

CREATINA E TREINAMENTO RESISTIDO: AGENTES NÃO FARMACOLÓGICOS PARA O RETARDO DA SARCOPENIA E DO DÉFICIT COGNITIVO ASSOCIADO AO ENVELHECIMENTO

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.878112623013>

Caio de Macedo Cintra

Acadêmico de Nutrição do Centro Universitário Maurício de Nassau, Caruaru-PE.
Acadêmico de Educação Física do Centro de Ensino Superior de Maringá, Garanhuns-PE.
Treinador Esportivo de Musculação e Fisiculturismo, Confederação Brasileira
de Musculação e Fisiculturismo - CBMF, Belo Horizonte - MG
<http://lattes.cnpq.br/0979583935987987>

Joel Ferreira da Silva

Docente do Curso de Nutrição do Centro Universitário Maurício de Nassau,
Caruaru-PE. Mestrando pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição,
Atividade Física e Plasticidade Fenotípica, Universidade Federal de
Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória - PPGNAFPF/UFPE/CAV.
<http://lattes.cnpq.br/6467552505856178>

Francielle Amorim Silva

Docente do Curso de Nutrição do Centro Universitário Maurício de Nassau,
Caruaru-PE. Mestre em Saúde Humana e Meio Ambiente, Universidade
Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória - UFPE/CAV.
<http://lattes.cnpq.br/9464018384401709>

Jefferson Thadeu Arruda Silva

Docente do Curso de Nutrição do Centro Universitário Maurício de Nassau,
Caruaru-PE. Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição,
Atividade Física e Plasticidade Fenotípica, Universidade Federal de
Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória - PPGNAFPF/UFPE/CAV.
<http://lattes.cnpq.br/9347617746243656>

Mirelly Cunha da Silva

Doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas,
Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória - PPGMCF/UFPE/CAV.
<https://lattes.cnpq.br/6658619265533111>

RESUMO: Introdução: O envelhecimento está associado com disfunções fisiológicas, musculoesqueléticas e neurológicas, como a sarcopenia e o déficit cognitivo. Nesse sentido, estratégias não farmacológicas como o treinamento resistido em combinação com a suplementação de creatina têm sido estudadas para melhorar esse quadro, principalmente de sarcopenia. **Objetivos:** elucidar o papel da creatina em combinação com o treinamento resistido, para reduzir a perda de massa e força muscular e a neuroinflamação relacionada ao envelhecimento. **Metodologia:** Esse trabalho se trata de uma revisão narrativa de literatura. A pesquisa foi realizada no banco de dados do PubMed, para artigos de 2020 a 2025, com participantes a partir de 49 anos que realizavam treinamento resistido com e sem a suplementação de creatina. Para as diretrizes foram utilizadas as mais recentes. Os critérios de exclusão foram: artigos originais e metanálises anteriores ao ano de 2020; em faixa etária abaixo de 49 anos; livros; artigos incompletos e/ou indisponíveis. **Resultados:** a creatina apresenta um efeito potencializador das adaptações neuromusculares, com redução na inflamação e aumento da função cognitiva, principalmente quando associada ao treinamento resistido. **Discussão:** esses resultados foram alcançados quando se utilizava fase de saturação seguida de doses de 5g/dia ou mais, possivelmente causada por uma maior redução da creatina intratecdual desses idosos. **Conclusão:** a suplementação de creatina apresenta ser uma estratégia não farmacológica e segura para reduzir os impactos neuromusculares e cognitivos do envelhecimento quando associada ao treinamento resistido.

PALAVRAS-CHAVES: creatina monohidratada; treinamento de força; estresse oxidativo; resistência anabólica; idosos.

CREATINE AND RESISTANCE TRAINING: NON-PHARMACOLOGICAL AGENTS FOR DELAYING AGE-RELATED SARCOPENIA AND COGNITIVE DEFICIT.

ABSTRACT: Introduction: Aging is associated with physiological, musculoskeletal and neurological dysfunctions, such as sarcopenia and cognitive impairment. In this sense, non-pharmacological strategies such as resistance training in combination with creatine supplementation have been studied to improve this condition, especially sarcopenia. **Objectives:** To elucidate the role of creatine combined with resistance training in reducing muscle mass, strength loss and age-related neuroinflammation. **Methodology:** This study is a narrative literature review. The search was conducted in the PubMed database for articles from 2020 to 2025, with participants aged 49 years and older who performed resistance training with and without creatine supplementation. The most recent guidelines were used. The exclusion criteria were: original articles and meta-analyses prior to 2020; age group below 49 years;

books; incomplete and/or unavailable articles. **Results:** Creatine has a potentiating effect on neuromuscular adaptations, with reduced inflammation and increased cognitive function, especially when combined with resistance training. Discussion: these results were achieved when using a saturation phase followed by doses of 5 g/day or more, possibly caused by a greater reduction in the interstitial creatine of these elderly individuals. **Conclusion:** creatine supplementation appears to be a safe non-pharmacological strategy for reducing neuromuscular and cognitive impacts of aging when combined with resistance training.

KEY-WORDS: creatine monohydrate; strength training; oxidative stress; anabolic resistance; elderly.

INTRODUÇÃO

Segundo o IBGE (2022) o número de pessoas com 65 anos ou mais aumentou em mais de 50% nos últimos 12 anos. Essa população acima de 60 anos representa 15,6% da população brasileira. O aumento dessa faixa etária populacional consequentemente implica em complicações causadas pelo envelhecimento, como a senilidade. Deficiências fisiológicas, musculoesqueléticas e neurológicas, incluindo perda de músculos, força, função, conteúdo mineral ósseo e cognição são características desse processo (Forbes; Candow, 2024).

Em contraste, o treinamento resistido regular foi demonstrado por Amiri e Sheikholeslami-Vatani (2023), como uma estratégia não farmacológica para aumentar a capacidade antioxidativa, força e qualidade de vida nos idosos. Esses efeitos podem ser observados devido ao aumento da massa e força muscular, bem como do conteúdo mineral ósseo, por conta do estímulo mecânico causado pelo treinamento (Candow *et al.*, 2021).

A força e a resistência muscular são importantes para a saúde dos idosos, visto que está conectada com a redução da fragilidade e incapacidade, além de contribuir para o combate de doenças como obesidade, diabetes tipo 2, hipertensão, dentre outras (Zhao *et al.*, 2022). Nesse contexto, o treinamento resistido tem sido recomendado para idosos com o objetivo de prevenir a perda de função e degradação muscular (Seo *et al.*, 2021). Além disso, a suplementação de creatina recentemente tem sido alvo de discussões no que diz respeito ao seu papel importante nesse público (Forbes *et al.*, 2022a).

O efeito positivo da suplementação de creatina ocorre aumentando os níveis intramusculares de fosfocreatina (Candow *et al.*, 2025). Isso resulta em uma renovação mais rápida do ATP (adenosina trifosfato) e retardando a liberação de íons hidrogênio (H⁺) (Amiri; Sheikholeslami-Vatani, 2023). Como consequência, observa-se um aumento na força, potência e resistência muscular (Burke *et al.*, 2023). Além disso,

a suplementação pode incrementar o conteúdo mineral ósseo, especialmente em mulheres pós-menopáusicas, e ainda elevar as quantidades de creatina no sistema nervoso central, favorecendo a função cognitiva (Smith *et al.*, 2021).

Há um crescente corpo de evidências a respeito da suplementação de creatina, a qual poderia aumentar a função cerebral (Forbes *et al.*, 2022b; Candow *et al.*, 2025). Esses efeitos benéficos aconteceriam principalmente sob situações de estresse, como privação de sono, alto esforço mental, e até em algumas doenças como Alzheimer (Forbes *et al.*, 2022a). Outro fator de destaque do uso da suplementação de creatina está associado ao potencial de minimizar marcadores inflamatórios, como as espécies reativas de oxigênio (ROS) e interleucinas (Amari e Sheikholeslami-Vatani, 2023). Esses marcadores estão associados ao envelhecimento e à redução da massa muscular (Nishikawa *et al.*, 2021b).

Paralelamente, a suplementação de creatina pode aumentar a expressão de fatores de crescimento, ativação e proliferação de células satélites, conteúdo de glicogênio e reduzir o estresse oxidativo (Burke *et al.*, 2023; Forbes; Candow, 2024). Pode também estimular o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) que desencadeia aumento mesmo que indireto da via alvo de rapamicina em mamíferos (mTOR) e assim aumentar a síntese proteica muscular (Forbes; Candow, 2024).

Considerando o fato que a creatina pode melhorar a qualidade de vida dos idosos que praticam treinamento resistido, essa revisão literária tem como objetivo avaliar os efeitos desta como coadjuvante ao treinamento resistido na redução dos impactos do envelhecimento na massa e força muscular, na capacidade antioxidante e na função cognitiva no envelhecimento.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, com o objetivo de reunir estudos científicos relevantes que abordam o uso da creatina em conjunto com o treinamento resistido na melhora do desempenho físico (força muscular), no retardo na sarcopenia, aumento da massa muscular, redução da inflamação sistêmica e melhora da função cognitiva. A seleção dos estudos se deu por meio de buscas nos banco de dados do PubMed, entre os meses de janeiro a outubro de 2025. Foram utilizadas uma combinação das seguintes termos: creatine; body composition; resistance training; muscle strength; elderly; oxidative stress; aging; older adults; frailty. Com os seguintes operadores booleanos: AND e / ou OR. Critérios de inclusão: artigos originais e de revisão publicados na língua inglesa dos anos de 2020 a 2025 e para as diretrizes (guidelines) foram utilizados os mais recentes. Para os artigos originais, critérios que elegibilidade foram: participantes com mais de 49 anos que realizam treinamento resistido e que faziam uso de creatina. Os critérios de exclusão foram: artigos originais

e metanálises anteriores ao ano de 2020; em faixa etária abaixo de 49 anos; livros; artigos incompletos e/ou indisponíveis online e impossibilitados de serem abertos nas bases de dados.

REFERENCIAL TEÓRICO

ENVELHECIMENTO E IMPACTOS FISIOLÓGICOS

De acordo com Forbes e Candow (2024), o envelhecimento está associado a perda de qualidade de vida, com diminuição da força, massa, função muscular, conteúdo mineral ósseo e cognição e aumentos nos custos dos sistemas de saúde. A redução de uma vida ativa é causada principalmente pela perda de força e massa muscular (Seo *et al.*, 2021). Este evento é definido como sarcopenia (SC) (Nishikawa *et al.*, 2021b). O qual, as mulheres por apresentarem maior expectativa de vida (homens 73,1 anos e mulheres 79,7 anos, IBGE 2023) estão mais relacionadas com redução da capacidade física e força muscular (Dos Santos *et al.*, 2021). Paralelamente a isso, um fator de interesse é o aumento da expectativa de vida.

Nesse sentido, Rodrigues *et al.*, (2022), atribuíram ao fato do aumento da expectativa de vida (aos avanços da medicina, da tecnologia, e redução da taxa de natalidade), ao qual aumenta a proporção de idosos na sociedade, em comparação com outras faixas etárias. Ademais, o envelhecimento também pode afetar a flexibilidade, o equilíbrio, como pode afetar a saúde mental através de mecanismos neurológicos, como redução da função cognitiva, demência, depressão e degeneração vestibulococlear (Merchant; Morley; Izquierdo *et al.*, 2021).

Em 1989, Rosenberg chamou atenção para a perda de massa muscular decorrente do envelhecimento e criou o termo "sarcopenia" (Nishikawa *et al.*, 2021b). No tocante a sua classificação, o grupo de trabalho em sarcopenia da Europa (Cruz-Jentoft *et al.*, 2019), classificou-a em três tipos: 1- Pré-SC, quando apenas ocorre perda de massa muscular (MM); 2-SC: quando ocorre perda de força; 3: SC grave: quando massa, força e performance reduzem. Sendo as causas, a inatividade, doenças crônicas, inflamação, má nutrição e endócrinas.

A sarcopenia (SC) está associada a maior risco de quedas, fraturas e perda de autonomia, reduzindo a qualidade de vida (Nishikawa *et al.*, 2021b). A pandemia de COVID-19 evidenciou seu impacto clínico (Lim *et al.*, 2020), já que indivíduos com SC apresentaram maior tempo de internação e mortalidade (Wang; Li; Wang, 2021). Em nível celular, a SC caracteriza-se pela redução das fibras musculares do tipo 2, acúmulo de gordura intramuscular e disfunção mitocondrial (Nishikawa *et al.*, 2021; Rodrigues *et al.*, 2022). Com o envelhecimento e a inatividade física, há declínio da função mitocondrial, da geração de ATP e da capacidade oxidativa, agravado por

mutações e redução na cópia do DNA mitocondrial, o que compromete a síntese de proteínas essenciais (Palmer *et al.*, 2022).

Segundo Zhao *et al.*, (2022), a qualidade e a função muscular diminuem com o avanço da idade. Assim, é estimada uma perda de massa magra de aproximadamente 1–2% ao ano após os 50 anos, chegando a uma taxa de 1,5% ao ano entre os 50 e 60 anos. Nesse mesmo sentido, Rodrigues *et al.*, (2022) destacam que os efeitos da SC em idosos incluem diversas consequências clínico-funcionais. Uma vez que, aproximadamente 60% do peso corporal corresponde a tecido muscular, essa redução pode predispor a patologias (Damluji *et al.*, 2023; Espino-Gonzalez *et al.*, 2024).

Quando o diâmetro das fibras musculares cai abaixo de um limiar, inicia-se o processo de apoptose celular por conta do desuso (Pang *et al.*, 2023). Além disso, ocorre diminuição da área de seção transversa (AST) e redução das fibras nervosas por denervação (Taylor *et al.*, 2023), sobretudo das fibras de contração rápida (tipos 2a, 2ax e 2xa). Essa perda pode atingir até 75% dessas fibras, o que compromete significativamente a força muscular, especialmente nos membros inferiores. Aliado a isso, idosos sarcopênicos apresentam maior acúmulo de gordura intramuscular em comparação àqueles sem essa condição (Rodrigues *et al.*, 2022).

Além das alterações musculares periféricas, podem ocorrer mudanças morfológicas nas sinapses, que podem alterar a marcha e o equilíbrio (Motonova *et al.*, 2024). Ocorre redução do número de neurônios motores- α e corticospinais, diminuindo a frequência de disparos e a excitação das fibras musculares, o contexto favorece a atrofia e o declínio funcional do músculo (Nishikawa *et al.*, 2021). A degeneração é seguida por tentativas de reinervação (Badawai; Nishimune, 2020), porém resulta em unidades motoras (UM) menos numerosas, maiores e de contração mais lenta (Hu *et al.*, 2021; Gustafsson; Ulfhake, 2024).

Consequentemente, UM do tipo 1 começam a inervar as fibras do tipo 2 (aumentando o tamanho da unidade motora) que agora expressam maior quantidade de miosinas do tipo 1 (Gustafsson; Ulfhake, 2024), alterando a produção de força e comprometendo a marcha e equilíbrio (Rodrigues *et al.*, 2022). Assim, idosos exigem maior ativação neural para manter essas atividades do que adultos jovens. Em síntese, a soma da degeneração neuronal e das adaptações compensatórias culmina em uma iniciação de movimento mais lenta (De Lima *et al.*, 2024).

Esses fatores podem contribuir para uma vida mais sedentária pela dificuldade de locomoção, assim aumentando a probabilidade de perda da massa muscular (Rodrigues *et al.*, 2022). A atrofia muscular ocorre quando a degradação supera a síntese de proteínas (Grgic *et al.*, 2020). Além disso, os idosos enfrentam um processo fisiológico chamado Resistência Anabólica (RA), que consiste em uma redução da

síntese proteica muscular (SPM), o que pode reduzir o ganho muscular (Nishikawa *et al.*, 2021).

A RA pode ser causada pelos seguintes fatores: maior captação de aminoácidos (AAs) pelos órgãos digestivos (tecidos esplâncnico), resultando em menores quantidades de AAs no plasma; maior resistência à insulina, reduzindo a entrega de AAs aos tecidos (Sartori; Romanello; Sandri, 2021); redução de exercícios, que vai culminar em menor ativação das células satélites (CS), a qual são necessárias para a regeneração muscular (Shang *et al.*, 2020; Yamakawa *et al.*, 2020). Sendo assim, a RA pode ser considerada o fator principal para o desenvolvimento da sarcopenia nos idosos (Aragon; Tipton; Schoenfeld, 2023). Muito embora, seja possível ter manutenção e ganhos de massa muscular quando realizado o treinamento resistido (TR) (Grgic *et al.*, 2020), sobretudo quando associado a suplementação de creatina (Forbes; Candow, 2024).

TREINAMENTO RESISTIDO E SENESCÊNCIA

Segundo Burke *et al.*, (2023) o treinamento resistido (TR) é definido como uma atividade física com o objetivo de melhorar a capacidade muscular através de vencer uma resistência externa. Ademais, a força e resistência muscular são importantes para a saúde dos idosos (Grgic *et al.*, 2020). Sua diminuição está conectada com a fragilidade e incapacidade locomotora (Cruz-Jentoft *et al.*, 2019). Em contrapartida, seu aumento previne contra doenças como obesidade, diabetes tipo 2, hipertensão (Zhao *et al.*, 2022).

Devido a essas possíveis melhoras, Grgic *et al.*, (2020) realizou uma meta-análise para avaliar o ganho de força e massa muscular em idosos com mais de 75 anos, apenas utilizando o TR como intervenção. A análise encontrou efeitos significativos na força muscular, mas não na força de aperto de mão. No tocante a hipertrofia muscular, ocorreu diferença significativa no aumento da massa muscular total, mas sem alteração significativa na hipertrofia da fibra muscular em comparação ao grupo controle, explicado pela baixa quantidade de estudos utilizando biópsia e também que muitos participantes não tinham reserva muscular suficiente para esse tipo de avaliação (Karlsen *et al.*, 2019).

Nesse sentido, seguindo análises das mais recentes metanálises, Grgic *et al.*, (2020) e Rodrigues *et al.*, (2022), o TR é seguro, mesmo para idosos com idade avançada. Analisando os artigos, temos uma concordância com a última recomendação do National Strength and Conditioning Association (NSCA) (Fragala *et al.*, 2019) do TR para idosos que buscam aumento da força e massa muscular, sendo a seguinte: 1-3x por semana; 1-3 séries por exercício; 1-2 exercícios por grupo muscular, de início, chegando até 8-10 exercícios; 7-15 repetições; 40-60% de 1 repetição máxima (1

RM) no início do programa de exercício com aumento gradual para até 85% de 1 RM; utilizando desde pesos livres a máquinas; com progressão gradual, respeitando as capacidades individuais.

Ademais, o TR por si só pode causar melhora na densidade e conteúdo mineral óssea, além das melhorias no tecido muscular. Este efeito, assim como a hipertrofia muscular, é causado por conta das forças mecânicas (mecanotransdução) (Roberts *et al.*, 2023). Tais efeitos podem ser potencializados pela suplementação de creatina (Candow *et al.*, 2021b).

CREATINA: MECANISMOS DE AÇÃO

A creatina (Cr) é um composto inorgânico contendo nitrogênio presente em todas as células, sintetizada nos rins e no fígado (Antonio *et al.*, 2021). Sua síntese inicia nos rins, a partir dos aminoácidos arginina e glicina, formando o ácido guanidinoacético, que é transportado ao fígado, onde é transformado em creatina com a participação do doador de metil S-adenosil metionina. (Amiri; Sheikholeslami-Vatani D, 2023). Segundo Smith *et al.*, (2021) o efeito da Cr é devido ao seu aumento das concentrações intramusculares de fosfocreatina (CrP), e com isso tem-se maior renovação do ATP (adenosina-trifosfato) e também seu efeito osmótico que promove a entrada de água para a célula. Esse mecanismo pode ativar a via da mTOR e reduzir a proteólise (Forbes *et al.*, 2021). Além disso também retarda a liberação dos íons hidrogênio (H⁺), estabilizando o pH (Forbes *et al.*, 2023).

A consequência disso é melhora na performance dos exercícios aeróbios e anaeróbios, com aumento na força, potência e resistência muscular (Candow *et al.*, 2025). Após passar para a corrente sanguínea, para chegar às células a Cr utiliza de um transportador de creatina dependente de sódio (CreaT) (Bian *et al.*, 2023). Aproximadamente 95% da creatina é estocada no músculo esquelético ($\frac{2}{3}$ na forma de CrP e $\frac{1}{3}$ na forma de Cr livre); os demais 5% são para o tecido ósseo e cérebro (Wu, 2020). Diariamente, o corpo humano degrada aproximadamente de 1-2% dos estoques endógenos de Cr, formando então a creatinina (Bond; Smit; De Ronde., 2022). Para manter os estoques de Cr, seja por via dietética ou suplementação, é necessário de 1-3g por dia de Cr (Forbes *et al.*, 2022a).

Por conta dos aumentos dos estoques de Cr nos tecidos há aumento no sistema fosfogênico, conhecido como ATP-CP (adenosina trifosfato e creatina-fosfato) que tem a capacidade de ressintetizar o ATP de forma mais rápida que a fosforilação oxidativa e o sistema glicolítico anaeróbio (Forbes; Candow, 2024). O estoque de CrP junto com o sistema da creatina quinase podem remover metabólitos que poderiam interferir na produção de energia para a célula, como ADP e H⁺ (Candow *et al.*, 2025). A suplementação de Cr + TR pode ser fundamental para combater

os efeitos negativos do envelhecimento como SC, osteoporose e fragilidade física (Forbes *et al.*, 2021).

A suplementação de Cr pode ser aplicada em duas formas, fase de saturação e manutenção, ou com a estratégia tradicional, contínua, sem a fase de saturação (Kreider *et al.*, 2017). A fase de saturação consiste em utilizar altas doses de Cr, 15-25g por dia ou 0,3g/kg/dia, por 5-7 dias, divididas de 4 a 5 vezes ao dia. (Sharifian *et al.*, 2025). Após essa fase, se inicia a fase de manutenção (ou apenas a tradicional), consistindo em doses de 3 a 5g por dia ou 0,03g/kg/dia. No entanto, vale salientar que os dois métodos são válidos, apenas diferindo no tempo do resultado (Antonio *et al.*, 2021).

Independente da escolha, os resultados serão similares, apenas diferindo no tempo para ocorrer a acumulação intramuscular. Na fase de saturação os estoques são preenchidos em uma semana. Em contrapartida, sem essa fase, isso acontece em aproximadamente 28 dias (Antonio *et al.*, 2021; Smith *et al.*, 2021). Adicionalmente, o estudo de Forbes *et al.*, (2021) evidenciou que suplementação de Cr combinada com o TR aumentou a massa muscular em mulheres idosas mesmo em doses baixas (menos de 5g/dia) e em doses altas (mais de 5g/dia), em aproximadamente 1,32 kg comparada com o placebo.

No público idoso, seguem as mesmas recomendações descritas acima, com estudos usando 0,1g/kg/dia (Candow *et al.*, 2021b; Dos Santos *et al.*, 2021). Além disso, assim como no público jovem, não há diferenças no horário de consumo, sendo mais importante a dose diária consumida. Esse resultado foi encontrado no estudo de Dinan *et al.*, (2022), que avaliou dois grupos de adultos jovens, para avaliar se haveria diferença em tomar a creatina no pré ou pós treino, por dezoito semanas. Pode ser interessante consumir a creatina junto com algum carboidrato (acompanhado de uma refeição) por conta do aumento da secreção de insulina, que aumenta a expressão do CreaT o que pode favorecer a entrada da Cr na célula (Candow *et al.*, 2022).

De acordo com Forbes *et al.*, (2022a), um dos mecanismos pelo qual a Cr pode retardar os efeitos da senilidade é por conta da redução das citocinas pró inflamatórias, do estresse oxidativo e de marcadores inflamatórios (fator de necrose tumoral alfa - TNF- α , proteína C reativa - PCR, interleucinas: 1 beta, 6 e 18), podendo proteger a integridade dos tecidos, assim como de organelas como mitocôndrias e até o DNA e RNA do dano oxidativo (Quan *et al.*, 2020). Desse modo, esses efeitos podem causar a perda de massa magra no processo de envelhecimento, reduzindo assim a qualidade de vida dos idosos (Forbes *et al.*, 2021).

Em mulheres pós-menopausadas, a redução do estrogênio está associada com a redução da massa muscular, força e densidade óssea (Pataky; Young; Nair,

2021; Sims, 2023). A creatina pode contribuir positivamente quando associada ao treinamento resistido para mitigar esses efeitos da pós-menopausa, causando aumento da atividade das células satélites, fatores de transcrição como a mTOR, IGF-1, que estão associados a hipertrofia muscular (Smith *et al.*, 2021).

Nesse sentido, Dos Santos *et al.*, (2021) sugerem que a suplementação de Cr pode melhorar a qualidade de vida de mulheres pós menopausa que praticam TR, por conta do aumento da força muscular, tanto da parte inferior, quanto superior do corpo. No entanto, essa melhora pode ser demorada, levando vinte e quatro semanas ou mais para ocorrer o aumento na força (Dos Santos *et al.*, 2021). Com relação às mudanças na massa magra, não aparentam ser significativas quando comparado ao grupo placebo. Os autores recomendam que pode ser necessário utilizar doses maiores que 5 g/dia para se ter efeitos positivos, pois a suplementação com baixas doses, aparenta não trazer tantos resultados positivos, principalmente na massa óssea, sem a adição do treinamento resistido em mulher pós-menopausa (Smith *et al.*, 2021).

INTEGRAÇÃO: CREATINA E TREINAMENTO RESISTIDO

Combinada com o treino resistido, a creatina pode potencializar os ganhos musculares do TR por conta da maior ativação (expressão) de fatores de crescimento e de transcrição miogênicos; pela maior ativação e proliferação de células satélites; pela possível redução do estresse oxidativo e a degradação proteica muscular (Harmon *et al.*, 2021). Paralelamente, a creatina pode aumentar o conteúdo e translocação do transportador de glicose do tipo 4 (GLUT4), facilitar a volta do cálcio para dentro do retículo sarcoplasmático através da creatina quinase (CK) e isso pode aumentar a eficácia do ciclo das pontes cruzadas (Forbes *et al.*, 2023). Há também o efeito osmótico da Cr, que pode aumentar a hidratação celular e atividade de proteínas quinase subsequentes a ativação da mTOR (Forbes *et al.*, 2021).

Nesse sentido, o estudo de Amiri e Sheikholeslami-Vatani (2023), apresentou resultados favoráveis ao grupo que utilizou Cr comparada com o placebo, com aumento acentuado da força muscular comparado ao pré teste. Quarenta e cinco idosos com idade média de 61 anos, foram separados em três grupos de 15. TR + Cr, TR + Placebo (PL) e o grupo controle (sem intervenção). A dose de Cr foi 0,1g/kg/dia. O estudo demonstrou um aumento maior na força muscular para o grupo que utilizou Cr (57% de aumento para o grupo creatina e 35,9% para o grupo placebo).

Mesmo tendo efeitos favoráveis (Forbes *et al.*, 2021; Smith *et al.*, 2021; Dos Santos *et al.*, 2021), alguns estudos como o estudo de Candow *et al.*, (2021a) demonstram que o efeito pode não ser tão significativo. O estudo avaliou a suplementação de creatina em homens por um ano. Foram utilizados 46 homens com 49 anos ou mais,

sem doenças, sem experiência prévia com treinamento, sem utilizar a suplementação. Os grupos foram separados em grupo TR + Cr e TR + PL, com ambos os grupos treinando 3 vezes na semana em dias não consecutivos e tomando a suplementação pré e pós treino, doses de 0,05g/kg. A suplementação foi mantida nos dias sem treino, tomadas junto com alguma refeição.

Nesse sentido, aumento da massa muscular e redução da gordura corporal foi semelhante entre os grupos (suplementação e placebo) e o aumento na força não foi estatisticamente significativo, essas adaptações semelhantes possivelmente foram devidas ao programa de treinamento e não a suplementação da creatina, já que os resultados de ambos os grupos (placebo e creatina) foram semelhantes. O grupo creatina mostrou preservar mais massa muscular que o grupo placebo, perda de 1,3% e 2,8% respectivamente. O que sugere que a creatina junto com o treinamento resistido pode ajudar a preservar a massa muscular. Não foram encontradas diferenças significativas nos efeitos da creatina no acréscimo de massa muscular, força, densidade óssea comparado com o grupo placebo (Candow *et al.*, 2021).

Posteriormente, Forbes e Candow (2024) realizaram uma revisão sistemática, avaliando o efeito da Cr junto com o TR. Os autores selecionaram estudos com mais de 5 semanas de duração com idosos saudáveis e com alguma doença. Foram encontrados aumentos na massa magra (1.18 kg a mais) e força muscular dos membros superiores, mas não teve efeito em aumentar a força dos membros inferiores. Os autores sugerem que a diferença nos aumentos da força muscular entre os membros superiores e inferiores, é que, deve ser por conta do maiores estoque basais de Cr nos membros inferiores, devido a maior quantidade de tecido muscular dos mesmos, e pode ser necessário suplementar mais de 5g por de creatina para ter maiores ganhos de força nos membros inferiores. Portanto, a creatina pode ajudar com um benefício adicional ao treino resistido que é o principal fator para reduzir os efeitos do envelhecimento no músculo (Candow *et al.*, 2025).

No tocante à força muscular, a metanálise de Forbes *et al.*, (2021), demonstrou aumentos significativos na força muscular dos membros superiores e inferiores com a suplementação de Cr. No entanto, os resultados para os membros superiores não foram superiores ao placebo quando a fase de saturação não foi realizada. Paralelamente, os membros inferiores tiveram aumentos de força e massa muscular somente com doses altas, independentemente se foi ou não utilizado fase de saturação. Isso pode ser explicado por conta de algumas evidências (Candow *et al.*, 2019; Rodrigues *et al.*, 2022) que sugerem que as concentrações de CrP reduzem com o envelhecimento, principalmente nos membros inferiores (que são mais afetados nesse processo), talvez por conta da atrofia de fibras do tipo-2.

Em relação aos efeitos na densidade e conteúdo mineral óssea, o estudo de Candow *et al.*, (2021b) acompanhou 53 idosos ao longo de um ano, sendo o primeiro teste de controle randomizado. Os grupos foram divididos em placebo e suplementação de Cr, utilizando 0,1g/kg/dia (~8g) com ambos sendo acompanhados no treinamento resistido. Os resultados foram positivos para o grupo suplementação, que apresentaram uma maior aumento da área total da parte distal e diáfise da tíbia, junto ao aumento da densidade dos músculos da perna (tríceps sural). Em um estudo posterior de Forbes e Candow (2024), não encontraram efeitos similares. Não ocorreu aumento da densidade óssea da lombar comparada com o treinamento de força em conjunto com o placebo.

Em relação a apenas a suplementação de Cr, sem o TR, na melhora tecido ósseo, foram observadas melhorias em homens jovens com distrofia muscular. Já para os idosos, a meta análise de Forbes *et al.*, (2022a) analisou apenas 3 estudos, pois eram os únicos disponíveis. Segundo as análises, mesmo utilizando fase de saturação por 5 dias (20g/dia) seguida por 5g/dia por 23 semanas, não houve efeito na massa e marcadores séricos ósseos. Também não houve efeitos com 1g/dia por 1 ano em mulheres pós-menopausa. O mesmo se seguiu com 3g/dia por 2 anos.

CREATINA, TREINAMENTO E INFLAMAÇÃO

Idosos apresentam declínio na função imunológica que pode causar inflamação crônica de baixo grau (Taylor *et al.*, 2023). Esse maior nível de citocinas inflamatórias pode causar disfunção mitocondrial, reduzindo a produção de ATP e aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (El Assar *et al.*, 2022). Esse acúmulo de ROS, aumenta o dano mitocondrial, o que causa proteólise, ativando o sistema ubiquitina-proteosoma, resultando no aumento da atrofia muscular (Nishikawa *et al.*, 2021b). Além disso, após a quarta década de vida, ocorre também uma diminuição na enzima antioxidantes endógenas como a superóxido dismutase (SOD) e glutational peroxidase (GPX) (Amari e Sheikholeslami-Vatani, 2023).

De acordo com Basisty *et al.*, (2020) esse maior estresse oxidativo, principalmente o aumento de ROS, está associado ao câncer e a doenças cardiovasculares. A perda de massa muscular (sarcopenia) pode ser causada pelo aumento ROS, sendo uma regulação positiva da enzima NADPH oxidase 2 (NOX2) (função antioxidante) benéfica para esse quadro.

No processo inflamatório ocorre a redução de SOD, a qual foi associada a diminuição da massa muscular, neurodegeneração e deficiência na liberação de neurotransmissores em ratos (Xie *et al.*, 2021). Isso pode causar uma maior secreção de TNF-alfa, IL-6 e IL 1BETA que pode aumentar a degradação muscular (Tang *et al.*, 2019). Essa redução é causada pela infiltração de macrofagos no músculo

esquelético, reduzindo o aumento muscular e aumentando a gordura nesse tecido, conhecida como gordura ectópica (gordura que não era para ser armazenada nesse local) (Nishikawa *et al.*, 2021a) ou gordura intermuscular (Goodpaster *et al.*, 2023).

A obesidade e o acúmulo da gordura ectópica nos músculos e fígado podem facilitar o aumento da resistência à insulina (Nilson *et al.*, 2024). Essa gordura é descrita como o acúmulo de triglicerídeos em tecidos que não são os adipócitos, sendo os principais, o músculo esquelético e o fígado (Nishikawa *et al.*, 2021a). Essa condição pode favorecer o surgimento da diabetes tipo 2 (Aragon; Tipton; Schoenfeld; 2023).

Em relação ao músculo esquelético, a gordura intermuscular (tecido adiposo intermuscular - TAIM) aumenta com o envelhecimento e com o sedentarismo e aparenta ocorrer antes da sarcopenia (Nachit *et al.*, 2021). Esse tecido adiposo tem características semelhantes ao tecido adiposo visceral, com alta taxa de lipólise, que corresponde a três vezes mais que a do tecido adiposo subcutâneo (Goodpaster *et al.*, 2023). O acúmulo de TAIM, pode causar disfunção mitocondrial, resistência à insulina, aumento da infiltração de células imunes (como macrófagos) e da inflamação (Li *et al.*, 2023).

O treinamento resistido (TR) além de promover o aumento da massa e força muscular, pode reduzir a produção de ROS e de forma concomitante, aumentar os níveis de enzimas antioxidantes (Amiri; Sheikholeslami-Vatani, 2023). O TR também apresenta efeitos para reduzir a expressão da miostatina (El Assar *et al.*, 2022), proteína que reduz a síntese proteica muscular, por meio da ativação da via mTOR/IGF-1. No entanto, embora o TR apresente benefícios, a resistência anabólica (RA), alteração associada ao envelhecimento, reduz a resposta muscular ao TR (Endo; Nourmahnad; Sinha, 2020; Biglari *et al.*, 2020).

Como dito anteriormente, a RA afeta os idosos por conta da menor elevação da síntese proteica muscular (SPM) (Aragon; Tipton; Schoenfeld; 2023). O próprio TR (Clark *et al.*, 2021), como bem uma nutrição adequada, com quantidades maiores de proteínas (1,2 - 1,6g / kg / dia) (Nunes *et al.*, 2022) por conta da maior retenção de aminoácidos pelos tecidos esplâncnicos (Sartori; Romanello; Sandri, 2021), podem otimizar e até reduzir os efeitos da RA. A Cr pode facilitar o aumento da SPM, por redução da inflamação, melhorando a ressíntese de ATP e também por ativar algumas vias metabólicas, associadas à hipertrofia, como a via mTOR (Forbes *et al.*, 2021).

A combinação da Cr, suplementada a longo prazo, com o TR, pode melhorar a função do sistema antioxidante (regulação positiva na atividade da SOD), reduzir o estresse oxidativo (nos rins e coração e também redução da lipoperoxidação no plasma) (Amiri; Sheikholeslami-Vatani, 2023). Os possíveis efeitos antioxidantes da Cr são devido a presença de arginina, glicina e metionina em sua formação que

desintegra o óxido nítrico (Arazi; Eghbali; Suzuki, 2021). A Cr também pode reduzir a produção de ROS, reduzindo a disfunção mitocondrial. (Quan *et al.*, 2020)

No estudo de Amiri e Sheikholeslami-Vatani (2023), ambos os grupos, TR + Cr e TR + PLACEBO apresentaram diminuição no estresse oxidativo (em comparação com o grupo controle), sem diferença significativa entre os grupos de treinamento. Os níveis da enzima GPX (antioxidante) foram maiores para o grupo que utilizou a creatina, comparada ao grupo placebo, no pós teste. Na capacidade total antioxidativa, houve aumento nos grupos de treinamento, mas sem diferenças significativas entre eles. Isto indica que o treinamento resistido por si só pode aumentar a capacidade antioxidativa e que a creatina pode colaborar positivamente nesse efeito (pelo aumento da GPX) (Amiri; Sheikholeslami-Vatani, 2023).

CREATINA E COGNIÇÃO

O encéfalo é um órgão que demanda muita energia, chegando a 20% da taxa metabólica basal (TMB) (Candow *et al.*, 2025). Por conta de circunstâncias como idade avançada, Alzheimer, alta demanda de atividade cerebral (hipóxia, privação de sono, fadiga mental), a demanda por ATP é aumentada (Ricci *et al.*, 2020). No entanto, o cérebro tem uma baixa habilidade de captar creatina através da barreira hematoencefálica, devido às baixas concentrações dos transportadores de creatina SLC6A8, apesar disso, a Cr pode ser sintetizada endogenamente no cérebro (Forbes *et al.*, 2022a).

Esse mecanismo não está totalmente elucidado, mas ele pode ocorrer por uma via intercelular, por conta da expressão das enzimas L-arginina-glicina aminotransferase (AGAT) e glicina N-Metiltransferase (GAMT) em neurônios, oligodendrócitos e astrócitos, além dos rins e fígado (Forbes 2022a). Mesmo assim, a suplementação de Cr pode aumentar os níveis cerebrais de Cr e CrP através do transportador SLC6A8. A Cr pode melhorar a ressíntese de ATP, principalmente dos neurônios que necessitam de grande quantias para vários processos como: manter o gradiente de íons, exocitose de neurotransmissores, função sináptica (Forbes *et al.*, 2022a).

Por conta do envelhecimento, o cérebro sofre mudanças estruturais e metabólicas que podem contribuir para redução da função cognitiva (Candow, *et al.*, 2025). Ocorre redução das quantidades de Cr no cérebro (Forbes, *et al.*, 2022b), redução da produção de ATP (Błaszczuk *et al.*, 2020). Nesse sentido, Forbes *et al.*, (2021), sugerem que a suplementação de Cr, por conta de promover energia via sistema não oxidativo (sistema fosfogênico), pode reduzir o estresse oxidativo e melhorar a saúde e a função cerebral (Ribeiro *et al.*, 2025).

Ademais, a atividade cerebral causa uma redução rápida da concentração de CrP para manter os níveis de ATP, principalmente em momentos estressores,

como privação de sono, depressão, altos níveis de estresse (Forbes *et al.*, 2021). A suplementação de creatina demonstrou melhorar o desempenho cognitivo através da maior ressíntese neural de ATP, principalmente reduzindo a fadiga mental quando se realiza atividades mentais estressantes. A Cr pode aumentar a função cognitiva de vegetarianos que têm baixas concentrações de creatina cerebral por conta da baixa ingestão dietética de creatina. Portanto, a suplementação de Cr pode ser mais indicada para melhorar a função cognitiva em situações de alto estresse e privação de sono (Smith *et al.*, 2021).

O TR, como também o exercício aeróbio de moderada (contínuo) e alta intensidade (popularmente conhecido como HIIT - high intensity interval training), podem contribuir para a neurogênese (formação de novos neurônios) e neuroplasticidade (formação de novas conexões entre neurônios), tanto em modelo animais quanto em humanos. (Ben-zeev; Shoenfeld; Hoffman, 2022 e Reycraft *et al.*, 2020). Esse processo se dá através de liberação de moléculas que podem facilitar a formação de novos neurônios, e assim, aumentar a função cognitiva. Entre esses temos o VEGF (vascular endothelial growth factor), que pode aumentar a densidade vascular ao redor do encéfalo e assim contribuir para uma maior distribuição e remoção de nutrientes e metabólitos (Constans *et al.*, 2021; Okomoto *et al.*, 2021).

O VEGF pode ser estimulado por uma maior concentração de lactato, observado em treinos com característica mais anaeróbias, como o HIIT e o treinamento resistido (Reycraft *et al.*, 2020 e Ben-zeev *et al.*, 2020). Além disso, temos o BDNF (brain derived neurotrophic factor), que promove melhoria da morfologia cerebral (funcional e estrutural), auxiliando na formação de neurônios (Biazus-Sehn *et al.*, 2020).

O TR pode aumentar as concentrações de IGF-1 e BDNF, que podem auxiliar na neuroplasticidade e na neurogênese em roedores (Codina-Martínez *et al.*, 2020). Em humanos as evidências são mais limitadas, mas temos trabalhos mostrando melhora da função cognitiva, como em mulheres idosas utilizando treinamento com elásticos e em pacientes com esquizofrenia, o que pode sugerir melhora dessas duas capacidades (Ben-zeev; Shoenfeld; Hoffman, 2022).

Estudos comprovando a melhora da função cognitiva com o treinamento resistido e a suplementação de creatina (Astorino *et al.*, 2020 e Smith *et al.*, 2021). No entanto, são escassos os estudos avaliando se as concentrações dessas moléculas aumentam com a incorporação do treinamento resistido.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para contornar os efeitos negativos do envelhecimento, como a sarcopenia e o déficit cognitivo, pode ser necessário fazer a suplementação com doses mais altas de creatina, maior que 5g/dia, após a fase de saturação, em combinação com

o treinamento resistido de baixa frequência (1-3x por semana); baixo volume (2-3 séries por exercício com 1-2 exercícios por grupo muscular, podendo chegar até 8-10 exercícios); intensidade moderada a alta (40-85% de 1 repetição máxima (1RM), com 7-15 repetições por série); utilizando desde pesos livres a máquinas; com progressão gradual, respeitando as capacidades individuais. Em combinação com a suplementação e o treinamento, é indicado usar desde 1.2 a 1.6 g/kg/ dia de proteína, para otimizar a síntese proteica. Para os efeitos na inflamação, doses de 5g/dia associadas ao treinamento se mostram eficazes.

REFERÊNCIAS

ARAGON, Alan A.; TIPTON, Kevin D.; SCHOENFELD, Brad J. Age-related muscle anabolic resistance: inevitable or preventable?. **Nutrition reviews**, v. 81, n. 4, p. 441-454, 2023.

ASTORINO, Todd et al. Effect of 16 weeks of strength training and creatine supplementation on strength and cognition in older adults: a pilot study. **Journal of Exercise Physiologyonline**, v. 23, n. 4, 2020.

ARAZI, Hamid; EGHBALI, Ehsan; SUZUKI, Katsuhiko. Creatine supplementation, physical exercise and oxidative stress markers: a review of the mechanisms and effectiveness. **Nutrients**, v. 13, n. 3, p. 869, 2021.

AMIRI, Ehsan; SHEIKHOLESLAMI-VATANI, Dariush. The role of resistance training and creatine supplementation on oxidative stress, antioxidant defense, muscle strength, and quality of life in older adults. **Frontiers in public health**, v. 11, p. 1062832, 2023.

ANTONIO, Jose et al. Common questions and misconceptions about creatine supplementation: what does the scientific evidence really show?. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 18, p. 1-17, 2021.

BADAWI, Yomna; NISHIMUNE, Hiroshi. Impairment mechanisms and intervention approaches for aged human neuromuscular junctions. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 13, p. 568426, 2020.

BASISTY, Nathan et al. A proteomic atlas of senescence-associated secretomes for aging biomarker development. **PLoS biology**, v. 18, n. 1, p. e3000599, 2020.

BEN-ZEEV, Tavor; SHOENFELD, Yehuda; HOFFMAN, Jay R. The effect of exercise on neurogenesis in the brain. **The Israel Medical Association Journal: IMAJ**, v. 24, n. 8, p. 533-538, 2022.

BEN-ZEEV, Tavor et al. The effects of high-intensity functional training (HIFT) on spatial learning, visual pattern separation and attention span in adolescents. **Frontiers in behavioral neuroscience**, v. 14, p. 577390, 2020.

BIAN, Xiling et al. Suggestion of creatine as a new neurotransmitter by approaches ranging from chemical analysis and biochemistry to electrophysiology. **Elife**, v. 12, p. RP89317, 2023.

BIAZUS-SEHN, Luiz Fernando et al. Effects of physical exercise on cognitive function of older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 89, p. 104048, 2020.

BIGLARI, Soheil et al. High-intensity interval training-induced hypertrophy in gastrocnemius muscle via improved IGF-I/Akt/FoxO and myostatin/Smad signaling pathways in rats. **Physiology International**, v. 107, n. 2, p. 220-230, 2020.

BLASZCZYK, Janusz Wiesław. Energy metabolism decline in the aging brain—pathogenesis of neurodegenerative disorders. **Metabolites**, v. 10, n. 11, p. 450, 2020.

BOND, Peter; SMIT, Diederik L.; DE RONDE, Willem. Anabolic–androgenic steroids: how do they work and what are the risks?. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 1059473, 2022.

Brito, Gomes **Censo 2022: número de pessoas com 65 anos ou mais de idade cresceu 57,4% em 12 anos**. Agência de notícias IBGE, 2023. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/38186-censo-2022-numero-de-pessoas-com-65-anos-ou-mais-de-idade-cresceu-57-4-em-12-anos>>. Acesso em: 19/03/2025

BURKE, Ryan et al. The effects of creatine supplementation combined with resistance training on regional measures of muscle hypertrophy: a systematic review with meta-analysis. **Nutrients**, v. 15, n. 9, p. 2116, 2023.

CANDOW, Darren G. et al. Effect of 12 months of creatine supplementation and whole-body resistance training on measures of bone, muscle and strength in older males. **Nutrition and Health**, v. 27, n. 2, p. 151-159, 2021.

CANDOW, Darren G. et al. Efficacy of creatine supplementation and resistance training on area and density of bone and muscle in older adults. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 53, n. 11, p. 2388-2395, 2021.

CANDOW, Darren G. et al. Creatine o'clock: does timing of ingestion really influence muscle mass and performance?. **Frontiers in sports and active living**, v. 4, p. 893714, 2022.

CANDOW, Darren G. et al. Creatine monohydrate supplementation for older adults and clinical populations. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 22, n. sup1, p. 2534130, 2025.

CLARK, Leatha A. et al. Reduced neural excitability and activation contribute to clinically meaningful weakness in older adults. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 76, n. 4, p. 692-702, 2021.

CODINA-MARTÍNEZ, Helena et al. Autophagy is required for performance adaptive response to resistance training and exercise-induced adult neurogenesis. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 30, n. 2, p. 238-253, 2020.

CONSTANS, Annabelle et al. High-intensity interval training is superior to moderate intensity training on aerobic capacity in rats: Impact on hippocampal plasticity markers. **Behavioural Brain Research**, v. 398, p. 112977, 2021.

CRUZ-JENTOFT, Alfonso J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and ageing**, v. 48, n. 1, p. 16-31, 2019.

DOS SANTOS, Ellem Eduarda Pinheiro et al. Efficacy of creatine supplementation combined with resistance training on muscle strength and muscle mass in older females: a systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, v. 13, n. 11, p. 3757, 2021.

DAMLUJI, Abdulla A. et al. Sarcopenia and cardiovascular diseases. **Circulation**, v. 147, n. 20, p. 1534-1553, 2023.

DE LIMA, Enzo Pereira et al. Vascular impairment, muscle atrophy, and cognitive decline: Critical age-related conditions. **Biomedicines**, v. 12, n. 9, p. 2096, 2024.

DINAN, Nicholas E. et al. Effects of creatine monohydrate timing on resistance training adaptations and body composition after 8 weeks in male and female collegiate athletes. **Frontiers in sports and active living**, v. 4, p. 1033842, 2022.

EL ASSAR, Mariam et al. Effect of physical activity/exercise on oxidative stress and inflammation in muscle and vascular aging. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 15, p. 8713, 2022.

ENDO, Yori; NOURMAHNAD, Atousa; SINHA, Indranil. Optimizing skeletal muscle anabolic response to resistance training in aging. **Frontiers in physiology**, v. 11, p. 874, 2020.

ESPINO-GONZALEZ, Ever et al. Impaired skeletal muscle regeneration in diabetes: from cellular and molecular mechanisms to novel treatments. **Cell Metabolism**, v. 36, n. 6, p. 1204-1236, 2024.

FORBES, Scott C.; CANDOW, Darren G. Creatine and strength training in older adults: an update. **Translational Exercise Biomedicine**, v. 1, n. 3-4, p. 212-222, 2024.

FORBES, Scott C. et al. Creatine supplementation and endurance performance: surges and sprints to win the race. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 20, n. 1, p. 2204071, 2023.

FORBES, Scott C. et al. Effects of creatine supplementation on properties of muscle, bone, and brain function in older adults: a narrative review. **Journal of dietary supplements**, v. 19, n. 3, p. 318-335, 2022.

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

FORBES, Scott C. et al. Meta-analysis examining the importance of creatine ingestion strategies on lean tissue mass and strength in older adults. **Nutrients**, v. 13, n. 6, p. 1912, 2021.

FRAGALA, Maren S. et al. Resistance training for older adults: position statement from the national strength and conditioning association. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 33, n. 8, 2019.

SEO, Myong-Won et al. Effects of 16 weeks of resistance training on muscle quality and muscle growth factors in older adult women with sarcopenia: a randomized controlled trial. **International journal of environmental research and public health**, v. 18, n. 13, p. 6762, 2021.

GOODPASTER, Bret H. et al. Intermuscular adipose tissue in metabolic disease. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 19, n. 5, p. 285-298, 2023.

GRGIC, Jozo et al. Effects of resistance training on muscle size and strength in very elderly adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Sports Medicine**, v. 50, n. 11, p. 1983-1999, 2020.

GUSTAFSSON, Thomas; ULFHAKE, Brun. Aging skeletal muscles: what are the mechanisms of age-related loss of strength and muscle mass, and can we impede its development and progression?. **International journal of molecular sciences**, v. 25, n. 20, p. 10932, 2024.

HARMON, Kylie K. et al. The application of creatine supplementation in medical rehabilitation. **Nutrients**, v. 13, n. 6, p. 1825, 2021.

HU, Chia-Han et al. Characteristics of the electrophysiological properties of neuromuscular motor units and its adaptive strategy response in lower extremity muscles for seniors with pre-sarcopenia: a preliminary study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 6, p. 3063, 2021.

KARLSEN, Anders et al. Lack of muscle fibre hypertrophy, myonuclear addition, and satellite cell pool expansion with resistance training in 83-94-year-old men and women. **Acta Physiologica**, v. 227, n. 1, p. e13271, 2019.

LI, Chun-wei et al. Pathogenesis of sarcopenia and the relationship with fat mass: descriptive review. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, v. 13, n. 2, p. 781-794, 2022.

LIM, Wee-Shiong et al. COVID-19 and older people in Asia: Asian Working Group for Sarcopenia calls to action. **Geriatrics & gerontology international**, v. 20, n. 6, p. 547-558, 2020.

MOTANOVA, Evgeniia et al. Impact of ageing and disuse on neuromuscular junction and mitochondrial function and morphology: Current evidence and controversies. **Ageing Research Reviews**, v. 102, p. 102586, 2024.

NACHIT, Maxime et al. Myosteatosis rather than sarcopenia associates with non-alcoholic steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver disease preclinical models. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, v. 12, n. 1, p. 144-158, 2021.

NILSSON, Mats I. et al. Obesity and metabolic disease impair the anabolic response to protein supplementation and resistance exercise: a retrospective Analysis of a randomized clinical trial with implications for aging, sarcopenic obesity, and weight management. **Nutrients**, v. 16, n. 24, p. 4407, 2024.

NISHIKAWA, Hiroki et al. Sarcopenic obesity in liver cirrhosis: possible mechanism and clinical impact. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 4, p. 1917, 2021.

NISHIKAWA, Hiroki et al. Pathophysiology and mechanisms of primary sarcopenia. **International journal of molecular medicine**, v. 48, n. 2, p. 1-8, 2021.

NUNES, Everson A. et al. Systematic review and meta-analysis of protein intake to support muscle mass and function in healthy adults. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, v. 13, n. 2, p. 795-810, 2022.

OKAMOTO, Masahiro et al. High-intensity intermittent training enhances spatial memory and hippocampal neurogenesis associated with BDNF signaling in rats. **Cerebral Cortex**, v. 31, n. 9, p. 4386-4397, 2021.

PALMER, Allyson K. et al. Metabolic changes in aging humans: current evidence and therapeutic strategies. **The Journal of clinical investigation**, v. 132, n. 16, 2022.

PANG, XiangSheng et al. Ubiquitin-proteasome pathway in skeletal muscle atrophy. **Frontiers in physiology**, v. 14, p. 1289537, 2023.

PATAKY, Mark W.; YOUNG, William F.; NAIR, K. Sreekumaran. Hormonal and metabolic changes of aging and the influence of lifestyle modifications. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2021. p. 788-814.

QUAN, Yue et al. Mitochondrial ROS-Modulated mtDNA: a potential target for cardiac aging. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2020, n. 1, p. 9423593, 2020.

REYCRAFT, Joshua T. et al. Exercise intensity and recovery on circulating brain-derived neurotrophic factor. **Med Sci Sports Exerc**, v. 52, n. 5, p. 1210-7, 2020.

RIBEIRO, Felipe et al. Creatine supplementation and muscle-brain axis: a new possible mechanism?. **Frontiers in Nutrition**, v. 12, p. 1579204, 2025.

RICCI, Tony et al. Creatine supplementation: Practical strategies and considerations for mixed martial arts. **Journal of Exercise and Nutrition**, v. 3, n. 1, 2020.

ROBERTS, Michael D. et al. Mechanisms of mechanical overload-induced skeletal muscle hypertrophy: current understanding and future directions. **Physiological reviews**, 2023.

RODRIGUES, Filipe et al. A review on aging, sarcopenia, falls, and resistance training in community-dwelling older adults. **International journal of environmental research and public health**, v. 19, n. 2, p. 874, 2022.

SARTORI, Roberta; ROMANELLO, Vanina; SANDRI, Marco. Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: implications in health and disease. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 330, 2021.

SHANG, Min et al. Macrophage-derived glutamine boosts satellite cells and muscle regeneration. **Nature**, v. 587, n. 7835, p. 626-631, 2020.

SHARIFIAN, Ghazal et al. Impact of creatine supplementation and exercise training in older adults: a systematic review and meta-analysis. **European Review of Aging and Physical Activity**, v. 22, n. 1, p. 1-14, 2025.

SIMS, Stacy T. et al. International society of sports nutrition position stand: nutritional concerns of the female athlete. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 20, n. 1, p. 2204066, 2023.

SMITH-RYAN, Abbie E. et al. Creatine supplementation in women's health: A lifespan perspective. **Nutrients**, v. 13, n. 3, p. 877, 2021.

TANG, Huibin et al. mTORC1 underlies age-related muscle fiber damage and loss by inducing oxidative stress and catabolism. **Aging cell**, v. 18, n. 3, p. e12943, 2019.

TAYLOR, Joseph A. et al. Multisystem physiological perspective of human frailty and its modulation by physical activity. **Physiological Reviews**, v. 103, n. 2, p. 1137-1191, 2023.

WANG, Pei-yu; LI, Yin; WANG, Qin. Sarcopenia: an underlying treatment target during the COVID-19 pandemic. **Nutrition**, v. 84, p. 111104, 2021.

WU, Guoyao. Important roles of dietary taurine, creatine, carnosine, anserine and 4-hydroxyproline in human nutrition and health. **Amino acids**, v. 52, n. 3, p. 329-360, 2020.

XIE, Wen-qing et al. Mouse models of sarcopenia: classification and evaluation. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, v. 12, n. 3, p. 538-554, 2021.

YAMAKAWA, Hiroyuki et al. Stem cell aging in skeletal muscle regeneration and disease. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 5, p. 1830, 2020.

ZHAO, Haotian et al. The effect of resistance training on the rehabilitation of elderly patients with sarcopenia: a meta-analysis. **International journal of environmental research and public health**, v. 19, n. 23, p. 15491, 2022.