REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

CREATINA COMO TERAPIA ADJUVANTE NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: REVISÃO SISTEMÁTICA DA EFICÁCIA CLÍNICA E DOS POSSÍVEIS MECANISMOS DE AÇÃO

CREATINE AS AN ADJUNCTIVE THERAPY FOR MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: A SYSTEMATIC REVIEW OF CLINICAL EFFICACY AND POTENTIAL MECHANISMS OF ACTION

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 30/10/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/793324705

Maria Fernanda Boeira[1]

Lais de Almeida Campos[2]

Larissa Aparecida Correa Matos[3]

RESUMO

A creatina, tradicionalmente utilizada para melhorar o desempenho físico, também tem sido investigada por sua participação no metabolismo energético cerebral e seu potencial como terapia adjuvante no transtorno depressivo maior (TDM). Este estudo avaliou as evidências disponíveis sobre os efeitos da suplementação de creatina como estratégia adjuvante no tratamento do TDM. Realizou-se uma revisão sistemática da literatura conforme as recomendações do PRISMA 2020, com buscas nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e Google Scholar, abrangendo publicações de janeiro de 2012 a dezembro de 2025. Foram elegíveis ensaios clínicos randomizados ou controlados que avaliaram a suplementação de creatina associada ao tratamento convencional, em comparação com placebo, tratamento convencional isolado ou ausência de suplementação. Quatro ensaios clínicos, totalizando 204 participantes, foram incluídos. Os resultados foram heterogêneos: parte dos estudos identificou benefícios clínicos estatisticamente significativos, enquanto outros não demonstraram diferenças significativas nos principais desfechos. Achados neurobiológicos complementares sugeriram uma possível participação da creatina na bioenergética cerebral, sem estabelecer uma relação causal com a melhora dos sintomas depressivos. O número reduzido de estudos e participantes, a heterogeneidade metodológica, as variações nos protocolos de intervenção, o risco de viés e o curto acompanhamento limitam a interpretação dos achados. Conclui-se que a creatina apresenta potencial como terapia adjuvante no TDM, mas são necessárias evidências mais robustas para estabelecer sua eficácia e segurança em longo prazo. Estudos com amostras maiores, protocolos padronizados e acompanhamento prolongado são necessários para esclarecer seus efeitos clínicos.

Palavras-chave: Antidepressivos; Bioenergética cerebral; Depressão; Neuroplasticidade; Suplementação nutricional.

ABSTRACT

Creatine, traditionally used to enhance physical performance, has also been investigated for its role in cerebral energy metabolism and its potential as an adjunctive therapy for major depressive disorder (MDD). This study evaluated the available evidence regarding the effects of creatine supplementation as an adjunctive strategy in the treatment of MDD. A systematic literature review was conducted in accordance with PRISMA 2020 guidelines, searching the PubMed/MEDLINE, SciELO, and Google Scholar databases for publications from January 2012 to December 2025. Eligible studies included randomized or controlled clinical trials that evaluated creatine supplementation combined with conventional treatment, compared to a placebo, conventional treatment alone, or no supplementation. Four clinical trials, involving a total of 204 participants, were included. The results were heterogeneous: some studies identified statistically significant clinical benefits, while others showed no significant differences in primary outcomes. Complementary neurobiological findings suggested a potential role for creatine in cerebral bioenergetics, though no causal link to the improvement of depressive symptoms was established. The limited number of studies and participants, methodological heterogeneity, variations in intervention protocols, risk of bias, and short follow-up periods constrain the interpretation of these findings. It is concluded that creatine shows potential as an adjunctive therapy for MDD; however, more robust evidence is required to establish its long-term efficacy and safety. Further research with larger sample sizes, standardized protocols, and extended follow-up is necessary to clarify its clinical effects.

Keywords: Antidepressants; Cerebral bioenergetics; Depression; Neuroplasticity; Nutritional supplementation.

1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) representa um importante problema de saúde pública devido à sua prevalência, recorrência e impacto sobre a funcionalidade e a qualidade de vida (Malhi; Mann, 2018; Marx *et al.,* 2023). Embora existam diferentes abordagens terapêuticas, incluindo psicoterapia e tratamento farmacológico, uma parcela dos pacientes não alcança remissão adequada com as intervenções iniciais, e a probabilidade de remissão diminui após sucessivas etapas de tratamento (Rush *et al.*, 2006). Esse cenário evidencia a necessidade de investigar estratégias adjuvantes que possam ampliar as possibilidades terapêuticas, especialmente em pacientes com resposta insuficiente aos tratamentos convencionais (Marx *et al.,* 2023).

A compreensão da fisiopatologia do TDM tem avançado para além das alterações neuroquímicas tradicionalmente estudadas, abrangendo processos relacionados à neuroinflamação, à função mitocondrial, ao estresse oxidativo e à bioenergética cerebral (Miller; Raison, 2016; Cui *et al.,* 2024). Nesse contexto, a creatina tem despertado interesse por sua participação no sistema creatina-fosfocreatina, responsável pela regeneração rápida de adenosina trifosfato (ATP), molécula fundamental para o metabolismo energético celular. No sistema nervoso central, esse mecanismo pode contribuir para a manutenção da disponibilidade energética necessária à atividade neuronal, enquanto possíveis efeitos sobre a função mitocondrial, o estresse oxidativo e a neuroplasticidade

também têm sido investigados (Candow *et al.,* 2023; Forbes *et al.,* 2022).

Estudos clínicos têm avaliado a suplementação de creatina como terapia adjuvante ao tratamento convencional do TDM, incluindo sua associação a antidepressivos e à terapia cognitivo-comportamental (Lyoo *et al.,* 2012; Nemets; Levine, 2013; Sherpa *et al.,* 2025). Embora alguns resultados indiquem redução dos sintomas depressivos e possível aceleração da resposta terapêutica, outros ensaios não identificaram diferenças estatisticamente significativas nos principais desfechos clínicos. A interpretação dessas evidências é limitada pelo número reduzido de estudos, pelas diferenças entre as populações avaliadas, pelas variações nas doses e na duração da suplementação e pelas limitações metodológicas dos ensaios disponíveis (Kious; Kondo; Renshaw, 2019; Juneja *et al.,* 2024).

Além da heterogeneidade dos resultados clínicos, os mecanismos neurobiológicos associados aos possíveis efeitos antidepressivos da creatina permanecem insuficientemente esclarecidos. Embora estudos tenham investigado alterações relacionadas à bioenergética cerebral, aos níveis de fosfocreatina e ao funcionamento neural, esses achados não permitem estabelecer, isoladamente, uma relação causal entre as alterações observadas e a melhora dos sintomas depressivos (Balestrino; Adriano, 2019; Forbes *et al.,* 2022). Embora revisões anteriores tenham abordado os efeitos da creatina em indivíduos com depressão, permanece relevante examinar especificamente seu uso adjuvante em pacientes com TDM, considerando conjuntamente os desfechos clínicos, a segurança e a tolerabilidade, bem como os achados neurobiológicos complementares (Eckert; Lima; Dariva, 2025).

Diante dessas lacunas, esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da suplementação de creatina como terapia adjuvante no tratamento do TDM, além de analisar os achados neurobiológicos relacionados à bioenergética e ao funcionamento cerebral descritos nos estudos clínicos disponíveis. A síntese crítica dessas evidências busca contribuir para a compreensão do potencial terapêutico da creatina, identificar limitações do conhecimento atual e apontar prioridades para futuras pesquisas.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA OU REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Transtorno Depressivo Maior e Limitações Terapêuticas

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição psiquiátrica caracterizada por episódios de humor deprimido ou perda de interesse e prazer, acompanhados de manifestações cognitivas, comportamentais e somáticas que podem comprometer significativamente a funcionalidade e a qualidade de vida. Embora existam tratamentos farmacológicos e psicoterapêuticos estabelecidos, a resposta clínica varia entre os indivíduos, e parte dos pacientes não alcança remissão satisfatória com as intervenções iniciais. A persistência dos sintomas representa um desafio terapêutico e fundamenta a investigação de estratégias adjuvantes que possam ampliar as possibilidades de tratamento (Rush *et al.,* 2006; Malhi; Mann, 2018).

A heterogeneidade clínica do TDM também se reflete na complexidade de sua fisiopatologia. Além das alterações relacionadas aos sistemas de neurotransmissão, pesquisas têm investigado a participação de processos como disfunção

mitocondrial, alterações na disponibilidade energética cerebral, estresse oxidativo e modificações na plasticidade neural. Essas linhas de investigação não substituem as explicações já estabelecidas sobre o transtorno, mas ampliam a compreensão dos mecanismos potencialmente envolvidos na manifestação dos sintomas e na variabilidade da resposta terapêutica (Kious; Kondo; Renshaw, 2019).

Nesse contexto, a investigação de compostos capazes de influenciar o metabolismo energético cerebral constitui uma abordagem de interesse. A creatina destaca-se por sua participação no sistema de regeneração de energia celular e pela possibilidade de atuar como intervenção complementar, embora sua relevância clínica para o tratamento do TDM dependa da demonstração de benefícios consistentes em estudos controlados.

2.2. Creatina e Metabolismo Energético Cerebral

A creatina é um composto nitrogenado sintetizado pelo organismo e também obtido por meio da alimentação. Sua função bioenergética está associada ao sistema creatina-fosfocreatina, que contribui para a manutenção da disponibilidade de adenosina trifosfato (ATP), molécula essencial para os processos celulares dependentes de energia. Por meio da ação da enzima creatina quinase, a creatina participa de uma reação reversível que permite armazenar e transferir grupos fosfato, favorecendo a regeneração de ATP a partir de adenosina difosfato (ADP) quando há aumento da demanda energética (Kious; Kondo; Renshaw, 2019; Forbes *et al.,* 2022).

No sistema nervoso central, a disponibilidade de energia é necessária para a manutenção dos gradientes eletroquímicos, a

transmissão sináptica e outras funções relacionadas à atividade neuronal. O sistema creatina-fosfocreatina contribui para o equilíbrio entre a produção e o consumo de energia, atuando como mecanismo de reserva e transferência energética. Entretanto, a participação fisiológica da creatina nesse processo não implica, necessariamente, que a suplementação produza alterações suficientes para modificar os sintomas de um transtorno psiquiátrico.

A relação entre bioenergética cerebral e depressão tem sido investigada por meio de estudos experimentais e técnicas de neuroimagem, incluindo a espectroscopia por ressonância magnética, que permite avaliar metabólitos relacionados ao metabolismo energético. Kondo et al. (2016), por exemplo, investigaram a suplementação de creatina em adolescentes do sexo feminino com depressão resistente a inibidores seletivos da recaptação de serotonina, utilizando medidas de fósforo-31 por espectroscopia de ressonância magnética. Esse tipo de investigação contribui para examinar se a suplementação alcança os sistemas bioenergéticos de interesse, mas seus resultados devem ser interpretados considerando a população estudada, o delineamento e os parâmetros efetivamente avaliados.

Portanto, o fundamento bioenergético justifica a investigação da creatina no contexto do TDM, mas a demonstração de efeitos sobre parâmetros metabólicos deve ser distinguida da comprovação de eficácia antidepressiva. A relevância terapêutica depende da integração entre os achados mecanísticos e os resultados clínicos observados nos participantes.

2.3. Possíveis Mecanismos de Ação da Creatina na Depressão

A hipótese de utilização da creatina como estratégia adjuvante no TDM está relacionada, principalmente, à possibilidade de influenciar a disponibilidade energética celular. A manutenção do equilíbrio entre a produção e o consumo de ATP é importante para a atividade neuronal, e alterações nos processos bioenergéticos têm sido discutidas como possíveis componentes da fisiopatologia de alguns quadros depressivos. Nesse sentido, a suplementação poderia, em princípio, modificar a disponibilidade de substratos envolvidos no sistema creatina-fosfocreatina. Entretanto, a existência dessa plausibilidade biológica não estabelece, isoladamente, uma relação causal entre a suplementação e a melhora dos sintomas (Kious; Kondo; Renshaw, 2019; Forbes *et al.,* 2022).

Outro campo de investigação envolve a função mitocondrial. As mitocôndrias participam da produção de energia e da regulação de processos celulares importantes para a manutenção da função neuronal. Como o sistema creatina-fosfocreatina está relacionado à transferência e à disponibilidade energética, sua interação com o metabolismo mitocondrial constitui uma hipótese relevante. Ainda assim, é necessário distinguir os efeitos bioquímicos conhecidos da creatina das hipóteses sobre sua capacidade de modificar alterações mitocondriais associadas à depressão.

Também são discutidas possíveis relações entre a creatina, o estresse oxidativo e a neuroplasticidade. Esses processos participam de diferentes funções celulares e têm sido investigados na literatura sobre transtornos do humor. Contudo, as evidências que relacionam a suplementação de creatina a esses mecanismos são heterogêneas e incluem pesquisas de diferentes naturezas, nem sempre realizadas em pacientes com TDM. Assim, não é adequado atribuir diretamente à creatina efeitos neuroprotetores ou anti-inflamatórios

clinicamente relevantes sem evidências específicas que sustentem essas conclusões (Balestrino; Adriano, 2019; Forbes *et al.,* 2022).

A investigação desses mecanismos é importante para formular hipóteses e orientar novas pesquisas, mas sua interpretação exige cautela. Alterações em marcadores bioquímicos ou neuroimagem não demonstram, por si só, que determinado mecanismo seja responsável por uma eventual melhora clínica. Para esclarecer essa relação, são necessários estudos que avaliem simultaneamente os desfechos depressivos e os parâmetros neurobiológicos pertinentes, permitindo investigar se as mudanças observadas estão efetivamente associadas à resposta terapêutica.

2.4. Evidências Científicas Sobre a Creatina Como Terapia Adjuvante no TDM

A investigação clínica da creatina como terapia adjuvante inclui estudos que avaliaram sua associação a antidepressivos e a intervenções psicoterapêuticas. Lyoo et al. (2012) conduziram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em mulheres com TDM, investigando a associação da creatina ao escitalopram. Os autores observaram melhora mais acentuada dos sintomas depressivos no grupo que recebeu creatina, com diferenças entre os grupos identificadas durante o acompanhamento. Embora esses resultados indiquem um possível benefício, sua generalização é limitada pelas características específicas da amostra e pela duração do ensaio.

Nemets e Levine (2013), por sua vez, realizaram um estudo-piloto de determinação de dose em pacientes com depressão que não haviam respondido adequadamente ao tratamento antidepressivo

inicial. Foram investigadas doses de 5 g e 10 g de creatina por dia como complemento à farmacoterapia. O estudo não identificou diferença global entre a creatina e os respectivos placebos, embora tenham sido observadas respostas precoces em um pequeno número de participantes. Esses achados evidenciam que os resultados clínicos não são uniformes e que estudos exploratórios com amostras reduzidas apresentam limitações para estimar a magnitude e a consistência de um possível efeito terapêutico.

A literatura também inclui investigações voltadas aos mecanismos bioenergéticos e estudos que associam a suplementação à terapia cognitivo-comportamental. Kondo et al. (2016) avaliaram parâmetros relacionados ao metabolismo energético cerebral em adolescentes do sexo feminino com depressão resistente ao tratamento, enquanto Sherpa et al. (2025) investigaram a creatina como complemento à terapia cognitivo-comportamental. Esses estudos ampliam as abordagens examinadas, mas suas populações, intervenções e desfechos não são diretamente equivalentes. Por isso, os resultados devem ser interpretados conforme o objetivo específico de cada investigação, evitando tratar achados metabólicos e mudanças nos sintomas depressivos como evidências intercambiáveis.

A síntese quantitativa publicada por Eckert, Lima e Dariva (2025) acrescenta uma perspectiva importante para a interpretação do conjunto de evidências. Os autores identificaram um efeito médio pequeno a moderado na redução dos sintomas depressivos, mas a estimativa média não atingiu a diferença mínima considerada clinicamente importante, e a certeza global da evidência foi classificada como muito baixa. A heterogeneidade entre os estudos e a possibilidade de vieses também limitaram a confiança na

estimativa. Além disso, essa revisão reuniu ensaios realizados em populações com e sem diagnóstico de depressão, de modo que seus resultados não devem ser interpretados como uma estimativa exclusiva do efeito da creatina como adjuvante no TDM.

Em conjunto, as evidências disponíveis justificam a continuidade da investigação da creatina, mas não sustentam uma conclusão definitiva sobre sua eficácia como terapia adjuvante no TDM. A variação entre as populações, os tratamentos concomitantes, as doses, a duração das intervenções e os instrumentos de avaliação dificulta a comparação dos resultados e a formulação de recomendações clínicas consistentes. Além disso, a plausibilidade dos mecanismos bioenergéticos não elimina a necessidade de demonstrar benefícios clínicos relevantes em estudos metodologicamente robustos.

Diante dessas limitações, uma síntese sistemática direcionada ao uso adjuvante da creatina em pacientes com TDM é pertinente para examinar criticamente os resultados clínicos, as características metodológicas dos estudos e os achados neurobiológicos complementares. Essa abordagem permite delimitar o alcance das evidências existentes, identificar lacunas no conhecimento e indicar prioridades para futuras pesquisas, sem extrapolar os resultados disponíveis para além das populações e das condições efetivamente investigadas.

3. METODOLOGIA

3.1. Delineamento do Estudo

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura sobre o uso da creatina como terapia adjuvante no tratamento do transtorno

depressivo maior (TDM). A condução e o relato da revisão foram orientados pelas recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020) (Page *et al.,* 2021). A pergunta de pesquisa foi estruturada segundo a estratégia PICO, considerando adolescentes e adultos com TDM como população, a suplementação de creatina como intervenção, placebo, tratamento convencional isolado ou ausência de suplementação como comparadores e a evolução dos sintomas depressivos como principal desfecho de interesse.

3.2. Estratégia de Busca e Critérios de Elegibilidade

As buscas bibliográficas foram realizadas nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e Google Scholar, abrangendo publicações de janeiro de 2012 a dezembro de 2025, nos idiomas português e inglês. Foram utilizados descritores controlados e palavras-chave relacionados à creatina e à depressão; combinados por meio dos operadores booleanos.*AND* e *OR*. Entre os termos empregados estavam *"Creatine"*, *"Creatine Supplementation"*, *"Creatine Monohydrate"*, *"Major Depressive Disorder"*, *"Depression"*, *"Depressive Symptoms"* e *"Adjunctive Therapy"*. Também foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos identificados e de revisões relacionadas ao tema.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados ou controlados que investigaram a suplementação de creatina como terapia adjuvante em adolescentes ou adultos com diagnóstico de TDM estabelecido segundo critérios reconhecidos internacionalmente, como os do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) ou da Classificação Internacional de Doenças (CID). Os estudos deveriam apresentar grupo comparador e avaliar desfechos relacionados aos

sintomas depressivos por meio de instrumentos validados, como a *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D), a *Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), o *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II) ou escalas equivalentes.

Foram excluídos estudos observacionais, relatos e séries de casos, revisões, metanálises, editoriais, protocolos, resumos de congressos e opiniões de especialistas, assim como pesquisas com modelos animais ou experimentos *in vitro*. Também foram excluídos estudos sem relação direta com o TDM, investigações nas quais não fosse possível distinguir os efeitos da creatina dos efeitos de outras intervenções, registros duplicados e publicações sem texto completo disponível.

3.3. Seleção dos Estudos e Extração dos Dados

Os registros recuperados foram organizados na plataforma Rayyan®, utilizada para identificar e remover duplicatas e realizar a triagem dos títulos e resumos. Os artigos potencialmente elegíveis foram avaliados na íntegra, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. A seleção foi conduzida pela pesquisadora responsável pela revisão, e os motivos de exclusão na etapa de leitura do texto completo foram registrados para apresentação no fluxograma PRISMA 2020.

A extração dos dados foi realizada por meio de formulário padronizado, contemplando autoria, ano de publicação, país, delineamento, características da população, tamanho amostral, intervenção, comparador, dose e duração da suplementação, instrumentos de avaliação, principais desfechos e resultados.

Também foram extraídas informações sobre segurança e tolerabilidade para a análise descritiva dos estudos.

3.4. Avaliação do Risco de Viés e Síntese dos Resultados

O risco de viés dos ensaios clínicos incluídos foi avaliado por meio da ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB 2), considerando os domínios relacionados ao processo de randomização, aos desvios das intervenções pretendidas, aos dados de desfecho ausentes, à mensuração dos desfechos e à seleção dos resultados relatados. A avaliação subsidiou a interpretação crítica dos achados.

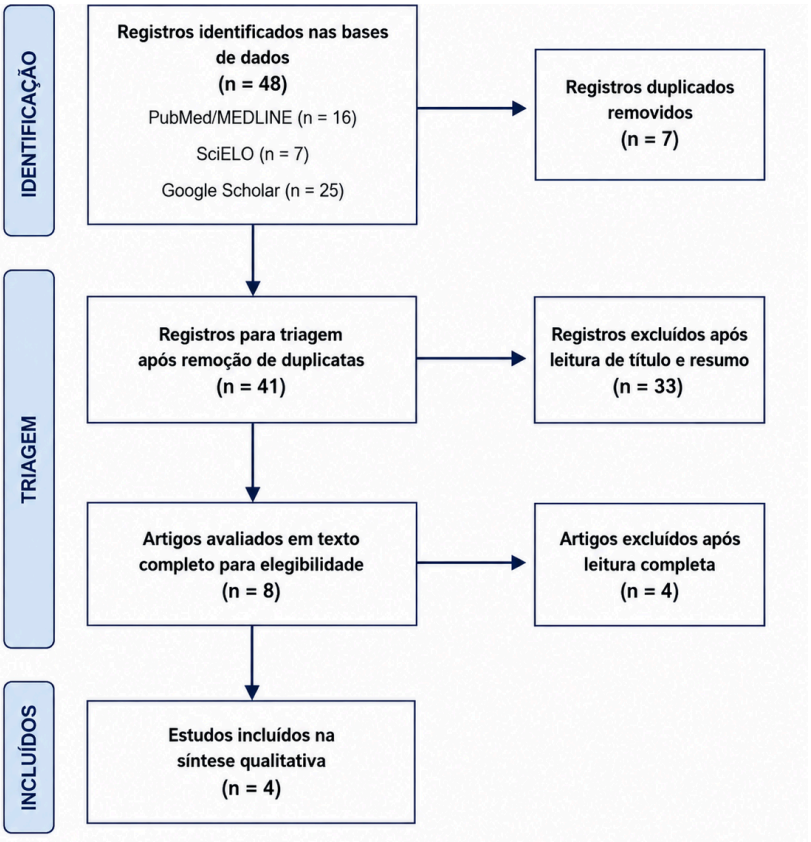
Os resultados foram organizados em tabela e sintetizados qualitativamente, com comparação das características das amostras, dos protocolos de suplementação, dos tratamentos concomitantes, dos instrumentos utilizados e dos resultados clínicos. Considerando as diferenças entre os delineamentos, as populações, as intervenções e os desfechos avaliados, os achados foram interpretados de forma descritiva, sem combinação quantitativa dos resultados. A discussão também considerou as limitações metodológicas dos estudos e as implicações dessas limitações para a interpretação das evidências disponíveis.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES OU ANÁLISE DOS DADOS

4.1. Seleção e Caracterização dos Estudos

A seleção dos estudos foi conduzida conforme as etapas estabelecidas pelo PRISMA 2020, incluindo identificação, triagem, avaliação de elegibilidade e inclusão. O processo de seleção está apresentado no fluxograma da Figura 1.

Figura 1. Fluxograma PRISMA 2020 do processo de identificação, seleção e inclusão dos estudos.



Fonte: Elaborado pela autora, adaptado das recomendações do PRISMA 2020.

Foram incluídos quatro ensaios clínicos, publicados entre 2012 e 2025, totalizando 204 participantes. Os estudos foram conduzidos na Coreia do Sul, em Israel, nos Estados Unidos e na Índia, e avaliaram a suplementação de creatina como estratégia adjuvante ao tratamento do transtorno depressivo maior (TDM). As características metodológicas e os principais resultados estão sintetizados na Tabela 1.

Tabela 1. Características metodológicas e principais resultados dos estudos incluídos.

Estudo	Amostra	Intervenção e duração	Desfechos	Resultados quantitativos
Lyoo *et al.* (2012)	52 mulheres; creatina (n = 25) e placebo (n = 27)	Creatina + escitalopram; 3 g/dia na semana 1 e 5 g/dia nas semanas 2–8; controle: placebo + escitalopram. 8 semanas	HAM-D; resposta e remissão clínica	Resposta: semana 2, 32,0% vs. 3,7%; semana 4, 68,0% vs. 29,6%; semana 8, 64,0% vs. 53,0%: Remissão na semana 8: 52,0% (13/25) vs. 25,9% (7/27). Interação grupo × tempo: p < 0,001.
Nemets e Levine (2013)	18 participantes; creatina (n = 9) e placebo (n = 9), com resposta insuficiente ao antidepressivo	Creatina (5 ou 10 g/dia) ou placebo, associados ao antidepressivo. 4 semanas.	HAM-D e CGI-S	HAM-D (média ± DP), inicial/final: creatina, 25,2 ± 5,8 / 13,8 ± 9,0; placebo, 28,2 ± 6,1 / 15,3 ± 12.9. Diferença entre grupos: p = 0,4. Redução superior a 50% na HAM-D após 2 semanas: 2 participantes no grupo creatina e nenhum no placebo.
Kondo *et al.* (2016)	34 participantes do sexo feminino, com 13–20 anos; 28 com dados completos na análise apresentada.	Creatina 2, 4 ou 10 g/dia ou placebo. 8 semanas	CDRS-R; fosfocreatina cerebral (PCr) no lobo frontal	CDRS-R final (média ± DP): placebo, 43,0 ± 12,58; 2 g/dia, 34,8 ± 8,20; 4 g/dia, 41,8 ± 14,78; 10 g/dia, 36,1 ± 13,96 (p = 0,59). Variação da PCr: −0,7%, +4,6%, +4,1% e +9,1%, respectivamente (p = 0,69).
Sherpa *et al.* (2025)	100 participantes: creatina (n = 50) e placebo (n = 50), ambos associados à TCC	Creatina monohidratada 5 g/dia ou placebo, associados à TCC. 8 semanas	PHQ-9	PHQ-9 final (média ± DP): creatina, 5,8 ± 4,8; placebo, 11,9 ± 6,6. Diferença média ajustada: −5,12 pontos (IC 95%: -7,20 a −3,52). Remissão: 12 participantes no grupo creatina e 5 no placebo.

Fonte: Elaborado pela autora com base nos dados da pesquisa (2026).

Nota: DP = desvio-padrão; HAM-D = Escala de Depressão de Hamilton; CGI-S = Impressão Clínica Global – Gravidade; CDRS-R = Escala de Depressão de Crianças Revisada; PCr = fosfocreatina; PHQ-9 = Questionário de Saúde do Paciente-9; TCC = terapia cognitivo-comportamental; IC 95% = intervalo de confiança de 95%.

As intervenções apresentaram diferenças quanto às populações estudadas, aos tratamentos associados, às doses de creatina e à duração do acompanhamento. Lyoo et al. (2012) avaliaram a associação da creatina ao escitalopram em mulheres com TDM; Nemets e Levine (2013) investigaram sua utilização em participantes com depressão resistente ao tratamento antidepressivo; Kondo et al. (2016) estudaram adolescentes do sexo feminino com depressão resistente aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS); e Sherpa et al. (2025) avaliaram a creatina associada à terapia cognitivo-comportamental (TCC) em adultos com TDM. As doses variaram de 2 a 10 g/dia, e a duração das intervenções foi de quatro a oito semanas.

Essas diferenças são relevantes para a interpretação dos achados, pois os resultados foram obtidos em contextos clínicos distintos e por meio de instrumentos de avaliação diferentes. Além disso, Yoon

et al. (2016) corresponde a uma publicação derivada da mesma coorte investigada por Lyoo et al. (2012), não sendo contabilizada como um estudo independente nesta revisão. Seus achados foram considerados apenas como informação complementar para a discussão dos possíveis mecanismos neurobiológicos.

4.2. Efeitos da Suplementação de Creatina Sobre os Sintomas Depressivos

Os estudos apresentaram resultados heterogêneos quanto aos efeitos da suplementação de creatina sobre os sintomas depressivos. Lyoo et al. (2012) e Sherpa et al. (2025) observaram resultados clínicos favoráveis à intervenção, enquanto Nemets e Levine (2013) e Kondo et al. (2016) não identificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no principal desfecho clínico relacionado à depressão.

No estudo de Lyoo et al. (2012), realizado com 52 mulheres com TDM, a associação da creatina ao escitalopram esteve relacionada a uma redução mais expressiva dos sintomas depressivos, resposta antidepressiva mais rápida e maior taxa de remissão em comparação ao grupo que recebeu escitalopram e placebo. Esses resultados sugerem um possível benefício adicional da creatina nesse contexto terapêutico. Entretanto, por se tratar de uma amostra exclusivamente feminina, a generalização dos achados para outras populações deve ser feita com cautela.

Em contrapartida, Nemets e Levine (2013), em estudo piloto com 18 participantes com depressão resistente ao tratamento, não observaram diferença estatisticamente significativa entre a suplementação de creatina e o placebo após quatro semanas. O

tamanho reduzido da amostra e o período relativamente curto de acompanhamento limitam a interpretação desse resultado, que não permite concluir, isoladamente, pela ausência de efeito da intervenção.

De maneira semelhante, Kondo et al. (2016) não identificaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos no principal desfecho clínico relacionado aos sintomas depressivos após oito semanas de intervenção em adolescentes do sexo feminino com depressão resistente aos ISRS. Apesar da ausência de diferença clínica significativa, o estudo identificou alterações em parâmetros de bioenergética cerebral, indicando que mudanças neurobiológicas podem ocorrer sem que necessariamente sejam acompanhadas por uma melhora clínica superior à observada no grupo comparador.

Por outro lado, Sherpa et al. (2025) observaram maior redução dos sintomas depressivos no grupo que recebeu creatina associada à TCC, em comparação ao grupo que recebeu placebo associado à mesma intervenção. Também foi relatada melhora no desempenho cognitivo. Como ambos os grupos receberam TCC, os resultados sugerem um possível benefício adicional da suplementação nesse contexto, embora a confirmação desse efeito dependa da avaliação conjunta dos resultados, da precisão das estimativas e das limitações metodológicas do estudo.

Em conjunto, os achados não demonstram um efeito uniforme da creatina sobre os sintomas depressivos. Embora dois estudos tenham apresentado resultados clínicos favoráveis, os outros dois não encontraram diferenças estatisticamente significativas no principal desfecho clínico. Essa divergência pode estar relacionada

às diferenças entre as populações, à resistência prévia ao tratamento, às intervenções associadas, às doses utilizadas, ao tempo de acompanhamento e aos instrumentos de avaliação. Portanto, os resultados sugerem um possível potencial terapêutico da creatina como adjuvante, mas ainda não permitem estabelecer sua eficácia de maneira conclusiva para pessoas com TDM.

4.3. Possíveis Mecanismos Neurobiológicos

Além dos desfechos clínicos, os estudos forneceram informações sobre alterações neurobiológicas que podem contribuir para a compreensão dos possíveis efeitos da creatina no TDM. Yoon et al. (2016), em publicação derivada da coorte de Lyoo et al. (2012), descreveram alterações em parâmetros relacionados ao funcionamento cerebral após a suplementação. Kondo et al. (2016), por sua vez, observaram aumento dos níveis cerebrais de fosfocreatina. Esses resultados oferecem indícios de que a creatina pode influenciar aspectos da bioenergética cerebral, mas não demonstram, por si só, que essas alterações sejam responsáveis por uma eventual melhora dos sintomas depressivos.

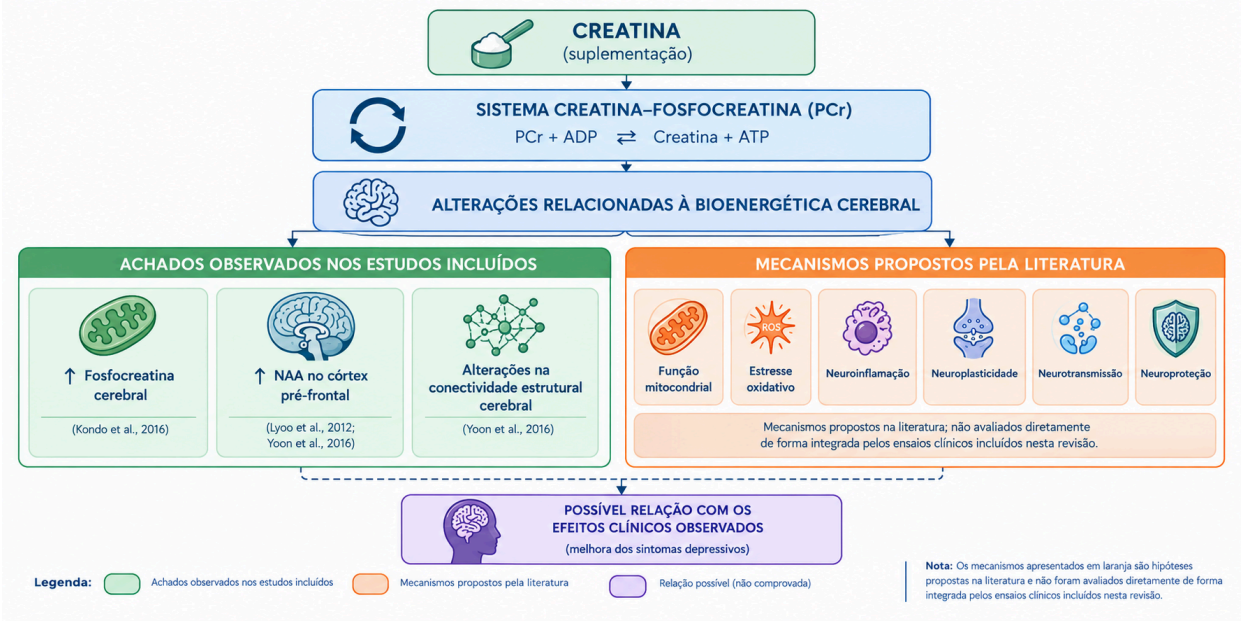
A creatina participa do sistema creatina-fosfocreatina, que contribui para a manutenção da disponibilidade energética celular. No sistema nervoso central, esse mecanismo está relacionado ao fornecimento e à regeneração de energia necessários ao funcionamento neuronal. Assim, a suplementação apresenta plausibilidade biológica como estratégia adjuvante, especialmente diante das hipóteses que relacionam alterações no metabolismo energético à fisiopatologia dos transtornos do humor.

Entretanto, a relação entre alterações bioenergéticas e resposta clínica permanece incerta. O estudo de Kondo et al. (2016) é particularmente relevante nesse aspecto, pois identificou aumento da fosfocreatina cerebral sem demonstrar diferença estatisticamente significativa no principal desfecho clínico entre os grupos. Esse resultado evidencia que uma alteração em parâmetros neurobiológicos não implica, necessariamente, um benefício antidepressivo mensurável.

Outros mecanismos, incluindo processos relacionados ao estresse oxidativo, à neuroinflamação e à neuroplasticidade, também são discutidos na literatura como possíveis vias de ação da creatina. Contudo, esses mecanismos não foram avaliados de forma integrada pelos quatro ensaios clínicos incluídos. Dessa forma, devem ser apresentados como hipóteses explicativas, e não como mecanismos comprovados pelos estudos desta revisão.

Portanto, os dados disponíveis sustentam a plausibilidade de efeitos da creatina sobre processos relacionados à bioenergética cerebral, mas ainda não esclarecem a relação entre essas alterações e a evolução dos sintomas depressivos. Estudos futuros que avaliem simultaneamente desfechos clínicos e neurobiológicos poderão contribuir para esclarecer essa relação. A Figura 2 apresenta uma representação esquemática dos principais mecanismos propostos para os possíveis efeitos antidepressivos da creatina como terapia adjuvante no TDM.

Figura 2. Mecanismos propostos para os possíveis efeitos antidepressivos da creatina como terapia adjuvante no transtorno depressivo maior.



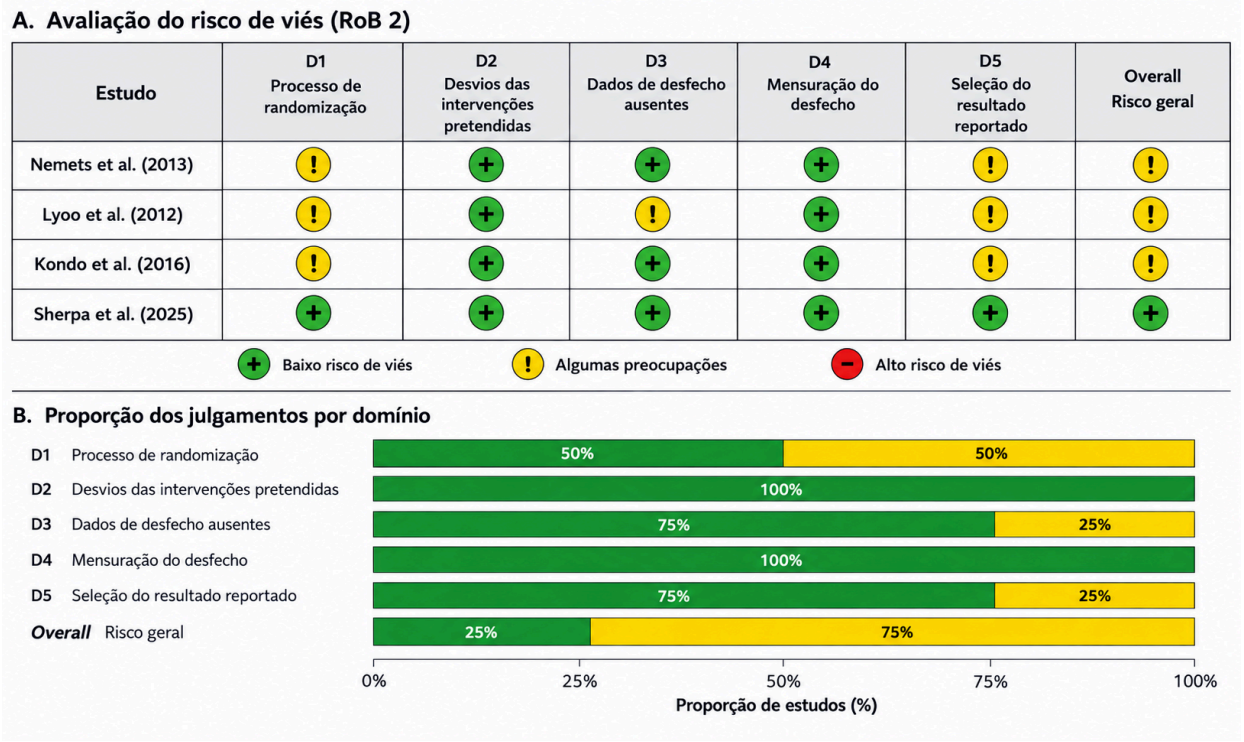
Legenda: ATP: adenosina trifosfato; ADP: adenosina difosfato; PCr: fosfocreatina; ROS: espécies reativas de oxigênio; BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro; GABA: ácido gama-aminobutírico; SNC: sistema nervoso central.

Fonte: Elaborado pela autora, com auxílio do ChatGPT (OpenAI), modelo GPT-5.6 Luna, utilizado exclusivamente para a representação gráfica das informações fornecidas pela autora.

4.4. Qualidade Metodológica e Risco de Viés

A avaliação do risco de viés foi realizada por meio da ferramenta Risk of Bias 2 (RoB 2), considerando os domínios relacionados ao processo de randomização, aos desvios das intervenções pretendidas, aos dados de desfecho ausentes, à mensuração dos desfechos e à seleção dos resultados reportados. A avaliação individual dos estudos está apresentada na Figura 3.

Figura 3. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos utilizando a ferramenta RoB 2.



Nota: RoB 2 (*Risk of Bias 2*); **D1:** processo de randomização; **D2:** desvios das intervenções pretendidas; **D3:** dados de desfecho ausentes; **D4:** mensuração dos desfechos; **D5:** seleção do resultado reportado.

Fonte: Elaborado pela autora, com auxílio da ferramenta Canva.

De modo geral, não foram identificados estudos classificados como de alto risco de viés; entretanto, a maioria apresentou algumas preocupações no julgamento global. Esses aspectos indicam que, apesar da inclusão de ensaios clínicos, a interpretação dos achados deve considerar as limitações metodológicas identificadas.

A avaliação do risco de viés deve ser interpretada em conjunto com o pequeno número de estudos, as diferenças entre as populações e intervenções e a duração relativamente curta do acompanhamento. Esses fatores limitam a comparabilidade dos resultados e a força das conclusões sobre a eficácia da creatina como tratamento adjuvante do TDM.

Assim, embora os resultados de alguns ensaios sejam promissores, as evidências disponíveis ainda são insuficientes para sustentar conclusões definitivas. Ensaios clínicos com amostras maiores,

protocolos mais comparáveis e acompanhamento adequado são necessários para confirmar os possíveis benefícios e esclarecer em quais populações e condições terapêuticas a suplementação pode ser mais relevante.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática atende ao objetivo de avaliar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da creatina como terapia adjuvante no transtorno depressivo maior (TDM), bem como analisar os achados neurobiológicos relacionados à sua utilização. As evidências disponíveis indicam potencial benefício clínico em determinados contextos, mas não permitem estabelecer sua eficácia de forma consistente ou recomendar seu uso rotineiro na prática clínica.

A análise dos achados neurobiológicos contribui para a compreensão da possível relação entre a creatina e a bioenergética cerebral, embora não permita estabelecer uma relação causal entre as alterações observadas e a melhora dos sintomas depressivos. Da mesma forma, os dados disponíveis sobre segurança e tolerabilidade são favoráveis nos períodos avaliados, mas insuficientes para conclusões sobre o uso prolongado.

O número reduzido de estudos, a heterogeneidade dos protocolos de intervenção e das populações avaliadas, as limitações metodológicas e o curto acompanhamento restringem a generalização dos achados. Portanto, são necessários ensaios clínicos com amostras maiores, protocolos mais padronizados e acompanhamento prolongado, que avaliem conjuntamente os desfechos clínicos, a segurança e os possíveis mecanismos neurobiológicos envolvidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALESTRINO, Maurizio. Beyond sports: efficacy and safety of creatine supplementation in pathological or paraphysiological conditions of brain and muscle. *Medicinal Research Reviews*, v. 39, n. 4, 2019. DOI: https://doi.org/10.1002/med.21590.

CANDOW, Darren G. et al. “Heads up” for creatine supplementation and its potential applications for brain health and function. *Sports Medicine*, v. 53, supl. 1, p. 49–65, 2023. DOI: https://doi.org/10.1007/s40279-023-01870-9.

CUI, Lulu et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 9, art. 30, 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s41392-024-01738-y.

ECKERT, Igor; LIMA, Júlia; DARIVA, Andressa Amaral. Creatine supplementation for treating symptoms of depression: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition*, v. 134, n. 11, p. 947–959, 2025. DOI: https://doi.org/10.1017/S0007114525105588.

FORBES, Scott C. et al. Effects of creatine supplementation on brain function and health. *Nutrients*, v. 14, n. 5, art. 921, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/nu14050921.

JUNEJA, Keshav et al. Creatine supplementation in depression: a review of mechanisms, efficacy, clinical outcomes, and future directions. *Cureus*, v. 16, n. 10, e71638, 2024. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.71638.

KIOUS, Brent M.; KONDO, Douglas G.; RENSHAW, Perry F. Creatine for the treatment of depression. *Biomolecules*, v. 9, n. 9, art. 406, 2019. DOI: https://doi.org/10.3390/biom9090406.

KONDO, Douglas G. et al. Creatine target engagement with brain bioenergetics: a dose-ranging phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy study of adolescent females with SSRI-resistant depression. *Amino Acids*, v. 48, p. 1941–1954, 2016. DOI: https://doi.org/10.1007/s00726-016-2194-3.

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

MALHI, Gin S.; MANN, John J. Depression. *The Lancet*, v. 392, n. 10161, p. 2299–2312, 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2.

MARX, Wolfgang et al. Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 9, art. 44, 2023. DOI: https://doi.org/10.1038/s41572-023-00454-1.

MILLER, Andrew H.; RAISON, Charles L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*, v. 16, n. 1, p. 22–34, 2016. DOI: https://doi.org/10.1038/nri.2015.5.

NEMETS, Boris; LEVINE, Joseph. A pilot dose-finding clinical trial of creatine monohydrate augmentation to SSRIs/SNRIs/NASA antidepressant treatment in major depression. *International Clinical*

Psychopharmacology, v. 28, n. 3, p. 127–133, 2013. DOI: https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32835ff20f.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, art. n71, 2021. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.n71.

RUSH, A. John et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, v. 163, n. 11, p. 1905–1917, 2006. DOI: https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905.

SHERPA, Nima Norbu et al. Efficacy and safety profile of oral creatine monohydrate in add-on to cognitive-behavioural therapy in depression: an 8-week pilot, double-blind, randomised, placebo-controlled feasibility and exploratory trial in an under-resourced area. *European Neuropsychopharmacology*, v. 90, p. 28–35, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.10.004.

YOON, Sujung et al. Effects of creatine monohydrate augmentation on brain metabolic and network outcome measures in women with major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, v. 80, n. 6,

---

[1] Discente do Curso Superior de Farmácia do Centro Universitário Campo Real. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[2] Docente do Curso Superior de Farmácia do Centro Universitário Campo Real. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[3] Docente do Curso Superior de Farmácia do Centro Universitário Campo Real. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail