

Efeitos não relacionados com o desporto da suplementação com creatina

Non-sports related effects of creatine supplementation

Raquel Alexandra Rodrigues Gomes

ORIENTADO POR: Prof. Doutor Vitor Hugo da Costa Gomes Moreira Teixeira

COORIENTADO POR: Dra. Raquel Ferreira Teixeira

REVISÃO TEMÁTICA

I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2022



Resumo

A creatina é um suplemento ergogénico amplamente conhecido e estudado. Devido aos seus benefícios inquestionáveis na performance desportiva, o seu uso é, sobretudo, feito entre atletas. Contudo, pouca atenção é dirigida aos seus efeitos noutras populações e até mesmo noutros sistemas fisiológicos. Acresce ainda que é um suplemento comprovadamente seguro e acessível, pelo que se torna importante explorar todo o seu potencial. Por este motivo, esta revisão temática tem como objetivo avaliar e sistematizar os potenciais efeitos profiláticos e terapêuticos da suplementação com creatina em contexto não desportivo.

A suplementação com creatina parece potencializar as melhorias no controlo glicémico induzidas pelo exercício físico, em indivíduos saudáveis e em diabéticos tipo II. Ao nível cardiovascular, aparenta ser benéfica em pacientes com hipercolesterolemia, mas sem efeitos de relevo em indivíduos com insuficiência cardíaca ou doença arterial coronária. Na população oncológica, a evidência é escassa e não demonstra benefícios. Relativamente aos seus efeitos na cognição, a suplementação com creatina parece ter benefícios interessantes particularmente em populações idosas, veganos e vegetarianos e ainda em situações específicas como privação de sono ou hipóxia. Por fim, estudos sugerem que a suplementação oral com creatina, associada ao treino de força, possa promover um envelhecimento saudável.

Concluindo, parece existir um potencial terapêutico e profilático decorrente da suplementação com creatina. Investigações futuras deverão definir quais serão os protocolos de suplementação ótimos, particularmente no que toca

à dose e duração. Devem ser conduzidos mais estudos, uma vez que a evidência existente ainda é, relativamente, limitada.

Palavras-Chave: Creatina; Suplemento Alimentar; Aplicações Terapêuticas; Saúde.

Abstract

Creatine is a widely known and studied ergogenic supplement. Due to its unquestionable benefits in sports performance, its use is mainly made among athletes. However, little attention has been paid to its effects on other populations and even on other physiological systems. In addition, it is a proven safe and affordable supplement, so it is important to explore its full potential. For this reason, this thematic review aims to evaluate and systematize the potential prophylactic and therapeutic effects of creatine supplementation in a non-sports context.

Creatine supplementation appears to potentiate exercise-induced improvements in glycemic control in healthy individuals and in type 2 diabetics. At the cardiovascular level, it appears to be beneficial in patients with hypercholesterolemia, but without significant effects in individuals with heart failure or coronary artery disease. In cancer patients, evidence is scarce and does not demonstrate benefits. Regarding its effects on cognition, creatine supplementation seems to have interesting benefits particularly in elderly, vegan and vegetarian populations and in specific situations such as sleep deprivation or hypoxia. Finally, studies suggest that oral creatine supplementation, associated with strength training, can promote healthy aging.

In conclusion, there seems to be a therapeutic and prophylactic potential arising from creatine supplementation. Future investigations should define the optimal supplementation protocols, particularly regarding dose and duration. More studies should be conducted as the existing evidence is still relatively limited.

Keywords: Creatine; Dietary Supplements; Therapeutic Uses; Health.

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AGAT - Arginina-glicina-amidinotransferase

ATP - Adenosina trifosfato

Cr - Creatina

DAC - Doença arterial coronária

DMT2 - Diabetes *mellitus* tipo II

DMO - Densidade mineral óssea

ECR - Ensaio clínico randomizado

FEVE - Fração de ejeção ventricular esquerda

GAA - Guanidinoacetato

HbA1c - Hemoglobina glicada

IC - Insuficiência cardíaca

ICC - Insuficiência cardíaca congestiva

ICCr - Insuficiência cardíaca crónica

PCr - Fosfocreatina

PTOG - Prova de tolerância oral à glicose

Sumário

Resumo	i
Abstract	iii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	iv
Sumário.....	v
Introdução	1
Objetivos.....	2
Metodologia.....	3
Desenvolvimento.....	3
Controlo glicémico e diabetes <i>mellitus</i> tipo II.....	3
Doenças cardiovasculares e função vascular	6
Cancro	8
Cognição.....	9
Envelhecimento, sarcopenia e saúde óssea	12
Discussão e análise crítica.....	14
Conclusões	15
Referências	16
Apêndices	22
Índice de apêndices	22

Introdução

A creatina (Cr) ou ácido 2-(carbamimidoil-metil-amino)acético é um composto não proteico formado a partir de aminoácidos.⁽¹⁾ É sintetizada endogenamente a partir dos aminoácidos arginina e glicina pela enzima arginina-glicina-amidino transferase (AGAT) formando guanidinoacetato (GAA). Posteriormente, o GAA é metilado com a S-adenosilmetionina em creatina pela enzima guanidinoacetato N-metiltransferase.⁽¹⁾ Órgãos como o pâncreas, fígado, cérebro e, principalmente, rim contêm uma das enzimas (AGAT) envolvidas na síntese de creatina, sendo a última conversão realizada no fígado. Os principais fornecedores alimentares de creatina são a carne vermelha e o peixe, motivo pelo qual se observa que vegetarianos tendem a ter reservas de creatina menores do que não-vegetarianos.⁽²⁾

O músculo armazena grande parte da creatina (cerca de 95%), sendo que a restante se encontra em órgãos, como o coração, cérebro e testículos.^(3, 4) Cerca de dois terços da creatina muscular é armazenada como fosfocreatina (PCr) e o restante como creatina livre.⁽⁴⁾ O principal papel metabólico da Cr é formar PCr para, posteriormente, participar na ressíntese de adenosina trifosfato (ATP).⁽¹⁾ A enzima creatina quinase é responsável pela quebra da PCr em fosfato inorgânico (Pi) e Cr e, simultaneamente, pela fosforilação da adenosina difosfato em ATP.⁽⁴⁾ A capacidade de repor os níveis de ATP é de extrema importância, nomeadamente durante momentos de elevada exigência energética (exercícios intensos, fadiga mental) ou impossibilidade de produção de energia (hipóxia ou isquemia).

O papel da creatina no metabolismo e o seu impacto na disponibilidade energética são indicadores do seu potencial para afetar o desempenho atlético e

promover o estado de saúde. Efetivamente, a Cr tem sido extensivamente estudada e reconhecida como uma substância ergogénica de elevada segurança.⁽⁵⁾ Por este motivo, a sua suplementação é, sobretudo, feita entre atletas com o objetivo de melhorar a *performance*. Os mecanismos através dos quais a Cr desempenha este papel benéfico incluem, entre outros, o aumento da capacidade anaeróbica, diminuição do catabolismo e, como consequência, aumento da massa muscular e *performance*.⁽⁵⁾

Embora os efeitos e benefícios da suplementação com Cr no sistema musculoesquelético em atletas já estejam bem estabelecidos, pouca atenção é dirigida aos seus efeitos noutras populações e até mesmo noutros sistemas fisiológicos. Os seus efeitos no sistema energético são inegáveis, mas questionou-se se teria efeitos, pelo menos em parte, independentes destes últimos. Neste sentido, existe evidência de que a creatina possa ter efeitos terapêuticos em diferentes populações clínicas, como no controlo da diabetes *mellitus* tipo II (DMT2), e noutros contextos, como o envelhecimento saudável.

Deste modo, torna-se relevante sistematizar os putativos benefícios da Cr em contextos não desportivos, com objetivos não relacionados com *performance*, que poderão ter grande utilidade na melhoria da saúde e na diminuição da doença, até porque se trata de um suplemento alimentar relativamente acessível e comprovadamente seguro.

Objetivos

A presente revisão temática tem como objetivo avaliar e sistematizar os potenciais efeitos profiláticos e terapêuticos da suplementação com Cr em contexto não desportivo.

Metodologia

A pesquisa foi realizada na base de dados “*PubMed*” conforme descrito no Apêndice A, onde estão apresentados os diferentes temas incluídos nesta revisão temática, respetivos termos de pesquisa, operadores booleanos, número de estudos encontrados e incluídos. Foram incluídos apenas ensaios clínicos publicados até ao dia 12 de maio de 2022 e redigidos em inglês, onde se tenha comparado o efeito da suplementação de creatina com um placebo, em grupos em paralelo ou com *crossover* e, ainda, revisões sistemáticas e meta-análises publicadas em inglês nos últimos cinco anos. Foram excluídos estudos realizados em modelo animal ou *in vitro*, estudos redigidos em línguas diferentes do inglês e português e, ainda, estudos cuja forma de administração da Cr tenha sido feita por via parentérica. Os estudos foram exportados para o software “*Endnote*” onde, posteriormente, foi feita a eliminação de duplicados e artigos que, após a leitura do título e resumo, não se enquadravam na temática ou obedeciam aos critérios de inclusão descritos acima.

Desenvolvimento

Controlo glicémico e diabetes *mellitus* tipo II

A DMT2 é uma doença metabólica crónica e um grave problema de saúde pública associada a um aumento da morbilidade e mortalidade.⁽⁶⁾ A resistência muscular e hepática à insulina é característica inicial desta doença. Como forma de adaptação a essa resistência, as células beta pancreáticas aumentam a secreção de insulina para manter a concentração de glicose plasmática normal e estável. Contudo, esta hiperprodução acaba por levar à falência das células beta

pancreáticas e aumento dos níveis de glicose, o que, por último, resulta no desenvolvimento de DMT2⁽⁶⁾. O tratamento para a DMT2 consiste na adoção de hábitos saudáveis (alimentares e prática de exercício físico) e no uso de fármacos hipoglicemiantes ⁽⁷⁾. Porém, este tipo de fármacos podem ter efeitos adversos, pelo que a comunidade científica procura alternativas⁽⁸⁾. A creatina surgiu como uma potencial substância coadjuvante para o tratamento e controlo da DMT2.

Vários estudos (Apêndice B) avaliaram o impacto da suplementação com Cr na tolerância à glicose e na sensibilidade à insulina. Num dos estudos pioneiros, a suplementação aguda (33 dias) com Cr (5g nos primeiros 5 dias e 3g nos restantes) não induziu quaisquer diferenças significativas na prova oral de tolerância à glicose (PTOG) e na sensibilidade à insulina, em comparação com o placebo (glicose), em homens saudáveis e destreinados (n=17)⁽⁹⁾. No entanto, este estudo apresentou algumas limitações metodológicas, nomeadamente no detalhe da ocultação e da randomização. Num ensaio clínico randomizado (ECR) e duplamente cego, adultos sedentários saudáveis (n=22) foram submetidos a um protocolo de treino aeróbico e suplementados com 0,3 g/kg/d de Cr na primeira semana e 0,15 g/kg/d de Cr nas 11 semanas seguintes⁽¹⁰⁾. Observou-se uma melhoria na PTOG com o treino, de forma mais significativa no grupo suplementado com Cr do que com o placebo, mas não foram reportadas diferenças na insulina plasmática em jejum e no índice HOMA-IR. O benefício conjugado da suplementação com creatina e exercício físico também se observou em populações clínicas. De facto, verificou-se que o treino de resistência reduziu a glicemia pós-prandial e 1,1% a hemoglobina glicada (HbA1c) de forma mais significativa quando combinada com suplementação com Cr (5g/d) durante 12 semanas num grupo de diabéticos há mais de 7 anos ⁽¹¹⁾.

Os benefícios observados na capacidade de captar glicose pelo músculo parecem dever-se ao efeito da suplementação com Cr no aumento da translocação do transportador de glicose muscular (GLUT4). De facto, a suplementação com Cr aumenta de maneira significativa a quantidade de GLUT4 nas membranas celulares dos pacientes diabéticos, abolindo a diferença com os indivíduos saudáveis ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾. Num estudo que tentou desvendar os mecanismos de sinalização que levam à translocação do GLUT4 resultante da suplementação com creatina, verificou-se uma associação significativa entre o aumento da expressão da proteína AMPK- α e a diminuição dos níveis de HbA1c ⁽¹³⁾.

A eficácia da suplementação com Cr já foi, inclusivamente, comparada com a terapêutica farmacológica (metformina e glibenclamida) em pacientes recentemente diagnosticados com DM2^(14, 15). Os autores concluíram que a suplementação com creatina (3-6g/d) foi tão eficaz quanto a metformina e a glibenclamida na diminuição da glicose em diabéticos tipo II, mas não na HbA1c, como seria de esperar pela curta duração (14 dias) do estudo. De facto, além da duração ser insuficiente para prever os efeitos a longo prazo e em diabéticos com historial de doença mais longo e com pior controlo glicémico, o estudo citado apresenta dúvidas metodológicas, nomeadamente quanto à ocultação da suplementação, que fragilizam a utilização destes dados para determinar a eficácia relativa da creatina e dos fármacos testados.

Uma das principais preocupações quanto à utilização de Cr em populações clínicas respeita à sua segurança, nomeadamente o seu impacto na função renal em pacientes diabéticos. No entanto, a suplementação com creatina (5g/d) durante 12 semanas não teve qualquer efeito deletério em vários marcadores de

função renal, tais como o *clearance* de creatinina, ureia séria, proteinúria e albuminúria, em pacientes diabéticos (n=25)⁽¹⁶⁾.

Deste modo, estes resultados sugerem que a suplementação oral com Cr é uma hipótese promissora e segura para potenciar a melhoria no controlo glicémico induzida pelo exercício físico, em indivíduos saudáveis e em diabéticos tipo II.

Doenças cardiovasculares e função vascular

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica causada por uma anormalidade funcional e/ou estrutural que resulta numa diminuição do débito cardíaco ⁽¹⁷⁾. Neste sentido, teorizou-se que a suplementação com Cr pudesse ser uma potencial terapia coadjuvante na IC, na medida em que as reservas de Cr estão significativamente reduzidas nestes pacientes e que a magnitude dessa depleção está associada à severidade da doença ⁽¹⁸⁾.

Neste contexto, não se observou qualquer alteração na fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) em pacientes com IC (n=17) suplementados com Cr (20g) durante 10 dias, mas verificou-se um aumento da força muscular.⁽¹⁹⁾ De igual forma, a suplementação com Cr (5g/d) não melhorou nem a FEVE nem a capacidade funcional num estudo de maior duração (6 meses)⁽²⁰⁾. Os efeitos da Cr também foram testados em indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). A suplementação com Cr (20g/d) durante 6 semanas nestes pacientes (n=20) resultou num aumento do peso e da força muscular, mas sem efeitos significativos no $VO_{2máx}$ ou na FEVE ⁽²¹⁾. A suplementação com Cr (5g/d) durante 3 meses em combinação com um protocolo de treino não exerceu nenhum benefício em indivíduos (n=70) diagnosticados com insuficiência cardíaca crónica (ICCr) ou com doença arterial coronária (DAC)⁽²²⁾. Um ECR posterior, realizado em pacientes com

ICCr (n=67) suplementados diariamente com Cr (3,4g/d) e Coenzima Q10 (320mg/d) durante 2 meses, reportou um pico de V_{O_2} significativamente superior no grupo de intervenção ⁽²³⁾.

O interesse pela Cr também se estende às dislipidemias. De facto, a suplementação com Cr (20g nos primeiros 5 dias e 10g nos seguintes) parece reduzir significativamente o colesterol total, triacilgliceróis e a lipoproteína de muito baixa densidade em indivíduos com hipercolesterolemia (n=34)⁽²⁴⁾. Contudo, os mesmos benefícios não se observaram em indivíduos saudáveis, nos quais a suplementação com Cr juntamente com um protocolo de treino não exerceu efeitos de relevo nos lípidos plasmáticos⁽²⁵⁾.

Levantaram-se algumas incertezas quanto ao impacto da suplementação com Cr na concentração de homocisteína. Neste contexto, observou-se num aumento significativo das concentrações de homocisteína em pacientes com DAC (n=112) com a suplementação aguda de Cr (4 dias) ⁽²⁶⁾. No entanto, resultados contraditórios foram reportados numa amostra de indivíduos saudáveis (n=60). Nestes, a suplementação com Cr (25g nos primeiros 5 dias e 5g nos restantes), durante 2 meses, resultou em níveis significativamente inferiores de homocisteína⁽²⁷⁾.

Concluindo, a evidência atual sugere, por um lado, que os benefícios da suplementação com Cr são limitados em indivíduos saudáveis ou com IC, ICC, ICCr, DAC, mas, por outro lado, aparenta ser benéfica em pacientes com hipercolesterolemia (Apêndice C).

Cancro

Dado os efeitos benéficos da Cr na massa muscular e força ⁽²⁸⁾, e a reduzida massa muscular em pacientes com cancro estar associada a um pior prognóstico, ⁽²⁹⁻³¹⁾ há um potencial terapêutico da sua suplementação na população oncológica, ou em recuperação pós-quimioterapia (Apêndice D).

A suplementação com Cr (20g/d nos primeiros 5 dias e 2g/d nos dias subsequentes) foi testada em pacientes com cancro colorretal (n= 263), mas não se observaram diferenças significativas no peso corporal ao final de 8 semanas ⁽³²⁾. Na mesma linha, não se encontraram melhorias na massa ou função muscular decorrentes na suplementação com 20g de Cr/d na primeira semana e 5g/d nas 7 semanas restantes em pacientes com cancro colorretal (n=31). Porém, os autores reportaram uma melhoria significativa do ângulo de fase apenas no grupo de intervenção⁽³³⁾. O ângulo de fase tem sido reconhecido como um indicador da saúde e integridade da membrana celular, hidratação e estado nutricional; um ângulo de fase baixo indica um pior estado das membranas celulares, função muscular e morte celular ⁽³⁴⁾. Uma meta-análise recente sugeriu, inclusivamente, que o ângulo de fase é um fator de prognóstico de sobrevivência importante em pacientes com cancro⁽³⁵⁾.

Por fim, avaliou-se a efetividade da suplementação com Cr em atenuar algumas das consequências da quimioterapia e do tratamento com corticosteroides em crianças (n=9) com leucemia linfoblástica aguda, tendo-se observado que o IMC das crianças aumentou ao longo do tempo, porém houve uma redução da percentagem de massa gorda nas crianças suplementadas com Cr⁽³⁶⁾.

Em suma, a literatura sobre os efeitos da suplementação com Cr na população oncológica é escassa e, de forma geral, não demonstra benefícios de relevo.

Cognição

O cérebro, apesar de representar apenas 2% da massa corporal, consome cerca de 20% da energia em repouso⁽³⁷⁾. Sabe-se que os neurónios necessitam de um fornecimento constante de ATP para diversos processos celulares e para um bom funcionamento⁽³⁸⁾. A Cr tem um papel preponderante no metabolismo e economia energética, principalmente em situações exigentes do ponto de vista energético (p.ex.: privação de sono ou doenças neurológicas). Apesar do cérebro ser capaz de sintetizar Cr, ainda não é clara a sua contribuição para as reservas cerebrais. Por outro lado, a Cr também apresenta alguma capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, podendo acumular-se no cérebro através das células endoteliais microcapilares que possuem o transportador SLC6A8⁽¹⁾. Porém, esta captação parece ser limitada, pelo que a suplementação com Cr neste contexto poderá requerer uma dose ou duração superior para que se verifiquem efeitos benéficos significativos⁽³⁸⁾.

O interesse da suplementação com creatina em aspetos relacionados com a cognição tem sido alvo de interesse pela comunidade científica (Apêndice E). Neste sentido, a suplementação com Cr (5g/d), durante 1 semana, melhorou significativamente a maioria dos testes de memória em idosos (n=32)⁽³⁹⁾. Contrariamente, Alves *et al.* não encontraram quaisquer benefícios cognitivos e emocionais adicionais decorrentes da suplementação com Cr (20g/d na primeira

semana e 5g/dia nas 23 semanas seguintes), quando combinada com o treino de resistência, em mulheres idosas (n=56)⁽⁴⁰⁾. Em adultos jovens não-vegetarianos (n=22), a suplementação com Cr (0,03g/kg/d) durante 6 semanas demonstrou benefícios limitados da suplementação oral com Cr na cognição⁽⁴¹⁾. Efetivamente, os idosos parecem necessitar de energia adicional para completar tarefas cognitivas, em comparação com indivíduos mais jovens⁽⁴²⁾. Essa energia adicional poderá ser fornecida através da administração de Cr, o que justificaria a diferença de resultados entre estudos com amostras jovens e idosas.

Um dos maiores determinantes da acumulação de creatina no cérebro é o seu nível basal. De facto, o potencial aumento dos níveis de Cr no cérebro após a suplementação está inversamente relacionado com os seus níveis iniciais, pelo que a suplementação pode ter efeitos benéficos mais marcados em vegetarianos e vegans do que em omnívoros, uma vez que indivíduos com padrões alimentares à base de produtos vegetais têm valores basais de creatina inferiores⁽⁴³⁾. Neste contexto, a suplementação com Cr (5g/d) durante 6 semanas em adultos veganos ou vegetarianos (n=45) resultou em maiores pontuações nos testes cognitivos de memória e inteligência⁽⁴⁴⁾. Os resultados de *Benton et al.* são concordantes com estes, uma vez que no grupo suplementado com (20g) de Cr melhorou mais a memória em vegetarianos do que em omnívoros, caso em que a suplementação prejudicou a memória⁽⁴⁵⁾.

O interesse da suplementação com Cr também foi estudado em situações de hipoxia⁽⁴⁶⁾. A suplementação (20g) de Cr durante 7 dias melhorou o desempenho em alguns testes cognitivos durante uma simulação de condições de hipóxia, nomeadamente em tarefas de atenção e demonstrou uma tendência de melhoria para variáveis como função executiva, flexibilidade cognitiva e índice

neurocognitivo. Assim, a Cr parece melhorar o desempenho cognitivo em vários domínios, compensando os decréscimos de performance que se observam em condições de menor concentração de oxigénio. Efetivamente, observou-se uma maior utilização de oxigénio pelo cérebro em participantes que ingeriram Cr (8 g/d) durante 5 dias⁽⁴⁷⁾.

Também já foram avaliados os efeitos da suplementação oral de Cr durante condições de privação de sono^(48, 49). A suplementação com Cr (20g/d) durante 7 dias, combinada com exercícios de intensidade leve, teve um efeito positivo no estado de humor e nas tarefas que ativam grandes áreas do córtex pré-frontal em situação de privação de sono de 24 horas⁽⁴⁹⁾. Outro trabalho, com o mesmo protocolo (dose e duração) de suplementação, apresentou conclusões semelhantes: a suplementação com Cr parece ser útil em tarefas que ativam grandes áreas do córtex pré-frontal durante a privação de sono, juntamente com exercícios de intensidade moderada⁽⁴⁸⁾.

Uma revisão sistemática recente concluiu que a suplementação oral com Cr melhora a memória de curto prazo, a inteligência e o raciocínio, particularmente em idosos, vegetarianos e veganos, e em situações de stress⁽⁵⁰⁾. Estes resultados estão em linha com os dados anteriormente descritos.

Concluindo, a suplementação com Cr parece ter benefícios interessantes na cognição particularmente em populações idosas, veganos e vegetarianos e ainda em situações específicas como privação de sono ou hipóxia.

Envelhecimento, sarcopenia e saúde óssea

A sarcopenia é definida como uma perda progressiva e geral de massa muscular e função muscular (definida por baixa força muscular ou baixo desempenho físico) com o avanço da idade⁽⁵¹⁾. São várias as estratégias nutricionais sugeridas para atenuar e mitigar os efeitos do envelhecimento, sendo uma delas a suplementação com Cr⁽⁵²⁾.

Foram encontrados 20 ensaios clínicos que avaliaram o efeito da suplementação com creatina, associada ou não ao treino de força, na composição corporal e força muscular de idosos (Apêndice F). Os resultados não são consensuais entre eles, sendo possível encontrar estudos que não reportam efeitos benéficos⁽⁵³⁻⁶¹⁾ e outros que encontraram benefícios da suplementação com Cr na composição corporal, na força muscular ou até mesmo na capacidade funcional⁽⁶²⁻⁷²⁾. A diversidade de resultados pode, pelo menos em parte, explicar-se pelas diferentes doses (1 a 20g/d), duração (3h antes do exercício até 12 meses), tipo de suplementação avaliados (creatina monoidratada, citrato de creatina e creatina com ácido linoleico conjugado) e a presença ou não de uma fase de carga. Acresce, ainda, que a esmagadora maioria dos estudos apenas suplementou os participantes nos dias de treino; perante estes dados, poderemos concluir que a suplementação em dias de treino é o suficiente para se observarem efeitos benéficos, mas também podemos questionar quais seriam os resultados se esta toma fosse contínua e diária. Também se sabe que a fase de carga de creatina pode ser particularmente importante para saturar as reservas, contudo, em última análise, a magnitude dos efeitos ficar-se-á a dever ao restante protocolo de suplementação⁽⁷³⁾.

Uma meta-análise de 16 ECR, publicada em 2021, concluiu que a suplementação oral com Cr durante um programa de treino de força aumenta a massa magra e a força, independentemente de fatores como a existência de uma fase de carga, a dose e a frequência⁽⁷⁴⁾. Acrescentam, ainda, que parecem existir benefícios da creatina mesmo sem exercício físico associado. Resultados semelhantes foram encontrados numa revisão guarda-chuva de revisões sistemáticas e de meta-análises, publicada no mesmo ano, que incluiu três revisões sistemáticas relativas à suplementação com creatina. Os autores, apesar de reportam resultados semelhantes aos descritos anteriormente no que toca à massa e força muscular, destacam a ausência de um efeito claro no desempenho físico decorrente da suplementação com Cr⁽⁵²⁾. Vemos, assim, que a evidência de melhor qualidade é unânime no que toca aos benefícios da suplementação com Cr em associação com o treino em parâmetros de força e massa muscular. Resta, no entanto, esclarecer se a sua suplementação se poderá traduzir em melhorias efetivas no desempenho físico.

Também foram encontradas evidências contraditórias no que toca ao estudo dos efeitos da suplementação na saúde óssea no envelhecimento (Apêndice G). Neste contexto, quatro artigos não encontraram quaisquer benefícios na densidade mineral óssea (DMO)^(59, 72, 75, 76). Contrariamente, três ensaios reportaram possíveis efeitos favoráveis da Cr, juntamente com o treino de força⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾. Uma revisão sistemática reconheceu que a suplementação de pelo menos 1 ano com Cr combinada com treino de força de intensidade moderada aumenta a DMO do fêmur⁽⁸⁰⁾. Os autores concluíram que os efeitos da suplementação oral com Cr, juntamente com o treino de força, podem-se traduzir em melhorias na

capacidade funcional e independência para realizar atividades diárias, bem como atrasar o desenvolvimento de problemas de foro musculoesquelético, como a osteoporose.

De forma geral, a suplementação com Cr parece conferir benefícios interessantes no contexto de um envelhecimento saudável, trazendo melhorias na massa e força muscular e, ainda, possivelmente, na DMO.

Discussão e análise crítica

Esta revisão temática teve como objetivo apresentar algumas das potenciais aplicações da suplementação oral com Cr fora do contexto desportivo. Efetivamente, o foco da comunidade científica tem sido, sobretudo, nos efeitos desta substância no rendimento e *performance*, pelo que poucas são as evidências acumuladas noutras circunstâncias.

O número de estudos que abordam os tópicos apresentados no presente documento ainda é relativamente limitado. Para além disso, a heterogeneidade de metodologia e protocolos de suplementação dificulta a comparação entre estudos. Muitos artigos falham em descrever o tipo de suplementação usado e a substância atribuída ao grupo placebo, acresce ainda a ausência de controlo da alimentação na esmagadora maioria dos estudos. Futuros trabalhos deverão definir um protocolo de suplementação ótimo para ser testado de forma transversal: dose, existência ou ausência de fase de carga, duração e forma de suplementação.

Existe evidência emergente de que a Cr possa, de facto, ser útil como uma terapia coadjuvante em doenças como a DMT2 ou na promoção de um

envelhecimento saudável, contudo, até se formarem orientações clínicas específicas serão necessários muito mais estudos.

Conclusões

A suplementação oral com Cr parece ter um potencial terapêutico e profilático para além do seu potencial ergogénico. Os estudos indicam que a Cr possa melhorar a cognição, promover um envelhecimento saudável e melhorar o controlo glicémico em diabéticos tipo II. Por ser um suplemento acessível, extensivamente estudado e cuja segurança já foi comprovada, poderá ser uma estratégia nutricional a ser considerada nestas populações e contextos. Contudo, mais estudos e de melhor qualidade são necessários para reforçar as descobertas até hoje feitas e, até, desvendar outros potenciais efeitos terapêuticos desta substância.

Referências

1. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev.* 2000; 80(3):1107-213.
2. Delanghe J, De Slypere JP, De Buyzere M, Robbrecht J, Wieme R, Vermeulen A. Normal reference values for creatine, creatinine, and carnitine are lower in vegetarians. *Clin Chem.* 1989; 35(8):1802-3.
3. Greenhaff PL. The nutritional biochemistry of creatine. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 1997; 8(11):610-18.
4. Balsom PD, Söderlund K, Ekblom B. Creatine in humans with special reference to creatine supplementation. *Sports Med.* 1994; 18(4):268-80.
5. Kreider RB, Kalman DS, Antonio J, Ziegenfuss TN, Wildman R, Collins R, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *J Int Soc Sports Nutr.* 2017; 14:18.
6. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1:15019.
7. Marín-Peñalver JJ, Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Del Cañizo-Gómez FJ. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2016; 7(17):354-95.
8. Carpio GR, Fonseca VA. Update on Safety Issues Related to Antihyperglycemic Therapy. *Diabetes Spectr.* 2014; 27(2):92-100.
9. Newman JE, Hargreaves M, Garnham A, Snow RJ. Effect of creatine ingestion on glucose tolerance and insulin sensitivity in men. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35(1):69-74.
10. Gualano B, Novaes RB, Artioli GG, Freire TO, Coelho DF, Scagliusi FB, et al. Effects of creatine supplementation on glucose tolerance and insulin sensitivity in sedentary healthy males undergoing aerobic training. *Amino Acids.* 2008; 34(2):245-50.
11. Gualano B, V DESP, Roschel H, Artioli GG, Neves M, Jr., De Sá Pinto AL, et al. Creatine in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Med Sci Sports Exerc.* 2011; 43(5):770-8.
12. Op 't Eijnde B, Ursø B, Richter EA, Greenhaff PL, Hespel P. Effect of oral creatine supplementation on human muscle GLUT4 protein content after immobilization. *Diabetes.* 2001; 50(1):18-23.
13. Alves CR, Ferreira JC, de Siqueira-Filho MA, Carvalho CR, Lancha AH, Jr., Gualano B. Creatine-induced glucose uptake in type 2 diabetes: a role for AMPK- α ? *Amino Acids.* 2012; 43(4):1803-7.
14. Ročić B, Znaor A, Ročić P, Weber D, Vučić Lovrenčić M. Comparison of antihyperglycemic effects of creatine and glibenclamide in type II diabetic patients. *Wien Med Wochenschr.* 2011; 161(21-22):519-23.
15. Rocic B, Bajuk NB, Rocic P, Weber DS, Boras J, Lovrencic MV. Comparison of antihyperglycemic effects of creatine and metformin in type II diabetic patients. *Clin Invest Med.* 2009; 32(6):E322.
16. Gualano B, de Salles Painelli V, Roschel H, Lugaresi R, Dorea E, Artioli GG, et al. Creatine supplementation does not impair kidney function in type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Eur J Appl Physiol.* 2011; 111(5):749-56.
17. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart

failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37(27):2129-200.

18. Nakae I, Mitsunami K, Omura T, Yabe T, Tsutamoto T, Matsuo S, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy can detect creatine depletion associated with the progression of heart failure in cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42(9):1587-93.

19. Gordon A, Hultman E, Kaijser L, Kristjansson S, Rolf CJ, Nyquist O, et al. Creatine supplementation in chronic heart failure increases skeletal muscle creatine phosphate and muscle performance. *Cardiovasc Res.* 1995; 30(3):413-8.

20. Carvalho AP, Rassi S, Fontana KE, Correa Kde S, Feitosa RH. Influence of creatine supplementation on the functional capacity of patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2012; 99(1):623-9.

21. Kuethe F, Krack A, Richartz BM, Figulla HR. Creatine supplementation improves muscle strength in patients with congestive heart failure. *Pharmazie.* 2006; 61(3):218-22.

22. Cornelissen VA, Defoor JG, Stevens A, Schepers D, Hespel P, Decramer M, et al. Effect of creatine supplementation as a potential adjuvant therapy to exercise training in cardiac patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2010; 24(11):988-99.

23. Fumagalli S, Fattiroli F, Guarducci L, Cellai T, Baldasseroni S, Tarantini F, et al. Coenzyme Q10 terclatrate and creatine in chronic heart failure: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Cardiol.* 2011; 34(4):211-7.

24. Earnest CP, Almada AL, Mitchell TL. High-performance capillary electrophoresis-pure creatine monohydrate reduces blood lipids in men and women. *Clin Sci (Lond).* 1996; 91(1):113-8.

25. Volek JS, Duncan ND, Mazzetti SA, Putukian M, Gómez AL, Kraemer WJ. No effect of heavy resistance training and creatine supplementation on blood lipids. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2000; 10(2):144-56.

26. Jahangir E, Vita JA, Handy D, Holbrook M, Palmisano J, Beal R, et al. The effect of L-arginine and creatine on vascular function and homocysteine metabolism. *Vasc Med.* 2009; 14(3):239-48.

27. Bereket-Yücel S. Creatine supplementation alters homocysteine level in resistance trained men. *J Sports Med Phys Fitness.* 2015; 55(4):313-9.

28. Fairman CM, Kendall KL, Hart NH, Taaffe DR, Galvão DA, Newton RU. The potential therapeutic effects of creatine supplementation on body composition and muscle function in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019; 133:46-57.

29. Rinninella E, Fagotti A, Cintoni M, Raoul P, Scaletta G, Scambia G, et al. Skeletal muscle mass as a prognostic indicator of outcomes in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30(5):654-63.

30. Lopez P, Newton RU, Taaffe DR, Singh F, Buffart LM, Spry N, et al. Associations of fat and muscle mass with overall survival in men with prostate cancer: a systematic review with meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021

31. Pierobon ES, Moletta L, Zampieri S, Sartori R, Brazzale AR, Zanchettin G, et al. The Prognostic Value of Low Muscle Mass in Pancreatic Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021; 10(14)
32. Jatoi A, Steen PD, Atherton PJ, Moore DF, Rowland KM, Le-Lindqwister NA, et al. A double-blind, placebo-controlled randomized trial of creatine for the cancer anorexia/weight loss syndrome (N02C4): an Alliance trial. *Ann Oncol*. 2017; 28(8):1957-63.
33. Norman K, Stübler D, Baier P, Schütz T, Ocran K, Holm E, et al. Effects of creatine supplementation on nutritional status, muscle function and quality of life in patients with colorectal cancer--a double blind randomised controlled trial. *Clin Nutr*. 2006; 25(4):596-605.
34. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bösy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr*. 2012; 31(6):854-61.
35. Arab A, Karimi E, Vingrys K, Shirani F. Is phase angle a valuable prognostic tool in cancer patients' survival? A systematic review and meta-analysis of available literature. *Clin Nutr*. 2021; 40(5):3182-90.
36. Bourgeois JM, Nagel K, Pearce E, Wright M, Barr RD, Tarnopolsky MA. Creatine monohydrate attenuates body fat accumulation in children with acute lymphoblastic leukemia during maintenance chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51(2):183-7.
37. Allen PJ. Creatine metabolism and psychiatric disorders: Does creatine supplementation have therapeutic value? *Neurosci Biobehav Rev*. 2012; 36(5):1442-62.
38. Andres RH, Ducray AD, Schlattner U, Wallimann T, Widmer HR. Functions and effects of creatine in the central nervous system. *Brain Res Bull*. 2008; 76(4):329-43.
39. McMorris T, Mielcarz G, Harris RC, Swain JP, Howard A. Creatine supplementation and cognitive performance in elderly individuals. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2007; 14(5):517-28.
40. Alves CR, Merege Filho CA, Benatti FB, Brucki S, Pereira RM, de Sá Pinto AL, et al. Creatine supplementation associated or not with strength training upon emotional and cognitive measures in older women: a randomized double-blind study. *PLoS One*. 2013; 8(10):e76301.
41. Rawson ES, Lieberman HR, Walsh TM, Zuber SM, Harhart JM, Matthews TC. Creatine supplementation does not improve cognitive function in young adults. *Physiol Behav*. 2008; 95(1-2):130-4.
42. Toescu EC. Normal brain ageing: models and mechanisms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2005; 360(1464):2347-54.
43. Pan JW, Takahashi K. Cerebral energetic effects of creatine supplementation in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 292(4):R1745-50.
44. Rae C, Digney AL, McEwan SR, Bates TC. Oral creatine monohydrate supplementation improves brain performance: a double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Proc Biol Sci*. 2003; 270(1529):2147-50.
45. Benton D, Donohoe R. The influence of creatine supplementation on the cognitive functioning of vegetarians and omnivores. *Br J Nutr*. 2011; 105(7):1100-5.

46. Turner CE, Byblow WD, Gant N. Creatine supplementation enhances corticomotor excitability and cognitive performance during oxygen deprivation. *J Neurosci*. 2015; 35(4):1773-80.
47. Watanabe A, Kato N, Kato T. Effects of creatine on mental fatigue and cerebral hemoglobin oxygenation. *Neurosci Res*. 2002; 42(4):279-85.
48. McMorris T, Harris RC, Howard AN, Langridge G, Hall B, Corbett J, et al. Creatine supplementation, sleep deprivation, cortisol, melatonin and behavior. *Physiol Behav*. 2007; 90(1):21-8.
49. McMorris T, Harris RC, Swain J, Corbett J, Collard K, Dyson RJ, et al. Effect of creatine supplementation and sleep deprivation, with mild exercise, on cognitive and psychomotor performance, mood state, and plasma concentrations of catecholamines and cortisol. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006; 185(1):93-103.
50. Avgerinos KI, Spyrou N, Bougioukas KI, Kapogiannis D. Effects of creatine supplementation on cognitive function of healthy individuals: A systematic review of randomized controlled trials. *Exp Gerontol*. 2018; 108:166-73.
51. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010; 39(4):412-23.
52. Gielen E, Beckwée D, Delaere A, De Breucker S, Vandewoude M, Bautmans I. Nutritional interventions to improve muscle mass, muscle strength, and physical performance in older people: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutr Rev*. 2021; 79(2):121-47.
53. Bermon S, Venembre P, Sachet C, Valour S, Dolisi C. Effects of creatine monohydrate ingestion in sedentary and weight-trained older adults. *Acta Physiol Scand*. 1998; 164(2):147-55.
54. Jakobi JM, Rice CL, Curtin SV, Marsh GD. Neuromuscular properties and fatigue in older men following acute creatine supplementation. *Eur J Appl Physiol*. 2001; 84(4):321-8.
55. Candow DG, Chilibeck PD, Chad KE, Chrusch MJ, Davison KS, Burke DG. Effect of ceasing creatine supplementation while maintaining resistance training in older men. *J Aging Phys Act*. 2004; 12(3):219-31.
56. Eliot KA, Knehans AW, Bembem DA, Witten MS, Carter J, Bembem MG. The effects of creatine and whey protein supplementation on body composition in men aged 48 to 72 years during resistance training. *J Nutr Health Aging*. 2008; 12(3):208-12.
57. Bembem MG, Witten MS, Carter JM, Eliot KA, Knehans AW, Bembem DA. The effects of supplementation with creatine and protein on muscle strength following a traditional resistance training program in middle-aged and older men. *J Nutr Health Aging*. 2010; 14(2):155-9.
58. Cooke MB, Brabham B, Buford TW, Shelmadine BD, McPheeters M, Hudson GM, et al. Creatine supplementation post-exercise does not enhance training-induced adaptations in middle to older aged males. *Eur J Appl Physiol*. 2014; 114(6):1321-32.
59. Lobo DM, Tritto AC, da Silva LR, de Oliveira PB, Benatti FB, Roschel H, et al. Effects of long-term low-dose dietary creatine supplementation in older women. *Exp Gerontol*. 2015; 70:97-104.

60. Baker TP, Candow DG, Farthing JP. Effect of Preexercise Creatine Ingestion on Muscle Performance in Healthy Aging Males. *J Strength Cond Res.* 2016; 30(6):1763-6.
61. Chami J, Candow DG. Effect of Creatine Supplementation Dosing Strategies on Aging Muscle Performance. *J Nutr Health Aging.* 2019; 23(3):281-85.
62. Gotshalk LA, Volek JS, Staron RS, Denegar CR, Hagerman FC, Kraemer WJ. Creatine supplementation improves muscular performance in older men. *Med Sci Sports Exerc.* 2002; 34(3):537-43.
63. Brose A, Parise G, Tarnopolsky MA. Creatine supplementation enhances isometric strength and body composition improvements following strength exercise training in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003; 58(1):11-9.
64. Cañete S, San Juan AF, Pérez M, Gómez-Gallego F, López-Mojares LM, Earnest CP, et al. Does creatine supplementation improve functional capacity in elderly women? *J Strength Cond Res.* 2006; 20(1):22-8.
65. Stout JR, Sue Graves B, Cramer JT, Goldstein ER, Costa PB, Smith AE, et al. Effects of creatine supplementation on the onset of neuromuscular fatigue threshold and muscle strength in elderly men and women (64 - 86 years). *J Nutr Health Aging.* 2007; 11(6):459-64.
66. Tarnopolsky M, Zimmer A, Paikin J, Safdar A, Aboud A, Pearce E, et al. Creatine monohydrate and conjugated linoleic acid improve strength and body composition following resistance exercise in older adults. *PLoS One.* 2007; 2(10):e991.
67. Aguiar AF, Januário RS, Junior RP, Gerage AM, Pina FL, do Nascimento MA, et al. Long-term creatine supplementation improves muscular performance during resistance training in older women. *Eur J Appl Physiol.* 2013; 113(4):987-96.
68. Candow DG, Zello GA, Ling B, Farthing JP, Chilibeck PD, McLeod K, et al. Comparison of creatine supplementation before versus after supervised resistance training in healthy older adults. *Res Sports Med.* 2014; 22(1):61-74.
69. Candow DG, Vogt E, Johannsmeyer S, Forbes SC, Farthing JP. Strategic creatine supplementation and resistance training in healthy older adults. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015; 40(7):689-94.
70. Johannsmeyer S, Candow DG, Brahms CM, Michel D, Zello GA. Effect of creatine supplementation and drop-set resistance training in untrained aging adults. *Exp Gerontol.* 2016; 83:112-9.
71. Candow DG, Chilibeck PD, Gordon JJ, Kontulainen S. Efficacy of Creatine Supplementation and Resistance Training on Area and Density of Bone and Muscle in Older Adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2021; 53(11):2388-95.
72. Gualano B, Macedo AR, Alves CR, Roschel H, Benatti FB, Takayama L, et al. Creatine supplementation and resistance training in vulnerable older women: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Exp Gerontol.* 2014; 53:7-15.
73. Harris RC, Söderlund K, Hultman E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin Sci (Lond).* 1992; 83(3):367-74.
74. Forbes SC, Candow DG, Ostojic SM, Roberts MD, Chilibeck PD. Meta-Analysis Examining the Importance of Creatine Ingestion Strategies on Lean Tissue Mass and Strength in Older Adults. *Nutrients.* 2021; 13(6)
75. Candow DG, Forbes SC, Vogt E. Effect of pre-exercise and post-exercise creatine supplementation on bone mineral content and density in healthy aging adults. *Exp Gerontol.* 2019; 119:89-92.

76. Sales LP, Pinto AJ, Rodrigues SF, Alvarenga JC, Gonçalves N, Sampaio-Barros MM, et al. Creatine Supplementation (3 g/d) and Bone Health in Older Women: A 2-Year, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020; 75(5):931-38.
77. Chilibeck PD, Chrusch MJ, Chad KE, Shawn Davison K, Burke DG. Creatine monohydrate and resistance training increase bone mineral content and density in older men. *J Nutr Health Aging.* 2005; 9(5):352-3.
78. Chilibeck PD, Candow DG, Landeryou T, Kaviani M, Paus-Jenssen L. Effects of Creatine and Resistance Training on Bone Health in Postmenopausal Women. *Med Sci Sports Exerc.* 2015; 47(8):1587-95.
79. Candow DG, Chilibeck PD, Gordon J, Vogt E, Landeryou T, Kaviani M, et al. Effect of 12 months of creatine supplementation and whole-body resistance training on measures of bone, muscle and strength in older males. *Nutr Health.* 2021; 27(2):151-59.
80. Stares A, Bains M. The Additive Effects of Creatine Supplementation and Exercise Training in an Aging Population: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Geriatr Phys Ther.* 2020; 43(2):99-112.

Apêndices

Índice de apêndices

Apêndice A: Termos de pesquisa utilizados para os diferentes temas abordados na presente revisão e respectivos resultados.....	23
Apêndice B: Descrição detalhada dos ensaios clínicos abordados sobre a suplementação com creatina no controlo glicémico e diabetes <i>mellitus</i> tipo II.	24
Apêndice C: Descrição detalhada dos ensaios clínicos abordados sobre a suplementação com creatina nas doenças cardiovasculares e função vascular. .	26
Apêndice D: Descrição detalhada dos ensaios clínicos abordados sobre a suplementação com creatina e cancro.	28
Apêndice E: Descrição detalhada dos ensaios clínicos abordados sobre a suplementação com creatina na função e desempenho cognitivo.....	29
Apêndice F: Descrição detalhada dos ensaios clínicos abordados sobre a suplementação com creatina no envelhecimento e sarcopenia.	32
Apêndice G: Descrição detalhada dos ensaios clínicos abordados sobre a suplementação com creatina na saúde óssea.....	37

Apêndice A: Termos de pesquisa utilizados para os diferentes temas abordados na presente revisão e respectivos resultados.

Tema	Termos de pesquisa, operadores booleanos e filtros	Resultados pesquisa (Resultados após exclusão de duplicados e de estudos que não obedeciam aos critérios de inclusão)
Diabetes e controle glicêmico	("creatine supplementation" OR "creatine" OR "creatine monohydrate") AND ("diabetic" OR "diabetes mellitus type 2" OR "glycemic control" OR "glucose tolerance")	
	+ Filtro "Randomized Controlled Trial" (sem restrição temporal)	N=60 (7)
	+ Filtro "Systematic Review" + "Meta-Analysis" (últimos 5 anos)	N=7 (2)
Doenças cardiovasculares e função vascular	("creatine supplementation" OR "creatine" OR "creatine monohydrate") AND ("heart failure" OR "vascular function" OR "homocysteine" OR "blood lipids ")	
	+ Filtro "Randomized Controlled Trial" (sem restrição temporal)	N=119 (9)
	+ Filtro "Systematic Review" + "Meta-Analysis" (últimos 5 anos)	N=10 (0)
Cancro	("creatine supplementation" OR "creatine" OR "creatine monohydrate") AND ("cancer")	
	+ Filtro "Randomized Controlled Trial" (sem restrição temporal)	N=46 (3)
	+ Filtro "Systematic Review" + "Meta-Analysis" (últimos 5 anos)	N=20 (0)
Cognição	("creatine supplementation" OR "creatine" OR "creatine monohydrate") AND ("cognitive function" OR "brain performance" OR "cognition")	
	+ Filtro "Randomized Controlled Trial" (sem restrição temporal)	N=40 (8 (+2 artigos de outras fontes - referências de artigos lidos))
	+ Filtro "Systematic Review" + "Meta-Analysis" (últimos 5 anos)	N=10 (1)
Envelhecimento e sarcopenia	("creatine supplementation" OR "creatine" OR "creatine monohydrate") AND ("frailty" OR "sarcopenia" OR "older adults" OR "aging" OR "elderly")	
	+ Filtro "Randomized Controlled Trial" (sem restrição temporal)	N=96 (20)
	+ Filtro "Systematic Review" + "Meta-Analysis" (últimos 5 anos)	N=27 (6)
Saúde óssea	("creatine supplementation" OR "creatine" OR "creatine monohydrate") AND ("bone" OR "bone health" OR "bone mineral content" OR "bone mineral density")	
	+ Filtro "Randomized Controlled Trial" (sem restrição temporal)	N=61 (7)
	+ Filtro "Systematic Review" + "Meta-Analysis" (últimos 5 anos)	N=7 (1)

Apêndice B: Descrição detalhada dos ensaios clínicos abordados sobre a suplementação com creatina no controle glicêmico e diabetes *mellitus* tipo II.

Cr - Creatina (no caso de não ter sido descrito o tipo de Cr usada); CrM - Creatina Monoidratada; DMT2- Diabetes *mellitus* tipo II; Gli - Glicose; Grupo 1 - Grupo intervenção/ Creatina; Grupo 2 - Grupo placebo/outras substâncias; HbA1c - Hemoglobina glicada; PTOG- Prova de tolerância oral à glicose.

Estudo	Amostra	Duração	Desenho do estudo	Principais <i>outcomes</i>	Protocolos de suplementação de creatina	Principais resultados	Conclusão
Newman, Hargreaves et al. 2003	17 homens, saudáveis, não treinados	4 semanas	Randomizado Cego	PTOG	Grupo 1: 4x (5g Cr + 3,75g Gli) nos primeiros 5 dias; (3g Cr + 3g Gli) nos dias seguintes Grupo 2: 4x (3,75g Gli) nos primeiros 5 dias; 3g de nos dias seguintes	Sem diferenças entre grupos na PTOG.	Sem efeito.
Gualano, Novaes et al. 2008	22 homens saudáveis	12 semanas	Randomizado Duplamente cego	PTOG HOMA Insulina em jejum	Grupo 1: 0,3g Cr/dia/kg na primeira semana; 0,15g/dia/kg nas restantes + treino aeróbico Grupo 2: Dextrose + Treino aeróbico	A área sob a curva da glicose diminuiu significativamente ($p=0,034$) para ambos os grupos, mas a taxa de diminuição foi maior no grupo Cr. Sem diferenças no HOMA e na insulina em jejum.	A suplementação com Cr, associada ao treino aeróbico, pode melhorar a tolerância à glicose.
Rocic, Bajuk et al. 2009	30 participantes com DMT2	2 semanas	Crossover (2 dias de <i>washout</i>) Randomizado	Glicose plasmática	Grupo 1: (2x3g) Cr /dia Grupo 2:(2x500mg) Metformina/dia	Diminuição da Gli plasmática em ambos os tratamentos.	A Cr foi tão eficaz quanto a metformina na diminuição da glicose em diabéticos tipo II.

Apêndice B: Continuação.

Gualano, V et al. 2011	25 participantes com DMT2	12 semanas	Randomizado Duplamente cego	HbA1c	Grupo 1: 5g CrM/dia + Treino de força Grupo 2: 5g/dia Dextrose + Treino de força	O grupo Cr teve uma redução de 1,1% da HbA1c e uma diminuição da glicemia no teste de glicose pós-prandial ($p=0,004$).	A suplementação com Cr, associada ao treino de força, melhora o controle glicêmico em diabéticos tipo II.
Ročić, Znaor et al. 2011	32 participantes com DMT2	2 semanas	Crossover (2 dias de <i>washout</i>) Randomizado	Glicose plasmática	Grupo 1: 3g Cr/dia Grupo 2: 3,5mg Glibenclamida/dia	Diminuição da Gli plasmática em ambos os tratamentos.	A Cr foi tão eficaz quanto a glibenclamida na diminuição da glicose em diabéticos tipo II.
Gualano, de Salles Painelli et al. 2011	25 participantes com DMT2	12 semanas	Randomizado Duplamente cego	Função renal (<i>clearance</i> de creatinina, ureia sérica, proteinúria, albuminúria)	Grupo 1: 5g CrM/dia Grupo 2: 5g/dia Dextrose	O <i>clearance</i> de creatinina, ureia sérica e urinária, eletrólitos, proteinúria e albuminúria permaneceram inalterados.	A suplementação com Cr não afeta a função renal em pacientes.
Alves, Ferreira et al. 2012	25 participantes	12 semanas	Randomizado Duplamente cego	Mecanismos de translocação	Grupo 1: 5g Cr/dia Grupo 2: 5g/dia dextrose	Relação significativa entre o aumento da expressão de AMPK-a e diminuição de Hb1aC e aumento da translocação de GLUT-4 ($p<0,001$).	A AMPK-a pode desempenhar um papel importante na facilitação da captação de glicose induzida por Cr em pacientes diabéticos.

Apêndice C: Descrição detalhada dos ensaios clínicos abordados sobre a suplementação com creatina nas doenças cardiovasculares e função vascular.

Cr- Creatina (no caso de não ter sido descrito o tipo de Cr usada); CT- Colesterol total; DAC- Doença arterial coronária; Gli- Glicose; Grupo 1- Grupo intervenção/ creatina; Grupo 2- Grupo placebo/outras substâncias; IC- Insuficiência cardíaca; ICC- Insuficiência cardíaca congestiva; TAG- Triacilgliceróis; Treino- treino de resistência/força; VLDL- Lipoproteína de muito baixa densidade; *Grupo controle sem treino nem placebo.

Estudo	Amostra	Duração	Desenho do estudo	Principais <i>outcomes</i>	Protocolos de suplementação de creatina	Principais resultados	Conclusão
Gordon, Hultman et al. 1995	17 pacientes com IC (fração de ejeção < 40)	10 dias	Randomizado Duplamente cego	Fração de ejeção ventricular esquerda e força muscular	Grupo 1: 20g Cr/dia Grupo 2: Placebo não especificado	A fração de ejeção ventricular esquerda não se alterou. Aumento da força muscular ($p<0,05$).	A suplementação com Cr em pacientes com IC crônica não aumentou a fração de ejeção, mas aumentou a força muscular.
Earnest, Almada et al. 1996	34 participantes c/concentrações de colesterol total superiores a 200 mg/dl	2 meses	Randomizado Duplamente cego	CT, HDL, LDL, VLDL, TAG	Grupo 1: 4x (5g Cr + 1g Gli) /dia nos primeiros 5 dias; 2x (5g Cr + 1g Gli) /dia nos dias seguintes Grupo 2: 4x 6g de Gli nos primeiros 5 dias; 2x (6g Gli) nos dias seguintes	Reduções significativas no CT ($p<0,05$), TAG e VLDL ($p<0,01$).	A Cr parece diminuir o CT, TAG e VLDL em pacientes com hipercolesterolemia.
Volek, Duncan et al. 2000	19 homens saudáveis e treinados	12 semanas	Randomizado Duplamente cego	CT, HLD, LDL, TAG	Grupo 1: 5x (5g Cr/dia) na primeira semana; 5g Cr/dia nas restantes Grupo 2: 5x (5g Celulose/dia) na primeira semana; 5g Celulose/dia nas restantes.	Sem efeitos nos lípidos plasmáticos ou nos TAG.	Em homens saudáveis, a suplementação com Cr, em conjunto com o treino, não influenciou os parâmetros lipídicos.
Kueth, Krack et al. 2006	20 pacientes com ICC	6 semanas	Crossover Duplamente cego	Pico de V02, limiar anaeróbico, fração de ejeção ventricular esquerda, distância no teste de caminhada de 6 min e força muscular, dispneia e qualidade de vida	Grupo 1: 4 x5g Cr/dia Grupo 2: Placebo (não especificado)	Aumento do peso corporal e força muscular ($p<0,05$). Sem alterações nas medidas de V02, distância percorrida ou qualidade de vida.	A suplementação com creatina a curto prazo em pacientes com IIC levou a um aumento do peso corporal e da força muscular.

Apêndice C: Continuação.

Jahangir, Vita et al. 2009	112 pacientes com DAC	4 dias	Randomizado Duplamente cego	Homocisteína plasmática, l-arginina, creatina, cistatina C	Grupo 1: 9g l-arginina /dia Grupo 1.1: 21g Cr /dia Grupo 1.2: 9g l-arginina /dia + 21g Cr /dia Grupo 2: Cápsulas de gelatina ou lactose em pó.	A suplementação de creatina foi associada a um aumento na concentração de homocisteína ($p=0,03$).	As consequências da suplementação de creatina a longo prazo em pacientes com DAC permanecem desconhecidas.
Cornelissen, Defoor et al. 2010	70 pacientes com DAC ou ICCr	3 meses	Randomizado Duplamente cego	Potência aeróbica, força muscular, HDL, LDL, CT, TAG, Gli	Grupo 1: 5g CrM + 4g (Maltodextrina e adoçante) + Treino Grupo 2: 8,5g (Maltodextrina e adoçante) + Treino	As mudanças após o protocolo de treino foram semelhantes entre o grupo 1 e o grupo 2 ($p>0,05$).	A CrM em combinação com o treino não exerce nenhum benefício adicional na melhora do desempenho físico, perfil lipídico em pacientes com DAC ou ICCr.
Fumagalli, Fattiroli et al. 2011	67 pacientes com ICCr	2 meses	Randomizado Duplamente cego	Teste de esforço (pico de VO2, capacidade total de trabalho)	Grupo 1: 320mg Coenzima Q10 + 340mg Cr /dia Grupo 2: Placebo (não especificado)	O pico de VO2 foi significativamente maior no grupo 1 do que no grupo 2.	Este estudo sugere que a suplementação de CQ10+ Cr exercem algum efeito benéfico no desempenho físico na ICCr.
Carvalho, Rassi et al. 2012	33 homens com IC	6 meses	Randomizado Duplamente cego	VO2 máx, distância no teste de caminhada de 6 min e fração de ejeção ventricular esquerda	Grupo 1: 5g Cr/dia Grupo 2: 5g Maltodextrina/dia	Os valores médios do pico VO2 foram próximos nos dois grupos ($p > 0,05$). Sem diferenças estatísticas significativas entre grupos no teste de caminhada.	A suplementação de Cr em homens com IC não melhorou significativamente a capacidade funcional.
Bereket-Yücel 2015	60 homens jovens	2 meses	Randomizado Não menciona o cegamento	Concentração de homocisteína, perfil lipídico, ácido fólico, vitamina B12	Grupo 1: 25g Cr/dia nos primeiros 5 dias; 5g Cr/dia nos restantes + Treino Grupo 2: Placebo no mesmo esquema + Treino Grupo 3*: Sem intervenção	Os níveis de homocisteína foram significativamente inferiores no grupo 1 ($p=0,00$), enquanto não se observaram diferenças nos restantes grupos.	A suplementação com Cr juntamente com o treino de resistência pode oferecer proteção contra fatores de risco cardiovasculares.

Apêndice D: Descrição detalhada dos ensaios clínicos abordados sobre a suplementação com creatina e cancro.

Cr- Creatina (no caso de não ter sido descrito o tipo de Cr usada); CrM- Creatina Monoidratada; Grupo 1- Grupo intervenção/ Creatina; Grupo 2-Grupo placebo/outras substâncias.

Estudo	Amostra	Duração	Desenho do estudo	Principais <i>outcomes</i>	Protocolos de suplementação de creatina	Principais resultados	Conclusão
Norman, Stübler et al. 2006	31 pacientes com cancro colorretal	8 semanas	Randomizado Duplamente cego	Composição corporal; força de prensão da mão; flexão da anca e extensão no joelho e qualidade de vida	Grupo 1: 4x 5g CrM/dia na 1ª semana; 2x2,5g/dia nas restantes Grupo 2: Celulose	A creatina não melhorou a massa ou função muscular e a qualidade de vida em pacientes com cancro colorretal. Porém, o ângulo de fase melhorou significativamente no grupo de intervenção ($p=0,030$).	A CrM pode, portanto, ser útil em pacientes com quimioterapia mais leve.
Bourgeois, Nagel et al. 2008	9 crianças com leucemia linfoblástica aguda	16 semanas de suplementação + 16 semanas de suplementação (total=38 semanas)	Crossover (6 semanas <i>washout</i>) Duplamente cego	Altura, Peso, IMC, Densidade mineral óssea, Massa isenta de gordura, %MG	Grupo 1: 0,1g CrM/kg/dia Grupo 2: -	As crianças do grupo 1 apresentaram uma diminuição da %MG ($p<0,05$).	A suplementação com CrM atenuou o aumento de massa gorda.
Jatoi, Steen et al. 2017	263 pacientes com cancro colorretal	8 semanas	Randomizado Duplamente cego	Nº de pacientes que ganharam >10% do seu peso inicial em 1 mês	Grupo 1: 20g Cr/dia nos primeiros 5 dias e 2g/dia nos restantes. Grupo 2: Placebo (não especificado)	Apenas 2 participantes ganharam 10% do seu peso inicial em 1 mês ($p=1,00$).	A suplementação com Cr não foi eficaz no ganho de peso na população oncológica.

Apêndice E: Descrição detalhada dos ensaios clínicos abordados sobre a suplementação com creatina na função e desempenho cognitivo.

CEE- Creatina etil ester; CrM- Creatina Monoidratada; Grupo 1- Grupo intervenção/ creatina; Grupo 2-Grupo placebo/outras substâncias; Treino- Treino de resistência/força.

Estudo	Amostra	Duração	Desenho do estudo	Principais <i>outcomes</i>	Protocolos de suplementação de creatina	Principais resultados	Conclusão
Watanabe, Kato et al. 2002	24 participantes saudáveis	5 dias	Randomizado Duplamente cego	Fadiga mental e hemoglobina cerebral oxigenada	Grupo 1: 8g CrM/dia Grupo 2: Placebo (não especificado)	Redução da fadiga mental ($p<0,02$) e aumento da utilização de oxigênio pelo cérebro ($p<0,005$).	A suplementação com CrM reduziu a fadiga mental e aumentou a oxigenação cerebral.
Rae, Digney et al. 2003	45 participantes adultos jovens vegans (n=18) ou vegetarianos (n=27)	6 semanas de suplementação + 6 semanas de suplementação (total=18 semanas)	<i>Crossover</i> (6 semanas de <i>washout</i>) Duplamente cego	Testes cognitivos (Inteligência: Raven's Advanced Progressive; Matrizes; Memória: Wechsler Auditory backward digit span)	Grupo 1: 5g CrM/dia Grupo 2: 5g Maltodextrina/dia	Os scores nos testes cognitivos foram superiores no grupo suplementado com creatina ($p<0,0001$).	A suplementação de creatina teve um efeito positivo significativo tanto na memória de trabalho (<i>backward digit span</i>) quanto na inteligência.
McMorris, Harris et al. 2006	19 participantes	7 dias	Randomizado Duplamente cego	Testes cognitivos: performance de memória (teste RMG), memória verbal e espacial; testes psicomotores; testes de humor e concentrações de catecolaminas	Grupo 1: 4x 5g CrM/dia, 7 dias antes dos testes + Treino de intensidade leve Grupo 2: <i>Maxijoule</i> , 7 dias antes dos testes + Treino de intensidade leve	Em 24h, o grupo 1 demonstrou um menor declínio de desempenho no teste RMG ($p<0,05$) Também a pontuação de fadiga ($p<0,005$) e vigor ($p<0,02$) foram melhores no grupo 1.	Após 24 horas de privação de sono, a suplementação com CrM teve um efeito positivo no estado de humor e nas tarefas que ativam grandes áreas do córtex pré-frontal.
McMorris, Mielcarz et al. 2007	32 participantes idosos	2 semanas	Randomizado Duplamente cego	Testes cognitivos (memória a curto prazo, forward recall test, backward recall test, memória a longo prazo)	Grupo 1: <i>Maxijoule</i> durante a 1ª semana + 4x (5g CrM/dia) durante a 2ª semana Grupo 2: <i>Maxijoule</i> nas 2 semanas	Efeito significativo da suplementação em todas as tarefas, exceto na recordação de números invertidos.	A suplementação de creatina auxilia a cognição em idosos.

Apêndice E: Continuação.

McMorris, Harris et al. 2007	19 participantes	7 dias (suplementação)	Randomizado Duplamente cego	Testes cognitivos (tarefa executiva central, memória, tempo de reação, testes psicomotores, humor, esforço cognitivo) e concentração de cortisol e melatonina na saliva	Grupo 1: 4x 5g CrM/dia 7 dias antes dos testes + Treino de intensidade moderada Grupo 2: <i>Maxijoule</i> 7 dias antes dos testes + Treino de intensidade moderada	Melhoria do desempenho da tarefa executiva central às 36h de privação de sono no grupo 1 em comparação com o grupo placebo ($p<0,05$).	A suplementação com CrM, durante a privação de sono, com exercícios de intensidade moderada só é útil para tarefas que ativam grandes áreas do córtex pré-frontal.
Rawson, Lieberman et al. 2008	22 participantes não vegetarianos	6 semanas	Randomizado Duplamente cego	Testes cognitivos: tempo de reação, memória, raciocínio lógico, cálculos matemáticos	Grupo 1: 0,03g CrM/kg de peso corporal/dia Grupo 2: Placebo (não discriminado)	Sem efeitos significativos em nenhuma variável ($p>0,05$).	Seis semanas de suplementação com CrM não melhoraram o processamento cognitivo nem o desempenho psicomotor em jovens adultos.
Ling et al., 2009	34 participantes não vegetarianos	2 semanas	Randomizado Duplamente cego	Testes de memória, atenção e QI	Grupo 1: 5g CEE/ dia Grupo 2: 5g Maltodextrina /dia	O grupo 1 melhorou a memória ($p<0,01$), tempo de reação ($p<0,01$) quando comparado com o grupo 2 e aumentou do QI ($p<0,01$) quando comparado com os valores <i>baseline</i> .	A suplementação com CEE pareceu melhorar de forma significativa o desempenho em vários domínios, desde tarefas que tinham um forte componente de memória até testes de atenção.
Benton and Donohoe 2011	121 mulheres (omnívoras=51; vegan/vegetarianas=70)	5 dias (suplementação)	Randomizado Duplamente cego	Testes cognitivos: memória, tempo de reação; vigilância; fluência verbal	Grupo 1: 4x (5g CrM/dia) Grupo 2: Glicose	No grupo 1, a memória foi melhor para os vegetarianos do que para os onívoros ($p<0,03$); nos que eram onívoros, a suplementação com CrM resultou numa memória inferior quando comparado com os valores <i>baseline</i> ($p<0,001$).	Os vegetarianos parecem ser mais sensíveis à suplementação com creatina.

Apêndice E: Continuação.

Alves, Merege Filho et al. 2013	56 mulheres idosas (média de idade=66,8 anos)	24 semanas	Randomizado Duplamente cego	Testes cognitivos: memória, atenção, estado emocional; força muscular	Grupo 1: 4x (5g CrM/dia) nos primeiros 5 dias e depois 5g CrM/dia + Treino Grupo 1.1: 4x (5g CrM/dia) nos primeiros 5 dias e depois 5g CrM/dia Grupo 2: 4x (5g Dextrose/dia) nos primeiros 5 dias e depois 5g dextrose/dia + Treino Grupo 2.1: 4x (5g Dextrose/dia) nos primeiros 5 dias e depois 5g dextrose/dia	Os grupos 1 ($p<0,001$) e 2 ($p<0,01$) tiveram reduções significativas na pontuação na Escala geriátrica de depressão quando comparados com o grupo 2.1. Sem diferenças significativas entre os grupos 1.1 e 2.1 ($p = 0,60$), ou entre os grupos 1 e 2 ($p = 0,83$).	A suplementação com creatina não promoveu alterações significativas na função cognitiva e estado emocional em idosos aparentemente saudáveis. Além disso, o treino de força <i>per se</i> melhorou.
Turner, Byblow et al. 2015	15 participantes (média de idades= 31 anos)	7 dias (suplementação) 5 semanas de washout	Crossover Randomizado Duplamente cego	Testes cognitivos: memória verbal e visual, teste de atenção, velocidade de resposta, codificação	Grupo 1: 4x (5g CrM/dia) + 3,75g de pó c/sabor nos 7 dias antes dos testes Grupo 2: placebo (não discriminado) + 3,75g de pó c/sabor	A CrM melhorou o desempenho em tarefas de atenção ($p=0,049$) e resultou numa tendência de melhoria para variáveis como função executiva ($p=0,07$), flexibilidade cognitiva ($p=0,07$) e índice neurocognitivo ($p=0,07$).	A suplementação com CrM melhorou o desempenho em vários domínios, compensando os decréscimos observados com hipoxia.

Apêndice F: Descrição detalhada dos ensaios clínicos abordados sobre a suplementação com creatina no envelhecimento e sarcopenia.

CCr- Citrato de creatina; CLA- Ácido linoleico conjugado; CrM- Creatina Monoidratada; FA- Farinha de arroz; Gli- Glicose; Grupo 1- Grupo intervenção/ creatina; Grupo 2-Grupo placebo/outras substâncias; 3-MH- 3 metil-histidina (marcador do catabolismo proteico muscular); Treino- Treino de resistência/força.

Estudo	Amostra	Duração	Desenho do estudo	Principais <i>outcomes</i>	Protocolos de suplementação de creatina	Principais resultados	Conclusão
Bermon, Venembre et al. 1998	32 participantes idosos (67 - 80 anos)	8 semanas	Randomizado Duplamente cego	Massa e gordura corporal, repetições máximas (1 e 12) e testes isométricos	Grupo 1: 4x (5g CrM + 2g Gli) / dia nos primeiros 5 dias e depois (3g CrM + 2g de Gli) /dia + Treino Grupo 1.1: 4x (5g CrM + 2g Gli) / dia nos primeiros 5 dias e depois (3g CrM + 2g de Gli) /dia Grupo 2: 4x (7g Gli) /dia nos primeiros 5 dias e depois 5g de Gli/dia + Treino Grupo 2.1: 4x (7g Gli) /dia nos primeiros 5 dias e depois 5g de Gli/dia	Em todos os grupos, não foram observadas alterações significativas nos parâmetros antropométricos. Para todos os movimentos, os aumentos nos máximos de 1 e 12 repetições foram maiores ($p < 0,02$) nos grupos 1 e 2 do que nos 1.1 e 2.1.	A suplementação oral de CrM não traz benefícios adicionais para a composição corporal, força e resistência em idosos saudáveis, associada ou não a treino de força.
Jakobi, Rice et al. 2001	12 homens idosos (65-82 anos)	5 dias	Randomizado Duplamente cego	Força voluntária isométrica máxima, propriedades contrácteis e eletromiografia de superfície	Grupo 1: 4x (5g CrM + 5g Maltodextrina) /dia Grupo 2: 4x (5g Maltodextrina) /dia	Não houve quaisquer efeitos significativos entre grupos nos parâmetros analisados.	A suplementação de CrM de curto prazo em homens idosos não influencia o desempenho isométrico dos músculos flexores do cotovelo.
Gotshalk, Volek et al. 2002	18 homens idosos (59-73 anos)	1 semana	Randomizado Duplamente cego	Massa e massa livre de gordura, força máxima, força isométrica, potência, capacidade funcional	Grupo 1: 0,03g/kg/ dia CrM Grupo 2: 0,03g/kg/dia Celulose	O grupo 1 teve um aumento da massa corporal e livre de gordura, força máxima, força isométrica, potência e capacidade funcional em comparação com o grupo 2 ($p < 0,05$).	A suplementação de CrM é eficaz no aumento de vários índices de desempenho muscular, incluindo testes funcionais em homens idosos saudáveis.

Apêndice F: Continuação.

Brose, Parise et al. 2003	18 participantes idosos	14 semanas	Randomizado Duplamente cego	Composição corporal, força dinâmica máxima, força isométrica, testes funcionais	Grupo1: (5g CrM + 2g Dextrose) /dia + Treino Grupo 2: 7g Dextrose/dia + Treino	A suplementação de CrM resultou em aumentos na massa livre de gordura e na massa corporal total, em comparação com o placebo ($p < 0,05$). Força extensora do joelho foi maior no grupo 1 do que no grupo 2 ($p < 0,05$); Aumento da dorsiflexão no grupo 1, mas apenas nos homens ($p < 0,05$). Os homens no grupo 1 aumentaram significativamente a força de flexão do braço quando comparados com os homens do grupo 2 ($p < 0,05$).	A suplementação de CrM juntamente com o exercício potencializou o aumento da massa total e livre de gordura e ganhos em diversos índices de força muscular. A suplementação de CrM pode ser benéfica para idosos que realizam treino de força.
Candow, Chilibeck et al. 2004	30 homens idosos (61-83 anos)	12 semanas	Randomizado Duplamente cego	Resistência muscular, força muscular e massa magra	Grupo 1: Participantes que tinha feito suplementação de CrM nas últimas 12 semanas Grupo 2: Participantes que tinham recebido placebo nas últimas 12 semanas	Sem alterações na força, resistência ou perda de massa magra.	A retirada da suplementação com CrM não teve efeitos significativos.
Cañete, San Juan et al. 2006	16 mulheres idosas (60-80 anos)	1 semana	Randomizado Duplamente cego	Resistência, <i>endurance</i> , capacidade funcional	Grupo 1: 3x (0,3g CrM/kg) /dia Grupo 2: 3x (0,3g celulose/kg) /dia	Sem diferenças significativas na massa corporal entre o grupo 1 e 2 ($p > 0,05$); também sem diferenças na <i>endurance</i> ($p > 0,05$). O grupo CrM teve uma diminuição de 12% no tempo para completar o teste de sentar e levantar quando comparado com os valores <i>baseline</i> ($p < 0,05$), mas o grupo placebo não ($p > 0,05$).	Potenciais benefícios da CrM em mulheres idosas (por exemplo, para evitar quedas durante tarefas físicas diárias que envolvam força muscular da parte inferior do corpo, como sentar e levantar de uma cadeira ou descer escadas).
Stout, Sue Graves et al. 2007	15 participantes idosos (média de idades=74,5 anos)	2 semanas	Crossover (4-6 semanas de <i>washout</i>) Randomizado Duplamente cego	Capacidade de trabalho físico no limiar de fadiga (PWCFT), força de preensão isométrica máxima (GRIP), sentar e levantar (STS) e peso corporal	Grupo 1: 4x (5g CCr) /dia nos primeiros 7 dias e depois 2x (5g CCr) /dia durante mais 7 dias Grupo 2: Placebo (não descrito) com o mesmo esquema	Aumentos significativos no GRIP (6,7%) e PWCFT (15,6%) após a suplementação para o grupo 1 ($p < 0,05$) quando comparado com os valores <i>baseline</i> , mas nenhuma mudança para o grupo 2 foi observada.	14 dias de suplementação de CCr podem aumentar a força de preensão da parte superior do corpo e aumentar a capacidade de trabalho físico ao retardar a fadiga neuromuscular em homens e mulheres idosos.

Apêndice F: Continuação.

Tarnopolsky, Zimmer et al. 2007	31 participantes idosos (65-85 anos)	24 semanas (6 meses)	Randomizado Duplamente cego	Força e resistência muscular, tarefas funcionais, composição corporal	Grupo 1: 5g CrM + 6g CLA + 2g Dextrose) /dia + Treino Grupo2: (7g Dextrose + 6g de Oleo de cártamo) /dia + Treino	O treino resultou numa melhoria das medidas da capacidade funcional ($p < 0,05$) e força ($p < 0,001$), com uma maior melhoria para o grupo 1 na maioria das medidas de resistência muscular e menor massa gorda ($p < 0,05$)	A suplementação de CrM + CLA pode aumentar alguns dos efeitos benéficos do treino em idosos.
Eliot, Knehans et al. 2008	42 homens de meia-idade e idosos (48-72 anos)	14 semanas	Randomizado Duplamente cego	Composição corporal (massa gorda, %massa gorda e massa isenta de gordura)	Grupo 1: (5g CrM + 480 mL Gatorade) / dias de treino + Treino Grupo 1.1: (35g Proteína do soro do leite concentrada + 480 mL Gatorade) / dias de treino + Treino Grupo 1.2: (5g CrM + 35g Proteína do soro do leite concentrada) / dias de treino + 480 mL Gatorade + Treino Grupo 2: 480 mL Gatorade/ dias de treino + Treino	Sem efeitos significativos entre grupos. Apenas se observou um efeito significativo do treino ($p < 0,02$) para a massa isenta de gordura.	A suplementação CrM, proteína do soro do leite concentrada ou uma combinação de ambas, quando combinadas com treino em homens de meia-idade, não traz benefícios adicionais na composição corporal.
Bemben, Witten et al. 2010	42 homens de meia-idade e idosos (48-72 anos)	14 semanas	Randomizado Duplamente cego	Força (1RM) e composição corporal	Grupo 1: (5g CrM + 480 mL Gatorade) / dias de treino + Treino Grupo 1.1: (35g Proteína do soro do leite concentrada + 480 mL Gatorade) / dias de treino + Treino Grupo 1.2: (5g CrM + 35g Proteína do soro do leite concentrada) / dias de treino + 480 mL Gatorade + Treino Grupo 2: 480 mL Gatorade/ dias de treino + Treino	Aumento significativo ($p < 0,05$) de força e massa magra em todos os grupos, sem diferenças significativas entre eles.	O treino de resistência em homens de meia-idade e idosos aumentou significativamente a força muscular e massa magra sem benefícios adicionais da suplementação de CrM e/ou proteína.
Aguiar, Januário et al. 2013	18 mulheres com idade >60 anos	12 semana	Randomizado Duplamente cego	Composição corporal (massa isenta de gordura, massa gorda e % massa gorda); Testes funcionais e testes de força (1RM)	Grupo 1: 5g CrM/ dias de treino + Treino Grupo 2: 5g Maltrodextrina/dias de treino + Treino	O grupo 1 teve um aumento superior de força ($p < 0,05$) do que o grupo 2. O grupo 1 ganhou mais massa isenta de gordura e muscular e ainda foi melhor nos testes funcionais do que o grupo 2. Sem alterações significativas na massa corporal ou %massa gorda ($p > 0,05$).	A suplementação com CrM a longo prazo, juntamente com o treino de resistência, melhora a capacidade de realizar tarefas funcionais, aumento de força, massa isenta de gordura e massa muscular em mulheres idosas.

Apêndice F: Continuação.

Candow, Zello et al. 2014	22 adultos (50-64 anos)	12 semanas	Randomizado Duplamente cego	Massa isenta de gordura, força (1RM); excreção urinária 3-MH e função renal	Grupo 1: CrM antes do treino (0,1g CrM/ kg) + FA depois do treino (0,1g FA/kg) + Treino Grupo 2: FA antes do treino (0,1g/kg) + CrM depois do treino (0,1g/kg) + Treino	Ambos os grupos tiveram um aumento significativo de massa isenta de gordura, espessura muscular, força e uma redução do catabolismo proteico ($p<0,001$), sem diferenças entre grupos.	As alterações na massa ou força muscular são semelhantes quando a creatina é ingerida antes ou após o treino em idosos.
Cooke, Brabham et al. 2014	20 homens idosos (55-70 anos)	12 semanas	Randomizado Duplamente cego	Força muscular (1RM) e composição corporal (massa isenta de gordura)	Grupo 1: 20g CrM + 5 Gli nos primeiros 7 dias e depois (0,1g CrM/kg de peso corporal + 5g Gli) / dias de treino + Treino Grupo 2: 20g Gli nos primeiros 7 dias e depois 5g GLI/dia treino + Treino	Ambos os grupos aumentaram a força muscular e tiveram uma melhora da composição corporal, sem diferenças significativas entre eles.	A ingestão pós-exercício de CrM não proporciona melhorias na composição corporal ou na força muscular em comparação com o treino isolado em homens idosos.
Gualano, Macedo et al. 2014	60 mulheres idosas (>60 anos)	24 semanas	Randomizado Duplamente cego	Massa magra, massa óssea, marcadores bioquímicos da saúde óssea e testes funcionais	Grupo 1: 20 g CrM/dia durante 5 dias e depois 5g/dia Grupo 1.1: 20 g CrM/dia durante 5 dias e depois 5g/dia + Treino Grupo 2: 20 g Dextrose/dia durante 5 dias e depois 5g/dia Grupo 2.1: 20 g Dextrose/dia durante 5 dias e depois 5g/dia + Treino	Melhorias significativas na força muscular no grupo 1.1, comparativamente aos grupos 1 ($p=0,02$) e 2 ($p=0,002$), mas não face ao grupo 2.1 ($p=0,357$). O grupo 1.1 apresentou ganhos superiores no 1RM de supino quando comparado com os outros grupos ($p<0,05$). Os grupos 1.1 e 2 tiveram um ganho de massa magra semelhante, mas superior ao grupo 2.	A suplementação com CrM juntamente com treino de resistência melhorou a massa magra e a função muscular, mas não a massa óssea, em mulheres idosas.
Candow, Vogt et al. 2015	39 participantes (9 sarcopênicos)	32 semanas	Randomizado Duplamente cego	Composição corporal e força muscular	Grupo 1: Antes do treino- 0,1g CrM/kg / dia treino; Depois do treino- 0,1 g Maltodextrina/ kg + Treino Grupo 1.1: Antes do treino- 0,1 g Maltodextrina/ kg; Depois do treino- 0,1g CrM/kg / dias de treino + Treino Grupo 2: 0,1 g Maltodextrina/ kg antes e depois + Treino	Após o estudo, apenas três participantes permaneceram sarcopênicos. O grupo 1.1 foi o que teve um aumento superior de massa isenta de gordura em comparação com o grupo 2 ($p<0,025$). A CrM, independente do momento da ingestão, aumentou a força muscular mais do que o placebo.	Comparado com o treino de resistência sozinho, a suplementação com CrM melhora a força muscular, com maiores ganhos de massa isenta de gordura resultantes da suplementação de creatina pós-exercício.
Lobo, Tritto et al. 2015	103 mulheres com osteopenia	12 meses	Randomizado Duplamente cego	Densidade mineral óssea, composição corporal, função muscular	Grupo 1: 1g CrM/ dia Grupo 2: 1g Dextrose/dia	Sem alterações significativas entre grupos para todos os parâmetros.	A suplementação CrM não apresentou efeitos adversos, mas não afetou quaisquer parâmetros de saúde óssea, massa magra ou função muscular em mulheres mais velhas.

Apêndice F: Continuação.

Baker, Candow et al. 2016	9 homens saudáveis (média de idades=54,8 anos)	3h antes do treino	Crossover (7 dias <i>washout</i>) Randomizado Duplamente cego	Força muscular	Grupo 1: 20g CrM/3h antes dos testes Grupo 2: 20g Dextrose/3h antes dos testes	Sem diferenças significativas entre grupos.	A ingestão de um <i>bolus</i> de CrM 3 horas antes do exercício de resistência não tem efeito sobre o desempenho muscular em homens idosos saudáveis,
Johannsmeyer, Candow et al. 2016	31 participantes	12 semanas	Randomizado Duplamente cego	Composição corporal (massa muscular e massa gorda); Força muscular (1RM); Resistência muscular; Testes funcionais; Excreção urinária de 3-MH	Grupo 1: (0,1g CrM/kg + 0,1 Maltodextrina/ kg) /dia Grupo 2: 0,2g Maltodextrina/kg/ dia	O grupo 1 teve um maior aumento de massa corporal ($p=0,002$) e muscular ($p=0,007$) em comparação com o grupo 2. Homens do grupo 1 treinaram melhor comparativamente com os homens do grupo 2 ($p<0,049$) e as mulheres do grupo 1 ($p=0,012$)	A adição de creatina ao treino em <i>drop-set</i> aumenta os ganhos de massa muscular. A CrM é mais eficaz em homens idosos não treinados em comparação com mulheres idosas não treinadas.
Chami and Candow 2019	33 participantes (média de idades = 58,5 anos)	10 dias	Randomizado Duplamente cego	Força muscular (1RM); Resistência muscular; Equilíbrio	Grupo 1:(0,3g CrM/kg + 0,1g Maltodextrina/kg) /dia Grupo 1.1: (0,1g CrM/kg de peso corporal + 0,3g Maltodextrina/kg/dia Grupo 2: 0,4g Maltodextrina/ kg /dia	Sem quaisquer diferenças significativas entre os três grupos.	A suplementação com CrM a curto prazo, independente da dosagem e do treino de resistência, não tem efeito no desempenho muscular no envelhecimento.
Candow, Chilibeck et al. 2021	70 participantes idosos (média de idades=58 anos)	12 meses	Randomizado Duplamente cego	Densidade muscular (antebraço e perna) e geometria óssea (rádio e tíbia)	Grupo 1: 0,1g/kg/dia + Treino Grupo 2: Placebo não discriminado + Treino	Comparado com o grupo 2, o grupo 1 aumentou ou manteve a área óssea total na tíbia distal ($p = 0,031$) e diáfise tibial ($p=0,032$). Não houve alterações ósseas no rádio ($p> 0,05$). O grupo 2 aumentou a densidade muscular da perna ($p = 0,016$) em comparação com o grupo 2.	Um ano de suplementação com CrM e treino de resistência teve alguns efeitos favoráveis nas medidas de área óssea e densidade muscular em idosos.

Apêndice G: Descrição detalhada dos ensaios clínicos abordados sobre a suplementação com creatina na saúde óssea.

CrM- Creatina Monoidratada; DMO- Densidade mineral óssea; Grupo 1- Grupo intervenção/ creatina; Grupo 2-Grupo placebo/outras substâncias; Treino- Treino de resistência/força.

Estudo	Amostra	Duração	Desenho do estudo	Principais <i>outcomes</i>	Protocolos de suplementação de creatina	Principais resultados	Conclusão
Chilibeck, Chrusch et al. 2005	29 homens idosos (média de idade=71 anos)	12 semanas	Randomizado Duplamente cego	Conteúdo mineral ósseo e DMO	Grupo 1: 0,3g Cr/ kg /dia nos primeiros 5 dias e depois 0,07g Cr/kg/dia + Treino Grupo 2: Placebo não discriminado + Treino	O grupo 1 aumentou o conteúdo mineral ósseo dos braços em 3% ($p<0,01$) enquanto o grupo 2 teve uma diminuição de 1% (não significativo).	O treino de resistência, juntamente com a suplementação com Cr aumenta a DMO em homens idosos.
Gualano, Macedo et al. 2014	60 mulheres idosas (>60 anos)	24 semanas	Randomizado Duplamente cego	Massa magra, massa óssea, marcadores bioquímicos da saúde óssea e testes funcionais	Grupo 1: 20 g CrM/dia durante 5 dias e depois 5g/dia Grupo 1.1: 20 g CrM/dia durante 5 dias e depois 5g/dia + Treino Grupo 2: 20 g Dextrose/dia durante 5 dias e depois 5g/dia Grupo 2.1: 20 g Dextrose/dia durante 5 dias e depois 5g/dia + Treino	Melhorias significativas na força muscular no grupo 1.1, comparativamente aos grupos 1 ($p=0,02$) e 2 ($p=0,002$), mas não face ao grupo 2.1 ($p=0,357$). O grupo 1.1 apresentou ganhos superiores no 1RM de supino quando comparado com os outros grupos ($p<0,05$). Os grupos 1.1 e 2 tiveram um ganho de massa magra semelhante, mas superior ao grupo 2.	A suplementação com CrM, juntamente com treino de resistência, melhorou a massa magra e a função muscular, mas não a massa óssea, em mulheres idosas.
Chilibeck, Candow et al. 2015	33 mulheres idosas na pós-menopausa	12 meses	Randomizado Duplamente cego	DMO da coluna e DMO do colo do fêmur; DMO total	Grupo 1: 0,01g CrM/kg /dias de treino + Treino Grupo 2: Maltodextrina + Treino	O grupo 1 teve uma manutenção da DMO do colo do fêmur em comparação com o grupo 2 ($p<0,001$).	Doze meses de suplementação com CrM juntamente com treino preservaram a DMO do colo do fêmur.
Lobo, Tritto et al. 2015	103 mulheres com osteopenia	12 meses	Randomizado Duplamente cego	DMO, composição corporal, função muscular	Grupo 1: 1g CrM/ dia Grupo 2: 1g Dextrose/dia	Sem alterações significativas entre grupos para todos os parâmetros.	A suplementação CrM não apresentou efeitos adversos, mas não afetou quaisquer parâmetros de saúde óssea, massa magra ou função muscular em mulheres mais velhas.

Apêndice G: Continuação.

Candow, Forbes et al. 2019	39 participantes	8 meses	Randomizado Duplamente cego	DMO e conteúdo mineral ósseo total e dos membros (colo do fêmur, coluna e anca)	Grupo 1: Antes do treino- 0,1g CrM/kg de peso corporal/ dia treino; Depois do treino-0,1 g Maltodextrina/ kg + Treino Grupo 1.1: Antes do treino- 0,1 g Maltodextrina/ kg; Depois do treino- 0,1g CrM/kg / dia treino + Treino Grupo 2: 0,1 g Maltodextrina/ kg antes e depois do treino + Treino	Sem alterações significativas entre os grupos.	A suplementação com CrM, independentemente do momento da ingestão, não tem efeito sobre o conteúdo ou DMO no envelhecimento.
Sales, Pinto et al. 2020	200 mulheres na pós-menopausa	24 meses	Randomizado Duplamente cego	DMO	Grupo 1: 3g CrM/dia Grupo 2: 3g Dextrose/dia	A suplementação com CrM não demonstrou benefícios em quaisquer parâmetros ($p>0,005$).	A suplementação com CrM não melhorou a saúde óssea em mulheres na pós-menopausa e com osteopenia.
Candow, Chilibeck et al. 2021	70 participantes idosos (média de idades=58 anos)	12 meses	Randomizado Duplamente cego	Densidade muscular (antebraço e perna) e geometria óssea (rádio e tíbia)	Grupo 1: 0,1g/kg /dia + Treino Grupo 2: Placebo não discriminado + Treino	Comparado com o grupo 2, o grupo 1 aumentou ou manteve a área óssea total na tíbia distal ($p=0,031$) e diáfise tibial ($p=0,032$). Não houve alterações ósseas no rádio ($p> 0,05$). O grupo 2 aumentou a densidade muscular da perna ($p=0,016$) em comparação com o grupo 2.	Um ano de suplementação com CrM e treino de resistência teve alguns efeitos favoráveis nas medidas de área óssea e densidade muscular em idosos.

