
Revisão

Aspectos e efeitos da creatina sobre o sistema renal e hepático

Aspects and effects of creatine on renal and hepatic systems

William Marciel de Souza*, Thiago Gomes Heck, M.Sc.** , Cíntia Fiorini***, Everton Boff, M.Sc.****

Acadêmico do curso de Biomedicina da Universidade do Oeste de Santa Catarina, **Doutorando em Ciências do Movimento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, *Acadêmica do curso de Educação Física da Universidade do Oeste de Santa Catarina, ****Professor titular da Universidade do Oeste de Santa Catarina*

Resumo

Enquanto o consumo de creatina por atletas e praticantes de atividade física que desejam aumentar a massa muscular e o desempenho físico tem crescido vertiginosamente, os efeitos adversos desse suplemento continuam sendo alvos de debates. O objetivo desta revisão é descrever aspectos gerais da creatina, seu metabolismo e impacto na composição corporal. Enfatizam-se possíveis efeitos colaterais prejudiciais, em especial sobre a função renal e hepática. Há muitas contradições e lacunas na literatura, fatores que contribuem para a divergência do tema, uma vez que os resultados disponíveis são contraditórios. Levando-se em conta que estudos sobre possíveis efeitos tóxicos da suplementação com creatina são escassos, sugere-se investimento adicional para avaliar a relação custo-benefício de sua suplementação.

Palavras-chave: creatina, suplementação, exercício, nutrição.

Abstract

While the use of creatine by athletes and physically active who want to increase muscle mass and physical performance has grown dramatically, the adverse effects of this supplement remain targets of heated scientific debate. The purpose of this review was to describe the general aspects of creatine, its metabolism and body composition with emphasis on their possible detrimental factor, particularly kidney and liver, in view of the methodological flaws and gaps in the literature, factors that contribute to the divergence of theme, since the results are contradictory. Taking into account that studies on possible toxic effects of creatine supplementation are lacking, one must seek appropriate parameters to evaluate its supplementation.

Key-words: creatine, supplementation, exercise, nutrition.

Recebido em 26 de março de 2010; aceito em 10 de setembro de 2010.

Endereço para correspondência: William Marciel de Souza, Faculdade de Ciências Biomédicas, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade do Oeste de Santa Catarina, 89900-000 São Miguel do Oeste SC, Cel: (49) 8828-4579, E-mail: wmarciel@hotmail.com

Introdução

A creatina foi identificada pelo cientista francês Michel Chevreu, em 1835, quando este relatou ter encontrado um novo constituinte orgânico nas carnes. Devido a dificuldades técnicas, apenas em 1847, Justus Liebig confirmou a presença regular de creatina nas carnes, verificando ainda que carne de raposas selvagens possuía 10 vezes mais creatina em comparação às raposas em cativeiro, concluindo que o trabalho muscular resultaria em acúmulo dessa substância. Na mesma época, os pesquisadores Heitz e Pettenkoffer descobriram uma nova substância presente na urina, mais tarde identificada por Liebig como creatinina, um subproduto da creatina [1].

A creatina é sintetizada endogenamente pelo fígado, rins e pâncreas a partir dos aminoácidos glicina, metionina e arginina. Também pode ser obtida via alimentação, principalmente pelo consumo de carne vermelha e peixes [2]. Embora não seja um nutriente essencial, a creatina está intimamente envolvida no metabolismo humano, sendo catabolizada à creatinina na musculatura e excretada pelos rins [2].

Os produtos disponíveis no mercado contendo creatina são muito variados. Pode-se encontrar creatina em pó ou diluída em gel, na forma líquida, em barras e até mesmo em goma de mascar. A mais utilizada é a creatina micronizada, porém alguns produtos misturam o monohidrato de creatina a outros compostos, como carboidratos, proteínas, aminoácidos, vitaminas e até extratos herbais e fitoquímicos. Esta variedade comercial dificulta a interpretação dos resultados obtidos com sua suplementação [2,3]. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da portaria nº 222 (24 de março de 1998), que discorre sobre as normas técnicas referentes a alimentos para praticantes de atividade física, surpreendentemente, não contemplou a creatina como alimento para esportistas. Em outros países como os EUA a posição sobre o assunto é bem mais aberta, o FDA, órgão que controla os medicamentos e alimentos americanos, isenta-se da responsabilidade e esta fica exclusivamente nas mãos do fabricante, caso seja exposto ao mercado algo enganoso ou que faça mal, a empresa fabricante paga caro por isto. Na União Européia, a situação é bem mais defensiva, os interessados realmente precisam comprovar a segurança e eficácia de um produto [2,4-6].

Atualmente a suplementação de creatina (ácido metil guanidino acético) vem sendo amplamente utilizada por indivíduos em diversas faixas etárias, e recomendada pelo *American College of Sports Medicine*, especialmente para atletas profissionais e amadores, que visam potencializar o rendimento físico, no intuito de melhorar o desempenho em exercícios de curtos períodos e de extrema potência [4-7].

Seu uso no meio esportivo deve-se a esta representar um importante reservatório de energia para a contração muscular. Quando a demanda de energia aumenta, a creatina fosforilada (CP) fornece o fosfato para a adenosina difosfato (ADP) com a finalidade de sintetizar adenosina trifosfato (ATP) [2].

O uso suplementar de creatina tem como objetivo aumentar o conteúdo de CP muscular [8], sendo então possível inferir que a suplementação possa resultar em benefícios ergogênicos devido ao seu papel bioquímico e fisiológico sobre a bioenergética do tecido muscular esquelético na ressíntese de ATP [9].

Diversos mecanismos são propostos para demonstrar o envolvimento da suplementação de creatina com o desempenho físico melhorado: a) aumento dos níveis de (CP), servindo como tampão imediato do uso de adenosina trifosfato (ATP) durante o exercício; b) aumento dos níveis de creatina em repouso para aumentar a taxa de ressíntese da própria CP durante e após o exercício; c) redução da acidez muscular, uma vez que a CP atua consumindo um H⁺ no processo de ressíntese de ATP, causa aumento da atividade da citrato sintase, um marcador da capacidade oxidativa, potencializando exercícios aeróbicos; aumento da capacidade de treinamento; d) aumento da massa muscular, por ser a creatina uma substância osmoticamente ativa [2,10].

Visto que a suplementação de creatina (20 g/dia por 5-7 dias) promove aumento de 20% nas concentrações de creatina muscular [11], estudos sobre a relação desta modificação com o rendimento esportivo são mais frequentes, principalmente em atividades intermitentes de alta intensidade e curta duração [6]. Além disso, a suplementação de creatina pode ser benéfica em certos acometimentos neuromusculares [12], doenças crônico-degenerativas e tolerância à glicose [13].

Cabe ressaltar também que a utilização de creatina, como suplemento nutricional ainda gera controvérsia, haja vista que 20 possíveis eventos adversos ou efeitos colaterais da ingestão de suplementos contendo creatina foram listados no relatório de 14 de maio de 1998 do *Special Nutrition Adverse Event Monitoring System* (pertencente ao *Food and Drug Administration – FDA*) [2]. Neste sentido alguns trabalhos experimentais e clínicos têm associado sua suplementação a alguns efeitos colaterais, particularmente sobre o fígado e rins [5,14]. Estudos demonstraram que a suplementação via oral de 25 g de creatina ao dia pode levar a um quadro de hepatite [15]. Outros trabalhos avaliaram os efeitos da suplementação com creatina sobre a progressão da doença renal crônica demonstrando que uma aceleração da progressão da doença, sugerindo que a suplementação com creatina deveria ser realizada com especial cuidado em pacientes renais [16].

Por outro lado, a redução dos níveis teciduais de creatina tem sido associada a uma série de doenças, razão pelos quais os efeitos da suplementação são estudados tanto em modelos experimentais quanto em estudos clínicos [17-19]. Alguns estudos fazem uma estimativa da necessidade de creatina em atletas e em casos patológicos pode estar aumentada [15,17]. Por exemplo, doenças na qual a função mitocondrial está alterada, resultando numa diminuição da síntese de adenosina trifosfato, como no caso da doença de Parkinson, Huntington e miopatias. Neste contexto, a suplementação com creatina tem apresentado importantes efeitos benéficos [2,15].

Assim, o presente trabalho busca evidenciar cientificamente suposições clínicas e de debate científico em relação ao uso da suplementação da creatina, como suplementação alimentar desde seu histórico, explorando seu mecanismo e seus possíveis danos fisiopatológicos ao sistema renal e hepático. Esperamos, assim, levantar um questionamento crítico sobre tal substância, lacunas na literatura que de fato não permitem conclusões generalizadas sobre o tema.

Métodos

Buscou-se neste trabalho revisar aspectos gerais da creatina, assim como efeitos sobre o sistema renal e hepático. Desta forma, analisando principalmente metodologias utilizadas em estudos, em artigos originais que tinham como objetivo direto a investigação dos efeitos da suplementação de creatina nesses sistemas. Utilizou-se, para tanto, a base de dados *Medline*. Os termos empregados na busca foram: *creatine supplementation and renal function, creatine supplementation and hepatic function, metabolism, adverse effects*.

Histórico

No início do século 20, as pesquisas sobre creatina começaram a ganhar espaço. Estudos relatavam que nem toda a creatina ingerida era encontrada na urina, indicando que o organismo armazenava uma parte [1,2]. A partir dessa constatação, novas descobertas foram realizadas, tais como a influência da ingestão de creatina sobre seu conteúdo muscular, a concentração total de creatina em seres humanos, e até a existência de formas diferenciadas da creatina, como creatina livre e CP [2]. Embora o envolvimento da creatina no metabolismo muscular não seja uma descoberta recente, seu potencial ergogênico, via suplementação, tem sido um dos mais atuais enfoques das pesquisas sobre *ergogenics aids*. Através da reintrodução das técnicas de biópsia e da invenção de técnicas de ressonância magnética nuclear, pesquisadores têm sido capazes de estudar a “quebra” e a ressíntese de compostos como o ATP e a CP no músculo esquelético, bem como determinar a função da CP neste processo. Desta forma, intensifica-se cada vez mais a contribuição dos estudos para a compreensão do quebra-cabeça que é a regulação do metabolismo muscular [1].

Metabolismo da creatina

O processo de síntese de creatina tem início a partir da arginina, da seguinte maneira: o grupo amino da arginina é transferido para glicina, formando guanidinoacetato e ornitina, através de uma reação mediada pela enzima *glicina transaminase (GT)*. Em seguida, o guanidinoacetato é metilado pela *s-adenosil-metionina*, através da ação da enzima *guanidinoacetato N-metil transferase (MT)*, derivando, finalmente, a creatina [20].

Além da síntese de creatina no organismo, ou seja, da creatina endógena, a alimentação fornece cerca de 1 grama de creatina/dia, principalmente através do consumo de produtos de origem animal, tais como carnes bovinas e peixes [21].

O *turnover* diário da creatina em um homem de 70 kg é de aproximadamente 2 gramas. Sua concentração plasmática apresenta-se entre 40 e 100 mol/litro. Com o início dos procedimentos de biópsia, em 1968, permitiu-se que se obtivessem dados que quantificassem o conteúdo de creatina no músculo. Verificou-se que existe um pool de 120-140 gramas no organismo humano, onde 95% estão estocados no músculo, sendo 60% a 70% sob na forma livre e 30-40% na forma de CP. Reservas adicionais (cerca de 5%) são encontradas no coração, músculos lisos, cérebro e testículos [6,21,22].

A distribuição corpórea de creatina indica que este composto é transportado dos lugares de síntese até os locais de utilização através da corrente sanguínea [23]. Esse transporte é realizado por uma transportados específico, chamado CreaT [24].

A concentração intracelular de creatina é determinada pela habilidade da célula muscular em assimilar o nutriente a partir do plasma, uma vez que não há síntese muscular da mesma. Sabe-se que a captação da creatina circulante na corrente sanguínea pelo músculo é realizada através de um processo altamente específico, sódio-dependente, saturável e de alta afinidade, capaz de transportar a creatina contra um gradiente de concentração. Neste processo, para cada 2 moléculas de sódio, 1 molécula de creatina é captada pela célula muscular. Tal processo se dá através da ação da enzima $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, também conhecida como bomba de sódio-potássio [23].

Acredita-se que o músculo humano estriado apresente um limite máximo de acúmulo de creatina entre 150 e 160 mmol/kg de músculo seco. Esse fato sugere que a ingestão crônica de creatina promova uma diminuição da síntese de CreaT. Tal fato se deve a finalidade de evitar um armazenamento excessivo de creatina intramuscular. Desta forma, esta regulação “negativa” da CreaT pode ser interpretada como um indesejável efeito adverso de uma suplementação prolongada [23].

Como aproximadamente 75% do músculo é constituído por água, a concentração limite de creatina no músculo úmido representaria aproximadamente 37,5-40,0 mmol/kg. De acordo com o fato de existir um limite de armazenamento muscular de creatina, indivíduos que, por razões diversas, apresentam originalmente concentrações musculares de creatina elevadas respondem menos intensamente à suplementação de creatina, quando comparados a indivíduos com níveis normais de creatina, pois se encontram mais próximos da chamada concentração limite [2]. A captação máxima de creatina é dada nos primeiros dias de suplementação com altas doses [20]. Identificou-se uma série de hormônios que influenciam a captação de creatina pelas células musculares [25]. Os autores observaram que as catecolaminas podem estimular a captação de creatina, principalmente através

dos receptores do tipo beta, provavelmente via mecanismo dependente de AMP cíclico. Esses autores também demonstraram que a insulina, em concentrações supra-fisiológicas, e o IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina) também podem estimular a captação de creatina. A administração de creatina e carboidratos associados resultou em um aumento do transporte de creatina até o músculo, aumentando assim a retenção muscular deste nutriente. Os autores sugerem que a insulina estimule a enzima $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, promovendo o co-transporte de $\text{Na}^+\text{-Cr}$, o que provocaria os resultados observados no estudo. Outros estudos têm apontado resultados semelhantes, contribuindo para a hipótese de que a ingestão de carboidratos pode aperfeiçoar a captação muscular de creatina [26]. O exercício físico pode estar indiretamente relacionado com esse mecanismo de adaptação, considerando-se que uma das consequências benéficas do exercício consiste no aumento da sensibilidade à insulina [26].

Cabe ressaltar que assim como existem fatores capazes de otimizar a captação de creatina, possivelmente existam fatores prejudiciais a esse processo. A cafeína tem sido avaliada como um possível inibidor dos efeitos da suplementação de creatina [27], porém os mecanismos responsáveis por essa inibição ainda não estão totalmente esclarecidos. No músculo, parte da creatina captada é fosforilada através de uma reação mediada pela enzima creatinaquinase (CPK), que origina os 60%-70% da creatina total presente no músculo, conforme dito anteriormente [21,23]. O equilíbrio entre as concentrações de creatina livre e CP é regulado através de um processo conhecido como "*phosphorylcreatine shuttle*". Este processo demonstra a difusão da creatina por três locais: área de utilização, área de transição e área de fosforilação da creatina. No local de utilização, ou seja, na miosina, a molécula de CP é "quebrada", através da ação da enzima CPK, liberando energia (íons fosfato) para a ressíntese de ATP. A creatina livre, resultante desta "quebra", é levada por difusão até a membrana da mitocôndria, onde é novamente fosforilada, utilizando a energia proveniente da quebra de ATP em ADP. Em seguida, a creatina fosforilada retorna, por difusão, ao seu local de utilização, onde novamente será utilizada como fonte de energia para a ressíntese de ATP [1]. As concentrações de creatina e de CP estão diretamente relacionadas com os tipos de fibras musculares, observando-se maiores concentrações nas fibras de contração rápida (IIa e IIb) em relação às fibras de contração lenta [28].

No músculo, tanto a creatina livre quanto a creatina fosfato sofrem reações irreversíveis de ciclização e desidratação, formando aproximadamente 2 gramas de creatinina por dia. Em seguida, a creatinina sintetizada é transportada através da água corpórea e rapidamente excretada pelos rins. Não existe um limiar para a excreção renal de creatinina, todavia a excreção renal diária de creatinina aproxima-se de 2 gramas, podendo variar de acordo com a massa muscular total do indivíduo [20].

Creatina e atividade física

A energia utilizada durante o exercício físico pode ser obtida através de três sistemas metabólicos, denominados "Sistema ATP-CP", também conhecido como anaeróbio alático, "Sistema do glicogênio-ácido láctico", também conhecido como anaeróbio láctico, e o "Sistema aeróbio", que pode ser subdividido entre glicólise oxidativa e lipólise [28]. Durante uma atividade física, esses três sistemas de energia operam simultaneamente, porém a contribuição relativa de cada um deles às exigências totais de energia pode diferir de acordo com a duração e a intensidade do exercício [29].

A participação da creatina em um dos sistemas metabólicos utilizados como fonte de energia durante o exercício, o sistema ATP-CP, é conhecida há décadas e pode ser resumida da seguinte forma: cerca de 85 gramas de ATP são estocados no organismo, porém esta concentração não pode diminuir a menos de 30%. Por esse motivo é preciso que o ATP seja constantemente ressintetizado, a fim de fornecer a energia necessária para o trabalho biológico. Uma parte da energia necessária para a sua ressíntese é obtida diretamente e rapidamente através de um outro composto rico em energia; a CP. Em termos energéticos, esse composto é similar ao ATP, pois com seu rompimento, quantidades significativas de energia são liberadas, formando creatina livre e fosfato. Portanto, a mobilização de energia proveniente de ATP e CP são fundamentais na determinação da habilidade de um indivíduo em gerar e sustentar o exercício de máxima intensidade com duração de até 30 segundos [29].

Atualmente vem sendo proposto que tal composto funcione como uma "lançadeira" para o transporte de fosfatos de alta-energia da mitocôndria para os diferentes locais de utilização, ou seja, dentro das células do músculo esquelético [26].

Adicionalmente, outras propriedades têm sido atribuídas à creatina, principalmente com relação ao tamponamento de compostos como o ADP e íons hidrogênio. Relata-se que concentrações elevadas de ADP no meio intracelular provocam, indiretamente, efeito inibitório em algumas reações mediadas pelas enzimas denominadas ATPases, o que prejudicaria a contração muscular. Além disso, sabe-se que o aumento dos íons hidrogênio, com conseqüente diminuição do pH muscular, contribui para o início do processo de fadiga. Portanto, a suplementação de creatina poderia aumentar a capacidade de tamponamento da célula através da creatina fosfato e poderia contribuir para o retardo a fadiga [2], por aumentar a produção de energia através do sistema ATP-CP [30].

Os efeitos ergogênicos provocados pela suplementação de creatina podem ser atribuídos ao aumento do conteúdo total de creatina intramuscular, acelerando a ressíntese de fosfocreatina, sobretudo no intervalo dos exercícios. Como resultado, a taxa de refosforilação de ADP requerida pode ser mantida durante o exercício, aumentando a capacidade de contração muscular [9].

Suplementação de creatina e desempenho esportivo

Diversos estudos têm demonstrado que a suplementação oral de creatina monohidratada aumenta o estoque muscular desse composto, relacionando este aumento à otimização do desempenho em exercícios intermitentes de alta intensidade [31]. Acredita-se que o caminho mais rápido para se aumentar a concentração intramuscular de creatina consiste na ingestão de 20 gramas de tal composto por dia, em período de 5 a 8 dias [32]. Os tipos de exercícios beneficiados pela suplementação de creatina têm sido alvos frequentes de estudos. O artigo de revisão traz uma tabulação de resultados obtidos através de 71 estudos publicados entre 1993 e 1997 [30]. Todos esses estudos avaliavam o efeito da suplementação de creatina sobre a performance esportiva, sendo controversos no que diz respeito ao exercício de curta duração e alta intensidade (43 estudos), apontando uma melhora da performance em 53,5% dos casos e resultados menos satisfatórios nos 46,5% restantes. Nessa tabulação, estudos realizados com testes de atividade aeróbia (sistema oxidativo) demonstraram não haver melhora no desempenho após a suplementação de creatina, e, em alguns casos, apontaram efeitos prejudiciais da suplementação sobre o desempenho dessas atividades. Parece haver ainda efeitos dependendo da modalidade (musculatura envolvida), pois trabalhos realizados especificamente com nadadores (5 publicações) demonstraram não haver melhora do desempenho em função da suplementação de creatina.

Outros estudos sobre a suplementação de creatina e performance esportiva foram publicados, na busca de minimização das incertezas geradas [20,30]. Neste sentido, o nível de treinamento do indivíduo modifica a magnitude do efeito da suplementação [2]. Diversos estudos realizados com indivíduos não treinados vêm demonstrando que a suplementação de creatina é capaz de aperfeiçoar o desempenho em exercícios de alta intensidade e curta duração [33,34]. O desempenho esportivo pode estar diretamente relacionado ao aumento do conteúdo muscular de creatina, porém apenas poucos estudos têm determinado simultaneamente as alterações no desempenho esportivo e o incremento do conteúdo de creatina no meio intramuscular após o período de suplementação, abordando um aspecto fundamental que é o nível de treinamento individual. Portanto, a realização desse tipo de estudos poderia contribuir significativamente para a interpretação do real efeito da suplementação de creatina sobre o desempenho esportivo [3,34].

A ingestão de creatina, em curto prazo, é acompanhada de um aumento da massa corpórea, principalmente em atletas do sexo masculino, cujo ganho gira em torno de 0,7 a 2,0 kg de peso após 1 a 2 semanas de suplementação com altas doses (20-25 g/d) [20,35]. Este ganho de peso pode ser justificado por duas hipóteses; a) ocorrência de retenção hídrica devido ao alto poder osmótico da creatina, fenômeno este supostamente consequente de uma suplementação aguda, consiste

em um potente estimulador da síntese protéica, motivo para constante crítica na literatura, porém, esta é uma hipótese a espera de ser confirmada [3], b) ocorrência de um aumento da taxa de síntese de proteínas contráteis [36].

O efeito da suplementação possui diferentes níveis de alterações na composição corporal em diferentes tipos de atletas, podendo ser vantajoso de acordo com cada tipo de modalidade [2,3].

Em contrapartida, a creatina também vem sendo apontada como um estimulador da biossíntese de proteínas miofibrilares e da captação de aminoácidos pelas proteínas contráteis, haja vista que ratos induzidos à depleção de creatina sofrem anormalidades em suas estruturas musculares, como perda de miofilamentos e hipotrofia das fibras tipo II e de massa magra. Porém, outras investigações não têm demonstrado efeito algum da creatina sobre a síntese protéica [37]. Assim acredita-se que a realização de estudos que avaliem mais especificamente a composição corporal de indivíduos suplementados com creatina, através da utilização de metodologias que permitam a diferenciação da massa magra entre massa muscular e água corpórea, possa contribuir fundamentalmente para a interpretação desta controvérsia [8]. É importante ressaltar ainda que os efeitos da suplementação crônica de creatina sobre a composição corporal podem ser distintos daqueles observados em estudos de suplementação aguda, devido a adaptações metabólicas diferenciadas.

Aspectos de saúde renal e hepática, relacionados com a suplementação de creatina

Uma vez que o uso da suplementação de creatina tem se tornado um fato bastante popular entre atletas, tem surgido interesse quanto aos possíveis riscos à saúde associados a essa suplementação [2,3].

Algumas preocupações foram sugeridas com relação a alguns possíveis efeitos adversos, tais como, danos renais, hepáticos, desidratação, aumento de pressão arterial, mal estar gastrointestinal, câibras musculares e lesões muscular severas durante o treinamento [38,39]. Uma vez que o armazenamento de creatina no músculo ocorre essencialmente nos primeiros dias de suplementação, e nos dias subsequentes o excesso de creatina é excretado pela urina, um dos possíveis efeitos adversos mais discutidos no meio científico consiste na suspeita de que a suplementação de creatina poderia provocar um estresse renal. Porém, estudos disponíveis na literatura indicam que o uso agudo ou crônico (até 10 semanas) desse composto, em doses diárias de até 30 gramas não alterara a função renal de indivíduos saudáveis. Adicionalmente, a suplementação diária com doses baixas (1,5 grama) durante até 5 anos também não tem provocado efeitos quaisquer sobre a função renal [2]. Portanto, até o presente momento, não há evidências científicas de que a suplementação de creatina possa causar danos à saúde de indivíduos saudáveis.

Tabela I - Estudos sobre creatina e seus efeitos.

Autores	Efeitos relatados	Tipo de pesquisa	Consumo / tempo
Poortmans <i>et al.</i> 1997	Suplementação aguda não tem efeito na função renal	5 homens adultos saudáveis	20g/dia por 5 dias
Pritchard e Kalra 1998	Suplementação foi suspensa a fim de recuperar a filtração glomerular, observou a normalização após 1 mês.	Homem de 25 anos com glomeruloesclerose, síndromes nefróticas, periódicas, há 8 anos.	5g/dia na 1ª semana + 2g/dia por 7 semanas
Kuehl <i>et al.</i> 1998	Parâmetros de função renal estavam normais, com exceção da Crn.	Jogador de futebol americano asmático de 19 anos com uso de albuterol	10g/dia por 3 meses
Koshy <i>et al.</i> 1999	Causadora de nefrite intersticial aguda e injúria tubular focal.	Homem de 20 anos aparentemente saudável	5 g/dia por 4 semanas
Kuhel <i>et al.</i> 2000	Não há evidências suficientes para se afirmar que a suplementação de creatina não prejudica a função renal	Estudo retrospectivo de Poortmans <i>et al.</i> 1997	20g/dia por 5 dias
Robinson <i>et al.</i> 2000	Consideraram que a suplementação de creatina não apresentou efeitos deletérios	48 Homens e mulheres saudáveis, submetidos ou não a treinamento	3g/dia por 1 semana + 20g/dia por 8 semanas
Edmunds <i>et al.</i> 2001	A creatina apresentou piora na função renal, além de provocar progressão da doença renal	47 ratos Han: Sprague Dawley (SPRD-cy)	2g/Kg da dieta por 7 dias +0,48g/kg da dieta por 35 dias
Barisic <i>et al.</i> 2002	Deterioração na função renal, acredita-se que ocorreu devido ao curso natural da doença	Homem sedentário de 18 anos, paciente sofria de insuficiência renal moderada	20g/dia por 12 dias + 5g/dia ao por 28 meses
Kreider <i>et al.</i> 2003	Nenhuma diferença clínica significativa foi encontrada, em atletas submetidos a treinamento intenso	98 atletas profissionais de futebol americano	~5g/dia por 21 meses
Revai <i>et al.</i> 2003	Apresentava glomerulonefrite membrano-proliferativa difusa do tipo I	Um indivíduo de 22 anos de idade, usuário de esteróide anabólico (metandiona)	200g/dia cronicamente
Taes <i>et al.</i> 2003	Não causa danos à função renal, mesmo havendo doença renal pré-existente	43 ratos Wistar com insuficiência renal induzida pela remoção cirúrgica de 2/3 do tecido renal	2% dieta por 4 semanas
Poortmans <i>et al.</i> 2005	Formação de compostos citotóxicos, porém função renal é preservada	20 homens saudáveis	21g/d por 14 dias
Ferreira <i>et al.</i> 2005	Riscos da suplementação irrestrita de creatina, principalmente em longo prazo	36 ratos Wistar saudáveis, submetidos ou não a treinamento	2g/kg da dieta por 10 semanas
Thorsteinsdottir <i>et al.</i> 2006	Quadro de insuficiência renal aguda e nefrite intersticial aguda	Homem de 24 anos praticante de musculação	15g/semana por 6
Gualano <i>et al.</i> 2006	Não prejudicava a função renal	14 homens saudáveis	10 g/dia 3 meses

Estudos envolvendo humanos não verificaram alterações na função renal decorrentes da suplementação de creatina [40]. Pode-se demonstrar que a suplementação levou a um aumento na formação de metilamina e formoldeído, ambos compostos com ação tóxica sobre os rins [41]. Neste mesmo trabalho, os autores verificaram ainda que o aumento dos níveis desses compostos não resultou no aumento da permeabilidade glomerular, nem em alterações da função renal.

Contudo, os estudos nesta área apresentam grandes limitações metodológicas, dentre as quais, destacam-se: falta de aleatorização amostral e grupo controle [42], baixo poder estatístico [43] e ausência de marcadores precisos de função renal [44], ausência de distribuição aleatória dos grupos e marcadores precisos para avaliação da função renal dosagens

padronizadas de creatina [41], e limitação dos resultados a atletas de alto nível, marcadores precisos de função renal e grupo controle [45], a falta de marcador preciso de função renal, tratamento estatístico empregado, reduzida amostra [43] ausência de marcadores mais precisos (padrão-ouro) não permite maiores conclusões [46], generalizações dos autores [44], uso de esteróides anabolizantes [47], os autores não providenciaram dados de ingestão ou excreção de creatina [48].

Estudos clínicos avaliando possíveis efeitos da suplementação com creatina sobre o fígado ainda deixam muitas dúvidas, não permitindo uma afirmação de que a suplementação com creatina leva a alterações hepáticas, principalmente por se tratar de relatos de casos e estudos retrospectivos [49,50].

Estudos demonstraram que a suplementação com creatina tanto aguda quanto cronicamente, não alterou significativamente parâmetros hematológicos, hepáticos e renais, com exceção dos níveis de albumina [40]. Entretanto, os mesmos autores demonstraram que esses níveis, apesar de significativamente aumentados, permaneceram dentro dos valores de normalidade, referindo-os como resultados sem significância clínica.

Pesquisas avaliaram os efeitos da suplementação com creatina, em diferentes doses, e em 21 tecidos de ratos e camundongos, geneticamente modificados ou não, após 50, 56, 150, 159 e 365 dias de suplementação com creatina [15]. Os resultados demonstraram que a suplementação com creatina levou ao aparecimento de um infiltrado inflamatório difuso no fígado, em ambas as espécies, geneticamente modificados ou não. Os autores também comentaram que nenhuma outra alteração foi encontrada nos demais tecidos analisados e concluíram que a suplementação com creatina, independentemente da dose induz a um quadro de hepatotoxicidade típico de hepatite aguda. Entretanto, a presença de pequenos e isolados focos inflamatórios no fígado, poderiam ser mais bem classificados como alterações hepáticas transitórias, e isoladamente não podem ser considerados como achados de grande importância clínica, ainda mais, como no caso deste trabalho citado, no qual os autores não mostraram nenhuma outra alteração da morfologia e da função hepática [15,51].

Conclusão

A suplementação com creatina tornou-se popular entre atletas. Há, porém, dúvidas sobre a relação custo-benefício no seu uso. Portanto, são necessários estudos controlados adicionais para elucidar seu impacto na fisiopatologia renal e hepática, sobretudo em longo prazo.

Referências

- Demant TW, Rhodes EC. Effects of creatine supplementation on exercise performance. *Sports Med* 1999;28:49-60.
- Williams MH. *Creatina*. São Paulo: Manole; 2000. 272p.
- Gualano B, Ugrinowitsch C, Seguro AC, Lancha Junior AH. A suplementação de creatina prejudica a função renal?. *Rev Bras Med Esporte* 2008;14:68-73.
- Bemben MG, Lamont HS. Creatine supplementation and exercise performance: recent findings. *Sports Med* 2005;35:107-25.
- Kreider RB, Melton C, Rasmussen CJ, Greenwood M, Lancaster S, Cantler EC. Long-term creatine supplementation does not significantly affect clinical markers of health in athletes. *Mol Cell Bio* 2003;24:95-104.
- Terjung RL, Clarkson P, Eichner ER, Greenhaff PL, Hespel PJ, Israel RG et al. American College of Sports Medicine roundtable. The physiological and health effects of oral creatine supplementation. *Med Science Sports Exer* 2000;32:706-17.
- Volek JS, Rawson ES. Scientific basis and practical aspects of creatine supplementation for athletes. *Nutrition* 2004;20:609-14.
- Mendes RR, Tirapegui J. Considerações sobre o exercício físico, creatina e nutrição. *Rev Bras Ciên Farm* 1999;35:196-209.
- Greenhaff PL. The nutritional biochemistry of creatine. *J Nutr Biol* 1997;11:610-8.
- Brannon TA, Adams GR, Gonniff CL, Baldwin KM. Effects of creatine loading and training on running performance and biochemical properties of rat skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:489-95.
- Harris RC, Sordelund K.; Hultman E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin Sci (London)* 1992;83:367-74.
- Pearlman JP, Fielding RA. Creatine monohydrate as a therapeutic aid in muscular dystrophy. *Nutri Rev* 2006;64:80-8.
- Burklen TS, Schlattner U, Homayouni R, Gough K, Rak M, Szeghalmi A. The creatine kinase/creatine connection to alzheimers disease: CK-inactivation, APP-CK complexes and focal creatine deposits. *J Biomed Biotechnol* 2006;2006:1-11.
- Bjornsson E. Drug-induced liver injury: Hys rule revisited. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:521-8.
- Tarnopolsky MA, Bourgeoi JM, Snow R, Keys S, Roy BD, Kwicien JM. Histological assessment of intermediate - and long-term creatine monohydrate supplementation in mice and rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285(4):762-69.
- Edmunds JW, Jayapalan S, De Marco NM, Saboorian MH, Aukema HM. Creatine supplementation increases renal disease progression in Han:SPRD-cy rats. *Am J Kidney Dis* 2001;37(1):73-8.
- Holtzman D, Khait I, Mulkern R, Allred E, Rand T, Jensen F. In vivo development of brain phosphocreatine in normal and creatine-treated rabbit pups. *J Neurochem* 1999;73:2477-84.
- Woo YJ, Grand TJ, Zentko S, Cohen JE, Hsu V, Atluri P, Berry MF. Creatine phosphate administration preserves myocardial function in a model of off-pump coronary revascularization. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2005;46:297-305.
- Prass K, Royl G, Lindauer U, Freyer D, Megow D, Dirnagl U. Improved reperfusion and neuroprotection by creatine in a mouse model of stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:452-9.
- Feldman EB. Creatine: a dietary supplement and ergogenic aid. *Nutri Rev* 1999;57:45-50.
- Engelhardt M, Neumann G, Berball A, Reuter I. Creatine supplementation in endurance sports. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:1123-29.
- Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev* 2000;80:1107-213.
- Ontiveros ML, Wallimann T. Creatine supplementation in heath 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;184:427-37.
- Clark JF. Creatine and phosphocreatine: a review of their use in exercise and sport. *J Athl Train* 1997;32:45-51.
- Odoom JE. The regulation of total content in a myoblast cell line. *Mol Cell Biochem* 1996;158:179-188.
- Mujika I, Padilla S. Creatine supplementation as an ergogenic aid for sports performance in highly trained athletes: A critical review. *Int J Sports Nutr* 1997;18:491-6.
- Vanderberghe K, Gillis N, Leempute V, Hecke V. Caffeine counteracts the ergogenic action of muscle creatine loading. *J Appl Physiol* 1996;80:452-7.

28. Gomes M, Tirapegui J. Nutrição e atividade física. In: Julio Tirapegui, ed. *Nutrição: Fundamentos e aspectos atuais*. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 141-60.
29. McArdle KK. *Exercise physiology*. Lea & Febiger 1994;54:345-70.
30. Williams MH, Branch JD. Creatine supplementation and exercise performance: an update. *J Am Coll Nutr* 1998;17:216-34.
31. Smith JC, Stephens DP, Hall EL, Jackson AW, Earnest CP. Effect of oral creatine ingestion on parameters of the work rate-time relationship and time to exhaustion in high-intensity cycling. *Euro J Appl Physiol Occup Physiol* 1998;77:300-65.
32. Greenhaff P. Creatine supplementation: recent developments. *Br J Sports Med* 1996;30:276-81.
33. Francaux M, Demeure R, Goudemant JF, Poortmans JR. Effect of exogenous creatine supplementation on muscle PCr metabolism. *Int J Sports Med* 2000;21:139-45.
34. Becque MD, Lochman JD, Melrose DR. Effects of oral creatine supplementation on muscular strength and body composition. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:654-8.
35. Mihic S, Macdonald J, McKenzie S, Tarnopolsky M. Acute creatine loading increases fat-free mass, but does not affect blood pressure, plasma creatinina or CK activity in men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:291-6.
36. Maughan RJ. Nutritional ergogenic aids and exercise performance. *Nutr Res Rev* 1999;12:255-80.
37. Maganaris CN, Maughan RJ. Creatine supplementation enhances maximum voluntary isometric force and endurance capacity in resistance trained man. *Acta Physiol Scand* 1998;163:279-87.
38. Russel LB. Interstitial nephritis in a patient taking creatine. *New Engl J Med* 1999;340:814-15.
39. Pritchard NR, Kaira PA. Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. *The Lancet* 1998;351:1252-53.
40. 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;34:284-8.
41. Poortmans JR, Kumps A, Duez P, Fofonka A, Carpentier A, Francaux M. Effect of oral creatine supplementation on urinary methylamine, formaldehyde, and formate. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:1717-20.
42. Poortmans JR, Auquier H, Renaut V, Durussel A, Saugy M, Brisson GR. Effect of short-term creatine supplementation on renal responses in men. *Euro J Appl Physiol* 1997;76:566-7.
43. Barisic N, Bernert G, Ipsiroglu O, Stromberger C, Muller T, Gruber S. Effects of oral creatine supplementation in a patient with MELAS phenotype and associated nephropathy. *Neuropediatrics* 2002;33:157-61.
44. 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;32:248-9.
45. Taes YE, Delanghe JR, Wuyts B, Van de Voorde J, Lameire NH. Creatine supplementation does not affect kidney function in an animal model with pre-existing renal failure. *Nephrol Dial Transplan* 2003;18:258-64.
46. Ferreira LG, Toledo BC, Lazaretti-Castro M, Heilberg IP. Effects of creatine supplementation on body composition and renal function in rats. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:1525-9.
47. Revai T, Sapi Z, Benedek S, Kovacs A, Kaszas I, Viranyi M. Severe nephrotic syndrome in a young man taking anabolic steroid and creatine long term. *Orvosi Hetilap* 2003;144:2425-7.
48. Thorsteinsdottir B, Grande JP, Garovic VD. Acute renal failure in a young weight lifter taking multiple food supplements, including creatine monohydrate. *J Renal Nutr* 2006;16:341-5.
49. Bizzarini E, De Angelis L. Is the use of oral creatine supplementation safe? *J Sports Med Phys Fitness* 2004;44:411-6.
50. Schilling BK, Stone MH, Utter A, Kearney JT, Johnson M, Coglianese R. Creatine supplementation and health variables: a retrospective study. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:183-8.
51. Romagnuolo J, Jhangri GS, Jewell LD, Bain VG. Predicting the liver histology in chronic hepatitis C: how good is the clinician? *Am J Gastroenterol* 2001;96:3165-74.