



CATÓLICA
ESCOLA SUPERIOR DE BIOTECNOLOGIA

PORTO

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA NA MULHER E NA
CRIANÇA/ADOLESCENTE

por,

Márcia Vieira da Costa Marques

Abril, 2020



CATÓLICA
ESCOLA SUPERIOR DE BIOTECNOLOGIA

PORTO

EFFECT OF CREATINE SUPPLEMENTATION ON WOMEN AND
CHILDREN/ADOLESCENTS

by,

Márcia Vieira da Costa Marques

April, 2020



CATÓLICA
ESCOLA SUPERIOR DE BIOTECNOLOGIA

PORTO

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA NA MULHER E NA
CRIANÇA/ADOLESCENTE

Dissertação apresentada à Escola Superior de Biotecnologia e Inovação da Universidade
Católica Portuguesa para obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia e Inovação

por,

Márcia Vieira da Costa Marques

Local: Universidade Católica Portuguesa

Orientação: Prof. Doutor Pedro Carvalho

Abril, 2020



CATÓLICA
ESCOLA SUPERIOR DE BIOTECNOLOGIA

PORTO

EFFECT OF CREATINE SUPPLEMENTATION ON WOMEN AND
CHILDREN/ADOLESCENT

Dissertation presented to the School of Biotechnology and Innovation of the Catholic
University of Portugal to obtain the Master's Degree in Biotechnology and Innovation

by,

Márcia Vieira da Costa Marques

Place: Universidade Católica Portuguesa

Supervision: Prof. Doutor Pedro Carvalho

Abril, 2020

Resumo

A creatina é um composto não proteico, sintetizado endogenamente pelo ser humano, que pode também ser utilizado de forma exógena. Os estudos existentes, incidem sobretudo sobre o potencial ergogénico deste composto, durante a prática de exercício físico de alta intensidade, e, portanto, nesta vertente de pesquisa, as amostras são compostas essencialmente por atletas. As evidências estendem-se ainda a situações patológicas, em que a creatina pode ser útil, por exemplo, na melhoria das condições clínicas, e ainda, ter um papel de neuroprotecção fetal. O presente trabalho, aborda as ações da creatina enquanto suplemento ergogénico e terapêutico, especificamente na mulher e na criança/adolescente.

Apesar da síntese endógena de creatina, na mulher, ser inferior à dos homens, os valores séricos, parecem ser semelhantes em ambos os sexos. O efeito ergogénico, conseguido a partir da administração exógena de creatina, verifica-se também em ambos os sexos. No que diz respeito aos aumentos de massa isenta de gordura e de peso corporal, os indivíduos do sexo feminino têm um benefício inferior aos indivíduos do sexo masculino. No caso da criança e do adolescente atleta, os poucos trabalhos existentes na literatura, apontam para um papel positivo na melhoria do desempenho desportivo, com o uso exógeno de creatina.

Em situações patológicas, caracterizadas pelo défice de creatina, a suplementação é eficaz no aumento dos níveis de creatina cerebral, com uma conseqüente melhoria dos sintomas e regressão da doença. O aumento dos níveis de creatina cerebral, parece ser ainda um mecanismo que poderá potenciar um melhor desempenho cognitivo, e ainda, ter um impacto positivo em situações, como a privação de sono.

No caso dos portadores de distrofias musculares, com amostras compostas essencialmente por crianças, os estudos demonstram, que se verifica, uma melhoria da força muscular e dos marcadores da doença.

Na mulher, em particular, destaca-se a utilização de creatina como tratamento em Perturbações Depressivas, como a Perturbação Depressiva Major.

Estudos preliminares apontam para um efeito neuroprotetor da creatina, no feto, quando administrada à mãe, ainda na fase gestacional, sendo estes dados de especial relevância, dada a vulnerabilidade do cérebro fetal a lesões, causadas por diferentes fatores.

Palavras-chave: creatina, metabolismo energético, mulher, criança, performance, cognição.

Abstract

Creatine is a non-protein compound, synthesized endogenously by humans, which can also be used exogenously. The existing studies focus mainly on the ergogenic potential of this compound, during the practice of high intensity physical exercise, and, therefore, in research, the samples are composed essentially by athletes. The evidence also extends to pathological situations, in which creatine can be useful, for example, in improving clinical conditions, and, in having a role in fetal neuroprotection. The present work addresses the actions of creatine as an ergogenic and therapeutic supplement, specifically in women and children / adolescent.

Even though endogenous creatine synthesis in women is lower than in men, serum values appear to be similar in both sexes. The ergogenic effect, obtained from the exogenous administration of creatine, is also seen in both sexes. Regarding to increases in fat-free mass and body weight, females have a lower benefit than males. In the case of children and adolescent athletes, the few studies in the literature, point to a positive role in improving sports performance, with the exogenous use of creatine.

In pathological situations, characterized by creatine deficiency, supplementation is effective in increasing cerebral creatine levels, with a consequent improvement in symptoms and regression of the disease. The increase in cerebral creatine levels seems to be a mechanism that may enhance a better cognitive performance, and, have a positive impact in situations such as sleep deprivation.

In the case of patients with muscular dystrophies, with samples composed essentially by children, studies show that there is an improvement in muscle strength and disease markers. In women, particularly the use of creatine as a treatment in Depressive Disorders, such as Major Depressive Disorder, stands out.

Preliminary studies point to a neuroprotective effect of creatine, in the fetus, when administered to the mother, still in the gestational phase. This data has special relevance, given the vulnerability of the fetal brain to injuries, caused by different factors.

Keywords: creatine, energetic metabolism, women, children, performance, cognition.

Agradecimentos

À minha família, por todo o apoio.

Ao Professor Dr. Pedro Carvalho, pela orientação e disponibilidade ao longo de todo o trabalho.

Índice

Resumo.....	v
Abstract	vii
Índice de Tabelas.....	xi
Índice de Abreviaturas:	xii
1. Introdução.....	1
2. Creatina	5
2.1. Definição	5
2.2. Aspetos metabólicos	7
2.3. Biodisponibilidade.....	10
2.4. Défice na síntese e transporte de creatina.....	10
2.5. Suplementação.....	11
2.6. Segurança.....	16
2.7 Diferença entre géneros	17
3. Creatina e performance desportiva.....	20
3.1. Mulher	20
3.2. Criança e adolescente	24
4. Creatina e o cérebro.....	29
4.1. Creatina e traumatismo craniano	33
4.2. Creatina, Mulher e depressão	34
4.3. Creatina, Crianças/Adolescentes e cognição	40
5. Creatina e o tecido muscular	42
5.1. Distrofias Musculares	42
6. Mulher – Ciclo Reprodutor e Gestação	44
6.1. Ciclo Reprodutor	44
6.2. Gestação.....	46
7. Discussão.....	51
8. Conclusão	56
Bibliografia.....	57

Índice de Tabelas

Tabela 1 (Capítulo 1.1) – Creatina (g/kg) contida em alguns alimentos (crus)

Fonte: Giampietro & Gambarara, 2009 & Jung et al., 2013 cit in Balestrino & Adriano, 2019

Índice de Abreviaturas:

AGAT - Arginina:glicina amidinotransferase

CrTr - Transportador de creatina

GAA - Guanidinoacetato metiltransferase

GAMT - Guanidinoacetato metiltransferase

PCr – Fosfocreatina

Pi – Fosfato inorgânico

SAM - S-adenosilmetionina

PDM – Perturbação Depressiva Major

LDH – Desidrogenase Láctica

mRNA – RNA mensageiro

IRSN – Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

IRSS – Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina

1. Introdução

A creatina é um composto derivado de três aminoácidos, sendo não essencial precisamente por existir síntese endógena, de extrema importância para o metabolismo energético. Através de uma reação reversível, catalizada pela enzima creatina quinase (CK), a creatina é fosforilada e converte-se em fosfocreatina. Esta, por sua vez, é posteriormente hidrolisada, fornecendo um grupo fosfato à molécula adenosina difosfato (ADP), e energia suficiente para formar uma nova molécula de adenosina trifosfato (ATP). A creatina encontra-se armazenada no músculo esquelético (95%), no cérebro e nos rins (5%) (Buford et al., 2007; Kreider & Jung, 2011) e é produzida endogenamente (cerca de 1g/dia aproximadamente), no fígado, nos rins e no pâncreas, a partir dos aminoácidos arginina, metionina e glicina. Pode ser também obtida a partir da dieta (1g/dia aproximadamente), de alimentos de origem animal, principalmente carne e peixe (Balsom, Soderlund & Ekholm, 1994; Wyss & Kaddurah-Douk, 2000). Numa alimentação isenta ou reduzida em produtos de origem animal, como é o caso do veganismo ou vegetarianismo, respetivamente, coloca-se a questão do comprometimento da ingestão diária de creatina necessária e do impacto que poderá ter nos níveis séricos, musculares e cerebrais de creatina. Este grupo, parece apresentar menores níveis de creatina sérica e intramuscular, mas a creatina cerebral é semelhante aos indivíduos omnívoros (Venderley & Campbell, 2006; Burke et al., 2003; Yazigi et al., 2013).

A creatina monohidrato é o tipo de creatina mais estudado e é também considerada a mais eficaz, comparativamente às outras formas químicas. A recaptção de creatina envolve a absorção de creatina para o sangue e o transporte até aos tecidos-alvo (Jager et al., 2017), sendo que o pico de concentração de creatina no sangue parece ocorrer 60 minutos após o seu consumo (Hultman et al., 1996 *cit in* Kreider et al., 2017).

A suplementação deste composto parece ser capaz de aumentar os níveis de creatina intramuscular em indivíduos das várias faixas etárias, incluindo crianças, adultos e idosos

(Kreider et al., 2017). É um dos mais populares suplementos ergogénicos para atletas, sendo vasta a literatura que estuda o aumento intramuscular de creatina e o seu efeito na melhoria da performance e no rendimento desportivo, sendo que a performance de alta intensidade pode aumentar de 10 a 20%. Segundo Kreider & Jung, o valor ergogénico da creatina, aplicado a várias modalidades desportivas, apresenta-se por vias de aumento da performance de sprint único ou repetido, aumento da performance de repetições máximas de treino de força, aumento da massa muscular e força (como resposta adaptativa ao treino de força), aumento da síntese de glicogénio, melhoria da capacidade aeróbia, melhoria da capacidade de recuperação muscular e melhor tolerância ao treino (Kreider & Jung, 2011). A relação da creatina com o tecido músculo-esquelético vai mais além do seu potencial ergogénico, sendo que este composto parece representar uma importante ferramenta terapêutica em doenças do tecido músculo-esquelético como distrofias musculares, sendo grande parte dos estudos realizados em crianças (Tarnopolsky et al., 2004; Banerjee et al., 2010).

Em situações de défice de síntese de creatina, a suplementação parece ser de grande utilidade, sendo possível modular os sintomas e a progressão da doença, sendo que a eficácia é superior se o tratamento for efetuado logo à nascença (Battini et al., 2006 *cit in* Kreider et al., 2017).

A creatina é armazenada, em parte, no cérebro como foi acima referido, podendo ter uma ação preventiva em situações de trauma, como traumatismo craniano (Riesberg, Weed, McDonald, Eckerson & Drescher, 2016), doença de Huntington (Ferrante et al., 2000 *cit in* Riesberg et al., 2016), Esclerose Lateral Amiotrófica (Klivernyi et al., 2004 *cit in* Riesberg et al., 2016), Isquémia (Zhu et al., 2004 *cit in* Riesberg et al., 2016) e doença de Parkinson (Matthews et al., 1999 *cit in* Riesberg et al., 2016). Para além destas funções, a creatina parece ainda ter uma função antioxidante, através da eliminação direta de oxigénio reativo, sendo que

em patologias nas quais o stress oxidativo é etiológico, a creatina poderá atuar na prevenção destas mesmas (Sestili et al., 2006; Sestili et al., 2011).

Em idosos, tem surgido vários trabalhos que apontam para um efeito protetor da creatina em portadores do alelo $\epsilon 4$ da Alipoproteína E, que parece ser um forte fator de risco para a doença de Alzheimer (Laakso et al., 2003 *cit in* Balestrino & Adriano, 2019). Quando falamos na diminuição de performance mental não patológica, associada apenas à idade avançada, aponta-se para melhoria do desempenho mental e cognitivo, com o aumento da fosfocreatina cerebral induzido pela suplementação de creatina (McMorris et al., 2007). Curiosamente, num trabalho realizado apenas com mulheres, com uma idade média de 66.8 anos, não foram encontrados efeitos positivos na administração de creatina no que toca a melhorias no campo cognitivo, embora os valores na avaliação de alguns parâmetros cognitivos fossem quase significativos (Alves et al., 2013).

Ao longo deste trabalho, o conceito de metabolismo cerebral será referido em vários pontos, pois são vários os estudos que abordam a relação da creatina com funções cerebrais. Em situações de fadiga mental, provocada por períodos prolongados de atividade cognitiva, os níveis de fosfocreatina assim como o pH cerebral diminuem. Considerando esta relação, parece fazer sentido aumentar os níveis de fosfocreatina cerebral, a partir do consumo exógeno de creatina, como forma de atenuar a fadiga mental e os seus sintomas (McMorris et al., 2007).

Ainda nesta vertente, a privação de sono provoca a diminuição de ATP cerebral, pois a ausência de um período de sono contínuo impede que haja uma restauração adequada dos níveis desta molécula. Nesta situação, suplementar creatina parece ser útil, na medida em que pode aumentar os níveis de fosfocreatina cerebral, podendo assim incrementar as reservas de energia, levando à amenização dos efeitos da privação de sono. Um dos estudos que apoia esta teoria utilizou uma dose de 20g de creatina diárias, nos seus participantes, que por sua vez apresentaram melhorias na performance mental em relação ao grupo controlo (McMorris et al.,

2007). No entanto, parece ser possível beneficiar deste efeito com doses inferiores, como foi demonstrado num trabalho, que utilizou uma dosagem na ordem dos 3.5-7g/dia de creatina em atletas, verificando-se mais uma vez, uma melhoria na performance cognitiva destes após privação de sono (3-5h) (Cook, Crewther, Kilduff, Drawer & Gaviglio, 2011).

Neste trabalho, destaca-se a abordagem da creatina como terapêutica na Perturbação Depressiva Major, sendo que os trabalhos existentes apontam para um benefício adicional e resposta superior à terapêutica nas mulheres.

Existe ainda, sólida evidência de que a creatina pode ter um papel preventivo em miopatias induzidas pela administração de estatinas (fármaco composto por inibidores de HMG Co-A, utilizados com a finalidade de reduzir os níveis de colesterol LDL) (revisto por Balestrino & Adriano, 2019).

A maioria dos trabalhos com creatina, são realizados com indivíduos do sexo masculino, na sua maioria em idade adulta. Este trabalho pretende colmatar esta lacuna e abordar de forma específica a ação que a suplementação de creatina poderá ter nos indivíduos do sexo feminino (incluindo na fase gestacional), e em particular perceber se existem ou não diferenças entre sexos, no que diz respeito ao papel da creatina no organismo. Paralelamente a esta população, este trabalho pretende ainda reunir a informação disponível referente à utilização de creatina em populações em idade pediátrica e adolescente.

2. Creatina

2.1. Definição

A creatina é um aminoácido não essencial e não proteico (não participa na formação de compostos proteicos), da família da guanidina fosfato (Kreider et al. 2017). Desempenha um papel fundamental no metabolismo energético celular, e pode ser produzida endogenamente, assim como pode ser obtida a partir da ingestão alimentar (Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000; Brosnan & Brosnan, 2016). As suas principais fontes alimentares são a carne e o peixe (Kreider et al. 2017). A creatina é armazenada, em grande parte, no músculo esquelético (95%), no cérebro e nos testículos (5%) (Buford et al., 2007; Kreider & Jung, 2011). Cerca de dois terços da creatina intramuscular é fosfocreatina, o restante é creatina livre. O total de creatina e fosfocreatina, nas médias musculares é de 120 mmol/kg de massa muscular seca para um indivíduo de 70kg. No entanto, o limite superior para o armazenamento de creatina é de 160mmol/kg de massa muscular seca, na maioria dos indivíduos (Hultman, Söderlund Timmons, Cederblad & Greenhaff *cit in* Kreider et al. 2017). Devido à degradação de creatina em creatinina e posterior excreção, o corpo precisa de compensar esta perda através da ingestão alimentar e da síntese endógena de Cr, em cerca de 1-3g por dia, podendo variar com os níveis de massa muscular do indivíduo (Kreider et al. 2017). Os humanos podem ressintetizar creatina suficiente para a normal função do organismo, exceto em situações de erros inatos do metabolismo. Os autores referem o valor de 2g, como o necessário para um indivíduo de 70kg repor as reservas de creatina (Brosnan & Brosnan, 2016).

A dieta, através de produtos de origem animal, fornece cerca de metade da necessidade diária de creatina (Kreider et al. 2017). Os bebés podem obter alguma creatina a partir do leite materno, ou da fórmula láctea (em maior quantidade do que no leite materno e excetuando as fórmulas à base de soja, que não contém creatina). Os bebés alimentados com leite, tem assim um baixo consumo de creatina, sendo forçados a sintetizar 90% das suas necessidades diárias

(Edison et al., 2013 *cit in* Brosnan & Brosnan, 2007). O vegetariano não tem qualquer fonte de creatina presente na sua dieta, sendo, portanto, a síntese endógena, responsável pelos níveis de creatina corporal (Brosnan & Brosnan, 2016).

Como já referido, a carne e o peixe, são as principais fontes de creatina, sendo que os produtos derivados de origem animal (lácteos, por exemplo) contém uma quantidade menor deste composto (Brosnan & Brosnan, 2016). O fígado, contém apenas 10% da quantidade de creatina total encontrada no músculo animal. Independentemente da fonte, a creatina é rapidamente absorvida (Harris et al., 2002 *cit in* Brosnan & Brosnan, 2007), e algumas perdas podem ocorrer aquando o cozimento dos alimentos, dependendo das condições. Por exemplo, o cozimento da carne bovina a um pH baixo, provoca a degradação da creatina em creatinina. O tempo e temperatura de cozedura, também parecem ter impacto nos níveis de Cr (frango cozido durante 20 minutos, retém cerca de 90% de creatina, quando cozido durante 90 minutos retém cerca de 30% deste composto). Parece ser importante aproveitar o caldo de carne, uma vez que este contém também níveis importantes de creatina após cozimento (Purchase et al., 2014 *cit in* Brosnan & Brosnan, 2016). Estes fatores são importantes de serem tidos em conta, porque indicam que a avaliação dos níveis de consumo de creatina a partir de alimentos crus podem ter algumas limitações, uma vez que depois de confeccionados podem perder a creatina contida. A tabela abaixo é retirada do trabalho de Balestrino & Adriano, (2019), e é uma adaptação de Giampietro & Gambarara, (2009), com inclusão de dados de Jung et al. (2013). A creatina é transportada na corrente sanguínea e absorvida a partir da parede intestinal, sendo depois direcionada para os órgãos-alvo, como por exemplo o músculo esquelético, o cérebro, coração e testículos (Balestrino & Adriano, 2019).

Tabela 1 - *Creatina (g/kg) contida em alguns alimentos (crus)*. Os valores são referentes a alimentos crus, sendo que o processo de cocção poderá causar alguma degradação de creatina
Adaptado de Balestrino & Adriano, 2019.

Alimentos	Creatina contida (k/kg)
Arenque	6.5-10.0
Porco	5.0
Vaca	4.5
Salmão	4.5
Frango	3.8-4.3
Atum	4.0
Cordeiro	3.0
Leite	0.1

Segundo o Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física (IAN-AF), a média de consumo de carne diária dos portugueses é de cerca de 116,6g (90,2 nas mulheres e 143,8 nos homens) (IAN-AF 2015-2016). Estes dados conjugados com a tabela acima, indicam que um consumo de 116,6g de carne representam cerca de 0.5g de creatina. No caso dos laticínios, por exemplo, a sua representação de creatina é menor, pelo que para 0.5g de creatina seriam necessários 5kg de leite. Como será referido ao longo deste trabalho, existem situações específicas em que as necessidades de creatina estão aumentadas, chegando a 5, 10 ou mesmo 20g/dia, pelo que, nestas situações, a suplementação exógena é útil para perfazer estes valores

2.2. Aspetos metabólicos

A síntese de creatina ocorre principalmente no fígado e nos rins (Brosnan & Brosnan, 2016), e o cérebro parece ser capaz de sintetizar a própria creatina (Braissant, Henry, Béard &

Uldry, 2011). O processo de síntese envolve, essencialmente, duas enzimas, a arginina: glicina amidinotransferase (AGAT) e a enzima guanidinoacetato metiltransferase (GAMT). A AGAT, está presente nos rins (Guthmiller et al., 1994 *cit in* Brosnan & Brosnan, 2016), cérebro (Braissant et al., 2001 *cit in* Brosnan & Brosnan, 2016) e pâncreas (Da Silva et al., 2014 *cit in* Brosnan & Brosnan, 2016), e esta, condensa os aminoácidos arginina e glicina, formando guanidinoacetato metiltransferase (GAA). A enzima guanidinoacetato N-metiltransferase transfere um grupo metil para o GAA, a partir do cofator enzimático S-adenosilmetionina (SAM), formando a creatina (Paddon-Jones et al., 2004 *cit in* Kreider et al., 2017). Erros inatos no AGAT, GAMT e CrTr (transportador de creatina), comprometem a síntese de creatina. Os indivíduos portadores destas condições, dependem exclusivamente do aporte de creatina exógeno, para manterem os seus níveis de creatina muscular e cerebral estáveis (Beard & Braissant, 2010).

Indivíduos vegetarianos parecem ter níveis de creatina mais baixos, em relação a omnívoros (90-110 mmol/kg de músculo) e apresentam um benefício adicional perante a suplementação (Brosnan & Brosnan, 2016; Kreider et al., 2017; Benton & Donohoe, 2017; Burke et al., 2003). Também os atletas de maior porte e com níveis de atividade física muito intensos, precisam de creatina em quantidades de 5 a 10g, que são também obtidas a partir da suplementação, para manter as reservas de creatina (Kreider et al., 2002 *cit in* Kreider et al., 2017). Assim como, populações clínicas que precisam de ingerir 10-30g/dia ao longo da vida, de forma a compensar os défices de síntese de creatina, poderão beneficiar em suplementar a mesma (Bender & Klopstock, 2016).

A creatina é fosforilada em fosfocreatina, através de uma reação reversível catalizada pela enzima creatina quinase (CK). Quando hidrolisada, a fosfocreatina fornece um grupo fosfato e energia à molécula de adenosina difosfato (ADP), capaz de formar uma nova ligação entre o ADP e fosfato. Esta ligação origina a molécula de adenosina trifosfato (ATP) (Kreider

et al., 2017). A manutenção da homeostase celular depende de mecanismos que ajustem o processo de regeneração de ATP, em função do gasto energético (Ferreira, 2013). A fosfocreatina é essencial para o processo de transferência do ATP do local de síntese para o local de atuação, ou seja, da mitocôndria para o citoplasma. Neste ciclo de ATP, a creatina recebe o fosfato do ATP na periferia da mitocôndria, formando fosfocreatina. Esta, por sua vez, difunde através do gradiente de concentração para a periferia da célula, sendo o seu “destino”, locais onde é necessário haver formação de energia, longe da mitocôndria, doando o seu fosfato ao ADP, para formar uma nova molécula de ATP (Riesberg, Weed, McDonald, Eckerson & Drescher, 2016). Depois de doado o grupo fosfato, a creatina regressa à mitocôndria, contra o gradiente de concentração, recomeçando o ciclo novamente. A fosfocreatina contribui para a formação de ATP em duas situações (Balestrino & Adriano, 2019), sendo que uma delas é em condições de elevada necessidade energética, onde a taxa de síntese de ATP é ultrapassada pelo consumo desta molécula. Esta situação ocorre, por exemplo, durante a contração muscular envolvida numa atividade muito intensa, num espaço de tempo insuficiente para restaurar o ATP que está a ser utilizado, esgotando a sua reserva (Wallimann, Tokarska-Schlattner & Schlattner, 2011). A relação da suplementação da creatina como forma de melhorar a performance muscular será retratada detalhadamente neste trabalho. Ainda, em algumas patologias, pode haver produção insuficiente de ATP por défice de oxigénio (anoxia) ou sangue (isquemia). São exemplo destas situações, o enfarte de miocárdio e acidente vascular cerebral isquémico. Em ambas as situações, a creatina tem o papel de doar o seu grupo fosfórico para sintetizar ATP, de forma a satisfazer as necessidades da célula (Walliman et al., 2011).

O sistema creatina-fosfocreatina é o mais rápido sistema de ressíntese de ATP e, portanto, de restauração de energia, não só no contexto desportivo, mas em várias condições fisiológicas e patológicas.

2.3. Biodisponibilidade

O tipo de creatina mais estudado é a creatina monohidrato (Jäger et al., 2017). Como referido, a creatina é absorvida no sangue e captada pelos tecidos-alvo e os níveis de creatina máximos no sangue, são habitualmente verificados 60 minutos após a sua ingestão, mas este valor sérico não significa que a creatina muscular ou cerebral esteja aumentada no mesmo período de tempo. A degradação em creatinina, é a razão pela qual a creatina é vendida na sua forma sólida, pois é a forma mais estável deste composto, devido à sua ciclização intramolecular (Persky, Brazeau & Hochhaus, 2003). A sua absorção no sangue é praticamente total, independentemente do tempo de trânsito gastrointestinal (Harris, Söderlund & Hultman, 1992; Kreider et al., 2017; Persky et al., 2003).

2.4. Défice na síntese e transporte de creatina

Existem três situações raras onde se manifestam doenças derivadas do défice da síntese ou transporte de creatina pelo organismo. Duas destas condições patológicas são justificadas pela ausência genética de duas enzimas, a guanidinoacetato metiltransferase (GAMT) e a arginina: glicina amidino-transferase (AGAT) (Iqbal et al., 2015 *cit in* Balestrino & Adriano, 2019; Stockler-Ipsiroglu et al., 2015 *cit in* Balestrino & Adriano, 2019). Em ambas as doenças, verifica-se um défice de creatina cerebral, que se traduz em sintomas neurológicos severos, incluindo atraso mental, autismo, dificuldades de discurso e epilepsia. A suplementação de creatina consegue restabelecer os níveis de creatina cerebral e melhorar sintomas neurológicos, mas a dose exata de creatina exógena, necessária para este efeito, ainda não é totalmente estabelecida pela literatura. Dependendo dos trabalhos, a dose utilizada para este efeito pode variar entre 0.350g a 2g/kg/dia (Ganesan, Johnson, Connely, Eckhardt, & Surtees, 1997), e parece que valores entre 0.2 a 0.8mg/kg parecem ser insuficientes. Curiosamente, estas doses são muito elevadas comparativamente às habituais 20g/dia, encontradas na maioria dos estudos

realizados com creatina, para pesquisa de outras condições, clínicas ou não (Balestrino & Adriano, 2019).

Outra situação responsável pela falta de creatina cerebral é o déficit do seu transportador, sendo que neste caso a suplementação de creatina não é tão eficaz pois mesmo aumentando o aporte deste composto, ele não é transportado até ao cérebro (Van de Kamp, Mancini & Salomons, 2014).

Quanto mais precoce for feito o tratamento com creatina nestas patologias, mais eficiente o seu impacto (Schulzer & Battini, 2007 *cit in* Balestrino & Adriano, 2019), no entanto muitas crianças com este déficit crescem até à idade adulta, sem um diagnóstico efetuado e os sintomas podem manifestar-se apenas mais tarde.

2.5. Suplementação

A creatina é armazenada no músculo esquelético, sob a forma de creatina livre e fosfocreatina, que a partir de mecanismos de fosforilação permite a ressíntese de ATP (Jäger et al., 2017). Os fosfatos de alta energia desempenham um papel vital em vários processos metabólicos, principalmente nos primeiros 10 segundos de exercício de alta intensidade, sendo que a depleção de fosfocreatina é um dos principais mecanismos causadores de fadiga (Jäger et al., 2017). A ingestão de creatina diária é de cerca de 1 a 2g/dia, saturando as reservas de creatina em cerca de 60 a 80% (Kreider et al., 2017), sendo que 1 a 2% da creatina muscular é degradada enzimaticamente em creatinina. A suplementação, provoca um aumento nos níveis de fosfocreatina muscular, de cerca de 20 a 40%, dependendo dos níveis basais (Kreider et al., 2018 *cit in* Jager et al., 2017). A melhor forma de saturar as reservas de creatina é ingerir 5g (aproximadamente 0.3g/kg peso corporal), quatro vezes por dia, durante 5-7 dias, usualmente denominada “fase de carga” (Hultman et al.,1996; Harris et al.,1992). Para aumentar a concentração de creatina cerebral ou mesmo em situações patológicas, a dose necessária pode

ser superior (Braissant et al., 2011; Bender & Klopstock, 2016; Hanna & Braissant, 2016 *cit in* Kreider et al., 2017). Quando saturadas as reservas de creatina, a manutenção pode ser conseguida com 3-5g/dia de creatina, embora existam atletas de maior porte que possam precisar de 5-10g/dia para manutenção (Kreider et al. 2017). Em alternativa ao processo inicial de saturação de creatina, um protocolo de 3g/dia durante 28 dias parece resultar em resultados semelhantes, relativamente aos níveis de fosfocreatina celular (Hultman et al., 1996). No entanto, este último protocolo de suplementação, parece ser mais eficiente em situações de saturação gradual das reservas de creatina e poderá ter menor efeito sob a melhoria da performance de exercício, até que as reservas de creatina fiquem completas (Kreider et al., 2017). Ingerir creatina com hidratos de carbono potência a retenção de creatina muscular (Green, Hultman, Macdonald, Sewell & Greenhaff, 1996).

Embora, os dados anteriores sejam retirados maioritariamente de estudos realizados com homens, para as mulheres, a dose de creatina usada nos estudos, também é de 20g diárias (4 doses de 5g) durante 5 dias, para uma fase de saturação e de 3-5g/dia para uma posterior fase de manutenção. Estudos mais recentes, tem vindo a demonstrar que uma dose de 10g de creatina diárias, na fase de saturação parece ser suficiente para haver aumento de performance. Uma atleta pode ingerir 10g/dia antes de uma prova e depois 3-5g/dia na fase de manutenção. Idealmente, se não houver urgência em suplementar devido a uma prova, devem ser ingeridas doses menores durante mais tempo, de forma a evitar possíveis desconfortos gastrointestinais (McDonald & Helms, 2017).

A creatina monohidrato é a melhor versão de creatina a ser utilizada pela melhor taxa de absorção. A creatina micronizada pode ser usada, numa perspetiva de diminuir desconfortos gastrointestinais em indivíduos mais sensíveis. Atletas podem tomar 3-5g diárias durante uma refeição antes ou após o treino. Em situações de competição, em que é um requisito o baixo peso, a creatina deve ser previamente retirada. É, também importante, perceber se existe alguma

relação de cariz emocional com a atleta e o seu peso, e caso o aumento de peso seja um fator de stress, a creatina deverá ser também retirada no sentido de não influenciar este fator (McDonald & Helms, 2017).

Para reverter o aumento de creatina e fosfocreatina celular, para os valores prévios à suplementação, são necessárias cerca de 4 a 6 semanas (Hultman et al., 1996; Green et al., 1996). Em caso de cessação desta suplementação, os valores basais de síntese de creatina parecem não diminuir, pensando-se que, a longo prazo, parece não haver supressão da produção endógena deste composto, descartando esta possível preocupação associada à suplementação crónica (Kim et al., 2011 *cit in* Kreider et al., 2017).

A resposta ao protocolo standard de suplementação de creatina (0.3g/kg/dia) parece ser diferente em função de fatores como a idade, o tipo de dieta e do tecido. Idosos parecem ser mais responsivos à suplementação, verificando-se um aumento superior nos níveis de fosfocreatina muscular após o protocolo, comparativamente a crianças e adultos (Solis et al., 2015).

Indivíduos vegetarianos, com baixo consumo de creatina a partir da dieta (relembrando que a creatina está presente apenas em alimentos de origem animal), parecem beneficiar mais da suplementação de creatina do que omnívoros, apresentando um aumento de fosfocreatina muscular e sérico superior após o protocolo de suplementação. O consumo diário de creatina, a partir da dieta é de cerca de 2g/dia, sendo que o restante de creatina é sintetizado pelo organismo (Balestrino & Adriano, 2019). Vegetarianos, não obtém creatina a partir da dieta, pelo que há a necessidade de uma maior produção endógena da mesma, provocando um stress metabólico significativo (Brosnan & Brosnan, 2016). Quer a ausência de creatina a partir da dieta, quer o défice em vitamina B12 (comum em vegetarianos) poderão contribuir para o défice de creatina, que está geralmente diminuído no tecido muscular (Venderley & Campbell, 2006; Burke et al., 2003), sangue (Delanghe et al., 1989), mas não no cérebro (Pawlak et al., 2013 *cit*

in Balestrino & Adriano, 2019). Verificou-se, ainda, que a suplementação de creatina aumentou os níveis de creatina muscular, mas a creatina cerebral permaneceu inalterada. A suplementação de creatina (20g/dia durante 5 dias ou 5g/dia durante 6 semanas) em indivíduos vegetarianos é eficaz no aumento dos níveis de fosfocreatina muscular e sérica e melhora a memória (Solis et al., 2016). Blancquaert e colegas, (2018), avaliaram 40 mulheres omnívoras que praticaram uma dieta vegetariana durante 6 meses e tiveram os seus níveis de creatina séricos e musculares diminuídos, havendo correção dos mesmos com suplementação de 1g de creatina por dia (Blancquaert et al., 2018).

A suplementação de creatina, tem efeitos de resposta diferentes em função do tecido, sendo o tecido cerebral aquele que parece ter o comportamento mais resistente à suplementação. Foram encontrados transportadores de creatina na barreira hematoencefálica, sugerindo que a creatina tem um papel determinante no fornecimento de creatina cerebral (Salomons et al., 2003).

Em pacientes com deficiência de creatina, a suplementação de 4-8g de creatina resultou no aumento de creatina cerebral (Stockler, Schutz & Salomons, n.d). Contrariamente a estes resultados, no trabalho de Solis e colaboradores, foi implementado um protocolo de suplementação de 0.3g/kg durante 7 dias em jovens e idosos, vegetarianos e omnívoros e verificou-se que houve aumento da fosfocreatina muscular, mas não cerebral (Solis et al., 2016). No mesmo estudo, verificou-se que os indivíduos idosos responderam melhor à suplementação do que indivíduos jovens.

Os níveis de creatina cerebral são controlados pelo rácio de síntese e transporte de creatina intracelular. Défices no transportador de creatina ou nas enzimas que sintetizam a mesma, resultam em *outcomes* neurológicos similares (Stockler et al., n.d.; Salomons et al, 2003). Sugere-se a existência de um ciclo de creatina entre as células cerebrais, sendo necessária a combinação entre síntese e transporte de creatina para manter os seus níveis estáveis (Rae,

Digney, McEwan & Bates, 2003). Em vegetarianos é provável que a síntese de creatina seja suprarregulada, e a sua ingestão crónica resulta na regulação negativa do transportador de creatina (Guerrero-Ontiveros & Wallimann, 1998 *cit in* Rae et al. 2003). Além do baixo consumo ou isenção de creatina dietética, o défice de vitamina B12 também influencia a síntese deste composto (Stekol et al, 1953 *cit in* Balestrino & Adriano, 2019), e sendo este défice comum no vegetarianismo, poderá ser também esta uma razão contribuinte para o défice de creatina. A suplementação de creatina em vegetarianos, tal como em omnívoros, leva a um incremento de creatina muscular (Rae C. et al. 2003), e melhoria de memória, em doses que vão desde 20 a 21g/dia durante 5 dias (Lukaszuk, Robertson, Arch & Moyna, 2005) ou 5g/dia durante 6 semanas (Rae et al., 2003). Um estudo 2019, analisou o efeito da suplementação de creatina em vegetarianos e omnívoros (com consumo de mais de 10 porções de carne e pescado por semana), concluindo que não houve alterações significativas em nenhuma das medições cognitivas, no entanto, o grupo de vegetarianos teve uma pontuação mais alta que o grupo consumidor de carne e peixe, no teste de memória visual (Smith, Weickel, Petersen & Skelton, 2019). Benton and Donohoe, avaliaram 128 jovens adultas, vegetarianas e omnívoras, quanto à função cognitiva com suplementação de creatina. Concluíram que o grupo de jovens vegetarianas e omnívoras, com creatina ou controle, não apresentaram diferenças nas medições de fluência verbal e atenção. No entanto, o grupo de jovens vegetarianas que receberam creatina, apresentaram melhores resultados na medição de memória (Benton & Donohoe, 2011).

Ainda, um estudo com 40 mulheres omnívoras, que alteraram a sua dieta para vegetariana durante 6 meses, confirmaram um decréscimo nos níveis de creatina durante este período, possível de recuperar com 1g/dia de creatina (Blancquaert et al., 2018).

2.6. *Segurança*

A segurança na suplementação de creatina está bem demonstrada, em adultos atletas e não atletas, com estudos de curto e longo prazo (até 5 anos), demonstrando ausência de qualquer alteração nos marcadores de saúde clínica, quer em atletas quer na população não atlética (Kreider et al., 2010). A creatina também não está associada à produção de substâncias cancerígenas nem a minas heterocíclicas, em humanos (Pereira et al., 2015). Pode ser entendido como único efeito colateral provocado pela creatina, o aumento de peso, em cerca de 1.6 a 2.4kg, o que pode ser prejudicial apenas em desportos de velocidade, por exemplo, em que é requisito um peso leve para um melhor desempenho desportivo (Calfee & Fadale, 2006).

Existem algumas referências na literatura, com uma posição diferente da anterior, como um trabalho que associa a ingestão de creatina exógena com sintomas como desconforto gastrointestinal menor, náuseas e câimbras (Cogeni & Miller, 2002 *cit in* Calfee & Fadale, 2006). O único marcador bioquímico alterado, em indivíduos consumidores de creatina exógena, é a creatinina. A dedução relativamente a esta alteração é simples, a creatina converte-se em creatinina, a qual é excretada pelos rins (Gualano, Ugrinowitsch, Seguro & Junior, 2008). No entanto, alguns trabalhos associaram a suplementação de creatina ao comprometimento da função renal, um deles correspondeu a um atleta que já tinha sido diagnosticado com glomerulosclerose segmentar e experimentou um diminuição de 50% de filtração glomerular (Pritchard & Kaira, 1998 *cit in* Calfee & Fadale, 2006), e outro caso, com um atleta saudável que apresentou nefrite intersticial transitória (Koshy, Griswold & Schneeberger, 1999 *cit in* Calfee & Fadale, 2006). No entanto, a posição da Sociedade Internacional de Nutrição Desportiva é de que, todos os estudos realizados até à atualidade, envolvendo grupos populacionais que incluíram desde crianças a idosos, com administração de doses de creatina entre 0.3 a 0.8g/kg/dia até 5 anos, não revelou qualquer risco de comprometimento da saúde devido à suplementação de creatina. A mesma entidade, classifica os estudos acima citados,

que correlacionam negativamente a creatina com a função renal, de não-substanciados, considerando que não representaram avaliações rigorosas e sistemáticas de causalidade, para poderem ser considerados (Kreider et al., 2017). Pelo contrário, vários trabalhos surgiram demonstrando que a suplementação de creatina não se correlaciona com o aumento da incidência de lesões músculo-esqueléticas, desidratação, câibras musculares ou desconforto gastrointestinal (revisto por Kreider et al. 2017).

Em 2018, surgiu uma revisão de Jagim e os seus colaboradores, que concluiu também que a segurança do uso de creatina na população adolescente ou jovem, não foi até à data, avaliada diretamente e de forma conclusiva em nenhum estudo. Os estudos existentes, com crianças e adolescentes, não destacaram nenhum efeito colateral clínico associado à suplementação de creatina, sendo ausentes sintomas de desconforto gastrointestinal, alterações na hemodinâmica, urina ou qualquer outro marcador de saúde e segurança clínicas, aquando do protocolo de suplementação. É importante referir que os estudos existentes, que incluem crianças ou adolescentes, são elaborados numa perspetiva de utilização da creatina como forma de tratamento terapêutico de alguma patologia, geralmente associado a alguma síndrome de défice de creatina, que leva aos défices de creatina e fosfocreatina muscular e cerebral (Jagim et al., 2018). Estas patologias e o protocolo de suplementação inerente às mesmas, serão abordadas ao longo deste trabalho.

2.7 Diferença entre géneros

Algumas diferenças no armazenamento e utilização da creatina foram encontradas entre homens e mulheres saudáveis (Brosnan & Brosnan, 2007). As mulheres produzem menos 70 a 90% de creatina do que os homens (2.6-6.2 mmol/dia mulheres, 3.7-7.7 mmol/dia homens) e o consumo de creatina pelas mulheres parece ser também menor do que nos homens. A síntese e consumo diminuídos de creatina na mulher, em relação ao homem, explica os níveis de

excreção de creatinina diminuídos (0.75 para mulheres e 1 nos homens) (Cockcroft and Gault, 1976 *cit in* Ellery et al., 2016). Sendo o músculo esquelético o maior compartimento de armazenamento de creatina no corpo humano e sendo, à partida, o homem detentor de uma maior proporção de massa muscular relativamente à mulher (33kg para homens e 21kg para mulheres, em percentagem, 38.4% para homens e 30.6% para as mulheres) (Ellery et al., 2016), este pode ser o maior determinante para a diferença de creatina entre os dois sexos. Um estudo de 2001, mediu os níveis de creatina muscular a partir de uma biópsia do músculo vasto lateral, observando um armazenamento de creatina nas mulheres 10% superior ao dos homens (Forsberg, Nilsson, Werneman, Bergstrom & Hultman, 1991). Esta descoberta, pode ser um indicador de que apesar do consumo de carne na dieta ser inferior em 25% nas mulheres relativamente aos homens, e destes serem portadores de níveis superiores de massa muscular, os níveis de creatina séricos parecem manter-se semelhantes em ambos os sexos (Ellery et al., 2016). Uma comparação dos níveis séricos de guanidinoacetato (GAA) entre homens e mulheres demonstrou que este indicador é menor em mulheres do que em homens e está diretamente correlacionado com os níveis de massa muscular. No mesmo trabalho, a taxa de síntese de creatina foi demonstrada como sendo menor nas mulheres, mas após 5 dias de suplementação de creatina, as mulheres, contrariamente aos homens, aumentaram o peso (Kalhan, Gruca, Marczewski, Bennett & Kummitha, 2015). Os autores associam este aumento de peso à retenção hídrica celular (Powers et al., 2003) e não apontam nenhum outro parâmetro fisiológico como causa. Um estudo de 1988, fez uma interessante comparação dos níveis de creatina quinase entre homens e mulheres, da mesma raça e de raças diferentes (caucasiana e negra), tendo verificado que os níveis de CK nos homens é superior ao das mulheres, da mesma raça. Os autores apontam como fatores justificativos para esta diferença a ação de estrogénios e androgénios, e destacam a prática de atividade física como um fator determinante nos níveis

de CK. Curiosamente, mulheres de raça negra também apresentaram níveis de CK superiores a mulheres de raça caucasiana (Gledhill, Merwe, Greyling & Niekerk, 1988).

Em 2000, um estudo conduzido por Mihic e os seus colaboradores, avaliou o efeito da suplementação de creatina numa perspetiva entre sexos, nos parâmetros de aumento de massa isenta de gordura, pressão arterial, creatinina plasmática e atividade de CK. Foi feito um protocolo de 5g/dia de creatina durante 5 dias, em indivíduos do sexo masculino (15) e feminino (15), encontrando um aumento de massa muscular de 0.4kg nas mulheres e 1.4kg nos homens. Concluiu-se, que o aumento do consumo de creatina exógena leva ao aumento de massa isenta de gordura e de peso corporal total em ambos os sexos, mas o efeito no homem é significativamente maior (Mihic, MacDonald, McKenzie & Tarnopolsky, 2000). Os mesmo autores demonstraram mais tarde que os níveis de fosfocreatina basal, em ambos os sexos, era semelhante e que a resposta à suplementação também idêntica (Mihic et al., 2000). Num estudo randomizado e duplo-cego, Tarnopolsky & MacLennan, verificaram um aumento semelhante de potência máxima no ciclo ergómetro, com um protocolo de suplementação de creatina (20g/dia, dividida em 4 doses) (Tarnopolsky & MacLennan, 2000). Ainda noutro estudo, o autor mediu a cinética de proteína corporal e a taxa de síntese proteica, com um protocolo de suplementação de creatina, verificando um aumento semelhante nos níveis de creatina em ambos os sexos e não encontraram diferenças na taxa de síntese de tecido muscular (Parise, Mihic, MacLennon, Yarasheski & Tarnopolsky, 2001 *cit in* Tarnopolsky & MacLennan, 2000). Nos homens, apenas, encontraram uma diminuição na oxidação de leucina e diminuição da proteólise em resposta à suplementação, um resultado semelhante a um outro estudo de 1999 com homens (Waldegger et al., 1999 *cit in* Tarnopolsky & MacLennan, 2000). Os autores sugerem que a creatina parece ter um efeito positivo no metabolismo proteico, por uma ação de diminuição da proteólise e oxidação proteica e não por um aumento de síntese proteica. Coloca-se a hipótese de que o aumento de creatina provoca uma turgescência celular, que por sua vez

provoca um mecanismo de sinalização (Waldegger et al., 1999 *cit in* MacLennon & Tarnopolsky, 2000), levando a uma redução na proteólise e redução da oxidação de leucina. Tendo em conta, o semelhante aumento de fosfocreatina corporal em ambos os géneros, mas o diferente efeito no metabolismo proteico, coloca-se a hipótese de que a diferente resposta entre sexos se deve aos mecanismos de sinalização ativados perante a turgescência celular. No que diz respeito à performance, os benefícios do sexo feminino com a suplementação de creatina parecem ser semelhantes aos do homem, no entanto, a aplicação deste suplemento na mulher, numa perspetiva de performance desportiva, é abordada detalhadamente no ponto “Creatina e performance desportiva na mulher e na criança”.

3. Creatina e performance desportiva

3.1. Mulher

A creatina é recomendada como um auxílio ergogénico, em desportos de força e potência, de forma a otimizar as adaptações metabólicas em atletas, permitindo a recuperação rápida em competição, como o futebol americano, ténis, basquetebol, entre outros (Kreider et al. 2017). A suplementação de creatina permite aumentar o desempenho em exercícios de alta intensidade, corrida intermitente e/ou exercícios repetitivos, numa margem de 10 a 20%, dependendo do armazenamento de fosfocreatina no músculo (Kreider et al., 2017). A Sociedade Internacional de Nutrição Desportiva (*ISSN – International Society of Sports Nutrition*), reconhece a creatina como o suplemento nutricional ergogénico mais eficaz em termos aumento de performance e aumento de massa muscular, em exercícios de alta intensidade (Buford et al. 2007; Kreider et al., 2010). A creatina é utilizada, como suplemento, por atletas homens numa prevalência de 28 a 29%, já a mulher tem uma utilização de 0.23 a 0.3% (Kreider et al. 2017). As mulheres apresentam benefício na performance desportiva, com a suplementação de creatina, em força, potência e resistência muscular, assim como no desempenho em exercício

de alta intensidade, tal como os homens (Bemben & Lamont, 2005). Existem desportos nos quais o ganho de peso, provocado pela creatina, não é favorável, como aqueles em que o peso tem de ser movido contra a gravidade (atletismo, ciclismo), assim como o ballet, ginástica e outros. Neste tipo de desportos, as atletas podem suplementar creatina ao longo da época de treinos e nos dias anteriores às provas retirar a suplementação, de forma a reduzir o peso propositadamente (McDonald & Helms, 2017).

A suplementação de creatina aumenta a disponibilidade muscular de creatina e a fosfocreatina pode melhorar a capacidade de exercício e adaptação metabólica em adolescentes, jovens adultos e idosos (Kreider et al. 2017). Estas adaptações permitem aos atletas realizar mais séries de repetições ou sprints, levando a maior aumento de força, massa muscular e melhor performance. A creatina parece ser ainda capaz de aumentar a massa magra por modulação de fatores reguladores miogénicos (IGF-1, *Myo-D*, miogenina, *MRF-4*, *Myf-5*), aumentar a eficiência de tradução de proteínas e a ativação, proliferação e diferenciação de células-satélite (Lobo et al., 2015).

Num ensaio duplo-cego, realizado com mulheres com idades entre os 17 e 26 anos, foi avaliado o efeito da creatina na performance anaeróbia e sprint em natação (Azizi, 2011). Durante 6 dias, as atletas foram submetidas a um protocolo de suplementação de 20g de creatina diárias (4 doses de 5g/dia), e o grupo controle recebeu glucose. Verificou-se que as atletas apresentaram melhorias na capacidade de corrida de sprint, o que está de acordo com outros trabalhos que demonstram o efeito da creatina em desportos de curta duração, alta intensidade, especialmente com movimentos repetitivos (Mujica, Padilla, A'NEZ, Izquierdo & Goroiga, 2000 *cit in* Azizi, 2011). As nadadoras melhoraram também a sua capacidade na execução de uma RM (repetição máxima) de supino e capacidade de salto vertical, indicadores que permaneceram inalterados no grupo placebo. Alguns estudos apresentam melhorias no salto vertical (Lim & E.D, 2010 *cit in* Azizi, 2011; Lehmkuhi et al., 2003 *cit in* Azizi, 2011), outros

não demonstraram benefício neste parâmetro, com a suplementação (Yildiz, Ozdemar, Gulturk & Erdal, 2009 *cit in* Azizi, 2011). O tempo médio de natação (25m e 50m) não melhorou de forma significativa, o que também se verificou no estudo de Thompson e e a sua equipa, em 1996, com nadadores do sexo masculino (Hopwood & Graham, 2006; Thompson et al., 1996 *cit in* Azizi, 2011). Os autores, referem que este resultado pode ser provocado por um aumento de resistência hidrodinâmica, que está associado ao aumento de peso corporal, provocado pela ingestão de creatina (Azizi, 2011). Um trabalho de 2003, avaliou o efeito da suplementação oral de creatina na função muscular, na circunferência da coxa e no peso corporal na mulher. Num programa de força, foram incluídas 22 mulheres, conduzidas à contração concêntrica voluntária máxima de quadríceps. Foram feitas medidas de função muscular, usando um dinamómetro. Houve diminuição no *peak torque* na extensão de quadríceps, aumento de potência média em extensão e potência máxima em flexão, em relação ao grupo controle. Não se verificaram diferenças no peso corporal total, na circunferência de quadríceps, na espessura das pregas cutâneas da coxa medial nem da massa gorda e massa isenta de gordura (Kambis & Pizzedaz, 2003).

Rawson & Venezia, (2011), demonstraram no seu trabalho, atenuação da fadiga, aumento da função muscular e melhoria da performance em indivíduos idosos, homens e mulheres. Alguns trabalhos de investigação sobre a creatina, apresentam resultados positivos na relação da creatina, quando conjugada com treino de força, com o aumento da massa apendicular em idosos (Gualano et al., 2014) e na manutenção da massa óssea (Rawson & Venezia, 2011).

O efeito ergogénico da suplementação de creatina em mulheres idosas, a curto prazo, foi já demonstrado por em 2008 (Gotshalk et al., 2007). A investigação neste grupo populacional é de extrema importância, pois a diminuição da massa muscular e sarcopenia foram demonstradas como sendo as principais causas para a diminuição da força e da

capacidade de potência (Evans and Campbell, 1993 *cit in* Kreider et al. 2017). A amostra deste estudo envolvia indivíduos entre os 58 e 71 anos e o protocolo de suplementação foi efetuado com 0.3g/kg/dia de creatina durante 7 dias. Os autores, demonstraram um aumento significativo de força em exercícios como supino e *leg press*, massa corporal total e massa muscular, e ainda, um decréscimo no tempo de marcha. No geral, os participantes apresentaram melhorias na força dinâmica superior e potência explosiva média e ainda capacidade funcional dos membros inferiores (Gotshalk et al., 2007). Numa perspetiva a longo prazo, Aguiar e os seus colaboradores, avaliaram um grupo de 18 mulheres idosas, com 64.9 ± 5 anos de idade, num protocolo de suplementação de 5g/dia de creatina combinada com treino de força, durante 12 semanas. O objetivo era avaliar a existência ou não de aumento de marcadores de performance e melhoria da composição corporal das mulheres. Os autores verificaram aumento do volume de treino, com melhorias na repetição máxima de supino, na extensão de joelho, no *bicep curl*, e no aumento da performance. As mulheres apresentaram aumentos de massa isenta de gordura e de massa muscular, e maior eficiência nos testes funcionais de força submáxima. Verificaram-se ainda melhorias na avaliação de 30 segundos do teste “chair stand”, o que representa um parâmetro de grande importância, uma vez que a realização de atividades diárias está inversamente relacionada com a mortalidade (Aguiar et al., 2012). De forma geral, os parâmetros avaliados nestes testes relacionam-se com movimentos inerentes à rotina diária dos idosos como, capacidade de subir escadas, velocidade de marcha, risco de queda (membros inferiores, flexão dos joelhos), tarefas domésticas, carregar objetos, segurar os netos no colo (Aguiar et al., 2012). Um outro estudo, de Candow e colegas, demonstrou que a creatina pode contribuir para a compensação da perda de massa muscular e densidade óssea em mulheres idosas (Candow et al. 2014 *cit in* McDonald & Helms, 2017).

Um estudo de um ano, com a administração de 0.1g/kg de creatina, combinada com treino de resistência, preservou o colo do fémur e aumentou a largura periosteal do eixo femural

em mulheres idosas (Chilibeck et al., 2014 cit in Lobo et al., 2015). Lobo e os seus colegas investigadores, tentaram replicar esta última investigação, realizando um estudo com a duração de um ano, com uma baixa dose de creatina (1g/dia), com mulheres menopausicas. Não se identificaram diferenças nos níveis de densidade mineral óssea na espinha lombar, pescoço femoral nem outra região óssea. Não houve diferenças significativas no peso corporal, nem alteração da massa magra e a melhoria da função muscular também não foi significativa (Lobo et al., 2015). Este resultado vem contrariar as teorias formadas a partir dos estudos descritos anteriormente, mas os próprios autores referem que é necessária a realização de estudos mais longos, com doses de creatina superiores a 1g/dia.

3.2. Criança e adolescente

O uso de suplementos dietéticos não é apenas uma escolha entre adultos, tornando-se cada vez mais habitual entre jovens (Knapik et al., 2016 *cit in* Jagim et al., 2018). A suplementação de creatina é uma escolha popular entre atletas adolescentes, sendo o suplemento alimentar mais usado nesta população, segundo alguns dados com participantes americanos (Diehl et al., 2012). Parece haver diferença na prevalência do uso de creatina como suplemento, em função de fatores como o sexo, o tipo de desporto praticado e a composição corporal do indivíduo (revisto por Jagim et al., 2018).

A literatura nesta área ainda é limitada, principalmente no que diz respeito à eficiência e segurança da suplementação de creatina nesta população, sendo que questões éticas e metodológicas poderão contribuir para esta ausência de maior número de trabalhos. Como já referido, existem apenas alguns estudos que validam a segurança do uso de creatina na população jovem, além de serem trabalhos realizados com uma visão terapêutica do uso do suplemento e não numa perspetiva de contexto de melhoria de rendimento desportivo. O Colégio Americano de Medicina Desportiva não recomenda o uso de creatina antes dos 18 anos

de idade (Calfee & Fadale., 2006), no entanto, os dados sobre a prevalência da sua utilização por esta faixa etária, leva à conclusão de que é importante apostar na investigação nesta área. Metzl e os demais pesquisadores, investigaram 1103 crianças de ambos os sexos, entre os 6 e os 12 anos de idade, verificando uma prevalência do uso de creatina em cerca de 3.4% no sexo masculino e 1.8% no sexo feminino (Metzl, Small, Levine & Gershel, 2001). Kayton e a sua equipa, verificaram também que em 270 alunos adolescentes americanos, com idades entre os 13 e 18 anos, 3% das raparigas e 21% dos rapazes faziam uso do suplemento de creatina (Kayton, Cullen, Memken & Rutter, 2002). Os indivíduos do sexo masculino parecem ser mais propensos a fazer uso do suplemento de creatina do que o sexo feminino e as razões parecem passar pelo desejo do aumento da massa muscular e de potenciar a produção de energia. Os praticantes de desportos de carácter anaeróbio e de potência, como futebol americano, wrestling e hóquei revelam taxas mais altas de utilização de creatina (Jagim et al., 2018). McGuine e os colaboradores, relataram que 16.1% de 4000 atletas adolescentes, frequentadores do ensino secundário (idade não referida no estudo), faziam uso do suplemento de creatina, sendo que 30.1% correspondiam a jogadores de futebol e 1.3% a corredores de cross-contry (McGuine, Sullivan & Bernhardt, 2002 *cit in* Jagim et al., 2018). Similarmente, Smith & Dahm, relataram que 8.2% dos atletas tomavam creatina e 21% destes, eram jogadores de futebol americano (Smith & Dahm, 2000). Os dados da prevalência do uso do suplemento de creatina pela população portuguesa, foram recolhidos no Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física de 2015-2016, e verificaram um consumo de suplementos numa prevalência de 6.2% pelas crianças e 16% pelos adolescentes. Ainda na avaliação do consumo de suplementos, as mulheres apresentaram uma prevalência de 31.5% e os homens de 21.5% (IAN-AF, 2015-2016). Não foram encontrados dados específicos sobre o consumo de creatina pelas crianças e adolescentes ou mesmo por atletas femininas. Num inquérito realizado a 111 atletas de diferentes seleções nacionais portuguesas, do sexo masculino, o uso de creatina teve uma

prevalência de 4.3% (ciclismo) a 33.3% (basebol), dependendo da modalidade desportiva (Fernandes, 2019). Ainda num outro inquérito realizado em 2008, foi verificada uma prevalência do uso de creatina de 13.8%, com um consumo superior pelos participantes do sexo feminino comparativamente aos do sexo masculino. Foram registados dados do consumo de creatina apenas por participantes com idade superior a 18 anos e o desporto com maior consumo foi o atletismo, na ordem dos 50% (Sousa, 2008).

Um estudo da Universidade do Porto incluiu 304 atletas (sendo que no final foram considerados 292), representantes de 13 desportos da Federação Portuguesa (ciclismo, atletismo, triatlo, ginástica, voleibol, rugby, basquetebol, judo, basebol, natação, andebol, box e esgrima), com idades entre os 12 e 37 anos. Dos inquiridos, 66% revelaram utilizar suplementos alimentares, sendo a média de utilização foi de 4 suplementos por participante. Indivíduos maiores de 18 anos fazem maior uso de suplementos do que menores de 18 anos. Nos resultados obtidos, a creatina ocupa uma posição de cerca de 20% de prevalência de uso, como suplemento, e o desporto que revelou maior taxa de uso foi o ciclismo. Elementos do sexo masculino fazem um maior consumo de suplementos do que os do sexo feminino. A creatina, ao contrário de outros suplementos, não teve uma correlação positiva com o número de horas de treino (Sousa, Fernandes, Moreira & Teixeira, 2013).

Numa investigação levada a cabo pela sua equipa, Unithan e colegas, avaliaram o consumo de creatina por atletas jovens. Responderam a um questionário 200 adolescentes, 66 dos quais atletas, com 17 ± 1.6 anos de idade. Os resultados revelaram que dos 33.3% atletas inquiridos, 37,9% suplementavam creatina regularmente, porque acreditavam no seu potencial ergogénico. Todos eram do sexo masculino (Unnithan, Veehof, Vella & Kern, 2001).

A taxa de utilização de creatina fosfato e da refosforilação de ATP via glicólise parecem estar comprometidas na criança, sendo uma limitação na capacidade de gerar fosfatos de alta energia em exercícios de alta intensidade. Coloca-se a hipótese de que a suplementação possa

compensar este déficit metabólico, em exercícios intensos. Esta teoria baseia-se no pressuposto de que os transportadores de creatina presentes no adulto também se encontram, em níveis semelhantes, na criança (Kraemer & Volek, 1999 *cit in* Unnithan, Veehof, Vella & Kern, 2001). No entanto os autores, referem que o perfil enzimático da criança parece favorecer o metabolismo aeróbio. Sendo a suplementação de creatina utilizada numa perspetiva de melhoria da performance anaeróbia, torna-se pouco aplicável nesta faixa etária, para esse fim. O adolescente parece ser capaz de regenerar ATP em exercícios de alta intensidade e curta/longa duração, logo, também obvia assim a utilidade da suplementação de creatina, com uma perspetiva ergogénica, segundo estes autores (Unnithan et al., 2001).

Na posição da Sociedade Internacional de Nutrição Desportiva, de 2017, foi recomendado que os atletas mais jovens devam considerar um suplemento de creatina, sob vigilância e consideração de alguns parâmetros como: estar envolvido numa prática de exercício físico de carácter competitivo; a adoção de uma dieta equilibrada e balanceada; conhecimento prévio sobre a suplementação em questão, garantindo a qualidade do suplemento e a não excedência da dosagem recomendada (Kreider et al., 2017). Os mesmos autores, referem que a recomendação da não ingestão de creatina por menores de 18 anos é meramente preventiva, do ponto de vista legal, não havendo qualquer evidência científica de que este suplemento possa ter algum efeito negativo nesta faixa etária.

Dos poucos trabalhos existentes que examinaram o efeito da suplementação de creatina em crianças e adolescentes, Grindstaff e a sua equipa, foram dos primeiros, e pretenderam avaliar adolescentes, com idades de 15.3 ± 0.6 anos, de ambos os sexos. O estudo incluiu um grupo placebo e usou um protocolo de suplementação de 21g/dia, durante 9 dias, para o grupo de creatina. Os resultados demonstraram que os atletas adolescentes melhoraram a sua performance em sprints repetidos de nado, após a suplementação de creatina, mas a etiologia desta melhoria não foi estabelecida (Grindstaff et al., 1997). Dawson, na continuação desta

investigação, avaliaram jovens atletas de elite, com idades de 16.4 ± 1.8 anos, com um protocolo de 28 dias de suplementação de creatina (20g/dia durante 5 dias seguido de 5/dia durante 22 dias) e grupo controle. Não foram encontradas diferenças significativas na melhoria de performance no sprint de nado, mas verificaram-se melhorias de performance no teste de “*swim bench*” (Dawson, Vladich & Blanksby, 2002). Outro trabalho com jovens nadadores., avaliou a capacidade de performance em atletas de 15.9 ± 1.6 anos, com um protocolo de suplementação de 20g (4 doses de 5g cada), durante 5 dias. Os atletas melhoraram a performance no sprint de nado e na força dinâmica após o período de suplementação (Juhasz, Gyore, Csende, Racz & Tihanyi, 2009).

Em 2004, Ostojic, observou melhorias nas habilidades específicas de futebol, durante um protocolo de suplementação de 5 dias (5g em 4 doses por dia), em 20 jovens jogadores, com idades de 15.9 ± 1.6 anos. Os jogadores que receberam creatina revelaram melhorias nos testes de drible, tempos de potência de sprint, altura do salto vertical, quer durante o protocolo de suplementação, quer após o mesmo (Ostojic, 2004).

Recentemente, em 2017, um estudo com jovens jogadores de futebol de 17 ± 0.5 anos, encontraram uma melhoria significativa na capacidade de potência nos participantes que receberam creatina, num protocolo de suplementação de 0.03g/kg/dia, durante 7 dias (Yáñez et al., 2017).

A revisão de Jagim (2018), reuniu todos os trabalhos até então, que avaliaram o efeito da suplementação de creatina na população mais jovem, não sendo relatado qualquer efeito adverso ou preocupação do ponto de vista de segurança, relativamente à suplementação de creatina na criança e adolescente (Jagim et al., 2018).

Resumindo, segundo os estudos acima citados, o uso de creatina por jovens e adolescentes parece apresentar um papel ergogénico significativo, com dados que demonstram melhorias em performance de sprint, *swim bench* e potência. Verifica-se ainda que o

suplemento de creatina foi bem tolerado por esta faixa etária, sem nenhum efeito adverso relatado.

4. Creatina e o cérebro

O cérebro é metabolicamente ativo, responsável por 20% do metabolismo basal (representa 2% da massa corporal), e tal como no músculo, a creatina é fundamental na produção de energia. Prova-o, a presença de várias isoformas de creatina quinase (CK) no sistema nervoso central, as desordens mentais provocadas pela depleção de creatina em síndromes de défice de creatina e ainda, a reversão desta última condição, quando suplementada a creatina (Kaldis, Hemmer, Zanolla, Holtzman & Walliman, 1996 *cit in* Dolan, Gualano & Rawson, 2018; Salomons et al., 2003 *cit in* Dolan, Gualano & Rawson, 2018). Quando a atividade cerebral é muito elevada, pode haver limitação de energia (Rae, Digney, McEwan & Bates, 2003). Perante a atividade cerebral aumentada, com a aceleração de *turnover* de ATP (em situações de tarefas cognitivas complexas) ou interrupção da bioenergética do *turnover* de ATP (hipoxia, privação de sono e condições neurológicas), a suplementação de creatina apresenta-se como facilitadora da regeneração constante de ATP no cérebro, aumentando o desempenho cerebral (Dolan, Gualano & Rawson, 2018). A despolarização neuronal resulta na restauração de gradientes de Na^+/K^+ via ativação da Na^+/K^+ ATPase. A hidrólise de ATP por via desta bomba de iões é um dos principais motores de energia cerebral (Mata et al. 1980 *cit in* Rae C. et al. 2003), e uma associação da creatina quinase com esta e outras bombas de iões ATP-dependentes foi demonstrada (Sappey-Marinier et al. 1992 *cit in* Rae et al. 2003). A molécula de ATP pode ser ressíntetizada a partir de fosfocreatina 12 vezes mais rápido do que por via de fosforilação oxidativa e 70 vezes mais rápido do que por **via novo** (Wallimann et al. 1992 *cit in* Rae. et al. 2003). A creatina cerebral corresponde a cerca de 5% da quantidade corporal total (Andres, Ducray, Schlattner, Walliman & Widmer, 2008) e os níveis de fosfocreatina podem diminuir acentuadamente após atividade cerebral (Sappey-Marinier et al.

1992 *cit in* Rae et al. 2003) enquanto os níveis de ATP se mantêm constantes. Este padrão de diminuição aguda também acontece com a glicose (Benton et al. 1994 *cit in* Rae et al. 2003) e oxigénio (Moss et al. 1998 *cit in* Rae et al. 2003), e parece haver benefício no desempenho cerebral, perante o aumento destes compostos. O mesmo se supõe acerca da creatina, tendo em conta que esta também representa um papel importante na homeostase energética. O aumento das reservas de creatina cerebral (9%) em omnívoros, a partir da suplementação de creatina oral (5g/dia durante 6 semanas) foi já demonstrado (Dechent, Puwels, Wilken, Hanefel & Frahm, 1999), e esta representa fonte de energia neuronal em indivíduos saudáveis (Persky & Brazeau, 2001 *cit in* Avgerinos, Spyrou, Bougioukas, & Kapogiannis, 2018; Rawson and Volek, 2003 *cit in* Avgerinos, Spyrou, Bougioukas, & Kapogiannis, 2018). A creatina cerebral deriva da dieta e da síntese endógena. A suplementação de creatina só pode aumentar os níveis até valores saturados, a partir dos quais o excesso é excretado (Curt et al., 2015 *cit in* Avgerinos et al., 2018).

De forma a obterem aumento máximo de creatina cerebral a partir da suplementação, Rae e a sua equipa, em 2003, avaliaram (num estudo duplo-cego com grupo placebo) o efeito da suplementação de creatina em indivíduos vegetarianos (foram incluídos homens e mulheres, vegetarianos e vegans), que à partida teriam já níveis de creatina mais baixos do que omnívoros. Os resultados demonstraram que o aumento de creatina a partir da suplementação oral, resultou numa melhor função cerebral (Rae et al. 2003). Não foram referidas diferenças sexo-dependentes nos resultados demonstrados. Estes dados estão de acordo com as observações que demonstram que os níveis de creatina estão correlacionados positivamente com a memória reconitiva (Ferrier et al. 2001 *cit in* Rae C. et al. 2003) e que a suplementação de creatina reduz a fadiga mental em tarefas de série de cálculos (Watanabe, Kato & Kato, 2002). Este último estudo, mostrou também que a creatina pode ainda ter um papel importante nas flutuações do

nível de oxigénio no sangue, perante atividade cerebral e ainda estar envolvida na plasticidade cerebral (Jost et al. 2002 *cit in* Rae et al. 2003).

Numa revisão de 2018, Dolan, Gualano e Rawson, indicaram que a dose estratégica, necessária para otimizar os níveis de creatina cerebral, ainda não está estabelecida, e isto deve-se, essencialmente, às limitações existentes na medição direta da influência da suplementação de creatina nos níveis de creatina cerebral. No entanto, esta deverá ser, à partida, diferente da dose necessária para aumentar a creatina muscular (Dolan et al., 2018). O cérebro parece ser menos dependente da suplementação exógena para manter os níveis de creatina do que o músculo (Braissant et al., 2007; Merege-Filho et al., 2017; Solis et al., 2015; Yazigi et al., 2013). As enzimas envolvidas na biossíntese de creatina (arginina, glicina aminotransferase, S-adenosil-L-metionina: N-guanidinoacetato metiltransferase) estão presentes em astrócitos, neurónios e oligodendrócitos, indicando que as células cerebrais poderão produzir a própria creatina (Merege-Filho et al., 2017). A permeabilidade cerebral à circulação de creatina é limitada, provavelmente devido à ausência de transportadores de creatina nos astrócitos envolvidos na barreira hematoencefálica (Beard & Braissant 2010). Nesta mesma revisão, e de acordo com o estudo de Rae et al., citado anteriormente, os autores afirmam ser claro que a suplementação de creatina tem o potencial de influenciar as funções cerebrais e processos cognitivos. Os efeitos da suplementação de creatina cerebral parecem ser superiores em situações de stress agudo, como fadiga mental ou exercício exaustivo, ou stress crónico, como depressão e desordem de stress pós-traumático, sendo que em indivíduos saudáveis os efeitos da suplementação são mínimos ou nulos (Rae et al. 2003). Parece ainda haver um efeito protetor, a partir da suplementação de creatina, em casos de risco traumatismo craniano, como descrito no tópico seguinte deste trabalho. A creatina pode ainda compensar efeitos negativos derivados da privação de sono. Isto pode ser útil, por exemplo, em atletas com períodos de competição longos, em que a suplementação de creatina pode auxiliar na manutenção ou

aumento da função cognitiva. Pode ser também útil, em jovens estudantes, onde a privação de sono e ansiedade são comuns em época de exames. Ainda é referido o papel da suplementação de creatina em trabalhadores com horário laboral por turnos, com atividades cognitivas exigentes e por longos períodos, e indivíduos expostos a situações de elevado stress, como tomadas de decisões importantes (Hammer, Wall, Edwards & Smith cit in Dolan et al., 2018).

Num outro estudo randomizado duplo-cego com grupo controle, de 4 semanas, avaliou-se o efeito da suplementação de creatina em indivíduos saudáveis, de ambos os sexos (20g/dia de creatina em fase de carga e 5g/dia em fase de manutenção). Não foram demonstradas alterações significativas no grupo que recebeu creatina, no entanto, as mulheres apresentaram melhor pontuação no teste de memória visual. Estes resultados sugerem, mais uma vez, que a suplementação de creatina não tem impacto significativo na função cognitiva em indivíduos saudáveis e, acrescenta ainda, que as mulheres podem responder de forma diferente da dos homens à suplementação de creatina (Monsanto, Hopkins, Deschenes, Scott & Skelton, 2019).

Na recente revisão de Avgerinos e colegas, os autores concluem que a suplementação de creatina aumenta a performance na memória e tarefas de inteligência. (Avgerinos et al., 2018).

Os resultados relativamente à atenção, funções executivas, inibição de resposta, fluência de palavras, tempos de reação e fadiga mental, foram inconclusivos. Jovens adultos saudáveis, sem doença e stress associados, não apresentaram benefícios na suplementação. Outros trabalhos remetem para a hipótese de que o cérebro possa ser menos sensível à suplementação de creatina do que o tecido muscular esquelético, o que pode ser explicado pela diferença de magnitude da acumulação de creatina (Merege-Filho et al., 2017), e portanto, a creatina exógena não é tão importante como a creatina endógena (Brosnan & Brosnan, 2016).

4.1. Creatina e traumatismo craniano

Riesberg e colegas, referem, numa revisão sobre a creatina, a sua aplicação em casos de lesão cerebral traumática, definindo lesão traumática secundária, como aquela que ocorre minutos ou horas após o impacto, resultando em disfunção mitocondrial associada à disrupção da homeostase do cálcio e inadequado suprimento de ATP para o neurónio (Riesberg, Weed, McDonald, Eckerson & Drescher, 2016). A homeostase do cálcio relaciona-se com a síntese e utilização de ATP, a chave para o funcionamento cerebral. O aumento das reservas de creatina, a partir da suplementação, pode evitar a depleção de ATP que ocorre na situação de trauma, contribuir para a síntese e diminuição da degradação proteica e estabilização de membranas biológicas (Riesberg et al., 2016). Estudos em animais demonstraram que a creatina pode ter um efeito neuroprotetor contra lesão cerebral experimental (Delanghe et al., 1989; Shomrat, Weinstein & Katz, 2000 *cit in* Riesberg et al., 2016). No trabalho de Sakellaris, foi feito um protocolo de suplementação de creatina (0.4g/kg) durante 6 meses, em 39 crianças e adolescentes, com grupo placebo. Os resultados mostraram melhorias em vários parâmetros como amnésia pós-traumática, incapacidade, recuperação e défice mental. Aos três meses o grupo suplementado com creatina teve melhorias significativas nos aspetos neurofísicos, cognitivos, de personalidade/comportamento e de sociabilidade, e ainda diferenças na locomoção e comunicação. Aos seis meses, foi demonstrada novamente evolução nos aspetos cognitivos, na personalidade/comportamento autocuidado e na comunicação, comparativamente ao grupo controle. A administração de creatina contribuiu ainda para um menor tempo de incubação e tempo de internamento na Unidade de Cuidados Intensivos (Sakellaris et al., 2006). Os mesmos autores, num novo trabalho de 2007, voltaram a avaliar alguns parâmetros, em crianças e adolescentes entre os 1 e 18 anos, com um protocolo de 0.4g/kg de creatina durante 6 meses. O objetivo deste estudo era verificar se a suplementação de creatina poderia conferir neuroprotecção às crianças que sofreram traumatismo craniano. O

grupo que recebeu creatina, aos 6 meses, revelou uma diferença significativa em relação ao grupo pós-traumático que não recebeu o suplemento, apontando para a teoria de que este tratamento poderá ser preventivo para as cefaleias, que ocorrem no período após o trauma, como parte de uma abordagem terapêutica (Sakellaris et al., 2007).

4.2. Creatina, Mulher e depressão

Desde os anos 80, que algumas investigações apontam para uma alteração no metabolismo energético cerebral em alguns casos de depressão. Um trabalho de 1988, dos mesmos autores, demonstrou uma maior concentração de creatina e creatinina no fluido cérebroespinal em pacientes com depressão unipolar, comparativamente a pacientes com depressão secundária ou perturbação bipolar na fase depressiva (Agren & Niklasson, 1988 *cit in* Balestrino & Adriano, 2018). Outro trabalho, demonstrou haver níveis elevados de creatina quinase no sangue de indivíduos com depressão (Balaita, Christodorescu, Nastase, Iscrulescu & Dimian, 1990 *cit in* Balestrino & Adriano, 2019). Por análise espectroscópica com ressonância magnética, é possível verificar um aumento do rácio de creatina/fosfocreatina no tálamo medial, em indivíduos com desordem obsessiva-compulsiva (Mirza, O'Neill & Smith, 2006 *cit in* Balestrino & Adriano, 2018), indicando que esta pode ser uma resposta de conversão de fosfocreatina em creatina, de forma a suprimir as necessidades energéticas aumentadas. Os níveis de creatina e fosfocreatina em indivíduos afetados por transtorno bipolar, na fase depressiva, são superiores em relação aos indivíduos saudáveis (Frye, Watzl & Banakar, 2007 *cit in* Balestrino & Adriano, 2019). Também foi encontrado no hipocampo cerebral de pacientes com o primeiro episódio de desordem de humor (depressão ou mania), um nível de creatina elevado (Blasi, Bertolino & Brudaglio, 2004 *cit in* Balestrino & Adriano, 2019). Outros estudos apoiam estes dados, como um estudo de 22 pacientes deprimidos, em que se verificou que níveis intraneuronais de fosfocreatina mais baixos estavam presentes em indivíduos com

sintomas mais graves (Kato, Takahashi, Shiori & Inubushi, 1992 *cit in* Balestrino & Adriano, 2019), tal como na avaliação de pacientes bipolares em fase de depressão que demonstraram uma correlação inversa entre a gravidade da depressão e o conteúdo neuronal de fosfocreatina, indicando assim alterações do metabolismo energético em pacientes deprimidos (Dager, Friedman & Parow *cit in* Balestrino & Adriano, 2019). Um estudo que avaliou o efeito do tratamento com tri-iodotrionina, em pacientes com depressão, demonstrou que a resposta a este tratamento também levou a um aumento dos níveis de fosfocreatina cerebral, comparados à medição basal. Ainda, um estudo no qual se efetuou um tratamento de caráter antidepressivo, com S-adenosil metionina, demonstrou associação com o aumento de fosfocreatina cerebral (Silveri, Parow, Villafuerte et al., 2003 *cit in* Balestrino & Adriano, 2019). Ainda num outro estudo, Hellem e os seus colaboradores, referem que a disfunção mitocondrial está associada à depressão (Jou, Chiu & Liu, 2009 *cit in* Hellem et al., 2015) e uma das consequências desta disfunção é a redução de ATP (Streck et al., 2014 *cit in* Hellem et al., 2015). Sendo o papel da fosfocreatina, atuar como um tampão para a depleção de ATP, este mecanismo poderá explicar a melhoria dos sintomas da depressão com a suplementação de creatina.

A relação da creatina com a o transtorno de depressão, tem sido crescentemente descrita na literatura e os estudos mencionados anteriormente indicam que existe razão para este desenvolvimento literário.

Amital e os seus colaboradores submeteram 52 mulheres com perturbação de stress pós-traumático, depressão e fibromialgia a um protocolo de suplementação de creatina (3g/dia na primeira semana e 5g/dia nas semanas posteriores), verificando melhoria de sintomas nestes três parâmetros, inclusivamente prolongando a suplementação após a experimentação (Amital, Vishne, Rubinow & Levine, 2006).

Muitas mulheres com perturbação de depressão major (PDM), não respondem adequadamente ao tratamento farmacológico. Os autores de um estudo de 2017 (Kious, Sabic,

Sung, Kondo & Renshaw P, 2017) quiseram avaliar o efeito da administração de creatina monohidrato combinada com 5-hidroxitriptofano (5-HTP), simultaneamente aos ISRS (Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina) e IRSN (Inibidores de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina). A administração de 5-HTP deve-se ao facto de este ser metabolizado diretamente em serotonina, pela L-aromática ácido descarboxilase, podendo assim, diminuir o défice em serotonina. O aumento das reservas de creatina cerebral pode alterar a atividade da creatina quinase e aumentar a produção de ATP, a partir da fosfocreatina, em resposta à necessidade de produção de energia. Os autores, submeteram 15 mulheres, com diagnóstico de PDM, à administração de 5g/dia de creatina monohidrato e 100mg de 5-HTP duas vezes por dia, durante 8 semanas, com follow-up realizado 4 semanas após o tratamento. Os ISRS's (Inibidor Selectivo de Recaptação de Serotonina) e ISRN's (Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina), administrados simultaneamente foram citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina (12 pacientes), venlafaxina e duloxetina (3 pacientes) diariamente. Os scores médios da HAM-D diminuíram de $18,9 \pm 2,5$ nas visitas pré-tratamento para $7,5 \pm 4,4$ ($p < 0,00001$), um decréscimo de 60% e os participantes não experimentaram nenhum efeito adverso. No entanto, o presente estudo apresenta várias limitações como o tamanho da amostra, a ausência de grupo placebo e a curta duração. Os autores indicam haver necessidade de realizar estudos randomizados com grupo placebo, incluindo homens e outros métodos de medição (Kious et al. 2017).

Um outro estudo randomizado, duplo-cego com grupo controle, avaliou o efeito da suplementação de creatina monohidrato concomitantemente ao escitalopram (ISRS), em 52 mulheres com PDM. Em comparação com o grupo placebo, os pacientes que receberam a creatina demonstraram melhorias significativas nas pontuações de avaliação de depressão (diminuição na escala de Depressão de Hamilton), logo na segunda semana de tratamento (Lyo et al., 2012). Ainda num outro trabalho com a mesma equipa de investigadores, eles

encontraram conexões entre pontos corticais específicos, densamente compactados (“*Rich-club hubs*”), que se encontram diminuídos em mulheres com depressão, e com a suplementação de creatina, melhoraram esta condição. Este achado é importante, porque a criação de conexões entre “*Rich-club hubs*” é representativa do ponto de vista energético (Yoon et al., 2016).

Um ensaio clínico de modelo animal, avaliou o potencial antidepressivo da suplementação de creatina numa perspectiva sexo-dependente. O efeito de resposta antidepressiva foi verificado em fêmeas, mas não em machos (Allen, D’anci, Kanarek & Renshak, 2010).

Ainda não é clara a razão pela qual a resposta à suplementação de creatina, numa perspectiva antidepressiva, é diferente entre sexos. Ainda, Lyoo e os seus colaboradores, fazem referência a diferentes estudos que revelaram dimorfismos sexuais na expressão dos níveis de creatina quinase (Gledhill, Van der Merwe, Greyling & Van Nierkerk, 1988 *cit in* Lyoo, Yoon & Kim, 2012) e efeitos benéficos de estrogénio na função mitocondrial (por exemplo, maior capacidade de produção de energia e diminuição de espécies relativas de oxigénio, podem ter um papel importante nestes efeitos da creatina sexo-dependentes, em modelo animal) (Razmara, Duckles, Krause & Procaccio, 2007 *cit in* Lyoo et al. 2007; Razmara, Duckles, Krause & Procaccio, 2005 *cit in* Lyoo et al., 2012). Ainda o anormal metabolismo cerebral associado à depressão tem sido relatado como mais comum em mulheres do que em homens (Allen et al., 2012). Existe ainda evidência de que além da modulação do metabolismo celular, a creatina exerce efeito neuroprotetor através de mecanismos envolvendo efeitos antiatópicos e antioxidantes na função mitocondrial (Andres, Ducray & Schlattner et al., 2005 *cit in* Lyoo, Yoon & Kim, 2012). Lyoo e os restantes pesquisadores., referem ainda que o número de pacientes que abandonaram o tratamento, foi superior no grupo suplementado com creatina (atribuindo a causa à intolerância ou ineficácia do tratamento, ou ambos), já a taxa de remissão da doença foi superior no grupo suplementado com creatina. Os autores, concluem que a

suplementação de creatina simultaneamente ao tratamento com ISRS escitalopram, promove uma eficácia superior de tratamento de PDM, com boa tolerância e efeitos secundários mínimos. Reconhecem ainda, várias limitações no seu estudo, mas referem ser importantes replicações futuras com maior período de observação, baseados nas pesquisas anteriores que concluem haver aumento da concentração de creatina cerebral perante a suplementação de creatina (Lyo, Kondo & Sung. 2003 *cit in* Lyoo et al., 2012), e estas alterações da fosfocreatina cerebral estarem relacionadas com a eficácia antidepressiva (Iosifescu, Bolo, Nierenberg, Jensen & Fava et al., 2001 *cit in* Lyoo et al., 2012).

Num estudo preliminar 2007, foi avaliado o impacto da suplementação de creatina (3g/dia na primeira semana e 5g/dia nas restantes três semanas), em pacientes com PDM e perturbação bipolar, com resistência ao tratamento farmacológico. Durante o período de suplementação o tratamento psicofarmacológico não foi interrompido. De entre os 10 pacientes todos apresentaram melhorias dos pontos de vista clínico e de medições de escalas utilizadas, sendo que um dos pacientes apresentou resultados significativamente superiores logo após uma semana de tratamento. Os pacientes com perturbação bipolar desenvolveram ainda hipomania e mania durante o período de suplementação com creatina. Três pacientes sofreram sintomas depressivos e de ansiedade no período de seguimento, que depois voltaram a desaparecer com a suplementação de creatina. Os efeitos adversos como náuseas, obstipação e flatulência foram apenas transitórios (Roitman, Green, Osher, Karni & Levine, 2007).

Um outro estudo, avaliou o impacto da administração de creatina (5g/dia) durante 8 semanas em mulheres utilizadoras de metanfetaminas e com depressão, sem nenhum tratamento farmacológico em simultâneo. Os usuários de metanfetaminas, são maioritariamente do sexo feminino e a redução de fosfocreatina cerebral tem sido demonstrada como sendo maior, em mulheres usuárias de metanfetaminas, comparativamente aos homens. Houve uma boa tolerância à administração de creatina e o estudo demonstrou efeitos positivos do tratamento

com creatina na depressão e na ansiedade, em usuários metanfetaminas. Os autores, em concordância com os outros estudos acima citados, referem que o tratamento com creatina é capaz de aumentar os níveis de fosfocreatina cerebral, e sabendo-se que, na base da fisiopatologia da depressão está a alteração da bioenergética cerebral, concluem que este tratamento é associado à diminuição dos sintomas da depressão. As pacientes submetidas ao estudo apresentaram melhorias significativas nas escalas de Hamilton para avaliação de depressão e na Escala de Inventário de Ansiedade de Beck, e ainda diminuição de metanfetaminas presentes na urina na sexta semana, o que sugere diminuição do seu consumo (Hellem, Sung, Shi, Pett, Latendresse et al., 2015).

Existem ainda outros estudos que vem corroborar a ação positiva da suplementação de creatina na depressão, como um recente ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado que avaliou o impacto da administração de 6g/ dia a 35 pacientes que com transtorno bipolar tipo I e II. A maioria dos participantes eram mulheres, e apesar da alteração nos valores de avaliação da escala de Depressão de Montgomery não ser muito significativa, foi verificada maior taxa de remissão da doença nos doentes que foram tratados com creatina, e verificou-se que dois pacientes alteraram para mania e hipomania (Toniolo et al., 2018).

Os estudos acima citados relacionam a Perturbação de Depressão Major com alterações no metabolismo energético cerebral, nomeadamente, baixos níveis de fosfocreatina cerebral parecem relacionar-se com a sintomatologia e gravidade da doença. A suplementação de creatina, aumenta as reservas de fosfocreatina cerebral e a sua coadjuvância, ou não, com a terapia antidepressiva parece ter um papel importante na melhoria dos sintomas da PDM. Parece ainda haver uma relação entre a creatina e as hormonas sexuais, pelo que a sua ação parece ser superior em mulheres.

4.3. Creatina, Crianças/Adolescentes e cognição

O papel da creatina no metabolismo cerebral, é já abordado em vários estudos, muitos deles citados neste trabalho. Mas a investigação relativamente a este composto, no âmbito cognitivo e em idade pediátrica, ainda é muito limitada. A creatina parece desempenhar um papel importante no aumento da performance mental, particularmente em indivíduos em desenvolvimento, que terão à partida, um metabolismo cerebral superior a indivíduos adultos. Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e à prova de princípio, objetivou investigar os efeitos da suplementação de creatina sobre a função cognitiva e conteúdo de creatina cerebral em jovens saudáveis. Os 67 jovens incluídos na amostra tinham idades entre os 10 e os 12 anos. O grupo que recebeu creatina monohidrato, ingeriu uma dose de 0.3g/kg/dia, durante 7 dias, dividido em 4 doses e foi, após este período, submetido a uma bateria de testes cognitivos (Merege-Filho et al., 2017). Os testes cognitivos utilizados foram *Stroop Test*, *Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)*, *Raven Progressive Matrices (RPM)*, and *Trail Making Test (TMT)*, representativos de grande fiabilidade (Strauss, Sherma, E.M.S et al. 2006 cit in Merege-Filho et al., 2017). Não foram encontradas diferenças significativas nos resultados dos testes cognitivos, nem nos níveis de concentração de creatina cerebral entre os dois grupos. Os autores apontam várias razões para este desfecho, uma vez que seria expectável um resultado diferente, em que houvesse benefício na avaliação cognitiva, perante a suplementação de creatina. Num estudo de Watanabe e colegas, como já foi referido acima, o autor verificou que a suplementação de creatina levou a um aumento da oxidação cerebral, podendo explicar a redução de fadiga mental, após uma sequência de cálculo matemático (Watanabe et al., 2002). Os autores sugerem que, uma vez que o metabolismo cerebral parece ser superior na infância (Erecinska, Cherian & Silver, 2004 cit in Merege-Filho, 2017), surge a especulação que a suplementação de creatina poderia aumentar a creatina cerebral. Isto permitira uma ressíntese de ATP mais rápida, e conseqüentemente, contribuir para a bioenergética cerebral e aumento

da performance cognitiva. Estudos sugerem que a depleção de creatina cerebral está associada a vários distúrbios neuronais, como encefalomiopatias e miopatias congénitas (In't, H.J. & Renema, 2004 *cit in* Merege-Filho, 2017). Síndromes de deficiência de creatina, com disfunção na síntese ou transporte de creatina, pode levar a deficiência intelectual, autismo, atraso na fala e atrofia cerebral (Item et al., 2001). Outro estudo de extrema importância referido neste trabalho é o de Kaldis e a sua equipa, que refere haver presença de creatina quinase em células piramidais (localizadas em várias áreas do cérebro e envolvidas em processos de memória e aprendizagem) (Kaldis, Hemmer, Zanolla, Holtzman, & Walliman, 1996). A suplementação de creatina demonstrou melhorar o desempenho cognitivo em jovens (Watanabe et al., 2002) e nos idosos (McMorris et al., 2007). O metabolismo cerebral parece ser otimizado durante a infância (Erecinska, Cherian & Silver, 2004 *cit in* Merege-Filho, 2017), pelo que a suplementação de creatina poderia aumentar a creatina cerebral e, conseqüentemente, contribuir para a bioenergética cerebral e melhoria do desempenho cognitivo. No entanto, neste estudo, a suplementação de creatina falhou no aumento da creatina cerebral e, conseqüentemente, no aumento da performance cognitiva. As razões pelas quais a suplementação de creatina não induziu a melhoria da performance cognitiva podem ser várias, como a duração do estudo e a dose de creatina administrada 0.3 g/kg/dia). Um estudo prévio, utilizou a dose de 0,4 a 0,8 g/kg/dia, e contrariamente aos resultados referidos anteriormente, os níveis de creatina cerebral aumentaram, perante a administração exógena da mesma. Também em outros trabalhos, os resultados foram positivos relativamente ao efeito da suplementação de creatina, e curiosamente, quer a dose utilizada quer a duração dos estudos foram semelhantes ao protocolo de Merege-Filho, 2017 (Benton & Donohoe, 2011; McMorris et al., 2007). Nestes estudos citados, os indivíduos estudados apresentavam condições de stress mental como privação de sono, exercício exaustivo, séries de cálculo, o que poderia afetar a homeostase de creatina e fosfocreatina cerebral. Alves e os colegas, em diferentes trabalhos demonstram benefício na

suplementação de creatina em situações de fibromialgia e função cognitiva em idosos, incluindo indivíduos que não estavam sob condições de stress (Alves et al., 2013).

5. Creatina e o tecido muscular

5.1. Distrofias Musculares

A creatina é amplamente utilizada para aumentar a força e resistência muscular em atletas, mas também é utilizada em situações de doenças degenerativas musculares, principalmente as distrofias de Duchenne e outras. Grande parte dos estudos realizados nesta área, incluem crianças. Felber e colegas, administraram creatina por via oral a um paciente de 9 anos, com distrofia de Duchenne durante 155 dias, e após o período de suplementação, o paciente apresentou melhoria na força muscular e diminuição nos marcadores de CK (creatina quinase) sérica e na desidrogenase láctica (LHD), sugerindo melhoria de sintomas e proteção celular contra danos. Foi ainda denotada uma diminuição significativa no parâmetro de força, quando feito uma interrupção no protocolo de suplementação de creatina (Felber, Skladal, Wyss, Kremser, Koller & Sperl, 2000). Walter e a restante equipa, num estudo duplo-cego controlado com placebo em 36 pacientes com distrofias musculares, dos quais 8 eram crianças com distrofia de Becker, observaram uma melhoria significativa na força muscular e nas atividades diárias no grupo de pacientes tratados com creatina (foram administradas 10g a adultos e 5g a crianças) (Walter et al., 2000). Similarmente, Tarnopolsky e os seus colegas realizaram um estudo duplo-cego, randomizado e cruzado, com 29 crianças, portadoras de distrofia muscular de Duchenne, às quais foram administradas 0.10g/kg/dia de creatina, durante 4 meses. Foi verificado um aumento de força na preensão da mão dominante, com tendência à perda de força geral na fase de placebo apenas, e ainda, a diminuição do bio-marcador ósseo, N-telopeptideo (Tanopolsky, Mahoney, Thompson, Naylor & Doherty, 2003). Escolar e os seus colegas, num ensaio clínico randomizado e duplo-cego, controlado com placebo, submeteram 50 crianças com Distrofia de Duchenne ao protocolo de suplementação de creatina ou

glutamina, durante 6 meses. Apesar de não serem verificadas melhorias na avaliação da força muscular nos pacientes, encontraram uma desaceleração não significativa do agravamento da doença no grupo de creatina, através de dois testes funcionais (tempo de subida de escadas e corrida de 10 metros), indicando a hipótese de a creatina ter um efeito modificador da doença (Escolar et al., 2005). Matsumara e a equipa, encontraram dados de melhoria da potência muscular, com a suplementação de creatina, em pacientes com distrofia miotónica, distrofias musculares e indivíduos voluntários saudáveis (Matsumara et al., 2004 *cit in* Balestrino & Adriano, 2019). Um estudo com grupo controle e simples-cego, com 33 crianças com Distrofia muscular de Duchenne, avaliou o efeito da suplementação de creatina oral no metabolismo energético celular, teste muscular manual e estado funcional. Observou-se que os meninos que receberam creatina tiveram a relação média PCr/Pi aumentada em relação ao grupo placebo, com destaque para as crianças com idade inferior a 7 anos de idade, onde este aumento foi mais significativo do que nos pacientes com idade superior. Esta informação levanta a hipótese de que a resposta à suplementação de creatina possa variar em função da idade, tal como foi já referido ao longo deste trabalho. Verificou-se ainda que o grupo que recebeu creatina teve maior pontuação no teste muscular manual mas não houve diferença no teste de estado funcional, apesar de o relato de melhorias dos pais ser superior no grupo que recebeu creatina. Este trabalho aponta para um efeito positivo da suplementação de creatina no aumento da relação PCr/Pi e da preservação da força muscular a curto prazo, mas não nos indica nenhum dado relativamente ao efeito da suplementação a longo prazo, na qualidade de vida do paciente (Banerjee, Sharma, Balasubramanian, Kalaivani, Kalra & Jagannathan, 2010). Curiosamente, estudos efetuados apenas com adultos foram realizados, como um estudo de 2002, randomizado, duplo-cego e cruzado, em pacientes Distrofia Miotónica, em que não foram observadas melhorias significativas, resultantes da suplementação de creatina (Walter et al., 2000). O mesmo resultado foi mais tarde confirmado por Tarnopolsky e os colegas (Tanopolsky

et al., 2004). Em 2013, uma revisão da Cochrane, que incluiu 6 ensaios clínicos com 192 participantes, verificou que houve um aumento significativo da força muscular (8.47%) no grupo de creatina, em relação ao grupo placebo. Em quatro desses ensaios clínicos, com 115 participantes, observou-se que o grupo da creatina pareceu ter uma maior sensação subjetiva de bem-estar durante o tratamento comparativamente ao placebo. Não foram descritos efeitos clínicos adversos (Kley, Tarnopolsky & Vorgerd, 2004). Sendo que este trabalho pretende abordar as vertentes terapêuticas da creatina em mulheres e crianças, é importante referir que os ensaios clínicos desta revisão, que incluíram participantes adultos, não fazem qualquer referência ou observação relativamente a resultados sexo-dependentes, pelo que assumimos que as mulheres beneficiam deste protocolo de suplementação, tal como homens. Dos estudos acima considerados, referentes a crianças, verifica-se que os resultados são de cariz favorável ao uso de creatina como terapia em distrofias musculares nesta faixa etária. Sendo que estes trabalhos são referentes a dados de curto prazo, é importante realizar estudos com perspectivas a longo prazo.

6. Mulher – Ciclo Reprodutor e Gestação

6.1. Ciclo Reprodutor

Entre o sexo feminino e masculino, existem diferenças muito para além da estrutura física, vários aspetos fisiológicos e metabólicos são distintos, como a regulação hormonal. A regulação de estrogénios e progesterona, influencia o metabolismo do músculo esquelético da mulher (Volek, Forsythe & Kraemer, 2006), sendo que a diminuição da progesterona é associada à fase lútea do ciclo sexual da mulher, que é também marcada pelo aumento dos níveis de estrogénio. Estas alterações hormonais foram associadas à diminuição de danos musculares, induzidos pelo exercício físico excêntrico, através da prevenção de libertação de CK, e consequentemente, afetando o armazenamento de creatina muscular (Williams et al., 2015 *cit in* Ellery et al., 2016).

Estudos conduzidos em ratos indicam que os estrogénios, dietilestilbestrol e testosterona influenciam a produção de AGAT (arginina-glicina-aminotransferase) (Hasegawa et al., 1992 *cit in* Ellery et al., 2016), sendo que este aumento de AGAT resulta num aumento da taxa de síntese de creatina *de novo*. Também nos tecidos com recetores de estrogénios ou androgénios, estradiol e testosterona há estimulação de produção da CK (Malnick, Shoer, Kaye & Litwack, 1983 *cit in* Ellery, et al., 2016). Ainda Somjen e os colegas, em 1991, demonstraram haver relação entre o aumento e a diminuição da CK e os níveis de estrogénio, o que sugere, que caso na mulher seja relevante considerar os níveis e a ação da creatina em função do ciclo sexual feminino. Infelizmente, ainda não foi investigado, na mulher, se o ciclo sexual exerce influência na eficiência da suplementação de creatina para efeitos de tratamento terapêutico ou, na mulher atleta, se influencia a performance atlética (Somjen, Weisman, Harrel, Berger & Kaye, 1989 *cit in* Ellery et al., 2016).

Há relatos, num estudo realizado com mulheres, de valores superiores de CK (46.6 IU/I) presentes no sangue colhido em mulheres que estavam menstruadas aquando da recolha, relativamente aos valores inferiores encontrados na recolha das mulheres não menstruadas (39.5 UI/I) (Bundey, Crawley, Edwards & Weasthead, 1979). No entanto, este estudo teve várias falhas metodológicas como a não consideração do tipo de dieta e estilo de vida das participantes. Ainda parece haver diferenças nos níveis de CK na mulher, em função da idade e ciclo sexual, como na pré e pós-menarca, gestação e menopausa, sendo que os valores mais altos se verificaram na fase de adolescência e na pré-menarca, diminuindo progressivamente durante a fase de maior maturação sexual. Os valores mais baixos foram registados numa fase precoce da gravidez (16 semanas) (Bundey et al., 1979), sendo que também se verificaram valores aumentados de CK no período pós-parto (Kontinen & Pyörälä, 1963).

6.2. Gestação

As alterações na disponibilidade e metabolismo da creatina na fase gestacional e a influência que poderão ter na saúde da mãe e desenvolvimento do feto, constituem uma pesquisa limitada e o objetivo deste trabalho passa por reunir a literatura existente neste campo.

Durante o período gestacional, sabe-se que existem adaptações metabólicas na mãe, como forma de promoção do adequado desenvolvimento do feto (Zeng, Liu & Li, 2017; Ladyman, Augustine & Grattan, 2010). Estão ainda inerentes à gestação alterações hormonais induzidas (leptina, insulina), com promoção do maior aporte energético e armazenamento de energia, como resposta adaptativa, que facilita o armazenamento de energia em preparação para a alta taxa metabólica, característica da gravidez, assim como da lactação (Ladyman et al., 2010). Sabe-se que os níveis de creatina materna, numa mulher saudável, aumentam ao longo da gestação (de 200 mmol/kg de ASP para 223 mmol/kg de ASP às 18 semanas e 36 semanas de gestação) (Do Amaral et al., 2012). Durante a gestação, foram encontradas alterações nos níveis de creatina materna, diminuição da excreção renal de creatina, aumento da expressão do mRNA do AGAT e aumento do mRNA do Crt1 (transportador de creatina) muscular antes do parto. Foram relacionados dados entre o final da gestação e o pós-parto, concluindo que os níveis séricos de CK na gravidez de termo sofre um aumento significativo ($6,04 \pm 5,77$ UI / ml) em relação a mulheres não grávidas ($2,1 \pm 0,9$ UI / ml) (Konttinen & Pyörälä, 1963). Uma das hipóteses para explicar a variação destes valores e que podem justificar o aumento de CK é o esforço físico inerente ao trabalho de parto e o fluxo de CK aumentado durante os períodos de contração. Os níveis de CK parecem ainda estar aumentados junto à placenta. Nestes estudos, os autores consideram claro que as variações dos níveis de CK devem ser avaliadas, tendo em conta o ciclo reprodutor feminino (Ellery et al., 2016).

A creatina na mulher grávida, é transportada do sangue da mãe para a placenta, por transporte ativo (Miller, Davis, Brent & Koszalka, 1977; Ireland et al., 2008). No trabalho de

Miller e os seus colaboradores, foi identificado na placenta, às 13 semanas de gestação, o mRNA do transportador de creatina SLC6A8, o que confirma o transporte de creatina através da placenta humana (Miller et al., 1977). Hormonas supra-reguladas durante a gestação (IGF-1, triiodotironina) parecem aumentar a expressão deste gene, potenciando assim a captação de creatina, devido aos seus efeitos no potencial transmembranar de Na⁺, tal como foi mostrado no esqueleto de células mioblásticas. Além do transporte placentário de creatina, a alta atividade metabólica da placenta também levanta questões sobre a necessidade de suplementar creatina/fosfoscreatina ao longo da gestação (Odoom, Kemp & Radda, 1996 *cit in* Ellery, Walker & Dickinson, 2016). Os genes para as enzimas CKC (creatina quinase cerebral) e CKM (creatina quinase muscular), duas isoformas da enzima CK, foram encontrados na placenta humana ao longo da gestação, levando a concluir que a CK tem um papel fundamental no metabolismo energético da placenta (Thomure, Gast, Srivastava & Payne, 1996; Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000). Estes dados sugerem que os níveis de creatina maternos têm influência na creatina fornecida ao feto, sendo que o consumo alimentar da mãe (nomeadamente consumo de carne ou peixe) é uma variável importante a avaliar. Existem ainda dados que indicam que a própria placenta poderá ter a capacidade de produzir creatina autonomamente, tendo sido detetadas na placenta, as enzimas AGAT e GAMT e o mRNA e proteínas do transportador de creatina SLC6A8 (Ellery et al., 2015a). Os níveis de creatina séricos estão reduzidos em 20% em mulheres com complicações clínicas na gestação, como parto prematuro, asfixia perinatal, entre outros (Ellery et al, 2016). Ainda não é perfeitamente conhecido, o momento em que o eixo reno-hepático do feto em desenvolvimento atinge maturidade suficiente para sintetizar creatina a partir dos aminoácidos arginina, glicina e metionina, sendo que até esta capacidade estar assegurada, este está totalmente dependente da transferência de creatina materna. Ellery, num trabalho de modelo animal, concluiu que durante a gravidez se verificavam adaptações na mãe, como a diminuição dos níveis de creatina, diminuição da

excreção renal de creatina (sob a forma de creatinina), no segundo e terceiro trimestre de gestação, aumento do mRNA de AGAT renal, aumento da expressão do mRNA do CrT1 no coração e no músculo gastrocnêmio, ocorridos antes do parto, sugerindo assim que existe um ajuste fisiológico na mãe, de forma a garantir o desenvolvimento adequado do feto (Ellery et al., 2015b). Este estudo está em concordância com outro trabalho de 2009, que descreveu haver expressão de AGAT, GAMT e CrT1 em vários tecidos e principalmente no sistema nervoso central, durante a gestação (Braissant, Bachmann & Henry, 2007). Ainda em 1913, Mellanby demonstrou que o peso dos recém-nascidos avaliados, era proporcional à creatina excretada pela mãe, o que poderia ser um indicador de que níveis mais elevados de creatina na mãe parecem ter impacto no desenvolvimento do bebê (Mellanby, 1913). São necessárias mais evidências relativamente à relação da creatina materna e o desenvolvimento fetal, mas estes dados indicam que poderá ser importante aprofundar este tema, uma vez que o déficit de creatina poderá estar associado a várias consequências patológicas, inclusivamente repercussões neurológicas. Foram reportados valores de CK elevados em bebês recém-nascidos, nos primeiros 4 dias de vida, em semelhança aos valores elevados durante a gestação, como os dados anteriores referem. Estes valores de CK eram cerca de 10 vezes mais elevados do que os valores normais de base para um adulto saudável (Gilboa & Swanson, 1976 *cit in* Ellery et al., 2016) e poderão ser justificados com o stress que o bebê sofre durante o parto e mudança de meio (Rudolph & Gross, 1966 *cit in* Ellery et al., 2016). Curiosamente, também se verificaram valores de CK mais elevados em bebês nascidos por via de cesariana, em relação aos bebês que nasceram por parto normal (Gilboa & Swanson, 1976 *cit in* Ellery et al., 2016). Estes valores de CK no recém-nascido, diminuem 4 dias após o nascimento e atingem os valores normais às 6-10 semanas de idade (Ellery et al., 2016). Não há ainda suporte científico para justificar estas variações nos níveis de CK no recém-nascido.

O cérebro fetal é vulnerável a lesões, que podem surgir por variadas razões como infeções uterinas e fluxo de oxigénio reduzido para o sangue do bebé. Lesões estas que se ocorrerem, podem ser fatais ou deixar sequelas graves para o bebé e futura criança/adulto com alterações da visão, fala, audição, deficiências cognitivas e paralisia cerebral. A creatina está envolvida na energia celular, e como tal, coloca-se a hipótese de que poderá ter um efeito protetor no feto, se administrada à mãe, durante o período gestacional. La Rosa e os seus colegas, testaram esta hipótese, num estudo preliminar com ratos, e apresentaram uma associação positiva entre a administração materna de creatina à proteção de lesão cerebral induzidos por asfixia ao nascimento (LaRosa, Ellery, Snow, Walker & Dickinson, 2016). Foi ainda demonstrado, que os machos parecem ter menor capacidade de sobrevivência aos episódios de asfixia intraparto, relativamente às fêmeas (La Rosa et al., 2016). Esta vulnerabilidade poderá estar relacionada com o crescimento mais acelerado dos ratos machos no útero, comparativamente às fêmeas (Eriksson et al., 2010 *cit in* Ellery et al., 2016).

Wilken e a sua equipa, verificaram em ratos neonatos, um aumento de ATP disponível e redução de lesão celular neuronal quando expostos a creatina, sendo que, mais tarde, novos autores, trouxeram um trabalho, a confirmar o mesmo resultado (Wilken, Ramirez, Probst, Richter & Hanefeld, 1998; Berger, Middelanis, Vaihinger, Mies, Wilke & Jensen, 2004).

Numa revisão publicada na Cochrane, foi concluído que a capacidade de armazenamento de creatina nas células neuronais do feto, poderá indicar que a creatina exógena poderá ser usada como protetora de lesão cerebral antes do nascimento, e ainda que, o tratamento com creatina deve ser avaliado como uma terapia profilática, com o potencial de diminuir a mortalidade fetal em gravidez humana de alto risco (protegendo de danos alguns órgãos, entre os quais o cérebro) (Dickinson, Bain, Wilkinson, Middleton, Crowther, & Walker, 2014). Esta utilização de creatina exógena como forma de proteção neuronal, no feto, poderá ser explicada pelos seguintes mecanismos: no ser humano, a creatina consegue atravessar a placenta por

transporte ativo (Miller et al., 1988); a creatina tem ação na manutenção dos níveis de energia nos tecidos, que impede a ativação de vias de peroxidação apoptótica e lipídica, conferindo assim capacidade de neuroprotecção fetal em cada de asfixia intraparto (Ireland, 2011).

Não existe ainda investigação clínica, que avalie a resposta fisiológica da suplementação de creatina na mulher grávida e os dados existentes correspondem a estudos clínicos de modelo animal. Sabe-se que, em animais, existe um aumento da concentração de creatina materna depois do protocolo de suplementação efetuado (Ireland et al., 2008). A suplementação de creatina na gravidez pode melhorar a sobrevivência após episódio de asfixia grave ao nascimento, prevenindo danos em vários órgãos (LaRosa et al, 2016).

7. Discussão

O objetivo central deste trabalho é reunir a informação atual existente, relativamente à creatina enquanto ferramenta terapêutica na mulher, criança e adolescente. A literatura existente sobre a creatina no ser humano, tem na sua maioria, indivíduos do sexo masculino como amostra, sendo que nesta revisão o objetivo é reunir a informação disponível sobre a mulher em particular, discutindo potenciais diferenças entre géneros no metabolismo da creatina e na resposta à suplementação. Na mulher, a síntese de creatina endógena é inferior à dos homens, no entanto, os valores séricos parecem ser semelhantes entre os sexos (Delanghe et al., 1989), assim como a resposta à creatina exógena e consequente melhoria da performance desportiva (revisto por Tarnopolsky & LacLennan, 2000), sendo que nos parâmetros de aumento da massa isenta de gordura e de peso, o homem parece beneficiar mais em relação à mulher (Mihic et al., 2000). Tendo em conta os trabalhos realizados com mulheres atletas, há razão para concluir que a creatina é um recurso ergogénico válido no sentido de melhoria de performance em indivíduos do sexo feminino (Kreider et al., 2017) e tal como no homem, deve ser considerado o seu uso, perante avaliação e acompanhamento profissional.

As crianças e adolescentes atletas, são uma comunidade que carece de estudos relativamente aos recursos ergogénicos possíveis de serem utilizados ao longo da prática desportiva, uma vez estes grupos procuram estes meios como forma de potenciar o seu rendimento desportivo (Jagim et al., 2018). Esta é ainda uma lacuna na literatura, uma vez que existem poucos trabalhos dedicados à pesquisa da segurança e eficácia da creatina, enquanto suplemento, nesta faixa etária. A recomendação do Colégio Americano de Medicina Desportiva é a não utilização da creatina exógena antes dos 18 anos de idade, no entanto, esta recomendação parece ser apenas preventiva, no sentido em que não há até à atualidade, evidência de qualquer efeito adverso perante o seu uso (Kreider et al., 2017). A investigação realizada, numa perspetiva de performance desportiva nesta faixa etária, envolveu adolescentes com idade próximas aos 15

anos e é consensual na melhoria da performance nestes atletas (Gridstaff et al., 1997; Dawson et al., 2002; Ostojic, 2004; Jagim et al., 2018). É importante salientar que em todos estes trabalhos estão ausentes relatos de qualquer reação adversa por parte dos jovens participantes, o que será um indicador de que esta área de investigação merece atenção, uma vez que a creatina parece representar uma ferramenta eficiente para a melhoria de performance em indivíduos desta faixa etária.

Para além do potencial ergogénico, as aplicações clínicas da creatina são relatadas em vários trabalhos, em diversas áreas de atuação. Em situações de défices de creatina, a suplementação é eficaz na reposição de creatina cerebral e conseqüentemente contribui para a melhoria de sintomas e regressão da doença (Balestrino & Adriano, 2019). No presente trabalho, destaca-se a importância de investigar estas doenças em idade pediátrica, estabelecendo protocolos seguros de terapêutica (parecem variar entre 0.350 a 2g/kg/dia), uma vez que é neste período que a suplementação de creatina parece ser mais eficaz (Schulzer & Battini, 2017).

Em situações de distrofias musculares, a maioria da literatura diz respeito a trabalhos realizados com crianças e esta é uma área bastante sólida pelos resultados que apresenta. A administração de creatina exógena, como terapêutica em Distrofias de Duchenne demonstrou melhorar a força muscular e marcadores, assim sendo que é importante ressaltar que na ausência do tratamento houve retrocesso na capacidade de força (Felber et al., 2000) e ainda surge a hipótese de que a creatina possa ter um papel modificador da doença. Futuramente, a investigação deverá colmatar a falta de estudos que pesquisem estes efeitos a longo prazo, sendo que a maioria dos trabalhos enquadra-se numa perspetiva de curto prazo.

No presente trabalho, a creatina cerebral é um grande foco de discussão, dada a sua importância no metabolismo energético cerebral e dado o impacto que poderá representar uma situação de défice deste composto. A creatina apresenta-se como facilitadora de regeneração de ATP, em situações de elevada atividade cerebral (Dolan et al., 2018), sendo que, a creatina

cerebral parece ser menos dependente da suplementação exógena de creatina para manter os seus níveis adequados (Braissant et al., 2007). Tal como a sua ação no músculo tem um efeito ergogénico, no cérebro, parece ter o mesmo potencial, melhorando a capacidade cognitiva (Rae et al., 2003), tem ação protetora em situações de traumatismo craniano e parece ser útil em situações de privação de sono, no entanto, estes benefícios aplicam-se a situações de elevada atividade cerebral como exposição ao stress agudo, como fadiga mental ou exercício exaustivo ou em casos de traumatismo craniano (Dolan et al, 2018). As mulheres poderão beneficiar de forma superior deste protocolo de suplementação, numa perspetiva de melhoria de alguns componentes cognitivos, em relação aos homens (Monsanto et al, 2019).

Indivíduos em desenvolvimento terão, à partida, um metabolismo cerebral superior a indivíduos adultos (Merege-Filho, 2017), por isso a creatina como forma de potenciar a atividade cerebral, poderá ser mais eficiente quanto mais jovem for o indivíduo. Dos poucos trabalhos que investigam esta relação da creatina com a performance cognitiva em crianças, a maioria indica que a creatina poderá ter um efeito importante no aumento de oxidação cerebral e redução de fadiga mental após atividade cognitiva ou situação de stress como a privação de sono (Watanabe et al. 2002; Benton & Donohoe, 2001; McMorris et al., 2007; Merege-Filho, 2017). Partindo do pressuposto que a maioria das crianças e adolescentes, assumem um papel de estudantes durante esta faixas etárias e tem, portanto, uma exigência cognitiva elevada, principalmente em situações de avaliações escolares, sugere-se a investigação da utilização da creatina como um coadjuvante na melhoria da performance cognitiva nestes indivíduos.

Relativamente ao sexo feminino, claramente neste trabalho, destaca-se o tratamento com creatina em casos de Perturbação de Depressão Major. Esta perturbação parece estar relacionada com o metabolismo energético cerebral (Hellem et al., 2015), havendo diminuição de ATP cerebral. A creatina atua como um tampão para a depleção de ATP e este efeito parece ser superior em indivíduos do sexo feminino, sendo que em alguns trabalhos verifica-se

inclusivamente ausência de qualquer benefício com a terapêutica com creatina no homem (Allen et al. 2010). A origem desta distinção na resposta à terapêutica ainda não é totalmente clara, mas sugerem-se como hipóteses a existência de dimorfismos sexuais (Lyoo et al. 2012) e na expressão dos níveis de creatina quinase e uma relação positiva entre os níveis de estrogénio na função mitocondrial, obviamente favorecida na mulher (revisto por Ellery et al., 2016).

As alterações hormonais, características do ciclo sexual da mulher parecem ter uma relação importante com os níveis de creatina muscular, sendo que fase lútea, pelos níveis mais elevados de estrogénio parece favorecer a síntese de ATP. Sabe-se ainda que em função da idade e da maturação sexual da mulher existem variações nos níveis de CK ao longo da vida, mas não foram encontrados dados que relacionem a resposta à suplementação de creatina com a fase do ciclo sexual da mulher, pelo que seria importante ser esta uma área de investigação a ser aprofundada futuramente.

A relação da creatina com o período gestacional é uma das mais interessantes propostas neste trabalho, uma vez que a gravidez representa um período em que a prevenção tem de facto impacto no futuro bebé que será gerado. A habilidade da creatina em aumentar o seu armazenamento nas células neuronais fetais, pode significar que esta é a fase mais eficiente para a utilização deste composto numa perspetiva de neuroprotecção, do que numa fase posterior (Dickinson et al. 2014). O momento em que o feto adquire capacidade de sintetizar autonomamente níveis adequados de creatina e até que ponto está ou não dependente da creatina materna, é ainda uma questão que carece de mais investigação. No entanto, sabe-se que existe relação entre a creatina materna e a creatina fornecida ao feto, uma vez que está é transferida para a placenta por transporte ativo. Estes dados sugerem que, tal como expectável, a dieta da mãe tem impacto nos níveis de creatina maternos, sendo, portanto, este um aspeto importante e adequar na gestação. Em casos de vegetarianismo ou veganismo, os níveis de creatina séricos

são inferiores aos níveis encontrados numa dieta omnívora, sendo que nesta situação a suplementação de creatina poderá fazer sentido, como forma de repor os níveis de creatina maternos. A vulnerabilidade do cérebro fetal a lesões, induzidas por diversas causas, tais como infecções uterinas ou diminuição de oxigenação no sangue do bebé pode levar a consequências neurológicas graves e a proposta neste sentido, é perceber se a creatina pode ter um efeito protetor neste sentido, quando administrada ainda à mãe na fase gestacional. Foram encontrados dados que relacionam a neuroproteção fetal induzida por asfixia ao nascimento (La Rosa et al., 2016), sendo que curiosamente os machos parecem ter melhor taxa de sobrevivência nestes casos.

A creatina está envolvida na energia celular, e como tal, coloca-se a hipótese de que pode ter um efeito protetor do feto, quando administrada à mãe, no período gestacional. Compilando a evidencia atual, pode ser sugerido que a creatina pode ser um meio simples e efetivo de atuar como neuroprotetor fetal, quando administrado à mãe, ainda na fase gestacional. São necessários estudos clínicos em humanos, que apoiem esta hipótese tal como os estudos animais, e devem ser estabelecidos protocolos rigorosos de suplementação, definindo quantidades a serem administradas, assim como o momento exato do período gestacional para utilizar esta terapêutica.

8. Conclusão

Em conclusão, a creatina é um composto, que quando administrado de forma exógena, em quantidades terapêuticas, pode representar uma ação ergogénica, assim como um papel importante na melhoria de sintomas de algumas patologias.

A maior diferenciação deste trabalho, prende-se com a pesquisa de eventuais diferenças da ação da creatina entre indivíduos de diferentes sexos e ainda de diferentes idades, comparando homens e mulheres, bem como, alargando a perspetiva à criança e ao adolescente. Concluiu-se que homens e mulheres, têm um benefício muito semelhante relativamente à melhoria do desempenho desportivo, embora os homens apresentem ganhos de massa isenta de gordura e de peso, superiores ao que se verifica na mulher.

Relativamente à suplementação de creatina na adolescência, os estudos apresentados, relatam melhoria do desempenho desportivo nestes indivíduos, não havendo nenhum estudo encontrado até à data da escrita do presente trabalho, com uma amostra composta por crianças. Na infância, por sua vez, os estudos existentes sobre a administração exógena de creatina, favorecem o seu uso em situações de défice de creatina cerebral, distrofias musculares, redução da fadiga mental após atividades cognitivas intensas e ainda, na privação de sono.

Na mulher, destaca-se neste trabalho a relação da terapêutica com o uso de creatina, em situações de Perturbação Depressiva Major. Estudos em animais, demonstraram relação entre a administração de creatina exógena na mãe, durante a gestação, e a neuroprotecção fetal. Para futura investigação, serão importantes mais estudos realizados com humanos, que avaliem o real potencial de neuroprotecção fetal do bebé.

Bibliografia

Aguiar, A. F., Januário, R. S. B., Junior, R. P., Gerage, A. M., Pina, F. L. C., do Nascimento, M. A., Padovani, C. R., & Cyrino, E. S. (2012). Long-term creatine supplementation improves muscular performance during resistance training in older women. *European Journal of Applied Physiology*, 113(4), 987–996. <https://doi.org/10.1007/s00421-012-2514-6>

Allen, P. J., D'Anci, K. E., Kanarek, R.B., Renshaw, P.F. (2010). Chronic creatine supplementation alters depression-like behavior in rodents in a sex-dependent manner. *Neuropsychopharmacology Nature*, 35(2), 534-546. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.03.005>

Allen, P.J., D'Anci, K.E., Kanarek, R.B. & Renshaw, P.F. (2012). Sex-specific antidepressant effects of dietary creatine with and without sub-acute fluoxetine in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 101(4), 588-601. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.03.005>

Alves, C. R. R., Merege-Filho, C. A. A., Benatti, F. B., Brucki, S., Pereira, R. M. R., de Sá Pinto, A. L., Lima, F.R., Roschel, H. & Gualano, B. (2013). Creatine Supplementation Associated or Not with Strength Training upon Emotional and Cognitive Measures in Older Women: A Randomized Double-Blind Study. *Plos One*, 8(10), e76301. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076301>

Amital, D., Vishne, T., Rubinow, A. & Levine, J. (2006). Observed effects of creatine monohydrate in a patient with depression and fibromyalgia. *American Journal of Psychiatry*, 163(10), 1840-1841. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.10.1840b>

Andres, R. H., Ducray, A. D., Schlattner, U., Wallimann, T., & Widmer, H. R. (2008). Functions and effects of creatine in the central nervous system. *Brain Research Bulletin*, 76(4), 329–343. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.02.035>

Avgerinos, K. I., Spyrou, N., Bougioukas, K. I., & Kapogiannis, D. (2018). Effects of creatine supplementation on cognitive function of healthy individuals: A systematic review of randomized controlled trials. *Experimental Gerontology*, 108, 166–173. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.04.013>

Azizi, M. (2001). The effect of a short-term creatine supplementation on some of the anaerobic performance and sprint swimming records of female competitive swimmers. *Procedia – Social and Behavioural Sciences*, 15, 1626-1629. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2011.03.342>

Balestrino, M., & Adriano, E. (2019). Beyond sports: Efficacy and safety of creatine supplementation in pathological or parapsychological conditions of brain and muscle. *Medicinal Research Reviews*, 39(6), 2427-2459. <https://doi.org/10.1002/med.21590>

Balsom, P. D., Söderlund, K., & Ekblom, B. (1994). Creatine in Humans with Special Reference to Creatine Supplementation. *Sports Medicine*, 18(4), 268–280. <https://doi.org/10.2165/00007256-199418040-00005>

Banerjee, B., Sharma, U., Balasubramanian, K., Kalaivani, M., Kalra, V., & Jagannathan, N. R. (2010). Effect of creatine monohydrate in improving cellular energetics and muscle strength in ambulatory Duchenne muscular dystrophy patients: a randomized, placebo-controlled 31P

MRS study. *Magnetic Resonance Imaging*, 28(5), 698–707. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2010.03.008>

Beard, E., & Braissant O. (2010). Synthesis and transport of creatine in the CNS: importance for cerebral functions. *Journal of Neurochemistry*, 115(2), 297–313. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06935.x>

Bemben, M. G., & Lamont, H. S. (2005). Creatine Supplementation and Exercise Performance: recent findings. *Sports Medicine*, 35(2), 107–125. <https://doi.org/10.2165/00007256-200535020-00002>

Bender, A. & Klopstock, T. (2016). Creatine for neuroprotection in neurodegenerative disease: end of story? *Amino Acids*, 48(8), 1929–40. <https://doi.org/10.1007/s00726-015-2165-0>

Benton, D. & Donohoe, R. (2011). The influence of creatine supplementation on the cognitive functioning of vegetarians and omnivores. *British Journal of Nutrition*, 105(7), 1100-1105. <https://doi.org/10.1017/S0007114510004733>

Berger, R., Middelanis, J., Vaihinger, H-M., Mies, G., Wilken, B. & Jensen, A. (2004). Creatine protects the immature brain from hypoxicischemic injury. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 11(1), 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.jsgi.2003.07.002>

Blancquaert, L., Baguet, A., Bex, T., Volkaert, A., Everaert, I., Delanghe, J., Petrovic, M., Vervaet, C., De Henauw, S., Constantin-Teodosiu, D., Greenhaff, P & Derave, W. (2018). Changing to a vegetarian diet reduces the body creatine pool in omnivorous women but

appears not to affect carnitine and carnosine homeostasis: a randomised trial. *British Journal of Nutrition*, 119(07), 759–770. <https://doi.org/10.1017/S000711451800017X>

Braissant, O., Bachmann, C., & Henry, H. (2007). Expression and function of AGAT, GAMT and CT1 in the mammalian brain. *Subcellular Biochemistry*, 46, 67–81. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6486-9_4

Brosnan, J. T., & Brosnan, M. E. (2007). Creatine: Endogenous Metabolite, Dietary, and Therapeutic Supplement. *Annual Review of Nutrition*, 27(1), 241–261. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093621>

Brosnan, M. E., & Brosnan, J. T. (2016). The role of dietary creatine. *Amino Acids*, 48(8), 1785–1791. <https://doi.org/10.1007/s00726-016-2188-1>

Buford, T., Kreider, R. B., Stout, J. R., Greenwood, M., Campbell, B., Spano, M., Ziegenfuss, T., Lopez, H., Landis, J. & Antonio, J. (2007). International Society of Sports Nutrition position stand: creatine supplementation and exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 4(1), 6. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-4-6>

Bunday, S., Crawley, J.M., Edwards, J. & Westhead, R. (1979). Serum creatine kinase levels in pubertal, mature, pregnant, and postmenopausal women. *Journal of Medical Genetics*, 16(2), 117–121. <https://doi.org/10.1136/jmg.16.2.117>

Burke, D.G., Chilibeck, P.D., Parise, G., Candow, D.G., Mahoney, D. & Tarnopolsky, M. (2003). Effect of creatine and weight training on muscle creatine and performance in

vegetarians. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 35(11), 1946-1955.
<https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000093614.17517.79>

Calfee, R. & Fadale, P. (2006). Popular Ergogenic Drugs and Supplements in Young Athletes. *Pediatrics*, 117(3), 577–e589. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1429>

Cook, C. J., Crewther, B. T., Kilduff, L. P., Drawer, S., & Gaviglio, C. M. (2011). Skill execution and sleep deprivation: effects of acute caffeine or creatine supplementation - a randomized placebo-controlled trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 8(1), 2. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-8-2>

Dawson, B., Vladich, T. & Blanksby, BA. (2002). Effects of 4 weeks of creatine supplementation in junior swimmers on freestyle sprint and swim bench performance. *Journal of Strength & Condition Research*, 16(4), 485–90. [https://doi.org/10.1519/1533-4287\(2002\)016<0485:EWOCS>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1519/1533-4287(2002)016<0485:EWOCS>2.0.CO;2)

Dechent, P., Pouwels, P. J. W., Wilken, B., Hanefeld, F. & Frahm, J. (1999) Increase of total creatine in human brain after oral supplementation of creatine-monohydrate. *American Journal of Physiology*, 277, R698–R704. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1999.277.3.R698>

Delanghe, J., de Slypere, J. P., De Buyzere, M., Robbrecht, J., Wieme, R., Vermeulen, A. (1989). Normal reference values for creatine, creatinine, and carnitine are lower in vegetarians. *Clinical Chemistry*, 35, 1802–1803. <https://doi.org/10.1093/clinchem/35.8.1802>

Dickinson, H., Bain, E., Wilkinson, D., Middleton, P., Crowther, C. A., & Walker, D. W. (2014). Creatine for women in pregnancy for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *19*(12), CD010846. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010846.pub2>.

Do Amaral, V. C., Simões, M. D. J., Marcondes, R. R., Matozinho Cubas, J. J., Chada Baracat, E., & Soares, J. M. (2012). Histomorphometric analysis of the effects of creatine on rat myometrium. *Gynecological Endocrinology*, *28*(8), 587–589. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.650748>

Dolan, E., Gualano, B., & Rawson, E. S. (2018). Beyond muscle: the effects of creatine supplementation on brain creatine, cognitive processing, and traumatic brain injury. *European Journal of Sport Science*, *19*(1), 1-14. <https://doi.org/10.1080/17461391.2018.1500644>

Ellery, S. J., LaRosa, D., Kett, M., M., Della Gatta, P. A., Snow, R. J., Walker, D. W., & Dickinson, H. (2015). Maternal creatine homeostasis is altered during gestation in the spiny mouse: is this a metabolic adaptation to pregnancy? *BMC Pregnancy and Childbirth*, *15*, 92. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0524-1>

Ellery, S. J., LaRosa, D. A., Kett, M. M., Della Gatta, P. A., Snow, R. J., Walker, D. W., & Dickinson, H. (2016). Dietary creatine supplementation during pregnancy: a study on the effects of creatine supplementation on creatine homeostasis and renal excretory function in spiny mice. *Amino Acids*, *48*(8), 1819–1830. <https://doi.org/10.1007/s00726-015-2150-7>

Ellery, S. J., Walker, D. W., & Dickinson, H. (2016). Creatine for women: a review of the relationship between creatine and the reproductive cycle and female-specific benefits of creatine therapy. *Amino Acids*, 48(8), 1807–1817. [https://doi.org/ 10.1007/s00726-016-2199-y](https://doi.org/10.1007/s00726-016-2199-y)

Escolar, D., Buyse, G., Henricson, E., Leshner, R., Florence, J., Mayhew, J., Tesi-Rocha, C., Gorni, K., Pasquali, L., Patel, K., McCarter, R., Huang, J., Mayhew, T., Bertorini, T., Carlo, J., Connolly, A., Clemens, A., Goemans, N., Iannaccone, S., Igarashi, M., Nevo, Y., Pestronk, A., Subramony, S.M., Vedanarayanan, V. V., Wessel, H & CINRG group. CINRG Randomized controlled trial of Creatine and Glutamine in Duchenne Muscular Dystrophy. *Annals of Neurology*, 58(1), 151–155. [https://doi.org/ 10.1002/ana.20523](https://doi.org/10.1002/ana.20523)

Felber S, Skladal, D, Wyss, M., Kremser, C., Koller, A., Sperl, W. (2000). Oral creatine supplementation in Duchenne muscular dystrophy: a clinical and 31P magnetic resonance spectroscopy study. *Neurological Research*, 22(2), 145-150. [https://doi.org/ 10.1080/01616412.2000.11741051](https://doi.org/10.1080/01616412.2000.11741051)

Ferreira, L. Papel do sistema da fosfocreatina na homeostase energética das musculaturas esquelética e cardíaca. (2014). *Einstein*. 12(1), 126-31. [https://doi.org/ 10.1590/S1679-45082014RB2741](https://doi.org/10.1590/S1679-45082014RB2741)

Forsberg, A. M., Nilsson, E., Werneman, J., Bergstrom, J. & Hultman, E. (1991). Muscle composition in relation to age and sex. *Clinical Science*, 81, 249–256. [https://doi.org/ 10.1042/cs0810249](https://doi.org/10.1042/cs0810249)

Ganesan, V., Johnson, A., Connelly, A., Eckhardt, S., & Surtees, R. A. H. (1997). Guanidinoacetate methyltransferase deficiency: New Clinical Features. *Pediatric Neurology*, 17(2), 155–157. [https://doi.org/10.1016/S0887-8994\(97\)00083-0](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(97)00083-0)

Gledhill, R. F., Van der Merwe, C. A., Greyling, M. & Van Nierker, M. M. (1988). Race-gender differences in serum creatine kinase activity: a study among South African. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 51(2), 301-304. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.2.301>

Gotshalk, L. A., Klaemer, W. J., Mendonca, M. A., Vingren, J. L., Kenny, A. M., Spiering, B. A., Hatfield, D. L., Fragala, M.S. & Volek, J. S. (2007). Creatine supplementation improves muscular performance in older women. *European Journal of Applied Physiology*, 102(2), 223–231. <https://doi.org/10.1007/s00421-007-0580-y>

Green, A. L., Hultman, E., Macdonald, I. A., Sewell, D. A., & Greenhaff, P. L. (1996). Carbohydrate ingestion augments skeletal muscle creatine accumulation during creatine supplementation in humans. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 271(5), E821–E826. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1996.271.5.E821>

Grindstaff, P. D., Kreider, R., Bishop, R., Wilson, M., Wood, L., Alexander, C., & Almada, A. (1997). Effects of Creatine Supplementation on Repetitive Sprint Performance and Body Composition in Competitive Swimmers. *International Journal of Sport Nutrition*, 7(4), 330–346. <https://doi.org/10.1123/ijsn.7.4.330>

Gualano, B., Macedo, A. R., Alves, C. R. R., Roschel, H., Benatti, F. B., Takayama, L., De Sá Pinto, A., Lima, F. & Pereira, R. M. (2014). Creatine supplementation and resistance training in vulnerable older women: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Experimental Gerontology*, 53, 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.02.003>

Gualano, B., Ugrinowitsch, C., Seguro, A. C., & Lancha Junior, A. H. (2008). A suplementação de creatina prejudica a função renal? *Revista Brasileira de Medicina Do Desporto*, 14(1), 68–73. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922008000100013>

Harris, R. C., Söderlund, K., & Hultman, E. (1992). Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clinical Science*, 83(3), 367–374. <https://doi.org/10.1042/cs0830367>

Hellem, T. L., Sung, Y. H., Shi, X.F., Pett, M. A., Latendresse, G., Morgan, J., Huber, R.S., Kuykendall, D., Lundberg, K. J. & Renshaw, P. F. (2015). Creatine as a Novel Treatment for Depression in Females Using Methamphetamine: A Pilot Study. *Journal of Dual Diagnosis*, 11(3-4), 189–202. <https://doi.org/10.1080/15504263.2015.1100471>

Hopwood, M. J., Graham, K. & Rooney, K. (2006). Creatine supplementation and swimming performance: A Brief Review. *Journal of Sports Science and Medicine*, 5(1), 10-24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24198677>

Hultman, E., Söderlund, K., Timmons, J.A., Cederblad, G. & Greenhaff PL. (1996). Muscle creatine loading in men. *Journal of Applied Physiology*, 81(1), 232-237. <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.81.1.232>

Lopes C, Torres D, Oliveira A, Severo M, Alarcão V, Guiomar S, Mota J, Teixeira P, Rodrigues S, Lobato L, Magalhães V, Correia D, Carvalho C, Pizarro A, Marques A, Vilela S, Oliveira L, Nicola P, Soares S, Ramos E. (2017). Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física, IAN-AF 2015-2016: Relatório de resultados. Universidade do Porto. ISBN: 978-989-746-181-1. https://ian-af.up.pt/sites/default/files/IAN-AF%20Relat%C3%B3rio%20Resultados_0.pdf

Ireland, Z., Dickinson, H., Snow, R., & Walker, D. W. (2008). Maternal creatine: does it reach the fetus and improve survival after an acute hypoxic episode in the spiny mouse (*Acomys cahirinus*)? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 198(4), 431.e1–431.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.10.790>

Item, C. B., Stöckler-Ipsiroglu, S., Stromberger, C., Mühl, A., Alessandri, M. G., Bianchi, M. C., Tosetti, M., Fornai, F. & Cioni, G. (2001). Arginine:Glycine Amidinotransferase Deficiency: The Third Inborn Error of Creatine Metabolism in Humans. *The American Journal of Human Genetics*, 69(5), 1127–1133. <https://doi.org/10.1086/323765>

Jäger, R., Kerksick, C. M., Campbell, B. I., Cribb, P. J., Wells, S. D., Skwiat, T. M., Purpura, M., Ziegenfuss, T., Ferrando, A., Arent, S., Smith-Rayen, A., Stout, J., Arciero, P., Ormsbee, M., Taylor, L., Wilborn, C., Kalma, D., Kreider, R., Willoughby, D., Hoffman, J., Krzykowski, J. & Antonio, J. (2017). International Society of Sports Nutrition Position Stand: protein and exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 14(20). <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0177-8>

Jagim, A. R., Stecker, R. A., Harty, P. S., Erickson, J. L., & Kerksick, C. M. (2018). Safety of Creatine Supplementation in Active Adolescents and Youth: A Brief Review. *Frontiers in Nutrition*, 28(8), 115. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00115>

Juhász, I., Györe, I., Csende, Z., Rácz, L., & Tihanyi, J. (2009). Creatine supplementation improves the anaerobic performance of elite junior fin swimmers. *Acta Physiologica Hungarica*, 96(3), 325–336. <https://doi.org/10.1556/APhysiol.96.2009.3.6>

Kalhan, S. C., Gruca, L., Marczewski, S., Bennett, C., & Kummitha, C. (2015). Whole body creatine and protein kinetics in healthy men and women: effects of creatine and amino acid supplementation. *Amino Acids*, 48(3), 677–687. <https://doi.org/10.1007/s00726-015-2111-1>

Kambis, K. W., & Pizzedaz, S. K. (2003). Short-term Creatine Supplementation Improves Maximum Quadriceps Contraction in Women. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 13(1), 87–96. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.13.1.87>

Kayton, S., Cullen, R.W., Memken, J.A., Rutter, R. (2002). Supplement and ergogenic aid use by competitive male and female high school athletes. *Medicine & Science in Sport and Exercise*, 34(5), S193. <https://doi.org/10.1097/00005768-200205001-01087>

Kious, B. M., Sabic, H., Sung, Y.-H., Kondo, D. G., & Renshaw, P. (2017). An Open-Label Pilot Study of Combined Augmentation with Creatine Monohydrate and 5-Hydroxytryptophan for Selective Serotonin Reuptake Inhibitor– or Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor–Resistant Depression in Adult Women. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 37(5), 578–583. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000754>

Kley, R., Tarnopolsky, M. & Vorgerd, M. (2004). Creatine for treating muscle disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004760.pub4>

Kontinen, A., & Pyörälä, T. (1963). Serum Enzyme Activity in Late Pregnancy, at Delivery, and During Puerperium. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 15, 429–435. <https://doi.org/10.3109/00365516309079765>

Kreider, RB. & Jung, YP. (2011). Creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*, 15(2), 53–69. <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0173-z>

Kreider, R. B., Wilborn, C. D., Taylor, L., Campbell, B., Almada, A. L., Collins, R., Cooke, M., Earnest, C. P., Greenwood, M., Kalman, D., Kerksick, C. M., Kleiner, S., Leutholtz, B., Lopez, H., Lowery, L., Mendel, R., Smith, A., Spano, M., Wildman, R., Willoughby, D., Ziegenfuss, T. & Antonio, J. (2010). ISSN exercise & sport nutrition review: research & recommendations. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 7, 7. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-7-7>

Kreider, R. B., Kalman, D. S., Antonio, J., Ziegenfuss, T. N., Wildman, R., Collins, R., Candow, D.G., Kleiner, S. M., Almada, A. L., & Lopez, H. L. (2017). 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*, 14(18). <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0173-z>

Ladyman, S. R., Augustine, R. A., & Grattan, D. R. (2010). Hormone interactions regulating energy balance during pregnancy. *Journal of Neuroendocrinology*, *22*(7), 805-817. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2010.02017>

LaRosa, D. A., Ellery, S. J., Snow, R. J., Walker, D. W., & Dickinson, H. (2016). Maternal creatine supplementation during pregnancy prevents acute and long-term deficits in skeletal muscle after birth asphyxia: a study of structure and function of hind limb muscle in the spiny mouse. *Pediatric Research*, *80*, 852–860. <https://doi.org/doi.org/10.1038/pr.2016.153>

Lobo, D. M., Tritto, A. C., da Silva, L. R., de Oliveira, P. B., Benatti, F. B., Roschel, H., Nief, B., Gualano, B., Pereira, R. M. (2015). Effects of long-term low-dose dietary creatine supplementation in older women. *Experimental Gerontology*, *70*, 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.07.012>

Lukaszuk, J.M., Robertson, R.J., Arch, J.E., Moyna, N.M. (2005). Effect of a defined lacto-ovo-vegetarian diet and oral creatine monohydrate supplementation on plasma creatine concentration. *The Journal of Strength & Condition Research*, *19*(4), 735-740. <https://doi.org/10.1519/R-16224.1>

Lyoo, I. K., Yoon, S., Kim, T.-S., Hwang, J., Kim, J. E., Won, W., Bae, S., & Renshaw, P. F. (2012). 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*, *169*(9), 937–945. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010009>

McDonald, L., & Helms, E. (2017). *The women's book. A guide to nutrition, fat loss, and muscle gain* (1st ed.). Lyle McDonald Publishing

McMorris, T., Harris, R. C., Howard, A. N., Langridge, G., Hall, B., Corbett, J., Dicks, M & Hodgson, C. (2007). Creatine supplementation, sleep deprivation, cortisol, melatonin, and behavior. *Physiology & Behavior*, *90*(1), 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.08.024>

Mellanby E. (1913). The metabolism of lactating women. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character*, *86*(585), 88–109. <https://doi.org/10.1098/rspb.1913.0003>

Merege-Filho, C. A., Otaduy, M. C., de Sá-Pinto, A. L., de Oliveira, M. O., de Souza Gonçalves, L., Hayashi, A. P., Roschel, H., Pereira, R.M., Silva, C.A., Brucki, S.M., da Costa Leite, C & Gualano, B. (2017). Does brain creatine content rely on exogenous creatine in healthy youth? A proof-of-principle study. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, *42*(2), 128–134. <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0406>

Metzl, J. D., Small, E., Levine, S. R., & Gershel, J. C. (2001). Creatine Use Among Young Athletes. *Pediatrics*, *108*(2), 421–425. <https://doi.org/10.1542/peds.108.2.421>

Mihic, S., MacDonald, J. R., McKenzie, S., & Tarnopolsky, M. A. (2000). Acute creatine loading increases fat-free mass, but does not affect blood pressure, plasma creatinine, or CK activity in men and women. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *32*(2), 291-296. <https://doi.org/10.1097/00005768-200002000-00007>

Miller, R.K., Davis, B.M., Brent, R.L. & Koszalka, T.R. (1977). Creatine transport by rat placentas. *The American Journal of Physiology*, 233(4), E308–E315. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1977.233.4.E308>

Monsanto, N., Hopkins, D., Deschenes, A., Scott, L. & Skelton, S. (2019). Effect of Creatine-Monohydrate on Cognitive Function in Healthy Male and Female Subjects. *The FASEB Journal*. 33(1).

Ostojic, S. M. (2004). Creatine Supplementation in Young Soccer Players. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 14(1), 95–103. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.14.1.95>

Persky, A. M., Brazeau, G. A., & Hochhaus, G. (2003). Pharmacokinetics of the Dietary Supplement Creatine. *Clinical Pharmacokinetics*, 42(6), 557–574. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342060-00005>

Powers, M.E., Arnold, B.L., Weltman, A.L., Perrin, D.H., Mistry, D., Kahler, D.M., Kraemer, D. M., Kraemer, W. & Volek J. (2003). Creatine supplementation increases total body water without altering fluid distribution. *Journal of Athletic Training*, 38(1), 44-50. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC155510/pdf/attr_38_01_0044.pdf

Rae, C., Digney, A. L., McEwan, S. R., & Bates, T. C. (2003). Oral creatine monohydrate supplementation improves brain performance: a double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 270(1529), 2147–2150. <https://doi.org/10.1098/rspb.2003.2492>

Rawson, E. S., & Venezia, A. C. (2011). Use of creatine in the elderly and evidence for effects on cognitive function in young and old. *Amino Acids*, 40(5), 1349–1362. <https://doi.org/doi:10.1007/s00726-011-0855-9>

Riesberg, L. A., Weed, S. A., McDonald, T. L., Eckerson, J. M., & Drescher, K. M. (2016). Beyond muscles: The untapped potential of creatine. *International Immunopharmacology*, 37, 31–42. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.12.034>

Roitman, S., Green, T., Osher, Y., Karni, N., & Levine, J. (2007). Creatine monohydrate in resistant depression: a preliminary study. *Bipolar Disorders*, 9(7), 754–758. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00532.x>

Salomons, G. S., Van Dooren, S. M. J., Verhoeven, D. M., Marsden, D., Schwartz, C., Cecil, K.M., DeGrauw & Jakobs. (2003). X-Linked creatine transporter defect: An overview. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 26, 309–318. <https://doi.org/10.1023/A:1024405821638>

Sakellaris, G., Kotsiou, M., Tamiolaki, M., Kalostos, G., Tsapaki, E., Spanaki, M., Spilioti, M., Charissis, G. & Evangeliou, A. (2006). Prevention of Complications Related to Traumatic Brain Injury in Children and Adolescents With Creatine Administration: An Open Label Randomized Pilot Study. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 61(2), 322–329. <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000230269.46108.d5>

Sakellaris, G., Nasis, G., Kotsiou, M., Tamiolaki, M., Charissis, G., & Evangeliou, A. (2007). Prevention of traumatic headache, dizziness and fatigue with creatine administration.

A pilot study. *Acta Paediatrica*, 97(1), 31–34. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00529.x>

Schulze, A., & Battini, R. (2007). Pre-symptomatic treatment of creatine biosynthesis defects. *Sub-Cellular Biochemistry*, 46, 167–181. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6486-9_9

Sestili, P., Martinelli, C., Bravi, G., Piccoli, G., Curci, R., Battistelli, M., Falcieri, E., Agostini, D., Gioacchini, A.M. & Stocchi, V. (2006). Creatine supplementation affords cytoprotection in oxidatively injured cultured mammalian cells via direct antioxidant activity. *Free Radical Biology and Medicine*, 40(5), 837–849. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.10.035>

Sestili, P., Martinelli, C., Colombo, E., Barbieri, E., Potenza, L., Sartini, S., & Fimognari, C. (2011). Creatine as an antioxidant. *Amino Acids*, 40(5), 1385–1396. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-0875-5>

Smith, J., & Diane, L. (2000). Creatine Use Among a Select Population of High School Athletes. *Mayo Clinic Proceedings*, 75(12), 1257–1263. <https://doi.org/10.4065/75.12.1257>

Smith, K., Weickel, C., Petersen, J. & Skelton, M. (2019). Effect of Creatine-Monohydrate on Cognitive Function in Subjects Who Differ in Dietary Meat Consumption. *The FASEB Journal*. 33(1), 738–418.

Solis, M. Y., Hayashi, A. P., Artioli, G. G., Roschel, H., Sapienza, M. T., Otaduy, M. C., De Sá Pinto, A.L., Silva, C.A., Sallum, A.M., Pereira, R.M., & Gualano, B. (2015). Efficacy and safety of creatine supplementation in juvenile dermatomyositis: A randomized, double-blind,

placebo-controlled crossover trial. *Muscle & Nerve*, 53(1), 58–66. <https://doi.org/10.1002/mus.24681>

Sousa, M. (2008). *Uso de Suplementos Nutricionais em Desportistas Portugueses de Alto Nível das Modalidades de Atletismo, Natação e Triatlo*. Porto: Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto.

Sousa, M., Fernandes, M. J., Moreira, P., & Teixeira, V. H. (2013). Nutritional Supplements Usage by Portuguese Athletes. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 83(1), 48–58. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000144>

Stockler, S., Schutz, P. W., & Salomons, G. S. (2007). Cerebral Creatine Deficiency Syndromes: Clinical Aspects, Treatment and Pathophysiology. *Subcellular Biochemistry*, 149, 149–66. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6486-9_8

Tarnopolsky, M., Mahoney, D., Thompson, T., Naylor, H., & Doherty, T. J. (2003). Creatine monohydrate supplementation does not increase muscle strength, lean body mass, or muscle phosphocreatine in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle & Nerve*, 29(1), 51–58. <https://doi.org/10.1002/mus.10527>

Tarnopolsky, M. A., & MacLennan, D. P. (2000). Creatine Monohydrate Supplementation Enhances High-Intensity Exercise Performance in Males and Females. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 10(4), 452–463. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.10.4.452>

Tarnopolsky, M. A., Mahoney, D. J., Vajsar, J., Rodriguez, C., Doherty, T. J., Roy, B. D., & Biggar, D. (2004). Creatine monohydrate enhances strength and body composition in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*, 62(10). [https://doi.org/62\(10\):1771-1777](https://doi.org/62(10):1771-1777). 10.1212/01.WNL.0000125178.18862.9D

Thomure, M. F., Gast, M. J., Srivastava, N., & Payne, R. M. (1996). Regulation of creatine kinase isoenzymes in human placenta during early, mid, and late gestation. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 3(6), 322-327. [https://doi.org/10.1016/S1071-5576\(96\)00043-3](https://doi.org/10.1016/S1071-5576(96)00043-3).

Toniolo, R. A., Silva, M., Fernandes, F. de B. F., Amaral, J., Dias, R. da S., & Lafer, B. (2017). A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial of creatine monohydrate as adjunctive treatment for bipolar depression. *Journal of Neural Transmission*, 125(2), 247-257. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1817-5>

Unnithan, V.B., Veehof, S.H.E., Vella, C.A. & Kern, M. (2001). Is there a physiologic basis for creatine use in children and adolescents? *Journal of Strength & Condition Research*, 15(4), 524-528. <https://doi.org/10.1519/00124278-200111000-00021>

Van de Kamp, J. M., Mancini, G. M., & Salomons, G. S. (2014). X-linked creatine transporter deficiency: clinical aspects and pathophysiology. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 37(5), 715-733. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9713-8>

Venderley, A. M., & Campbell, W. W. (2006). Vegetarian Diets. *Sports Medicine*, 36(4), 293-305. <https://doi.org/10.2165/00007256-200636040-00002>

Volek, J. S., Forsythe, C. E. & Kraemer, W. J. (2006). Nutritional aspects of women strength athletes. *British Journal of Sports Medicine*, 40(9), 742–748. <https://doi.org/10.1136/bjism.2004.016709>

Wallimann, T., Tokarska-Schlattner, M., & Schlattner, U. (2011). The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids*, 40(5), 1271–1296. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-0877-3>

Walter, M. C., Lochmuller, H., Reilich, P., Klopstock, T., Huber, R., Hartard, M., Hennig, M., Pongratz, D. & Muller-Felber, W. (2000). Creatine monohydrate in muscular dystrophies: A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Neurology*, 54(9), 1848–1850. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.9.1848>

Watanabe, A., Kato, N., & Kato, T. (2002). Effects of creatine on mental fatigue and cerebral hemoglobin oxygenation. *Neuroscience Research*, 42(4), 279–285. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(02\)00007-X](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(02)00007-X)

Wilken, B., Ramirez, J., Probst, I., Richter, D. & Hanefeld F. (1998). Creatine protects the central respiratory network of mammals under Anoxic conditions. *The Journal of Pediatric Research*, 43, 8–14. <https://doi.org/10.1203/00006450-199801000-00002>

Wyss, M., & Kaddurah-Daouk, R. (2000). Creatine and Creatinine Metabolism. *Physiological Reviews*, 80(3), 1107–1213. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.3.1107>

Yáñez-Silva, A., Buzzachera, CF., Piçarro, IDC., Januario, RSB., Ferreira, LHB., McAnulty, SR., Utter, AC., & Souza-Junior, TP. (2017). Effect of low dose, short-term creatine supplementation on muscle power output in elite youth soccer players. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, *14*, 5. <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0162-2>

Solis, M., de Salles, V., Artioli, G., Roschel, H., Concepción, M., & Gualano, B. (2013). Brain creatine depletion in vegetarians? A cross-sectional 1H-magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) study. *British Journal of Nutrition*, *111*(07), 1272–1274. <https://doi.org/10.1017/S0007114513003802>

Yoon, S., Kim, J. E., Hwang, J., Kim, T. S., Kang, H. J., Namgung, E., Ban, S., Oh, S., Yang, J., Renshaw, P.F., & Lyoo, I. K. (2016). Effects of Creatine Monohydrate Augmentation on Brain Metabolic and Network Outcome Measures in Women With Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, *80*(6), 439–447. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.11.027>

Zeng, Z., Liu, F., & Li, S. (2017). Metabolic Adaptations in Pregnancy: A Review. *Annals of Nutrition and Metabolism*, *70*(1), 59–65. <https://doi.org/10.1159/000459633>