

O METABOLISMO DE CREATINA É ALTERADO DEVIDO AO MODO COMO É ADMINISTRADA

Michel Barbosa de Araújo¹, Leandro Pereira de Moura¹, Roberto Carlos Vieira Junior², Marcelo Costa Junior¹, Rodrigo Augusto Dalia¹, Amanda Christine da Silva Sponton¹, Maria Alice Rostom de Mello¹

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar dois diferentes procedimentos para administração de creatina em ratos de laboratório. Para isso, 30 ratos adultos Wistar (90 dias de idade) divididos em três grupos conforme o modo de administração de creatina durante quatro semanas: grupo Controle (C): ratos não receberam creatina; grupo Creatina Gavagem (G): ratos receberam suplementação de creatina (0,107g/kg de peso corporal) através do método de gavagem e grupo Creatina Maltodextrina (M): ratos receberam suplementação de creatina (0,107g/kg de peso corporal) com adição de maltodextrina (0,160g/kg de peso corporal) pelo método de gavagem. Ao final do experimento o ganho de massa corporal, área sob a curva de ingestão alimentar e hídrica, índice de hidratação do músculo gastrocnêmio, concentração de creatina sérica e hepática e concentração de glicogênio hepático e muscular foram avaliados. O ganho de peso, a área sob a curva de ingestão alimentar e índice de hidratação muscular não apresentaram diferenças entre os grupos. A área sob a curva de ingestão hídrica apresentou aumento para os animais do grupo M em relação aos animais do grupo G. A concentração de creatina sérica e muscular não apresentaram diferenças, assim como para concentrações de glicogênio hepático e músculo gastrocnêmio. Ambos os grupos administrados com creatina (G e M) apresentaram maiores concentrações desse substrato no músculo sóleo e a nível hepático. Quando a concentração de creatina hepática foi analisada foi observado aumento deste substrato. Visto isso, pode-se concluir que o modo como a creatina é administrada pode interferir em seu metabolismo.

Palavras-chave: Suplementação, Maltodextrina, Exercício físico, Gavagem.

1-Programa de Pós-Graduação em Ciências da Motricidade Humana - Universidade Estadual Paulista - UNESP, Departamento de Educação Física, Rio Claro - São Paulo

ABSTRACT

Metabolism of creatine is amended due to the way is administered

The study aims two different procedures for administration of creatine to laboratory rats. Wistar rats (90 days) were divided into three groups according to the mode of administration of creatine for four weeks: control group (C): rats that did not take creatine, creatine group gavage (G) rats that received creatine supplementation (0.107 g / kg body weight) by gavage and creatine group maltodextrin (M) rats supplemented with creatine (0.107 g / kg body weight) with the addition of maltodextrin (0.160 g / kg body weight) by gavage. At the end of the experiment the body mass gain, area under the curve of food and water intake, rate of hydration of the gastrocnemius muscle, serum creatine concentration and hepatic glycogen concentration in liver and muscle (gastrocnemius and soleus) were evaluated. Weight gain, the area under the curve of food intake and hydration rate of muscle did not differ between groups. The area under the curve showed increased water intake for the animals of group M in the animals of group G. The concentration of creatine serum and muscle showed no differences, as well as liver glycogen levels and the gastrocnemius muscle, while for the soleus muscle there was an increase due to the creatine groups G and M. When the concentration of creatine in the liver was examined and observed an increase in this substrate. Thus, it could be concluded that the way is creatine administration may interfere with his metabolism.

Key words: Supplementation, Maltodextrin, Physical exercise, Gavage.

2-Programa de Pós-Graduação em Biociências da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Mato Grosso - UFMT, Cuiabá - Mato Grosso

INTRODUÇÃO

A Creatina é um substrato que pode ser usado como suplemento alimentar no meio esportivo, indicado para manter as reservas de fosfatos ricos em energia durante o exercício.

Embora níveis normais de creatina possam ser obtidos através de dieta onívora e/ou sintetizadas pelo fígado, rins e pâncreas, o consumo de suplementos contendo este substrato vem aumentando (Peralta e Amancio, 2002; Araújo e Mello 2009; Pereira Junior e colaboradores, 2012).

O emprego em larga escala da creatina como ergogênico por atletas fundamenta-se no fato de que 90% da creatina do corpo são armazenadas no músculo esquelético, onde representa, conjuntamente com o ATP e o glicogênio, reserva energética fundamental para a contração muscular de caráter anaeróbio alático (Araújo e Mello, 2009).

Schedel e colaboradores (1999) mostraram que doses elevadas de suplementação oral com creatina elevam ainda mais as reservas energéticas do tecido muscular, bem como as concentrações sanguíneas in vivo. A alta dosagem de creatina (até 20 gramas diárias), aumenta de forma dose dependente a concentração plasmática em até 2mM, bem como as concentrações intramusculares de creatina e de creatina fosfato (Snow e Murphy, 2003).

Embora o emprego da suplementação com creatina seja principalmente norteado por relatos empíricos, alguns dados da literatura científica sobre exercício físico indicam que altas doses por via oral de creatina produzem certos benefícios ao desempenho tanto em homens como em mulheres, tais como: aumento da massa muscular em praticantes de exercício resistidos; aumento da potencia muscular durante exercícios intermitentes bem como melhora do desempenho físico quanto a potencia anaeróbia no trabalho de alta intensidade e curta duração (Souza Junior e colaboradores, 2006; Gualano e colaboradores, 2007; Pereira Junior e colaboradores, 2012).

Os efeitos benéficos da suplementação com creatina já foram relatados em certos tipos de esforço físico, como exercícios repetitivos (intermitentes), de alta intensidade, curta duração e com períodos

de recuperação muito curtos (American College of Sports Medicine, 1999).

Pouco se conhece a respeito dos efeitos desta suplementação sobre o desempenho físico em exercícios mais prolongados, de caráter aeróbio. Uma vez que pesquisas com seres humanos têm algumas limitações, modelos animais oferecem uma opção para o estudo desse problema.

Assim, nos últimos anos aumentou o número de estudos com essa substância em modelos animais, porém não há um consenso quanto à melhor maneira de administração de creatina.

Alguns desses estudos preconizam a administração via oral (através do método de gavagem) por meio de uma sonda oro esofágica (Brannon e colaboradores, 1997; Op't Eijnde e colaboradores, 2001), bem como em conjunto com líquidos mornos ou quentes para melhor dissolução (Harris, Soderlund, Hultman, 1992).

Haughland e Chang (1975) relataram que a insulina pode colaborar com a entrada de creatina no tecido muscular. Isto conduz à hipótese de que o consumo de creatina concomitantemente ao de carboidrato simples, como a glicose, pode ser uma alternativa eficaz para a melhor utilização de creatina.

Steenge, Simpson e Greenhaff (2000) em 16 indivíduos saudáveis constataram que a ingestão de 90 a 100 g de carboidrato simples para cada 5 g de creatina administrada gerou aumento de 17 vezes da concentração de insulina sérica (20 min. após a ingestão do carboidrato juntamente com a creatina).

A absorção do carboidrato estimula a secreção de insulina e toda a via desse hormônio, culminando em uma maior atividade da bomba de sódio-potássio e conseqüentemente, maior transporte de creatina para o interior do músculo (Steenge, Simpson, Greenhaff, 2000).

Por outro lado, alguns estudos reportam que a suplementação com creatina não altera o desempenho de atletas, bem como em indivíduos destreinados.

Estes estudos não mostram alterações significativas no desempenho dos sujeitos após a suplementação com creatina (Javierre e colaboradores, 1997; Bargieri, Vancini, Lira, 2005).

O objetivo do presente estudo foi avaliar dois diferentes procedimentos para

melhor utilização de creatina em ratos de laboratório.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados 24 ratos da linhagem Wistar com 90 dias de idade, no início do experimento, com livre acesso à água e ao alimento.

Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas de polietileno, medindo 37,0 x 31,0 x 16,0cm, (5 animais por gaiola) sob condições de temperatura (22°C) e ciclo claro/escuro (12h / 12h).

Todo o experimento com os animais foi submetido à apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade de Taubaté - UNITAU, Estado de São Paulo, Brasil (registro CEEA / UNITAU n.º 018/08).

O estudo teve duração de quatro semanas e os animais foram divididos em três grupos experimentais: grupo Controle (C): ratos que não receberam creatina; grupo Creatina Gavagem (G): ratos que receberam suplementação de creatina através do método de gavagem e grupo Creatina Maltodextrina (M): ratos que receberam suplementação de creatina (0,107g/kg de peso corporal) com adição de maltodextrina pelo método de gavagem.

A creatina monoidratada administrada para os animais do grupo G foi dissolvida em água, na dose de 0,107g/kg de peso corporal e ofertada via gavagem, através de uma sonda de aço cirúrgico (1 mm de diâmetro; 3cm de comprimento), uma vez por dia, cinco dias por semana (Silva, 2003).

Para os animais do grupo M, a suplementação foi composta dose diária de creatina monoidratada na concentração de 0,107g/kg de peso corporal (Silva, 2003) com adição de maltodextrina dissolvida em água na

concentração de 0,160g/kg de peso corporal por gavagem, uma vez por dia, cinco dias por semana (Green e colaboradores, 1996).

Semanalmente durante o período experimental o peso corporal, ingestão alimentar e hídrica foram registrados. Ao final do experimento, em estado alimentado e em repouso, os animais foram exsanguinados depois de serem anestesiados com gás carbônico, no momento da eutanásia e o sangue coletado para dosagem de creatina. Foram, também, coletadas amostras da porção mista do músculo gastrocnêmio para avaliação do índice de hidratação, concentração de creatina e de glicogênio. Porções do fígado e do músculo sóleo foram retiradas para avaliação das concentrações de creatina e de glicogênio.

Para a dosagem de creatina sérica, hepática e muscular, foi empregado o método de Clark, utilizando a reação de Jaffé (Clark e Thompson, 1949).

Para determinação do conteúdo muscular de glicogênio foram utilizados os métodos descritos por Sjörgreen e colaboradores (1938) para extração e Dubois e colaboradores (1956), para coloração,

A análise estatística dos resultados foi procedida com o auxílio do pacote estatístico *STATISTICA*, versão 7.0. Todos os resultados foram submetidos ao teste de normalidade de *Shapiro-Wilks*, para constatar a adequação da utilização de estatística paramétrica.

Sendo os dados paramétricos, os resultados foram apresentados como média \pm erro padrão, e analisados estatisticamente pela ANOVA *One-Way*, seguida de *post-hoc* de Tukey HSD, quando necessário. Para todas as análises, o nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

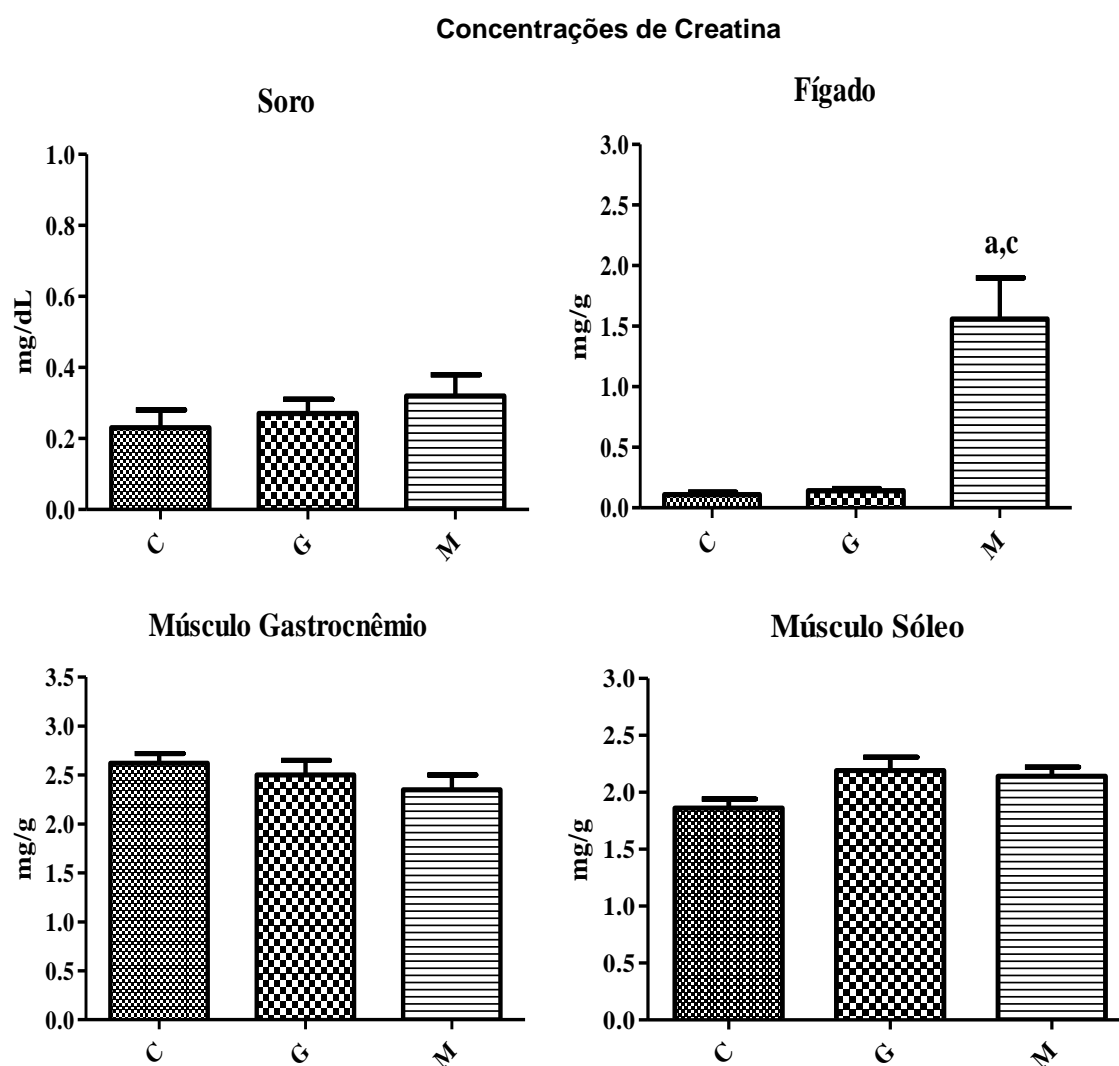
RESULTADOS

Tabela 1 - Ganho de massa corporal (g), área sob a curva de ingestão alimentar (g/100g de rato x 4 semanas), área sob a curva de ingestão hídrica (ml/100g de rato x 4 semanas) e índice de hidratação muscular (HM%) dos animais no final do experimento.

Parâmetros	C	G	M
Ganho de Massa	44,83 \pm 4,04	33,32 \pm 8,71	30,01 \pm 2,92
ASC - Ingestão Alimentar	107,46 \pm 0,92	102,35 \pm 0,71	106,61 \pm 1,07
ASC - Ingestão Hídrica	188,02 \pm 1,17	166,15 \pm 3,01	219,45 \pm 0,25 ^c
HM%	73,13 \pm 0,13	73,52 \pm 0,45	73,03 \pm 0,63

Resultados expressos com média \pm erro padrão ($p < 0,05$), 8 animais por grupo. Grupo C - Ratos que não receberam suplementação; Grupo G - Suplementação por gavagem e Grupo M - Suplementação por gavagem com adição de maltodextrina. ASC - Área sob a curva; HM - Índice de hidratação muscular. ^c \neq G.

Figura 1 - Concentração de creatina sérica, hepática e muscular (músculos gastrocnêmio e sóleo) dos animais ao final do experimento. Resultados expressos com média \pm erro padrão ($p < 0,05$), 8 animais por grupo. Grupo C - Ratos que não receberam suplementação; Grupo G – Suplementação por gavagem e Grupo M – Suplementação por gavagem com adição de maltodextrina. ^a \neq C; ^c \neq G.



Nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos quanto ao ganho de massa corporal, área sob a curva de ingestão alimentar e índice de hidratação muscular.

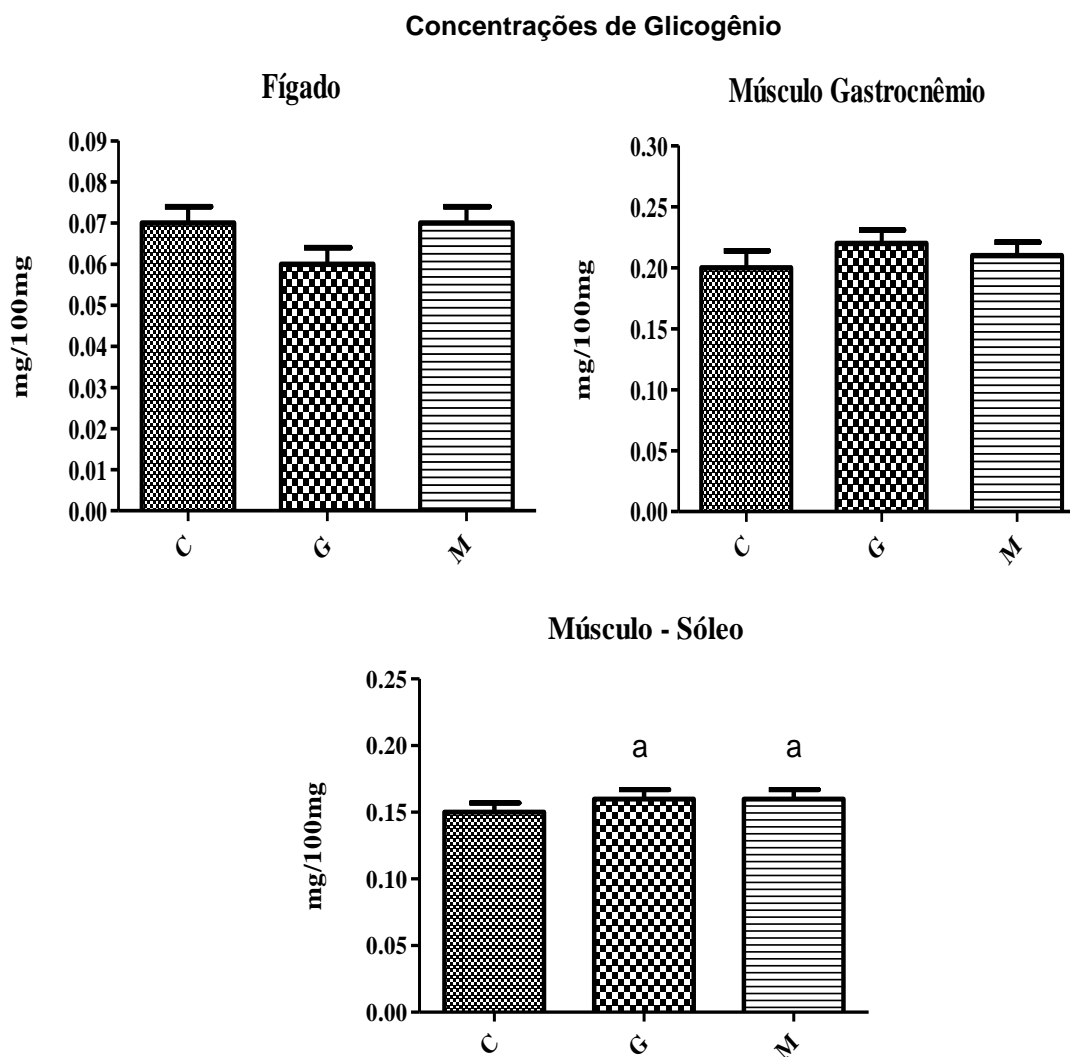
Já em relação à área sob a curva de ingestão hídrica, houve um aumento na área dos animais do grupo M em relação aos animais do grupo G (tabela 1).

Em relação à concentração de creatina em diferentes tecidos, houve aumento significativo da concentração de creatina hepática dos animais do grupo M em relação aos demais grupos (Figura 1A). Em relação

aos valores de creatina sérica (Figura 1B) e muscular (Figura 1C e 1D), nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos avaliados.

Na figura 2 estão apresentados os valores de concentração de glicogênio hepático e musculares (gastrocnêmio e sóleo) dos animais ao final do experimento. Quanto aos valores de glicogênio do fígado e do músculo gastrocnêmio, nenhuma diferença entre os grupos foi encontrada (figura 2A e 2B). Já, no músculo sóleo houve aumento significativo para os animais dos grupos G e M em relação ao grupo C.

Figura 2 - Concentração de glicogênio no fígado e nos músculos gastrocnêmio e sóleo dos animais ao final do experimento. Resultados expressos com média \pm erro padrão ($p < 0,05$), 8 animais por grupo. Grupo C - Ratos que não receberam suplementação; Grupo G – Suplementação por gavagem e Grupo M – Suplementação por gavagem com adição de maltodextrina. ^a \neq C.



DISCUSSÃO

Para a suplementação de creatina administrada via oral ser eficaz como agente ergogênico, a creatina deve ser absorvida eficientemente pelos intestinos.

E assim, aumentar os níveis plasmáticos e ser transportada para dentro das células musculares, a fim de aumentar tanto a creatina total bem como a fosforilada além dos níveis normais necessários para a produção de energia ou a ressíntese energética de substrato.

Praticamente todo o conhecimento relacionado à ingestão e suplementação dessa substância é proveniente da área esportiva e os estudos com modelos experimentais a respeito do uso de creatina ainda são escassos.

No presente trabalho foi observado aumento no consumo hídrico dos animais do grupo suplementado com creatina por gavagem mais adição de maltodextrina (M) em relação aos animais do grupo suplementados com creatina por gavagem (G).

A maior ingestão hídrica mostrada nos animais do grupo M corrobora com Barbosa,

Vancini, Lira, (2007), onde foi observado aumento do consumo hídrico em camundongos C57BL/6 suplementado com a glicose em comparação os animais suplementados com frutose.

Nossa hipótese para tal consumo se baseia nos achados de Green e colaboradores (1996) onde o consumo de creatina associado a carboidratos aumentaram a osmolalidade plasmática dos líquidos extracelulares.

De acordo com Hall (2011) a osmolalidade plasmática é o mais potente estímulo que induz a sede e consequentemente aumento na ingestão hídrica dos animais.

Porém são escassos e contraditórios na literatura estudos que relacionam os efeitos do consumo hídrico em decorrência da suplementação com creatina mais adição de carboidratos visto que Moura (2010) utilizando protocolos de suplementação através de dieta, relatou ingestão de água duas vezes menor em ratos suplementados com levulose, em comparação com glicose.

Quanto ao ganho de massa corporal, ingestão alimentar e índice de hidratação muscular não foram encontrados diferenças.

De fato, diferenças no ganho de massa corporal em virtude da suplementação de creatina tem mostrado efeito contraditório, pois alguns autores mostram aumento de massa corpórea (Williams e colaboradores, 2000; Volek e colaboradores, 2004; Franco e colaboradores, 2007) enquanto Louis e colaboradores, (2003) não observou alteração.

O não aparecimento de diferenças no ganho de massa corporal interferiu no índice de hidratação muscular (HM%). Esse índice é associado à maior retenção de água decorrente do efeito osmótico causado pela elevação da creatina intramuscular (Powers e colaboradores, 2003).

O HM% indica o quanto cada procedimento modulou a hidratação tecidual, visto que, um ambiente hiper - hidratados, conhecidamente propiciam uma significativa melhora em diferentes funções celulares como, por exemplo, nos coeficientes de absorção, na atividade e ação enzimática, na ativação de vias metabólicas, na ativação de vias metabólicas, especialmente aquelas responsáveis pela glicogênese e síntese proteica (Silva e colaboradores, 2006).

Não foi encontrada diferença no presente estudo, isto pelo menos em parte

associamos ao não aparecimento de ganho de massa nos animais dos grupos que receberam a suplementação.

A creatina é osmoticamente ativa, provoca aumento de seu conteúdo intracelular na forma de creatina livre e creatina fosfato, isso pode induzir um influxo de água para dentro da célula, aumentar a água intracelular e respectivamente à massa corporal (Williams e colaboradores, 2000; Safdar e colaboradores, 2008).

De acordo com Gulano e colaboradores (2011) a suplementação com creatina pode elevar a expressão de inúmeros genes envolvidos na regulação osmótica, síntese e degradação de glicogênio, remodelagem do citoesqueleto, proliferação e diferenciação de células satélites, reparo e replicação de DNA, controle da transcrição de RNA e morte celular.

Para verificar se a creatina administrada foi absorvida, investigaram-se suas concentrações. Quando analisado a captação desse substrato observou-se que houve aumento nas concentrações de creatina no tecido hepático dos animais que receberam a suplementação através de gavagem com adição de maltodextrina.

Esses resultados são concordantes com os achados na literatura, pois segundo Ipsiroglu e colaboradores (2001), foram observados aumento na concentração de creatina total no fígado e em diversos tecidos em camundongo e ratos. No presente estudo, este aumento foi evidente após quatro semanas de suplementação a nível hepático, já para o tecido muscular, nenhum aumento foi encontrado.

Na literatura, tem sido demonstrado que a suplementação de creatina na ração (2%), é capaz de promover aumento significativo da concentração de fosfocreatina (PCr) e creatina (Cr) em ratos (Brannon e colaboradores, 1997; McMillen e colaboradores, 2001; Freire e colaboradores, 2008).

McMillen e colaboradores (2001) ofertaram essa quantidade de creatina e observaram aumento significativo no conteúdo total de creatina no músculo gastrocnêmio dos animais em apenas duas semanas de suplementação.

A maioria dos estudos com ratos de laboratório tem usado doses diárias entre 1 a 5 g/kg de creatina durante a fase de

manutenção (Op't Eijnde e colaboradores, 2001; Souza e colaboradores, 2006; Araújo e colaboradores, 2011), no presente estudo a suplementação com creatina foi administrada na dose de 0,107g/kg de massa corporal durante quatro semanas.

Essa concentração creatina administrada no presente estudo em conjunto com adição de maltodextrina acarretou no aumento da concentração de creatina hepática, esta alteração pode ser explicada, em partes, pelas evidências de que a suplementação de creatina associada a carboidratos simples promovam um aumento nas concentrações de insulina (Green e colaboradores, 1996).

Estudos clássicos in vivo indicam que concentrações suprafisiológicas de creatina podem estimular, ainda que modestamente, a secreção insulínica (Gualano e colaboradores, 2008; Op't Eijnde e colaboradores, 2001; Van Loon e colaboradores, 2004).

Os autores atribuíram o resultado ao aumento da concentração de creatina pancreática (Gualano e colaboradores, 2007).

Contudo, tal resposta parece não ocorrer em humanos (Gualano e colaboradores, 2007; 2003; Van Loon e colaboradores, 2004), razão pela qual a capacidade da creatina em estimular a secreção de insulina parece ser superestimada, sugerindo que a melhora na tolerância à glicose observada em nosso estudo não seja resultado de hiperinsulinemia.

Ao se analisar as concentrações de glicogênio no fígado e nos músculos gastrocnêmio e sóleo, foram observadas diferenças entre os grupos G e M em relação aos animais do grupo C.

A nossa hipótese para tal achado é suportada pelo fato que mesmo que a creatina possa não ter sido incorporado ao músculo dos animais, alguns autores já sugeriram que outros fatores, diferentes da concentração de fosfocreatina (PCr) e creatina poderiam afetar a homeostase glicêmica.

Ju e colaboradores (2005) utilizaram protocolo de suplementação na ração, contendo 2% de creatina monoidratada por três semanas em ratos Wistar e, apesar de não observarem alterações nas concentrações musculares de PCr e creatina, constataram aumento significativo do conteúdo de GLUT-4, fosforilação da proteína quinase ativada por

AMP (AMPK) e aumento em 40% dos estoques de glicogênio no músculo epitroclear.

Portanto, em parte, nossos resultados estão diretamente relacionados ao período e a concentração do suplemento proposto, uma vez que, em nosso desenho experimental, utilizamos protocolos recomendados por Vandenberghe e colaboradores (1997) para seres humanos e adaptados por Silva (2003) para ratos, contudo esses estudos preconizam que seja feita a suplementação em duas fases, uma de pico e outra de manutenção.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a administração de creatina via dieta em conjunto com a maltodextrina por gavagem pode aumentar os estoques de creatina no tecido hepático e assim aumentar sua disponibilidade para realização de suas funções ergogênicas.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o suporte técnico de Clarice Y. Sibuya, Eduardo Custódio e José Roberto R. da Silva e o apoio financeiro da FAPESP (proc. 2009/52063-0), CAPES, CNPq, FUNDUNESP e a Corn Products do Brasil pela doação de materiais para fabricação de dieta.

REFERÊNCIAS

- 1-American College of Sports Medicine. The physiological and health effects of oral creatine supplementation. *Medicine Science Sports Exercise*. Indianapolis. Vol. 32. Num. 3. 1999. p.706-717.
- 2-Araújo, M.B.; Mello, M.A.R. Exercício, estresse oxidativo e suplementação com creatina. *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*. São Paulo. Vol. 3. Núm. 15. 2009. p. 264-272.
- 3-Araújo, M.B.; Moura, L.P.; Ribeiro, C.; Dalia, R.A.; Voltarelli, F.A.; Mello, M.A.R. Oxidative stress in the liver of exercised rats supplemented with creatine. *Int J Nutr and Metabolism*. Vol. 3. Núm. 5. 2011. p. 58-64.
- 4-Barbosa, J.L.; Vancini, R.L.; Lira, C.A.B. Opposite lipemic response of Wistar rats and C57BL/6 mice to dietary glucose or

Revista Brasileira de Nutrição Esportiva

ISSN 1981-9927 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br / www.rbne.com.br

fructose supplementation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. Ribeirão Preto. 2007. Vol. 40. p. 323-331.

5-Bargieri, J.L.; Vancini, R.L.; Lira, C.A.B. Suplementação de creatina e exercício. *Centro de Estudos de Fisiologia do Exercício*. São Paulo. 2005. p. 1-10.

6-Brannon, T.A.; Adams, G.R.; Conniff, C.L.; Baldwin, K.M. Effects of creatine loading and training on running performance and biochemical properties of rat skeletal muscle. *Medicine Science Sports Exercise*. Indianapolis. Vol. 29. 1997. p.489-95.

7-Clark, L.C.; Thompson, H.L. The determination of creatine and creatinine in urine. *Analytical Chemistry*. Vol. 21. 1949. p.1218-1221.

8-Dubois, M.; Gilles, K.A.; Hamilton, J.K.; Rebers, P.A.; Smith, F. Colorimetric method for determination of sugar and related substances. *Analytical Chemistry*. Washington. Vol. 28. 1956. p. 350-356.

9-Franco, F. S. C.; e colaboradores. Efeitos da suplementação de creatina e do treinamento de potência sobre a performance e a massa corporal magra de ratos. *Revista Brasileira Medicina Esporte, Niterói*, Vol. 13. Núm. 5. 2007. p. 207-302.

10-Freire, T.O.; Gualano, B.; Leme M.D.; Polacow, V.O.; Lancha Jr, A.H. Efeitos da Suplementação de Creatina na Captação de Glicose em Ratos Submetidos ao Exercício Físico. *Revista Brasileira Medicina Esporte*. Vol. 14. Núm. 5. 2008. p. 431-435.

11-Harris, R.C.; Soderlund, K.; Hultman, E. Elevation of creatine in resting and exercise muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clinical Science*. Glasgow. Vol. 83. 1992. p.367-374.

12-Haughland, R.B.; Chang, D.T. Insulin effect on creatine transport in skeletal muscle. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. Vol. 148. 1975. p.1-4.

13-Gualano, B.; Novaes, R.B.; Artioli, G.G.; Freire, T.O.; Coelho, D.F.; Scagliusi, S.R. Effects of creatine supplementation on glucose

tolerance and insulin sensitivity in sedentary healthy males undergoing aerobic training. *Amino Acids*. Vol. 34. Núm. 2. 2007. p. 245-50.

14-Green, A.L.; Simpson, E.S.; Littlewood, J.S.; Macdonald, L.A.; Greenhaff, P.L. Carbohydrate ingestion augments creatine retention during creatine feeding in humans. *Acta Physiologica Scandinavica*. Stockholm. Vol. 158. Núm. 2. 1996. p. 195-202.

15-Gualano, B.; Benatti, F.B.; Ferreira, J.C.B.; Franchini, E.; Brum, P. C.; Lancha Junior, A. H. Efeitos da suplementação de creatina no exercício intermitente de alta intensidade: divergências e recomendações metodológicas. *Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano*. Florianópolis. Vol. 10. Num. 2. 2008. p. 189-196.

16-Gualano, B.; Salles, P.V.; Roschel, H.; Lugaresi, R.; Dorea, E.; Artioli, G.G.; Lima, F.R.; Silva, M.E.; Cunha, M.R.; Seguro, A.C.; Shimizu, M.H.; Otaduy, M.C.; Sapienza, M.T.; Costa Leite, C.; Bonfá, E.; Lancha, J.A.H. Creatine supplementation does not impair kidney function in type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *European Journal Applied Physiology*. Vol. 5. 2011. p.749-56.

17-Hall, J.E. *Tratado de Fisiologia Médica*. Rio de Janeiro. Elsevier. 2011.

18-Ipsiroglu, O.S.; Stromberger, C.; Ilas, J.; Höger, H.; Mühl, A.; Stöckler-Ipsiroglu, S. Changes of tissue creatine concentrations upon oral supplementation of creatine-monohydrate in various animal species. *Life Science*. Tucson. Vol. 69. Núm. 15. 2001. p.1805-15.

19-Javierre, C.; Lizarraga, M.A.; Ventura, J.L.; Garrido, E.; Segura, R. Creatine supplementation does not improve physical performance in a 150 m race. *Revista Española de Fisiologia*. Barcelona. Vol. 53. Núm. 4. 1997. p. 343-8.

20-Ju, J.S.; Smith, J.L.; Oppelt, P.J.; Fisher, J.S. Creatine feeding increases GLUT4 expression in rat skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. Vol. 288. 2005. p.E347-52.

- 21-Louis, M.; Poortmans, J.R.; Francaux, M.; Hultman, E.; Berré, J.; Boisseau, N.; Young, V.R.; Smith, K.; Meier-Augenstein, W.; Babraj, J.A.; Waddell T.; Rennie, M.J. Creatine supplementation has no effect on human muscle protein turnover at rest in the postabsorptive or fed states. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. Vol. 284. 2003. p. E764-E770.
- 22-McMillen, J.; Donovan, C.M.; Messer, J.I.; Willis, W.T. Energetic driving forces are maintained in resting rat skeletal muscle after dietary creatine supplementation. *Journal Applied Physiology*. Vol. 90. 2001. p.62-6.
- 23-Moura, R.F. Exercício físico na prevenção e no tratamento da síndrome metabólica: um modelo experimental com ratos. Tese de Doutorado. Universidade Estadual Paulista. Rio Claro. 2010.
- 24-Op'T Eijnde, B.O.; Urso, B.; Richter, E.A.; Greenhaff, P.; Hespel, P. Effect of oral creatine supplementation on human muscle GLUT4 protein content after immobilization. *Diabetes*. New York. Vol. 50. Núm.1. 2001. p.18-23.
- 25-Peralta, J.; Amancio, O.M.S. A creatina como suplemento ergogênico para atletas. *Revista de Nutrição*. Campinas. Vol. 15. Núm. 1. 2002. p. 83-93.
- 26-Pereira Júnior, M.; Morães, A.J.P.; Ornellas, F.H.; Gonçalves, M.A.; Liberalli, R.; Navarro, F. Eficiência da suplementação de creatina no desempenho físico humano. *Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício*. São Paulo. Vol. 6. Núm. 32. 2012. p. 90-97.
- 27-Powers, M.E.; Arnold, B.L.; Weltman, A.L.; Perrin, D.H.; Mistry, D.; Kahler, D.M. Creatine Supplementation Increases Total Body Water Without Altering Fluid Distribution. *Journal of Athletic Training*. Vol. 31. Núm. 1. 2003. p. 44-50.
- 28-Safdar, A.; Nicholas, J.Y.; Snow, R.; Melo, S.; Tarnopolsky, M.A. Global and targeted gene expression and protein content in skeletal muscle of young men following short-term creatine monohydrate supplementation. *Physiological Genomics*. Vol. 32. 2008. p.219-28.
- 29-Schedel, J.M.; Tanaka, H.; Kiyonaga, A.; Shindo, M.; Schutz, Y. Acute creatine ingestion in human: consequences on serum creatine and creatinine concentrations. *Life Science*. Vol. 65. 1999. p.2463-2470.
- 30-Sjögreen, B.; Norden, S.K.; Jold, T.; Holmgren, H.; Wollerstron, J. Bertrag zur kenthis des le berrhythmik. *Pflügers Arch Gesante Physiol*. 1938. p. 240-247.
- 31-Silva, R.G. Efeitos da suplementação oral de creatina associada à atividade física sobre substratos energéticos. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual Paulista. Rio Claro. 2003.
- 32-Silva, T.A.; Frisoli, J.R.; Pinheiro, M.M.; Szejnfeld, V.L. Sarcopenia associada ao envelhecimento: aspectos etiológicos e opções terapêuticas. *Revista Brasileira Reumatologia*. Vol.46. Núm. 6. 2006. p. 391-397.
- 33-Snow, R.J.; Murphy, R.M. Factors influencing creatine loading into human skeletal muscle. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. Vol. 31. 2003. p.154-158.
- 34-Souza Junior, T. P.; Dubas, J.P.; Pereira, B.; Oliveira, P.R. Effect of creatine supplementation in the maximum strength of bench press in university students after 8 weeks of training. *Revista Brasileira Medicina Esporte*. Vol. 13. Núm.5. 2007. p. 274-279.
- 35-Souza, R.A.; Santos, R.M.; Osório, R.A.L.; Cogo, J.C.; Prianti Júnior, A.C.G.; Martins, A.B.L.; Ribeiro, W. Influência da suplementação aguda e crônica de creatina sobre as concentrações sanguíneas de glicose e lactato de ratos Wistar. *Revista Brasileira de Medicina do Esportes*. Niterói. Vol. 12. Núm. 6. 2006. p. 361-5.
- 36-Steenge, G.R.; Simpson, E.J.; Greenhaff, P.L. Protein- and carbohydrate-induced augmentation of whole body creatine retention in humans. *Journal of Applied Physiology*. Vol. 89. Núm.3. 2000. p.1165-71.
- 38-Vandenbergh, K.; Goris, M.; Van Hecke, P.; Van Leemputte, M.; Vangerven, L.; Hespel, P. Long-term creatine intake is beneficial to muscle performance during resistance training.

Revista Brasileira de Nutrição Esportiva

ISSN 1981-9927 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br / www.rbne.com.br

Journal Applied Physiology. Vol. 83. 1997. p. 2055-2063.

39-Van Loon, L.J.; Murphy, R.; Oosterlaar, A.M.; Cameron-Smith, D.; Hargreaves M, Wagenmakers, A.J. Creatine supplementation increases glycogen storage but not GLUT-4 expression in human skeletal muscle. Clinic Science. Vol. 106. 2004. p.99-106.

40-Volek, J. S.; e colaboradores. The effects of creatine supplementation on muscular performance and body composition responses to short-term resistance training overreaching. Eur. J. Appl. Physiol., Vol. 91. 2004. p.628-637.

41-Williams, M.H.; Kreider, R.; Branch, J.D. 2000. "Creatina". São Paulo. Manole. p.13-28, 2000.

E-mal:

mbujo@ig.com.br

leandropereiram@hotmail.com

robertojunior35@hotmail.com

marcelotmcosta@hotmail.com

rodrigodalia@yahoo.com.br

amanda_thuber@hotmail.com

mellomar@rc.unesp.br

Endereço para correspondência:

Michel Barbosa de Araújo

Av. Cassio Paschoal Padovani, 1477, Cond.

Tarumã, Bl. 02, Ap. 201 - Morumbi - CEP:

13506-780 - Piracicaba - SP

Recebido para publicação 02/08/2012

Aceito em 07/09/2012

Segunda versão em 23/10/2012