal of Human Aging Sciences. It provides a specific template for the journal detailing how to view and format the manuscript for submission. To prepare the manuscript, authors are advised to simply type or insert their text, tables, and figures in the designated places, replacing the sample text, figures, and tables provided in this document. The title in Portuguese should be no more than 150 characters. Authors must meticulously verify these components while maintaining the formatting defined in this template. In this space, authors should insert or summarize their text, ideally unstructured, and ranging between 150 and 200 words. The abstract should be between 150 and 200 words.

Word1. Word2. Word3. Word4. Word5.

## Introdução

Após a indicação do resumo e das palavras-chave (adequados conforme o idioma original), o manuscrito deverá apresentar um texto de introdução que será inserido neste espaço, mas sem a identificação do título desta seção, que será a única seção sem título. Os autores devem inserir neste espaço uma descrição precisa dos destaques (*highlights*) da pesquisa desenvolvida quanto aos benefícios, inovação, impacto e complexidade e às oportunidades, desafios e/ou limitações da abordagem implementada. Este texto é um complemento do resumo. Não se deve repetir informações descritas no resumo. O texto deve ser contínuo com no máximo 150 palavras. Usar verbo na voz ativa e na terceira pessoa do singular.

## Sobre a RBCEH

A revista *RBCEH* tem como escopo publicar manuscritos inéditos (artigos e resenhas) de áreas do conhecimento que se relacionam à área interdisciplinar sobre o tema de envelhecimento humano, saúde e sociedade. As resenhas devem tratar de livros publicados nos últimos 24 meses no Brasil ou no exterior, em primeira edição ou tradução, abrangendo áreas contempladas neste periódico.

O texto deverá ser revisado pelo autor. Textos que apresentem problemas de forma, estilo e/ou adequação aos padrões do modelo da revista serão rejeitados. Todos os artigos e resenhas na revista *RBCEH* são publicados sob a [Licença Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0](#). A reprodução completa do texto ou trechos devem seguir as atribuições dada pela licença.

## Normas para submissão

Para os manuscritos com mais de um autor, todos os autores devem ser indicados na página de registo da submissão. Os autores devem ter registo no [ORCID iD](#), no que se refere à autoria,

“Não se considera coautor quem simplesmente auxiliou o autor na produção da obra literária, artística ou científica, revendo-a, atualizando-a, bem como fiscalizando ou dirigindo sua edição ou apresentação por qualquer meio” ([Lei 9610](#)).

Em caso de artigos em coautoria, todos os autores devem ser indicados na página de registo da submissão pelo autor responsável, na seção de “Metadados” do ambiente de submissão [SEER](#) utilizado pela RBCEH. O autor responsável pela submissão deve declarar qual foi a contribuição específica de cada autor para a produção do manuscrito.

## Pré-impressão

O manuscrito submetido não poderá ter sido publicado anteriormente, nem estar sob avaliação em outro periódico. A originalidade e o ineditismo são cruciais para que os editores da revista possam dar início ao trâmite de avaliação por pares (*peer review*). Um programa de verificação de plágio será utilizado pelos editores para verificação da originalidade do artigo. Os editores da *RBCEH*, entretanto, encorajam os autores a publicarem *preprints* (p. ex., [arXiv](#), [bioRxiv](#), [medRxiv](#)) seus manuscritos como forma de acelerar a disseminação de resultados e obter comentários sobre a pesquisa desenvolvida, antes do processo de revisão por pares da revista.

## Código de Conduta e Boas Práticas

A *RBCEH* segue as diretrizes do Código de Conduta e Boas Práticas do [Committee on Publication Ethics \(COPE\)](#) e as submissões

devem atender a essas diretrizes. Para conhecimento sobre o código consulte o texto original em [inglês](#).

#### *Questões éticas*

Todas as submissões que contemplarem relatos de pesquisas realizadas com seres humanos deverão apresentar a análise do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), ou de outros órgãos de ética em pesquisa, apresentando do número do Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE), registrado na [Plataforma Brasil](#) e da descrição do processo de obtenção e registro do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), assegurada a adequação às peculiaridades culturais e linguísticas dos envolvidos. Se a pesquisa foi conduzida no exterior, ou há a participação de autores estrangeiros em uma pesquisa conduzida no Brasil, exige-se o documento de aprovação do estudo por CEP ou equivalente no país de origem ([Resolução Conselho Nacional de Saúde \(292/1999-VII.1 e VII.2\)](#)), comprovando a aceitação do estudo para realização naquele país.

O protocolo deverá observar as exigências da Declaração de Helsinque e incluir o documento de aprovação, no país de origem, entre os apresentados para avaliação do CEP da instituição brasileira, que deverá apresentar o cumprimento de seus próprios referenciais éticos. Se não estiver prevista a realização do estudo no país de origem, deve ser apresentada a justificativa para a não realização da pesquisa e para a escolha do país colaborador.

#### **Organização do manuscrito**

O manuscrito poderá ser organizado de forma a conter ou não seções e subseções. Não há limites para o tamanho de cada uma. Entretanto, deve-se evitar seções vazias que não possuam texto e contenham

apenas subseções. A definição dos títulos das seções e subseções serão de autonomia dos autores, que poderão adotar uma descrição mais tradicional, como por exemplo, “Materiais e métodos”, “Resultados”, “Discussão” e “Conclusões”, ou adotando uma descrição mais moderna e elegante, definindo os títulos das seções de forma criativa relacionando-as à temática do assunto abordado no manuscrito.

#### *Formato de arquivo*

O manuscrito deverá ser salvo em formato DOCX, DOC ou ODT (*Open Document Format*). Sugere-se que o arquivo esteja no modo de exibição de layout de impressão. No menu “Exibir”, clique em “Layout de Impressão”, bem como que as marcas de formatação sejam exibidas. Clicar no ícone ¶, no menu “Página Inicial” para exibir as marcas.

#### *Formato do manuscrito*

Para artigo o limite de palavras é de 5 a 10 mil, incluindo os títulos em português e inglês e as referências, e de 1 a 2 palavras para resenha. Serão aceitos textos em português, inglês ou espanhol.

Este modelo contempla configuração de página (tamanho do papel A4), tamanho de margens (superior e inferior 2,0; esquerda e direita 1,5), estilo de formatação de parágrafos (espaçamento antes e depois, recuo de primeira linha, alinhamento) e estilo de fonte (tipo e tamanho). O manuscrito está estruturado para duas colunas, com exceção do resumo e palavras-chave. As colunas apresentam uma largura de 8,75 cm cada uma, com espaçamento entre elas de 0,50 cm.

É adotado apenas dois estilos de fonte para parágrafos e títulos: Times New Roman e Helvetica. Além disso, utiliza-se a fonte Wingdings para formatar o símbolo de “e-mail” utilizado para referenciar a

comunicação de um ou mais autores do manuscrito. O símbolo formatado por esta fonte é o “\*”. Há estilos de formatação específicos para parágrafos, seções, títulos das figuras e tabelas, bem como para fontes e notas das figuras e tabelas.

As informações sobre o manuscrito (DOI, data de recebimento, aceite, publicação, imagem RBCEH) aparecerão na primeira página, na lateral esquerda, e seguirão este formato:

- <https://doi.org/10.5335/rbceh.?????.????>
- Recebido: ?? de ?? de 20??
- Aceito: ?? de ?? de 20??
- Publicado: ?? de ?? de 20??
- Imagem RBCEH

O conteúdo indicado por “?” será inserido pelos editores após o aceite de publicação. Os autores não deverão alterar ou efetuar nenhum tipo de inserção de dados nesta estrutura definida no modelo.

#### **Definição de autores e vínculo, título, resumo e palavras-chaves**

Nesta seção apresenta-se algumas definições básicas para a elaboração do manuscrito tomando como referências as estruturas definidas neste modelo.

#### **Autores e vínculo**

A descrição do nome do autor, ou dos autores se houver mais do que um, será indicado em espaço específico logo após o título do manuscrito. Esta ação somente deverá ser efetuada na versão final do manuscrito, após a aceitação de publicação.

A seguir apresenta-se alguns exemplos típicos de descrição dos autores em conformidade com o modelo da revista que será contemplada na versão que encaminhada para avaliação:

- Se for apenas um autor indicar Autor-xxx<sup>1\*</sup>
- Se for dois autores indicar Autor-xxx<sup>1\*</sup> e Autor-yyy<sup>2</sup>
- Se for três autores ou mais indicar Autor-xxx<sup>1\*</sup>, Autor-yyy<sup>2</sup> e Autor-zzz<sup>3\*</sup>

A indicação de vínculo do(a) autor(es) (instituição, cidade, país, e-mail) será

efetuada em espaço específico na primeira página do manuscrito. A seguir apresenta-se alguns exemplos típicos de indicação de vínculos do(s) autor(es) em conformidade com o modelo da revista que será contemplada na versão que encaminhada para avaliação:

- <sup>1</sup>Instituição\_Autor-xxx, Cidade\_Autor-xxx, País\_Autor-xxx.
- <sup>1</sup>Instituição\_Autor-yyy, Cidade\_Autor-yyy, País\_Autor-yyy.
- <sup>3</sup>Instituição\_Autor-zzz, Cidade\_Autor-zzz, País\_Autor-zzz.

Outras informações dos autores (titulação, área de atuação) aparecerão em formato online no *site* da revista.

#### **Título**

O título, resumo e palavras-chave deverão ser fornecidos no idioma em que for escrito o manuscrito, isto é, em português, inglês ou espanhol. Serão inseridos em espaço específico logo após a indicação de que o texto se trata de um “Artigo” ou de uma “Resenha”. Os autores deverão indicar que tipo de manuscrito se refere o texto, isto é, apenas um dos termos (“Artigo” ou “Resenha”) deverá aparecer neste espaço. Esta informação deverá ser contemplada já na versão do manuscrito encaminhada para avaliação:

O texto deverá ter título no idioma original do manuscrito. Se o manuscrito for redigido em português títulos em português e inglês; se redigido em inglês ou espanhol apresentar os títulos em ordem inversa: inglês ou espanhol e português. A mesma regra vale para resumo e palavras-chave.

#### **Resumo**

O resumo deve seguir as normas da [ABNT NBR 6028:2021](#) conter objetivo, método, resultados e conclusões do artigo; compõe-se de sequência de frases concisas em parágrafo único; usar verbo na voz ativa e na terceira pessoa do singular; e ter entre

100 e 200 palavras. O resumo não deve conter citações, nem abreviações (se possível). As palavras-chave e as devem vir logo abaixo do resumo.

#### *Palavras-chave*

O manuscrito deverá contemplar exatamente cinco palavras-chave. Para a seleção das palavras-chave da área da saúde consultar os Descritores em Ciências da Saúde ([DeCS/MeSH](#)); já para a área de educação sugere-se o Education Resources Information ([ERIC](#)). Para outras áreas consultar as bases específicas, como por exemplo, [IEEE Xplore](#), [Sciencedirect](#), [SpringerLink](#), [SAGE Journals](#) e [Wiley Online Library](#).

#### *Estilos especiais*

A seguir apresentam-se os critérios de formatação específicas que os autores do manuscrito poderão adotar.

#### *Formatação simples*

Algumas formações simples de texto são utilizadas para evidenciar trechos e conceitos. Nesta seção ver-se-á como utilizar itálico, negrito e sublinhado de palavras. Veja a seguir uma frase utilizando estes estilos:

‘**Grandes** descobertas das *ciências* ocorrem por acidente’.

A forma como a ênfase será expressa dependerá do contexto.

#### *Links*

Para incluir links de *sites* da internet pode-se utilizar a impressão do endereço do *site* ou indicando o *link* descrevendo diretamente o endereço para um determinado texto. Por exemplo, o *link* da revista [RBCEH](#) é o seguinte:

<http://seer.upf.br/index.php/rbceh/index/>, onde indicam a URL da revista no texto. Os

links devem estar formatados em cor “azul” padrão RGB 0 0 255 ou hexadecimal #0000FF sem a indicação de sublinhado.

#### *Outras estruturas*

Usualmente utiliza-se outros recursos além do puro texto, como por exemplo, listas não numeradas e numeradas, figuras e tabelas, citações e equações. Nesta seção iremos ver como inserir cada um destes seguindo o modelo da revista.

#### *Listas não numeradas e numeradas*

Os artigos poderão conter listas não numeradas e numeradas. Quando não houver numeração deverão preferencialmente serem marcadas com traço, conforme o exemplo a seguir:

- exemplo 1
- exemplo 2
- exemplo 3

Quando for necessária uma lista ordenada, dever-se-á, preferencialmente, seguir a numeração arábica:

1. exemplo 1
2. exemplo 2
3. exemplo 3

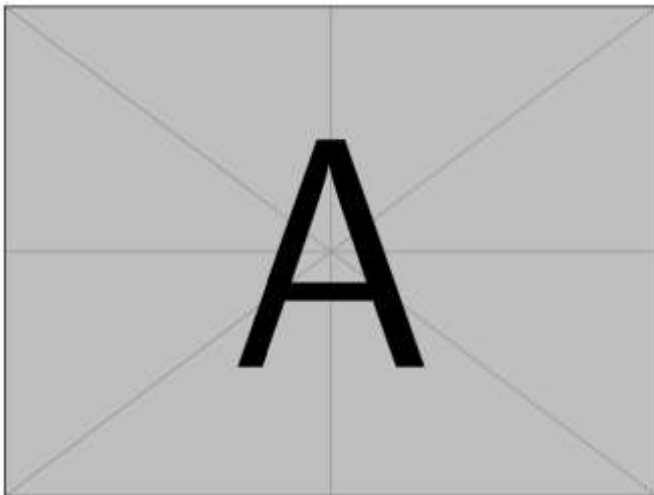
Observe no exemplo que os itens de uma lista podem ser referenciados. Listas não numeradas e numeradas “Alinhar à Esquerda” no parágrafo

#### *Figuras e tabelas*

Nesta seção iremos descrever como inserir figuras no documento em conformidade com o padrão da revista. As figuras e tabelas deverão ser inseridas no manuscrito. Serão numeradas na ordem em que são mencionadas no texto. As figuras deverão ficar centralizadas, com inserção de fonte e notas, caso necessário, abaixo da imagem. Sugere-se o uso de infográficos, que são objetos visuais explicativos e informativos associados a elementos verbais (textos) e não verbais, tais como, imagens, gráficos e hiperlinks. As figuras devem ser apropriadamente recortadas para exibir

apenas o que é de interesse dos autores, reduzindo assim os espaços em branco que circundam as figuras. Sempre que possível, utilize figuras vetoriais para manter uma melhor qualidade e propiciar uma boa apresentação do artigo. Use os formatos PDF ou EPS para as imagens vetoriais e os formatos PNG ou JPEG para as imagens rasterizadas.

Não faça referência às figuras ou tabelas dizendo ‘a figura abaixo/acima’. Prefira sempre referenciar as figuras e tabelas pelo seu nome, como por exemplo, veja a Figura 1.



**Figura 1** | Imagem teste. Nota exemplo que poderá, opcionalmente, ser adicionada a figura. Esta é a legenda da figura. Esta pode ser breve ou longa e conter referências se necessário. Fonte: Referência ao autor e à publicação original da figura. Se a figura foi de autoria própria, apenas indicar “Autores” como fonte.

Figuras e tabelas que podem ser posicionadas em uma coluna do manuscrito deverão obrigatoriamente ter largura máxima de 8,75 cm; já a altura desses elementos, contemplando título, corpo do objeto e textos pós-textuais (fonte, notas) deverá ter um limite máximo de 25,5 cm.

Uma tabela é um arranjo de células organizadas em colunas verticais e linhas horizontais. As células são elementos mínimos indivisíveis. Dependendo da necessidade, as células podem ser mescladas, expandindo assim ao longo de

linhas ou colunas. Assim como ocorre com as figuras, as tabelas são elementos que se destacam do texto e ambos são elementos que contêm informação em forma visual. Utilize tabelas apenas quando necessário. Muitas vezes as informações podem ser expostas no corpo do texto ou através de listas, deixando o texto mais fluido. Se criar uma determinada tabela torna-se uma tarefa extremamente complicada, talvez esta não seja a forma ideal de expor tais informações.

A seguir apresenta-se um modelo de tabela (Tabela 1) que contempla exatamente a largura da coluna (8,75 cm).

**Tabela 1** | Modelo 1 de tabela da revista RBCEH.

Coluna 1	Coluna 2	...	Coluna n
Linha 1	Linha 1	...	Linha 1
Linha 2	Linha 2	...	Linha 2
Linha 3	Linha 3	...	Linha 3
Linha 4	Linha 4	...	Linha 4
...	...	...	...
Linha n	Linha n	...	Linha n

Nota: Exemplo que poderá, opcionalmente, ser adicionada a tabela.  
Fonte: Autores.

Pode ser necessário utilizar uma lista, uma lista aninhada, ou talvez dividir a tabela em duas. Uma tabela deve ser tão simples quanto possível e facilmente compreendida de forma isolada, sem a necessidade de impor ao leitor a busca por outras informações no texto. O texto deve fazer menção à tabela, destacando seus principais aspectos e resumindo as informações lá apresentadas, nunca criando redundâncias desnecessárias.

As tabelas são muito úteis para apresentar dados numéricos, facilitando a visualização e comparação entre eles. Se a quantidade de dados a ser apresentada for muito grande e não havendo necessidade de expor todos os detalhes, talvez um gráfico seja mais apropriado. Evite criar tabelas muito longas e tabelas de textos.

Para criar uma unidade ao longo do texto e facilitar a comparação de informações entre diferentes tabelas, mantenha sempre um padrão de estilo para representação dos dados. Mantenha a escolha de fontes, espaçamentos, linhas, formato de cabeçalho e abreviações em todas as tabelas do texto.

Quando optar por utilizar uma tabela, as linhas devem ser utilizadas com parcimônia. Evite utilizar linhas verticais. Busque utilizar apenas as linhas horizontais necessárias: início de tabela, fim de cabeçalho e fim da tabela. Em geral, as demais linhas horizontais apenas deixam a tabela pesada e difícil de ler. Se realmente for necessário, opte por linhas em cinza claro, para não criar competição com os dados da tabela. Uma alternativa é alterar os espaçamentos entre linhas. Em caso de dúvida quanto ao alinhamento dos textos na tabela, utilize o alinhamento à esquerda. Utilize cores apenas quando necessário destacar alguma informação ou quando estas irão facilitar a leitura da tabela.

As notas de aula de [Markus Püschel](#) podem ser utilizadas como um guia sobre como criar uma tabela de forma elegante, bem como as Normas para Apresentação Tabular do [IBGE](#).

Sugere-se não finalizar uma seção ou subseção com uma figura ou tabela que tenha sido inserida diretamente na estrutura de uma das colunas do texto. O ideal é inserir um texto após esses elementos descrevendo o contexto do conteúdo apresentado.

**Tabela 2** | Recorde de velocidade de automóveis (GR 5-10).

Speed (mph)	Driver	Car	Engine	Date
407.447	Craig Breedlove	Spirit of America	GE J47	08/05/1963
413.199	Tom Green	Wingfoot Express	WE J46	10/02/1964
622.407	Gary Gabelich	Blue Flame	Rocket	10/23/1970
633.468	Richard Noble	Thrust 2	RR RG 146	10/04/1983

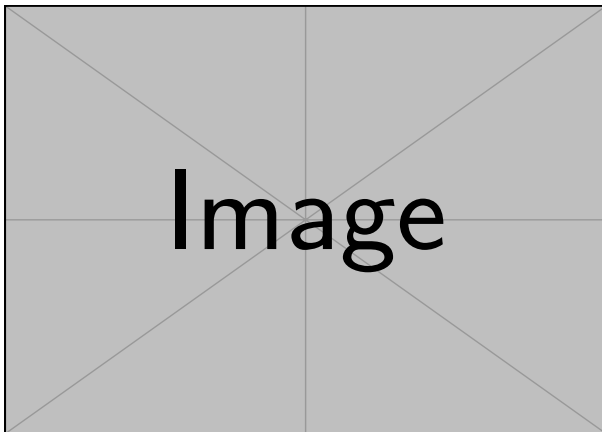
Figuras e tabelas são elementos flutuantes. Muitas vezes não há espaço suficiente para inserir estes objetos no final de uma página ou, quando ocuparem muito espaço na página, pode-se preferir ter uma página apenas com estes elementos para não prejudicar o texto. Este modelo busca dar aos autores a opção de escolher o melhor local para inserir estes elementos, seguindo uma ordem de preferências dada pelo usuário. Assim, as figuras e tabelas poderão não ficarem exatamente logo abaixo ou acima do texto que as referenciam.

Para posicionar uma figura ou uma tabela como elemento flutuante inserir uma “Quebra de seção (contínua)” antes e após a inserção do elemento. Configurar esta seção como uma única coluna.

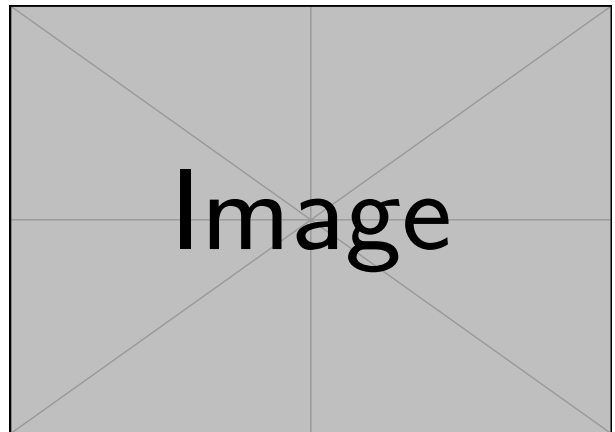
A Tabela 2 e a Figura 2 são exemplos de objetos flutuantes, sendo que a Figura 2 é uma imagem subdividida em duas partes. Cada parte da figura poderá ter uma largura máxima de 8,75 cm. Para posicionar uma figura ou uma tabela em uma única página.

Quando uma figura ou tabela for muito longa, opte por inseri-la como apêndice ou elabore uma página apenas com este elemento. Formatar a “Orientação” da página em “Retrato” ou “Paisagem” e inserir uma “Quebra de seção (próxima página)” antes e após a inserção do elemento. A Figura 3 e a Tabela 3 deste modelo são exemplos de elementos com essas características.

Nota: Esta é uma nota exemplo que poderá, opcionalmente, ser adicionada a tabela. O Alinhamento da nota deve estar justificado, com "Espaçamento" entre parágrafos "Antes" com 6 pt e "Depois" com 12 pt. Fonte: [https://www.sedl.org/pdf/ast\\_sci\\_data\\_tables\\_sample.pdf](https://www.sedl.org/pdf/ast_sci_data_tables_sample.pdf).



(a)



(b)

**Figura 2** | Imagem teste de figura subdividida. Nota exemplo que poderá, opcionalmente, ser adicionada a figura. (a) Esta é uma subfigura. (b) Esta é outra subfigura. Forneça aqui a fonte da imagem. Fonte: Autores.

Quanto ao “Apêndice”, além de contemplar as figuras e tabelas que não foram inseridas em uma coluna (com 8,5 cm) ou como objeto flutuante (p. ex., Tabela 2), a RBCEH adota um estilo que exige que todo o manuscrito apresente itens neste tópico. A seguir são listados os itens obrigatórios que devem ser apresentados no apêndice e cujo conteúdo não pode ser alterado pelos autores:

- Reimpressões e permissões
- Informações da revisão por pares
- Resumo do relatório
- Conflitos de interesses

Além disso, os autores podem inserir outras informações que entenderem pertinentes. A seguir são listados os itens não obrigatórios que podem ser inseridos:

- Disponibilidade de dados: os autores podem indicar repositórios de dados externos caso tenham efetuado o depósito
  - Agradecimentos: espaço para agradecer pessoas, organizações e instituições que colaboraram de forma relevante para o desenvolvimento do trabalho
- Por fim, o A seguir são listados os itens obrigatórios que os autores devem preencher com as devidas informações:
- Contribuições dos autores: apresenta as contribuições dos autores; não há a necessidade de todas as opções indicadas precisam estarem indicadas no manuscrito; para referenciar as suas contribuições dos autores, citar a abreviatura de nome e sobrenome, como por exemplo, X.X. e Y.Y.
  - Correspondência: para referenciar as suas contribuições dos autores, citar a abreviatura de nome e sobrenome, como por exemplo, X.X. e Y.Y.

### Citações e notas de rodapé

Todas as referências devem ser citadas no texto no estilo ABNT. Citações indiretas devem estar citadas entre parênteses.

### Equações

A Equação (1) apresenta um exemplo de equação no modelo da revista RBCEH. Sugere-se que a equação se encontre dentro de uma tabela para controle de exibição no parágrafo.

$$l(\lambda) = \sum_{i=1}^n \sum_{w=1}^q (Z_{iw} \ln(\lambda_{iw}) - \lambda_{iw} - \ln(z_{iw}!)) \quad (1)$$

As equações deverão ser numeradas, para que seja possível realizar referência ao longo do texto, como apresentado na Equação (2).

$$x = a_0 + \frac{1}{a_1 + \frac{1}{a_2 + \frac{1}{a_3 + a_4}}} \quad (2)$$

As Equações (3a) a (3d) é um exemplo de utilização de equações com mais de uma linha.

$$H(Z|X) = \sum p(x)H(Z|X = x) \quad (3a)$$

$$= \sum p(x) \sum p(Z = z|X = x) \log p(Z = z|X = x) \quad (3b)$$

$$= \sum p(x) \sum p(Y = z - x|X = x) \log p(Y = z - x|X = x) \quad (3c)$$

$$= \sum p(x) \sum p(Y = y|X = x) \log p(Y = y|X = x) \quad (3d)$$

As equações que compõem a sequência poderão ser enumeradas ou não. Recomenda-se quebra de linha no parágrafo.

### Códigos

O modelo da RBCEH permite a inserção de códigos como um formato de figura.

```
def bubble_sort(seq):
    """Inefficiently sort the mutable sequence
    (list) in place.
    seq MUST BE A MUTABLE SEQUENCE.

    As with list.sort() and random.shuffle this
    does NOT return
    """
    changed = True
    while changed:
        changed = False
        for i in xrange(len(seq) - 1):
            if seq[i] > seq[i+1]:
                seq[i], seq[i+1] = seq[i+1], seq[i]
                changed = True
    return seq
```

Figura 3 | Bubble sort. Fonte: Rosetta Code ([https://rosettacode.org/wiki/Sorting\\_algorithms/Bubble\\_sort](https://rosettacode.org/wiki/Sorting_algorithms/Bubble_sort)).

### Referências

Todas as referências deverão ser inseridas no corpo do texto, utilizando as convenções de estilo da [ABNT NBR 6023:2020](#). Para administrar as referências sugere-se que seja utilizada uma ferramenta de automação, como por exemplo, [Mendeley](#), [Zotero](#) ou [EndNote](#). Adicionar espaçamento antes de parágrafo de 12 pontos para separar a lista de referências. As referências deverão estar alinhadas à esquerda.

***Reimpressões e permissões***

Informações sobre reimpressões e permissões estão disponíveis no site da RBCEH.

***Informações da revisão por pares***

A RBCEH agradece ao(s) revisor(es) anônimo(s) por sua contribuição na revisão por pares deste trabalho. Relatórios de revisores por pares estão disponíveis no site da RBCEH.

***Resumo do relatório***

Mais informações sobre o desenho da pesquisa estão disponíveis no site da RBCEH, vinculado a este artigo.

***Disponibilidade de dados***

Todos os dados usados neste estudo foram depositados em [???](#).

***Agradecimentos***

Agradecemos a todos os parceiros e colaboradores do consórcio. Agradecemos também as agências de fomento [???](#) e [???](#) pela contribuição relevante de recursos financeiros.

***Contribuições dos autores***

Conceituação: X.X., Y.Y. e Z.Z.; Escrita (primeiro rascunho): X.X., Y.Y. e Z.Z.; redação (revisão e edição): X.X., Y.Y. e Z.Z.; análise: X.X. e Z.Z.; software: X.X. e Y.Y.; visualização: X.X., Y.Y. e Z.Z.; supervisão: X.X., Y.Y. e Z.Z.; aquisição de financiamento: X.X. e Y.Y.

***Conflitos de interesses***

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

***Correspondência***

A correspondência e os pedidos de materiais devem ser endereçados a [?.?.?](#) | [???](#)@[???.???](#).

***Vínculo institucional***

<sup>1</sup>[Instituição\\_Autor-xxx, Cidade/Estado, País.](#)

<sup>2</sup>[Instituição\\_Autor-yyy, Cidade/Estado, País.](#)

<sup>3</sup>[Instituição\\_Autor-zzz, Cidade/Estado, País.](#)

