

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA

**Aspectos Relacionados à Suplementação de
Creatina: Revisão de Literatura**

Thiago Tripoloni Arivabene
Campinas, 2003.

THIAGO TRIPOLONI ARIVABENE



**Aspectos Relacionados à Suplementação de
Creatina: Revisão de Literatura**

Monografia apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Educação Física, modalidade Treinamento em Esportes, da Faculdade de Educação Física da Universidade Estadual de Campinas.

Orientadora: Profa. Dra. Mara Patrícia Traina Chacon-Mikahil

Campinas, novembro de 2003.

Este exemplar corresponde à redação final da monografia de conclusão de curso defendida e aprovada pela banca examinadora em 25/11/2003.

**Aspectos Relacionados à Suplementação de Creatina:
Revisão de Literatura**

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho especialmente...

Ao meu pai, **Francisco José Arivabene**, por me mostrar que a sinceridade e a honestidade são os principais valores do ser humano. Agradeço por todo esforço executado por ti para me dar à oportunidade de cursar uma universidade pública, como a Unicamp.

A minha mãe, **Mariana Tripoloni**, por estar sempre do meu lado auxiliando e me incentivando no percurso do trabalho. Obrigado por todos os momentos ao meu lado mostrando sobre tudo grandes lições de vida, que me auxiliaram na administração deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, **Profa. Dra. Mara Patrícia Mikahil Chacon**, pela confiança depositada em mim e no meu potencial e por ter me cobrado muito nos momentos decisivos do trabalho.

Ao meu co-orientador, **Prof. Msdo. Claudinei Ferreira dos Santos**, pela ajuda na busca de materiais e dicas na elaboração do trabalho.

A **Profa. Dra. Silvana Venâncio**, que me apoiou desde o início do curso, e que me incentivou na disciplina de monografia.

Ao meu amigo **Rafael Pombo**, vulgo Carioca, que esteve comigo no decorrer dos quatro anos de curso, tanto nas horas de alegria quanto nos momentos difíceis....grande brother!!!

Aos tantos outros **amigos** que colaboraram de alguma maneira com a execução do trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO	8
1. INTRODUÇÃO	9
2. NECESSIDADES E FUNÇÕES METABÓLICAS DA CREATINA	11
2.1. Fontes de Creatina na Dieta	11
2.2. Ingestão de Creatina	11
2.3. Absorção Intestinal de Creatina	12
2.4. Captação Tecidual de Creatina	12
2.5. Síntese Endógena	13
2.6. Armazenamento no Corpo	14
2.7. Funções Metabólicas	14
2.7.1. Metabolismo Energético	15
2.7.2. Creatina Quinase e Produção de Energia	15
2.7.3. Adenosina Difosfato e Tampão do Íon Hidrogênio	17
2.7.4. Outras Funções da Creatina	18
2.8. Catabolismo e Excreção	18
3. SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA: TEORIA, PROTOCOLOS E EFEITOS	20
3.1. Energia Humana e Fadiga	20
3.2. Benefícios Ergogênicos Teóricos	21
3.2.1. Disponibilidade de Fosfocreatina	22
3.2.2. Ressíntese Aumentada de Fosfocreatina	23
3.2.3. Acidez Muscular Reduzida	23
3.2.4. Metabolismo Oxidativo	24
3.2.5. Treinamento Aumentado	24
3.2.6. Massa Corporal Aumentada	24
3.3. Efeitos Ergolíticos Teóricos	25
3.4. Implicações para o desempenho esportivo	26
3.5. Formas de Creatina	26
3.6. Protocolos de Suplementação	27
3.7. Efeitos da Suplementação	27
3.7.1. Suplementação de Creatina com Carboidrato	27
3.7.2. Suplementação de Creatina com Cafeína	28
3.7.3. Suplementação de Creatina com Exercício	28
3.8. Interrupção da Suplementação	28
4. EFEITOS SOBRE A COMPOSIÇÃO CORPORAL	29
4.1. Suplementação de Creatina e Massa Corporal	29
4.2. Suplementação de Creatina a Curto Prazo	29
4.2.1. Mecanismos da Suplementação à Curto Prazo	31
4.3. Suplementação de Creatina a longo prazo	31
4.3.1. Mecanismos da Suplementação a Longo Prazo	34
4.4. Suplementação de Creatina e Perda de Peso	35
4.5. Efeitos Colaterais da Suplementação de Creatina	35

5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

Título: Aspectos Relacionados a Suplementação de Creatina: Revisão de Literatura.
Autor: Thiago Tripoloni Arivabene

RESUMO

Atualmente, os dois principais determinantes para o sucesso esportivo são: a herança genética e o treinamento físico específico. Quanto à herança genética buscamos traçar os aspectos fisiológicos, psicológicos e biomecânicos específicos da modalidade em questão. Para melhorar este potencial genético, o treinamento surge para maximiza-lo. Entretanto, para obter vantagem competitiva sobre os demais atletas, ou mesmo para alcançarem seus objetivos mais rapidamente, os atletas, nas várias categorias (profissional ou recreacional) estão recorrendo ao uso de ergogênicos – substâncias ou tratamentos teoricamente elaborados para aumentar o desempenho esportivo além dos efeitos do treinamento, sendo que alguns pesquisadores sugerem ser os ergogênicos, os componentes essenciais para o sucesso. Ao longo da história, alguns atletas têm usado várias drogas ou hormônios para maximizar o desempenho, como anfetaminas, efedrinas, esteróides anabólicos, hormônio do crescimento e eritropoetina. Porém, a grande maioria dessas substâncias são proibidas pelo Comitê Olímpico Internacional (COI), pois são consideradas como “doping”. Desta forma, em busca de melhores resultados, os atletas vêm buscando métodos cada vez mais eficazes e legais. Nesse contexto entram os nutrientes alimentares, considerados legais, e a suplementação dietética torna-se o principal recurso ergogênico. Dentre os principais nutrientes com propriedades ergogênicas encontra-se a creatina, que é um constituinte natural dos alimentos de origem animal, mas também pode ser sintetizado pelo fígado e rins a partir de alguns aminoácidos. A maior parte da creatina é armazenada nos músculos esqueléticos na forma de creatina livre e fosfocreatina (PC), um fosfogênio de alta energia, importante para exercícios intensos. Diariamente são necessários dois gramas de creatina provindos da dieta e da síntese endógena para repor os estoques corporais. Porém, várias pesquisas têm demonstrado que uma suplementação de creatina, onde a ingestão diária aumenta 20-30 vezes proporciona efeito ergogênico sobre o desempenho físico. Assim este trabalho visa, através da revisão de literatura levantar pesquisas e discussões sobre o tema, apresentando pontos positivos e negativos sobre este tipo de suplementação.

Palavras Chaves: Suplementação de Creatina, Rendimento Desportivo, Composição Corporal.

thiagofef@yahoo.com.br

Campinas, Novembro de 2003.

1. INTRODUÇÃO

Não importa qual o motivo do exercício físico, seja ele para melhorar a saúde, a aparência estética ou melhorar o desempenho esportivo, o sucesso depende de dois fatores: a herança genética e o treinamento. A herança genética determina o potencial de evolução do atleta e o treinamento é que proporciona essa evolução.

Devido aos recentes avanços tecnológicos muitas das estratégias de treinamento desenvolvidas para o alto rendimento têm se tornado disponíveis para os demais atletas de todos os níveis, incluindo os de categorias menores, como amadores, universitários, escolares, etc. Em todos os níveis de competição, alguns atletas podem achar já terem alcançado o nível máximo de desenvolvimento, e para progredirem mais procuram outras formas de obterem vantagem. Em tais casos eles procuram os auxílios ergogênicos, que são substâncias elaboradas para aumentarem o desempenho atlético. Entretanto muitas dessas substâncias são proibidas pelo Comitê Olímpico Internacional e devido às penalidades associadas a um teste antidoping positivo, os atletas estão se interessando cada vez mais pelas substâncias ergogênicas efetivamente legalizadas, principalmente pelos nutrientes isolados dos alimentos que ingerimos normalmente.

Nos últimos anos, centenas de suplementos nutricionais têm sido comercializados, especialmente para atletas. Esses produtos, que vão desde as barras energéticas, bebidas isotônicas e suplementos protéicos, são elaborados para propiciar uma forma conveniente dos atletas obterem as calorias necessárias durante e após o exercício, para promover a ressíntese energética e o anabolismo pós-exercício, ou mesmo para aumentar a tolerância ao treinamento ou recuperação subsequente ao mesmo. Nesse contexto, acredita-se que alguns destes produtos tenham propriedades ergogênicas.

O mais popular dos suplementos nutricionais atualmente a venda como potencial ergogênico é a creatina, um nutriente encontrado naturalmente em vários alimentos.

A creatina foi descoberta em 1832 pelo cientista francês Michel Eugene Chevreul, que extraiu da carne um novo componente orgânico e assim o nomeou. Em 1847, Justus von Liebig constatou que a creatina era um constituinte regular da carne animal e relatou que os animais selvagens possuíam maior conteúdo da substância quando comparados aos animais de cativeiro e menos ativos fisicamente. Ainda no século XIX, na metade da década de 1880, foi descoberta creatinina na urina, e posteriormente os autores especularam que a creatinina era derivada da creatina e estaria relacionada com a massa muscular total. Pelo fato da extração da creatina ser obtida a partir da carne fresca ela era um processo muito caro, o que limitou

muito as pesquisas nessa época, porém no início do século XX, a suplementação de creatina demonstrou aumentar o conteúdo da creatina muscular em animais. A fosfocreatina (PC), forma fosforilada da creatina, foi descoberta em 1927 com observações quanto ao gasto energético do exercício. A creatina quinase, enzima catalisadora da reação de fosforilação da creatina, foi descoberta em 1934. Já em 1968, com a descoberta da técnica da biópsia por agulha para extrair amostras de músculo humano, cientistas suecos investigaram o papel da PC durante o exercício e sua recuperação. Mais recentemente, com técnicas de ressonância magnética, que não são invasivas, tem se estudado a dinâmica da PC durante o exercício.

Atualmente a suplementação de creatina tem sido a grande moda dentre os atletas profissionais e até mesmo pelos praticantes recreacionais. Normalmente os suplementos a base de creatina são usados pelos atletas durante um período de treinamento de força. Schneider (1998) relatou que soldados da Marinha dos Estados Unidos usam suplementos nutricionais principalmente para aumentar a massa muscular, força e potência, e que a creatina é um dos cinco suplementos mais utilizados por esses indivíduos. Portanto, os usuários da suplementação de creatina esperam um aumento na massa muscular e força muscular após o período de suplementação.

Desta forma, o presente trabalho pretende analisar os efeitos da suplementação de creatina, a curto e a longo prazo, sobre medidas antropométricas e composição corporal.

Para tanto, a metodologia empregada para a execução do trabalho foi de revisão bibliográfica, enfocando seus aspectos fisiológicos e nutricionais.

2. NECESSIDADES E FUNÇÕES METABÓLICAS DA CREATINA

A creatina (ácido acético metilguanidina) é uma amina nitrogenada encontrada naturalmente nos alimentos. Mesmo não sendo um nutriente essencial, pois sua necessidade pode ser suprida pela síntese endógena, a creatina está intimamente ligada ao metabolismo humano.

A creatina é encontrada em vertebrados participando das reações intracelulares e eventualmente sendo catabolizada para creatinina nos músculos e sendo excretada pelos rins. Os estoques totais de creatina em indivíduos adultos são de aproximadamente de 120 g para um homem de 70 kg, com quantidades variando dependendo do porte do indivíduo. Com base em mensurações de excreção renal de creatinina observou-se que a necessidade diária de creatina suprida por meio da dieta ou da síntese endógena é de aproximadamente 2 g por dia em um homem de 70 kg. Porém, muitos atletas pesam mais de 70 kg e os protocolos intensos de treinamento provocam a degradação de proteínas, aumentando os níveis séricos e urinários de creatinina, assim esses indivíduos apresentam um “turnover” e uma necessidade diária aumentada também.

2.1. Fontes de Creatina na Dieta

Uma vez que a creatina se concentra principalmente no tecido muscular, suas principais fontes são as de origem animal, como peixes e as carnes vermelhas. Por exemplo, há cerca de 3 a 5 g de creatina por quilograma de peixe não cozido, entre eles atum, salmão e bacalhau e carne vermelha (vaca e porco). O arenque é a fonte mais rica em creatina conhecida contendo aproximadamente de 6 a 10 g de creatina por quilograma. Entretanto, o processo de cozimento pode degradar parte da creatina diminuindo essa quantidade. Desta forma, o modo de preparo do alimento contribui com a disponibilidade da quantidade de creatina do mesmo.

2.2. Ingestão de Creatina

A ingestão de creatina pode variar consideravelmente. Para os vegetarianos radicais – que não consomem nenhum produto de origem animal – a quantidade de creatina ingerida é virtualmente zero, sendo a síntese endógena a sua responsável principal pela demanda diária de creatina. Já os indivíduos onívoros, que seguem uma dieta normal, consumindo de 1 a 2

g/kg de peso de proteínas, obtêm de 0,25 a 1 g de creatina provinda da dieta. Mesmo sendo possível aumentar a ingestão de creatina a partir da dieta, um indivíduo não conseguiria obter mais que 3-4 g de creatina por meio dos alimentos, pois deveria ingerir uma quantidade muito grande de carnes, vermelha ou peixe, tal como meio quilo ou mais.

2.3. Absorção Intestinal de Creatina

Estudos indicam que a creatina consumida via oral é absorvida intacta pelo trato gastrointestinal e entra totalmente na circulação sanguínea. Isso é verdade, mesmo havendo a presença de secreções gástricas extremamente ácidas, que não comprometem a absorção de creatina (WILLIAMS, 2000).

2.4. Captação Tecidual de Creatina

Após a absorção intestinal da creatina e proliferação pela corrente sanguínea, a creatina plasmática é distribuída para vários tecidos corporais, entre eles o coração, a musculatura lisa, o cérebro e os testículos. Entretanto, como visto anteriormente, a grande maioria dos estoques corporais encontra-se nos músculos esqueléticos. A concentração celular de creatina depende da habilidade da célula em assimilar o nutriente a partir do plasma, pois não há síntese muscular de creatina. Numa revisão feita por Greenhaff (1997b), ele afirma que dois mecanismos foram propostos para explicar a concentração elevada de creatina muscular. O primeiro envolve o transporte da creatina por um mecanismo de entrada saturável sódio-dependente, um mecanismo de transporte ativo. O segundo mecanismo posiciona a captura de creatina dentro da célula.

Observações demonstraram que a entrada de creatina no músculo ocorre ativamente contra um gradiente de concentração, havendo possivelmente sítios específicos na membrana que reconhecem a molécula de creatina. Radda (1996 apud WILLIAMS, 2000) indicou que o conteúdo total de creatina é controlado pela captação ativa de creatina, através da estimulação dos receptores beta-2 e pela atividade da bomba de sódio e potássio (sódio-potássio adenosina trifosfatase). Porém, Clark (1996b apud WILLIAMS, 2000) indicou que esse transporte é altamente específico para a creatina, não sendo assim um simples transportador sódio-dependente. Vandenberghe (1996) também concorda com Radda, afirmando que o gradiente de concentração do Na^+ é quem dirige a captação de creatina pela célula. Assim, se houver

um estímulo na atividade da Na⁺ K⁺ ATPase associada com a ingestão de creatina, a absorção celular da mesma será maior (VANDENBERGHE, 1996).

Também há evidências que a captação de creatina pode ser controlada pela ação da insulina. Em estudos com humanos, observou-se que a ingestão de creatina mais carboidrato melhorou a captação da creatina pelo músculo comparada a ingestão isolada da mesma. Aparentemente, a captação aumentada deve-se a liberação da insulina provocada pela glicose.

O conteúdo da creatina muscular é estável. A creatina extracelular é separada no citoplasma e rapidamente convertida a fosfocreatina pela ação da creatina quinase. Cerca de 60-70% do total de creatina está sob a forma de fosfocreatina (PC), que não consegue atravessar as membranas celulares. Desta forma, o estoque se mantém estável devido a essa propriedade da PC. A creatina consegue se ligar a outros componentes intracelulares, outro fator que promove sua retenção no interior da célula.

Outra propriedade da creatina é o fato dela ser osmoticamente ativa, isto é, um aumento na sua concentração intracelular promove um influxo de água para dentro da célula.

2.5. Síntese Endógena

A ingestão de creatina pela dieta corresponde a metade da necessidade diária. O restante provém da síntese endógena. Isso ocorre principalmente quando a disponibilidade de creatina da dieta é insuficiente para cobrir a necessidade diária. Nestas condições, a creatina é sintetizada a partir de três aminoácidos: glicina, arginina e metionina.

Nos seres humanos o fígado parece ser o principal responsável pela síntese de creatina, mas os rins e o pâncreas também podem contribuir para sua síntese.

O primeiro passo na síntese da creatina é a transferência reversível do grupo amidino da arginina para a glicina formando o ácido guanidinoacético (guanidinoacetato). Em seguida, ocorre a transferência irreversível de um grupo metil da S-adenosilmetionina para o guanidinoacetato, formando a creatina.

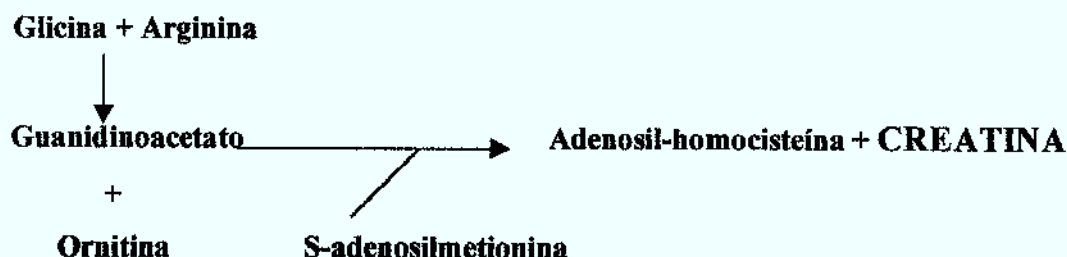


Figura 1 – Esquema representativo da via bioquímica da síntese de Creatina.

A síntese de creatina pode ser modificada por vários fatores. Quando sua ingestão na dieta está em baixa, a síntese endógena encontra-se aumentada para suprir a necessidade diária. Assim, os vegetarianos precisam sintetizar toda a creatina que necessitam. Por um outro lado, quando há um aumento na ingestão de creatina, seja ela através da dieta ou através da suplementação de creatina, os níveis da amidinotransferase no fígado irá diminuir, suprimindo a síntese. A síntese diminuída deve-se ao fato de toda a necessidade diária ser suprida pela dieta ou suplementação, não havendo necessidade da síntese endógena.

2.6. Armazenamento no Corpo

O corpo humano armazena a creatina tanto na sua forma livre quanto na forma fosforilada. Somando as duas formas obtêm-se o conteúdo total de creatina (CT). Um homem adulto de 70kg armazena aproximadamente 120g de creatina, sendo que 95% desse total armazenado nos músculos esqueléticos. Dessa quantidade, 60-70% está sob a forma de PC e os 30-40% restantes na forma livre. Dentro os diversos músculos do corpo há diferença na concentração de creatina; o bíceps, um músculo com maior número de fibras brancas, contém 31% a mais de creatina que o sóleo, que contém maior número de fibras vermelhas. O restante do total de creatina corporal (5%) encontra-se principalmente no coração, músculos lisos, cérebro e testículos.

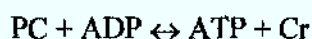
2.7. Funções Metabólicas

Existem várias funções metabólicas importantes para a creatina que podem ajudar a explicar seu valor ergogênico potencial e seu possível papel em relação a várias condições de saúde.

2.7.1. Metabolismo Energético

Todas as células do corpo humano usam o ATP como fonte imediata de energia. No exercício físico máximo a energia vem dos estoques musculares de ATP. A energia do ATP é liberada na medida que o grupo fosfato da molécula de ATP é enzimaticamente removido por uma ATPase, resultando em ADP e fosfato inorgânico (Pi).

Porém, esse estoque de ATP é limitado. Nesse momento entra a participação da creatina no processo. A creatina é essencial na ressíntese do ATP, porque aproximadamente dois terços dela é convertida para PC pela creatina quinase. Durante o exercício a PC vai ceder o grupo fosfato para a ressíntese do ATP a partir do ADP. Esse processo ocorre de acordo com a reação:



A energia proveniente da degradação da PC permite ao pool de ATP ser reciclado mais de 12 vezes durante um exercício supramáximo. Segundo alguns estudos, os estoques de PC suportam a execução de exercícios de intensidade muito elevada por não mais de 30 segundos, sendo que o estoque é mais importante na atividade máxima de curta duração, como nos 5-10 primeiros segundos. A taxa de produção de ATP a partir da PC vai diminuindo ao longo do tempo, devido à diminuição da produção de PC.

A PC serve como um tampão temporário de energia durante os períodos de intensa contração muscular, quando o consumo de ATP extrapola a síntese. Mesmo havendo 3-4 vezes mais PC do que ATP no músculo, a PC também é limitada e precisa ser reposta para que se possa manter a intensidade do exercício. Para melhor entender o papel da PC na ressíntese da energia muscular, é necessário uma breve revisão sobre a enzima creatina quinase (CQ).

2.7.2. Creatina Quinase e Produção de Energia

Existe apenas uma reação enzimática nos tecidos dos vertebrados, as quais a creatina e a PC participam como substrato. Essa reação é catalisada pela enzima creatina quinase (CQ). Esquematizada da seguinte forma:



Os processos evolutivos selecionaram a reação da CQ como um mecanismo para aumentar o fator capacidade sem diminuir o fator intensidade. Nos tecidos muscular e nervoso a concentração de CQ é muito alta, pois tem que lidar com fluxos metabólicos elevados por períodos de grande utilização e geração de energia. Dentro da célula nos sítios de utilização de energia, a reação é movida para a direita pela utilização do ATP; já nos sítios de geração de energia a reação segue para o lado esquerdo devido a remoção do ADP. A creatina quinase funciona como uma importante enzima celular, facilitando a transdução nas fibras musculares ao catalisar a transferência reversível de uma molécula de fosfato entre o ATP e a PC.

Há várias isoformas de creatina quinase, funcionando simultaneamente para uma rápida interconversão da PC e da ATP, mantendo um equilíbrio no músculo. A CQ é constituída por dois tipos de subunidades, as isoenzimas M e B, devido ao fato de serem encontradas pela primeira vez no músculo (*muscle - M*) e no cérebro (*brain - B*). Essas subunidades podem se combinar formando três isoenzimas: MM-CQ, MB-CQ e BB-CQ. Também há uma quarta isoenzima localizada no lado externo da membrana mitocondrial interna, a Mi-CQ.

No tecido muscular estão presentes apenas a MM-CQ e a Mi-CQ. O músculo esquelético é o tecido com maior atividade da CQ, e nesse tecido a enzima existe quase exclusivamente na forma MM. A MM-CQ também é conhecida como CQ miofibrilar, estando ligada as miofibrilas da banda A e ao longo do filamento. A MM-CQ gera ATP a partir do ADP; já a Mi-CQ está no lado externo da membrana interna da mitocôndria, estando relacionada com a fosforilação oxidativa. No sítio de geração oxidativa de ATP mitocondrial, a Mi-CQ catalisa a fosforilação da creatina para PC. Fibras de contração rápida possuem maior quantidade de MM-CQ, porém as fibras lentas possuem maior quantidade na Mi-CQ.

Do ponto de vista ergogênico, a ressíntese da PC pode ser um fator limitante durante o exercício de alta intensidade. Ainda que o mecanismo não seja totalmente entendido, Newsholme; Beis (1996 apud WILLIAMS, 2000) propõe um sistema de lançadeira de PC podendo ser um mecanismo funcional. Em adição ao papel de tampão energético, tem sido proposto que o sistema CQ-PC funciona como transporte ativo, com base na associação funcional e física entre as isoenzimas da CQ com os sítios subcelulares de produção e hidrólise de ATP. Nesse conceito de lançadeira, a creatina e a PC atuam como moléculas lançadas entre os sítios de produção de ATP. Há uma discussão quanto à origem da lançadeira, se ela está ligada a glicólise ou ao metabolismo oxidativo, sendo o último mais provável. O mecanismo que vem sendo proposto é que a Mi-CQ promove a formação de PC a partir da creatina e do ATP formados no metabolismo oxidativo na mitocôndria. Deduz que a

PC difunde-se da mitocôndria para a banda M miofibrilar, onde serve localmente para repor ATP, sendo a MM-CQ o agente catalisador. Finalmente, a creatina se difunde de volta para os sítios de ATP para a refosforilação (WILLIAMS, 2000; VOLEK; KRAEMER, 1996).

2.7.3. Adenosina Difosfato e Tampão do Íon Hidrogênio

A fosfocreatina (PC) pode servir de tampão celular ao longo da seguinte reação: $PC + ADP + H \rightarrow ATP + Cr$. Uma das principais funções do sistema dos fosfogênicos, neste caso, é tamponar as elevações de ADP ao invés de simplesmente ressintetizar o ATP – um possível meio de evitar a fadiga prematura.

Esse tamponamento não é inconseqüente. Relata-se que elevações consideráveis na concentração de ADP apresentam um efeito inibitório em algumas reações de ATP. A grande maioria das ATPases utiliza o ATP, e desta forma, um rápido acúmulo dos subprodutos, ADP e AMP, irão alterar significativamente o equilíbrio da cinética enzimática em torno das ATPases celulares: miosina ATPase, a cálcio ATPase do retículo sarcoplasmático ou outras ATPases regulatórias. Assim, possivelmente ocorrerá uma redução no ciclo de acopamento das pontes cruzadas dos filamentos musculares.

Se a capacidade da lançadeira de PC puder ser aumentada, o desempenho do exercício poderá ser melhorado. Nos sarcômeros, em que grandes quantidades de ATP são hidrolisadas, a refosforilação imediata da ADP para ATP pela MM-CQ mantém uma baixa concentração de ADP. Isso evita a inativação das miosinas ATPases e a perda dos nucleotídeos de adenosina.

A PC pode ajudar a tamponar os íons hidrogênio. Com a hidrólise do ATP durante a contração muscular e o concomitante funcionamento das bombas de cálcio e sódio, são liberados prótons. Durante a ressíntese do ATP esses prótons são recapturados, como ilustrados na reação:



Tem se constatado que o aumento dos íons hidrogênio e a diminuição do pH durante o exercício intenso, tem contribuído para a instalação da fadiga. Desta maneira, aumentar a capacidade das células tamponarem o íon hidrogênio pode servir para atenuar a diminuição do pH e atrasar a fadiga.

2.7.4. Outras Funções da Creatina

Uma pequena porcentagem dos estoques corporais de creatina é encontrada no coração e as atividades da CQ têm sido associadas com a membrana plasmática de células do coração. Outra comprovação foi que a disponibilidade reduzida de creatina tem sido associada com insuficiência cardíaca, isquemia, prevalência aumentada de arritmias ventriculares e instabilidade de membranas das células do miocárdio durante a isquemia. Assim, a administração intravenosa de PC e oral de creatina têm sido propostas como agentes cárdio-protetores para pessoas com doença isquêmica do miocárdio (WILLIAMS, 2000; POORTMANS; FRANCAUX, 2000).

Uma pequena quantidade de creatina também é encontrada no sistema nervoso central e periférico. Existe evidências que a creatina pode ter papel importante na função cerebral, bem como no controle neuromuscular. Estudos observaram que bebês nascidos com incapacidade endógena de sintetizar creatina experimentaram maturação mental, neuromuscular e físicas anormais. Outra atribuição encontrada para a creatina é que ela pode ser um sinal para estimular a síntese protéica, possivelmente por promover a retenção intracelular de fluido e pressão osmótica celular.

2.8. Catabolismo e Excreção

Além das funções relacionadas com a produção de energia, a única transformação da creatina conhecida nos vertebrados é a conversão para creatinina. Mensurações em músculos esqueléticos de ratos indicam a perda média de 1,7 a 2,5% do total de creatina diariamente.

A similaridade da taxa de perda de creatina celular com a conversão em creatinina indica que a perda de creatina celular ocorre na forma de creatinina. A maior parte da creatinina é gerada no músculo esquelético, o maior sítio de armazenamento de creatina e subsequente maior sítio de produção de creatinina, sendo sua conversão aparentemente espontânea.

Em indivíduos normais, aproximadamente 1,6% do metabolismo diário de creatina é convertido para creatinina no músculo. Uma vez formada a creatinina entra na circulação sanguínea por meio de difusão simples e é filtrada pelos glomérulos num processo independente de energia, sendo excretada na urina. A excreção renal diária de creatinina aproxima-se de 2 g, variando de acordo com a massa muscular total do indivíduo. Tem sido relatado que os níveis de creatinina aumentam levemente em resposta ao exercício intenso. Já em casos de doença renal, a excreção de creatinina pode aumentar em até dez vezes.

Entretanto, as funções renais não são prejudicadas com a suplementação de creatina em indivíduos saudáveis (WILLIAMS, 2000; POORTMANS; FRANCAUX, 2000).

3. SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA: TEORIA, PROTOCOLOS E EFEITOS

Há muito tempo os cientistas investigam os efeitos que a suplementação nutricional pode promover sobre o exercício físico. E eles têm observado que se podem obter efeitos benéficos decorrentes da suplementação nutricional. Um exemplo disso, é o atleta de atividades aeróbias de longa duração. Esses atletas possuem músculos ricos em fibras oxidativas do tipo I e IIa, que armazenam quantidades significativas de glicogênio. O glicogênio é derivado do carboidrato da dieta. Ao descobrir que o glicogênio muscular é o principal combustível para as atividades aeróbias de longa duração, como a maratona, os cientistas usaram a suplementação de carboidratos como forma de melhorar o desempenho do atleta, e obtiveram êxito com essa experiência, tanto que a grande maioria dos maratonistas atualmente utiliza esse recurso.

Já os atletas de esportes anaeróbios de alta potência, como os velocistas, têm abundância de fibras do tipo II – fibras de contração rápida, ricas em fosfocreatina (PC). No início da década de 1990, pesquisadores da Inglaterra e Suécia iniciaram uma pesquisa para investigar o potencial ergogênico da suplementação de creatina, usando uma técnica parecida com aquela de supercompensação de carboidratos usada pelos maratonistas. O principal objetivo dessas pesquisas era observar os efeitos da suplementação de creatina sobre a fadiga e recuperação muscular. A seguir uma breve explicação sobre o processo de fadiga e como a suplementação de creatina pode auxiliar no retardamento do processo de fadiga.

3.1. Energia Humana e Fadiga

Mesmo após diversas pesquisas a respeito de contração muscular, o mecanismo da fadiga ainda não é totalmente conhecido. A fadiga causada pelo exercício depende de fatores como duração e intensidade, já a fadiga central (do sistema nervoso central) e periférica (do músculo esquelético) possuem outros fatores limitantes. Entre possíveis fatores estão: formação aumentada de neurotransmissores inibitórios, níveis diminuídos de substratos metabólicos, redução no processo metabólico, distúrbio do equilíbrio ácido-base, diminuição no transporte de oxigênio, distúrbio no balanço de eletrólitos e aumento na temperatura corporal resultando em hipertermia.

A hipótese clássica é que a fadiga muscular é causada pela falha no processo de produção de ATP numa taxa adequada.

Nos exercícios de alta intensidade e curta duração, a PC é primeiramente a grande responsável pela ressíntese do ATP. Os atletas, cuja modalidade tem essa característica, possuem em seus músculos predomínio de fibras rápidas, sendo que o estoque de PC é 15% maior neste tipo de fibra em comparação as fibras lentas. Este tipo de atividade promove uma grande diminuição nos estoques musculares de PC durante o exercício. Sobre isso, Hultman; Greenhaff (1991 apud WILLIAMS 2000) observaram que num exercício de curta duração quase máximo (de 0 a 30 segundos) a PC e o glicogênio muscular são os substratos que irão atender a demanda energética. Evidências indicam que a fadiga neste tipo de exercício é devido à incapacidade das fibras do tipo II em manterem elevadas as taxas de ressíntese de ATP. Provavelmente, isso resulta da rápida depleção dos estoques de PC das fibras do tipo II e de uma taxa de glicogenólise insuficiente para compensar a queda de ATP. Neste momento, a geração de força tende a diminuir em razão do suprimento energético insuficiente.

3.2. Benefícios Ergogênicos Teóricos

Os benefícios ergogênicos teóricos da suplementação de creatina estão relacionados ao seu papel metabólico, como discutido no capítulo 1. Ainda que a suplementação de creatina possa ser, teoricamente, ergogênica para atividades de curta duração e alta intensidade, dependente do sistema ATP-PC, ela também pode beneficiar atividades de longa duração e menos intensas.

Os principais mecanismos que propõem um efeito ergogênico para a suplementação de creatina envolvem os seguintes aspectos: aumento nos níveis de PC disponível em repouso para servirem como um tampão imediato para o uso do ATP durante o exercício; aumento nos níveis de creatina livre em repouso para aumentar a taxa de ressíntese de PC durante e após o exercício, facilitando a transferência da energia da mitocôndria para os locais de utilização de ATP; e tamponamento dos íons hidrogênio (H⁺) aumentados para reduzir a acidez na célula muscular.

A seguir, uma explicação dos efeitos ergogênicos, teóricos, produzidos pela suplementação de creatina.

3.2.1. Disponibilidade de Fosfocreatina

Os suprimentos intramusculares dos fosfatos de alta energia, PC e ATP, são muito limitados, sendo que o total somado de ambos sustenta o exercício muito intenso por aproximadamente 10 segundos. Sahlin (1998 apud WILLIAMS, 2000) observou que a quebra da PC é o processo energético que pode sustentar a mais alta taxa de produção de ATP. A máxima taxa de degradação de PC observada *in vivo* é próxima da taxa de hidrólise máxima de ATP pela proteína contrátil observada *in vitro*. Assim, é plausível que a liberação de energia em atividades intensas e curtas não é limitada pela taxa de geração de ATP através da PC, mas sim por limitações intrínsecas das proteínas contráteis ou do recrutamento das unidades motoras. Com o passar do tempo e com o aumento da temperatura corporal, a taxa de degradação da PC diminui, limitando a produção de potência, mesmo não havendo esgotado todo o estoque de PC. Isso pode explicar porque a velocidade diminui no trecho final de uma prova de 100 metros rasos, apesar do estoque de PC não estar totalmente depletado. Outros pesquisadores concluíram que a disponibilidade da PC é geralmente aceita como um fator limitante para a realização de um esforço supramáximo de curta duração.

Desta Forma, a suplementação de creatina poderia aumentar a concentração corporal total de creatina, facilitando a geração intramuscular de PC e a subsequente formação de ATP, em especial nas fibras rápidas, do tipo II. Assim, a suplementação oral de creatina atenuaria a degradação de ATP durante um exercício intenso em até 30%, provavelmente pela manutenção melhorada da taxa de ressíntese de ATP a partir do ADP.

Portanto, a PC atua como tampão temporário do acúmulo citoplasmático de ADP durante o exercício. O acúmulo de metabólitos derivados do ATP, como IMP, amônia ou hipoxantina após o exercício de alta intensidade é sinal de degradação de nucleotídeos de adenina. Desta forma, uma menor presença destes metabólitos após o exercício evidencia que houve um aumento na taxa de ressíntese do ATP a partir do ADP. Segundo Mujika; Padilla (1997 apud WILLIAMS, 2000) um aumento na concentração de creatina devido à suplementação provavelmente induziria num aumento na refosforilação do ADP durante a atividade muscular. Estudos apóiam esta hipótese, demonstrando que o acúmulo de amônia e hipoxantina é reduzido durante o exercício máximo após a suplementação de creatina (GREENHAFF, 1997b).

3.2.2. Ressíntese Aumentada de Fosfocreatina

A ressíntese da PC durante o repouso num exercício de alta intensidade parece ser fator determinante na restauração de energia para a produção de novos esforços máximos subseqüentes. A disponibilidade de creatina livre é fundamental para a ressíntese da PC, pois quão maior sua disponibilidade, maior será a ressíntese da PC, aumentando, assim, a capacidade muscular contrátil devido à taxa adequada de produção de ATP.

Clark (1996 apud WILLIAMS, 2000) observou que a rápida ressíntese da PC tem origem oxidativa. Surgiu a dúvida: a PC e a creatina aumentadas podem aumentar a fosforilação oxidativa? Devido à presença de uma isoenzima da creatina quinase na mitocôndria, parece provável que a creatina aumentada promova um aumento na ressíntese da PC. Clark (1996 apud WILLIAMS, 2000) indica que pelo fato da creatina quinase mitocondrial (Mi-CQ) ser encontrada na superfície da mitocôndria e estar intimamente ligada a fosforilação oxidativa, ela estimula a respiração mitocondrial em decorrência da elevada concentração de ATP do espaço intermembrana.

3.2.3. Acidez Muscular Reduzida

Estudos comprovam que a glicólise pode ser modulada pela ação da PC. A fosfofrutoquinase, uma enzima regulatória do processo de glicólise, é parcialmente inibida pela PC junto com a ATP inibitória. Durante uma atividade intensa, a inibição diminui devido à depleção do estoque de PC e aumento da concentração de P_i , aumentando assim a glicólise. A glicólise anaeróbia produz piruvato que é convertido a lactato, aumentando a concentração de íons hidrogênio, resultando em fadiga muscular.

A fosfocreatina atua como tampão metabólico no músculo. A ressíntese do ATP a partir da PC e do ADP consome um H^+ . Desta forma, a PC atua como um tampão nesse processo. A importância de a PC atuar como um tamponante é que permite um maior acúmulo de lactato antes de alcançar um pH limitante. Uma maior quantidade de trabalho pode ser realizada com a suplementação de creatina, portanto a menor presença de lactato pós-exercício pode ser um sinal de menor utilização da glicólise anaeróbia.

3.2.4. Metabolismo Oxidativo

A quebra da PC para gerar ATP é um processo anaeróbio, porém vários cientistas especulam que a suplementação de creatina pode influenciar a utilização de substratos do processo aeróbio, melhorando o desempenho em atividades prolongadas submáximas.

A PC contribui para a ressíntese de ATP durante atividades mais prolongadas com intensidade constante. A PC pode auxiliar a ressíntese de ATP por mais de 3 minutos, ainda que ocorra uma diminuição de seu papel em função da intensidade e do decorrer do tempo. Isso somado ao potencial da PC atuar como lançadeira de energia entre a mitocôndria e a miofibrila sugere que a suplementação de creatina pode ser ergogênica para atividades aeróbias prolongadas. Mesmo havendo um componente anaeróbio num exercício de 3 minutos, também há um grande componente aeróbio.

3.2.5. Treinamento Aumentado

A suplementação de creatina pode beneficiar os atletas à longo prazo pela melhora no treinamento com cargas mais elevadas, pela melhora na capacidade de repetir esforços rápidos intervalados, pela redução da fadiga associada ao treinamento e pela possível aceleração no processo de hipertrofia muscular.

3.2.6. Massa Corporal Aumentada

A massa corporal aumentada, preferencialmente a livre de gordura, pode ser vantajosa em modalidades que exijam uma potência absoluta elevada para superar um objeto externo ou para resistir à inércia de outro corpo.

A creatina é uma substância osmoticamente ativa, desta maneira uma concentração intracelular aumentada de creatina promove influxo de água para o interior da célula. Um aumento no conteúdo corporal de água aumentaria a massa corporal. Porém, o aumento da água intracelular pode ser visto como sinal anabólico proliferativo, pois o aumento na hidratação celular induzido pela suplementação de creatina pode aumentar a síntese protéica e diminuir a proteólise.

A elevação do conteúdo de PC na célula muscular é capaz de estimular a síntese protéica da mesma forma que a estimulação dessa síntese pelo exercício ou pela insulina.

Entretanto, a suplementação aguda de creatina não mostrou influência sobre alguns hormônios, como a testosterona e cortisol, hormônios que influenciam a massa corporal.

Em outra revisão, mostraram que a creatina pode ser um sinal químico que acopla a atividade muscular aumentada ao desenvolvimento do processo de síntese protéica contrátil na hipertrofia.

Em investigações-chaves, Ingwall (1976 apud WILLIAMS; 2000) estudou os efeitos da creatina sobre células musculares mononucleadas isoladas de peitos de embriões de galinha. Volek; Kraemer (1996) fizeram as seguintes observações sobre esses modelos animais.

1. A creatina fornecida *in vitro* aumenta a taxa de síntese de miosina de cadeia pesada e actina formadas tanto *in vitro* como *in vivo*;
2. A creatina afeta apenas a taxa de síntese protéica, não a taxa de degradação;
3. A creatina afeta apenas células que já estejam sintetizando proteínas musculares, não os eventos celulares durante a proliferação de mioblasto ou a fusão celular;
4. A creatina aumenta a síntese total de ácido ribonucléico (RNA) e parece induzir preferencialmente algumas classes de RNA;
5. O efeito da creatina é mantido em diferentes estágios da síntese de proteínas musculares; entretanto, o efeito primário está conectado com o núcleo e ocorre no nível da transcrição.

3.3. Efeitos Ergolíticos Teóricos

A suplementação de creatina pode ser ergogênica para certas modalidades ou esforços esportivos, porém em outros momentos ela pode ser ergolítica, ou seja, pode reduzir o desempenho. Clark (1996 apud WILLIAMS, 2000) alerta que o aparente aumento no metabolismo anaeróbio devido à suplementação pode promover maior formação de lactato, tornando o atleta mais propenso à acidose láctica. Porém, poucos são os casos relatados.

Outro efeito ergolítico possível é causado pelo aumento na massa corporal, especialmente quando não é só de massa muscular. Isso pode ser prejudicial para o desempenho em esportes nos quais essa massa precisa ser deslocada eficientemente de um ponto a outro. Assim um aumento nesta massa pode prejudicar o deslocamento, tornando-o menos eficiente. Por exemplo, no caso dos corredores de fundo, um aumento em sua massa corporal é desvantajoso para a modalidade.

3.4. Implicações para o desempenho esportivo

A suplementação de creatina pode influenciar os desportos tidos como predominantemente anaeróbio, dependentes do sistema ATP-PC, tais como: sprint de alta intensidade (corrida de 100 metros rasos), saltos e lançamentos, desportos que produzem esforços repetidos de alta intensidade e desportos que necessitam de massa muscular aumentada com ganho de força e potência muscular.

3.5. Formas de Creatina

Os suplementos de creatina são comercializados sob diversas formas, como pó, tablete, gel, líquido e até como goma de mascar. Alguns produtos contêm apenas a creatina, já outros ela vem combinada com outros nutrientes, tipo carboidrato, proteína, vitaminas e minerais. Os grandes fabricantes de suplementos a base de creatina estão localizados nos Estados Unidos, Ásia e Europa.

Para a fabricação da creatina, normalmente, os fabricantes usam outro componente muscular conhecido como sarcosina. A sarcosina é um metabólito humano, chamado N-metilglicina (parente da glicina, um aminoácido participante da síntese endógena da creatina). Outro produto sintético (assim como a sarcosina), a cianamida, também é usado como matéria-prima na fabricação da creatina. Esses componentes são misturados a soluções orgânicas hidrossolúveis para produzir a reação. Depois de catalisada a reação, o produto passa por um processo de purificação, que retira todas as impurezas que possam estar presentes no produto.

O monoidrato de creatina é a forma mais vendida de creatina, devido sua maior acessibilidade tanto como venda quanto questão de custo. Porém, existem outras formas comercializadas, entre elas a fosfocreatina – de custo elevado – e o citrato de creatina. Não foram observadas diferenças de absorção e utilização entre as diversas formas de creatina.

Os rigorosos processos de controle de qualidade garantem a pureza do monoidrato de creatina comercializado. Existem duas principais técnicas de química analítica que testam a pureza do produto. Uma é a cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) e a outra é a eletroforese de alta resolução por capilar (HPCE). Todos os produtos comercializados devem ser aprovados por esses dois métodos.

3.6. Protocolos de Suplementação

O protocolo de suplementação mais comum, conhecido como clássico, sugere um período de sobrecarga, no qual se ingere de 20-30 g de creatina por dia dividido em 4 doses iguais ao decorrer do dia, ao longo de 5-7 dias. Após esse período vem a fase de manutenção, na qual se ingere de 2-5 g por dia, por 4-10 semanas.

Entretanto, atualmente tem sido propostos protocolos com uma fase de sobrecarga mais longa, de aproximadamente de 28 dias, mas a quantidade ministrada diminui para 3 g por dia. Esse protocolo tem se mostrado tão efetivo quanto ao clássico.

A grande maioria das pesquisas envolvendo a suplementação de creatina, trabalha com doses absolutas, independente do peso do indivíduo. Entretanto, Hultman et al (1996) recomenda uma dose de sobrecarga de 0,3 g por kg de peso corporal por 5-6 dias. Outros autores, baseados na afirmação que o grande estoque de creatina é o músculo esquelético, usam como parâmetro de dosagem a massa magra do indivíduo. (VANDENBERGHE *et al.*, 1996)

3.7. Efeitos da Suplementação

Neste item será discutido o efeito da suplementação de creatina, com uso concomitante de outras substâncias como carboidratos, cafeína e com o exercício físico.

3.7.1. Suplementação de Creatina com Carboidrato

Estudos demonstram que o uso de creatina combinada com carboidrato simples aumenta o transporte da creatina para o interior do músculo (JACOBS, 1999). Tanto a creatina ingerida sozinha, quanto à ingerida em conjunto a um carboidrato aumentaram os estoques musculares de creatina. Porém, a ingerida com carboidrato aumentou em 60% a creatina total e 100% a PC em comparação com a ingerida sozinha. Essa combinação também aumentou a taxa de PC/ATP em 24 % contra apenas 9% sozinha.

Alguns cientistas, entre eles Jacobs (1999), relacionam estes resultados da creatina mais carboidrato, pelo fato do carboidrato sinalizar a insulina. A insulina por ser um hormônio com propriedades anabólicas proporcionou uma melhor absorção muscular.

3.7.2. Suplementação de Creatina com Cafeína

A cafeína possui propriedades ergogênicas por si só, por ter efeito adrenérgico. Mas, quando associada a creatina ela não possui efeito ergogênico. Após vários estudos, foi observado que a suplementação isolada de creatina ou combinada com cafeína aumentava os estoques intramusculares de creatina, porém no grupo suplementado com creatina + cafeína esse aumento do estoque de creatina não se converteu em melhora de performance, pois a taxa de ressíntese da PC era dificultada pela ação da creatina/cafeína, aumentando assim o tempo de recuperação entre estímulos consecutivos. (VANDENBERGHE *et al*, 1996; HESPEL; EIJNDE; VAN LEEMPUTTE, 2001)

3.7.3. Suplementação de Creatina com Exercício

A suplementação de creatina junto ao exercício pode aumentar a captação muscular da creatina, a produção de força e promover maior ganho de massa magra. (BECQUE; LOCHMANN; MELROSE, 2000)

Porém, quando foi usado a suplementação com carboidrato não foi observado efeito adicional promovido pelo exercício físico (WILLIAMS, 2000). Entretanto, no estudo de Becque; Lochmann; Melrose (2000) a suplementação utilizada era combinada com carboidratos foi significativo e positivo, contradizendo a hipótese de Williams.

3.8. Interrupção da Suplementação

O único meio de excreção da creatina é através do catabolismo para creatinina, um processo lento. Greenhaff (1997a apud WILLIAMS; 2000) estimou que os estoques elevados de creatina muscular diminuem muito lentamente ao longo de 4 semanas após a suplementação. Hultman (1996) relatou que os níveis voltaram ao normal após 30 dias após a interrupção da suplementação.

4. EFEITOS SOBRE A COMPOSIÇÃO CORPORAL

Grande parte do corpo humano é constituído por quatro elementos principais, o carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio, que combinados formam as proteínas, carboidratos, lipídeos e água.

A massa corporal é representada pela soma de todas as matérias constituintes do corpo e o peso corporal é a ação da força da gravidade sobre a massa corporal. No esporte ou na atividade física em geral, muito se tem interesse na massa corporal, principalmente sobre quatro elementos principais: gordura corporal (normalmente expressa em porcentagem), massa magra (massa isenta de gordura), conteúdo mineral ósseo e água corporal.

Existem várias técnicas para mensurar a gordura corporal e massa magra, sendo que as mais comuns são as seguintes: pesagem hidrostática, mensuramento de dobras cutâneas, bioimpedância elétrica (BIA), absorptometria radiológica de dupla energia (DEXA) e imagem por ressonância magnética (IRM).

4.1. Suplementação de Creatina e Massa Corporal

A grande intenção do uso da suplementação de creatina é aumentar a massa corporal, principalmente a massa muscular. A suplementação de creatina pode aumentar a massa magra de diversas formas. Uma delas é pela retenção hídrica, causada por sua propriedade osmótica, ou seja, grandes concentrações de creatina dentro da célula muscular provocam um influxo de água para dentro da célula muscular. Outra forma, ainda hipótese, é que o aumento da hidratação celular ou aumento na concentração de creatina intracelular pode estimular a síntese protéica e diminuir a degradação das proteínas, aumentando assim a massa muscular.

Os estudos sobre a suplementação de creatina dividem-se pelo período de suplementação. Alguns promovem uma suplementação à curto prazo, de 5 a 7 dias. Já outros estudos propõem uma suplementação à longo prazo, mais de 14 dias.

4.2. Suplementação de Creatina a Curto Prazo

A suplementação a curto prazo tem demonstrado aumentar a massa corporal em indivíduos de diversos grupos, desde os sedentários aos treinados em programas de força. A população de interesse consiste nos indivíduos fisicamente ativos e atletas recreacionais e os

indivíduos treinados em força, que é a população que normalmente frequenta uma academia diariamente.

Nos estudos com indivíduos fisicamente ativos e atletas não profissionais, as pesquisas com suplementação a curto prazo obtiveram resultados favoráveis. Nove estudos mostraram ganhos significativos de massa corporal. Três desses estudos foram realizados na Suécia por Balsom e seus associados (1993a, 1993b, 1995 apud WILLIAMS, 2000). Nos três estudos foram usados protocolos similares, nos quais os indivíduos ingeriam 20-25 g de creatina por dia, durante 6 dias. Os ganhos médios na massa corporal nos três estudos foram significativos, sendo que os ganhos ficaram entre 0,9 e 1,1 kg na massa corporal. Nos outros seis estudos, o protocolo de suplementação ficou entre 20 e 30 g de creatina por dia, por 5 a 7 dias. Os ganhos na massa corporal ficaram em média em 1,0 kg, chegando até 1,6 kg; sendo que em um estudo houve diminuição de 0,6% na gordura corporal.

Alguns estudos também demonstram benefícios da suplementação de creatina a curto prazo em indivíduos que praticam treinamento de força ou levantamento de peso. Em dois estudos, Volek (1997a; 1997b) reportou aumento significativo de 1,3 e 1,4 kg respectivamente. Em ambos os estudos ele usou um protocolo de 25 g por dia durante 7 dias. Embora não tenha estimado a porcentagem de gordura nos dois estudos, ele avaliou a suplementação de creatina sobre espessura das dobras cutâneas. Ele usou sete dobras cutâneas: tríceps, subescapular, axilar média, peito, suprailíaca, abdominal e coxa. Ao final do estudo, observou-se que a suplementação de creatina não influenciou na soma da espessura das sete dobras. Desta forma, os resultados de ganho de massa corporal, sugerem que esse ganho foi devido ao aumento na massa magra. Volek *et al* (1997a) analisou se a suplementação de creatina influenciava na concentração de hormônios responsáveis pelos processos anabólicos e catabólicos, mais precisamente os hormônios testosterona e cortisol. Após 14 dias de estudos observou-se que a suplementação de creatina não interfere no metabolismo de nenhum dos dois hormônios, sendo que o anabolismo muscular induzido pela creatina ocorre através do inchaço celular, provocado pela retenção hídrica.

Também foi observado que alguns estudos não demonstraram efeito benéfico para a suplementação de creatina a curto prazo para esses grupos de indivíduos. Porém, houve ganho de massa corporal nos indivíduos que participaram desses estudos, sem, no entanto esses ganhos serem significativos.

4.2.1. Mecanismos da Suplementação à Curto Prazo

Os ganhos na massa corporal ou massa magra após a suplementação de creatina a curto prazo estão relacionados à retenção hídrica e/ou a síntese protéica aumentada, conforme explicado anteriormente.

Durante o protocolo de sobrecarga a curto prazo, aproximadamente 30-40 g de creatina são retidas no organismo, e os indivíduos reportam ganhos de 0,5 a 1,0 kg de massa corporal. Usando a menor quantidade de retenção (30 g) e o menor ganho de massa (0,5 kg), cada grama de creatina teria de causar a retenção de 15 ml ou gramas de água. Isto pode ser explicado ao fato da captação da creatina ser através de um receptor sódio-dependente. Desta forma, aumentando a concentração intracelular de creatina também aumenta a concentração de sódio, o que contribui mais ainda para o influxo de água para dentro da célula.

A outra hipótese sugere que o aumento da concentração de creatina estimule a síntese protéica. O músculo é composto de 22% de proteína com a outra parte restante sendo a grande maioria composta de água. Assim a síntese protéica é responsável apenas por 22% do ganho de massa corporal, ou seja, aproximadamente 110 g para um aumento de 0,5 kg na massa corporal total. Entretanto, essa segunda idéia é apenas hipótese faltando mais estudos que comprovem essa especulação.

4.3. Suplementação de Creatina a longo prazo

As investigações sobre a suplementação de creatina a longo prazo tiveram origem nas investigações clínicas, nas quais se utilizava a suplementação de creatina ou fosfocreatina em paciente com diversos problemas médicos. Essas investigações revelaram dados interessantes a respeito da influencia da creatina sobre a composição corporal. A partir daí, aumentaram os estudos da suplementação em longo prazo, principalmente em indivíduos fisicamente ativos e atletas.

As pesquisas que apontam um efeito benéfico da suplementação a longo prazo apóiam que a massa magra tem a tendência de aumentar com o treinamento de força e a suplementação de creatina aumenta ainda mais essa tendência.

Kelly e Jenkins (1998) utilizaram um protocolo de longo prazo, no qual sobrecarregavam com 20 g por dia por 5 dias e mantinham com 5 g por 21 dias, em levantadores de pesos treinados. A composição corporal dos indivíduos foi estimada por dobras cutâneas. Após a suplementação de creatina observou-se ganho de massa corporal de

2,8 kg em média, em quanto não houve mudanças significativas no grupo placebo. Os autores avaliaram a ingestão calórica diária, observando que esse aspecto não foi o responsável pelo ganho de massa corporal no grupo creatina. Em ambos os grupos não houve mudanças significativas no percentual de gordura, porém o aumento da massa magra foi comparável ao aumento da massa corporal total.

Em seu estudo Kreider (1998) aplicou um protocolo de suplementação de 15,75 g por dia durante 28 dias, com objetivo de examinar os efeitos sobre a massa e a composição corporal em 25 jogadores de futebol americano da primeira divisão universitária. Esses atletas estavam inseridos num treinamento de força e agilidade por oito horas semanais. Os indivíduos foram agrupados por peso corporal total de divididos em dois grupos, um chamado creatina (creatina adicionada a um produto comercial) e um placebo (ingeria só o produto comercial). A ingestão nutricional dos dois grupos foi monitorada antes e depois da suplementação. A massa corporal aumentou em ambos os grupos, porém no grupo creatina foi muito maior, 2,42 kg contra apenas 0,85 kg do grupo placebo. Não foram observadas diferenças nos dois grupos quanto à mudança da água corporal total. Isso sugere que as mudanças da massa corporal não foram devido à água corporal. A ingestão nutricional dos dois grupos foi semelhante, o que também sugere que a dieta não foi o quesito principal da diferença de ganho de massa corporal. Entre os grupos. Também não foram observadas diferenças quanto à mudança na massa óssea, massa adiposa ou percentual de gordura entre os grupos. Porém, a massa corporal total e a relação gordura/massa magra sem osso verificadas pelo DEXA estavam significativamente aumentadas no grupo creatina.

Francaux e Poortmans (1999 apud WILLIAMS, 2000) dividiram 25 homens saudáveis em 3 grupos: controle, placebo e creatina. O grupo creatina usou um protocolo de 21 g/dia por 5 dias e 3 g/dias pelos 58 dias seguintes. Os grupos creatina e placebo estavam participando de um programa de treinamento que incluía treinamento de força por 42 dias e um período de destreinamento de 21 dias. Nos grupos controle e placebo não foram observadas mudanças na massa corporal, enquanto no grupo creatina houve aumento significativo de 2 kg, um aumento de 2,9%. Através da bioimpedância espectroscópica foi atribuído o ganho de massa corporal ao aumento do conteúdo total de água corporal, mais precisamente no compartimento intracelular. Contudo, os autores concluíram que os volumes relativos dos compartimentos de água corporal permaneceram constantes, e portanto, os ganhos de massa não podem ser atribuídos à retenção hídrica, mas sim, ao provável crescimento da matéria seca acompanhada de um volume normal de água.

Em seu estudo de 6 semanas, Becque; Lochmann; Melrose (2000) dividiram 23 indivíduos em dois grupos, um suplementado com creatina ($n = 10$) e outro suplementado com placebo ($n = 13$). O grupo creatina ingeriu 5 g de creatina com uma bebida adocicada por 4 vezes ao dia, durante os 5 primeiros dias. Após os 5 dias, a ingestão foi reduzida para 5g de creatina com bebida doce apenas uma vez ao dia. O grupo placebo ingeriu apenas a bebida doce, cujo aspecto visual nada diferia do grupo creatina. Ambos os grupos foram submetidos a um treinamento com pesos para o flexor do braço (bíceps) durante as 6 semanas. Foram mensuradas antes e depois do estudo: força máxima na rosca direta, composição corporal e área antropométrica do braço. O grupo creatina obteve resultados significantes, tais como: aumento em 11,9 kg no exercício de rosca direta (força máxima), 2 kg aumentados na massa corporal, sendo 1,6 kg de massa corporal e aumento na área antropométrica do braço de 7,9 cm². Os valores obtidos são os valores médios. O grupo placebo não apresentou alterações significativas em nenhuma das variáveis estudadas.

Volek et al. (1999) usou um arranjo experimental aleatório, duplo-cego, para avaliar os efeitos da suplementação de creatina (25 g/dia por 7 dias ; 5 g/dia por 11 semanas) sobre a massa e composição corporal – determinada por pesagem hidrostática – em 19 homens treinados em força, submetidos ao treinamento de força pesado periodizado de 3 a 4 vezes na semana durante 12 semanas. Foram realizadas biópsias musculares após a primeira semana e após o término das 12 semanas de treinamento. Após uma semana, a massa corporal e a massa isenta de gordura estavam significativamente aumentadas no grupo creatina (1,7 e 1,5 kg, respectivamente), mas não no grupo placebo. Após as 12 semanas, os dois grupos aumentaram significativamente a massa corporal (creatina, de 82,1 para 87,3 kg; placebo, de 82,9 para 85,9 kg) e a massa isenta de gordura (creatina, 68,7 para 73,0 kg; placebo 68,6 para 70,7 kg), entretanto os aumentos mais significativos foram no grupo creatina. O grupo creatina também demonstrou aumento significativamente maior na seção transversa das fibras do tipo I, IIa, IIab após as 12 semanas. Os cientistas concluíram que a suplementação de creatina aumentou a massa corporal, a massa isenta de gordura, e acentuou a morfologia muscular.

Em um estudo brasileiro, Souza Jr. (2002) utilizou 18 indivíduos divididos em dois grupos, um placebo (maltodextrina) e outro creatina. O protocolo de suplementação foi iniciado após duas semanas de treinamento de força. O grupo suplementado seguiu o seguinte protocolo: ingestão de 30g de creatina por dia, dividido em seis doses iguais de 5 g, nos primeiros 7 dias (fase de sobrecarga). A fase de manutenção durou 42 dias, com a ingestão de 5 g por dia. Após oito semanas de treinamento de força e 6 semanas de suplementação de

creatina, o autor chegou aos seguintes resultados: o grupo A (suplementado com creatina) teve aumento significativo na massa corporal em média de 4,5 kg, enquanto o grupo B (placebo) teve aumento não significativo de 0,4 kg. O grupo A aumentou significativamente as circunferências de antebraço, braço, peitoral, abdômen e coxa, entretanto o grupo B não obteve aumentos significativos nas circunferências citadas. O autor realizou uma comparação tanto intragrupos, como intergrupos; sendo que nesta última, o autor concluiu que o grupo creatina apresentou alterações positivas significativas quando comparado com o grupo placebo, tanto na força máxima, como nas variáveis antropométricas.

Analisando os resultados apresentados pelos estudos acima, observamos uma variação quanto à dosagem de suplementação. Porém, observamos que mesmo com dosagens mais baixas, como 20 g na fase de sobrecarga e 3 g na fase de manutenção, alcançamos um aumento de massa corporal compatível com as dosagens mais altas. Assim, conclui-se que os objetivos podem ser alcançados com as dosagens mais baixas, sendo as recomendações de ingestão mais altas apenas uma estratégia comercial. Isto também comprova que o músculo humano possui um limite de estocagem de creatina, que quando alcançado não pode ser excedido (GREENHAFF, 1995 apud CYRINO, 2002).

As pesquisas que não demonstraram efeitos benéficos para a suplementação a longo prazo não apontaram aumento significativo na massa corporal, porém, houve ganho de massa magra. Por não ser significativos os ganhos de massa corporal, as pesquisas foram enquadradas como não reportando efeitos benéficos.

4.3.1. Mecanismos da Suplementação a Longo Prazo.

Os estudos demonstram que a suplementação de creatina a longo prazo aumentam a massa corporal e a massa magra quando associadas a um tipo de treinamento de força. Por aumentar a capacidade do indivíduo para o treinamento, o aumento da massa magra pode ser de massa muscular. Alguns autores sugerem que o aumento da massa corporal é devido ao aumento da água corporal, entretanto outros autores, já citados, defendem que muito desse aumento é de matéria seca.

Um aumento na hidratação celular induzida pela suplementação de creatina pode gerar um aumento na síntese protéica e uma diminuição na degradação protéica, como discutido no item 3, aumentando a massa isenta de gordura.

4.4. Suplementação de Creatina e Perda de Peso

Em algumas modalidades esportivas a grande preocupação não é o aumento na massa corporal, mas sim sua manutenção ou até mesmo a diminuição na massa corporal. Esse é o caso das modalidades de lutas, como judô, luta greco-romana, boxe, caratê, etc.

Nesses casos a suplementação de creatina pode ser prejudicial, pois pode haver um aumento na massa corporal induzida pela suplementação. O aumento na massa corporal não é interessante devido à mudança de categoria que os atletas sofrem com o aumento do peso.

Assim, mesmo favorecendo os atletas com ganhos de força, potência e resistência muscular, a suplementação de creatina torna-se contraproducente devido ao aumento da massa corporal.

4.5. Efeitos Colaterais da Suplementação de Creatina

Desde o principio, os estudos tinham a grande preocupação quanto aos possíveis riscos que a suplementação de creatina poderia ocasionar a saúde. Entretanto, não foi encontrado nenhum sinal que aponte algum prejuízo a saúde, nas funções hepáticas, musculares e renais, mesmo utilizando uma suplementação crônica, até 5 anos, com altas dosagens (POORTMANS; FRANCAUX, 2000; JACOBS, 1999, ROBINSON et al., 2000). Ainda faltam dados relacionando os benefícios ou riscos da suplementação de creatina quando usadas por crianças, ou durante a gravidez.

Apesar de todas as descobertas até o presente momento, necessitamos obter mais resultados e informações a respeito de dosagens efetivas, tanto de sobrecarga quanto de manutenção. O que se tem encontrado ocasionalmente são sintomas asmáticos suaves, dores gastrointestinais, câibras, distensões musculares e intolerância ao calor. Portanto, as pesquisas devem ainda continuar de modo a apresentar novos resultados e novas informações sobre efeitos crônicos – após 5 anos – da utilização da suplementação de creatina.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a grande moda dos suplementos alimentares, tais como carboidratos, aminoácidos/proteínas, metabolizadores de gorduras, um tem se mostrado altamente eficaz e amplamente consumido: a creatina. Entretanto, a observação da realidade das academias tem relatado que pouco se tem conhecimento sobre as funções, dosagens, recomendações do uso da creatina, isto é, poucos professores têm em mente o porque e como ministrar a suplementação de creatina. Este foi o principal motivo que me levou a pesquisar e elaborar o presente trabalho, pois assim como a grande maioria dos profissionais, não possuía muitas informações sobre este tipo de suplementação.

Através deste trabalho consegui compreender o porquê e como administrar um protocolo de suplementação de creatina, o que me permite considerar que a suplementação de creatina é muito importante, talvez até fundamental, para as modalidades esportivas que contenham esforços de curta duração e alta intensidade, tais como futebol, futsal, basquete, vôlei, handebol, corrida de 100 metros, entre outros. Tanto que, as informações que se tem é que as grandes equipes dessas modalidades são adeptas da suplementação de creatina.

Acredito que este trabalho possa esclarecer algumas dúvidas de todos os profissionais de Educação Física, que tenham contato com a área de suplementação esportiva, principalmente com a creatina. Pois assim, podemos trabalhar de uma maneira mais racional e competente.

Após toda revisão de bibliografia realizada, considero que alguns pontos necessitam de maiores estudos, tais como os possíveis efeitos colaterais a longo prazo. Acredito ainda, que mais estudos estarão por vir e que com certeza irão colaborar com a formação de todos nós, profissionais de Educação Física.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALSOM, P.D. et al. Creatine supplementation and dynamic high-intensity intermittent exercise. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v.3, p.143-149, 1993a apud Williams, M.H.; Kreider, R. B.; Branch, J. D. **Creatina**. São Paulo: Ed. Manole, 2000.

BALSOM, P.D. et al. Creatine supplementation per se does not enhance endurance exercise performance. **Acta Physiologica Scandinavica**, 149: p. 521-523, 1993b apud Williams, M.H.; Kreider, R.B.; Branch, J. D. **Creatina**. São Paulo: Ed. Manole, 2000.

BALSOM, P.D. et al. Skeletal muscle metabolism during short duration high-intensity exercise: Influence of creatine supplementation. **Acta Physiologica Scandinavica**, 154: p. 303-310, 1995 apud Williams, M.H.; Kreider, R.B.; Branch, J. D. **Creatina**. São Paulo: Ed. Manole, 2000.

BECQUE, M.D.; LOCHMANN, J.D.; MELROSE, D.R. Effects of oral creatine supplementation on muscular strength and body composition. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v.32, n.3, p. 654-658, 2000.

CYRINO, E.S. **Efeito da suplementação de creatina e do treinamento com pesos sobre o desempenho motor, a composição corporal e indicadores de fadiga**. Tese (Doutorado em Educação Física) – Escola de Educação Física e Esportes, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

CLARK, J.F. Uses of creatine phosphate and creatine supplementation for the athlete. In: Conway, M.A., Clark, J.F. **Creatine and creatine phosphate: Scientific and clinical perspectives**, San Diego: Academic Press, 1996. p. 217-226 apud Williams, M.H.; Kreider, R.B.; Branch, J. D. **Creatina**. São Paulo: Ed. Manole, 2000.

CLARK, J.F., et al. Experimental observations of creatine and creatine phosphate metabolism. In: Conway, M.A., Clark, J.F. **Creatine and creatine phosphate: Scientific and clinical perspectives**, San Diego: Academic Press, 1996b, p. 33-50 apud Williams, M.H.; Kreider, R.B.; Branch, J. D. **Creatina**. São Paulo: Ed. Manole, 2000.

FRANCAUX, M.; POORTMANS, J.R. Effects of training and creatine supplement on muscle strength and body mass. **European Journal of Applied Physiology**, 1999 apud Williams, M.H.; Kreider, R.B.; Branch, J. D. **Creatina**. São Paulo: Ed. Manole, 2000.

GREENHAFF, P.L. Creatine and its application as an ergogenic aid. **International Journal of Sport Nutrition**, Champaign, v.5, p.S100-10, 1995 apud CYRINO, E.S. **Efeito da suplementação de creatina e do treinamento com pesos sobre o desempenho motor, a composição corporal e indicadores de fadiga**. Tese (Doutorado em Educação Física) – Escola de Educação Física e Esportes, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

GREENHAFF, P.L. Creatine supplementation and implications for exercise performance and guidelines for creatine supplementation. In: Jeukendrup, A., Brouns, M., Brouns, F. **Advances in training and nutrition for endurance sports**, Maastricht: Novartis Nutrition Research Unit ed., v.30: p. 8-11, 1997a apud Williams, M.H.; Kreider, R.B.; Branch, J. D. **Creatina**. São Paulo: Ed. Manole, 2000.

GREENHAFF, P.L. The nutritional biochemistry of creatine. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v.11: p. 610-618, 1997b.

HESPEL, P.; ELJNDE, O.P.; VAN LEEMPUTTE, M. Opposite actions of caffeine and creatine on muscle relaxation time in humans. **J. Appl. Physiol.**, v.92, p.513-518, 2002.

HULTMAN, E.; GREENHAFF, P.L. Skeletal muscle energy metabolism and fatigue during intense exercise in man. **Science Progress**, v. 75: (298, part 3-4), 361-370, 1991 apud Williams, M.H.; Kreider, R.B.; Branch, J. D. **Creatina**. São Paulo: Ed. Manole, 2000.

HULTMAN, E. et al. Energy metabolism and fatigue during intense muscle contraction. **Biochemical Society Transaction**, v. 19: p. 347-353, 1991 apud Williams, M.H.; Kreider, R.B.; Branch, J. D. **Creatina**. São Paulo: Ed. Manole, 2000.

HULTMAN, E. et al. Muscle creatine loading in men. **Journal of Applied Physiology**, v.81: p. 232-237, 1996.

INGWALL, J.S. Creatine and the control of muscle-specific protein synthesis in cardiac and skeletal muscle. **Circulation Research**, v.38: I- p.115-I- p.123, 1976 apud Williams, M.H.; Kreider, R.B.; Branch, J. D. **Creatina**. São Paulo: Ed. Manole, 2000.

JACOBS, I. Dietary creatine monohydrate supplementation. **Can. J. Appl. Physiol.**, v.24, n.6, p. 503-514, 1999.

KELLY, V.G.; JENKINS, D.G. Effects of oral creatine supplementation on near-maximal strength and repeated sets of high-intensity bench press exercise. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v.12: p.109-115, 1998

KREIDER, R. et al. Effects of creatine supplementation on body composition, strength, and sprint performance. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.30: p.73-82, 1998

MCARDLE, W.D.; KATCH, F.I.; KATCH, V.L. **Fundamentos de fisiologia do exercício**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 468-501.

MUJICA, I.; PADILLA, S. Creatine supplementation as an ergogenic aid for sports performance in highly trained athletes: A critical review. **International Journal of Sports Medicine**, v.18: p.491-496, 1997 apud Williams, M.H.; Kreider, R.B.; Branch, J. D. **Creatina**. São Paulo: Ed. Manole, 2000.

NEWSHOLME, E.A.; BEIS, I. Old and New ideas on the roles of phosphagens and their kinases. In: Conway, M.A., Clark, J.F. **Creatine and creatine phosphate: Scientific and clinical perspectives**, San Diego, 1996, p.3-15 apud Williams, M.H.; Kreider, R.B.; Branch, J. D. **Creatina**. São Paulo: Ed. Manole, 2000.

POORTMANS, J.R.; FRANCAUX, M. Adverse effects of creatine supplementation. **Sports Med.**, v.30, n.3, p.155-170, 2000.

RADDA, G.K. Control of energy metabolism during muscle metabolism. **Diabetes**, v.45: p.88-92, 1996 apud Williams, M.H.; Kreider, R.B.; Branch, J. D. **Creatina**. São Paulo: Ed. Manole, 2000.

ROBINSON, T.M. et al. Dietary creatine supplementation does not affect some haematological indices, or indices of muscle damage and hepatic and renal function. **British Journal of Sports Medicine**, London, v.34, n.4, p.284-8, 2000.

SAHLIN, K. Anaerobic metabolism, acid-base balance, and muscle fatigue during high intensity exercise. In: Harries, M., Williams, C., Stanish, W.D., Micheli, L.J. **Oxford textbook of sports medicine**, Oxford: p. 69-76, 1998 apud Williams, M.H.; Kreider, R.B.; Branch, J. D. **Creatina**. São Paulo: Ed. Manole, 2000.

SCHNEIDER, K. et al. Use of supplements by U.S. Navy Seals. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.30: p.60. (abstract), 1998

SOUZA JR., T. P. **Suplementação de Creatina e Treinamento de Força: Alteração da resultante força máxima maximorum, hipertrofia muscular e variáveis antropométricas**. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Faculdade de Educação Física, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2002.

VANDENBERGHE, K. *et al.* Caffeine counteracts the ergogenic action of muscle creatine loading. **J.Appl. Physiol.**, v.80, n.2, p. 452-457, 1996.

VOLEK, J.S.; KRAEMER, W.J. Creatine supplementation: Its effect on human muscular performance and body composition. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v.10: p.200-210, 1996.

VOLEK, J.S. et al. Response of testosterone and cortisol concentrations to high-intensity resistance exercise following creatine supplementation. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v.11: p.182-187, 1997a.

VOLEK, J.S. et al. Creatine supplementation enhances muscular performance during high-intensity resistance exercise. **Journal of the American Dietetic Association**, v.97: p.765-770, 1997b.

VOLEK, J.S. et al. Performance and muscle fiber adaptations to creatine supplementation and heavy resistance training. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.31, 1999.

WILLIAMS, M.H.; KREIDER, R.B.; BRANCH, J. D. **Creatina**. São Paulo: Ed. Manole, 2000, 271 p.

WYSS, M.; KADDURAH-DAOUK, R. Creatine and creatine Metabolism. **Physiol. Rev.**, v.80, n.3, p. 1107-1213, 2000.