
REVISÃO

Creatina e desempenho
Creatine and performance

Leandro de Lorenco-Lima, M.Sc.*, Thaisa Simoes Monteiro**, Renata Gorjao, D.Sc.***,
Maria Fernanda Cury-Boaventura, D.Sc.****, Marcelo Paes de Barros, D.Sc*****,
Sandro Massao Hirabara, D.Sc.*****

Especialista em Fisiologia do Exercício, Graduado em Educação Física, **Especialista em Reabilitação Cardíaca e Grupos Especiais, Graduado em Educação Física, *Graduada em Farmácia e Bioquímica, ****Graduada em Nutrição, *****Graduado em Química, *****Graduado em Ciências Biológicas*

Resumo

A creatina (Cr) possui papel de grande importância dentro do mundo esportivo. Para alguns atletas, o uso correto dessa substância ergogênica resulta em um maior aumento no desempenho durante o exercício. Sendo assim, a presente revisão teve como objetivo discutir informações sobre este suplemento, tendo em vista o auxílio aos atletas e profissionais para uma utilização segura e bem sucedida desse composto ergogênico.

Palavras-chave: recurso ergogênico, suplemento nutricional, atletas, desempenho.

Abstract

Creatine (Cr) has an important role in the world of sports. For some athletes, the correct use of this ergogenic substance results in major improvement in performance during the exercise. Therefore, this review aimed to discuss information about Cr supplementation and putative applications in order to aid athletes and related professionals for a safe and successful utilization of this ergogenic compound.

Key-words: ergogenic resource, nutritional supplement, athletes, performance.

Recebido em 21 de dezembro de 2011; aceito em 7 de dezembro de 2012.

Endereço para correspondência: Leandro de Lorenço-Lima, UNICSUL - Instituto de Ciências da Atividade Física e do Esporte, Rua Galvão Bueno, 868/1303, Bloco B, Liberdade, 01506-000 São Paulo SP, E-mail: leandrodelorencolima@gmail.com

Introdução

Derivada da palavra grega *kreas* (*kreas* = carne), uma substância orgânica encontrada em carnes posteriormente denominada creatina (Cr), foi descoberta pelo cientista francês Michel Eugene Chevreul em 1832 e sua presença confirmada em extratos de carne de mamíferos por Juston Von Liebig em 1847 [1-3]. Liebig observou 10 vezes mais Cr em raposas selvagens do que em raposas criadas em cativeiro, concluindo então que a atividade física aumenta o *pool* de Cr intramuscular [1,3-5].

Em 1912 e mais tarde em 1914, Denis & Folin relataram que a Cr do músculo de gato aumentava cerca de 70% após a ingestão de Cr isolada. Fiske & Subbarow 1927 evidenciaram a presença de um composto fosforado lábil em restos de músculos de gatos, posteriormente denominado de “fosfocreatina” (PCr). Após eletroestimulação, o conteúdo muscular de PCr diminuía rapidamente, sendo recuperado após um breve período de inatividade [4-6].

A primeira utilização atlética da Cr foi confirmada em 1992 nos Jogos Olímpicos de Barcelona, quando atestadamente alguns atletas britânicos, dentre eles o medalhista de ouro nos 100 m, Lindford Christie, fizeram o uso da substância [7].

Muitos estudos vêm sendo realizados para definir os efeitos fisiológicos da suplementação com esse aminoácido em vários esportes. Dessa forma, a presente revisão tem como objetivo compilar informações e prover discussão com embasamento científico sobre esse suplemento, tendo em vista a nova regulamentação do produto no Brasil e a melhora de desempenho dos atletas.

Fisiologia

A creatina é um aminoácido não essencial que desempenha importante função no sistema energético ATP-CP (anaeróbio alático), por prover suficientemente a concentração de ATP intramuscular nos primeiros 10 segundos de atividade física intensa.

A creatina é encontrada em vários produtos da alimentação humana, principalmente em carnes e peixes. Em aproximadamente 1 Kg de atum, salmão, bacalhau, carne de porco ou carne de vaca encontramos cerca de 3-5 g de creatina biodisponível. Em 1 Kg de manjuba encontramos uma quantidade maior, entre 6-10 g [7]. Desse modo, a Cr é absorvida inalterada, do lúmen intestinal diretamente para a corrente sanguínea e, posteriormente, pelos transportadores de membrana das células onde é armazenada. A Cr é também produzida endogenamente a partir de três aminoácidos, glicina, arginina e metionina, em processos metabólicos encontrados em diferentes órgãos humanos. Em um estágio inicial nos rins, o aminoácido glicina é condensado ao grupo guanidino da cadeia lateral de uma molécula de arginina, produzindo ornitina e guanadinoacetato. Posteriormente,

no fígado, há a ligação do grupo S-metil da (cadeia lateral) metionina ao guanadinoacetato produzindo, assim, a Cr, que é absorvida pelas células hepáticas a partir de um mecanismo Na^+/Cl^- dependente [8,9] facilitado pela proteína transmembrânica CreaT.

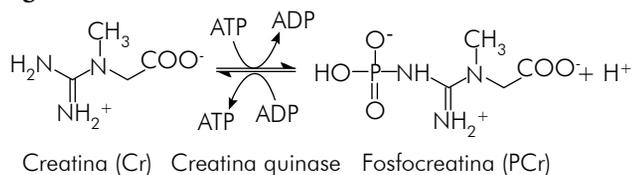
Existem duas isoformas bem descritas. A isoforma CreaT1 é a principal transportadora de membrana no tecido muscular esquelético. Essa isoforma pode também ser encontrada no cérebro, miocárdio, rim, testículo, fígado, pulmão, enterócito, retina e eritrócito. A segunda isoforma denominada CreaT2 é observada exclusivamente nos testículos [10].

A concentração plasmática de creatina é aproximadamente de 50-100 $\mu\text{mol/L}$ e a intramuscular 30 mmol/kg de peso seco. Desta forma, há em média 4g Cr/kg de peso seco. Levando em conta as informações acima, pode-se estimar uma quantidade média de 120 g de Cr em um indivíduo de 70 kg [7,10]. A concentração de Cr total (Cr + PCr) em fibras do tipo II é cerca de 5-30% maior quando comparadas com fibras do tipo I. No entanto, a ressíntese da PCr em fibras do tipo I é substancialmente mais rápida do que em fibras do tipo II, possivelmente pelo maior potencial aeróbio dessas fibras. O conteúdo de transportadores protéicos CreaT é igualmente maior em fibras do tipo I que em fibras tipo II [10]. Com o envelhecimento, a taxa de ressíntese de PCr cai aproximadamente 8% a cada dez anos em humanos, após os trinta anos [11].

Estudos têm mostrado que a creatina apresenta uma ação pleiotrópica. Deldicque *et al.* [12] avaliaram a expressão de genes em biópsias do músculo de nove indivíduos que receberam a suplementação por cinco dias. Os autores observaram aumento do mRNA de colágeno I, GLUT4 e da cadeia pesada de miosina I no período de repouso. Estes aumentos podem estar relacionados com uma melhora na condição muscular no período pré-exercício. Outro trabalho mostrou um aumento do número de células satélites induzido pela suplementação de creatina que está relacionado com o aumento de massa muscular [13]. Desta forma, pode-se perceber que a creatina apresenta outros efeitos além das alterações metabólicas classicamente descritas.

Suplementação

A concentração intramuscular de PCr possui papel de enorme importância no sistema bioenergético imediato, que é o mais ativo durante exercícios de alta intensidade, curta duração e períodos repetidos de atividade. Através de um estoque intramuscular de PCr, a concentração intracelular de adenosina trifosfato (ATP), molécula vital para a contração muscular esquelética, é mantida por curtos intervalos. Isso ocorre via reação reversível catalisada pela enzima creatina quinase, através da qual a PCr fosforila a adenosina difosfato (ADP) produzindo o ATP [10]. Em termos bioenergéticos, a reação extremamente exergônica de desfosforilação da PCr garante a espontaneidade do processo de síntese de ATP intramuscular ($G^\circ = 43,0 \text{ kJ/mol ATP}$; Figura 1).

Figura 1 - Síntese de ATP intramuscular.

A produção hidrogeniônica (H^+) da reação de biossíntese de PCr ainda indica a capacidade tamponante do sistema, principalmente em termos do controle de pH nos quadros de acidose gerada pelo exercício e da ressíntese aumentada de ATP [14]. O princípio da suplementação de creatina para aumento de desempenho atlético baseia-se no acúmulo dessa reserva energética no espaço intramuscular para incrementar a ressíntese de ATP e a potência muscular principalmente em esportes de curta duração e alta intensidade [15].

Obviamente, o ganho em termos de potência muscular e, portanto, desempenho atlético, depende fundamentalmente dos níveis intramusculares prévios do atleta, os quais são dependentes da dieta pregressa à suplementação. Alguns estudos mostram que indivíduos com baixa ingestão de derivados de carnes e peixes podem obter ganhos de 20-40 %, comparados àqueles com hábitos carnívoros mais frequentes, cujo ganho médio é de 10-20 % [16]. A magnitude dos aumentos intramusculares de creatina mostra-se particularmente importante, uma vez que vários estudos têm demonstrado mudanças no desempenho proporcionais ao aumento quantificado [17,18]. Sipilä *et al.* [19] encontraram 46% de aumento no tamanho da fibra muscular tipo II em pacientes com atrofia de girata após suplementação de 1,5 g Cr/dia por 1 ano [19]. Outros resultados interessantes demonstram a diminuição de 6% no colesterol plasmático, de 22% na lipidemia (referente a triacilgliceróis plasmáticos) e de 23% nos níveis de VLDL após 56 dias de suplementação de 5 g Cr/dia [20].

Mais recentemente, novas funções fisiológicas foram atribuídas à Cr e/ou a seus derivados metabólicos (PCr e creatinina). Uma delas se volta ao papel antioxidante desempenhado pela Cr durante o estresse oxidativo imposto pelo exercício, seja prioritariamente aeróbio ou anaeróbio [21,22]. Mais que um interceptador de radicais livres *per se*, a estrutura química da Cr habilita esta molécula como um potente quelante de íons Fe^{2+} (ou Cu^+), abundantes íons metálicos que aceleram a produção endógena de espécies reativas de oxigênio (EROs). Desta forma, tanto no espaço intramuscular como circulantes no plasma, Cr e seus derivados podem se ligar a estes íons, diminuir sua capacidade redox na geração de EROs e, assim, limitar a ocorrência de quadros inflamatórios exacerbados, mialgias e miopatias [23].

Mais pontualmente, a suplementação com Cr pode promover uma ação anti-inflamatória [24,25] e também a atenuação do dano muscular, com reduções nas concentrações plasmáticas de creatina quinase (19%), prostaglandina E2 (60,9%), TNF-alfa (33,7%) e inibição da atividade plas-

mática da enzima lactato desidrogenase [26]. Corroborando esta hipótese, foram encontradas atividades plasmáticas de creatina quinase (como marcador de lesões musculares) em média 84% menores após 48 h, 72 h, 96 h e até 7 dias após suplementação com 0,3 g Cr/kg de peso corporal durante 5 dias e 0,1 g Cr/kg de peso corporal para manutenção, em relação ao grupo placebo [27]. Estes dados coincidem com a redução na atividade das enzimas lactato desidrogenase e aldolase, bem como com a prevenção na elevação das transaminases pirúvica e oxalacética encontradas após suplementação de 20 g de Cr [28].

Os benefícios da suplementação com Cr foram avaliados por diversos autores sob diferentes focos, principalmente correlacionando a suplementação com o desempenho esportivo (Tabela I).

De 40 estudos científicos relacionando suplementação de Cr com capacidade anaeróbia, 30 desses trabalhos apresentaram resultados de melhora em algum parâmetro relacionado ao desempenho. O tempo mínimo de suplementação para uma devida caracterização de efeitos ergogênicos foi de 3 dias, sendo a dosagem diária de 0,35 g Cr/kg. A menor dosagem reportada nesses estudos foi de 0,03 g Cr/kg, entretanto suplementado por um período maior de 42 dias. De um modo geral, o grupo de estudos avaliou o efeito da suplementação de 20-30 g Cr por 5-7 dias.

Em termos de capacidade aeróbia, apenas um dos 5 trabalhos avaliados apresentou significativo aumento de desempenho, embora a Cr notoriamente desempenhe crucial função na ressíntese de ATP no sistema energético ATP-CP (anaeróbio alático).

Protocolos de suplementação

Dentre os protocolos de suplementação mais descritos na literatura está o protocolo de “sobrecarga”, segundo o qual o indivíduo ingere 0,3 g Cr/kg/dia (ex: aproximadamente 5 g, 4 vezes ao dia) de Cr monodratada durante 5-7 dias e 3-5 g nos dias subsequentes. Algumas revisões mostraram que o protocolo de sobrecarga só necessita de 2-3 dias para ser benéfica. Outro protocolo de suplementação sugerido é o “sem sobrecarga”. Alguns estudos demonstraram que os protocolos que utilizaram de 3-6 g Cr/dia por 3-4 semanas obtiveram grandes ganhos com relação ao aumento do estoque de Cr e de força muscular [72]. Esse protocolo parece ser bem parecido com o de “sobrecarga”, embora os aumentos sejam mais graduais e os efeitos ergogênicos mais lentos. Os benefícios parecem desaparecer entre 4-6 semanas após a interrupção da suplementação [72].

Um trabalho dirigido por Souza Junior [6] revelou uma melhora significativa no teste de carga máxima nos exercícios supino e agachamento. Houve também aumento na perímetria de braço e coxa após a suplementação, composta de uma sobrecarga 30 g Cr e 30 g de maltodextrina por 7 dias, seguido de 10 g Cr e 10 g de maltodextrina por 35 dias.

Tabela I - Suplementação com creatina e desempenho.

Autores	Suplementação	Avaliação	Capacidade	Conclusões
Birch, Noble e Grenhaff [29]	20 g por 5 dias	Cicloergômetro (potência máxima, média e trabalho total).	Anaeróbia	↑ de todos os parâmetros.
Balson, Söderlund, Sjodin e Ekblom [30]	20 g por 6 dias	Cicloergômetro (manutenção da potência), saltos com e sem contramovimento.	Anaeróbia	↑ na capacidade de manutenção da potência.
Jacobs, Bleue e Goodman [31]	20 g por 5 dias	Déficit máximo acumulado de oxigênio e tempo para exaustão.	Anaeróbia	↑ em ambas as análises.
Prevost, Nelson e Morris [32]	18,75 g por 5 dias + 2,25 g até o final dos testes	Cicloergômetro (trabalho total).	Anaeróbia	↑ no trabalho total.
Bosco <i>et al.</i> [33]	20 g por 5 dias	Saltos máximos em 45" e sprints de corrida.	Anaeróbia	↑ no desempenho de ambas as avaliações.
Odland, MacDougall, Tarnopolsky, Elorriaga e Borgmann [34]	20 g por 3 dias	Wingate (potência máxima e média, índice de fadiga).	Anaeróbia	Não houve aumento de desempenho.
Kreider <i>et al.</i> [35]	15,75 g por 28 dias	Teste de carga máxima (supino, agachamento e levantamento olímpico) Sprints em cicloergômetro.	Anaeróbia	↑ da carga máxima no supino e no desempenho dos sprints.
Smith, Stephens, Hall, Jackson e Earnest [36]	20 g por 5 dias	Cicloergômetro (tempo até exaustão).	Anaeróbia	↑ do tempo até exaustão.
Snow <i>et al.</i> [37]	30 g por 5 dias	Sprints em cicloergômetro (potência máxima e média, tempo para a potência máxima e índice de fadiga).	Anaeróbia	Não houve melhora de desempenho.
Vanakoski, Kosunen, Meririnne e Sepälä [38]	0,3 g/kg por 3 dias	Cicloergômetro (velocidade máxima em 1' e trabalho total em 45').	Aeróbia e anaeróbia	Não houve melhora de desempenho.
McNaughton, Dalton e Tarr [39]	20 g por 5 dias	Teste de remo ergômetro.	Anaeróbia	↑ de desempenho nos testes de 90', 150' e 300".
Bermon, Venembre, Sachet, Valour e Dolisi [40]	20 g por 5 dias	Repetições máximas (supino, leg press e cadeira extensora).	Anaeróbia	Não houve melhora de desempenho.
McKenna, Morton Selig e Snow [41]	30 g por 5 dias	Sprints em cicloergômetro (potência máxima, trabalho total, índice de fadiga).	Anaeróbia	Não houve melhora de desempenho.
Miura, Kino, Kajitani, Sato e Fukuba [42]	20 g por 5 dias	Sprints em cicloergômetro.	Anaeróbia	↑ na capacidade de manter a potência anaeróbia.
Tarnopolsky e MacLennan [43]	20 g por 4 dias	Cicloergômetro, torque de contração voluntária máxima.	Anaeróbia	↑ de ambas as avaliações.
Wiroth <i>et al.</i> [44]	15 g por 5 dias	Cicloergômetro (potência máxima, trabalho total e frequência cardíaca).	Anaeróbia	Aumento na potência máxima e trabalho total no grupo sedentário.
Romer, Barrington e Jeukendrup [45]	0,3 g/kg por 5 dias	Teste específico para squash.	Anaeróbia	↑ de desempenho específico.
Green, McLester, Smith e Mansfield [46]	20 g por 6 dias	Wingate para MMII e MMSS (potência máxima e média, índice de fadiga).	Anaeróbia	↓ do índice de fadiga.
Volek <i>et al.</i> [47]	0,3 g/kg por 7 dias	Sprints em cicloergômetro.	Anaeróbia	↑ da potência máxima.
Ziegenfuss <i>et al.</i> [48]	0,35 g/kg por 3 dias	Sprints em cicloergômetro.	Anaeróbia	↑ no trabalho total e na potência máxima.
Cottrell, Coast e Herb [49]	0,3 g/kg por 7 dias	Cicloergômetro (potência máxima e média, índice de fadiga).	Anaeróbia	↑ da potência máxima e da recuperação entre séries.

Autores	Suplementação	Avaliação	Capacidade	Conclusões
Jones, Carter, Pringle e Campbell [50]	20 g por 5 dias + 5 g até o final dos testes	VO ₂ .	Aeróbia	Não houve melhora de desempenho.
Brose, Parise e Tarnopolsky [51]	5 g por 98 dias	Teste de carga máxima isométrica (extensão de joelho, prensão palmar e dorsoflexão).	Anaeróbia	↑ na carga máxima de extensão de joelho e dorsoflexão.
Chwalbińska-Moneta [52]	20 g por 5 dias	Remo ergômetro (tempo até exaustão, potência máxima limiar de lactato).	Aeróbia e anaeróbia	↑ do tempo até exaustão, ↑ de endurance (expresso pelo limiar de lactato).
Van Loon <i>et al.</i> [53]	20 g por 5 dias + 2 g por 42 dias	Sprints em cicloergômetro.	Anaeróbia	Não houve aumento de desempenho.
Havenetidis e Bourdas [54]	10 g por 4 dias ou 25 g por 4 dias ou 35 g por 4 dias	Wingate (potência máxima e média).	Anaeróbia	↑ da potência máxima e média.
Kurosawa <i>et al.</i> [55]	30 g por 14 dias	Força de prensão palmar.	Anaeróbia	↑ da força de prensão palmar.
Batista Junior, Franchini, Uchida e Rosa [56]	20 g por 5 dias + 2 g por 15 dias	Teste de Swing (beisebol) e teste de corrida (três bases).	Anaeróbia	Não houve melhora do desempenho.
Eckerson <i>et al.</i> [57]	20 g por 6 dias	Potência crítica	Anaeróbia	↑ na potência crítica.
Okudan e Gokbel [58]	5 g por 6 dias	Wingate (potência máxima, média e índice de fadiga).	Anaeróbia	↑ da potência média.
Hoffman, Stout Falvo, Kang e Ratamess [59]	6 g por 6 dias	Wingate (potência máxima, média, índice de fadiga e trabalho total).	Anaeróbia	↓ do índice de fadiga.
Fontana [60]	0,3 g/kg por 7 dias + 0,03 g/kg por 49 dias	Wingate (potência máxima e média, índice de fadiga).	Anaeróbia	Não houve melhora de desempenho.
Altimari, Okano, Trindade, Cyrino e Tirapegui [61]	20 g por 5 dias + 3 g por 51 dias	Wingate (trabalho total).	Anaeróbia	↑ no trabalho total.
Chilibeck, Magnus e Anderson [62]	0,1 g/kg por 56 dias	Repetições máximas (leg press e supino) e <i>suttle-run</i> aeróbio.	Aeróbia e anaeróbia	↑ nas repetições máximas.
Prado, Bacurau, Rose Junior e Aoki [63]	25 g por 5 dias + 5 g por 5 dias	Sprints em cicloergômetro.	Anaeróbia	↑ no desempenho em sprints consecutivos de alta intensidade.
Herda <i>et al.</i> [64]	5 g por 30 dias	Teste de carga máxima e repetições máximas (supino e leg press), saltos com contramovimento, Wingate (potência máxima e média).	Anaeróbia	↑ em todas as variáveis
Graef <i>et al.</i> [65]	10 g por 30 dias	VO ₂ pico, limiar ventilatório, trabalho total.	Aeróbia	Não houve aumento significativo nas análises realizadas.
Spillane <i>et al.</i> [66]	0,3 g/kg por 5 dias + 0,075 g/kg por 43 dias	Teste de carga máxima (supino e leg press), Wingate (potência máxima e média).	Anaeróbia	Não houve benefícios adicionais com a suplementação de creatina.
Law, Ong, Gillianyap, Lim e Von Chia [67]	20 g por 5 dias	Wingate e carga máxima (agachamento).	Anaeróbia	Melhora em ambas as análises.
Altimari <i>et al.</i> [68]	20 g por 5 dias + 3 g por 51 dias	Wingate (potência pico, média e trabalho total relativo e índice de fadiga).	Anaeróbia	Não houve melhora de desempenho.
Rawson, Stec, Frederickson e Miles [69]	0,03 g/kg por 42 dias	Teste de carga máxima e fadiga muscular.	Anaeróbia	↑ da resistência a fadiga.
Hickner, Dyck, Skalar, Hatly e Byrd [70]	3 g por 28 dias	VO ₂ pico.	Aeróbia	Não houve melhora de desempenho.
Fukuda <i>et al.</i> [71]	20 g por 5 dias	Capacidade de corrida anaeróbia.	Anaeróbia	↑ de 23% na capacidade avaliada.

O aumento na Cr total muscular e melhora no desempenho foi observado em 70% das pessoas estudadas [8,16], o que torna aproximadamente 30% das pessoas "não responsivas" à suplementação com Cr monoidratada [31,9]. Essa variabilidade pode ocorrer pelo processo que controla o influxo e o efluxo de Cr pela membrana celular, assim como por supressão da expressão dos receptores de membrana CreaT. Esta evidência foi confirmada pelo estudo de Guerrero-Ontiveros & Walliman [73], no qual a suplementação de Cr por 3-6 meses resultou na diminuição da expressão de CreaT com consequente diminuição de absorção de Cr [73].

Complicações renais e hepáticas

A suplementação com Cr, seja por curto [74], médio ou longo período [74-76] não se demonstra capaz de alterar as funções renais ou hepáticas de indivíduos saudáveis [77].

Conclusão

De acordo com a literatura vigente, é possível concluir que a suplementação com Cr pode ser considerada na dieta de atletas envolvidos principalmente com modalidades de predominância anaeróbia, levando em conta seu enorme potencial ergogênico sobre diversas variáveis do desempenho esportivo. No entanto, vale a pena frisar os possíveis efeitos adversos que uma ingestão indiscriminada e principalmente crônica pode acarretar. Existem poucos estudos que relatam efeitos (benéficos ou deletérios) da suplementação crônica com Cr (> 24 meses).

Outra estratégia a ser considerada, mas que requer semelhante atenção na abordagem, é a utilização da Cr entre atletas adolescentes na tentativa de minimizar a utilização de recursos ergogênicos de origem hormonal. Essa talvez seja uma estratégia profícua para o resgate do princípio da saúde entre esta faixa etária.

Referências

1. Beard HH. Creatine and creatinine metabolism. New York: Chemical Publishing CO Inc; 1943.
2. Demant TW, Rhodes EC. Effects of creatine supplementation on exercise performance. *Sports Med* 1999;28(1):46-60.
3. Hunter A. The physiology of creatine and creatinine. *Physiol Rev* 1922;2(4):586-26.
4. Balson PD, Söderlund K, Ekblom B. Creatine in humans with special reference to creatine supplementation. *Sports Med* 1994;18(4): 268-80.
5. Söderlund K, Balson PD, Ekblom B. Creatine supplementation and high intensity exercise: influence on performance and muscle metabolism. *Clin Sci* 1994;87(Suppl):120-1.
6. Souza Junior TP. Treinamento de Força e Suplementação de Creatina: a densidade da carga como estímulo otimizador nos ajustes morfológicos e funcionais [Tese]. Campinas: Faculdade de Educação Física, Universidade Estadual de Campinas; 2005. 221p.

7. Peralta J, Amancio OMS. A creatina como suplemento ergogênico para atletas. *Rev Nutr* 2002;15(1):83-93.
8. Clark JF. Creatine and phosphocreatine: a review of their use in exercise and sport. *J Athl Train* 1997;32(1):45-51.
9. Souza Junior TP. Suplementação de creatina e treinamento de força: alteração da resultante de força máxima maximorum, hipertrofia muscular e variáveis antropométricas [Dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2002.
10. Schoch RD, Willoughby D, Greenwood M. The regulation and expression of the creatine transporter: A brief review of creatine supplementation in humans and animals. *J Int Soc Sports Nutr* 2006;3(1):60-5.
11. McCully K, Posner J. Measuring exercise-induced adaptations and injury with magnetic resonance spectroscopy. *Int J Sports Med* 1992;13(S1):147-9.
12. Deldicque L, Atherton P, Patel R, Theisen D, Nielens H, Rennie MJ et al. Effects of resistance exercise with and without creatine supplementation on gene expression and cell signaling in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2008;104(2):371-8.
13. Olsen S, Aagaard P, Kadi F, Tufekovic G, Verney J, Olesen JL, et al. Creatine supplementation augments the increase in satellite cell and myonuclei number in human skeletal muscle induced by strength training. *J Physiol* 2006;573(Pt 2):525-34.
14. Harris RC, Viru M, Greenhaff PL, Hultman E. The effect of oral creatine supplementation on running performance during maximal short term exercise in man. *J Physiol* 1993;467:74.
15. Bacurau RFP. Nutrição e suplementação esportiva. 4ª ed. São Paulo: Phorte; 2006.
16. Kreider RB. Effects of creatine supplementation on performance and training adaptations. *Mol Cel Biochem* 2003;244(1-2):89-94.
17. Greenhaff PL, Casey A, Short AH, Harris R, Söderlund K, Hultman E. Influence of oral creatine supplementation of muscle torque during repeated bouts of maximal voluntary exercise in man. *Clin Sci* 1993;84(5):565-71.
18. Greenhaff PL, Bodin K, Söderlund K, Hultman E. Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesizes. *Am J Physiol* 1994; 266(5 Pt 1):725-30.
19. Sipilä I, Rapola J, Simell O, Vannas A. Supplementary creatine as a treatment for gyrate atrophy of the choroids and retina. *N Engl J Med* 1981;304(15):867-70.
20. Earnest CP, Almada AL, Mitchell TL. High performance capillary electrophoresis-pure creatine monohydrate reduces blood lipids in men and women. *Clin Sci* 1996; 91(1):113-8.
21. Lawler JM, Barnes WS, Wu G, Song W, Demaree S. Direct antioxidant properties of creatine. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290(1):47-52.
22. Sestili P, Martinelli C, Bravi G, Piccoli G, Curci R, Battistelli M, et al. Creatine supplementation affords cytoprotection in oxidatively injured cultured mammalian cells via direct antioxidant activity. *Free Radic Biol Med* 2006;40(5):837-49.
23. Mackenzie EL, Iwasaki K, Tsuji Y. Intracellular iron transport and storage: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid Redox Signal* 2008;10(6):997-1030.
24. Bassit RA, Curi R, Costa Rosa LFBP. Creatine supplementation reduces plasma levels of pro-inflammatory cytokines and PGE2 after a half-ironman competition. *Amino Acids* 2008;35(2):425-31.
25. Nomura A, Zhang M, Sakamoto T, Ishii Y, Morishima Y, Mochizuki M, et al. Anti-inflammatory activity of creatine

- supplementation in endothelial cells in vitro. *Br J Pharmacol* 2003;139(4):715-20.
26. Santos RV, Bassit RA, Caperuto EC, Costa Rosa LFBP. The effect of creatine supplementation upon inflammatory and muscle soreness markers after a 30 km race. *Life Sci* 2005;75(16):1917-24.
 27. Cooke MB, Rybalka E, Williams AD, Cribb PJ, Hayes A. Creatine supplementation enhances muscle force recovery eccentrically-induced muscle damage in healthy individuals. *J Int Soc Sports Nutr* 2009;6(13):1-11.
 28. Bassit RA, Pinheiro CH, Vitzel KF, Sproesser AJ, Silveira LR, Curi R. Effect of short-term creatine supplementation on markers of skeletal muscle damage after strenuous contractile activity. *Eur J Appl Physiol* 2010;108(5):945-55.
 29. Birch R, Noble D, Greenhaff PL. The influence of dietary creatine supplementation on performance during repeated bouts of maximal isokinetic cycling in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1994;69(3):268-76.
 30. Balsom PD, Söderlund K, Sjodin B, Ekblom B. Skeletal muscle metabolism during short duration high-intensity exercise: influence of creatine supplementation. *Acta Physiol Scand* 1995;154(3):303-10.
 31. Jacobs I, Bleue S, Goodman J. Creatine ingestion increases anaerobic capacity and maximum accumulates oxygen deficit. *Can J Appl Physiol* 1997;22(3):231-43.
 32. Prevost MC, Nelson AG, Morris GS. Creatine supplementation enhances intermittent work performance. *Res Q Exerc Sport* 1997; 68(3): 233-40.
 33. Bosco C, Tihanyi J, Pucspk J, Kovacs I, Gabossy A, Colli R, et al. Effect of oral creatine supplementation on jumping and running performance. *Int J Sports Med* 1997;18(5):369-72.
 34. Odland LM, Macdougall JD, Tarnopolsky MA, Elorriaga A, Borgmann A. Effects of oral creatine supplementation on muscle [PCr] and short-term maximum power output. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29(2):216-9.
 35. Kreider RB, Ferreira M, Wilson M, Grindstaff P, Plisk S, Reinardy J, et al. Effects of creatine supplementation on body composition, strength, and sprint performance. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30(1):73-82.
 36. Smith JC, Stephens DP, Hall EL, Jackson AW, Earnest CP. Effect of creatine ingestion on parameters of the work rate-time relationship and time to exhaustion in high-intensity cycling. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998;77(4):360-5.
 37. Snow RJ, Mckenna MJ, Selig SE, Kemp J, Stathis CG, Zhao S. Effect of creatine supplementation on sprint exercise performance and muscle metabolism. *J Appl Physiol* 1998;84(5):1667-73.
 38. Mcnaughton LR, Dalton B, Tarr J. The effects of creatine supplementation on high-intensity exercise performance in elite performers. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998;78(3):236-40.
 39. Berman S, Venembre P, Sachet C, Valour S, Dolisi C. Effects of creatine monohydrate ingestion in sedentary and weight-trained older adults. *Acta Physiol Scand* 1998;164(2):147-55.
 40. Mckenna MJ, Morton J, Selig SE, Snow RJ. Creatine supplementation increases muscle total creatine but not maximal intermittent exercise performance. *J Appl Physiol* 1999;87(6):2244-52.
 41. Miura A, Kino F, Kajitani S, Sato H, Fukuba Y. The effect of creatine supplementation on the curvature constant parameter of the power-duration curve for cycle ergometry in humans. *Jpn J Physiol* 1999;49(2):169-74.
 42. Tarnopolsky MA, MacLennan DP. Creatine monohydrate supplementation enhances high-intensity exercise performance in males and females. *Int J Sport Nutri Metab* 2000;10(4):452-63.
 43. Wiroth JB, Berman S, Andrei S, Dalloz E, Hébuterne X, Dolisi C. Effects of oral creatine supplementation on maximal pedaling performance in older adults. *Eur J Appl Physiol* 2001;84(6):533-9.
 44. Romer LM, Barrington JP, Jeukendrup AE. Effects of oral creatine supplementation on high intensity, intermittent exercise performance in competitive squash players. *Int J Sports Med* 2001;22(8):546-52.
 45. Green JM, Mclester JR, Smith JE, Mansfield ER. The effects of creatine supplementation on repeated upper- and lower-body Wingate performance. *J Strength Cond Res* 2001;15(1):36-41.
 46. Volek JS, Mazzetti SA, Farquhar WB, Barnes BR, Gomez AL, Kraemer WJ. Physiological responses to short-term exercise in the heat after creatine loading. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(7):1101-8.
 47. Ziegenfuss TN, Rogers M, Lowery L, Mullins N, Mendel R, Antonio J, et al. Effect of creatine loading on anaerobic performance and skeletal muscle volume in NCAA division I athletes. *Nutrition* 2002;18(5):397-402.
 48. Cottrell GT, Coast JR, Herb RA. Effects of recovery interval on multiple-bout sprint cycling performance after acute creatine supplementation. *J Strength Cond Res* 2002;16(1):109-16.
 49. Jones AM, Carter H, Pringle JS, Campbell IT. Effects of creatine supplementation on oxygen uptake kinetics during submaximal cycle exercise. *J Appl Physiol* 2002;92(6): 2571-7.
 50. Brose A, Parise G, Tarnopolsky MA. Creatine supplementation enhances isometric strength and body composition improvements following strength exercise training on older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58(1):11-9.
 51. Chwalbińska-Moneta J. Effects of creatine supplementation on aerobic performance and anaerobic capacity in elite rowers in course of endurance training. *Int J Sport Nutri Exerc Metab* 2003;13(2):173-83.
 52. Van Loon LJ, Oosterlaar AM, Hartgens F, Hesselink MK, Snow RJ, Wagenmaker AJ. Effects of creatine loading and prolonged creatine supplementation on body composition, fuel selection, sprints and endurance performance in humans. *Clin Sci (Lond)* 2003;104(2):153-62.
 53. Havenetidis K, Bourdas D. Creatine supplementation: effects on urinary excretion and anaerobic performance. *J Sports Med Phys Fitness* 2003;43(3):347-55.
 54. Kurosawa Y, Hamaoka T, Katsumura T, Kuwamori M, Kimura N, Sako T, et al. Creatine supplementation enhances anaerobic ATP synthesis during a single 10 sec maximal handgrip exercise. *Mol Cell Biochem* 2003;244(1-2):105-12.
 55. Batista Junior ML, Franchini E, Uchida MC, Costa Rosa LFBP. Efeito da suplementação de creatina sobre o desempenho na velocidade do swing e no tempo para percorrer três bases (home base - terceira base) em atletas da seleção brasileira de beisebol juvenil (16 a 18 anos). *Rev Bras Ciênc Mov* 2005;13(4):85-92.
 56. Eckerson JM, Stout JR, Moore GA, Stone NJ, Iwan KA, Gebauer AN, et al. Effect of creatine phosphate supplementation on anaerobic working capacity and body weight after two and six days of loading in men and women. *J Strength Cond Res* 2005; 19(14):756-63.

57. Okudan N, Gokbel H. The effects of creatine supplementation on performance during the repeated bouts of supramaximal exercise. *J Spors Med Phys Fitness* 2005;45(4): 507-11.
58. Hoffman JR, Stout JR, Falvo MJ, Kang J, Ratamess NA. Effects of low-dose, short-duration creatine supplementation on anaerobic exercise performance. *J Strength Cond Res* 2005;19(2):260-4.
59. Fontana KE. Efeito do exercício resistido associado à suplementação de creatina ou glutamina na potência anaeróbica. *Rev Bras Ciênc Mov* 2006;14(3):79-86.
60. Altimari LR, Okano AH, Trindade MCC, Cyrino ES, Tirapegui J. Efeito de oito semanas de suplementação com creatina monohidratada sobre o trabalho total relativo em esforços intermitentes máximos no cicloergômetro de homens treinados. *Rev Bras Ciênc Farm* 2006;42(2):237-44.
61. Chilibeck PD, Magnus C, Anderson M. Effect of in-season creatine supplementation on body composition and performance in rugby union football players. *Appl Physiol Nutri Metal* 2007;32(6):1052-7.
62. Prado RG, Bacurau RFP, Rose Jr D, Aoki MS. Suplementação de creatina potencializa o desempenho de sprints consecutivos em jogadores de basquetebol. *Rev Bras Ciênc Mov* 2007;15(1):23-28.
63. Herda TJ, Beck TW, Ryan ED, Smith AE, Walter AA, Hartman MJ, et al. Effects of creatine monohydrate and polyethylene glycosylated creatine supplementation on muscular strength, endurance and power output. *J Strength Cond Res* 2009; 23(3): 818-26.
64. Graef JL, Smith AE, Kendall KL, Fukuda DH, Moon JR, Beck TW, et al. The effects of four weeks of creatine supplementation and high-intensity interval training on cardiorespiratory fitness: a randomized controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr* 2009; 6(18):1-7.
65. Spillane M, Schoch R, Cooke M, Harvey T, Greenwood M, Kreider R, et al. The effect of creatine ethyl ester supplementation combined with heavy resistance training on body composition, muscle performance, and serum and muscle creatine levels. *J Int Soc Sports Nutr* 2009;6(6):1-14.
66. Law YL, Ong WS, Gillianyap TL, Lim SC, Von Chia E. Effects of two and five days of creatine loading on muscular strength and anaerobic power in trained athletes. *J Strength Cond Res* 2009;23(3):906-14.
67. Altimari LR, Tirapegui J, Okano AH, Franchini E, Takito MY, Avelar A, et al. Efeitos da suplementação prolongada de creatina monohidratada sobre o desempenho anaeróbico de adultos jovens treinados. *Rev Bras Med Esporte* 2010;16(3):186-90.
68. Rawson ES, Stec MJ, Frederickson SJ, Miles MP. Low-dose creatine supplementation enhances fatigue resistance in the absence of weight gain. *Nutrition* 2011;27(4):451-5.
69. Hickner RC, Dyck DJ, Sklar J, Hatly H, Byrd P. Effect of 28 days of creatine ingestion muscle metabolism and performance of simulates cycling road race. *J Int Soc Sports Nutr* 2010;7(26):1-13.
70. Fukuda DH, Smith AE, Kendall KL, Dwyer TR, Kerksick CM, Beck TW, et al. The effect of creatine loading and gender on anaerobic running capacity. *J Strength Cond Res* 2010;24(7):1826-33.
71. International Society of Sports Nutrition. International Society of Sports Nutrition position stand: creatine supplementation and exercise. *J Int Soc Sports Nutr* 2007;4(6):1-8.
72. Guerrero-Ontiveros ML, Walliman T. Creatine supplementation in health and disease. Effects of chronic creatine ingestion in vivo: Down-regulation of the expression of creatine transporter isoforms in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem* 1998;184(1-2): 427-37.
73. Poortmans JR, Auquier H, Renaut V, Durussel A, Saugy M, Brisson GR. Effect of short-term creatine supplementation on renal responses in men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1997;76(6):566-7.
74. Gualano B, Ugrinowitsch C, Novaes RB, Artioli GG, Shimizu MH, Seguro AC, et al. Effects of creatine supplementation on renal function: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Appl Physiol* 2008;3(1):33-40.
75. Kuehl K, Goldberg L, Elliot D. Re: Long-term oral creatine supplementation does not impair renal function in healthy athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(1):248-9.
76. Robinson TM, Sewell DA, Casey A, Steenge G, Greenhaff PL. Dietary creatine supplementation does not affect some haematological indices, or indices of muscle damage and hepatic and renal function. *Br J Sports Med* 2000;34(4):284-8.
77. Mayhew DL, Mayhew JL, Ware JS. Effects of long-term creatine supplementation on liver and kidney functions in American college football players. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2002;12(4):453-60.