



## EFEITOS TERAPÊUTICOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA

Bruno Gualano<sup>1,2</sup>

Guilherme Giannini Artioli<sup>1,2</sup>

Antonio Herbert Lancha Junior<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade de São Paulo - Brasil

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina – Hospital das Clínicas – Brasil

**Resumo:** A suplementação de creatina tem sido amplamente empregada com o intuito de melhorar o rendimento físico-esportivo. Alternativamente, achados recentes indicam que esse suplemento também apresenta importantes ações terapêuticas em inúmeras doenças caracterizadas por condições de atrofia, fraqueza muscular e disfunções metabólicas (musculares, ósseas, pulmonares e cerebrais). Evidências também indicam que a suplementação de creatina é capaz de prevenir os sintomas e/ou atenuar o quadro degenerativo em algumas desordens musculares, doenças do sistema nervoso central, acometimentos ósseos e metabólicos, etc. Diante disso, a aplicação da creatina em populações idosas também emerge como promissora ferramenta terapêutica. Essa revisão tem como objetivo sintetizar os principais estudos desenvolvidos sobre o tema e destacar as perspectivas desse promissor campo de pesquisa e intervenção.

**Palavras chave:** suplementação nutricional, creatina, efeitos terapêuticos.

### THE THERAPEUTIC EFFECTS OF CREATINE SUPPLEMENTATION

**Abstract:** Creatine supplementation has been largely used aimed to improve performance. Alternatively, recent findings have indicated that this supplement also has a therapeutic role in several diseases characterized by atrophic conditions, weakness and metabolic disturbances. Accordingly, evidences have indicated that creatine supplementation is capable to prevent some symptoms and/or to attenuate the degenerative condition in a few muscle disorders, central nervous diseases, bone and metabolic disturbances, and etc. In light of this, the application of creatine supplementation in elderly people also emerges as a promising therapeutic tool. The aim of this review is to summarize the main studies on this issue and to highlight the perspectives of this promising field.

**Key words:** nutritional supplementation, creatine, therapeutic effects

### INTRODUÇÃO

A creatina (CR) (ácido  $\alpha$ -metil guanidínico acético) é um composto nitrogenado obtido através da dieta ou síntese endógena, a partir dos aminoácidos glicina, metionina e arginina. Os sítios de produção dessa amina são rins, fígado, pâncreas e, numa menor extensão, cérebro. A CR tem como papel central a provisão rápida de energia (via grupo N- fosforil ou fosforilcreatina [CP]) durante contração muscular, através de reação catalisada pela enzima creatina quinase (CK). Além disso, a CR é responsável pela transferência de energia da mitocôndria para o citosol, especialmente em tecidos cuja demanda

energética é elevada, como músculo esquelético e cérebro. Essa função só é possível graças às diferentes isoformas existentes de CK, que “interligam” os sítios de geração (mitocôndria; Mt-CK) e consumo (músculo e cérebro; MM-CK e BB-CK, respectivamente) de ATP (WALLIMANN e HEMMER, 1994; WYSS e KADDURAH-DAOUK, 2000). Outras importantes funções desse sistema envolvem a manutenção da relação ATP/ADP, através da estimulação da respiração mitocondrial; atenuação da elevação de ADP e consequente redução nas perdas de nucleotídeo de adenina; atenuação do estresse oxidativo via ação antioxidante direta e indireta; manutenção do pH através de tamponamento de íons  $H^+$ ; ativação da glicólise e glicogenólise por meio da liberação de  $P_i$ , integrando, dessa forma, a degradação de carboidratos e CR com intuito de prover energia no início do exercício (WALLIMANN e HEMMER, 1994; WYSS e KADDURAH-DAOUK, 2000; GREENHAFF, 2001).

Desde que os estudos conduzidos pelo Professor Roger Harris e equipe demonstraram que a suplementação de CR é capaz de elevar o conteúdo intramuscular desse substrato (HARRIS, SODERLUND e HULTMAN, 1992), esse suplemento vem sendo vastamente empregado com o intuito de aumentar o rendimento físico-esportivo em indivíduos saudáveis e atletas. De fato, um amplo corpo de conhecimento indica que a CR exerce efeitos ergogênicos, sobretudo em atividades de alta intensidade e curta duração, nas quais o sistema CP-CK possui papel central na provisão energética. Além disso, diversos estudos bem controlados apontam que a suplementação de CR também é capaz de promover ganhos de força e massa magra (NISSEN e SHARP, 2003). Interessantemente, tem sido demonstrado que essas adaptações não são explicadas meramente por uma maior retenção hídrica, como se acreditava há alguns anos (TERJUNG, CLARKSON, EICHNER et al., 2000). Ao contrário, acumulam-se fortes indícios que a suplementação de CR resulta no aumento da expressão de genes responsáveis pelo processo hipertrófico (DELDICQUE, ATHERTON, PATEL et al., 2008; SAFDAR, YARDLEY, SNOW et al., 2008), assim como na ativação de células satélites (OLSEN, AAGAARD, KADI et al., 2006). Ambos os processos favoreceriam a síntese proteica e, conseqüentemente, os ganhos de massa muscular e força. Além disso, benefícios sobre a densidade mineral óssea têm sido demonstrados em consequência do uso de CR (CHILIBECK, STRIDE, FARTHING et al., 2004; CANDOW, LITTLE, CHILIBECK et al., 2008), os quais parecem ser associados aos aumentos de massa muscular e às funções bioenergéticas da mesma.

Diante das positivas adaptações observadas em populações saudáveis, diversos grupos de pesquisadores passaram a estudar os efeitos da suplementação de CR em pacientes acometidos por condições de atrofia, fraqueza muscular e disfunções metabólicas (musculares, ósseas, pulmonares e cerebrais). Os recentes achados têm confirmado o grande potencial terapêutico desse suplemento. Essa revisão tem como objetivo sintetizar os principais estudos desenvolvidos e destacar as perspectivas desse promissor campo de pesquisa e intervenção.

## EFEITOS DA CR EM DESORDENS MUSCULARES

As miopatias são doenças caracterizadas por fraqueza e atrofia progressivas do músculo esquelético (TARNOPOLSKY, 2007; TARNOPOLSKY e SAFDAR, 2008). As causas que levam à necrose, apoptose e autofagia nas miopatias são diversas e incluem rompimento do citoesqueleto, aumento na produção de espécies reativas ao oxigênio (EROS), disfunção na cadeia de transporte de elétrons, exacerbação da degradação proteica e elevação do conteúdo intracelular de cálcio (TARNOPOLSKY e SAFDAR, 2008). Interessantemente, um crescente corpo de conhecimento sugere que a suplementação de CR pode contrapor (atenuando ou revertendo) cada uma dessas disfunções.

Diversos estudos têm demonstrado que a suplementação de CR é capaz de prevenir a produção de EROS, sobretudo no sistema nervoso central (ver próximo sub-tópico). Além disso, tem sido verificada atenuação da elevação de cálcio intracelular em consequência da suplementação de CR, provavelmente em função de uma melhora na atividade dos canais de cálcio dependentes de ATP (WYSS e KADDURAH-DAOUK, 2000). Estudos recentes indicam que a CR também é capaz de reduzir

sobremaneira a degradação protéica, tanto em modelos animais como em sujeitos saudáveis (TARNOPOLSKY, 2007). Ainda, trabalhos com camundongos *mdx* (modelo animal para a distrofia de Duchenne) indicam que a CR atenua a necrose típica dessa doença e melhora a capacidade de respiração mitocondrial (PASSAQUIN, RENARD, KAY et al., 2002).

A vasta gama de efeitos benéficos da CR sumarizados nos parágrafo anterior constitui o referencial teórico que fundamenta os estudos clínicos em miopatias. TARNOPOLSKY e PARISE (1999) verificaram que os conteúdos intramusculares de CR e CP se apresentavam reduzidos em pacientes com diversas desordens musculares, provavelmente por conta de uma deficiência na captação desses substratos, reforçando a hipótese de que a suplementação de CR poderia beneficiar pacientes com miopatias. Pouco depois, a mesma equipe demonstrou pela primeira vez ganhos de força e peso corporal em pacientes com distrofias musculares, citopatias e miopatias inflamatórias e distúrbios neuropáticos periféricos (n = 21), quando suplementados com CR (TARNOPOLSKY e MARTIN, 1999).

Na última década, foram conduzidos diversos ensaios clínicos, controlados por placebo, randomizados e duplo-cegos, com amostras diversificadas e por períodos mais prolongados investigando esse tema (ver Tabela I). Ainda assim, não existem trabalhos com duração superior a um ano. Além disso, dada a particularidade dos sintomas e fisiopatologia de cada miopatia (metabólica vs. neuromuscular, por exemplo), qualquer conclusão generalizada pode ser precipitada.

Tabela I. Estudos clínicos controlados que investigaram a eficácia da suplementação de CR em desordens musculares.

<b>Autores e ano</b>	<b>Doença (n)</b>	<b>Tipo do estudo</b>	<b>Suplementação de CR</b>	<b>Eficácia?</b>
Escolar et al. 2005	DMD (50)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico	5 g/d por 6 meses	↑ CVM
Klopstock et al., 2000	citopatia mitocondrial (16)	Randomizado, duplo-cego, cross-over	5 g/d por 4 sem	Não
Kornblum et al., 2005	citopatia mitocondrial (15)	Randomizado, duplo-cego, cross-over	150 mg/Kg/d por 6 sem	↓ consumo de ATP
Louis et al., 2003	DM (15) DMD (12) BMD (3)	Randomizado, duplo-cego, cross-over	3 g/d por 3 meses	↑ MVC ↑ resistência à fadiga ↑ densidade mineral óssea ↓ catabolismo ósseo
Schneider-Gold et al., 2003*	DM2 (20)	Randomizado, duplo-cego,	10 g/d por 3 meses	Não

			controlado	por		
Tarnopolsky et al., 1997	Citopatia mitocondrial (7)		Randomizado, duplo-cego, cross-over	placebo	10 g/g por 2 sem + 4g/d por 1 sem	↑ força isométrica
Tarnopolsky et al., 2004a	DMD (30)		Randomizado, duplo-cego, cross-over		100 mg/kg/d por 4 meses	↑ CVM ↑ massa magra
Tarnopolsky et al., 2004b	DMI (34)		Randomizado, duplo-cego, cross-over		5 g/d por 4 meses	Não
Vorgerd et al., 2000	Doença de Mcardle (9)		Randomizado, duplo-cego, cross-over		150 mg/kg/d por 1 sem + 60 mg/kg/d por 4 sem	↑ função muscular
Vorgerd et al., 2002	Doença de Mcardle (19)		Randomizado, duplo-cego, cross-over		150 mg/kg/d por 5 sem	↓ tolerância ao exercício
Walter et al., 2000	Distrofias musculares (39) DFEU (12) BMB (10) DMD (8) LGMD (6)		Randomizado, duplo-cego, cross-over		10 g/d (adultos) e 5 g/d (crianças)	↑ MRC
Walter et al., 2002	DMI (34)		Randomizado, duplo-cego, cross-over		10,6 g/d por 10 d + 5,3 g/d por 46 d	Não

\* melhoras no quadro de mialgia em 2 pacientes e reversão de dor torácica em 1 outro. Abreviações: DFEU = distrofia fâscio-escápulo-umeral; BMB = distrofia muscular de Becker; DMD = distrofia muscular de Duchenne; DMI = distrofia miotônica do tipo I; DM2 = distrofia miotônica do tipo 2; DMCM = distrofia muscular do cingulo dos membros; CVM = contração voluntária máxima; MRC = escore da escala *Medical Research Council* para distrofia; d = dia; sem = semana.

Diante desse quadro, KLEY, VORGERD e TARNOPOLSKY (2007) realizaram meta-análise com objetivo de determinar a efetividade da CR em diversos sub-grupos de miopatias. As análises conduzidas revelaram que a CR é, de fato, capaz de aumentar modestamente força e massa magra em pacientes com distrofia. Os resultados clinicamente mais relevantes foram observados em distrofinopatias e distrofia miotônica do tipo I, ao passo que não foram vistos benefícios significantes em distrofia miotônica do tipo II e distrofia fâscio-escápulo-umeral. Esses achados realçam a impossibilidade de extrapolação de dados entre diferentes miopatias, mesmo em uma classe com características clínicas semelhantes (distrofias). Em relação às miopatias metabólicas, não foram verificados efeitos benéficos da suplementação de CR sobre força e massa magra, embora tenha sido demonstrado menor dispêndio de ATP durante exercício físico após o consumo desse suplemento. Não obstante, os autores alertam para o baixo número de voluntários incluídos na análise, o que pode ter contribuído para o erro estatístico

do tipo II (aceitar a hipótese nula quando a mesma é falsa). Por fim, é importante ressaltar que a CR em alta quantidade aumentou a dor em pacientes com glicogenose do tipo V (doença de McArdle), sendo esse o único efeito deletério observado em todos os ensaios analisados.

Posteriormente, CHUNG, ALEXANDERSON, PIPITONE et al. (2007) investigaram se os efeitos do treinamento físico seriam mais efetivos em melhorar a função muscular de pacientes com polimiosite e dermatomiosite (classificadas como miopatias inflamatórias) quando acompanhados de suplementação de CR. Os autores demonstraram que os pacientes suplementados por 6 meses apresentaram maior ganho de função muscular do que aqueles que apenas treinaram (grupo controle). Esses achados apontam a efetividade da CR também em pacientes com miopatias inflamatórias, mesmo sob regime crônico de corticóides, droga que sabidamente compromete massa e função musculares.

Coletivamente, a análise da literatura indica que a CR pode ser um importante agente terapêutico adjuvante em distúrbios musculares, sobretudo nas miopatias inflamatórias e distrofias. No entanto, mais ensaios clínicos randomizados com amostras maiores se fazem necessários. Nesse contexto, TARNOPOLSKY (2007) relembra que os estudos avaliando a eficácia terapêutica do corticóide prednisona na doença de Duchenne consumiram décadas e milhões de dólares até que evidências suficientes fossem produzidas e os primeiros ensaios clínicos fossem desenvolvidos. Embora essas pesquisas tenham completado quase 20 anos, ainda assim existem questões não resolvidas referentes a tempo, tipo, dose e até mesmo necessidade dessa droga em pacientes com Duchenne. Esse fato ilustra a dificuldade de se determinar a eficácia terapêutica de certa intervenção. A falta de suporte financeiro da indústria farmacêutica em estudos com CR, haja vista que se trata de um suplemento nutricional, torna ainda mais trabalhosas investigações nessa área. Soma-se a isso o fato de que diversas das distúrbios musculares são raras, impossibilitando, por vezes, estudos com poder estatístico satisfatório. Na tentativa de solucionar esse problema, tem-se adotado modelos experimentais cross-over (no qual o próprio sujeito é controle de si mesmo), o que reduz a necessidade de grandes amostras. Contudo, o real período de *washout* (tempo necessário para que determinada substância seja eliminada do organismo) da CR ainda é foco de discussão e pode constituir um importante viés na interpretação de resultados.

## EFEITOS DA CR NOS METABOLISMOS ÓSSEO E CARTILAGINOSO

Os processos de desenvolvimento e reparação ósseo e cartilaginoso requerem alta demanda energética para que as células sobrevivam, proliferem-se, diferenciem-se e sintetizem matriz extracelular (GERBER, AP GWYNN, ALINI et al., 2005). Essa energia provém da glicólise e oxidação fosforilativa. Além disso, evidências recentes sugerem que o sistema CP-CK possui papel relevante na provisão energética nesses tecidos, nos quais a presença de diversas isoformas de CK, em diferentes estágios de desenvolvimento, corrobora essa possibilidade (WALLIMANN e HEMMER, 1994). Notoriamente, estímulos que promovem o desenvolvimento da massa óssea (como os hormônios IGF-I e PTH) também resultam no aumento da atividade da CK (SOMJEN, KAYE, RODAN et al., 1985; SOMJEN e KAYE, 1994). Semelhantemente, observam-se aumentos substanciais na expressão dessa enzima durante a hipertrofia de condrócitos (HOBSON, FUNANAGE, ELSEMORE et al., 1999). De acordo com esses achados, FUNANAGE et al. (1999) demonstraram que a administração de ácido  $\beta$ -guanidinopropiônico (GPA, um análogo da CR que compete pela captação celular desse substrato), que resulta na substancial redução das concentrações de CR e CP e consequentes alterações no sistema CK, provoca distúrbios na ossificação endocondral *in vitro* e *in vivo*. Esses dados em conjunto sugerem que, de fato, o sistema CP-CK assume função ímpar também em tecidos não excitáveis, como osso e cartilagem.

Alguns estudos com pacientes distróficos sob tratamento crônico com corticóides (um potente indutor de degradação óssea) providenciaram as primeiras evidências que a suplementação de CR poderia propiciar benéficas adaptações ao tecido ósseo em humanos. No estudo de LOUIS, LEBACQ, POORTMANS et al. (2003), por exemplo, jovens com distrofia de Duchenne suplementados com CR apresentaram, além de ganho de massa muscular, aumento de densidade mineral óssea (DMO) (+ 3%) e redução na reabsorção óssea (- 30%).

CHILIBECK, STRIDE, FARTHING et al. (2004) e, mais recentemente, CANDOW, LITTLE, CHILIBECK et al. (2008) estudaram os efeitos da suplementação de CR acompanhada de treinamento de força (estímulo que sabidamente promove ganhos de massa óssea) na DMO em idosos. Em ambos os estudos foram verificados importantes aumentos nessa variável. Cabe ressaltar que no estudo de Chilibeck e colaboradores apenas o grupo suplementado obteve ganho na DMO, sendo o treinamento de força ineficaz quando acompanhado de placebo. Esses trabalhos permitem concluir que os efeitos do treinamento de força sobre o metabolismo ósseo podem ser salientados pela CR, sobretudo em idosos, cuja crescente perda de massa óssea é bem descrita.

Atualmente, discute-se intensamente se os efeitos observados da CR sobre metabolismo ósseo devem-se a uma ação direta do sistema CP-CK sobre esse tecido ou se apenas refletem o maior ganho de massa muscular advindo desse suplemento, o que consequentemente provocaria maior tração sobre o osso. Dados obtidos em experimentos *in vitro* demonstram que a CR exerce efeitos estimulatórios sobre a diferenciação, atividade metabólica e mineralização de osteoblastos primários (GERBER, AP GWYNN, ALINI et al., 2005). Evidentemente, esses achados não podem ser atribuídos às ações musculares da CR, reforçando a possibilidade de que a CR também atua diretamente sobre osso, elevando a razão CP/CR e preservando a ultra-estrutura e função mitocondrial (WALLIMANN e HEMMER, 1994; WYSS e KADDURAH-DAOUK, 2000).

Esses achados sugerem que a CR e o complexo CP-CK possuem relevante papel sobre o metabolismo ósseo e cartilaginoso. Surpreendentemente, no entanto, não existem estudos publicados testando a efetividade da suplementação de CR, acompanhada ou não de treinamento físico, em indivíduos acometidos por quadros de degradação óssea e/ou cartilaginosa, como por exemplo, osteoporose e osteoartrite. Da mesma maneira, é tentador especular se esse suplemento seria capaz de interferir positivamente no processo de regeneração óssea após fratura, encurtando os períodos de recuperação.

## EFEITOS DA CR NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O cérebro, embora constitua apenas 2% da massa corporal, pode ser responsável por até 20% do consumo energético total. Portanto, um substancial *turnover* de ATP se faz necessário para manter potenciais de membrana, assim como as atividades de sinalização do sistema nervoso central (SNC) e periférico. A presença de isoformas de CK no cérebro e na medula sugere que o sistema CP-CK exerce papel essencial na provisão energética do SNC (ANDRES, DUCRAY, SCHLATTNER et al., 2008). De acordo com essa hipótese, evidências apontam que a depleção de CR no cérebro é associada às severas disfunções neuronais típicas em encefalomiopatias e miopatias mitocondriais (IN 'T ZANDT, RENEMA, STREIJGER et al., 2004). Além disso, síndromes que comprometem a síntese ou transporte de CR levam a retardos mentais, autismo, epilepsia e distúrbios de fala (SALOMONS, VAN DOOREN, VERHOEVEN et al., 2003). Esses achados em conjunto revelam o potencial terapêutico da suplementação de CR sobre o SNC.

Há evidências satisfatórias indicando que a expressão de CK é bastante significativa em células piramidais, as quais são envolvidas nos processos de aprendizagem e memória (KALDIS, HEMMER, ZANOLLA et al., 1996). Baseados nisso, alguns pesquisadores investigaram os efeitos da suplementação de CR sobre a cognição. Os resultados indicam que a CR, de fato, é capaz de melhorar a função cerebral em indivíduos saudáveis jovens (WATANABE, KATO e KATO, 2002) e idosos

(MCMORRIS, MIELCARZ, HARRIS et al., 2007). Além disso, benefícios semelhantes foram verificados em voluntários submetidos à privação de sono (condição que promove redução de CR cerebral), sugerindo que esse suplemento pode atenuar os prejuízos cognitivos provocados por situações de estresse (MCMORRIS, HARRIS, SWAIN et al., 2006; MCMORRIS, HARRIS, HOWARD et al., 2007). Tendo em vista os conhecidos benefícios do treinamento físico sobre a cognição, seria interessante avaliar se o exercício combinado à suplementação de CR exerce efeitos aditivos na função cerebral, sobretudo em indivíduos com disfunção cognitiva. WATANABE, KATO e KATO (2002) demonstram, por meio de espectroscopia no vermelho próximo, que a suplementação é capaz de aumentar a oxigenação cerebral, o que explicaria parcialmente a redução de fadiga mental observada nesse estudo, após uma sequência de cálculos matemáticos. Todavia, o entendimento completo dos mecanismos pelos quais a CR atua sobre a cognição, bem como as condições nas quais esse suplemento poderia ser efetivo ainda são tópicos a serem explorados.

Além disso, transtornos psiquiátricos estão sendo tratados com sucesso utilizando-se CR. Sabe-se que pacientes com desordens associadas à ansiedade apresentam redução na concentração de CR cerebral (COPLAN, MATHEW, MAO et al., 2006). Conseqüentemente, a suplementação de CR parece ser efetiva em aliviar sintomas, atenuar a depressão e melhorar a qualidade do sono em indivíduos acometidos, por exemplo, por estresse pós-traumático (AMITAL, VISHNE, ROITMAN et al., 2006). O mesmo grupo de pesquisador demonstrou benefícios clínicos em um paciente com depressão e fibromialgia tratado com creatina (AMITAL, VISHNE, RUBINOW et al., 2006). Em contrapartida, o consumo de CR (5g/d por 3 meses) não foi capaz de melhorar o quadro clínico e a capacidade cognitiva de pacientes esquizofrênicos. No entanto, os achados desse estudo são limitados pelo baixo poder estatístico e curto período de seguimento.

Interessantemente, benefícios decorrentes da suplementação de CR também têm sido observados em doenças do SNC relacionadas a erros inatos no metabolismo, desordens neurológicas agudas e doenças neurodegenerativas (ANDRES, DUCRAY, SCHLATTNER et al., 2008). A seguir, discutiremos os efeitos da CR em cada uma dessas condições.

A deficiência de CR cerebral está envolvida na patogênese de inúmeras desordens neuromusculares inatas. Não surpreendentemente, a suplementação de CR é capaz de tratar as síndromes caracterizadas por defeitos na síntese de CR (por exemplo, por conta de defeitos na expressão da enzima S-adenosil- L-metionina [GAMT], fundamental na síntese da CR), re-estabilizando a concentração de CR no cérebro e, dessa forma, proporcionando melhoras no comportamento motor (SCHULZE, 2003). Em contrapartida, esforços na tentativa de reverter o quadro neurológico provocado pela deficiência no transportador de CR (CreaT) não têm obtido sucesso (STOCKLER, HANEFELD e FRAHM, 1996). Erros inatos no metabolismo da amônia também podem resultar na depleção de CR cerebral (CAGNON e BRAISSANT, 2007). Ensaios *in vitro* revelaram que, em células cerebrais expostas à amônia, o tratamento com CR protege contra a inibição de crescimento axonal, efeito irreversível observado em consequência da hiperamonemia (BRAISSANT, HENRY, VILLARD et al., 2002). Diante disso, estudos clínicos testando a eficácia da suplementação de CR nessa condição devem ser conduzidos.

Os efeitos terapêuticos da CR também têm sido investigados em desordens neurológicas agudas. Estudos experimentais sugerem que o comprometimento no metabolismo energético provocado por isquemia, acidente vascular cerebral, dano de medula e trauma cerebral pode ser minimizado pelo tratamento com CR (ADCOCK, NEDELCO, LOENNEKER et al., 2002; SCHEFF e DHILLON, 2004; OZKAN, DUMAN, HASPOLAT et al., 2005; LENSMAAN, KORZHEVSKII, MOUROVETS et al., 2006). Especula-se que esse efeito neuroprotetor seja resultado de vasodilatação mediada por esse suplemento. Um ensaio prospectivo e randomizado demonstrou que crianças e adolescentes acometidos por danos traumáticos cerebrais e submetidos à suplementação de CR apresentaram melhoras no quadro clínico (aspectos de cognição, comportamento/personalidade, comunicação e cuidado pessoal) quando comparados aos seus pares não suplementados (SAKELLARIS, KOTSIOU, TAMIOLAKI et al., 2006). Semelhantes achados foram observados em modelos animais com danos

de medula, embora os benefícios tenham sido de menor magnitude (HAUSMANN, FOUAD, WALLIMANN et al., 2002; RABCHEVSKY, SULLIVAN, FUGACCIA et al., 2003). REBAUDO, MELANI, CARITA et al. (2000) ressaltam, no entanto, que os efeitos da CR não são imediatos, uma vez que a captação desse substrato no SNC ocorre de maneira gradual. Diante disso, recomenda-se que a administração de CR deva ser introduzida tão logo se identifique a lesão, preferencialmente através de perfusão direta na área afetada (ANDRES, DUCRAY, SCHLATTNER et al., 2008).

No que tange ao SNC, talvez o campo mais promissor da suplementação de CR se refira ao tratamento de desordens neurodegenerativas (Tabela 2), que são doenças inatas ou adquiridas caracterizadas por perdas progressivas de células de uma ou mais regiões do sistema nervoso. Embora a fisiopatologia das doenças neurodegenerativas não seja completamente entendida, os conceitos de depleção de energia, estresse oxidativo, excitotoxicidade e disfunção mitocondrial estão estritamente associados à grande maioria delas, se não a todas (ANDRES, DUCRAY, SCHLATTNER et al., 2008).

Tabela 2. Estudos clínicos que investigaram a eficácia da suplementação de CR em doenças neurodegenerativas do sistema nervoso central (SNC).

<b>Autores e ano</b>	<b>Doença (n)</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Suplementação de CR</b>	<b>Eficácia?</b>
Mazzini et al., 2001	ELA (28)	Não controlado	20 g/d por 7 d + 3g/d por 6 meses	Não
Drory e Gross et al., 2002	ELA (14)	Não controlado*	5 g/d por 4 meses + 10 g/d por 6 meses	Não
Groeneveld et al., 2003	ELA (175)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	10 g/d por 16 meses	Não
Shefner et al., 2004	ELA (104)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	20 g/d por 5 d + 5 g/d por 6 meses	Não
Smith et al., 2006	CMT (18)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	5 g/d por 12 sem	↑ Função muscular ↑ MHC II** ↓ MHC I
Tabrizi et al., 2003	DH (13)	Não controlado	10 g/d por 1 ano	Estabilização de sintomas em alguns pacientes
Verbessem et al., 2003	DH (41)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	5 g/d por 1 ano	Não
Bender et al., 2005	DH (20)	Não controlado	20 g/d por 5 d + 6 g/d por 8-12 sem	↓ [glutamato] ↔ UPDRS
Tabrizi et al., 2005	DH (13)	Não controlado	10 g/d por 2 anos	Estabilização de

Hersch et al., 2006	DH (64)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	8 g/d por 16 sem	sintomas em alguns pacientes ↓ estresse oxidativo
Bender et al., 2006	DP (60)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	20 g/d por 6 d + 2 g/d por 6 meses + 4 g/d por 18 meses	↑ humor ↔ UPDRS
NINDS NET-PD, 2006	DP (134)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	10 g/d por 1 ano	Não considerada fútil#
Hass et al., 2007	DP (20)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	20 g/d por 5 d + 5g/d por 12 sem	↑ função muscular ↑ força máxima dinâmica

\* grupo controle composto por indivíduos com função pulmonar semelhante, mas não com a mesma doença. \*\* aumento (23%) não estatisticamente significativo. # um tratamento é considerado fútil quando não tem boa probabilidade de ter valor terapêutico, isto é, quando agrega riscos crescentes sem um benefício associado. Abreviaturas: ELA = esclerose lateral amiotrófica; CMT = Charcot-Marie-Tooth; DH doença de Huntigton; DP = doença de Parkinson; MHC = miosina de cadeia pesada (do inglês, *myosin heavy chain*); UPDRS = Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (do inglês, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*); d = dias; sem = semanas.

A doença de Alzheimer é uma desordem neurodegenerativa comum que leva à demência. A atividade da CK tem se mostrado reduzida em pacientes com essa doença (AKSENOV, AKSENOVA, PAYNE et al., 1997). Interessantemente, têm sido observados efeitos neuroprotetores da CR em culturas de neurônios cultivados em ambiente neurotóxico, induzido pela presença de glutamato e proteína  $\beta$ -amilóide (ambos identificados no Alzheimer) (BREWER e WALLIMANN, 2000). Diante desses achados, especula-se que a suplementação de CR, quando prescrita precocemente, possa retardar ou reverter o curso degenerativo da doença. Essa hipótese, entretanto, carece de dados clínicos que a corroborem.

A esclerose amiotrófica lateral é outra grave desordem neurodegenerativa que cursa com progressiva perda de neurônios motores. Em ratos transgênicos que mimetizam essa doença, foram observadas diminuições na concentração de ATP (BROWNE, YANG, DIMAURO et al., 2006) e atividade da CK (WENDT, DEDEOGLU, SPEER et al., 2002). Além disso, a suplementação de CR apresentou propriedades neuroprotetoras nesse mesmo modelo, possivelmente em função de melhoras no metabolismo energético e no sistema antioxidante (DUPUIS, OUDART, RENE et al., 2004). A despeito desses achados promissores em animais, os primeiros ensaios clínicos não têm demonstrado efeitos benéficos desse suplemento (Ver Tabela 2). Atualmente, no entanto, está sendo desenvolvido um grande estudo multicêntrico randomizado com intuito de desvendar se, de fato, a CR exerce efeitos protetores nessa doença (para detalhes, consultar o site [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov)).

A doença Charcot-Marie-Tooth constitui um grupo de desordens hereditárias caracterizadas por progressiva neuropatia sensorio-motora, que culmina em prejuízos funcionais de longo prazo. Recentemente, SMITH, CHETLIN, GUTMANN et al. (2006) demonstraram que a suplementação de CR, quando combinada ao treinamento de força, promove alterações na composição das miosinas de cadeia pesada (MHC) e melhora a capacidade funcional em pacientes com essa doença, muito embora o desenho do estudo não permitisse distinguir os efeitos do treinamento e da CR. Estudos adicionais com amostras maiores e por períodos mais longos são necessários.

A doença de Huntington é uma desordem hereditária com padrão de herança autossômica dominante que se apresenta clinicamente com progressiva perda de movimentos e importantes disfunções cognitivas e emocionais. Tanto em modelos animais como em humanos existem evidências que associam a gravidade dessa doença ao aumento das concentrações de lactato, redução de CP e defeitos mitocondriais (GRUNEWALD e BEAL, 1999). Diante disso, o uso da suplementação de CR pode ser uma tentativa válida de atenuar a perda neuronal nessa doença. Estudos clínicos têm demonstrado que a administração de CR reduz o estresse oxidativo (HERSCH, GEVORKIAN, MARDER et al., 2006) e a concentração de glutamato (BENDER, AUER, MERL et al., 2005), ao passo que aumenta as concentrações de CR no cérebro desses pacientes (RYU, ROSAS, HERSCH et al., 2005). Além disso, TABRIZI, BLAMIRE, MANNERS et al. (2005) indicaram que a suplementação de CR pode até mesmo melhorar o quadro clínico dessa doença. Muito embora a escassez de estudos clínicos não permita que maiores conclusões sejam traçadas, a doença de Huntington parece ser uma das desordens neurodegenerativas do SNC que mais se beneficiam da suplementação de CR.

Por fim, é importante destacar os avanços nos estudos com suplementação de CR na doença de Parkinson, caracterizada clinicamente por tremores, bradicinesia, rigidez e desequilíbrio postural. Evidências apontam que defeitos na cadeia de transporte de elétrons podem estar envolvidos na fisiopatologia dessa doença (SCHAPIRA, COOPER, DEXTER et al., 1990; ALAM e SCHMIDT, 2002) sugerindo que estratégias terapêuticas focadas na melhora da função mitocondrial possam ser promissoras. Em modelo *in vitro* da doença de Parkinson, a CR exerce efeitos protetores contra agentes neurotóxicos. Já os resultados de estudos clínicos têm sido bastante controversos (BENDER, KOCH, ELSTNER et al., 2006; HASS, COLLINS e JUNCOS, 2007). Talvez as evidências mais contundentes da possível efetividade da CR nessa doença estejam por vir com o desfecho de um grande ensaio randomizado multicêntrico incluindo mais de 1700 pacientes que vem sendo conduzido atualmente (para detalhes, acessar [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov)).

Embora o papel da CR no músculo esquelético seja bastante explorado, apenas na última década têm sido produzidas evidências sobre a ação do sistema CP-CK no SNC. A constatação de que a CR exógena é capaz de passar pela barreira hemato-encefálica e aumentar as suas concentrações cerebrais causou grande entusiasmo na comunidade científica, tendo em vista que diversas desordens neurológicas estão associadas às disfunções mitocondriais e reduções nas concentrações de CR, CP e na atividade da CK. Não obstante os promissores achados em modelo animal, os resultados obtidos a partir dos poucos ensaios clínicos têm sido considerados de certa forma desapontadores. Essa aparente divergência parece ser explicada, ainda que parcialmente, por alguns fatores metodológicos. Por exemplo, as dosagens de CR utilizadas em estudos com animais são cerca de 10 vezes maiores do que aquelas empregadas nos estudos com humanos (ANDRES, DUCRAY, SCHLATTNER et al., 2008). Além disso, não se pode deixar de destacar as grandes diferenças entre espécies no metabolismo, absorção e resposta à suplementação de CR, já previamente relatadas em elegantes estudos conduzidos por TARNOPOLSKY, BOURGEOIS, SNOW et al. (2003). Por fim, é discutível a capacidade que modelos animais transgênicos possuem em mimetizar doenças neurológicas em humanos (ANDRES, DUCRAY, SCHLATTNER et al., 2008). Contudo, a CR permanece sendo uma promissora estratégia terapêutica em doenças do SNC e apenas estudos randomizados de boa qualidade poderão responder se esse suplemento é efetivo em atenuar sintomas e/ou prevenir a progressão dessas desordens. O entendimento dos mecanismos pelos quais a CR

afetaria o SNC também é tópico a ser explorado. O leitor interessado em aprofundar seu conhecimento sobre as ações da CR sobre o SNC pode recorrer a abrangente revisão de ANDRES, DUCRAY, SCHLATTNER et al. (2008).

## OUTRAS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DA CR

As diferentes isoformas de CK já identificadas em inúmeros órgãos conferem à suplementação de CR múltiplas ações. Embora os efeitos sobre os sistemas muscular, nervoso e ósseo sejam mais bem descritos, recentes evidências indicam que a CR também exerce outros interessantes papéis. A Tabela 3 ilustra os estudos clínicos que investigaram as aplicações terapêuticas da CR em diversas condições.

Tabela 3. Estudos clínicos que avaliaram os efeitos terapêuticos da suplementação de CR em outras populações.

<b>Autores e ano</b>	<b>Amostra (n)</b>	<b>Tipo do Estudo</b>	<b>Suplementação de CR</b>	<b>Eficácia?</b>
Chilibeck et al., 2005	Idosos (29)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	0,3 g/d por 7 d + 0,07 por 12 sem	↑ CMU ↔ DMO
McMorris et al., 2007	Idosos (32)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	5 g/d por 2 sem	↑ cognição
Stout et al., 2007	Idosos (15)	Randomizado, cross-over	20 g/d por 1 sem + 10 g/d por 1 sem	↑ força ↓ fadiga
Tarnopolsky et al., 2008	LAF (9)	Randomizado, cross-over	0,1 g/Kg/d por 16 sem	↓ % gordura
Deacon et al., 2008	DPOC (1000)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	22 g/d por 5 d + 3,76 g/d por 6 sem	Não
Fuld et al., 2005	DPOC (38)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	17,1 g/d por 2 sem + 5,7 g/d durante reabilitação (tempo não especificado)	↑ força, massa magra, capacidade aeróbia e SGRQ* ↔ capacidade de exercício e função pulmonar
Faager et al., 2006	DPOC (23)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	5 g/d por 8 sem	Não
Gualano et al., 2008b	Sedentários (22)	Randomizado, duplo-cego,	20 g/d por 7 d + 10 g/d por 11 sem	↑ tolerância à glicose

		controlado por placebo		↔ sensibilidade à insulina
Gualano et al., 2008	Sedentários (22)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	20 g/d por 7 d + 10 g/d por 11 sem	↔ perfil glicêmico
Earnest et al., 1996	Hipertriglicéridêmicos (36)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	5 g/d por 56 d	↓ CT, TG e VLDL
Gordon et al., 1995	ICC (17)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	20 g/d por 10 d	↑ força concêntrica ↑ capacidade aeróbia ↔ fração de ejeção
Kuethe et al., 2006	ICC (20)	Randomizado, duplo-cego, cross-over	20 g/d por 6 sem	↑ força e peso corporal ↔ qualidade de vida, fração de ejeção, potência aeróbia
Andrews et al., 1998	ICC (20)	Randomizado, duplo-cego, cross-over	20 g/d por 5 d	↑ resposta metabólica ↑ capacidade aeróbia

\* questionário *St George's Respiratory*, que avalia o quadro de saúde. Abreviações: LAF = leucemia aguda linfóide; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; CMU = conteúdo mineral ósseo; DMO = densidade mineral óssea; CT = colesterol total; TG = triglicérides; d = dias; sem = semanas.

Sabe-se que pacientes com hipertrofia ventricular esquerda possuem menores concentrações de CR muscular (MANCINI, FERRARO, TUCHLER et al., 1988) e reduções no fluxo de ATP através da isoforma cardíaca da CK (WEISS, GERSTENBLITH e BOTTOMLEY, 2005). Diante disso, especula-se que a suplementação de CR possa aumentar a transferência de energia no cardiomiócito e, conseqüentemente, a função contrátil, o que supostamente resultaria na melhora da função cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca congênita (ICC). De fato, GORDON et al. (1995) demonstraram que a suplementação de CR é capaz de promover aumentos de CR e CP nessa população, proporcionando melhoras na força e capacidade aeróbia. Entretanto, não há evidências de benefícios na fração de ejeção, em que pese o fato de que os escassos estudos conduzidos serem de curto prazo. Tendo em vista as ações da suplementação de CR sobre o músculo esquelético, é tentador especular que esse suplemento também possa atenuar os conhecidos distúrbios nesse tecido característicos dessa população. Certamente, os promissores efeitos da suplementação de CR na ICC precisam ser mais explorados.

Ainda em relação ao sistema cardiovascular, estudos têm demonstrado que a suplementação de CR pode promover melhoras no metabolismo de carboidratos e lipídeos. EARNEST, ALMADA e MITCHELL (1996) observaram melhoras no perfil lipídico de sujeitos hipertrigliceridêmicos suplementados com CR. Em contrapartida, esses achados não se reproduziram em indivíduos saudáveis submetidos a treinamento aeróbio (GUALANO, UGRINOWITSCH, ARTIOLI et al., 2008). Aparentemente, diferenças nas concentrações plasmáticas de lipoproteínas entre as amostras estudadas podem explicar parcialmente a divergência encontrada. No que diz respeito ao metabolismo de carboidratos, OP'T EIJNDE, URSO, RICHTER et al. (2001) verificaram aumentos de glicogênio muscular e expressão protéica de GLUT-4 em homens saudáveis submetidos a 2 semanas de imobilização de perna seguidas por 10 de treinamento de força. Recentemente, demonstrou-se que a suplementação de CR combinada a treinamento aeróbio promove melhora na tolerância à glicose (GUALANO, NOVAES, ARTIOLI et al., 2008). Estudos com animais transgênicos sugerem que a ingestão de CR pode melhorar o quadro de diabetes, reduzindo a resistência à insulina (FERRANTE, ANDREASSEN, JENKINS et al., 2000; OP'T EIJNDE, JIJAKLI, HESPEL et al., 2006). Atualmente, estão sendo conduzidos ensaios clínicos com o intuito de verificar a eficácia desse suplemento em diabéticos do tipo II. Os efeitos da CR no metabolismo glico-lipídico e suas possíveis aplicações terapêuticas foram extensivamente revisados em artigo anterior publicado nesse periódico (GUALANO, ARTIOLI e LANCHA, 2008).

Atrofia e fraqueza musculares são fortes preditores independentes de mortalidade em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (MARQUIS, DEBIGARE, LACASSE et al., 2002). Além disso, indivíduos com essa doença apresentam redução na concentração de CP muscular (GREEN, BURNETT, D'ARSIGNY et al., 2008). Diante desse quadro, o emprego da suplementação de CR nessa população se justifica. FULD, KILDUFF, NEDER et al. (2005) demonstram pela primeira vez que o uso desse suplemento induz aumento de massa magra, força, capacidade aeróbia e melhoras no estado geral de saúde (avaliado por questionário) em pacientes com DPOC. Esses achados levaram os autores a concluir que a suplementação de CR poderia ser considerada um novo tratamento ergogênico nessa doença. Entretanto, os dados obtidos em dois recentes estudos controlados randomizados e com poder estatístico satisfatório não corroboraram a efetividade da CR nesses pacientes (FAAGER, SODERLUND, SKOLD et al., 2006; DEACON, VINCENT, GREENHAFF et al., 2008). O motivo de tal discrepância não está bem esclarecido e exige investigações adicionais.

Conforme discutido anteriormente, os efeitos anabólicos da CR fundamentam seu emprego em distúrbios de etiologia muscular. Contudo, o uso desse suplemento não se limita a essas condições. Diversas doenças, independentemente de sua fisiopatologia, cursam com perda de força e massa muscular, seja por conta do uso de medicamentos, acamamento, sedentarismo ou má nutrição. A leucemia aguda linfóide se enquadra nesse contexto. Sabe-se que uso crônico de corticóides provoca alterações de força e composição corporal em crianças com essa doença. BOURGEOIS, NAGEL, PEARCE et al. (2008) recentemente demonstraram que a suplementação de CR foi capaz de atenuar o acúmulo de gordura corporal e aumento de IMC em crianças leucêmicas tratadas com CR. Esses achados, inéditos na literatura, sugerem que a suplementação de CR pode exercer efeitos terapêuticos também nessa doença. Estudos de longo prazo devem atestar a veracidade dessa hipótese, utilizando-se de desfechos mais relevantes do ponto de vista clínico, como qualidade de vida e capacidade física.

O processo de envelhecimento é comumente associado a uma série de acometimentos que incluem sarcopenia, diminuição de força e potência musculares, incapacidade física, osteopenia, piora na função cognitiva, aumento da resistência à insulina, distúrbios do perfil lipídico, disfunções mitocondriais, entre outras perdas funcionais e estruturais. Interessantemente, um grande corpo de evidências indica que esse quadro pode ser parcialmente atenuado (ou até mesmo revertido) por meio de treinamento físico (PEDERSEN e SALTIN, 2006). Diante disso, estratégias que salientem os efeitos dessa intervenção são bastante desejáveis. Nesse contexto, a suplementação de CR exerce papel ímpar e seus efeitos positivos em indivíduos idosos

não chegam a ser surpreendentes, já que, conforme discutido ao longo dessa revisão, esse suplemento *per se* parece atuar em boa parte dos processos deletérios vistos nessa população, atenuando-os.

É imperativo destacar que idosos apresentam menor conteúdo muscular de CR após a suplementação quando comparados a jovens (RAWSON, CLARKSON, PRICE et al., 2002). Diante disso, especula-se que os benefícios da suplementação de CR em idosos sejam de certa forma minimizados. Uma meta-análise conduzida em 2002 demonstrou que, de fato, não havia evidências de que esse suplemento poderia aumentar a força nessa população (DEMPSEY, MAZZONE e MEURER, 2002). A partir desse ano, no entanto, o número de estudos com idosos cresceu exponencialmente e os efeitos benéficos da suplementação de CR passaram a ser repetidamente relatados (ver Tabela 3). Enquanto as diferenças nas respostas à ingestão de CR entre jovens e idosos permanecem sendo interessante tópico de discussão no âmbito científico, as adaptações positivas que ocorrem no envelhecimento quando do uso desse suplemento asseguram à CR aplicabilidade importantíssima nessa população.

STOUT, SUE GRAVES, CRAMER et al. (2007) demonstraram que a suplementação de CR por apenas 14 dias já é suficiente em melhorar a resistência à fadiga e aumentar força em idosos. BROSE, PARISE e TARNOPOLSKY (2003) relatam superiores ganhos de força e massa magra em idosos suplementados com CR e submetidos a treinamento de força por 14 semanas quando comparado a seus pares apenas treinados. Em um elegante estudo, MCMORRIS, MIELCARZ, HARRIS et al. (2007) observaram substanciais melhoras cognitivas (incluindo melhora de longo prazo) em idosos suplementados com CR por 15 dias. CHILIBECK, STRIDE, FARTHING et al. (2004) verificaram que a suplementação de CR promove ganhos aditivos ao treinamento de força na DMO de idosos saudáveis. Esses achados em conjunto indicam que a CR é um emergente suplemento nutricional capaz de atenuar e prevenir inúmeros processos degenerativos que ocorrem no envelhecimento.

Em recente revisão, TARNOPOLSKY e SAFDAR (2008) levantam a possibilidade de que os efeitos benéficos da CR, sobretudo na função mitocondrial, seriam mediados por aumento na ativação de células satélites, as quais supostamente seriam capazes de reverter o processo de deleção de DNA mitocondrial, muito comum em idosos. Embora estudos *in vitro*, em modelos animais e até mesmo em indivíduos saudáveis demonstrem que a CR é capaz de aumentar a ativação de células satélites, não existem dados que ratifiquem essa hipótese em idosos. Diante disso, esforços devem ser direcionados à elucidação dos mecanismos pelos quais a CR atua sobre metabolismo em idosos.

Se os efeitos desse suplemento perduram por um longo período (anos) nessa população também é uma interessante pergunta que precisa ser respondida. Um estudo muito interessante demonstrou que camundongos suplementados com CR apresentaram maior expectativa de vida (9%) do que aqueles não suplementados (BENDER, BECKERS, SCHNEIDER et al., 2008). Além disso, foram observadas menores concentrações de espécies reativas de oxigênio e diminuições no acúmulo de lipofuscina (pigmentação associada ao envelhecimento) nos cérebros dos animais tratados com CR. Por fim, também foi verificado aumento na expressão de genes envolvidos com o crescimento neuronal, neuroproteção e aprendizagem. Esses dados, coletivamente, levaram os autores a concluir que a suplementação de CR é uma promissora estratégia nutricional capaz de aumentar a longevidade e saúde durante o processo de envelhecimento. Resta saber se em humanos esses achados se repetem.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da pluralidade de efeitos que é capaz de exercer, pode-se afirmar que a CR é o suplemento nutricional mais promissor no campo terapêutico. O presente artigo buscou sintetizar criticamente todas as aplicações vigentes da CR, sem ter, contudo, a intenção de esgotar o tema, traçar conclusões generalizadas ou diretrizes de prescrição. O leitor deve ser alertado, portanto, que diversas ações terapêuticas atribuídas a esse suplemento ainda se encontram no terreno da especulação. Isso

significa que embora haja forte referencial teórico para seu emprego, baseado em estudos *in vitro*, modelos animais ou em sujeitos saudáveis, apenas estudos controlados, randomizados e com grande número amostral podem indicar o real efeito clínico de qualquer intervenção em uma população acometida por determinada doença. Atualmente, grandes ensaios como esses estão sendo desenvolvidos (por nosso grupo e outros) com o intuito de investigar os efeitos da CR em doenças como Parkinson, Huntington, esquizofrenia, depressão, esclerose amiotrófica lateral, AIDS, osteoartrite, osteoporose, etc (para detalhes, consultar o site [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov)). Certamente, os próximos anos serão pródigos em constatar a efetividade terapêutica (ou não) desse suplemento.

Paralelamente, é importante que as pesquisas básicas continuem contribuindo para desvendar todos os mecanismos de ação desse suplemento. SAFDAR et al. 2008 demonstraram recentemente que a suplementação de CR por 10 dias é capaz de elevar a expressão de inúmeros genes envolvidos na regulação osmótica, síntese e degradação de glicogênio, remodelagem de citoesqueleto, proliferação e diferenciação de células satélites, reparo e replicação de DNA, controle da transcrição de RNA e morte celular. Técnicas de biologia molecular relativamente recentes (como a análise proteômica, por exemplo) permitirão identificar as proteínas que de fato são expressas e ativadas por esses genes. A transferência desse conhecimento para o âmbito clínico será de essencial relevância para o emprego terapêutico da CR.

Algumas questões referentes à CR que permanecem não resolvidas ao longo de décadas assumem particular importância no campo terapêutico. Por exemplo, não se sabe se, cronicamente, a suplementação de CR é mais efetiva quando ingerida de maneira contínua e ininterrupta ou “ciclada”, uma vez que evidências em animais sugerem saturação no receptor CreaT após meses de ingestão (GUERRERO-ONTIVEROS e WALLIMANN, 1998). Em humanos, no entanto, não se sabe se esse fenômeno se repete.

A despeito do grande corpo de evidências indicando que a suplementação de creatina pode promover ganho de massa magra e força, a magnitude dessas adaptações pode ser superestimada em função de uma falha metodológica. Em estudo muito interessante, TARNOPOLSKY, PARISE, YARDLEY et al. (2001) demonstraram que sujeitos suplementados com creatina e treinados por 8 semanas não tiveram maior ganho de força e hipertrofia quando comparados aos seus pares submetidos ao mesmo tipo de treinamento mas suplementados com uma dieta isoenergética e isonitrogenada. Esses dados sugerem que parte do efeito da CR sobre os ganhos de força e massa muscular pode ser creditado à maior oferta de energia e nitrogênio proveniente desse suplemento após o estímulo de treino, sobretudo em estudos que empregaram apenas carboidrato como placebo. Os pesquisadores devem atentar para esse fato em ensaios clínicos posteriores.

Embora fuja do escopo dessa revisão, é imperativo que se afirme que não existem evidências científicas que esse suplemento prejudique o funcionamento dos rins em sujeitos saudáveis (GUALANO, UGRINOWITSCH, NOVAES et al., 2008). As opiniões contrárias provêm de estudos de caso que, a nosso ver, são demasiadamente especulativos. Não obstante, ressalta-se que achados de segurança em pacientes com (ou sob risco de) disfunções renais são escassos. Dessa forma, sugere-se que estudos clínicos com essas populações (diabéticos e idosos, por exemplo) avaliem a segurança da CR de maneira apropriada, a fim de detectar qualquer tipo de alteração que venha a ser prejudicial. O leitor interessado no tema pode recorrer a revisão de GUALANO, UGRINOWITSCH, SEGURO et al. (2008).

Ademais, o baixo custo da CR é um fator adicional que viabiliza o emprego terapêutico desse suplemento. A aquisição sintética de CR monoidratada é realizada a partir de uma reação simples envolvendo sarcosina e cianamida (WYSS e KADDURAH-DAOUK, 2000). A facilidade na obtenção desse suplemento barateia sobremaneira os custos de produção do mesmo, viabilizando o seu uso em larga escala.

Os emergentes efeitos terapêuticos da CR têm gerado grande entusiasmo na comunidade científica. Os achados recentes reforçam essa possibilidade, muito embora a pequena quantidade de estudos controlados não permita que maiores conclusões

sejam delineadas. Apenas novos ensaios clínicos poderão responder se a CR deixará de ser um suplemento promissor e se tornará uma real ferramenta de intervenção terapêutica.

## AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer ao CNPq e FAPESP pelo financiamento de suas pesquisas. Não há conflitos de interesse na elaboração dessa revisão.

## REFERÊNCIAS

ADCOCK, K. H.; J. NEDELCU; T. LOENNEKER; E. MARTIN; T. WALLIMANN; B. P. WAGNER. Neuroprotection of creatine supplementation in neonatal rats with transient cerebral hypoxia-ischemia. *Dev Neurosci*, v.24, n.5, p.382-388, 2002.

AKSENOV, M. Y.; M. V. AKSENOVA; R. M. PAYNE; C. D. SMITH; W. R. MARKESBERY; J. M. CARNEY. The expression of creatine kinase isoenzymes in neocortex of patients with neurodegenerative disorders: Alzheimer's and Pick's disease. *Exp Neurol*, v.146, n.2, p.458-465, 1997.

ALAM, M.; W. J. SCHMIDT. Rotenone destroys dopaminergic neurons and induces parkinsonian symptoms in rats. *Behav Brain Res*, v.136, n.1, p.317-324, 2002.

AMITAL, D.; T. VISHNE; A. RUBINOW; J. LEVINE. Observed effects of creatine monohydrate in a patient with depression and fibromyalgia. *Am J Psychiatry*, v.163, n.10, p.1840-1841, 2006.

AMITAL, D.; T. VISHNE; S. ROITMAN; M. KOTLER; J. LEVINE. Open study of creatine monohydrate in treatment-resistant posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, v.67, n.5, p.836-837, 2006.

ANDRES, R. H.; A. D. DUCRAY; U. SCHLATTNER; T. WALLIMANN; H. R. WIDMER. Functions and effects of creatine in the central nervous system. *Brain Res Bull*, v.76, n.4, p.329-343, 2008.

ANDREWS, R.; P. GREENHAFF; S. CURTIS; A. PERRY; A.J. COWLEY. The effect of dietary creatine supplementation on skeletal muscle metabolism in congestive heart failure. *Eur Heart J*, v.19, n.4, p.617-22, 1998.

BENDER, A.; D. P. AUER; T. MERL; R. REILMANN; P. SAEMANN; A. YASSOURIDIS; J. BENDER; A. WEINDL; M. DOSE; T. GASSER; T. KLOPSTOCK. Creatine supplementation lowers brain glutamate levels in Huntington's disease. *J Neurol*, v.252, n.1, p.36-41, 2005.

BENDER, A.; J. BECKERS; I. SCHNEIDER; S. M. HOLTER; T. HAACK; T. RUTHSATZ; D. M. VOGT-WEISENHORN; L. BECKER; J. GENIUS; D. RUJESCU; M. IRMLER; T. MIJALSKI; M. MADER; L. QUINTANILLA-MARTINEZ; H. FUCHS; V. GAILUS-DURNER; M. H. DE ANGELIS; W. WURST; J. SCHMIDT; T. KLOPSTOCK. Creatine improves health and survival of mice. *Neurobiol Aging*, v.29, n.9, p.1404-1411, 2008.

BENDER, A.; W. KOCH; M. ELSTNER; Y. SCHOMBACHER; J. BENDER; M. MOESCHL; F. GEKELER; B. MULLER-MYHSOK; T. GASSER; K. TATSCH; T. KLOPSTOCK. Creatine supplementation in Parkinson disease: a placebo-controlled randomized pilot trial. *Neurology*, v.67, n.7, p.1262-4, 2006.

BENDER, A.; W. KOCH; M. ELSTNER; Y. SCHOMBACHER; J. BENDER; M. MOESCHL; F. GEKELER; B. MULLER-MYHSOK; T. GASSER; K. TATSCH; T. KLOPSTOCK. Creatine supplementation in Parkinson disease: a placebo-controlled randomized pilot trial. *Neurology*, v.67, n.7, p.1262-1264, 2006.

BOURGEOIS, J. M.; K. NAGEL; E. PEARCE; M. WRIGHT; R. D. BARR; M. A. TARNOPOLSKY. Creatine monohydrate attenuates body fat accumulation in children with acute lymphoblastic leukemia during maintenance chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*, v.51, n.2, p.183-187, 2008.

BRAISSANT, O.; H. HENRY; A. M. VILLARD; M. G. ZURICH; M. LOUP; B. EILERS; G. PARLASCINO; E. MATTER; O. BOULAT; P. HONEGGER; C. BACHMANN. Ammonium-induced impairment of axonal growth is prevented through glial creatine. *J Neurosci*, v.22, n.22, p.9810-9820, 2002.

BREWER, G. J.; T. W. WALLIMANN. Protective effect of the energy precursor creatine against toxicity of glutamate and beta-amyloid in rat hippocampal neurons. *J Neurochem*, v.74, n.5, p.1968-1978, 2000.

BROSE, A.; G. PARISE; M. A. TARNOPOLSKY. Creatine supplementation enhances isometric strength and body composition improvements following strength exercise training in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, v.58, n.1, p.11-19, 2003.

BROWNE, S. E.; L. YANG; J. P. DIMAURO; S. W. FULLER; S. C. LICATA; M. F. BEAL. Bioenergetic abnormalities in discrete cerebral motor pathways presage spinal cord pathology in the G93A SOD1 mouse model of ALS. *Neurobiol Dis*, v.22, n.3, p.599-610, 2006.

CAGNON, L.; O. BRAISSANT. Hyperammonemia-induced toxicity for the developing central nervous system. *Brain Res Rev*, v.56, n.1, p.183-197, 2007.

CANDOW, D. G.; J. P. LITTLE; P. D. CHILIBECK; S. ABEYSEKARA; G. A. ZELLO; M. KAZACHKOV; S. M. CORNISH; P. H. YU. Low-Dose Creatine Combined with Protein during Resistance Training in Older Men. *Med Sci Sports Exerc*, 2008.

CHILIBECK, P. D.; D. STRIDE; J. P. FARTHING; D. G. BURKE. Effect of creatine ingestion after exercise on muscle thickness in males and females. *Med Sci Sports Exerc*, v.36, n.10, p.1781-1788, 2004.

CHUNG, Y. L.; H. ALEXANDERSON; N. PIPITONE; C. MORRISON; M. DASTMALCHI; C. STAHL-HALLENGREN; S. RICHARDS; E. L. THOMAS; G. HAMILTON; J. D. BELL; I. E. LUNDBERG; D. L. SCOTT. Creatine supplements in patients with idiopathic inflammatory myopathies who are clinically weak after conventional pharmacologic treatment: Six-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, v.57, n.4, p.694-702, 2007.

COPLAN, J. D.; S. J. MATHEW; X. MAO; E. L. SMITH; P. R. HOF; P. M. COPLAN; L. A. ROSENBLUM; J. M. GORMAN; D. C. SHUNGU. Decreased choline and creatine concentrations in centrum semiovale in patients with generalized anxiety disorder: relationship to IQ and early trauma. *Psychiatry Res*, v.147, n.1, p.27-39, 2006.

DEACON, S. J.; E. E. VINCENT; P. L. GREENHAFF; J. FOX; M. C. STEINER; S. J. SINGH; M. D. MORGAN. Randomized controlled trial of dietary creatine as an adjunct therapy to physical training in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, v.178, n.3, p.233-239, 2008.

DELDICQUE, L.; P. ATHERTON; R. PATEL; D. THEISEN; H. NIELENS; M. J. RENNIE; M. FRANCAUX. Effects of resistance exercise with and without creatine supplementation on gene expression and cell signaling in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*, v.104, n.2, p.371-378, 2008.

DEMPSEY, R. L.; M. F. MAZZONE; L. N. MEURER. Does oral creatine supplementation improve strength? A meta-analysis. *J Fam Pract*, v.51, n.11, p.945-951, 2002.

DRORY, V.; E. D. GROSS. No effect of creatine on respiratory distress in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, v.3, n.1, p.43-6, 2002.

DUPUIS, L.; H. OUDART; F. RENE; J. L. GONZALEZ DE AGUILAR; J. P. LOEFFLER. Evidence for defective energy homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: benefit of a high-energy diet in a transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v.101, n.30, p.11159-11164, 2004.

EARNEST, C. P.; A. L. ALMADA; T. L. MITCHELL. High-performance capillary electrophoresis-pure creatine monohydrate reduces blood lipids in men and women. *Clin Sci (Lond)*, v.91, n.1, p.113-118, 1996.

ESCOLAR, D. M.; G. BUYSE; E. HENRICSON; R. LESHNER; J. FLORENCE; J. MAYHEW; C. TESI-ROCHA; K. GORNI; L. PASQUALI; K. M. PATEL; R. MCCARTER; J. HUANG; T. MAYHEW; T. BERTORINI; J. CARLO; A. M. CONNOLLY; P. R. CLEMENS; N. GOEMANS; S. T. IANNACONE; M. IGARASHI; Y. NEVO; A. PESTRONK; S. H. SUBRAMONY; V. V. VEDANARAYANAN; H. WESSEL. CINRG randomized controlled trial of creatine and glutamine in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*, v.58, n.1, p.151-5, 2005.

FAAGER, G.; K. SODERLUND; C. M. SKOLD; S. RUNDGREN; A. TOLLBACK; P. JAKOBSSON. Creatine supplementation and physical training in patients with COPD: a double blind, placebo-controlled study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, v.1, n.4, p.445-453, 2006.

FERRANTE, R. J.; O. A. ANDREASSEN; B. G. JENKINS; A. DEDEOGLU; S. KUEMMERLE; J. K. KUBILUS; R. KADDURAH-DAOUK; S. M. HERSCH; M. F. BEAL. Neuroprotective effects of creatine in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci*, v.20, n.12, p.4389-4397, 2000.

- FULD, J. P.; L. P. KILDUFF; J. A. NEDER; Y. PITSILADIS; M. E. LEAN; S. A. WARD; M. M. COTTON. Creatine supplementation during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, v.60, n.7, p.531-537, 2005.
- GERBER, I.; I. AP GWYNN; M. ALINI; T. WALLIMANN. Stimulatory effects of creatine on metabolic activity, differentiation and mineralization of primary osteoblast-like cells in monolayer and micromass cell cultures. *Eur Cell Mater*, v.10, p.8-22, 2005.
- GORDON, A.; E. HULTMAN; L. KAIJSER; S. KRISTJANSSON; C. J. ROLF; O. NYQUIST; C. SYLVEN. Creatine supplementation in chronic heart failure increases skeletal muscle creatine phosphate and muscle performance. *Cardiovasc Res*, v.30, n.3, p.413-8, 1995.
- GREEN, H. J.; M. E. BURNETT; C. L. D'ARSIGNY; D. E. O'DONNELL; J. OUYANG; K. A. WEBB. Altered metabolic and transporter characteristics of vastus lateralis in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol*, v.105, n.3, p.879-886, 2008.
- GREENHAFF, P. L. The creatine-phosphocreatine system: there's more than one song in its repertoire. *J Physiol*, v.537, n.Pt 3, p.657, 2001.
- GROENEVELD, G. J.; J. H. VELDINK; I. VAN DER TWEEL; S. KALMIJN; C. BEIJER; M. DE VISSER; J. H. WOKKE; H. FRANSEN; L. H. VAN DEN BERG. A randomized sequential trial of creatine in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, v.53, n.4, p.437-45, 2003.
- GRUNEWALD, T.; M. F. BEAL. Bioenergetics in Huntington's disease. *Ann N Y Acad Sci*, v.893, p.203-213, 1999.
- GUALANO, B.; C. UGRINOWITSCH; A. C. SEGURO; L. J. A.H. A suplementação de creatina prejudica a função renal? *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 14, n.1, p.68-73, 2008.
- GUALANO, B.; C. UGRINOWITSCH; G. G. ARTIOLI; F. B. BENATTI; F. B. SCAGLIUSI; R. C. HARRIS; A. H. LANCHÁ, JR. Does creatine supplementation improve the plasma lipid profile in healthy male subjects undergoing aerobic training? *J Int Soc Sports Nutr*, v.5, n.1, p.16, 2008.
- GUALANO, B.; C. UGRINOWITSCH; R. B. NOVAES; G. G. ARTIOLI; M. H. SHIMIZU; A. C. SEGURO; R. C. HARRIS; A. H. LANCHÁ, JR. Effects of creatine supplementation on renal function: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Appl Physiol*, v.103, n.1, p.33-40, 2008.
- GUALANO, B.; G. G. ARTIOLI; A. H. LANCHÁ, JR. Efeitos da suplementação de creatina no metabolismo glico-lipídico: possíveis aplicações terapêuticas. *Revista Mackenzie de Educação Física*, v.7, p.149-159, 2008.
- GUALANO, B.; R. B. NOVAES; G. G. ARTIOLI; T. O. FREIRE; D. F. COELHO; F. B. SCAGLIUSI; P. S. ROGERI; H. ROSCHEL; C. UGRINOWITSCH; A. H. LANCHÁ, JR. Effects of creatine supplementation on glucose tolerance and insulin sensitivity in sedentary healthy males undergoing aerobic training. *Amino Acids*, v.34, n.2, p.245-250, 2008.

GUERRERO-ONTIVEROS, M. L.; T. WALLIMANN. 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*, v.184, n.1-2, p.427-437, 1998.

HARRIS, R. C.; K. SODERLUND; E. HULTMAN. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin Sci (Lond)*, v.83, n.3, p.367-374, 1992.

HASS, C. J.; M. A. COLLINS; J. L. JUNCOS. Resistance training with creatine monohydrate improves upper-body strength in patients with Parkinson disease: a randomized trial. *Neurorehabil Neural Repair*, v.21, n.2, p.107-115, 2007.

HAUSMANN, O. N.; K. FOUAD; T. WALLIMANN; M. E. SCHWAB. Protective effects of oral creatine supplementation on spinal cord injury in rats. *Spinal Cord*, v.40, n.9, p.449-456, 2002.

HERSCH, S. M.; S. GEVORKIAN; K. MARDER; C. MOSKOWITZ; A. FEIGIN; M. COX; P. COMO; C. ZIMMERMAN; M. LIN; L. ZHANG; A. M. ULUG; M. F. BEAL; W. MATSON; M. BOGDANOV; E. EBBEL; A. ZALETA; Y. KANEKO; B. JENKINS; N. HEVELONE; H. ZHANG; H. YU; D. SCHOENFELD; R. FERRANTE; H. D. ROSAS. Creatine in Huntington disease is safe, tolerable, bioavailable in brain and reduces serum 8OH2'dG. *Neurology*, v.66, n.2, p.250-252, 2006.

HOBSON, G. M.; V. L. FUNANAGE; J. ELSEMORE; M. YAGAMI; R. RAJPUROHIT; J. C. PERRIARD; N. J. HICKOK; I. M. SHAPIRO; R. S. TUAN. Developmental expression of creatine kinase isoenzymes in chicken growth cartilage. *J Bone Miner Res*, v.14, n.5, p.747-756, 1999.

IN 'T ZANDT, H. J.; W. K. RENEMA; F. STREIJGER; C. JOST; D. W. KLOMP; F. OERLEMANS; C. E. VAN DER ZEE; B. WIERINGA; A. HEERSCHAP. Cerebral creatine kinase deficiency influences metabolite levels and morphology in the mouse brain: a quantitative in vivo 1H and 31P magnetic resonance study. *J Neurochem*, v.90, n.6, p.1321-1330, 2004.

KALDIS, P.; W. HEMMER; E. ZANOLLA; D. HOLTZMAN; T. WALLIMANN. 'Hot spots' of creatine kinase localization in brain: cerebellum, hippocampus and choroid plexus. *Dev Neurosci*, v.18, n.5-6, p.542-554, 1996.

KLEY, R. A.; M. VORGERD; M. A. TARNOPOLSKY. Creatine for treating muscle disorders. *Cochrane Database Syst Rev*, n.1, p.CD004760, 2007.

KLOPSTOCK, T.; V. QUERNER; F. SCHMIDT; F. GEKELER; M. WALTER; M. HARTARD; M. HENNING, T. GASSER; D. PONGRATZ; A. STRAUBE; M. DIETERICH; W. MULLER-FELBER. A placebo-controlled crossover trial of creatine in mitochondrial diseases. *Neurology*, v.55, n.11, p.1748-51, 2000.

KORNBLUM, C.; R. SCHRODER; K. MULLER; M. VORGERD; J. EGGERS; M. BOGDANOW; A. PAPASSOTIROPOULOS; K. FABIAN; T. KLOCKGETHER; J. ZANGE. Creatine has no beneficial effect on skeletal muscle energy metabolism in patients

- with single mitochondrial DNA deletions: a placebo-controlled, double-blind 31P-MRS crossover study. *Eur J Neurol*, v.12, n.4, p.300-9, 2005.
- KUETHE, F.; A. KRACK; B. M. RICHARTZ; H. R. FIGULLA. Creatine supplementation improves muscle strength in patients with congestive heart failure. *Pharmazie*, v.61, n.3, p.218-22, 2006.
- LENSMAN, M.; D. E. KORZHEVSKII; V. O. MOUROVETS; V. B. KOSTKIN; N. IZVARINA; L. PERASSO; C. GANDOLFO; V. A. OTELLIN; S. A. POLENOV; M. BALESTRINO. Intracerebroventricular administration of creatine protects against damage by global cerebral ischemia in rat. *Brain Res*, v.1114, n.1, p.187-194, 2006.
- LOUIS, M.; J. LEBACQ; J. R. POORTMANS; M. C. BELPAIRE-DETHIOU; J. P. DEVOGELAER; P. VAN HECKE; F. GOUBEL; M. FRANCAUX. Beneficial effects of creatine supplementation in dystrophic patients. *Muscle Nerve*, v.27, n.5, p.604-610, 2003.
- MANCINI, D. M.; N. FERRARO; M. TUCHLER; B. CHANCE; J. R. WILSON. Detection of abnormal calf muscle metabolism in patients with heart failure using phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. *Am J Cardiol*, v.62, n.17, p.1234-1240, 1988.
- MARQUIS, K.; R. DEBIGARE; Y. LACASSE; P. LEBLANC; J. JOBIN; G. CARRIER; F. MALTAIS. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, v.166, n.6, p.809-813, 2002.
- MAZZINI, L.; C. BALZARINI; R. COLOMBO; G. MORA; I. PASTORE; R. DE AMBROGIO; M. CALIGARI. Effects of creatine supplementation on exercise performance and muscular strength in amyotrophic lateral sclerosis: preliminary results. *J Neurol Sci*, v.191, n.1-2, p.139-44, 2001.
- MCMORRIS, T.; G. MIELCARZ; R. C. HARRIS; J. P. SWAIN; A. HOWARD. Creatine supplementation and cognitive performance in elderly individuals. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, v.14, n.5, p.517-528, 2007.
- MCMORRIS, T.; R. C. HARRIS; A. N. HOWARD; G. LANGRIDGE; B. HALL; J. CORBETT; M. DICKS; C. HODGSON. Creatine supplementation, sleep deprivation, cortisol, melatonin and behavior. *Physiol Behav*, v.90, n.1, p.21-28, 2007.
- MCMORRIS, T.; R. C. HARRIS; J. SWAIN; J. CORBETT; K. COLLARD; R. J. DYSON; L. DYE; C. HODGSON; N. DRAPER. Effect of creatine supplementation and sleep deprivation, with mild exercise, on cognitive and psychomotor performance, mood state, and plasma concentrations of catecholamines and cortisol. *Psychopharmacology (Berl)*, v.185, n.1, p.93-103, 2006.
- NINDS NET-PD. A randomized, double-blind, futility clinical trial of creatine and minocycline in early Parkinson disease. *Neurology*, v.66, n.5, p.664-71, 2006.
- NISSEN, S. L.; R. L. SHARP. Effect of dietary supplements on lean mass and strength gains with resistance exercise: a meta-analysis. *J Appl Physiol*, v.94, n.2, p.651-659, 2003.

OLSEN, S.; P. AAGAARD; F. KADI; G. TUFEKOVIC; J. VERNEY; J. L. OLESEN; C. SUETTA; M. KJAER. Creatine supplementation augments the increase in satellite cell and myonuclei number in human skeletal muscle induced by strength training. *J Physiol*, v.573, n.Pt 2, p.525-534, 2006.

OP'T EIJNDE, B.; B. URSO; E. A. RICHTER; P. L. GREENHAFF; P. HESPEL. Effect of oral creatine supplementation on human muscle GLUT4 protein content after immobilization. *Diabetes*, v.50, n.1, p.18-23, 2001.

OP'T EIJNDE, B.; H. JIJAKLI; P. HESPEL; W. J. MALAISSE. Creatine supplementation increases soleus muscle creatine content and lowers the insulinogenic index in an animal model of inherited type 2 diabetes. *Int J Mol Med*, v.17, n.6, p.1077-1084, 2006.

OZKAN, O.; O. DUMAN; S. HASPOLAT; H. E. OZGENTAS; M. B. DIKICI; I. GURER; H. A. GUNGOR; A. GUZIDE GOKHAN. Effect of systemic creatine monohydrate supplementation on denervated muscle during reinnervation: experimental study in the rat. *J Reconstr Microsurg*, v.21, n.8, p.573-579, 2005.

PASSAQUIN, A. C.; M. RENARD; L. KAY; C. CHALLET; A. MOKHTARIAN; T. WALLIMANN; U. T. RUEGG. Creatine supplementation reduces skeletal muscle degeneration and enhances mitochondrial function in mdx mice. *Neuromuscul Disord*, v.12, n.2, p.174-182, 2002.

PEDERSEN, B. K.; B. SALTIN. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports*, v.16 Suppl 1, p.3-63, 2006.

RABCHEVSKY, A. G.; P. G. SULLIVAN; I. FUGACCIA; S. W. SCHEFF. Creatine diet supplement for spinal cord injury: influences on functional recovery and tissue sparing in rats. *J Neurotrauma*, v.20, n.7, p.659-669, 2003.

RAWSON, E. S.; P. M. CLARKSON; T. B. PRICE; M. P. MILES. Differential response of muscle phosphocreatine to creatine supplementation in young and old subjects. *Acta Physiol Scand*, v.174, n.1, p.57-65, 2002.

REBAUDO, R.; R. MELANI; F. CARITA; L. ROSI; V. PICCHIO; P. RUGGERI; N. IZVARINA; M. BALESTRINO. Increase of cerebral phosphocreatine in normal rats after intracerebroventricular administration of creatine. *Neurochem Res*, v.25, n.11, p.1493-1495, 2000.

RYU, H.; H. D. ROSAS; S. M. HERSCH; R. J. FERRANTE. The therapeutic role of creatine in Huntington's disease. *Pharmacol Ther*, v.108, n.2, p.193-207, 2005.

SAFDAR, A.; N. J. YARDLEY; R. SNOW; S. MELOV; M. A. TARNOPOLSKY. Global and targeted gene expression and protein content in skeletal muscle of young men following short-term creatine monohydrate supplementation. *Physiol Genomics*, v.32, n.2, p.219-228, 2008.

SAKELLARIS, G.; M. KOTSIUO; M. TAMIOLAKI; G. KALOSTOS; E. TSAPAKI; M. SPANAKI; M. SPILIOTI; G. CHARISSIS; A. EVANGELIOU. Prevention of complications related to traumatic brain injury in children and adolescents with creatine administration: an open label randomized pilot study. *J Trauma*, v.61, n.2, p.322-329, 2006.

SALOMONS, G. S.; S. J. VAN DOOREN; N. M. VERHOEVEN; D. MARSDEN; C. SCHWARTZ; K. M. CECIL; T. J. DEGRAUW; C. JAKOBS. X-linked creatine transporter defect: an overview. *J Inherit Metab Dis*, v.26, n.2-3, p.309-318, 2003.

SCHAPIRA, A. H.; J. M. COOPER; D. DEXTER; J. B. CLARK; P. JENNER; C. D. MARSDEN. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem*, v.54, n.3, p.823-827, 1990.

SCHEFF, S. W.; H. S. DHILLON. Creatine-enhanced diet alters levels of lactate and free fatty acids after experimental brain injury. *Neurochem Res*, v.29, n.2, p.469-479, 2004.

SCHNEIDER-GOLD, C.; M. BECK; C. WESSIG; A. GEORGE; H. KELE; K. REINERS; K. V. TOYKA. Creatine monohydrate in DM2/PROMM: a double-blind placebo-controlled clinical study. Proximal myotonic myopathy. *Neurology*, v.60, n.3, p.500-2, 2003.

SCHULZE, A. Creatine deficiency syndromes. *Mol Cell Biochem*, v.244, n.1-2, p.143-150, 2003.

SHEFNER, J. M.; CUDKOWICZ; D. SCHOENFELD; T. CONRAD; J. TAFT; M. CHILTON; L. URBINELLI; M. QURESHI; H. ZHANG; A. PESTRONK; J. CARESS; P. DONOFRIO; E. SORENSON; W. BRADLEY; C. LOMEN-HOERTH; E. PIORO; K. REZANIA; M. ROSS; R. PASCUZZI; T. HEIMAN-PATTERSON; R. TANDAN; H. MITSUMOTO; J. ROTHSTEIN; T. SMITH-PALMER; D. MACDONALD; D. BURKE. A clinical trial of creatine in ALS. *Neurology*, v.63, n.9, p.1656-61, 2004.

SMITH, C. A.; R. D. CHETLIN; L. GUTMANN; R. A. YEATER; S. E. ALWAY. Effects of exercise and creatine on myosin heavy chain isoform composition in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve*, v.34, n.5, p.586-94, 2006.

SMITH, C. A.; R. D. CHETLIN; L. GUTMANN; R. A. YEATER; S. E. ALWAY. Effects of exercise and creatine on myosin heavy chain isoform composition in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve*, v.34, n.5, p.586-594, 2006.

SOMJEN, D.; A. M. KAYE. Stimulation by insulin-like growth factor-I of creatine kinase activity in skeletal-derived cells and tissues of male and female rats. *J Endocrinol*, v.143, n.2, p.251-259, 1994.

SOMJEN, D.; A. M. KAYE; G. A. RODAN; I. BINDERMAN. Regulation of creatine kinase activity in rat osteogenic sarcoma cell clones by parathyroid hormone, prostaglandin E2, and vitamin D metabolites. *Calcif Tissue Int*, v.37, n.6, p.635-638, 1985.

STOCKLER, S.; F. HANEFELD; J. FRAHM. Creatine replacement therapy in guanidinoacetate methyltransferase deficiency, a novel inborn error of metabolism. *Lancet*, v.348, n.9030, p.789-790, 1996.

STOUT, J. R.; B. SUE GRAVES; J. T. CRAMER; E. R. GOLDSTEIN; P. B. COSTA; A. E. SMITH; A. A. WALTER. Effects of creatine supplementation on the onset of neuromuscular fatigue threshold and muscle strength in elderly men and women (64 - 86 years). *J Nutr Health Aging*, v.11, n.6, p.459-464, 2007.

TABRIZI, S. J.; A. M. BLAMIRE; D. N. MANNERS; B. RAJAGOPALAN; P. STYLES; A. H. SCHAPIRA; T. T. WARNER. Creatine therapy for Huntington's disease: clinical and MRS findings in a 1-year pilot study. *Neurology*, v.61, n.1, p.141-2, 2003.

TABRIZI, S. J.; A. M. BLAMIRE; D. N. MANNERS; B. RAJAGOPALAN; P. STYLES; A. H. SCHAPIRA; T. T. WARNER. High-dose creatine therapy for Huntington disease: a 2-year clinical and MRS study. *Neurology*, v.64, n.9, p.1655-6, 2005.

TARNOPOLSKY, M. A. Clinical use of creatine in neuromuscular and neurometabolic disorders. *Subcell Biochem*, v.46, p.183-204, 2007.

TARNOPOLSKY, M. A.; A. SAFDAR. The potential benefits of creatine and conjugated linoleic acid as adjuncts to resistance training in older adults. *Appl Physiol Nutr Metab*, v.33, n.1, p.213-227, 2008.

TARNOPOLSKY, M. A.; B. D. ROY; J. R. MACDONALD. A RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL OF CREATINE MONOHYDRATE IN PATIENTS WITH MITOCHONDRIAL CYTOPATHIES. *Muscle Nerve*, v.20, n.12, p.1502-9, 1997.

TARNOPOLSKY, M. A.; D. J. MAHONEY; J. VAJSAR; C. RODRIGUEZ; T. J. DOHERTY; B. D. ROY E D. BIGGAR. Creatine monohydrate enhances strength and body composition in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*, v.62, n.10, p.1771-7, 2004.

TARNOPOLSKY, M. A.; G. PARISE. Direct measurement of high-energy phosphate compounds in patients with neuromuscular disease. *Muscle Nerve*, v.22, n.9, p.1228-1233, 1999.

TARNOPOLSKY, M. A.; G. PARISE; N. J. YARDLEY; C. S. BALLANTYNE; S. OLATINJI; S. M. PHILLIPS. Creatine-dextrose and protein-dextrose induce similar strength gains during training. *Med Sci Sports Exerc*, v.33, n.12, p.2044-2052, 2001.

TARNOPOLSKY, M. A.; J. M. BOURGEOIS; R. SNOW; S. KEYS; B. D. ROY; J. M. KWIECIEN; J. TURNBULL. Histological assessment of intermediate- and long-term creatine monohydrate supplementation in mice and rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, v.285, n.4, p.R762-769, 2003.

TARNOPOLSKY, M.; D. MAHONEY; T. THOMPSON; H. NAYLOR; T. J. DOHERTY. Creatine monohydrate supplementation does not increase muscle strength, lean body mass, or muscle phosphocreatine in patients with myotonic dystrophy type I. *Muscle Nerve*, v.29, n.1, p.51-8, 2004.

TARNOPOLSKY, M.; J. MARTIN. Creatine monohydrate increases strength in patients with neuromuscular disease. *Neurology*, v.52, n.4, p.854-857, 1999.

TERJUNG, R. L.; P. CLARKSON; E. R. EICHNER; P. L. GREENHAFF; P. J. HESPEL; R. G. ISRAEL; W. J. KRAEMER; R. A. MEYER; L. L. SPRIET; M. A. TARNOPOLSKY; A. J. WAGENMAKERS; M. H. WILLIAMS. American College of Sports Medicine roundtable. The physiological and health effects of oral creatine supplementation. *Med Sci Sports Exerc*, v.32, n.3, p.706-717, 2000.

VERBESSEM, P., J. LEMIERE; B. O. EIJNDE; S. SWINNEN; L. VANHEES; M. VAN LEEMPUTTE; P. HESPEL ; R. DOM. Creatine supplementation in Huntington's disease: a placebo-controlled pilot trial. *Neurology*, v.61, n.7, p.925-30, 2003.

VORGERD, M.; J. ZANGE; R. KLEY; T. GREHL; A. HUSING; M. JAGER; K. MULLER; R. SCHRODER; W. MORTIER; K. FABIAN; J. P. MALIN; A. LUTTMANN. Effect of high-dose creatine therapy on symptoms of exercise intolerance in McArdle disease: double-blind, placebo-controlled crossover study. *Arch Neurol*, v.59, n.1, p.97-101, 2002.

WALLIMANN, T.; W. HEMMER. Creatine kinase in non-muscle tissues and cells. *Mol Cell Biochem*, v.133-134, p.193-220, 1994.

WALTER, M. C.; H. LOCHMULLER; P. REILICH; T. KLOPSTOCK; R. HUBER; M. HARTARD; M. HENNIG; D. PONGRATZ; W. MULLER-FELBER. Creatine monohydrate in muscular dystrophies: A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Neurology*, v.54, n.9, p.1848-50, 2000.

WALTER, M. C.; P. REILICH; H. LOCHMULLER; R. KOHNEN; B. SCHLOTTER; H. HAUTMANN; E. DUNKL; D. PONGRATZ; W. MULLER-FELBER. Creatine monohydrate in myotonic dystrophy: a double-blind, placebo-controlled clinical study. *J Neurol*, v.249, n.12, p.1717-22, 2002.

WATANABE, A.; N. KATO; T. KATO. Effects of creatine on mental fatigue and cerebral hemoglobin oxygenation. *Neurosci Res*, v.42, n.4, p.279-285, 2002.

WEISS, R. G.; G. GERSTENBLITH; P. A. BOTTOMLEY. ATP flux through creatine kinase in the normal, stressed, and failing human heart. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v.102, n.3, p.808-813, 2005.

WENDT, S.; A. DEDEOGLU; O. SPEER; T. WALLIMANN; M. F. BEAL; O. A. ANDREASSEN. Reduced creatine kinase activity in transgenic amyotrophic lateral sclerosis mice. *Free Radic Biol Med*, v.32, n.9, p.920-926, 2002.

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

#### Contatos

Universidade de São Paulo – Escola de Educação Física e Esporte  
Endereço: Avenida Professor Mello Moraes, 65 – São Paulo – SP, CEP 05508-030.  
Fone: (11) 3091-3096  
E-mail: [gualano@usp.br](mailto:gualano@usp.br)

#### Tramitação

Recebido em: 30/11/2008  
Aceito em: 26/06/2009