



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

JOSÉ DE OLIVEIRA VILAR NETO

**IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA SOBRE A FORÇA MÁXIMA,
RESISTÊNCIA À FADIGA E FUNÇÃO RENAL EM PRATICANTES DE
TREINAMENTO RESISTIDO**

Fortaleza

2018

JOSÉ DE OLIVEIRA VILAR NETO

**IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA SOBRE A FORÇA MÁXIMA,
RESISTÊNCIA À FADIGA E FUNÇÃO RENAL EM PRATICANTES DE
TREINAMENTO RESISTIDO**

Dissertação apresentada à Coordenação do Curso de Mestrado em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Nefrologia,
Medicina Esportiva

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Elizabeth De
Francesco Daher

Fortaleza

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

V747i Vilar Neto, José de Oliveira.

IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA SOBRE A FORÇA MÁXIMA,
RESISTÊNCIA À FADIGA E FUNÇÃO RENAL EM PRATICANTES DE TREINAMENTO
RESISTIDO : / José de Oliveira Vilar Neto. – 2018.

102 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2018.

Orientação: Profa. Dra. Elizabeth De Francesco Daher.

Coorientação: Prof. Dr. Carlos Alberto da Silva .

1. Medicina Esportiva. 2. Recursos Ergogênicos. 3. Nefrologia. 4. KIM-1. 5. MCP-1. I.
Título.

CDD 610

JOSÉ DE OLIVEIRA VILAR NETO

**IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA SOBRE A FORÇA MÁXIMA,
RESISTÊNCIA À FADIGA E FUNÇÃO RENAL EM PRATICANTES DE
TREINAMENTO RESISTIDO**

Dissertação apresentada à Coordenação do Curso de Mestrado em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Medicina

Aprovada em: ____/____/____

Banca examinadora

Prof.^a Dr.^a Elizabeth De Francesco Daher (Orientadora)

Prof. Dr. Carlos Alberto da Silva (1º Membro)

Prof. Dr. Geraldo Bezerra da Silva Júnior (2º Membro)

Prof. Dr. Antônio Barroso Lima (Suplente)

Fortaleza

2018

AGRADECIMENTOS

À professora doutora Elizabeth De Francesco Daher, por acreditar no projeto e por sua atenção. Sempre disposta e entusiasmada com a pesquisa e pela honra de ser seu orientando.

Ao Professor Doutor Carlos Alberto Silva, pela amizade, suporte e estímulo à pesquisa.

Ao Professor Doutor Antônio Barroso Lima, Diretor do Instituto de Educação Física e Esportes, por apoiar e propiciar todas as condições necessárias para a realização dessa pesquisa.

Ao Dr. Gdayllon Cavalcante Meneses e ao Laboratório de Pesquisa em Nefrologia e Doenças Tropicais, pelo suporte nas análises laboratoriais.

Às secretárias do Mestrado em Ciências Médicas, Ivone Mary Fontenele de Sousa e Rita de Cássia de Almeida Antunes, pela ajuda e atenção no cumprimento dos créditos e assuntos burocráticos relacionados ao curso de Mestrado.

A todos os bolsistas, voluntários e alunos em geral que tive o prazer de conviver e trabalhar durante esses anos no Laboratório de Força Aplicada ao Esporte e a Saúde.

Aos meus pais, que desde sempre, deram todo o incentivo, apoio e suporte aos meus estudos.

Ao meu filho Antônio Carlos Vilar Neto, que desde o seu nascimento em 2014, vem me estimulando a me tornar a melhor versão possível de mim mesmo.

“Só se pode alcançar um grande êxito quando nos mantemos fiéis a nós mesmos.”

(Friedrich Nietzsche)

RESUMO

Com o objetivo de investigar o efeito da suplementação de baixas doses de monohidrato de creatina sobre a força máxima e resistência à fadiga, avaliando também se essa suplementação pode ter algum efeito deletério sobre a função renal, 36 jovens universitários do sexo masculino, praticantes de treinamento resistido (musculação), (idade 22.5 ± 4.3 anos, altura 1.76 ± 0.08 m, peso 77.0 ± 11.0 kg e IMC 24.6 ± 2.5 kg/m²) foram divididos aleatoriamente em três grupos: grupo placebo (GP), grupo suplementado com 3g/dia de creatina (3G) e grupo suplementado com 5g/dia de creatina (5G). Os participantes realizaram testes para avaliar a força máxima (1RM) e resistência à fadiga de membros superiores (MAF) antes e após 7, 14, 21, 28 e 35 dias suplementando com monohidrato de creatina ou placebo e engajados em um programa padronizado de treinamento resistido (musculação). Foram coletadas também amostras de sangue e urina antes e após os 35 dias de intervenção. A função renal foi avaliada de forma tradicional (TFG, ureia e creatinina sérica, proteinúria e albuminúria), e também, de forma inédita para usuários de creatina, a partir de biomarcadores de última geração (KIM-1 e MCP-1). Os resultados demonstraram que os três grupos apresentaram significativo aumento da força máxima (1RM) após 35 dias de intervenção, entretanto, o percentual de aumento de força foi cerca de 100% maior nos grupos suplementados com creatina (G3, $\Delta\%$ 1RM = 20.0 ± 4.0 ; G5, $\Delta\%$ 1RM = 19.9 ± 1.5) quando comparados ao grupo placebo (GP, $\Delta\%$ 1RM = 10.3 ± 1.9). A resistência de membros superiores apresentou melhora significativa apenas para o grupo 5G, aumentando de 39.9 ± 7.9 MAF/min para 50.7 ± 11.0 MAF/min após 35 dias. A avaliação da função renal não evidenciou qualquer diferença entre o grupo placebo e os grupos suplementados. Esses resultados corroboram com achados anteriores onde foi demonstrado que a suplementação de monohidrato de creatina é perfeitamente segura para a saúde renal, e também, efetiva para o incremento da força máxima e da resistência à fadiga de membros superiores.

Palavras-chave: Medicina Esportiva. Recursos Ergogênicos. Nefrologia. KIM-1. MCP-1.

ABSTRACT

To investigate the effect of low-dose supplementation of creatine monohydrate without the use of the saturation phase, 36 male university students engaged in resistance training (age 22.5 ± 4.3 years, height 1.76 ± 0.08 m, weight 77.0 ± 11.0 kg, and body mass index 24.6 ± 2.5 kg/m²) were randomly divided into three groups: group placebo (GP), group supplemented with creatine 3g/day (3G), and group supplemented with 5g/day creatine (5G). The subjects were tested for maximum muscle strength (1RM) and upper body muscle endurance (MPU) before and after 7, 14, 21, 28, and 35 days of creatine supplementation or placebo and performing a standardized resistance training. Blood and urine samples were also collected before and after the 35-day intervention. Renal function was evaluated by traditional methods (GFR, serum urea, serum creatinine, proteinuria and albuminuria), and also, in an unprecedented approach to creatine users, through new and sensitive renal function biomarkers (KIM-1 and MCP-1). After 35 days of supplementation and training, all groups showed a significant improvement in the 1RM test; however, the percentages of strength increase were about 100% greater in the groups supplemented with creatine (3G, $\Delta\%$ 1RM = 20.0 ± 4.0 ; 5G, $\Delta\%$ 1RM = 19.9 ± 1.5) than in the placebo group (GP, $\Delta\%$ 1RM = 10.3 ± 1.9). Upper limb muscle endurance showed a significant improvement only in 5G, ranging from 39.9 ± 7.9 MPU/min to 50.7 ± 11.0 MPU/min after 35 days of supplementation. The evaluation of renal function did not show any difference between the placebo group and the supplemented groups. These results support a number of earlier studies that demonstrated that creatine supplementation is perfectly safe for renal health, and also effective for increasing maximal strength and endurance of upper limbs.

Key words: Sports Medicine. Ergogenic Aids. Nephrology. KIM-1. MCP-1

LISTA DE FIGURAS

1	Síntese da creatina.....	19
2	Mecanismo bioquímico de fornecimento de energia para a contração muscular a partir do monohidrato de creatina.....	21
3	Estoques de creatina no tecido muscular.....	22
4	Fluxograma.....	34
5	Suplemento de creatina utilizado na pesquisa.....	35
6	Creatina ou placebo manipulado e acondicionado em sachês de dose única.....	36
7	Laboratório de Força Aplicada ao Esporte e Saúde (LAFaes).....	37
8	Posição inicial para o teste de 1 RM em máquina de supino articulado.....	41
9	Posição final para o teste de 1 RM em máquina de supino articulado.....	42
10	Posição inicial para o teste de resistência á fadiga de membros superiores (apoio de frente).....	43
11	Posição final para o teste de resistência á fadiga de membros superiores (apoio de frente).....	43
12	Apresentação gráfica do percentual de aumento da Força Máxima ao longo do tempo.....	53

LISTA DE TABELAS

1	Pesquisas em modelo animal que avaliaram o impacto da suplementação de creatina sobre a função renal.....	27
2	Tabela 2. Pesquisas com seres humanos que avaliaram o impacto da suplementação de creatina sobre a função renal.....	28
3	I Programa de treinamento resistido (Musculação) aplicado aos grupos (Rotina 1).....	37
4	Programa de treinamento resistido (Musculação) aplicado aos grupos (Rotina 2).....	38
5	Programa de treinamento resistido (Musculação) aplicado aos grupos (Rotina 3).....	38
6	Caracterização dos Grupos no Momento Pré-Intervenção.....	50
7	Efeito da Suplementação de Creatina Sobre a Força Máxima.....	52
8	($\Delta\%$) Percentual de aumento de força pós 35 dias.....	52
9	Efeito da Suplementação de Creatina Sobre a Força Máxima ao longo do Tempo.....	53
10	Efeito da Suplementação de Creatina sobre a Resistência à Fadiga.....	54
11	Efeito da Suplementação de Creatina sobre a Resistência à Fadiga ao longo do Tempo.....	54
12	Parâmetros clínicos tradicionais e biomarcadores de última geração da função renal nos diferentes grupos em momento anterior à suplementação de creatina.....	55
13	Valores de referência para os parâmetros clínicos analisados.....	56

14	Parâmetros clínicos tradicionais e biomarcadores de última geração da função renal nos diferentes grupos após 35 dias de suplementação de creatina ou placebo.....	57
15	Impacto de 35 dias de suplementação de creatina ou placebo associada ao treinamento de resistência sobre marcadores clínicos tradicionais e biomarcadores de última geração da função renal.....	58
16	Efeito da Suplementação de Creatina sobre a Massa Corporal e IMC.....	59
17	Efeito da Suplementação de Creatina sobre o Percentual de Gordura e o Peso Gordo.....	60
18	Efeito da Suplementação de Creatina sobre a Massa Magra e a Circunferência do Braço Direito.....	60

SUMÁRIO

1	Introdução.....	15
2	Revisão da literatura.....	18
2.1	Substância.....	18
2.2	Mecanismo de ação.....	20
2.3	Protocolos de Administração.....	21
2.4	Suplementação de Creatina e Função Renal.....	24
2.4.1	Avaliação da Função Renal.....	24
2.4.1.1	Creatinina.....	24
2.4.1.2	Taxa de Filtração Glomerular (TFG).....	25
2.4.1.3	Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1).....	26
2.4.1.4	Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1).....	26
2.4.2	Impacto da Suplementação de Creatina sobre a Função Renal.....	27
3	Objetivo.....	30
3.1	Objetivo Geral.....	30
3.2	Objetivos específicos.....	30
4	Metodologia.....	31
4.1	Delineamento do estudo.....	31
4.2	Sujeitos.....	31
4.2.1	Seleção de sujeitos.....	32
4.3	Divisão dos grupos.....	32

4.4	Protocolo.....	33
4.5	Intervenção.....	35
4.5.1	Suplementação de Creatina.....	35
4.5.2	Protocolo de Treinamento Resistido (Musculação).....	36
4.6	Avaliação da Performance Física.....	39
4.6.1	Força Máxima.....	39
4.6.2	Resistência à Fadiga de Membros Superiores.....	43
4.7	Avaliação da Função Renal.....	44
4.7.1	Coleta de Amostras Biológicas.....	44
4.7.2	Marcadores clínicos tradicionais da Função renal.....	44
4.7.3	Novos biomarcadores da função renal.....	45
4.8	Composição Corporal.....	46
4.8.1	Massa corporal, Estatura e IMC	46
4.8.2	Percentual de Gordura e Peso Gordo.....	47
4.8.3	Massa Magra e Circunferência do Braço Direito.....	48
4.9	Aspectos éticos.....	48
4.10	Análise Estatística.....	49
4.10.1	Análise Estatística da Performance e da Composição Corporal.....	49
4.10.2	Análise Estatística da Função Renal.....	49
5	Resultados.....	50
5.1	Caracterização dos Sujeitos e dos Grupos.....	50

5.2	Performance Física.....	51
5.2.1	Força Máxima.....	51
5.2.2	Resistência à Fadiga de Membros Superiores.....	53
5.3	Função Renal.....	55
5.4	Composição corporal.....	59
5.4.1	Massa Corporal e Índice de Massa Corporal (IMC).....	59
5.4.2	Percentual de Gordura e Peso Gordo.....	59
5.4.3	Massa Magra e Circunferência do Braço Direito.....	60
6	Discussão.....	61
6.1	Suplementação de Creatina e Performance Física.....	61
6.1.1	Aplicações Práticas no Esporte.....	65
6.2	Suplementação de Creatina e Composição Corporal.....	65
6.3	Impacto da Suplementação de Creatina sobre a Função Renal.....	70
6.3.1	Creatinina.....	71
6.3.2	Taxa de Filtração Glomerular.....	73
6.3.3	Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1).....	74
6.3.4	Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1).....	75
6.4	Limitações.....	76
7	Conclusões.....	78
8	Referências bibliográficas.....	80
	Anexos.....	89
	Anexo A - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	89

Anexo B - Parecer emitido pelo CEP.....	93
Anexo C - Artigo submetido à revista internacional.....	97
Anexo D – Carta de aceite para publicação.....	99
Anexo E - Artigo submetido à revista internacional.....	100
Anexo F - Artigo submetido à revista internacional.....	102

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O monohidrato de creatina é um dos suplementos alimentares mais consumidos no mundo (GUALANO, BRUNO; ARTIOLI; LANCH A JUNIOR, 2008), sendo bem conhecido por cientistas e atletas profissionais há pelo menos 50 anos. (WILLIAMS; BRANCH, 1998). Entretanto, a suplementação de creatina com intuíto atlético começou a ganhar popularidade a partir dos jogos olímpicos de 1992, em Barcelona, quando o corredor britânico Linford Christie foi o vencedor da prova dos 100 metros rasos e associou sua medalha de ouro ao consumo de creatina (PERALTA; AMANCIO, 2002).

A creatina desempenha um importante papel na síntese e ressíntese (*turnover*) de curto prazo do trifosfato de adenosina (ATP). Sua capacidade de fosforização com consequente formação da fosfocreatina (PCr), reação que pode ser revertida com consequente disponibilização do grupo fosfato para a formação do ATP é o mecanismo chave para a disponibilização de energia no metabolismo anaeróbico alático (ATP-CP). Essa propriedade caracteriza a creatina como uma excepcional fonte de energia rápida e, desta forma, notadamente relevante quando se trata da contração muscular para esportes de força e potência. (WILLIAMS; BRANCH, 1998).

Estudos anteriores já demonstraram que a administração de creatina na dose de 20g/dia por 5 a 6 dias é eficaz em melhorar significativamente a performance em exercícios máximos, e também em aumentar o peso corporal em 0,5 a 1,0 kg (BALSOM, P. D., B. EKBLUM, K. SODERLUND, B. SJODIN, AND; HULTMAN.; , 1993; BIRCH; NOBLE; GREENHAFF, 1994; GREENHAFF et al., 1994; GREENHAFF et al., 1993; STROUD et al., 1994). Foi demonstrado também, que após essa fase de saturação, os benefícios da suplementação de creatina poderiam ser sustentados com doses de manutenção entre 5 e 10g/dia. Desta forma, o uso de 20g/dia de creatina por 5 ou seis dias (fase de saturação), seguido com doses diárias de 5 a 10g/dia (fase de manutenção) se consolidou como o

protocolo mais popular de suplementação de creatina entre atletas (EARNEST et al., 1995; VANDENBERGHE et al., 1997).

Contudo, investigando formas alternativas de suplementar com creatina, Burk e colaboradores investigaram o efeito de doses baixas e contínuas (sem o uso da fase de saturação), e demonstraram em um estudo controlado por placebo, que a administração de 7,7g/dia de creatina por 21 dias era suficiente para a melhora da performance atlética (força, potência e resistência à fadiga) em jovens atletas colegiais do sexo masculino (BURKE et al., 2000).

Entretanto, a eficácia da suplementação de doses baixas e contínuas (sem o uso da fase de saturação) não se constitui um consenso nos meios científico e esportivos. Diversos estudos não foram capazes de evidenciar qualquer melhora na força máxima, resistência à fadiga e potência muscular com essa proposta de suplementação (AEDMA et al., 2015; LOBO et al., 2015; THOMPSON et al., 1996; WILDER et al., 2001; WILDER et al., 2002). Por exemplo, nenhum aumento na concentração de creatina muscular ou melhora no metabolismo muscular anaeróbico foi evidenciado quando atletas de natação foram suplementados com 2g/dia de creatina por 6 semanas (THOMPSON et al., 1996). De forma similar, 6g/dia por 6 dias de suplementação de creatina não foram suficientes para provocar qualquer aumento da potência muscular (teste de Wingate) em 40 homens fisicamente ativos (HOFFMAN et al., 2005). Da mesma forma, Lobo e colaboradores investigaram os efeitos da suplementação de creatina (1g/dia pelo período de 1 ano) em 109 mulheres idosas na pós-menopausa. Foi avaliado o efeito da suplementação de creatina na densidade óssea, massa muscular e capacidade muscular. Nenhuma melhora significativa foi encontrada (LOBO et al., 2015).

Portanto, diferente do protocolo de saturação, os efeitos ergogênicos da suplementação de creatina com baixas doses e sem o uso da fase de saturação ainda não estão completamente elucidados. Questões como dose mínima, tempo de administração e a influência do treinamento físico durante a suplementação ainda constitui motivo de dúvidas e questionamentos nos meios esportivo e científico.

Em se tratando da fisiologia renal, é sabido que a principal via de excreção da creatina e da creatinina é através da urina (HULTMAN et al., 1996; KIM, H. J. et al., 2011), Sendo assim, considerando também que a creatina é

convertida de forma espontânea e irreversível em creatinina, sempre se questionou se esse tipo de suplementação poderia aumentar patologicamente os níveis séricos de creatinina e dessa forma sobrecarregar os rins em sua capacidade de excretar creatinina (GUALANO, BRUNO; UGRINOWITSCH, CARLOS; et al., 2008).

Os primeiros questionamentos a respeito da segurança da creatina ocorreram no ano de 1998. Nesse período, foi reportado um caso onde três jovens lutadores de wrestler que faziam uso de creatina vieram a óbito durante a preparação para uma competição (ROBINSON, S. J., 2000).

Entretanto, publicações mais impactantes, corroborando com a idéia de que a suplementação de creatina poderia de fato influenciar negativamente na saúde renal ocorreram apenas quando os nefrologistas britânicos Pritchard e Kalra publicaram um estudo relatando importante perda de função renal em indivíduos que fizeram uso de 2g de creatina por dia durante 14 dias (PRITCHARD; KALRA, 1998). Ainda nesse mesmo ano, Kuehl e colaboradores relataram um caso onde se correlacionou sintomas como perda de peso, fadiga e dispneia com a suplementação de creatina (KUEHL; GOLDBERG; ELLIOT, 1998).

A principal crítica atribuída a esses estudos refere-se ao fato de os autores caracterizarem o prejuízo da função renal unicamente com base na elevação da creatinina. Contudo, é sabido que vários fatores podem influenciar esse achado, e também, que a simples elevação da creatinina não é um marcador preciso e confiável para que se possa concluir sobre a existência de uma insuficiência renal (GUALANO, BRUNO; UGRINOWITSCH, CARLOS; et al., 2008).

Desta forma, considerando o potencial efeito ergogênico suplementação de creatina, e ainda, o seu uso disseminado por atletas e praticantes de atividade física em geral, há de se questionar sobre a sua real segurança e ausência de efeitos colaterais. Especialmente em se tratando do funcionamento e da saúde dos rins (FRANCAUX; POORTMANS, 1999;2006).

Portanto, apesar de já ter sido objeto de inúmeros estudos, o impacto da suplementação de creatina sobre a função renal ainda não está totalmente esclarecido e fomenta acalorados debates no meio médico e acadêmico, especialmente ao considerarmos a problemática e limitações inerentes em se avaliar a função renal com base nos marcadores normalmente utilizados na prática clínica.

Dessa forma, esse estudo através de um ensaio clínico, randomizado, duplo cego e controlado por placebo, investigou o impacto da suplementação de creatina em baixas doses (3g e 5g), associada ao treinamento de resistência (musculação) sobre a força muscular máxima e a resistência à fadiga em jovens universitários fisicamente ativos. E também, com o uso de biomarcadores precoces, sensíveis e de última geração, se esse tipo de suplementação pode ter alguma repercussão negativa sobre a função renal desses jovens.

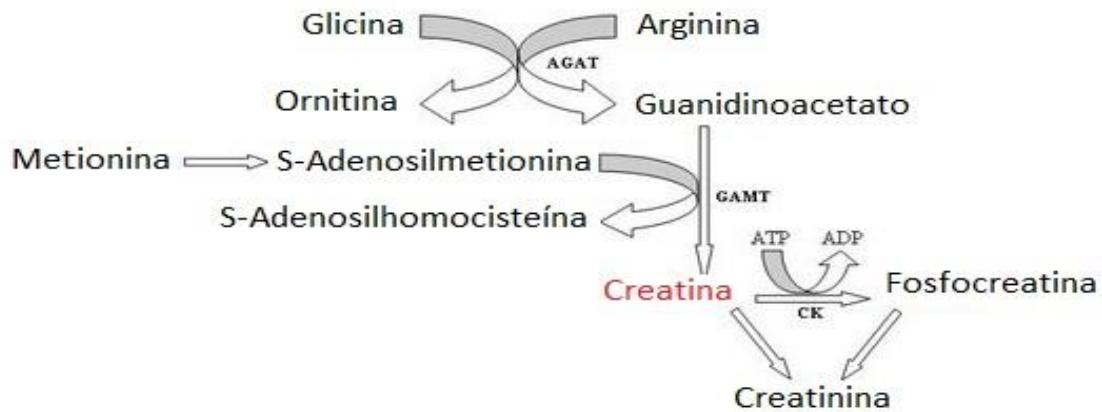
REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Substância

A creatina é um nutriente natural, encontrado em pequenas quantidades (2g para 500g de carne bovina crua) principalmente em alimentos de origem animal (WILLIAMS; BRANCH, 1998), sendo também sintetizados endogenamente em pequenas quantidades (1g/dia) pelo fígado, rins e pâncreas a partir dos aminoácidos glicina, metionina e arginina (figura 1) (CULPEPPER, 1998; GUALANO, B. et al., 2008). Sua síntese ocorre a partir da transferência (transaminação) de um grupo amina da arginina para a glicina, com consequente formação de guanidino acetato e ornitina (WYSS; KADDURAH-DAOUK, 2000).

Figura 1 - Síntese da creatina



Síntese da creatina (adaptado) (TORRES-LEAL; MARREIRO, 2008; WYSS; KADDURAH-DAOUK, 2000).

Em um homem de 70 Kg, são encontradas 120g de creatina, 95% no tecido muscular (PERALTA; AMANCIO, 2002). Sendo a creatina uma amina nitrogenada, uma dieta onívora contém aproximadamente 1g de creatina, vinda principalmente de carnes e peixes. É suposto que a quantidade diária de creatina necessária para repor a creatina catabolizada seria de 2g, ou seja, quantidade igual à soma da síntese endógena mais a ingestão via dieta (WILLIAMS; BRANCH, 1998).

Estudos realizados ainda na primeira metade do século XX demonstraram que a fadiga muscular durante exercícios físicos em seres humanos poderia ser protelada com a adição de grandes quantidades de glicina na dieta (CHAIKELIS, 1940; RAY, 1939). Esse achado foi associado ao fato de a glicina ser um dos aminoácidos precursores da creatina (CHAIKELIS, 1940; SIPILA et al., 1981).

Foi então sugerido, que pelo fato da glicina ser a precursora da creatina, sua ingestão aumentada teria influenciado na biossíntese da creatina e o resultado seria o aumento de creatina no tecido muscular com conseqüente incremento na performance física (CHAIKELIS, 1940; SIPILA et al., 1981).

Desde meados dos anos 90, a creatina é o suplemento alimentar mais popular e mais consumido para o aumento de força e potência muscular (JUHN; TARNOPOLSKY, 1998; RAWSON et al., 2011). Em virtude de trabalhos publicados no ano de 1998, várias agências reguladoras em diversos países tomaram medidas

para controlar ou até proibir a comercialização da creatina. No Brasil, a portaria Nº 222 (24 de março de 1998), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) não incluiu a creatina entre os alimentos para praticantes de atividade física, o que na prática tornou a creatina proibida em território nacional (GUALANO, BRUNO; UGRINOWITSCH, CARLOS; et al., 2008).

Desta forma, no Brasil, a comercialização do monohidrato de creatina veio a ser regulamentada pela ANVISA apenas no ano de 2010 a partir da **RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 18, DE 27 DE ABRIL DE 2010**, publicada pelo DOU em 28 de abril de 2010 e, sendo considerada uma suplementação específica para atletas conforme o artigo 10 (BRASIL, 2010).

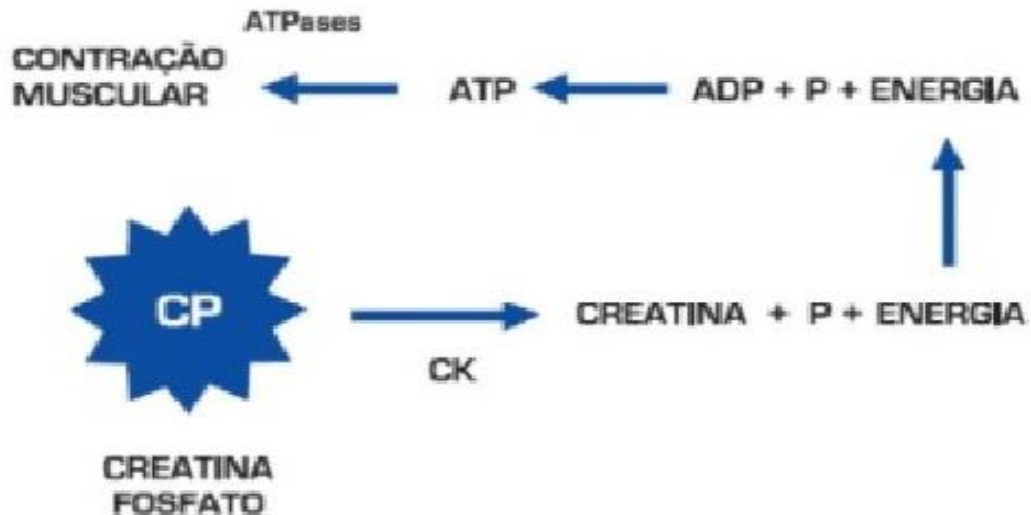
2.2 Mecanismo de Ação

A importância do trifosfato de adenosina (ATP) e da fosfocreatina (PCr) para o sucesso em modalidades onde são exigidas força, potência e velocidade já é conhecida a mais de 50 anos (WILLIAMS; BRANCH, 1998).

A energia necessária para a contração muscular é fornecida pela quebra do ATP a partir da enzima ATPase, essa reação é de altíssima velocidade. O resultado dessa reação é o ADP, o qual é rapidamente regenerado por meio da (PCr), reação mediada por outra enzima, a creatina –quinase (CK) (figura 2) (PERALTA; AMANCIO, 2002).

Desta forma, a creatina é uma importante fonte de energia química para a contração muscular por sua capacidade de fosforização, com consequente formação da fosfocreatina PCr, e de reversão, com a doação do grupo fosfato e energia para o difosfato de adenosina (ADP), dando origem a um novo trifosfato de adenosina (ATP). Sendo portanto uma rápida fonte de energia para a síntese e resíntese do ATP e logo, importantíssima para atividades de alta intensidade e curta duração (WILLIAMS; BRANCH, 1998).

Figura 2 – Mecanismo bioquímico de fornecimento de energia para a contração muscular a partir do monohidrato de creatina.



Fonte: Adaptado de imagem da internet.

<http://informaunb.blogspot.com.br/2011/12/metabolismo-anaeribio-x-aerobio.html>

Já foi demonstrado que a suplementação oral de creatina monohidratada pode aumentar a quantidade total de creatina muscular (TCr), aumentando também a creatina livre (FCr) e a fosfocreatina (PCr) (PERSKY, A. M.; RAWSON, 2007; WILLIAMS; BRANCH, 1998).

Sendo assim, sabendo-se que estoques de ATP e PCr são limitados, porém, podem ser aumentados em virtude da suplementação de creatina, e que o metabolismo anaeróbico alático (ATP-CP) é o responsável por gerar e manter exercícios de alta intensidade. Em teoria, a suplementação de creatina poderia, ao aumentar a quantidade total de creatina muscular (TCr), facilitar e aprimorar a síntese e resíntese de PCr e conseqüentemente a formação de ATP. Resultando num incremento de performance em atividades de alta intensidade e curta duração (WILLIAMS; BRANCH, 1998).

2.3 Protocolos de Administração

Em uma dieta onívora padrão, com ingestão de 1-2 gramas de creatina por dia, os estoques de creatina intramuscular estão entre 60% e 80% saturados. Sendo

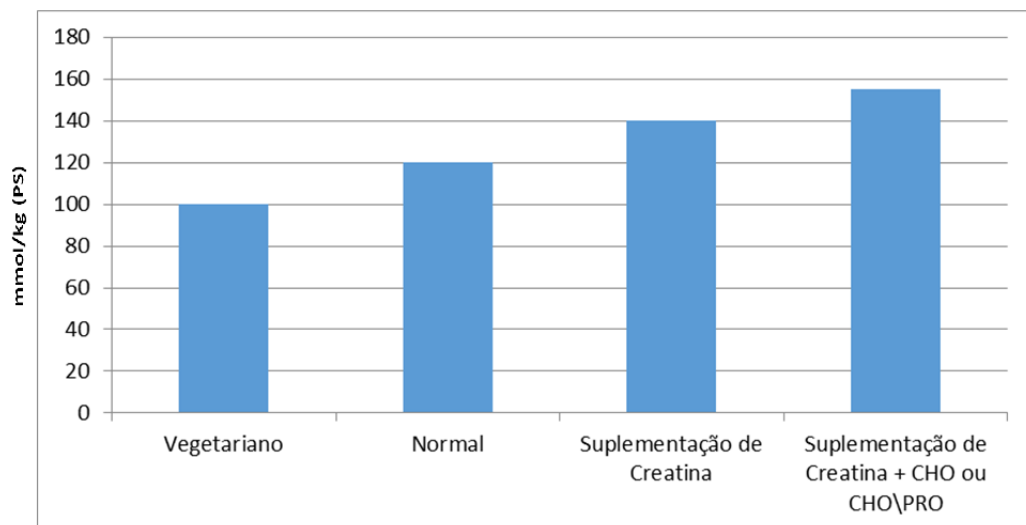
assim, a suplementação com monohidrato de creatina visa saturar esses 20% a 40% restantes (figura 3) (KREIDER et al., 2017)

As doses de creatina utilizadas na maioria dos protocolos de suplementação são baseadas nos resultados encontrados em estudos onde os indivíduos foram submetidos a biópsias antes e após a suplementação de creatina. Essas biópsias revelaram uma grande elevação nos estoques de creatina muscular quando administradas doses de 20g/dia por 5-6 dias. (HULTMAN E, 1996).

Estudos prévios já haviam demonstrado que a administração de 20g/dia de creatina por 5-6 dias é capaz de aumentar significativamente a performance em exercícios máximos e aumentar o peso corporal em 0.5-1.0 Kg. (BALSOM, P. D., B. EKBLUM, K. SODERLUND, B. SJODIN, AND et al., 1993; BIRCH et al., 1994; GREENHAFF et al., 1994; GREENHAFF et al., 1993; STROUD et al., 1994). Foi demonstrado também, que quando essa alta dose de creatina é sustentada por 28 dias, o ganho de peso corporal chegou a 1.7 Kg (EARNEST et al., 1995).

Portanto, as doses sugeridas de 20 g/dia por 5 dias, comumente chamado de “fase de saturação”, seguido pela fase de “manutenção”, com doses entre 5 e 10g/dia compõem o protocolo de administração de creatina mais popular entre os atletas (EARNEST et al., 1995; VANDENBERGHE et al., 1997).

Figura 3 – Estoques de creatina no tecido muscular.



Quantidade total aproximada de creatina muscular (mmol por quilo de peso seco) descrito na literatura em indivíduos seguindo uma dieta vegetariana, dieta onívora tradicional,

suplementados com creatina e suplementados com creatina associada a carboidrato ou creatina associada a carboidrato e proteína (KREIDER et al., 2017).

No Brasil, a suplementação de creatina é regulamentada pela ANVISA a partir da **RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 18, DE 27 DE ABRIL DE 2010**, publicada pelo DOU em 28 de abril de 2010 e, com dose recomendada de 1,5 a 3 gramas de como descreve o artigo 10, inciso I:

“Art. 10. Os suplementos de creatina para atletas devem atender aos seguintes requisitos: I - o produto pronto para consumo deve conter de 1,5 a 3 g de creatina na porção”

Sendo obrigatório ainda segundo essa resolução, o alerta no rótulo sobre doses superiores a 3 gramas, como fica claro no artigo 23, inciso I da mesma resolução

“Art. 23. Adicionalmente ao disposto no art. 21, nos rótulos de suplementos de creatina para atletas devem constar as seguintes advertências em destaque e negrito: I - O consumo de creatina acima de 3g ao dia pode ser prejudicial à saúde” (BRASIL, 2010).

Portanto, o protocolo clássico, “fase de saturação” seguido de “fase de manutenção” é claramente contraindicado pela agência, o que demonstra uma postura de cautela em relação à substância.

Procurando alternativas ao protocolo “clássico”, e estudando a saturação de creatina no tecido muscular esquelético, Hultman e colaboradores investigaram o efeito de dois protocolos de suplementação oral de creatina sobre a saturação do tecido muscular. O protocolo tradicional de saturação (20g/dia por 6 dias) foi capaz de elevar em 20% a quantidade de creatina no tecido muscular. Entretanto, o protocolo de dose baixa e contínua (3g/dia por 28 dias), também proporcionou um aumento de cerca de 20% nos estoques de creatina muscular. Os níveis elevados de creatina muscular conseguiram ser sustentados em ambos os casos com uma dose de manutenção de 2g/dia (HULTMAN et al., 1996).

Infelizmente diferente do trabalho de Hultman e colaboradores (1996), diversos outros estudos falharam em demonstrar que a suplementação de creatina sem a fase de saturação e em doses baixas (menor que 10g/dia) poderia ser eficaz

no aprimoramento do desempenho físico, especificamente a melhora da força máxima, resistência à fadiga e potência muscular (AEDMA et al., 2015; LOBO et al., 2015; THOMPSON et al., 1996; WILDER et al., 2001; WILDER et al., 2002).

2.4. SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA E FUNÇÃO RENAL

2.4.1 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

Na clínica médica tradicional, a medida do volume urinário e uroanálise, assim como a mensuração da uréia e creatinina compõem o protocolo padrão de análise da função renal. Infelizmente, esses marcadores já demonstraram não ser capazes de identificar de forma precoce a inflamação ou doença renal (BONVENTRE, 2008; WAIKAR; SABBISSETTI; BONVENTRE, 2010). Certamente, isso explica o porquê de a doença renal normalmente ser detectada apenas quando já está completamente estabelecida (KIRSZTAJN, 2009).

Dessa forma, o estudo e a busca por moléculas sensíveis e capazes de detectar de forma precoce a inflamação e o declínio da função renal tornou-se o foco de médicos e pesquisadores ao redor do mundo (MCCULLOUGH et al., 2013).

2.4.1.1 CREATININA

A creatinina é um metabólito residual da creatina, a transformação de creatina em creatinina acontece no tecido muscular, onde entre 1% e 2% da creatina livre se converte de forma espontânea e irreversível em creatinina diariamente. A creatinina é livremente filtrada no glomérulo, entretanto, ao contrário da ureia, a creatinina é ativamente secretada pelos túbulos renais, mesmo sendo uma pequena parcela, é o suficiente para superestimar a TFG (KIRSZTAJN, 2009; SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007).

Na prática clínica, por uma questão de custo financeiro e estabilidade química, a creatinina é o marcador sorológico padrão utilizado para detectar o declínio da função renal. Sua análise é muito barata e a molécula mostra boa

estabilidade química na rotina laboratorial. (KIRSZTAJN, 2009; LIBORIO et al., 2011; PERES et al., 2013)

Sendo assim, no cotidiano da clínica médica e nefrológica, quando se objetiva avaliar a função renal, a medida da taxa de filtração glomerular (TFG) é a forma mais utilizada para avaliar o funcionamento dos rins, e para essa tarefa, o teste mais utilizado pela maioria dos laboratórios é a dosagem de creatinina sérica (CORDEIRO et al., 2008; KIRSZTAJN, 2007).

Infelizmente, apesar de ser o biomarcador padrão na prática clínica, a creatinina sérica apresenta sérias limitações. Suas concentrações podem variar consideravelmente em detrimento do sexo, idade, massa magra, prática de exercícios físicos, metabolismo muscular, peso corporal, situação nutricional e estado de hidratação (KIRSZTAJN, 2007).

2.4.1.2 TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR (TFG)

Define-se a taxa de filtração glomerular como sendo a habilidade dos rins em depurar uma substância a partir do sangue. Sendo a TFG expressa como o volume de plasma que pode ser 100% depurado na unidade de tempo, em média, o rim filtra 120ml/min de sangue e o depura de produtos finais do metabolismo protéico, ao mesmo tempo em que previne a perda de solutos específicos, proteínas (especialmente a albumina) e os componentes celulares encontrados no sangue (BASTOS; BASTOS; PAULA, 2007)

A diminuição da TFG pode estar diretamente relacionada à redução do número de néfrons, o que acontece no caso da doença renal crônica, ou, pela diminuição da própria TFG em cada néfron em particular, como acontece nas alterações fisiológicas e farmacológicas da hemodinâmica glomerular (BASTOS et al., 2007; K/DOQI, 2002)

Entretanto, cabe salientar, que eventualmente, mesmo em um quadro onde existe uma diminuição do número de néfrons, a TFG pode permanecer completamente estável do ponto de vista clínico. Isto ocorre devido a um mecanismo compensatório em cada néfron decorrente do aumento da pressão de filtração ou hipertrofia glomerular, caracterizando uma hiperfiltração (PARVING, 2001).

2.4.1.3 Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)

A Kidney injury molecule-1 (KIM-1), trazida na literatura também como TIM-1 e HAVCR-1, é uma glicoproteína transmembrana de tipo I. É formada por 104 kDa em sua forma completa, apresentando uma porção citoplasmática e outra porção extracelular. Em sua parte extracelular, a KIM-1 é constituída por um ectodomínio formado por um domínio de imunoglobulina com seis cisteínas ligadas em sítios de N-glicosilação, e outro domínio de mucina, formada por proteínas fortemente glicosiladas em sítios de O-glicosilação (BONVENTRE, 2008;2014; ICHIMURA et al., 2008).

Por ser indetectável no rim saudável, porém, extremamente expressa nas células tubulares proximais em caso de lesão renal. Essa característica, associada ao fato de que a expressão da KIM-1 é ausente em outras células do corpo, inclusive outras células renais, faz com que esse biomarcador seja particularmente confiável e altamente específico para dano tubular renal (BONVENTRE, 2014; CHATURVEDI; FARMER; KAPKE, 2009)

2.4.1.4 Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)

A Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) foi a primeira quimiocina CC humana descrita na literatura. Certamente, é uma das quimiocinas mais pesquisadas dessa família. Sendo uma proteína constituída por 76 aminoácidos e fazendo parte da família CC das quimiocinas, o MCP-1 pertence a classe das quimiocinas inflamatórias (KIM, M. J.; TAM, 2011)

Sendo assim, por se tratar de uma quimiocina inflamatória, a MCP-1 tem a capacidade de atrair monócitos em resposta a diversas condições patológicas. É capaz também ocasionar a secreção de enzimas como a histamina e a expressão de moléculas de adesão vascular a partir de células natural killer, basófilos e linfócitos T. Dessa forma, a MCP-1 constitui um expressivo fator pró inflamatório (KIM, M. J.; TAM, 2011).

Já foi demonstrado também que a MCP-1 pode ser sintetizada por inúmeros tipos de células do tecido renal, incluindo células epiteliais tubulares, endoteliais, mesangiais e podócitos (HALLER et al., 2016).

2.4.2 IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA SOBRE A FUNÇÃO RENAL

As tabelas 1 e 2 resumem os estudos (ensaios clínicos) encontrados no PubMed, os quais investigaram o impacto da suplementação de creatina sobre a função renal em modelo animal e em seres humanos respectivamente.

Tabela 1. Pesquisas em modelo animal que avaliaram o impacto da suplementação de creatina sobre a função renal.

AUTOR	SUJEITOS	DOSE	TEMPO	DESIGN	MARCADORES	LIMITAÇÕES	RESULTADO	FUNÇÃO RENAL↓
(EDMUNDS et al., 2001)	60 Han: SPRD-cy ratos com cisto renal	2,0g/kg/dia (7 dias) 0.03-0.05g/kg/dia (35 dias)	42 dias	Randomizado 4 grupos. (MA-CONTROL) (MA+SUPLEM) (FE-CONTROL) (FE+SUPLEM)	Peso do rim, uréia sérica, clearance de creatinina	Pureza da creatina não estabelecida. Nível de confiança dos marcadores.	Peso do rim ↑ Uréia sérica ↑ Clearance de creatinina ↓ Grupos controle não apresentaram alterações.	SIM
(TAES et al., 2003)	43 Ratos machos Wistar com função renal comprometida	0.9±0.2g/kg/dia	28 dias	Randomizado 4 grupos. (NEFRE-CONTROL) (NEFRE+SUPLEM) (N. NEFRE-CONTROL) (N. NEFRE+SUPLEM)	Clearance de creatinina, clearance de inulina, cistatina C, uréia sérica, uréia urinária, albumina sérica	Dose extremamente elevada para uso humano.	Ausência de diferença significativa pra todos os marcadores	NÃO
(SOUZA, W. M. et al., 2013)	35 Ratos machos Wistar jovens e treinados	5g/kg/dia (7 dias) 1g/kg/dia (40 dias)	47 dias	Randomizado 5 grupos (SEDE-CONTROL) (SEDE-SUPLEM) (EX-CONTROL) (EX-SUPLEM) (RIFAM)	Uréia sérica, creatinina sérica, albumina sérica, proteína total	Dose extremamente elevada para uso humano. Pureza da creatina não estabelecida. Nível de confiança dos marcadores.	Aumento da uréia e creatinina, sem diferenças para albumina e proteína total. Grupos controle não apresentaram alterações.	SIM
(SOUZA, R. A. et al., 2009)	36 Ratos Wistar treinados e 36 ratos Wistar sedentários	5g/kg/dia (7 dias) 1g/kg/dia (28 dias). 1g/kg/dia (56 dias).	35 dias e 61 dias	Randomizado 4 grupos (SEDE-CONTROL) (SEDE-SUPLEM) (EX-CONTROL) (EX+SUPLEM)	Análise histológica do rim, uréia sérica, creatinina sérica.	Dose extremamente elevada para uso humano. Pureza da creatina não estabelecida.	Comprometimento de função e estrutura apenas no grupo suplementado e sedentário. Sem	SIM (apenas para o grupo sedentário)

							alterações para os ratos suplementados e treinados.	
(FERREIRA et al., 2005)	19 Ratos machos Wistar treinados. 17 Ratos machos Wistar sedentários	2g/kg da dieta. Aproximadamente 0.05g/kg /dia.	70 dias	Randomizado 4 grupos. (SUPLEM+EX) (SUPLEM) (EX) (CONTROL)	Análise histológica do rim, clearance de inulina, clearance de ácido para-amino-hipúrico	Pureza da creatina não estabelecida.	Grupo (SUPLEM) apresentou significativa redução na TFG e FRP. Grupo (SUPLEM+EX) não apresentou alterações.	SIM (apenas para o grupo sedentário)
(ELLERY et al., 2015)	26 Ratas grávidas e 24 ratas virgens.	5% / kg de ração. Aproximadamente 0,23g/kg /dia	18 dias	Randomizado 4 grupos (GRA-CONTROL) (GRA+SUPLEM) (VIRG-CONTROL) (VIRG+SUPLEM)	Creatina urinária.	Dose extremamente elevada para uso humano. Pureza da creatina não estabelecida. Nível de confiança dos marcadores.	Grupo (SUPLEM) apresentou significativo aumento na excreção de creatina.	NÃO

Legenda:

MA- Machos; CONTROL- controle; SUPLEM- suplementados; FE- Fêmeas; NEFRE - nefrectomizado; N. NEFRE- não nefrectomizado; SEDE- sedentário; EX- exercício; RIFAM- rifamicina; TFG- Taxa de filtração glomerular; FRP- Fluxo renal de plasma; GRA- grávidas; VIRG- virgens;

Tabela 2. Pesquisas com seres humanos que avaliaram o impacto da suplementação de creatina sobre a função renal

AUTOR	SUJEITOS	DOSE	TEMPO	DESIGN	MARCADORES	LIMITAÇÕES	RESULTADO	FUNÇÃO RENAL
(GUALANO, B. et al., 2011)	Homens (N= 9) e mulheres (N= 16) com diabetes tipo II. Submetidos a exercícios.	5g/dia	12 semanas	Duplo-cego, randomizado, placebo.	Clearance de creatinina, ureia sérica, ureia urinária, eletrólitos, proteinúria, albuminúria.	Nível de confiança dos marcadores.	Marcadores não apresentaram diferenças significativas.	NÃO
(LUGARESI et al., 2013)	46 Homens jovens praticantes de musculação e com dieta hiperproteica.	20g/dia (5 dias) + 5g/dia (79 dias).	12 semanas	Duplo-cego, randomizado, placebo.	Albuminúria, proteinúria, Eletrólitos, creatinina sérica, ureia sérica.	Nível de confiança dos marcadores.	Marcadores não apresentaram diferenças significativas.	NÃO
(GUALANO, B. et al., 2008)	18 homens sedentários. (submetidos a treinamento aeróbio)	0.3g/kg/dia (7 dias)+0.15g/kg/dia (77 dias).	12 semanas	Duplo-cego, randomizado, placebo.	Cistatina C, Creatinina sérica e eletrólitos.	Amostra pequena	Sem alterações nos eletrólitos. Grupo suplementado apresentou diminuição na Cistatina C e aumento na creatinina sérica.	NÃO
(GUALANO, B. et al., 2010)	1 homem de 20 anos com apenas um rim, TFG diminuída e	20g/dia (5 dias)+5g /dia (30 dias)	35 dias	Estudo de caso.	Clearance de Creatina, albuminúria, proteinúria, ureia sérica,	Amostra pequena. Nível de confiança dos marcadores.	Sem alterações para clearance, eletrólitos e	NÃO

	engajado em treinamento de musculação.				eletrólitos.		proteinúria. Diminuição da albuminúria, e ureia sérica.	
(ROBINSON, T. M. et al., 2000)	48 jovens fisicamente ativos e saudáveis.	20g/dia (5dias). 3g/dia (63 dias)	5 dias e 63 dias.	Duplo-cego, randomizado, placebo.	Eletrólitos, creatinina sérica, ureia sérica.	Nível de confiança dos marcadores. Pureza da creatina não estabelecida.	Marcadores não apresentaram diferenças significativas.	NÃO
(POORTMANS; FRANCAUX, 1999)	8 homens, 1 mulher. (atletas de alto nível) (suplementados) 85 homens universitários (controle).	2g/dia à 30g/dia	10 meses à 5 anos.	Grupo suplementado x controle. (sem intervenção)	Concentrações séricas e urinárias de: Creatina, creatinina, ureia e albumina. Clearance de: Creatina, creatinina, ureia e albumina.	Nível de confiança dos marcadores. Pureza da creatina não estabelecida.	↑ da creatina e creatinina urinária. ↑ da clearance de creatinina. Os outros marcadores não apresentaram diferenças significativas.	NÃO
(MAYHEW; MAYHEW; WARE, 2002)	23 jogadores de futebol americano	5g/ dia à 20g/dia	3 meses à 66 meses.	Grupo suplementado x controle. (sem intervenção)	Creatina sérica, ureia sérica, clearance de creatinina.	Nível de confiança dos marcadores. Pureza da creatina não estabelecida.	Não foram encontradas diferenças significativas para os marcadores analisados..	NÃO
(POORTMANS et al., 1997)	5 homens saudáveis.	20g/dia	5 dias	Cross over, washout. (com intervenção)	Concentrações séricas e urinárias de: Creatina, creatinina. Clearance de: Creatina, creatinina. Proteinúria.	Nível de confiança dos marcadores. Pureza da creatina não estabelecida. Não esclarecido sobre a presença ou ausência de exercícios físicos.	↑ da creatina urinária. ↑ da creatina sérica. ↑ da clearance de creatina. Os outros marcadores não apresentaram diferenças significativas.	NÃO

Como pode ser visto nas tabelas 1 e 2, os resultados sobre o impacto da suplementação de creatina sobre a função renal são contraditórios.

Inicialmente, considerando exclusivamente os estudos realizados em modelo animal, seria possível concluir que a suplementação de creatina, de fato, possui um efeito deletério sobre a função renal. Contudo, uma observação mais minuciosa inspira ponderação. Ao observarmos as doses de creatina utilizadas, é possível concluir que esses trabalhos fizeram uso de protocolos com doses absurdamente elevadas e inimagináveis para seres humanos (EDMUNDS et al., 2001; FERREIRA et al., 2005; SOUZA, R. A. et al., 2009; SOUZA, W. M. et al., 2013).

Por outro lado, todos os estudos realizados com seres humanos concluíram que a suplementação de creatina não tem qualquer impacto negativo sobre a função renal. Mesmo alguns trabalhos demonstrando eventuais alterações

nos parâmetros avaliados (creatinina sérica e urinária, clearance de creatinina) (FRANCAUX; POORTMANS, 1999; POORTMANS et al., 1997), todos os valores ainda permaneciam dentro dos limites da normalidade. Infelizmente, os trabalhos realizados em humanos são extremamente limitados em razão da restrita capacidade dos biomarcadores utilizados (creatinina, uréia, proteinúria, albuminúria e eletrólitos) (GUALANO, B. et al., 2011; GUALANO, B. et al., 2010; LUGARESÍ et al., 2013; MAYHEW et al., 2002; POORTMANS et al., 1997; POORTMANS; FRANCAUX, 1999; ROBINSON, T. M. et al., 2000; SIROTA; KLAWITTER; EDELSTEIN, 2011)

Sendo assim, considerando a discrepância entre os resultados encontrados na literatura, e que os estudos realizados com seres humanos são limitados, e ainda, a escassez de informações sobre os novos biomarcadores precoces de lesão renal, fica evidente a necessidade de que novas pesquisas sejam realizadas no sentido de esclarecer o potencial efeito deletério da suplementação de creatina sobre a função renal.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Investigar o efeito da suplementação de baixas doses (3g e 5g/dia) de creatina sobre a força muscular máxima, resistência à fadiga e a função renal.

3.2 Objetivos Específicos

- Aferir o efeito da suplementação de baixas doses (3g e 5g/dia) de creatina sobre a expressão da força máxima.
- Aferir o efeito da suplementação de baixas doses (3g e 5g/dia) de creatina sobre resistência à fadiga de membros superiores.

- Aferir o efeito da suplementação de baixas doses (3g e 5g/dia) de creatina sobre a força muscular máxima e a resistência à fadiga de membros superiores ao longo do tempo (após 7, 14, 21, 28 e 35 dias).
- Mensurar o efeito da suplementação de baixas doses (3g e 5g/dia) de creatina sobre a massa corporal e IMC.
- Mensurar o efeito da suplementação de baixas doses (3g e 5g/dia) de creatina sobre o percentual de gordura e o peso gordo.
- Mensurar o efeito da suplementação de baixas doses (3g e 5g/dia) de creatina sobre a massa magra e a circunferência do braço direito.
- Medir, avaliar e determinar o impacto da suplementação de baixas doses de creatina sobre a função renal através de marcadores padrão (Albumina sérica Creatinina sérica, Uréia sérica, TFG, Proteinúria e Albuminúria).
- Medir, avaliar e determinar o impacto da suplementação de baixas doses de creatina sobre a função renal através de biomarcadores sensíveis e de última geração (KIM-1 e MCP-1 urinários).

METODOLOGIA

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, duplo cego e controlado por placebo. Realizado entre abril de 2016 e julho de 2017.

4.2 SUJEITOS

Participaram do estudo 36 indivíduos sem histórico médico relevante e praticantes de Musculação.

Os seguintes Critérios de Inclusão foram utilizados: Idade entre 18 e 35 anos; sexo masculino; estar praticando treinamentos de musculação de forma sistemática e assídua ao menos por 6 meses antes do início do estudo.

Foram utilizados como Critérios de Exclusão: Fazer uso de qualquer tipo de medicamento; fazer uso de substância ou qualquer manipulação que estimule o sistema nervoso central; incidência ou histórico pessoal de hipertensão arterial ou outra disfunção cardiovascular; incidência ou histórico pessoal de disfunção renal; incidência ou histórico pessoal de disfunção hepática; incidência de lesões nos ombros ou cotovelos; utilizar ou ter utilizado suplementação que contenha creatina nos últimos 60 dias.

4.2.1 SELEÇÃO DOS SUJEITOS

Foram convidados a participar do estudo alunos da Universidade Federal do Ceará que praticavam treinamento de Musculação no Laboratório de Força aplicada ao Esporte e a Saúde (LAFaes), localizado no Instituto de Educação Física e Esportes (IEFES) no campus do Pici da UFC, na cidade de Fortaleza – CE. A abordagem foi feita de forma aleatória, onde praticamente todos os alunos do sexo masculino foram convidados.

Todos os sujeitos foram informados a respeito dos objetivos do estudo e sobre os possíveis riscos e desconfortos envolvidos com a sua participação no experimento.

Aqueles que atendiam aos critérios estabelecidos, e que após todos os esclarecimentos concordaram em participar e assinaram o TLE foram encaminhados para o exame clínico a fim de garantir que estavam realmente aptos a participar da pesquisa.

Os alunos que não aceitaram o convite para participar do estudo foram desconsiderados em termos de contabilidade geral do número de sujeitos envolvidos na pesquisa.

4.3 DIVISÃO DOS GRUPOS

Os sujeitos foram divididos em 3 grupos de forma aleatória e duplo-cega, composta como segue: Grupo 3G (suplementação de creatina utilizando um protocolo de dose única 3g/dia); Grupo 5G (suplementação de creatina utilizando um protocolo de dose única 5g/dia); Grupo GP (suplementação com placebo, composto de substância inerte com a mesma cor, solubilidade e sabor da creatina, utilizando um protocolo de dose única 5g/dia).

Todos os grupos realizaram o mesmo protocolo de treinamento resistido (musculação).

4.4 PROTOCOLO

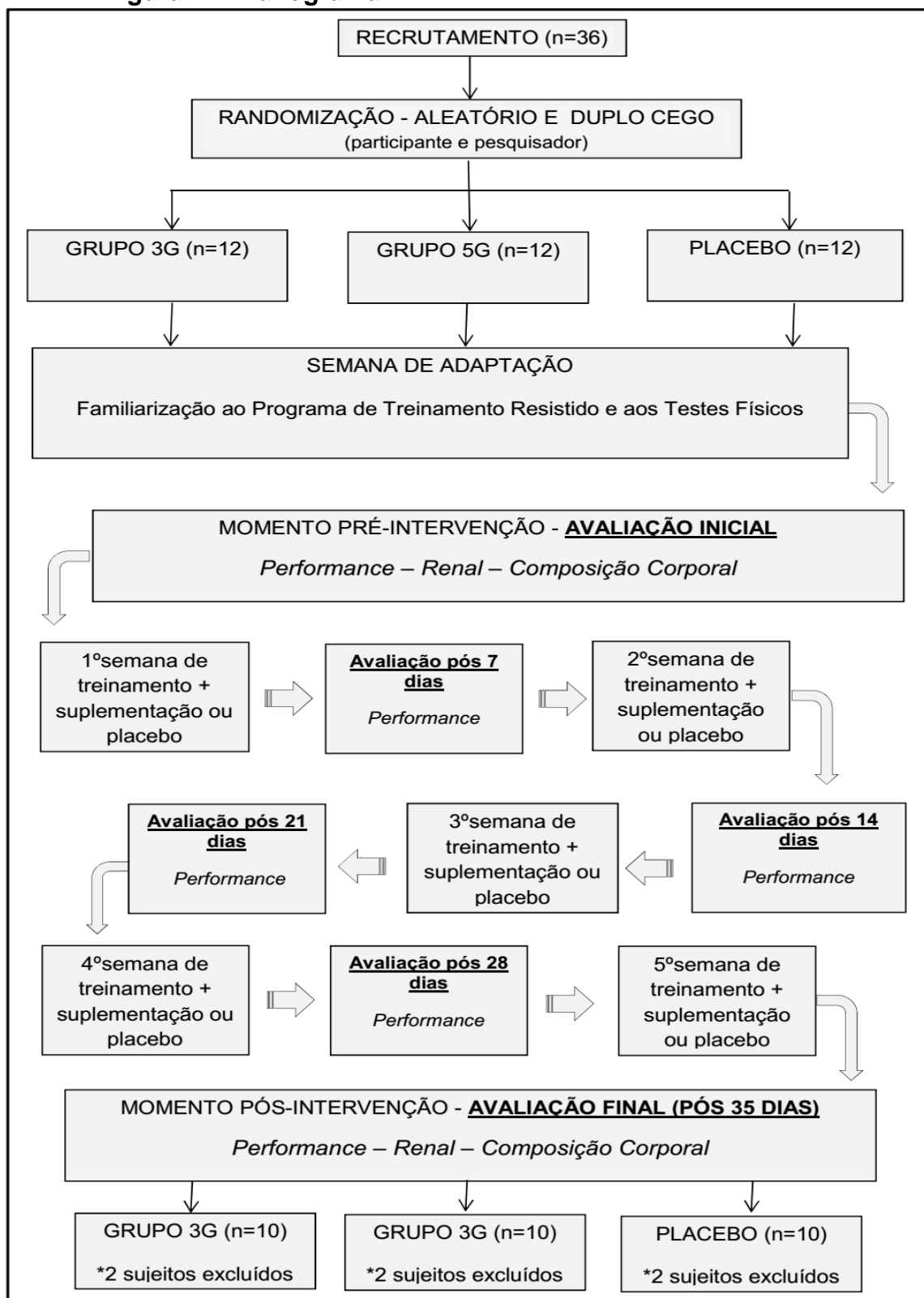
O tempo total de intervenção foi de 6 semanas. Com o objetivo de evitar o viés de aprendizagem relacionado aos testes físicos, a primeira semana foi destinada à familiarização com a rotina de treinamento e com os protocolos dos testes físicos. Nas 5 semanas seguintes (35 dias), todos os participantes realizaram uma rotina de treinamento padronizada e ingeriram diariamente um sachê contendo placebo, 3g ou 5g de creatina (figura 4).

Todos os voluntários do estudo foram orientados a manter seus hábitos alimentares e não consumir nenhum tipo de suplemento alimentar durante o período do estudo.

Com o propósito de estabelecer adequadamente uma linha base de comparação, todas as avaliações (performance, composição corporal, renal e pressão arterial) foram realizadas em um primeiro momento imediatamente após a semana de familiarização, porém, antes do início da suplementação com os sachês de creatina ou placebo (momento pré-suplementação). Todas as avaliações foram repetidas após o término da intervenção (momento pós 35 dias)

Para a investigação do efeito da suplementação de creatina sobre a força máxima e a resistência á fadiga ao longo do tempo, os testes físicos foram repetidos ao final de cada semana (7 dias) durante as 5 semanas de suplementação (momento pós-suplementação, 7, 14, 21, 28 e 35 dias) (figura 4).

Figura 4 – Fluxograma



*Sujeitos excluídos por não realizar completamente todas as seções de treino e/ou não comparecer a todos os testes físico e/ou coleta de material biológico.

4.5 INTERVENÇÃO

4.5.1 Suplementação de Creatina

Foi utilizado um suplemento contendo 100% de creatina monohidratada micronizada na forma de pó, fornecida pela empresa MIDWAY (figura 5), a qual garante a pureza do produto a partir de teste de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).

Figura 5 – Suplemento de creatina utilizado na pesquisa.



NOTA: O autor declara não existir relação ou qualquer tipo de conflito de interesses. O autor declara que não recebeu qualquer tipo de pagamento ou incentivo financeiro por parte da empresa MIDWAY.

A creatina e o placebo foram manipulados pela FARMÁCIA ESCOLA DA UFC (figura 6), sendo dividida em 36 Kits com 35 sachês cada. Esses 36 Kits foram manipulados da seguinte forma:

- 12 Kits com 35 sachês contendo 3g de creatina cada. (G3);
- 12 Kits com 35 sachês contendo 5 gramas de creatina cada. (G5);
- 12 Kits com 35 sachês contendo 5 gramas de placebo cada. (GC);

Os Kits e os sachês tinham aspecto idêntico e foram então codificados, sendo a relação entre o código e a composição dos sachês de cada Kit conhecida apenas pela FARMÁCIA ESCOLA, o pesquisador e os voluntários tinham acesso apenas ao código, não sabendo se se tratava de creatina ou placebo.

Figura 6 – Creatina ou placebo manipulado e acondicionado em sachês de dose única.



Todos os grupos fizeram a suplementação por 35 dias, administrando um sachê ao dia, em horário que fosse mais conveniente. Os voluntários foram orientados a diluir todo o conteúdo do sachê em 100 ml de água, misturar e deglutir a solução. Repetindo o processo a fim de garantir ingestão dos resquícios que ainda restassem impregnados no copo.

4.5.2 Protocolo de Treinamento Resistido (Musculação)

Todos os sujeitos incluídos na pesquisa eram fisicamente ativos e praticantes de treinamento resistido (musculação).

Com o objetivo de evitar que a escolha do tipo de treinamento (volume, intensidade, escolha dos exercícios, etc.) viesse a ser um fator com a capacidade influir nos resultados dos testes físicos aplicados, optou-se por padronizar o

protocolo de treinamento. Dessa forma, todos os sujeitos, dos três grupos, realizaram o mesmo protocolo de treinamento, ou seja, realizaram os mesmos exercícios, com mesmo volume e mesma intensidade.

O protocolo de treinamento resistido foi composto por três diferentes rotinas, conforme Tabelas 3, 4 e 5. Cada rotina foi realizada apenas uma vez por semana, preferencialmente as segundas, quartas e sextas. Para todos os exercícios foram utilizadas três séries de aquecimento localizado seguidos de 3 ou 4 séries (máximas). Foi considerada como série máxima, aquela série na qual o indivíduo realiza o exercício até o momento da falha muscular (fadiga). Sendo assim, as cargas foram selecionadas de forma que os sujeitos chegassem à fadiga muscular com conseqüente falha na execução técnica entre a 8^o e a 10^o repetição.

Todas as seções de treinamento foram realizadas no Laboratório de Força aplicada ao Esporte e a Saúde (LAFaes) (figura 7), localizado no Instituto de Educação Física e Esportes (IEFES) no campus do Pici da UFC, na cidade de Fortaleza – CE.

Figura 7 – Laboratório de Força Aplicada ao Esporte e Saúde (LAFaes).



Tabela 3 - Programa de treinamento resistido (Musculação) aplicado aos grupos (Rotina 1).

Grupo Muscular	Exercício	Séries	Repetições	Intervalo entre Séries
Peitoral	Voador (Peck deck)	3-4	8-10	1' - 2'
Peitoral	Supino Reto Articulado	3-4	8-10	1' - 2'

Peitoral	Apoio de frente alternado no step.	3-4	8-10	1'- 2'
Peitoral	Cross over	3-4	8-10	1'- 2'
Extensores do Cotovelo	Extensão do Cotovelo Bilateral na polia. Tríceps Pulley.	3-4	8-10	1'- 2'
Extensores do Cotovelo	Tríceps Francês	3-4	8-10	1'- 2'

Tabela 4 - Programa de treinamento resistido (Musculação) Aplicado aos Grupos (Rotina 2).

Grupo Muscular	Exercício	Séries	Repetições	Intervalo entre Séries
Dorsal	Extensão de ombros na polia	3-4	8-10	1'- 2'
Dorsal	Puxada Costas	3-4	8-10	1'- 2'
Dorsal	Remada Sentada	3-4	8-10	1'- 2'
Dorsal	Crucifixo inverso	3-4	8-10	1'- 2'
Flexores do Cotovelo	Rosca Direta	3-4	8-10	1'- 2'
Flexores do Cotovelo	Rosca inversa na polia	3-4	8-10	1'- 2'

Tabela 5 - Programa de treinamento resistido (Musculação) Aplicado aos Grupos (Rotina 3).

Grupo Muscular	Exercício	Séries	Repetições	Intervalo entre Séries
Membros Inferiores	Leg Press Inclinado 45°	3-4	8-10	1'- 2'
Membros Inferiores	Cadeira extensora	3-4	8-10	1'- 2'
Membros Inferiores	Cadeira Flexora	3-4	8-10	1'- 2'
Membros Inferiores	Flexão Plantar (leg. Horizontal)	3-4	8-10	1'- 2'
Ombro	Abdução de ombros	3-4	8-10	1'- 2'
Ombro	Desenvolvimento barra	3-4	8-10	1'- 2'
Ombro	Elevação escapular	3-4	8-10	1'- 2'

4.6 AVALIAÇÃO DA PERFORMANCE FÍSICA

Todos os testes foram realizados adotando normas e padronização de acordo com o “NSCA's Guide to Tests and Assessments” e/ou guia de Pollock e Wilmore, “Exercícios na saúde e na doença: avaliação e prescrição para prevenção e reabilitação” (AMP; ASSOCIATION; MILLER, 2012; POLLOCK, 1993). Foram utilizados protocolos previamente validados e específicos para cada variável mensurada.

4.6.1 Força Máxima

O teste de uma repetição máxima (1RM) é frequentemente utilizado como medida de força muscular seja no âmbito da preparação física, do treinamento desportivo, da reabilitação física, ou simplesmente no escopo da pesquisa científica (MORALES; SOBONYA, 1996).

Em estudos anteriores, o teste de 1 RM em supino reto foi capaz de avaliar adequadamente jogadores de futebol americano (FRY; KRAEMER, 1991), mostrando-se também eficaz ao conseguir diferenciar diferentes níveis de jogadores profissionais de rúgbi (BAKER, 2001).

Sendo assim, para a avaliação da força muscular máxima, os sujeitos foram submetidos ao teste de uma repetição máxima (1RM). O teste de 1RM consiste na aferição da maior carga (quilogramas) que pode ser utilizada durante a realização de um exercício padronizado e utilizando de técnica perfeita de execução. Diante disso, a carga mais pesada que possa ser utilizada durante a realização de uma única repetição completa de um exercício é considerada 1 RM (FLECK; KRAEMER, 2004).

Especificamente para esse teste, foi utilizado o exercício de supino reto em decúbito dorsal, realizado em máquina articulada da marca IPIRANGA, fabricada no Brasil.

Todas as avaliações foram realizadas de acordo com do protocolo de Baechle (2008), o qual estabelece os seguintes procedimentos (BAECHLE; HAFF; TRIPLETT, 2008):

1. A pessoa testada se aquece realizando repetições com uma carga que permita 5 a 10 repetições.
2. Repouso de 1 minuto.
3. Estimar uma carga de aquecimento que permita que a pessoa testada complete 3 a 5 repetições acrescentando-se 4,5 a 9 kg, ou 5 a 10%, à carga usada no passo 1.
4. Repouso de 2 minutos.
5. Estimar uma carga próxima do máximo que permita que a pessoa complete 2 ou 3 repetições acrescentando-se 4,5 a 9 kg, ou 5 a 10%, à carga usada no passo 3.
6. Repouso de 2 a 4 minutos.
7. Instruir a pessoa testada a realizar uma tentativa de 1 RM aumentando-se a carga usada no passo 5 em 4,5 a 9 kg, ou 5 a 10%.
8. Repouso de 2 a 4 minutos.
9. Se a pessoa não conseguir fazer 1 RM, reduzir a carga removendo-se de 2,3 a 4,5 kg, ou 2,5 a 5%, e pedir que ela realize uma repetição.
10. Repouso de 2 a 4 minutos.
11. Continuar aumentando ou diminuindo à carga até que a pessoa possa completar uma repetição com a técnica adequada. A 1 RM da pessoa testada deve ser atingida em até 5 tentativas.

Para o adequado ajuste do avaliado no equipamento, foi solicitado que o indivíduo se posicionasse no banco de supino em decúbito dorsal e segurasse a barra com uma pegada pronada e os cotovelos posicionados diretamente sob a barra, com os antebraços na vertical para criar um ângulo de 90° na articulação do cotovelo. Essa configuração determinou a largura da pegada de cada avaliado. Os pés foram posicionados ao lado ou em cima do banco, de acordo com a preferência do avaliado. O avaliado foi instruído a manter as costas em contato com o banco

durante todo o levantamento, expirando na fase concêntrica e inspirando na fase excêntrica.

Após aquecimento prévio e o adequado ajuste de posição do corpo e de pegada, dois ajudantes elevavam os braços articulados do equipamento até os cotovelos do avaliado estar completamente estendidos (figura 8). Ao sinal de “OK” por parte do avaliado, os ajudantes liberavam a carga, a qual deveria ter sua descida controlada até tocar no suporte do equipamento (figura 9). Após esse toque, a carga deveria ser levantada na amplitude máxima do equipamento e até a completa extensão dos cotovelos do avaliado, ou seja, o teste deveria finalizar com a volta a posição inicial (contração excêntrica seguida de contração concêntrica). Apenas as execuções com técnica perfeita de execução foram consideradas.

Com o objetivo de diminuir a margem de erro nos testes de 1RM, foram adotadas as seguintes estratégias em todos os testes realizados: a) instruções padronizadas foram fornecidas antes do teste, de forma que o avaliado tivesse compreensão de toda o procedimento que envolvia a coleta de dados; b) o avaliado foi estritamente informado sobre a técnica de execução do exercício; c) a técnica de execução foi rigorosamente monitorada pelo avaliador d) estímulos verbais foram realizados com propósito de induzir a máxima performance possível do avaliado.

Figura 8 - Posição inicial para o teste de 1 RM em máquina de supino articulado.



Figura 9 - Posição final para o teste de 1 RM em máquina de supino articulado.



4.6.2 Resistência à Fadiga de Membros Superiores

A resistência muscular é definida como sendo a capacidade de produção voluntária de força ou de torque, repetidas vezes, contra cargas externas, ou, como a capacidade de sustentar determinado nível de força máxima em uma postura específica pelo maior tempo possível (AMP et al., 2012).

A resistência à fadiga de membros superiores foi aferida usando o exercício de apoio de frente (FB). Para isso foi avaliada a quantidade máxima de repetições (com técnica perfeita de execução) que os sujeitos eram capazes de realizar no período de 1 minuto. Foi utilizado o protocolo sugerido por Pollock e Wilmore (1993).

Após aquecimento prévio, os sujeitos eram posicionados em decúbito ventral, mãos posicionadas em alinhamento lateral com os ombros, pontas dos dedos apontados para frente e cotovelos estendidos (figura 10). Ao comando de

“atenção” e “vai” os sujeitos flexionavam seus cotovelos, trazendo o tórax cerca de cinco centímetros próximo ao solo (figura 11). Nenhuma parte do corpo com exceção das palmas das mãos e os pés poderiam entrar em contato com o solo. A articulação do cotovelo deveria formar um ângulo mínimo de 90° antes de o cotovelo ser completamente estendido novamente. Todo corpo (cabeça, tórax, pelve e pernas) deveria estar em alinhamento durante todo o movimento. Foi permitida a pausa para o descanso, contudo, apenas as repetições completas e com perfeita técnica de execução executadas no período de 1 minuto foram computadas.

Figura 10 - Posição inicial para o teste de resistência á fadiga de membros superiores (apoio de frente).



Figura 11 - Posição final para o teste de resistência á fadiga de membros superiores (apoio de frente).



4.7 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

4.7.1 Coleta de Amostras Biológicas

Todas as coletas foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT) da Universidade Federal do Ceará.

As amostras de sangue venoso foram coletadas no período da manhã, por um técnico habilitado. Foram utilizadas seringas heparinizadas, as quais foram imediatamente acondicionadas em recipiente com gelo (temperatura entre 2°C e 8°C).

A urina foi coletada seguindo o protocolo de “coleta de 24 horas”.

Ao levantar pela manhã, o sujeito deveria desprezar toda a urina contida na bexiga e anotar o horário. A partir desse momento, toda a urina produzida deveria ser armazenada em frasco adequado e guardado em refrigerador entre as micções. A última coleta deveria ser 24 horas após o horário marcado na manhã anterior. Durante as 24 horas de coleta, a ingestão de líquidos e alimentação deveria ser a habitual.

4.7.2 Marcadores clínicos tradicionais da Função renal

Para a avaliação da função renal, a taxa de filtração glomerular foi estimada (TFGe) usando a fórmula CKD-EPI “*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*” (LEVEY et al., 2009). Essa fórmula é baseada na dosagem de creatinina sérica e é expressa da seguinte forma:

- Para mulheres com creatinina <0,7mg/dL (62mmol):

$$\text{TFG} = 144 \times (\text{Cr}/0,7)^{-0.329} \times (0,993)^{\text{idade}}.$$

- Para mulheres com creatinina >0,7mg/dL (62mmol):

$$\text{TFG} = 144 \times (\text{Cr}/0,7)^{-1.209} \times (0,993)^{\text{idade}}.$$

- Para homens com creatinina <0,9mg/dL (80mmol):

$$\text{TFG} = 141 \times (\text{Cr}/0,9)^{-0.411} \times (0,993)^{\text{idade}}.$$

- Para homens com creatinina >0,9mg/dL (80mmol):

$$\text{TFG} = 141 \times (\text{Cr}/0,9)^{-1.209} \times (0,993)^{\text{idade}}.$$

A função glomerular também foi avaliada a partir das concentrações de proteínas e albumina na urina. A proteinúria foi quantificada através de método colorimétrico, pela reação com o vermelho de pirogalol. Nessa reação, o vermelho de pirogalol reage com o molibdato de sódio originando um complexo que ao se combinar com a proteína em meio ácido (urina) desenvolve um cromóforo de cor azul, com o máximo de absorção em 600 nm. A absorbância resultante é diretamente proporcional à concentração de proteína na amostra (Labtest®).

Para a mensuração de albumina na urina (albuminúria) foi empregado o ensaio imunoturbidimétrico. Nesse ensaio anticorpos anti- albumina reagem com o antígeno (albumina) na amostra de urina e formam complexos albumina/anti-albumina aglutinados. Estes complexos são quantificados através da turbidimetria, método de espectrofotometria o qual é capaz de medir a

redução da transmissão de luz em um meio causado pela turbidez de uma amostra, que nesse caso aumenta quanto maior for a concentração de albumina e conseqüentemente de complexos formados. O equipamento utilizado para análise foi o Cobas C111, Roche®.

Além disso, a creatinina urinária também foi mensurada no Cobas C111, (Roche®). Todos os marcadores clínicos urinários, bem como os novos biomarcadores renais urinários avaliados no presente estudo, tiveram seus valores ajustados pelo valor da creatinina urinária, eliminando o viés da diferença de concentração urinária entre as amostras dos pacientes (WAIKAR et al., 2010). A proteinúria e a albuminúria também foram expressas em “mg/g-Creatinina”.

4.7.3 Novos biomarcadores da função renal

Os biomarcadores renais de última geração (KIM-1 e MCP-1) foram mensurados utilizando-se a técnica do ELISA, (ensaio imunoenzimático de alta sensibilidade e especificidade). Kits comerciais de ELISA foram adquiridos da marca R&D Systems® (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA), com reagentes suficientes para 5 a 15 placas com 96 testes por placa dependendo do biomarcador..

A concentração desses biomarcadores foi corrigida pelos níveis de creatinina urinária (WAIKAR et al., 2010).

4.8 COMPOSIÇÃO CORPORAL

Todos os testes relacionados à composição corporal foram realizados adotando normas e padronização de acordo com o “NSCA's Guide to Tests and Assessments” (AMP et al., 2012).

4.8.1 Massa corporal, Estatura e IMC

A massa corporal é a quantidade de matéria de que consiste um objeto ou pessoa. Para a aferição dessa variável foi utilizada uma balança médica com precisão de 100 gramas da marca LÍDER, modelo LD1050, fabricada no Brasil.

O procedimento de aferição da massa corporal foi realizado como descrito no “NSCA's Guide to Tests and Assessments” (AMP et al., 2012).

1. O avaliado deveria estar descalço e com o mínimo de roupa possível (roupa de banho).
2. O avaliado deveria subir no centro da balança. O avaliador aguardava a estabilização do peso para registrar a medida.

A estatura foi aferida com o uso de um estadiômetro (régua vertical com ampla cabeceira horizontal) acoplado à balança LD1050 da marca LÍDER (Brasil).

O procedimento de aferição da estatura foi realizado como descrito no “NSCA's Guide to Tests and Assessments” (AMP et al., 2012).

1. O avaliado deveria estar descalço.
2. O avaliado deveria ficar em pé, o mais ereto possível e com os calcanhares unidos rente ao estadiômetro.
3. Foi solicitado que o avaliado inspirasse fundo, segurando a respiração e que ficasse parado com a cabeça alinhada, olhando para frente.
4. A altura foi registrada em centímetros.

O índice de massa corporal (IMC) é uma relação existente entre a massa corporal e altura. O IMC foi obtido matematicamente a partir da seguinte equação: $IMC = \text{peso corporal (kg)} \div \text{estatura (m)} \times \text{estatura (m)}$ (AMP et al., 2012).

4.8.2 Percentual de Gordura e Peso Gordo

O percentual de gordura foi obtido a partir da mensuração de dobras cutâneas. Foi utilizando um adipômetro científico fabricado pela empresa brasileira CESCORF. Dotado de precisão de 0,1 mm, amplitude de 85 mm e força de pressão de $\pm 10\text{g/mm}^2$. As medidas de espessura de dobras cutâneas foram realizadas no hemi-corpo direito dos avaliados, utilizando o dedo indicador e o polegar da mão esquerda para diferenciar o tecido adiposo subcutâneo do tecido muscular. Para a execução de leitura, foram aguardados dois segundos, observando-se que as hastes do compasso (plicômetro) estivessem perpendiculares à superfície da pele no local da medida. Devido à variabilidade das medidas de dobras cutâneas, foram executadas três medidas não consecutivas de cada dobra escolhida. Quando se encontrou uma diferença superior a 5% entre uma medida e as demais realizadas no mesmo ponto de reparo, realizou-se uma nova série de medidas. Além desse cuidado, foi adotada a mediana das medidas obtidas em cada local, para eliminar os valores extremos (AMP et al., 2012).

O percentual de gordura foi calculado a partir do protocolo de 7 dobras de Jackson e Pollock (1978) e da equação de Siri (1961). Neste protocolo, após executar-se a soma de sete dobras cutâneas (tricipital, torácica, axilar média, subescapular, abdominal, supra- ilíaca e coxa) recorre-se às fórmulas matemáticas para obter o valor da densidade corporal (JACKSON; POLLOCK, 1978).

Depois de estabelecida a densidade corporal, foi então aplicada a fórmula de Siri (1961) para determinação do percentual de gordura (SIRI, 1993).

O peso gordo (PG), expresso em quilogramas, foi calculado levando em consideração a massa corporal (MC) e o percentual de gordura (%G). Sendo expresso matematicamente como: $PG = MC \times (\%G)/100$ (AMP et al., 2012).

4.8.3 Massa Magra e Circunferência do Braço Direito

A massa magra (MM) foi calculada levando em consideração a massa corporal (MC) e o percentual livre de gordura (PLG), sendo o $PLG = 100 - \text{Peso gordo (PG)}$. Sendo assim a massa magra, expressa em quilogramas, foi obtida

matematicamente a partir da seguinte equação: $MM = MC \times PLG / 100$ (AMP et al., 2012).

A circunferência do braço direito foi obtida com o uso de fita antropométrica metálica com precisão de 0,1mm da marca Sanny fabricada no Brasil. Para a realização da medida o avaliado deveria estar em posição ortostática, braço direito elevado no nível do ombro. O cotovelo deveria estar com angulação de 90°. Com a mão esquerda, avaliado deveria segurar o pulso direito, de forma a manter sempre o cotovelo em um ângulo de 90°. Quando solicitado, o avaliado deveria realizar uma contração isométrica máxima. A medida foi tomada no ponto de maior volume, estando a fita em ângulo reto em relação ao eixo do braço (AMP et al., 2012).

4.9 Aspectos éticos

Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Esta pesquisa incorporou os referenciais básicos da Bioética, configurados nos aspectos de autonomia, não-maleficência, beneficência e justiça, preconizados pela Resolução nº 466/12, do Conselho Nacional de Saúde–MS/Brasil, recomendados para investigações *in anima mobili*. Sendo também atendida a resolução nº 196/96 do conselho Nacional de Saúde a qual regulamenta os aspectos ético-legais da pesquisa em seres humanos.

A pesquisa está registrada sob número de CAEE 52825816.9.0000.5045, tendo sido aprovada junto ao CEP pelo parecer de número 1690479.

4.10 Análise Estatística

4.10.1 Análise Estatística da Performance e da Composição Corporal

A normalidade da distribuição dos dados foi confirmada com a utilização do teste de Kolmogorov-Smirnov. A análise de variância (simple one-way analysis of variance – ANOVA) foi realizada com os dados obtidos no momento pré-suplementação. Essa análise determinou que todas as variáveis dependentes nos

grupos PL, G3 e G5 eram estaticamente similares ($p>0.05$) e que a randomização havia sido eficiente em promover a homogeneização dos grupos.

O teste T pareado (T-student) foi utilizado para identificar diferenças significativas entre os valores pré-suplementação e pós-suplementação dos testes de avaliação da força máxima (1RM) e resistência à fadiga de membros superiores (FB).

A força máxima também foi analisada utilizando os valores percentuais de aumento de força ($\% \Delta$).

Os dados foram tabulados no software Microsoft Excel e posteriormente exportados para serem analisados estatisticamente com o software SPSS v. 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

A significância estatística estabelecida para todas as comparações foi de 5% ($p<0,05$).

4.10.2 Análise Estatística da Função Renal

Todas as variáveis foram testadas quanto a normalidade da distribuição dos dados a partir do teste de Shapiro-Wilk. Dados com distribuição normal são expressos através de média e desvio padrão e dados com distribuição não normal são expressos em mediana e intervalo de confiança. Para a comparação dos três grupos (GP, 3G, e 5G), os testes de ANOVA ou Kruskal-Wallis foram utilizados de acordo com a conveniência. Para comparar a função renal entre os momentos pré e pós-suplementação dentro de cada grupo, foi aplicado o teste T-pareado ou o Wilcoxon rank test.

Os dados foram tabulados no software Microsoft Excel e posteriormente exportados para serem analisados estatisticamente com o software SPSS v. 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

A significância estatística estabelecida para todas as comparações foi de 5% ($p<0,05$).

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização dos Sujeitos e dos Grupos

A tabela 6 mostra através de média e desvio padrão, as características físicas dos sujeitos de cada grupo no momento anterior ao início da suplementação com monohidrato de creatina ou placebo. As variáveis Idade, massa corporal, altura, IMC, massa magra, força máxima (1RM), resistência à fadiga (FB) e circunferência do braço direito não apresentaram diferenças significativas entre os grupos ($p > 0.05$). Por outro lado, o percentual de gordura e o peso gordo não apresentaram homogeneidade entre os grupos e foram analisados exclusivamente intra-grupo (Test T-pareado).

Tabela 6 – Caracterização dos Grupos no Momento Pré-Intervenção

	Placebo (N=10)	3G (N=10)	5G (N=10)	P
Idade	21.6 ± 3.0	24.4 ± 6.1	21.4 ± 2.8	0,32
Massa Corporal (kg)	77.4 ± 10.4	79.4 ± 13.3	74.1 ± 9.5	0,55
Altura(m)	1.78 ± 0.1	1.75 ± 0.1	1.76 ± 0.1	0,45
IMC (kg/m ²)	24.2 ± 1.5	25.7 ± 3.0	24.0 ± 2.4	0,08
Percent. de Gord. (%)	12,3 ± 2,2	13,2 ± 5,5	10,7 ± 4,5	0,00*
Massa Magra (kg)	67,9 ± 8,9	68,5 ± 8,6	65,8 ± 5,9	0,36
Peso Gordo (kg)	9,6 ± 2,2	10,9 ± 6,1	8,2 ± 4,3	0,02*
Força Máx.1RM (kg)	114.2 ± 18.9	127.6 ± 17.8	114.9 ± 18.2	0,89
FB (Máx.rep/min)	32.7 ± 6.8	40.1 ± 10.7	39.9 ± 7.9	0,10
CBD (cm)	34,5 ± 1,9	37,3 ± 3,5	34,5 ± 2,1	0,19

IMC = Índice de Massa Corporal, RM = repetição máxima, CBD = circunferência do braço direito, FB = Flexão de Braço, Cir = Circunferência, Hom = Teste de homogeneidade.

Valores apresentados em média ± desvio padrão.

Teste de homogeneidade ($p > 0,05$) significa que os 3 grupos são homogêneos para a variável.

Considerando as médias (tabela 6), pode-se constatar a homogeneidade entre os grupos e também que a amostra foi composta por indivíduos jovens e saudáveis.

É possível observar que as variáveis relacionadas à saúde (IMC e, percentual de gordura) encontram-se dentro das faixas de normalidade.

Os resultados dos testes de força máxima e flexão de braços indicam indivíduos com evidente treinamento prévio. Isso fica bastante manifesto especialmente considerando os valores encontrados no teste de 1RM (superiores a 100% do peso corporal).

O percentual de gordura dentro da normalidade associado a uma circunferência de braço acima da média, indica que os sujeitos já possuíam algum nível de hipertrofia muscular e confirma a experiência com treinamento resistido.

Sendo assim, as características iniciais dos grupos indica que os critérios de inclusão e exclusão foram eficientes em selecionar indivíduos jovens, fisicamente ativos e saudáveis.

Importante ressaltar que nenhum sujeito em nenhum dos grupos, apresentou ou relatou qualquer desconforto ou efeito colateral durante o período desse experimento.

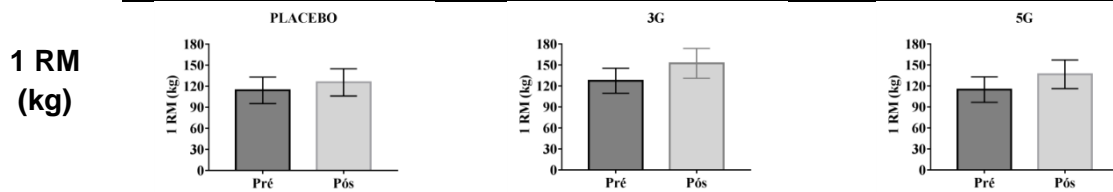
5.2 PERFORMANCE FÍSICA

5.2.1 Força Máxima

A tabela 7 mostra os valores obtidos no teste de uma repetição máxima (1RM) nos momentos pré e pós-suplementação. O teste T-pareado evidencia que a força máxima aumentou de forma significativa em todos os grupos ($p < 0.05$). Esse achado isoladamente indicaria que o efeito dos grupos suplementados com creatina não foi diferente dos efeitos encontrados no grupo placebo. Entretanto, ao analisarmos o percentual de aumento de força (tabela 8 e figura 12), é possível observar que os grupos 3G e 5G apresentaram um aumento de força percentual consideravelmente maior ($\cong 100\%$) quando comparado ao grupo placebo (G3, $\Delta\% 1RM = 20.0 \pm 4.0$ e G5, $\Delta\% 1RM = 19.9 \pm 1.5$ vs. GP, $\Delta\% 1RM = 10.3 \pm 1.9$).

Tabela 7 - Efeito da Suplementação de Creatina Sobre a Força Máxima

Placebo (N=10)		3G (N=10)		5G (N=10)	
Pré	Pós 35 dias	Pré	Pós 35 dias	Pré	Pós 35 dias
114 ± 18.9	125 ± 19.4*	127 ± 17.8	152 ± 21.3 [†]	114 ± 18.2	137 ± 19.7 [#]



Nota: * [†] [#] diferença significativa quando comparado ao momento pré intervenção.

* p = ,000. [†] p = ,000. [#] p = ,000

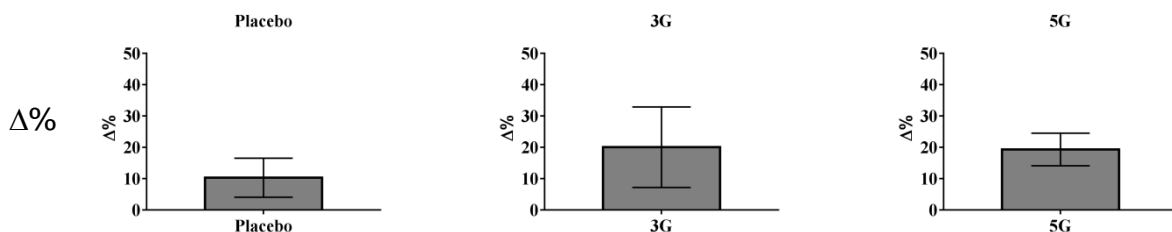
RM = repetição máxima.

Valores expressos em média ± desvio padrão.

Considerando o aumento da força máxima ao longo do tempo (tabela 9), foi observado que, diferente do grupo placebo, o qual apresentou aumento significativo da força máxima apenas após 14 dias, os grupos suplementados com creatina (3G e 5G) apresentaram melhora significativa na força máxima mais cedo, após apenas 7 dias de suplementação.

Tabela 8 - ($\Delta\%$) Percentual de aumento de Força Máxima pós 35 dias

Placebo (N=10)	3G (N=10)	5G (N=10)
10.3 ± 1.9	20.0 ± 4.0	19.9 ± 1.5



Valores expressos em média ± desvio padrão.

$\Delta\%$ foi calculado com a fórmula: (Pós/Pré) - 1

Tabela 9 - Efeito da Suplementação de Creatina Sobre a Força Máxima ao longo do Tempo

		1RM (kg)				
	Pré	Pós 7 dias	Pós 14 dias	Pós 21 dias	Pós 28 dias	Pós 35 dias
Placebo	114.2 ± 18.9	118.8 ± 21.15	119.8 ± 21.13*	123.8 ± 22.05*	124.6 ± 20.7*	125.6 ± 19.4*
3G	127.6 ± 17.8	136.2 ± 16.45*	144.2 ± 17.3*	148.0 ± 17.0*	151.2 ± 19.6*	152.4 ± 21.4*
5G	114.9 ± 18.2	118.8 ± 18.6*	124.0 ± 20.4*	127.0 ± 20.5*	130.8 ± 22.0*	136.8 ± 20.4*

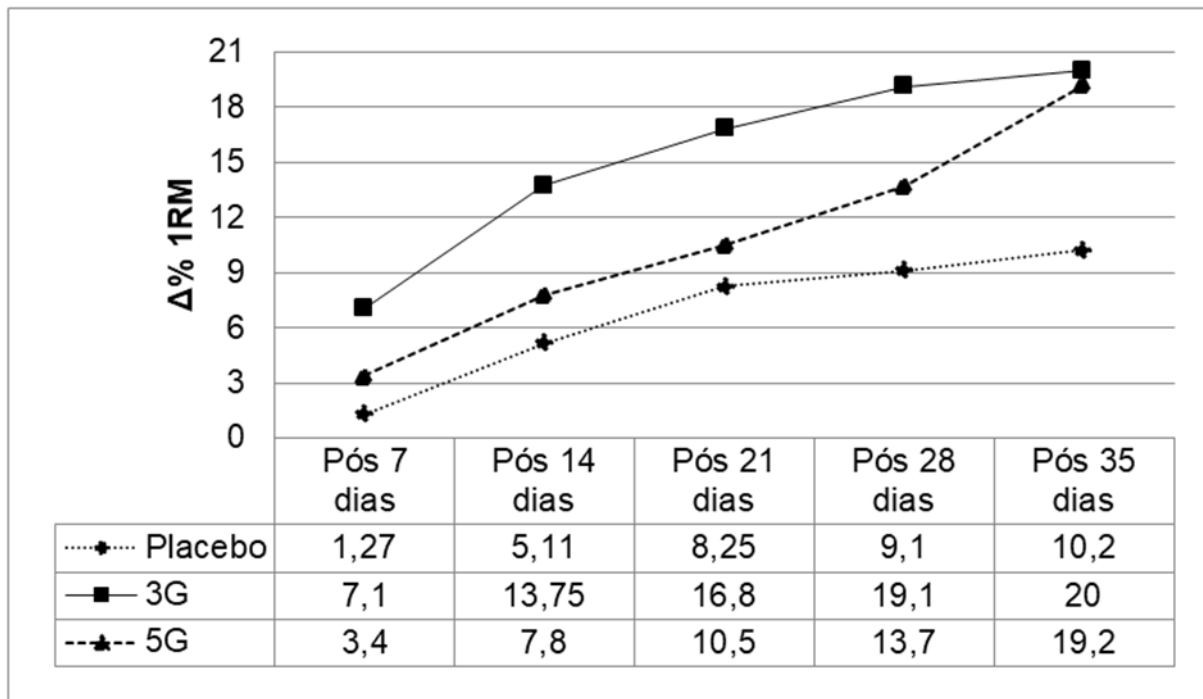
RM = Repetição máxima.

*diferença significativa quando comparado ao momento pré-suplementação (p<0,05).

Valores expressos em média ± desvio padrão.

Grupo placebo (n=10), grupo 3G (n=10), grupo 5G (n=10).

Figura 12 – Apresentação gráfica do percentual de aumento da Força Máxima ao longo do tempo



Percentual de aumento de força. (comparado ao momento pré-suplementação).

Grupo placebo (n=10), grupo 3G (n=10), grupo 5G (n=10).

5.2.2 Resistência à Fadiga de Membros Superiores

Considerando os valores obtidos no teste de resistência à fadiga de membros superiores (FB) apresentados na tabela 10, os grupos 3G e Placebo não

apresentaram nenhuma melhora estatisticamente significativa após 35 dias de suplementação. Contudo, foram encontrados aumentos significativos da resistência à fadiga de membros superiores no grupo suplementado com 5g/dia de creatina (pré-suplementação, 39.9 ± 7.9 vs. 50.7 ± 11.0 após 35 dias de suplementação,) (Teste T-pareado, $p < 0.05$). Importante observar que diferentemente do que foi encontrado ao analisarmos a força máxima (1RM), o grupo 5G apresentou aumento significativo no teste de FB somente após 14 dias de suplementação (tabela 11) *versus* 7 dias para 1 RM (tabela 9).

Tabela 10 - Efeito da Suplementação de Creatina sobre a Resistência à Fadiga

	Placebo (N=10)		3G (N=10)		5G (N=10)	
	Pré	Pós 35 dias	Pré	Pós 35 dias	Pré	Pós 35 dias
	32.7 ± 6.8	36.3 ± 5.0	40.1 ± 10.7	45.2 ± 15.8	39.9 ± 7.9	$50.7 \pm 11.0^*$

PLACEBO

3G

5G

FB (Máx. rep/min)

Nota: * diferença significativa quando comparado ao momento pré intervenção.

* $p = ,001$

FB = flexão de braços.

Valores expressos em média \pm desvio padrão.

Tabela 11 - Efeito da Suplementação de Creatina sobre a Resistência à Fadiga ao longo do Tempo

	FB (rep/min)					
	Pré	Pós 7 dias	Pós 14 dias	Pós 21 dias	Pós 28 dias	Pós 35 dias
5G (N=10)	39.9 ± 7.9	41.8 ± 11.0	$45.9 \pm 11.3^*$	$49.2 \pm 11.7^*$	$47.6 \pm 12.1^*$	$49.8 \pm 11.2^*$

*diferença significativa quando comparado ao momento pré-suplementação ($p < 0,05$).

Valores expressos em média \pm desvio padrão.

5.3 FUNÇÃO RENAL

A avaliação da função renal no momento pré-intervenção (tabela 12) demonstrou que todos os parâmetros laboratoriais investigados (albumina, creatinina e uréia sérica, TFG, proteinúria, microalbuminúria, uKIM-1 e MCP-1) eram homogêneos e não diferiam entre os três grupos estudados ($p > 0,05$).

Tabela 12 - Parâmetros clínicos tradicionais e biomarcadores de última geração da função renal nos diferentes grupos em momento anterior à suplementação de creatina.

MARCADOR	Placebo (N=10)	3G (N=10)	5G (N=10)	p^*
Albumina sérica (g/dl)	3,9 ± 1,1	3,8 ± 1,3	4 ± 0,8	0,103
Creatinina sérica (mg/dl)	0,9 ± 0,2	0,7 ± 0,12	0,9 ± 0,21	0,170
Uréia sérica (mg/dl)	21,3 ± 7,9	24,6 ± 4,2	27,1 ± 8,4	0,938
TFG (ml/min.1,73 m ²)	128 ± 25	121 ± 16	124 ± 19	0,787
Proteinúria (mg/dl)	3,2 ± 1,4	2,9 ± 1,9	3,8 ± 1,8	0,101
Proteinúria (mg/g-Cr)	54,9 ± 42,8	75,9 ± 78,1	36,9 ± 23,1	0,901
Microalbuminúria (mg/L)	6,9 ± 0,65	6,6 ± 0,5	6,1 ± 0,5	0,319
uKIM-1 (pg/mL)	43 (22 - 157)	63 (26 - 140)	68 (20 - 169)	0,432
uKIM-1 (pg/mg-Cr)	85 (69 - 117)	117 (81 - 298)	87 (25 - 177)	0,827
MCP-1 (pg/mL)	55 (31 - 108)	35 (23 - 43)	42 (29 - 100)	0,575
MCP-1 (pg/mg-Cr)	69 (28 - 112)	94 (40 - 147)	52 (29 - 122)	0,794

TFG= taxa de filtração glomerular; uKIM-1= kidney injury molecule-1 urinária; uMCP-1= monocyte chemoattractant protein-1 urinária. Dados expressos como média ± desvio padrão e como mediana e amplitude interquartil entre parêntesis. Foram usados ANOVA para dados normais e o teste de Kruskal-Wallis para dados não-normais. *Diferença significativa ($p < 0,05$).

Ao compararmos os valores encontrados no momento inicial (tabela 12) com os valores de referência de normalidade (tabela 13), é possível concluir que a função renal tanto dos grupos suplementados (3G e 5G) quanto do grupo placebo encontravam-se dentro da normalidade no momento anterior à suplementação.

Tabela 13 - Valores de referência para os parâmetros clínicos analisados.

MARCADOR	VALOR DE REFERÊNCIA
----------	---------------------

Albumina sérica (g/dl)	3,5 a 5g/dl
Creatinina sérica (mg/dl)	0,7 a 1,3mg/dl
Uréia sérica (mg/dl)	16 a 40mg/dl
TFG (ml/min.1,73 m ²)	90-138 (HOMENS)
Proteinúria (mg/dl)	1,0 a 15,0 mg/dL
Proteinúria (mg/g-Cr)	<150 mg/g-Cr
Microalbuminúria (mg/L)	< 30 mg/L
uKIM-1 (pg/mL)	N/D
uKIM-1 (pg/mg-Cr)	N/D
MCP-1 (pg/mL)	N/D
MCP-1 (pg/mg-Cr)	N/D

A tabela 14 mostra o resultado da avaliação da função renal no momento pós-intervenção (35 dias de suplementação de creatina ou placebo). Os grupos suplementados (3G e 5G) continuam não apresentando valores médios estatisticamente diferentes daqueles encontrados no grupo placebo ($p > 0,05$). Isso sinaliza que o uso de creatina não teve qualquer impacto para as variáveis investigadas, inclusive para os biomarcadores renais de última geração (uKIM-1 e MCP-1).

Ao compararmos os valores encontrados no momento pós-suplementação (tabela 14) com os valores de referência (tabela 13), é possível concluir que todos os grupos (3G, 5G e placebo) continuavam com a função renal dentro dos parâmetros de normalidade.

A análise pareada (tabela 15) investigou a diferença intragrupo, para os três grupos, entre o momento pré e pós-suplementação de creatina ou placebo. Considerando o momento pós-suplementação, foi encontrado um aumento significativo da creatinina sérica para os grupos suplementados com creatina (3G e 5G), ($p < 0,05$). Conseqüentemente, tendo em conta que a TFG foi estimada com base na creatinina sérica, esses grupos também apresentaram significativa diminuição da taxa de filtração glomerular após 35 dias intervenção. É importante destacar que mesmo com alterações significativas entre os momentos pré e pós suplementação, os valores da creatinina sérica e da TFG mantiveram-se dentro dos valores de referência e normalidade em todos os grupos (creatinina sérica entre 0,7-1,3mg/dL e TFG > 90 ml/min.1,73 m²). O teste T-pareado também foi aplicado aos

biomarcadores renais de última geração (uKIM-1 e MCP-1). Corroborando com constatação de ausência de prejuízo da função renal, nenhuma diferença significativa, foi encontrada entre o momento pré e pós-suplementação para nenhum dos grupos estudados (tabela 15).

Tabela 14 - Parâmetros clínicos tradicionais e biomarcadores de última geração da função renal nos diferentes grupos após 35 dias de suplementação de creatina ou placebo.

MARCADOR	Placebo (N=10)	3G (N=10)	5G (N=10)	P
Albumina sérica (g/dl)	3,9 ± 0,4	3,6 ± 0,7	4 ± 0,3	0,195
Creatinina sérica (mg/dl)	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,3	0,965
Uréia sérica (mg/dl)	28 ± 7,8	27 ± 9,6	28,5 ± 10,2	0,938
TFG (ml/min.1,73 m ²)	119 ± 21	96 ± 14	99 ± 12	0,936
Proteinúria (mg/dl)	3 ± 1,5	3,1 ± 1,6	5,5 ± 4,4	0,101
Proteinúria (mg/g-Cr)	39,4 ± 19,9	43,2 ± 28,7	45,1 ± 33,9	0,901
Microalbuminúria (mg/L)	7,9 ± 0,61	7,1 ± 0,6	7,1 ± 0,3	0,319
uKIM-1 (pg/mL)	68 (22 - 181)	84 (48 - 243)	130 (96 - 250)	0,380
uKIM-1 (pg/mg-Cr)	111 (29 - 166)	142 (84 - 171)	144 (68 - 188)	0,533
MCP-1 (pg/mL)	40 (0 - 96)	34 (14 - 57)	54 (21 - 105)	0,548
MCP-1 (pg/mg-Cr)	60 (0 - 77)	41 (23 - 57)	48 (20 - 74)	0,538

TFG= taxa de filtração glomerular; uKIM-1= kidney injury molecule-1 urinária; uMCP-1= monocyte chemoattractant protein-1 urinária. Dados expressos como média ± desvio padrão e como mediana e amplitude interquartil entre parêntesis. Foram usados ANOVA para dados normais e o teste de Kruskal-Wallis para dados não-normais. *Diferença significativa (p<0,05).

Tabela 15 - Impacto de 35 dias de suplementação de creatina ou placebo associada ao treinamento de resistência sobre marcadores clínicos tradicionais e biomarcadores de última geração da função renal.

	Placebo			3G			5G		
	Pré	Pós 35 dias	<i>p</i> *	Pré	Pós 35 dias	<i>p</i> *	Pré	Pós 35 dias	<i>p</i> *
Albumina sérica (g/dl)	3,9 ± 1,1	3,9 ± 0,4	0,657	3,8 ± 1,3	3,6 ± 0,7	0,270	4 ± 0,8	4 ± 0,3	0,754
Creatinina sérica (mg/dl)	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,605	0,7 ± 0,12	1,1 ± 0,2	0,025*	0,9 ± 0,21	1,3 ± 0,3	0,001*
Uréia sérica (mg/dl)	21,3 ± 7,9	28 ± 7,8	0,338	24,6 ± 4,2	27 ± 9,6	0,467	27,1 ± 8,4	28,5 ± 10,2	0,386
TFG (ml/min.1,73 m ²)	128 ± 25	119 ± 21	0,055	121 ± 16	96 ± 14	0,010*	124 ± 19	99 ± 12	0,025*
Proteinúria (mg/dl)	3,2 ± 1,4	3 ± 1,5	0,690	2,9 ± 1,9	3,1 ± 1,6	0,767	3,8 ± 1,8	5,5 ± 4,4	0,231
Proteinúria (mg/g-Cr)	54,9 ± 42,8	39,4 ± 19,9	0,356	75,9 ± 78,1	43,2 ± 28,7	0,302	36,9 ± 23,1	45,1 ± 33,9	0,440
Albuminúria (mg/L)	6,9 ± 0,65	7,9 ± 0,61	0,283	6,6 ± 0,5	7,1 ± 0,6	0,093	6,1 ± 0,5	7,1 ± 0,3	0,210
uKIM-1 (pg/mL)	43 (22 - 157)	68 (22 - 181)	0,744	63 (26 - 140)	84 (48 - 243)	1,000	68 (20 - 169)	130 (96 - 250)	0,374
uKIM-1 (pg/mg-Cr)	85 (69 - 117)	111 (29 - 166)	0,479	117 (81 - 298)	142 (84 - 171)	0,173	87 (25 - 177)	144 (68 - 188)	0,173
MCP-1 (pg/mL)	55 (31 - 108)	40 (0 - 96)	0,369	35 (23 - 43)	34 (14 - 57)	0,441	42 (29 - 100)	54 (21 - 105)	0,767
MCP-1 (pg/mg-Cr)	69 (28 - 112)	60 (0 - 77)	0,466	94 (40 - 147)	41 (23 - 57)	0,069	52 (29 - 122)	48 (20 - 74)	0,484

TFG= taxa de filtração glomerular; uKIM-1= kidney injury molecule-1 urinária; uMCP-1= monocytic chemoattractant protein-1 urinária. Dados expressos como média ± desvio padrão e como mediana e amplitude interquartil entre parêntesis. Foram usados ANOVA para dados normais e o teste de Kruskal-Wallis para dados não-normais. *Diferença significativa ($p < 0,05$).

5.4 COMPOSIÇÃO CORPORAL

5.4.1 Massa Corporal e Índice de Massa Corporal (IMC)

A tabela 16 mostra os valores médios com desvio padrão da massa corporal (MC) e o do índice de massa corporal (IMC) dos grupos Placebo, 3G e 5G nos momentos pré-suplementação e após 35 dias de suplementação ou placebo associada à prática de musculação.

Foi encontrado aumento significativo (Teste T-pareado) tanto na massa corporal ($P=0,043$) quanto no IMC ($P=0,047$) exclusivamente para o grupo suplementado com 5g/dia de creatina (grupo 5G). Os grupos placebo e 3G não apresentaram nenhuma diferença entre os momentos pré e pós-suplementação.

Tabela 16 - Efeito da Suplementação de Creatina sobre a Massa Corporal e IMC

		Pré	Pós	P
Massa Corporal (kg)	PLACEBO	77,4 ± 10,4	78,2 ± 10,4	0,369
	3G	79,4 ± 13,3	81,2 ± 11,9	0,119
	5G	74,1 ± 9,5	75,1 ± 9,0*	0,043
IMC (kg/m)	PLACEBO	24,2 ± 1,5	24,4 ± 1,5	0,387
	3G	25,7 ± 3,0	26,3 ± 2,6	0,114
	5G	24,0 ± 2,4	24,3 ± 2,4	0,047

Nota: * diferença significativa quando comparado ao momento pré intervenção.

Valores expressos em média ± desvio padrão.

Grupo placebo (n=10), grupo 3G (n=10), grupo 5G (n=10).

5.4.2 Percentual de Gordura e Peso Gordo

A tabela 17 mostra os valores médios com desvio padrão do percentual de gordura (%G) e do Peso gordo (PG) dos grupos Placebo, 3G e 5G nos momentos pré-suplementação e após 35 dias de suplementação ou placebo associada à prática de musculação.

Não foi encontrada qualquer diferença significativa (teste T-pareado) em nenhum dos grupos estudados.

Tabela 17 - Efeito da Suplementação de Creatina sobre o Percentual de Gordura e o Peso Gordo

		Pré	Pós	P
% Gordura	PLACEBO	12,3 ± 2,2	13,8 ± 3,1	0,063
	3G	13,2 ± 5,5	13,1 ± 5,8	0,962
	5G	10,7 ± 4,5	10,5 ± 4,2	0,697
Peso Gordo (kg)	PLACEBO	9,6 ± 2,1	11,0 ± 3,3	0,071
	3G	10,9 ± 6,1	11,2 ± 6,3	0,570
	5G	8,2 ± 4,3	8,2 ± 4,2	0,883

Nota: Sem diferenças significativas ($p > 0,005$).

Valores expressos em média ± desvio padrão.

Grupo placebo (n=10), grupo 3G (n=10), grupo 5G (n=10).

5.4.3 Massa Magra e Circunferência do Braço Direito

A tabela 18 mostra os valores médios com desvio padrão da massa magra (MM) e da circunferência do braço direito (CBD) dos grupos Placebo, 3G e 5G nos momentos pré-suplementação e após 35 dias de suplementação ou placebo associada à prática de musculação.

A massa magra (MM) apresentou incremento significativo (teste T-pareado) exclusivamente para o grupo 5G ($P=0,049$), enquanto que a circunferência do braço direito (CBD) aumentou de forma significativa nos grupos 3G ($P=0,000$) e 5G ($P=0,006$).

Não foi encontrada qualquer diferença significativa entre os momentos pré e pós-intervenção no grupo placebo.

Tabela 18 - Efeito da Suplementação de Creatina sobre a Massa Magra e a Circunferência do Braço Direito

		Pré	Pós	P
Massa Magra (kg)	PLACEBO	67,9 ± 9,0	67,2 ± 9,1	0,149
	3G	68,5 ± 8,6	69,9 ± 6,9	0,276
	5G	65,8 ± 5,9	67,0 ± 5,2*	0,049
Circunferência do braço direito (cm)	PLACEBO	34,5 ± 1,9	35,5 ± 2,3	0,066
	3G	37,3 ± 3,5	38,3 ± 3,6*	0,000
	5G	34,5 ± 2,1	35,3 ± 2,2*	0,006

Nota: * diferença significativa quando comparado ao momento pré intervenção.

Valores são expressos em média ± desvio padrão.

Grupo placebo (n=10), grupo 3G (n=10), grupo 5G (n=10).

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

6.1 Suplementação de Creatina e Performance Física

Estudos anteriores, onde foi estudada a suplementação de creatina usando o protocolo padrão, 20g/dia por 5 dias (saturação), seguidos por 5 a 10g/dia (manutenção) demonstraram que o uso do monohidrato de creatina pode ser bastante efetivo em se tratando do incremento de performance esportiva relacionada à potência anaeróbica, força máxima e resistência à fadiga (CLAUDINO et al., 2014; GREENHAFF et al., 1993; LARSON-MEYER et al., 2000; MUJIKI et al., 2000; STROUD et al., 1994). Entretanto, a literatura científica ainda é bastante divergente quando se trata da suplementação de creatina utilizando o protocolo com a administração de doses baixas e contínuas e sem o uso da fase de saturação (AEDMA et al., 2015; LOBO et al., 2015; THOMPSON et al., 1996; WILDER et al., 2001; WILDER et al., 2002). Aedma e colaboradores por exemplo, investigaram 20 atletas de *wrestler* com médias de idade, peso, altura e percentual de gordura respectivamente de 25.6 ± 3.8 anos, 82.7 ± 8.6 kg, 185.1 ± 6.5 cm, e 16.1 ± 2.4 % (média \pm desvio padrão), a partir de um estudo duplo cego, controlado por placebo. Após 5 dias de suplementação de creatina (0.3 g/kg peso corporal), nenhuma melhora na potência anaeróbica de membros superiores foi encontrada (AEDMA et al., 2015). Da mesma forma, Wilder e colaboradores, investigaram o efeito da suplementação de creatina em 25 jogadores de futebol americano (idade, 19 ± 1.02 anos; altura, 185.8 ± 5.27 cm; peso, 100.89 ± 21.79 kg) com alto nível de treinamento e com no mínimo um ano de experiência esportiva. Nesse estudo, foram administrados 3g/dia de creatina por 10 semanas. A força máxima foi avaliada utilizando-se o teste de 1RM no exercício de agachamento, antes (semana 0), durante (semana 5) e pós-suplementação (semana 10). Os resultados não

demonstraram nenhum aumento significativo na força máxima (WILDER et al., 2001).

Numa tentativa de aprimorar o esclarecimento sobre essa questão, o presente estudo tentou controlar ao máximo as variáveis envolvidas no aumento da força máxima e da resistência à fadiga, tentando isolar a suplementação de creatina como fator diferencial para os resultados dos testes.

Sendo assim, os achados do presente estudo demonstraram que a suplementação de creatina em baixas doses (3 e 5g/dia), mesmo sem o uso da fase de saturação, pode ser eficaz em promover efeitos ergogênicos, incrementando a força máxima e a resistência à fadiga.

Considerando especificamente o efeito do monohidrato de creatina sobre a expressão da força máxima, esse estudo evidenciou que isoladamente os valores absolutos obtidos no teste de 1RM foram estatisticamente significativos para todos os grupos, inclusive o placebo. De certa forma, esse resultado era esperado. Na medida em que a literatura referente ao treinamento de força e ao treinamento esportivo aponta que 35 dias de treinamento resistido, mesmo sem qualquer tipo de suplementação são mais do que suficientes para aumento da força e resistência muscular (BOMPA, T. O.; DI PASQUALE; CORNACCHIA, 2003). Além do mais, o aumento da força máxima encontrado no grupo placebo pode ser explicado como uma adaptação natural e inerente ao protocolo de treinamento resistido ao qual esse grupo também foi submetido (BOMPA, T.; BUZZICHELLI, 2015; BOMPA, T. O. et al., 2003). Dessa forma, considerando que o grupo placebo também demonstrou significativo aumento na força máxima, tornou-se imprescindível investigar se esse aumento de força do grupo placebo diferia de alguma forma do aumento de força apresentado pelos grupos suplementados com creatina (3G e 5G).

Para responder a tal questionamento, recorreu-se ao percentual de aumento de força (tabela 8 e figura 12). A partir dessa abordagem, foi constatado que o percentual de aumento de força ($\Delta\%$) foi diferenciado e significativamente maior (próximo a 100%) nos grupos suplementados com creatina quando comparados ao grupo placebo (3G = 20.0% \pm 4.0%, 5G=19.9% \pm 1.5% VS Placebo 10.3% \pm 1.9%). Nesse sentido, importante destacar que os efeitos da suplementação

de creatina nas doses 3G e 5G foram similares (3G = 20.0% \pm 4.0% *versus* 5G=19.9% \pm 1.5%) para o incremento da força máxima.

Ainda abordando o aumento da força máxima, é importante observar que quando introduzida a variável “tempo” (tabela 9), é possível observar que os grupos suplementados com creatina apresentaram aumento significativos na força máxima após apenas 7 dias de treino e suplementação, enquanto que o grupo placebo só veio a apresentar aumento significativo após 14 dias. Esses achados são particularmente interessantes, pois demonstram que o treinamento resistido isoladamente, sem a suplementação de creatina, só foi capaz de apresentar melhora significativa da força máxima após 14 dias, por outro lado, o mesmo protocolo de treinamento resistido, quando associado à suplementação de creatina (3G ou 5G) foi capaz de aumentar significativamente a força máxima em apenas 7 dias.

Considerando a resistência à fadiga de membros superiores, resultados significativos foram encontrados única e exclusivamente para o grupo suplementado com 5g/dia de creatina (5G) ($p < 0.05$), e apenas após 14 dias de suplementação. Resultados semelhantes foram encontrados por Camic e colaboradores ao investigar a força máxima e resistência à fadiga usando o exercício de supino reto em universitários do sexo masculino (idade, 22.1 \pm 2.5 anos; peso, 81.7 \pm 8.4 kg) em um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. Contudo, diferente do presente trabalho, o estudo de Camic utilizou um suplemento de creatina associado a um componente de polietileno glicol na dose de 1.25 e 2.50 g/dia por cerca de 30 dias. Os resultados encontrados também evidenciaram que o grupo placebo apresentou significativo aumento da força máxima, entretanto, apenas os grupos suplementados com creatina melhora na resistência a fadiga de membros superiores (CAMIC et al., 2014).

Além do mais, é importante lembrar que em se tratando da força máxima, os grupos suplementados com creatina (3g e 5g/dia) apresentaram resultados similares. Diferenças significativas após, 7, 14, 21, 28 e 35 dias de suplementação e aumento percentual médio de cerca de 20% da força máxima após 35 dias. Resultados bem diferentes daqueles encontrados na avaliação da resistência à fadiga de membros superiores. Nesse caso, apenas o grupo suplementado com a dose maior (5g/dia) apresentou melhora no desempenho do teste de apoio de frente

(AF), e apenas após 14 dias *versus* 7 dias para o teste de 1 RM. Dessa forma, é possível especular que para atividades anaeróbicas, porém com um tempo maior de duração, uma dose e um tempo maior de suplementação são necessários para que se possam obter resultados significativos na performance.

É importante observar, que segundo a literatura, o efeito ergogênico do monohidrato de creatina pode ser explicado fisiológica e bioquimicamente pelo fato de que a energia necessária para a contração muscular é obtida a partir da quebra do trifosfato de adenosina (ATP) pela enzima ATPase. Essa reação é extremamente rápida e resulta na liberação de energia e consequente transformação do ATP e difosfato de adenosina (ADP), o qual pode ser rapidamente regenerado a partir da fosfocreatina (PCr) em uma nova molécula de ATP (HERDA et al., 2009; KREIDER et al., 2017). Portanto, a creatina é uma fonte rápida e extremamente importante de energia química para contração muscular devido a sua capacidade de fosforilação (formação de PCr) e de reversão, com a doação desse grupo fosfato para o ADP, o que origina rapidamente um novo ATP. Dessa forma o monohidrato de creatina pode ser considerado uma excelente fonte de energia rápida para a síntese e resíntese (*turnover*) da molécula de ATP e isso a torna extremamente importante para o metabolismo anaeróbico e consequentemente relevante para atividades musculares de alta intensidade e curta duração (WILLIAMS; BRANCH, 1998).

Considerando os protocolos de administração do monohidrato de creatina, uma fase de saturação com 20g/dia, divididos em 4 doses por 5 dias, seguidos por uma fase de manutenção, com dose única de 2 ou 3g/dia é a forma mais comum de se utilizar a creatina (KREIDER et al., 2017; WILDER et al., 2002). A fase de saturação é utilizada com a finalidade de garantir uma adequada e completa saturação dos estoques de creatina no tecido muscular. Já foi demonstrado que o uso de creatina (20g/dia) por 6 dias foi capaz de incrementar em 20% a saturação de creatina no tecido muscular, entretanto, doses baixas e contínuas (3g/dia por 28 dias) também se mostraram eficientes em incrementar os estoques intramusculares de creatina em 20%.(HULTMAN E, 1996). Sendo assim, era importante saber na prática, se essas doses baixas e contínuas também poderiam ser eficientes no aprimoramento da performance atlética.

Portanto, os achados do presente trabalho, divergem dos estudos que concluíram que a suplementação de creatina em baixas doses e sem o uso da fase de saturação seria ineficiente em termos de efeitos ergogênicos (AEDMA et al., 2015; LOBO et al., 2015; THOMPSON et al., 1996; WILDER et al., 2001; WILDER et al., 2002) e corroboram com os resultados encontrados por outros autores (BURKE et al., 2000; CANDOW et al., 2008; CLAUDINO et al., 2014; HOFFMAN et al., 2005; LANHERS et al., 2015;2017; RAWSON et al., 2011; YANEZ-SILVA et al., 2017), os quais concluíram que a suplementação do monohidrato de creatina, mesmo sem o uso da fase de saturação, pode promover melhora significativa na performance atlética, especificamente, o aumento da força muscular máxima e da resistência muscular à fadiga.

6.1.1 APLICAÇÕES PRÁTICAS NO ESPORTE

Os resultados encontrados com o presente estudo indicam que a suplementação de creatina em baixas doses é eficiente em promover benefícios ergogênicos mesmo sem o uso da fase de saturação. Doses de 3 e 5g/dia são eficientes e não diferem entre si em se tratando da capacidade de aumentar a força máxima após 7, 14, 21, 28, 35 de suplementação. Contudo, em se tratando da resistência à fadiga de membros superiores, uma dose mínima de 5g/dia, por pelo menos 14 dias são necessários para uma melhora significativa.

Esses achados são particularmente importantes para atletas com curto espaço de tempo disponível para se preparar para uma competição, ou que eventualmente tenham alguma contraindicação ao uso de doses elevadas de creatina (20g/dia), e que dessa forma, podem se beneficiar dos efeitos ergogênicos da suplementação de creatina com baixas doses (3 e 5g/dia) e por um curto período, apenas 7 ou 14 dias.

6.2 Suplementação de Creatina e Composição Corporal

Apesar de já ter sido demonstrado que a administração de creatina pode ter um efeito positivo no aumento da massa corporal e da massa muscular

(BECQUE; LOCHMANN; MELROSE, 2000; LEHMKUHL et al., 2003; VAN LOON et al., 2003), a literatura mostra que os efeitos da suplementação de creatina sobre a composição corporal também são controversos (BECK et al., 2007; CHILIBECK; MAGNUS; ANDERSON, 2007).

Chilibeck e colaboradores, por exemplo, investigaram os efeitos de oito semanas de suplementação de creatina na dose de 8 a 10g/dia em 18 jogadores profissionais de rúgbi. Ao final do estudo, a suplementação de creatina se mostrou eficiente em melhorar a resistência à fadiga de membros superiores, contudo, não ficou evidenciado qualquer incremento de massa corporal ou massa muscular (CHILIBECK et al., 2007). Ainda no ano de 2007, Beck e colaboradores investigaram os efeitos da suplementação de creatina associada a aminoácidos em 51 homens jovens. Após 10 semanas de suplementação associada ao treinamento de resistência (musculação), o grupo suplementado com creatina e aminoácidos não mostrou melhores resultados (potência anaeróbia, massa corporal, massa muscular) quando comparados ao grupo placebo, o qual fez uso de uma suplementação contendo apenas carboidrato (BECK et al., 2007).

No presente estudo, a suplementação de creatina foi eficaz em incrementar a massa corporal e a massa muscular apenas no grupo suplementado com 5g/dia. A circunferência do braço direito aumentou significativamente nos dois grupos suplementados com creatina (3G e 5G).

Interessante observar, que a grande maioria dos trabalhos envolvendo a suplementação de creatina e a composição corporal fez uso do protocolo de saturação. Dessa forma, o fato do presente estudo ter utilizado o protocolo de doses baixas e contínuas merece destaque. Isso porque, os resultados encontrados no grupo 5G evidenciam que não são necessárias doses muito elevadas nem fase de saturação para significativa mudança na composição corporal. Contudo, mostra também que doses muito baixas (<5g/dia) de creatina não são suficientes quando se trata do aumento da massa corporal e da massa muscular.

Parte dos efeitos da creatina sobre a composição corporal está estritamente relacionado aos níveis iniciais dos estoques de creatina intramuscular e a capacidade de saturação desses estoques (KREIDER et al., 1998). Consequentemente, vegetarianos e indivíduos que por algum motivo tenham baixos

estoques iniciais de creatina e fosfocreatina tendem a ser mais responsivos à suplementação do que indivíduos com estoques mais elevados de creatina (ANTONIO; CICCONE, 2013).

Nesse sentido, Burke e colaboradores comparou o efeito da suplementação de creatina em indivíduos com dieta vegana *versus* indivíduos com dieta onívora. Para isso foi desenhado um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo com 42 sujeitos de ambos os sexos com idade entre 19 e 55 anos. Os sujeitos foram divididos em 4 grupos: Veganos suplementados com creatina, veganos suplementados com placebo, onívoros suplementados com creatina e onívoros suplementados com placebo. Todos os sujeitos eram fisicamente ativos, tinham experiência com treinamento resistido e não haviam feito uso de suplementos de creatina ao menos por seis meses antes do estudo. Os que se declararam como veganos deveriam fazer uso desse tipo de alimentação há pelo menos três anos antes do início do estudo. Todos os sujeitos foram avaliados quanto à performance física, composição corporal, nível de hidratação e morfologia de fibras musculares. Como esperado, no momento pré-intervenção os grupos veganos apresentaram menor concentração de creatina total quando comparados aos grupos compostos por indivíduos onívoros. Após 8 semanas de suplementação (0,25g/kg/dia – 7 dias seguidos de 0,0625g/kg/dia – 49 dias) ou placebo associada ao treinamento resistido, os grupos suplementados com creatina apresentaram níveis mais elevados de creatina total, desempenho físico, secção transversa de fibras tipo II, maior peso corporal e maior peso magro quando comparado aos grupos suplementados com placebo. Quando comparado os dois grupos suplementados com creatina (veganos e onívoros), ficou evidente que o grupo composto por indivíduos veganos apresentou elevação significativamente maior na quantidade de creatina total, massa magra e performance física quando comparado ao grupo composto por indivíduos onívoros e suplementados com creatina.

Outro estudo muito interessante que também confirma que os níveis iniciais de creatina são determinantes para a magnitude do efeito final dessa suplementação foi conduzido por Tarnopolsky e colaboradores no ano de 2004. Nesse trabalho, os pesquisadores administraram uma suplementação de creatina (0.10g/kg/dia) por 4 meses a garotos com distrofia de duchenne. Os resultados

mostraram que mesmo sem a aplicação de qualquer protocolo de treinamento físico, ao final da intervenção, houve significativo aumento da massa muscular e da força de preensão manual do grupo suplementado com creatina (TARNOPOLSKY et al., 2004). Nesse contexto, é importante destacar que um dos critérios de exclusão do presente estudo foi o de fazer ou ter feito uso de qualquer suplemento que contenha creatina por pelo menos 60 dias antes do início do estudo.

Do ponto de vista fisiológico e bioquímico, ao aumentar a quantidade de creatina e fosfocreatina intramuscular, aumenta-se também a osmolaridade nesse tecido e cria-se um gradiente osmótico com conseqüente aumento na entrada e retenção de água nas fibras musculares (BALSOM, P. D.; SODERLUND; EKBLUM, 1994; MESA et al., 2002; PERSKY, ADAM M.; BRAZEAU; HOCHHAUS, 2003). Volek e colaboradores, através de um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, investigaram o efeito da suplementação de creatina (25g/dia por 7 dias, seguidos de 5g/dia), em 19 homens saudáveis e praticantes de musculação. Após um período de 12 semanas de intervenção, o grupo suplementado apresentou significativo incremento na massa corporal e na massa muscular, apresentando melhora também nos testes de força. Interessante destacar que esse estudo avaliou também a secção transversal de fibras musculares tipo I, tipo IIA e tipo IIAB através de biopsias do vasto lateral. Os resultados mostraram que o grupo suplementado com creatina teve aumento médio de 35% de todos os tipos de fibras musculares *versus* 10% de aumento médio para o grupo placebo. Ficando portanto, evidenciado uma hipertrofia muscular associada à suplementação de creatina (VOLEK et al., 1999).

Na verdade, considerando que o tecido muscular é constituído por 70 a 80% de água, a influência do estado de hidratação e ingestão de fluídos na composição corporal já é bem estabelecida há bastante tempo (GIRANDOLA; WISWELL; ROMERO, 1977). Dessa forma, os resultados encontrados nesse estudo, evidenciando o incremento de massa corporal, massa muscular e circunferência do braço direito após 35 dias de suplementação com 5g/dia de creatina, pode ser explicado como resultado do aumento dos estoques de creatina e fosfocreatina intramuscular com conseqüente aumento no conteúdo de água nas fibras musculares (hipertrofia).

Outro achado de grande relevância do presente estudo está relacionado ao percentual de gordura e ao peso gordo. Nenhum dos grupos, inclusive os suplementados com creatina apresentaram qualquer incremento de gordura, seja de forma absoluta (kg) ou percentual. Esse fato é especialmente importante quando observamos o grupo suplementado com 5g/dia de creatina (5G). Esse grupo demonstrou aumento significativo do peso corporal e do IMC, fato que poderia estar relacionado ao ganho de gordura corporal. Nesse caso, considerando que a suplementação de creatina não implicou em nenhum ganho significativo de gordura, podemos concluir que o aumento de peso corporal e do IMC está de fato relacionado ao incremento de massa muscular. Portanto, em se tratando do impacto da suplementação de creatina sobre a gordura corporal, esse estudo corrobora com outros trabalhos onde a suplementação de creatina não implicou em qualquer incremento de tecido adiposo (ANTONIO; CICCONE, 2013; SPILLANE et al., 2009).

Interessante destacar, que o grupo 3G, apesar de não evidenciar significativo aumento da massa corporal, IMC e da massa muscular, apresentou aumento significativo da circunferência do braço direito. Esse achado é bem interessante, sobretudo considerando que o peso gordo e o percentual de gordura também se mantiveram inalterados. Dessa forma é possível supor que esse aumento na circunferência do braço se deu por aumento da secção transversa das fibras musculares devido a um maior conteúdo de água (hipertrofia muscular). Ponderando que esse grupo fez uso de doses menores de creatina (3G/dia), muito provavelmente seu nível de saturação final de creatina e fosfocreatina foi menor do que o encontrado no grupo 5G, e dessa forma, ocorreu o aumento da circunferência do braço, contudo, sem pronunciado ganho de massa corporal ou massa muscular.

Portanto, o presente estudo corrobora com outros trabalhos onde a suplementação de creatina foi capaz de modificar a composição corporal, incrementando o peso corporal, IMC, e a massa muscular sem qualquer ganho de tecido adiposo (BECQUE et al., 2000; BURKE et al., 2003; CAMIC et al., 2014; LEHMKUHL et al., 2003; VAN LOON et al., 2003), e mais, diferente da grande maioria desses trabalhos, o presente estudo encontrou tais resultados utilizando doses baixas (5g/dia) e sem o uso da fase de saturação.

6.3 Impacto da Suplementação de Creatina sobre a Função Renal

Primeiramente, é importante destacar a controvérsia ainda existente a respeito dos riscos da suplementação de creatina e seu impacto na função renal. No ano de 1998, Kuehl e colaboradores correlacionaram a suplementação de creatina a um quadro de dispneia, perda de peso, e fadiga associados a valores de creatinina sérica elevados em um jogador de futebol americano asmático que fazia uso de creatina como suplemento alimentar (KUEHL et al., 1998). Esse trabalho recebeu diversas críticas, principalmente devido aos critérios utilizados para diagnosticar a insuficiência renal. Basicamente, todos os indicadores de função renal analisados apresentavam-se dentro da normalidade, com exceção da creatinina sérica. A polêmica está no fato de que uma elevação da creatinina sérica pode estar relacionada a diversos outros fatores, como o peso muscular, a prática de exercícios físicos e a própria suplementação de creatina. Não sendo a elevação da creatinina (isolado), um indicador preciso e confiável para que se possa afirmar a existência de uma insuficiência renal (GUALANO, BRUNO; UGRINOWITSCH, CARLOS; et al., 2008). Ainda no ano de 1998, Pritchard e Kalra também causaram bastante controvérsia ao afirmar que encontraram fortes evidências de severa deterioração da função renal causada pela suplementação oral de monohidrato de creatina após 7 semanas com doses de 2g por dia (PRITCHARD; KALRA, 1998).

Outra hipótese levantada a respeito do possível efeito deletério da suplementação de creatina sobre os rins e a função renal é baseada no efeito já conhecido de dietas hiperproteicas. Estudos em modelos animais associam uma dieta com elevada ingestão proteica a um acréscimo na proteinúria e consequente diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG). Entretanto, não existem informações conclusivas em se tratando da ingestão isolada do monohidrato de creatina (CULPEPPER, 1998).

De maneira geral, a doença renal é diagnosticada apenas quando já está completamente estabelecida, com claros sinais clínicos, sintomas e/ou alterações laboratoriais (KIRSZTAJN, 2007;2009; LOPES et al., 2013). Certamente, esse é um dos motivos do ceticismo e preocupação da comunidade médica e especialmente dos nefrologistas em relação à suplementação com monohidrato de creatina. Apesar

de diversos estudos terem demonstrado que a suplementação de creatina é segura para os rins (GUALANO, B. et al., 2011; GUALANO, B. et al., 2010; GUALANO, B. et al., 2008; LUGARESI et al., 2013; MAYHEW et al., 2002; POORTMANS et al., 1997; POORTMANS; FRANCAUX, 1999; ROBINSON, T. M. et al., 2000), todos esses experimentos realizados em humanos, são limitados quanto à confiabilidade e capacidade dos marcadores em demonstrar efetivamente e precocemente a deterioração da função renal. A creatinina sérica, por exemplo, só estará fora dos valores de referência quando já existir sério comprometimento da função renal, com pelo menos 50% de prejuízo da função glomerular (KIRSZTAJN, 2009). Essa problemática deixa claro a necessidade da descoberta e do uso de biomarcadores renais mais específicos e que permitam a detecção precoce de alterações renais (URBSCHAT; OBERMULLER; HAFERKAMP, 2011).

6.3.1 Creatinina

Os resultados do presente estudo não evidenciaram qualquer diferença entre o grupo placebo e os grupos suplementados com 3g e 5g/dia de creatina. Ao final de 35 dias de suplementação ou placebo, não foi encontrada qualquer diferença estatística para os níveis séricos de creatinina entre os três grupos (tabela 14). Entretanto, analisando cada grupo individualmente (análise pareada), foi constatado um aumento significativo da creatinina sérica após 35 dias de intervenção (tabela 15), exclusivamente nos grupos suplementados com creatina (3G e 5G). Outros experimentos com humanos também encontraram resultados similares. Em 1997, Poortmans e colaboradores encontraram significativo aumento da creatinina sérica ao administrar 20g/dia de creatina por 5 dias para 5 homens saudáveis. Apesar desse achado, nenhum prejuízo à função renal foi identificado (POORTMANS et al., 1997).

Em 1999, Poortmans e Francaux encontraram mais uma vez significativo aumento da creatinina sérica. Nesse estudo, participaram atletas de alto nível suplementados por longo período (10 meses a 5 anos) com doses de 2g/dia a 30g/dia de creatina. Similarmente ao estudo de 1999 (5 dias de suplementação), a suplementação de creatinina por longo período impactou em aumento significativo

da creatinina sérica sem prejuízo à função renal (POORTMANS; FRANCAUX, 1999). Da mesma forma, Gualano e colaboradores, encontraram significativo aumento da creatinina sérica sem prejuízo da função renal ao estudar 18 homens sedentários submetidos a treinamento aeróbio e suplementados com creatina na dose de 0.3g/kg/dia por 7 dias, seguidos de 0.15g/kg/dia por 77 dias (GUALANO, B. et al., 2008).

Esses achados são explicados pelo fato das concentrações de creatinina sérica variarem consideravelmente em razão do sexo, idade, massa muscular, metabolismo muscular, peso corporal, situação nutricional e estado de hidratação (KIRSZTAJN, 2007). No caso dos resultados do presente estudo, os grupos suplementados, além da influência do treinamento físico podem ter sido afetados pela própria suplementação de creatina. Importante evidenciar também, que apesar do significativo aumento da creatinina sérica, os valores médios de creatinina sérica de todos os grupos, após 35 dias de intervenção, ainda encontravam-se dentro dos parâmetros de normalidade da função renal (0,7 a 1,3mg/dl).

Sendo assim, todos esses achados da literatura, somados ao resultado do presente estudo, evidenciam que o metabolismo muscular, assim como a própria suplementação de creatina podem afetar os níveis de creatinina sérica sem qualquer prejuízo da função renal, pelo menos no curto prazo (35 dias). Esses achados demonstram que creatinina sérica pode não ser um marcador não confiável para a detecção de dano renal para praticantes de atividade física intensa e pessoas que estejam fazendo uso da suplementação de creatina. Além disso, outra limitação marcante da creatinina como biomarcador da função renal, é que em virtude de baixas taxas de filtração glomerular, sua secreção tubular tende a aumentar e a superestimar a avaliação da função renal. Sendo assim, a habilidade em excretar a creatinina pode variar consideravelmente de indivíduo para indivíduo independente da saúde renal e ainda ter alguma influência em virtude do uso de medicamentos que venham a interferir no transporte tubular da creatinina (ex: cimetidina, trimetoprim), o que leva a conclusão de que a creatinina, de uma forma geral é um fraco e impreciso marcador do declínio da função renal (SIROTA et al., 2011; URBSCHAT et al., 2011).

Portanto, apesar de ser amplamente utilizada na prática clínica, a creatinina sérica apresenta importantes limitações que fazem com que o seu uso para a avaliação da função renal seja precedido de muita cautela (KIRSZTAJN, 2007).

6.3.2 Taxa de Filtração Glomerular (TFG)

No presente experimento, os grupos suplementados com creatina (3G e 5G) não apresentaram resultados diferentes daqueles observados no grupo placebo (tabela 14). Entretanto, a análise pareada intragrupo (tabela 15) mostrou que ocorreu significativa diminuição da TFG após 35 dias de intervenção, exclusivamente nos grupos suplementados com creatina (3G e 5G). Sendo assim, é importante destacar que a TFG foi estimada com o uso da fórmula CKD-EPI “Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration” (LEVEY et al., 2009). Essa fórmula tem como base a dosagem de creatinina sérica, e dessa forma, o significativo aumento da creatinina sérica foi o responsável pela diminuição da TFG em todos os grupos.

Entretanto, apesar dos grupos suplementados com creatina (3G, 5G) apresentarem significativa diminuição da TFG após 35 dias de intervenção, os valores médios da TFG permaneceram dentro dos limites da normalidade ($> 90 \text{ ml/min.1,73 m}^2$) em todos os grupos.

Nesse sentido, um estudo de caso muito interessante investigou a suplementação de creatina em um jovem de 20 anos, praticante de treinamento de resistência, com apenas um rim (nephrectomia unilateral) e apresentando TFG entre 71-83 mL/min/1.73m. O paciente fez uso de 20g/dia de creatina, divididos em 4 doses, nos primeiros 5 dias, seguidos de mais 30 dias de suplementação com dose única de 5g/dia. Para a avaliação da função renal, a clearance de creatinina (TFG), creatinina sérica, albuminúria, proteinúria, uréia, sódio e potássio séricos e sódio e potássio urinários foram mensurados antes e após a suplementação. Após 30 dias de suplementação, nenhuma evidência de prejuízo da função renal foi constatada, com a TFG permanecendo praticamente inalterada, $81,6 \text{ ml/min.1,73m}^2$ no momento pré-suplementação, *versus* $82,0 \text{ ml/min.1,73m}^2$ no momento pós-suplementação.

Dessa forma, foi sugerido que a suplementação de creatina é perfeitamente segura, mesmo para um indivíduo com apenas um rim e apresentado TFG diminuída (GUALANO, B. et al., 2010).

Portanto, a diminuição da TFG encontrada no presente estudo não se traduz em prejuízo da função renal e está de acordo com os achados de outros experimentos com suplementação de creatina em humanos (GUALANO, B. et al., 2010; POORTMANS et al., 1997; POORTMANS; FRANCAUX, 1999), e pode ser explicada pelo aumento fisiológico da creatinina sérica em detrimento de atividade física intensa (KIRSZTAJN, 2007) e/ou ingestão aumentada de creatina.

6.3.3 Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)

Até onde se tem conhecimento, o presente experimento é o primeiro a investigar a expressão da KIM-1 em indivíduos suplementados com creatina. Dessa forma, considerando que a KIM-1 é um biomarcador ainda experimental e sob investigação e considerando também que não existem valores de referência estabelecidos para essa molécula, a análise foi realizada comparando os grupos suplementados *versus* grupo placebo e investigando os resultados pré-suplementação *versus* pós-suplementação.

Sendo assim, os resultados do presente trabalho evidenciam que a expressão urinária da KIM-1 nos grupos suplementados com creatina não diferiram dos resultados encontrados no grupo placebo (tabela 14). Mesmo a análise pareada (pré *versus* pós-suplementação) não evidenciou qualquer diferença significativa para os valores de KIM-1 após 35 dias de suplementação de creatina com 3g e 5g/dia.

Nesse sentido, é importante ressaltar que vários outros experimentos, realizados em diferentes contextos, tiveram êxito em relacionar a expressão da KIM-1 urinário com diversas variáveis clínicas de acometimento renal, necessidade de diálise e morte. Sendo evidenciada também a alta especificidade e sensibilidade da KIM-1 em diagnosticar precocemente a lesão renal tubular aguda (CARVALHO PEDROSA et al., 2015; KASHANI; CHEUNG PASITPORN; RONCO, 2017; XU et al., 2011; ZHANG et al., 2008).

Han e colaboradores, ao avaliar biópsias de tecido renal humano de sujeitos acometidos com necrose tubular aguda, demonstraram pela primeira vez no ano de 2002, a associação da KIM-1 urinário com lesão renal aguda. Todas as amostras de pacientes com lesão renal aguda expressaram níveis aumentados da KIM-1 (HAN et al., 2002).

Em um estudo realizado a partir de biópsias de pacientes transplantados, foi constatada a presença da KIM-1 em todas as amostras de indivíduos com comprometimento renal ou alterações histológicas do rim. A expressão da KIM-1 demonstrou ser mais eficaz que a própria análise histológica para a detecção precoce de lesão tubular e ainda foi sensível o suficiente para predizer o potencial de recuperação da função renal dos pacientes (ZHANG et al., 2008).

Dessa forma, considerando a capacidade da KIM-1 em detectar precocemente e especificamente a lesão e declínio da função tubular renal e considerando também que os resultados encontrados no presente estudo não demonstraram diferenças significativas na expressão da KIM-1 entre o grupo placebo e os grupos suplementados com creatina, é possível concluir que a suplementação de creatina não tem qualquer efeito deletério para a função tubular renal.

6.3.4 Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)

De forma similar a avaliação da KIM-1 urinário, até onde se tem conhecimento, o presente experimento também é o primeiro a investigar a expressão da MCP-1 em indivíduos suplementados com creatina. Portanto, considerando que a MCP-1 é um biomarcador ainda experimental e sob investigação e considerando também que não existem valores de referência estabelecidos para essa proteína, a análise foi realizada comparando os grupos suplementados *versus* grupo placebo e investigando os resultados pré-suplementação *versus* pós-suplementação.

Os resultados do presente trabalho demonstraram que os valores mensurados da MCP-1 nos grupos suplementados com creatina não foram diferente daqueles encontrados no grupo placebo (tabela 14). Mesmo a análise pareada

tabela 15) não evidenciou qualquer diferença significativa para os valores da MCP-1 após 35 dias de suplementação de creatina com 3g e 5g/dia.

Nesse sentido, é importante ressaltar que diversos experimentos tiveram êxito em demonstrar a associação entre os níveis da MCP-1 na urina com o desenvolvimento e progressão da inflamação e da doença renal. Inclusive em casos de nefropatia diabética e nefrite lúpica (SHOUKRY; BDEER SEL; EL-SOKKARY, 2015). Portanto, a presença da MCP-1 em urina e tecido renal vêm sendo detectado e associado com frequência na nefropatia diabética (TESCH, 2008), glomerulonefrite crescêntica (VIEDT; ORTH, 2002) nefro nefrite lúpica (ZOJA et al., 1998) glomerulonefrite crescêntica (VIEDT; ORTH, 2002), e a glomerulonefrite membranoproliferativa (GRANDALIANO et al., 1997; ROVIN; DOE; TAN, 1996).

Investigando a expressão da MCP-1 na lesão glomerular em humanos, Rovin e colaboradores mensuraram os níveis de MCP-1 na urina de pacientes portadores de uma variedade de glomerulopatias. Os resultados demonstraram que a MCP-1 encontrava-se presente na urina desses pacientes, sendo a concentração seis vezes maior nos pacientes com lesão glomerular ativa. In vitro, essa MCP-1 urinária mostrou-se biologicamente ativa induzindo a migração de monócitos (ROVIN et al., 1996). Desta forma fica demonstrado que a MCP-1 está diretamente relacionada ao surgimento e progressão da doença renal (glomerular) (AMANN; TINZMANN; ANGELKORT, 2003; WADA et al., 2000), com fortes evidências também de importante relação da MCP-1 com alterações tubulares (ENDO et al., 2016).

Dessa forma, considerando a capacidade da MCP-1 em detectar precocemente a lesão glomerular e muito possivelmente também o dano tubular, e considerando ainda, que os resultados do presente estudo não demonstraram qualquer alteração desse biomarcador nos grupos suplementados, é possível concluir que a suplementação de creatina em baixas doses por um período de 35 dias é absolutamente segura.

6.4. LIMITAÇÕES

O presente estudo não é isento de limitações. Primeiramente é importante discutir a respeito do tamanho da amostra. Iniciando a pesquisa com 36 sujeitos e finalizando com 30, certamente pode-se afirmar que esse número de participantes não caracteriza uma amostra notadamente robusta, contudo, é válido destacar que estudos relevantes envolvendo a suplementação com creatina foram conduzidos com número similar ou até menor de sujeitos. Por exemplo, no estudo de Aedma e colaboradores participaram somente 20 atletas de wrestler (AEDMA et al., 2015), já no trabalho de Wilder, somente 25 jogadores de futebol foram estudados (WILDER et al., 2001), em 2017, Yanez e colaboradores estudaram 19 jovens atletas de futebol (YANEZ-SILVA et al., 2017) e no ano de 2014, Claudino e colaboradores estudaram apenas 14 jogadores profissionais de futebol para chegar a conclusão de que a suplementação de creatina em baixas doses pode promover significativos efeitos ergogênicos. Sendo assim, apesar de não ter utilizado um número amostral elevado, o presente estudo está em consonância com outros trabalhos similares e de relevância sobre o tema.

Outro ponto limitante desse estudo foi a ausência de estrito controle dietético. Os participantes foram cuidadosa e explicitamente orientados a não alterarem seus hábitos alimentares, ou seja, não aumentar ou diminuir o número de refeições, o volume das mesmas, não incluir alimentos novos ou excluir alimentos comuns à sua alimentação, não alterar os horários das refeições, não inserir nenhum suplemento alimentar à dieta, etc. Contudo, sabe-se que na prática, a falta de uma dieta padronizada, adotada e seguida por todos os participantes pode vir a influenciar nos resultados finais. Infelizmente, a ausência de estrito controle dietético é um viés bastante comum ao se estudar a suplementação de creatina, todos os estudos experimentais com humanos consultados para a elaboração desse trabalho, não foram eficazes em controlar adequadamente essa variável.

Uma questão que certamente merece ser destacada e que eventualmente pode ser encarada como uma limitação, é o fato de que a força máxima (1RM) apresentou significativo aumento para todos os grupos, inclusive para o grupo placebo (Teste-T Pareado). Dessa forma, essa abordagem estatística preliminar,

analisada de forma isolada e descontextualizada, poderia conduzir a interpretação de que para a expressão da força máxima (teste de 1 RM), não houve qualquer diferença entre os grupos suplementados com creatina e o grupo placebo.

Sendo assim, é imprescindível que se observe meticulosamente a magnitude percentual do aumento de força de cada grupo (tabela 8 e figura 12). Dessa forma, é possível constatar que os grupos suplementados com creatina (3G e 5G), após 35 dias, obtiveram um aumento de força consideravelmente maior ($\cong 100\%$) que o grupo suplementado com placebo (3G = 20% e 5G = 19.9% VS Placebo = 10,3%).

Em se tratando do impacto da suplementação de creatina sobre a função renal, é importante destacar que o presente trabalho investigou esse tipo de suplementação apenas por curto tempo, 35 dias. Contudo, a maioria dos usuários de creatina utilizam a substância por um período de tempo consideravelmente maior, às vezes anos seguidos. Sendo assim, estudos de longo prazo são necessários para uma avaliação mais ampla.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

- A suplementação de creatina pode ser eficiente no incremento da força muscular máxima (3g e 5g/dia) e da resistência muscular à fadiga (5g/dia) em praticantes de treinamento resistido (Musculação) sem qualquer evidência de comprometimento da função renal após 35 dias de suplementação.

- A suplementação de baixas doses (3g e 5g/dia) aumenta a expressão da força máxima no teste de uma repetição máxima (1RM) no exercício de supino reto articulado em praticantes de treinamento resistido (Musculação). Esse resultado pôde ser encontrado com apenas 7 dias de suplementação versus 14 dias do grupo placebo, e, ao final de 35 dias, esse aumento de força, em valores percentuais, foi cerca de 100% superior ao encontrado no grupo placebo.

- Não existe diferença significativa entre suplementar com 3g ou 5g/dia de creatina em se tratando do aumento da força máxima (teste 1 RM).

- A suplementação de creatina na dose de 5g/dia, por 14 dias é eficaz no aumento da resistência à fadiga dos membros superiores (teste de apoio de frente) em praticantes de treinamento resistido (Musculação). Essa melhora também foi encontrada após 21, 28 e 35 dias de suplementação.
- A suplementação de creatina na dose de 3g/dia não foi eficaz em incrementar a resistência á fadiga de membros superiores em praticantes de treinamento resistido (Musculação) (teste de apoio de frente) após 7, 14, 21, 28 e 35 dias de suplementação.
- A suplementação de creatina na dose de 5g/dia por 35 dias foi eficaz em aumentar a massa corporal e o IMC em praticantes de treinamento resistido (Musculação).
- A suplementação de creatina nas doses de 3g e 5g/dia por 35 dias não impactou no aumento do percentual de gordura e no peso gordo em praticantes de treinamento resistido (Musculação).
- A suplementação de creatina na dose de 5g/dia por 35 dias foi eficaz em aumentar a massa magra em praticantes de treinamento resistido (Musculação).
- A suplementação de creatina nas doses de 3g e 5g/dia por 35 dias foi capaz de aumentar a circunferência do braço direito em praticantes de treinamento resistido (Musculação).
- Considerando a avaliação renal tradicional (Albumina sérica Creatinina sérica, Uréia sérica, TFG, Proteinúria e Albuminúria). A suplementação de creatina nas doses de 3g e 5g/dia por 35 dias não evidenciou qualquer indício de prejuízo à função renal.
- Considerando o uso de biomarcadores sensíveis, precoces e de última geração (KIM-1 e MCP-1 urinários) para a avaliação de dano renal. A suplementação de creatina nas doses de 3g e 5g/dia por 35 dias não evidenciou qualquer indício de prejuízo à função renal.
- Considerando que a creatina normalmente é utilizada por meses seguidos e eventualmente até anos. É imprescindível que sejam realizados estudos para avaliar o impacto da suplementação de creatina sobre a função renal no longo prazo.

REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AEDMA, M. et al. Short-term creatine supplementation has no impact on upper-body anaerobic power in trained wrestlers. **J Int Soc Sports Nutr**, v. 12, p. 45, 2015.
- AMANN, B.; TINZMANN, R.; ANGELKORT, B. ACE inhibitors improve diabetic nephropathy through suppression of renal MCP-1. **Diabetes Care**, v. 26, n. 8, p. 2421-5, Aug 2003.
- AMP, N. N. S.; ASSOCIATION, C.; MILLER, T. **NSCA's Guide to Tests and Assessments**. Human Kinetics 2012. ISBN 9781450424080.
- ANTONIO, J.; CICCONE, V. The effects of pre versus post workout supplementation of creatine monohydrate on body composition and strength. **J Int Soc Sports Nutr**, v. 10, p. 36, 2013.
- BAECHLE, T. R.; HAFF, G. G.; TRIPLETT, N. T. **Essentials of Strength Training and Conditioning 3th Edition**. Human Kinetics Publishers, 2008. ISBN 2900736058031.
- BAKER, D. Comparison of upper-body strength and power between professional and college-aged rugby league players. **J Strength Cond Res**, v. 15, n. 1, p. 30-5, Feb 2001.
- BALSOM, P. D., B. EKBLÖM, K. SODERLUND, B. SJODIN, AND; HULTMAN., E.; . Creatine supplementation and dynamic highintensity intermittent exercise. **Scand. J. Sci. Sports 3** p. 143-149, 1993.
- BALSOM, P. D.; SODERLUND, K.; EKBLÖM, B. Creatine in humans with special reference to creatine supplementation. **Sports Med**, v. 18, n. 4, p. 268-80, Oct 1994.
- BASTOS, M. G.; BASTOS, R. M. R.; PAULA, R. B. Avaliação da função renal. . **Nefrologia no consultório. Artmed**, p. 49-67, 2007.
- BECK, T. W. et al. Effects of a drink containing creatine, amino acids, and protein combined with ten weeks of resistance training on body composition, strength, and anaerobic performance. **J Strength Cond Res**, v. 21, n. 1, p. 100-4, Feb 2007.
- BECQUE, M. D.; LOCHMANN, J. D.; MELROSE, D. R. Effects of oral creatine supplementation on muscular strength and body composition. **Med Sci Sports Exerc**, v. 32, n. 3, p. 654-8, Mar 2000.
- BIRCH, R.; NOBLE, D.; GREENHAFF, P. L. The influence of dietary creatine supplementation on performance during repeated bouts of maximal isokinetic cycling in man. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, v. 69, n. 3, p. 268-76, 1994.
- BOMPA, T.; BUZZICHELLI, C. **Periodization Training for Sports, 3E**. Human Kinetics, 2015. ISBN 9781450469432.
- BOMPA, T. O.; DI PASQUALE, M. G.; CORNACCHIA, L. **Serious Strength Training**. Human Kinetics, 2003. ISBN 9780736042666.
- BONVENTRE, J. V. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a specific and sensitive biomarker of kidney injury. **Scand J Clin Lab Invest Suppl**, v. 241, p. 78-83, 2008.
- _____. Kidney injury molecule-1: a translational journey. **Trans Am Clin Climatol Assoc**, v. 125, p. 293-9; discussion 299, 2014.

BRASIL. **RDC N°18**. ANVISA. DOU: Ministério da Saúde. 79 2010.

BURKE, D. G. et al. Effect of creatine and weight training on muscle creatine and performance in vegetarians. **Med Sci Sports Exerc**, v. 35, n. 11, p. 1946-55, Nov 2003.

BURKE, D. G. et al. The effect of continuous low dose creatine supplementation on force, power, and total work. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 10, n. 3, p. 235-44, Sep 2000.

CAMIC, C. L. et al. The effects of polyethylene glycosylated creatine supplementation on anaerobic performance measures and body composition. **J Strength Cond Res**, v. 28, n. 3, p. 825-33, Mar 2014.

CANDOW, D. G. et al. Low-dose creatine combined with protein during resistance training in older men. **Med Sci Sports Exerc**, v. 40, n. 9, p. 1645-52, Sep 2008.

CARVALHO PEDROSA, D. et al. Urinary KIM-1 in children undergoing nephrotoxic antineoplastic treatment: a prospective cohort study. **Pediatr Nephrol**, v. 30, n. 12, p. 2207-13, Dec 2015.

CHAIKELIS, A. S. The effect of glycocoll (glycine) ingestion upon the growth, strength and creatinine-creatinine excretion in man. **Am J. Physiol.**, v. 133, p. 578-587, 1940.

CHATURVEDI, S.; FARMER, T.; KAPKE, G. F. Assay Validation for KIM-1: human urinary renal dysfunction biomarker. **International Journal of Biological Sciences**, v. 5, n. 2, p. 128-134, 01/19 10/17/received
01/17/accepted 2009.

CHILIBECK, P. D.; MAGNUS, C.; ANDERSON, M. Effect of in-season creatine supplementation on body composition and performance in rugby union football players. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 32, n. 6, p. 1052-7, Dec 2007.

CLAUDINO, J. G. et al. Creatine monohydrate supplementation on lower-limb muscle power in Brazilian elite soccer players. **J Int Soc Sports Nutr**, v. 11, p. 32, 2014.

CORDEIRO, V. F. et al. Comparative study of cystatin C and serum creatinine in the estimative of glomerular filtration rate in children. **Clin Chim Acta**, v. 391, n. 1-2, p. 46-50, May 2008.

CULPEPPER, R. M. Creatine supplementation: safe as steak? **South Med J**, v. 91, n. 9, p. 890-2, Sep 1998.

EARNEST, C. P. et al. The effect of creatine monohydrate ingestion on anaerobic power indices, muscular strength and body composition. **Acta Physiol Scand**, v. 153, n. 2, p. 207-9, Feb 1995.

EDMUNDS, J. W. et al. Creatine supplementation increases renal disease progression in Han:SPRD-cy rats. **Am J Kidney Dis**, v. 37, n. 1, p. 73-78, Jan 2001.

ELLERY, S. J. et al. Dietary creatine supplementation during pregnancy: a study on the effects of creatine supplementation on creatine homeostasis and renal excretory function in spiny mice. **Amino Acids**, Dec 22 2015.

ENDO, N. et al. Urinary soluble CD163 level reflects glomerular inflammation in human lupus nephritis. **Nephrol Dial Transplant**, v. 31, n. 12, p. 2023-2033, Dec 2016.

FERREIRA, L. G. et al. Effects of creatine supplementation on body composition and renal function in rats. **Med Sci Sports Exerc**, v. 37, n. 9, p. 1525-9, Sep 2005.

FLECK, S.; KRAEMER, W. Designing resistance training programs. . **Champaign: Human Kinetics.**, 2004.

FRANCAUX, M.; POORTMANS, J. R. Effects of training and creatine supplement on muscle strength and body mass. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, v. 80, n. 2, p. 165-8, Jul 1999.

_____. Side effects of creatine supplementation in athletes. **Int J Sports Physiol Perform**, v. 1, n. 4, p. 311-23, Dec 2006.

FRY, A. C.; KRAEMER, W. J. Physical Performance Characteristics of American Collegiate Football Players. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 5, n. 3, p. 126-138, 1991.

GIRANDOLA, R. N.; WISWELL, R. A.; ROMERO, G. Body composition changes resulting from fluid ingestion and dehydration. **Res Q**, v. 48, n. 2, p. 299-303, May 1977.

GRANDALIANO, G. et al. Monocyte chemotactic peptide-1 expression and monocyte infiltration in acute renal transplant rejection. **Transplantation**, v. 63, n. 3, p. 414-20, Feb 15 1997.

GREENHAFF, P. L. et al. Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesis. **Am J Physiol**, v. 266, n. 5 Pt 1, p. E725-30, May 1994.

GREENHAFF, P. L. et al. Influence of oral creatine supplementation of muscle torque during repeated bouts of maximal voluntary exercise in man. **Clin Sci (Lond)**, v. 84, n. 5, p. 565-71, May 1993.

GUALANO, B.; ARTIOLI, G. G.; LANCHA JUNIOR, A. H. Suplementação de creatina e metabolismo de glicose: efeitos terapêuticos ou adversos? **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 14, p. 478-478, 2008.

GUALANO, B. et al. Creatine supplementation does not impair kidney function in type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. **Eur J Appl Physiol**, v. 111, n. 5, p. 749-56, May 2011.

GUALANO, B. et al. Effect of short-term high-dose creatine supplementation on measured GFR in a young man with a single kidney. **Am J Kidney Dis**, v. 55, n. 3, p. e7-9, Mar 2010.

GUALANO, B. et al. 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, May 2008.

GUALANO, B. et al. A Suplementação de Creatina Prejudica a Função Renal? **Rev Bras Med Esporte**, v. 14, n. 1, 2008.

HALLER, H. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 and the kidney. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v. 25, n. 1, p. 42-9, Jan 2016.

HAN, W. K. et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. **Kidney Int**, v. 62, n. 1, p. 237-44, Jul 2002.

HERDA, T. J. et al. Effects of creatine monohydrate and polyethylene glycosylated creatine supplementation on muscular strength, endurance, and power output. **J Strength Cond Res**, v. 23, n. 3, p. 818-26, May 2009.

HOFFMAN, J. R. et al. Effect of low-dose, short-duration creatine supplementation on anaerobic exercise performance. **J Strength Cond Res**, v. 19, n. 2, p. 260-4, May 2005.

HULTMAN E, S. K., TIMMONS JA, CEDERBLAD G, GREENHAFF Muscle creatine loading in men. **J Appl Physiol** v. , n. 81, p. 232-237, 1996.

HULTMAN, E. et al. Muscle creatine loading in men. **J Appl Physiol**, v. 81, n. 1, p. 232-7, Jul 1996.

ICHIMURA, T. et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. **J Clin Invest**, v. 118, n. 5, p. 1657-68, May 2008.

- JACKSON, A. S.; POLLOCK, M. L. Generalized equations for predicting body density of men. **Br J Nutr**, v. 40, n. 3, p. 497-504, Nov 1978.
- JUHN, M. S.; TARNOPOLSKY, M. Oral creatine supplementation and athletic performance: a critical review. **Clin J Sport Med**, v. 8, n. 4, p. 286-97, Oct 1998.
- K/DOQI. clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **Am J Kidney Dis**, v. 39, n. 2, p. 1-246, 2002.
- KASHANI, K.; CHEUNGASITPORN, W.; RONCO, C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. **Clin Chem Lab Med**, v. 55, n. 8, p. 1074-1089, Jul 26 2017.
- KIM, H. J. et al. Studies on the safety of creatine supplementation. **Amino Acids**, v. 40, n. 5, p. 1409-18, May 2011.
- KIM, M. J.; TAM, F. W. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 in renal disease. **Clin Chim Acta**, v. 412, n. 23-24, p. 2022-30, Nov 20 2011.
- KIRSZTAJN, G. M. Avaliação do ritmo de filtração glomerular. **J Bras Patol Med Lab**, v. 4, p. 257-264, 2007.
- _____. Avaliação da função renal. **J Bras Nefrol**, v. 31, p. 14-20, 2009.
- KREIDER, R. B. et al. Effects of creatine supplementation on body composition, strength, and sprint performance. **Med Sci Sports Exerc**, v. 30, n. 1, p. 73-82, Jan 1998.
- KREIDER, R. B. et al. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. **J Int Soc Sports Nutr**, v. 14, p. 18, 2017.
- KUEHL, K.; GOLDBERG, L.; ELLIOT, D. Renal insufficiency after creatine supplementation in a college football athlete. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 30, n. 5, p. 235, 1998.
- LANHERS, C. et al. Creatine Supplementation and Lower Limb Strength Performance: A Systematic Review and Meta-Analyses. **Sports Med**, v. 45, n. 9, p. 1285-94, Sep 2015.
- _____. Creatine Supplementation and Upper Limb Strength Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Med**, v. 47, n. 1, p. 163-173, Jan 2017.
- LARSON-MEYER, D. E. et al. The effect of creatine supplementation on muscle strength and body composition during off-season training in female soccer players. **J Strength Cond Res**, v. 14, 2000.
- LEHMKUHL, M. et al. The effects of 8 weeks of creatine monohydrate and glutamine supplementation on body composition and performance measures. **J Strength Cond Res**, v. 17, n. 3, p. 425-38, Aug 2003.
- LEVEY, A. S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Ann Intern Med**, v. 150, n. 9, p. 604-12, May 5 2009.
- LIBORIO, A. B. et al. Creatinine-based equations predicting chronic kidney disease after kidney donation. **Transplant Proc**, v. 43, n. 7, p. 2481-6, Sep 2011.
- LOBO, D. M. et al. Effects of long-term low-dose dietary creatine supplementation in older women. **Exp Gerontol**, v. 70, p. 97-104, Oct 2015.
- LOPES, M. B. et al. Estimation of glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C in octogenarians and nonagenarians. **BMC Nephrol**, v. 14, p. 265, 2013.
- LUGARESI, R. et al. Does long-term creatine supplementation impair kidney function in resistance-trained individuals consuming a high-protein diet? **J Int Soc Sports Nutr**, v. 10, n. 1, p. 26, 2013.

- MAYHEW, D. L.; MAYHEW, J. L.; WARE, J. S. Effects of long-term creatine supplementation on liver and kidney functions in American college football players. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 12, n. 4, p. 453-60, Dec 2002.
- MCCULLOUGH, P. A. et al. Implementation of novel biomarkers in the diagnosis, prognosis, and management of acute kidney injury: executive summary from the tenth consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). **Contrib Nephrol**, v. 182, p. 5-12, 2013.
- MESA, J. L. M. et al. Oral Creatine Supplementation and Skeletal Muscle Metabolism in Physical Exercise. **Sports Medicine**, v. 32, n. 14, p. 903-944, December 01 2002.
- MORALES, J.; SOBONYA, S. Use of submaximal repetition tests for predicting 1rm strength in class athletes. **J Strength Cond Res.**, n. 10, p. 186-9, 1996.
- MUJIK, I. et al. Creatine supplementation and sprint performance in soccer players. **Med Sci Sports Exerc**, v. 32, 2000.
- PARVING, H. H. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. **Kidney Int**, v. 60, n. 5, p. 2041-55, Nov 2001.
- PERALTA, J.; AMANCIO, O. M. S. A creatina como suplemento ergogênico para atletas. **Rev. Nutr., Campinas**, v. 15, n. 1, p. 83-93, 2002.
- PERES, L. A. et al. Biomarkers of acute kidney injury. **J Bras Nefrol**, v. 35, n. 3, p. 229-36, Jul-Sep 2013.
- PERSKY, A. M.; BRAZEAU, G. A.; HOCHHAUS, G. Pharmacokinetics of the Dietary Supplement Creatine. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 42, n. 6, p. 557-574, May 01 2003.
- PERSKY, A. M.; RAWSON, E. S. Safety of creatine supplementation. **Subcell Biochem**, v. 46, p. 275-89, 2007.
- POLLOCK, M. L. **Exercícios na saúde e na doença: avaliação e prescrição para prevenção e reabilitação.** Medsi, 1993. ISBN 9788571990715.
- POORTMANS, J. R. et al. Effect of short-term creatine supplementation on renal responses in men. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, v. 76, n. 6, p. 566-7, 1997.
- POORTMANS, J. R.; FRANCAUX, M. Long-term oral creatine supplementation does not impair renal function in healthy athletes. **Med Sci Sports Exerc**, v. 31, n. 8, p. 1108-10, Aug 1999.
- PRITCHARD, N. R.; KALRA, P. A. Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. **Lancet**, v. 351, n. 9111, p. 1252-3, Apr 25 1998.
- RAWSON, E. S. et al. Low-dose creatine supplementation enhances fatigue resistance in the absence of weight gain. **Nutrition**, v. 27, n. 4, p. 451-5, Apr 2011.
- RAY, G. B., J. R. JOHNSON, AND M. M. TAYLOR. Effect of gelatin on muscular fatigue. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v. 40, p. 157-161, 1939.
- ROBINSON, S. J. Acute quadriceps compartment syndrome and rhabdomyolysis in a weight lifter using high-dose creatine supplementation. **J Am Board Fam Pract**, v. 13, n. 2, p. 134-7, Mar-Apr 2000.
- ROBINSON, T. M. et al. Dietary creatine supplementation does not affect some haematological indices, or indices of muscle damage and hepatic and renal function. **Br J Sports Med**, v. 34, n. 4, p. 284-8, Aug 2000.

- ROVIN, B. H.; DOE, N.; TAN, L. C. Monocyte chemoattractant protein-1 levels in patients with glomerular disease. **Am J Kidney Dis**, v. 27, n. 5, p. 640-6, May 1996.
- SHOUKRY, A.; BDEER SEL, A.; EL-SOKKARY, R. H. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 and vitamin D-binding protein as biomarkers for early detection of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. **Mol Cell Biochem**, v. 408, n. 1-2, p. 25-35, Oct 2015.
- SIPILA, I. et al. Supplementary creatine as a treatment for gyrate atrophy of the choroid and retina. **N Engl J Med**, v. 304, n. 15, p. 867-70, Apr 9 1981.
- SIRI, W. E. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. **Nutrition**, v. 9, n. 5, p. 480-91; discussion 480, 492, Sep-Oct 1993.
- SIROTA, J. C.; KLAWITTER, J.; EDELSTEIN, C. L. Biomarkers of acute kidney injury. **J Toxicol**, v. 2011, p. 328120, 2011.
- SODRÉ, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **J Bras Pat Med Lab**, v. 43, p. 329-337, 2007.
- SOUZA, R. A. et al. Effects of high-dose creatine supplementation on kidney and liver responses in sedentary and exercised rats. **J Sports Sci Med**, v. 8, n. 4, p. 672-81, 2009.
- SOUZA, W. M. et al. Effects of creatine supplementation on biomarkers of hepatic and renal function in young trained rats. **Toxicol Mech Methods**, v. 23, n. 9, p. 697-701, Nov 2013.
- SPILLANE, M. et al. The effects of creatine ethyl ester supplementation combined with heavy resistance training on body composition, muscle performance, and serum and muscle creatine levels. **J Int Soc Sports Nutr**, v. 6, p. 6, Feb 19 2009.
- STROUD, M. A. et al. Effect of oral creatine supplementation on respiratory gas exchange and blood lactate accumulation during steady-state incremental treadmill exercise and recovery in man. **Clin Sci (Lond)**, v. 87, n. 6, p. 707-10, Dec 1994.
- TAES, Y. E. et al. Creatine supplementation does not affect kidney function in an animal model with pre-existing renal failure. **Nephrol Dial Transplant**, v. 18, n. 2, p. 258-64, Feb 2003.
- TARNOPOLSKY, M. A. et al. Creatine monohydrate enhances strength and body composition in Duchenne muscular dystrophy. **Neurology**, v. 62, n. 10, p. 1771-7, May 25 2004.
- TESCH, G. H. MCP-1/CCL2: a new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 294, n. 4, p. F697-701, Apr 2008.
- THOMPSON, C. H. et al. Effect of creatine on aerobic and anaerobic metabolism in skeletal muscle in swimmers. **Br J Sports Med**, v. 30, n. 3, p. 222-5, Sep 1996.
- TORRES-LEAL, F. L.; MARREIRO, D. D. N. Considerações sobre a participação da creatina no desempenho físico. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano, Florianópolis, SC**, v. 10, n. 3, p. 294-300, 2008.
- URBSCHAT, A.; OBERMULLER, N.; HAFERKAMP, A. Biomarkers of kidney injury. **Biomarkers**, v. 16 Suppl 1, p. S22-30, Jul 2011.
- VAN LOON, L. J. et al. Effects of creatine loading and prolonged creatine supplementation on body composition, fuel selection, sprint and endurance performance in humans. **Clin Sci (Lond)**, v. 104, n. 2, p. 153-62, Feb 2003.

- VANDENBERGHE, K. et al. Long-term creatine intake is beneficial to muscle performance during resistance training. **J Appl Physiol**, v. 83, n. 6, p. 2055-63, Dec 1997.
- VIEDT, C.; ORTH, S. R. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does it more than simply attract monocytes? **Nephrol Dial Transplant**, v. 17, n. 12, p. 2043-7, Dec 2002.
- VOLEK, J. S. et al. Performance and muscle fiber adaptations to creatine supplementation and heavy resistance training. **Med Sci Sports Exerc**, v. 31, n. 8, p. 1147-56, Aug 1999.
- WADA, T. et al. Up-regulation of monocyte chemoattractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy. **Kidney Int**, v. 58, n. 4, p. 1492-9, Oct 2000.
- WAIKAR, S. S.; SABBISSETTI, V. S.; BONVENTRE, J. V. Normalization of urinary biomarkers to creatinine during changes in glomerular filtration rate. **Kidney Int**, v. 78, n. 5, p. 486-94, Sep 2010.
- WILDER, N. et al. The Effects of Low-Dose Creatine Supplementation Versus Creatine Loading in Collegiate Football Players. **J Athl Train**, v. 36, n. 2, p. 124-129, Jun 2001.
- WILDER, N. et al. The effects of a 10-week, periodized, off-season resistance-training program and creatine supplementation among collegiate football players. **J Strength Cond Res**, v. 16, n. 3, p. 343-52, Aug 2002.
- WILLIAMS, M. H.; BRANCH, J. D. Creatine supplementation and exercise performance: an update. **J Am Coll Nutr**, v. 17, n. 3, p. 216-34, Jun 1998.
- WYSS, M.; KADDURAH-DAOUK, R. Creatine and creatinine metabolism. **Physiol Rev**, v. 80, n. 3, p. 1107-213, Jul 2000.
- XU, P. C. et al. Urinary kidney injury molecule-1 in patients with IgA nephropathy is closely associated with disease severity. **Nephrol Dial Transplant**, v. 26, n. 10, p. 3229-36, Oct 2011.
- YANEZ-SILVA, A. et al. Effect of low dose, short-term creatine supplementation on muscle power output in elite youth soccer players. **J Int Soc Sports Nutr**, v. 14, p. 5, 2017.
- ZHANG, P. L. et al. Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury. **Kidney Int**, v. 73, n. 5, p. 608-14, Mar 2008.
- ZOJA, C. et al. Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF-kappa B activation. **Kidney Int**, v. 53, n. 6, p. 1608-15, Jun 1998.

ANEXOS

ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (T.C.L.E.)

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA: “Impacto da suplementação oral de baixas doses de monohidrato de creatina sobre a força muscular máxima e a função renal.”

Nesta pesquisa você realizará um exame clínico inicial com um médico, o qual atestará se você se encontra apto a participar da pesquisa. Você será submetido a uma avaliação física, onde serão realizados alguns testes não invasivos e completamente seguros: (medição de perímetros corporais (largura de braços, peitoral) usando uma trena, medição de dobras cutâneas (gordura corporal) usando um adipômetro, medida de peso e altura, em balança digital e estadiômetro, teste de força abdominal (abdominais), teste de força de braços e peitoral (apoio de frente), medição de pressão arterial, medição de frequência cardíaca (pulsação). Esses testes serão realizados uma vez por semana durante 6 semanas por um professor de Educação Física.

Você realizará um teste de contração voluntária máxima, que consiste na execução de uma repetição com a maior carga possível na máquina de supino reto (exercício de musculação). Esse teste pode elevar momentaneamente sua pressão arterial e causar leves dores musculares nos braços e peitoral nas 48h seguintes. Esse teste

será realizado uma vez por semana durante 6 semanas por um professor de Educação Física.

Nesta pesquisa, você fará também exames laboratoriais no LACT, laboratório de análises clínicas e toxicológicas da Universidade Federal do Ceará, onde será necessária a coleta de 5 ml de sangue, uma vez por semana durante 6 semanas. A coleta de sangue é um procedimento invasivo e pode causar dor e desconforto momentâneo.

Para alguns testes, será necessário o fornecimento de toda a urina produzida em um período de 24h, essa urina deverá ser entregue no LACT nos dias de coleta de sangue. Você receberá um informativo com todos os detalhes sobre a coleta da urina em 24h.

Após esses procedimentos iniciais, você fará parte, aleatoriamente, de um dos três grupos a seguir: G3 (tomará 3g/dia de creatina); G5 (tomará 5g/dia de creatina); GC (tomará um placebo) o placebo será composto de uma substância que não terá qualquer efeito sobre o seu organismo.

A suplementação será fornecida na forma de um pó dentro de sachês, o qual deverá ser diluído em 100 ml de água e deglutido pela manhã.

Você receberá 35 sachês e deverá tomar um por dia sem interrupção.

O efeito esperado da suplementação de creatina é o aumento da força muscular.

A suplementação de creatina é autorizada pela ANVISA e considerada bastante segura, não são esperados efeitos colaterais decorrentes da suplementação de creatina.

O placebo trata-se de uma substância sem efeitos no organismo, sendo assim, também não são esperados quaisquer efeitos colaterais decorrentes da suplementação com placebo.

As coletas serão realizadas em 6 momentos: antes da suplementação e ao final de cada uma das 5 semanas seguintes.

Asseguramos que, ao participar desse estudo, os seus dados pessoais serão mantidos em sigilo, ao mesmo tempo em que você não receberá nenhum pagamento por participar da pesquisa.

Os pesquisadores se colocam à disposição, bem como à de seus familiares, para esclarecer quaisquer dúvidas, seja antes, durante ou após iniciar a pesquisa.

A qualquer momento, você poderá desistir de participar na pesquisa, isso será aceito imediatamente, sem nenhum problema, penalidade ou prejuízo.

INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS, DESISTÊNCIA E OUTROS

Prof. José de Oliveira Vilar Neto, Técnico Desportivo (UFC), Prof. Educação Física, Especialista em Fisiologia e Biomecânica, Mestrando em Ciências Médicas.

Profa. Dra. Elizabeth De Francesco Daher. Médica Nefrologista, Professora da Pós-graduação em Ciências Médicas.

Profa. Maria Goretti Rodrigues de Queiroz, Farmacêutica, Diretora do LACT – UFC.

Para informar qualquer questionamento durante a sua participação no estudo, dirija-se ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará: Rua: Coronel Nunes de Melo, 1127 – Rodolfo Teófilo – Fone: 3366-8338

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

O abaixo assinado, _____, _____ anos, RG n°: _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário da pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura tive oportunidade

de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo, como também sobre a pesquisa e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro ainda estar recebendo uma cópia assinada deste termo.

Fortaleza, _____ de _____ de 2017.

Assinatura: _____

ANEXO B
PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO - HUWC /
UFC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto da suplementação oral de baixas doses de monohidrato de creatina sobre a força muscular máxima e a função renal.

Pesquisador: José de Oliveira Vilar Neto

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 52825816.9.0000.5045

Instituição Proponente: Instituto de Educação Física e Esportes

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.690.479

Apresentação do Projeto:

Projeto de mestrado do educador físico José de Oliveira Vilar, sob título "Impacto da suplementação oral de baixas doses de monohidrato de creatina sobre a força muscular máxima e a função renal". Este projeto está sendo representado em resposta a pendência identificada em seu TCLE por este comitê.

Resumo do projeto: O monohidrato de creatina é muito provavelmente, um dos suplementos alimentares mais consumidos no mundo. Apesar de já ter sido alvo de diversas pesquisas, sua eficácia no incremento de performance esportiva e segurança, principalmente no que diz respeito ao sistema renal, ainda é tema de discórdia entre atletas, professores de Educação Física e Médicos Nefrologistas. O presente trabalho pretende avaliar a partir de um experimento duplo-cego e randomizado, se a suplementação oral de monohidrato de creatina é realmente capaz de aumentar a força muscular máxima em indivíduos já treinados e experientes em musculação e também, se essa suplementação tem algum efeito deletério sobre a função renal. Inicialmente os sujeitos realizarão exame clínico para liberá-los para pesquisa. Antes, a cada semana e após as 5 semanas de intervenção, os sujeitos realizarão avaliação hemodinâmica (aferição pressão arterial e frequência cardíaca de repouso); Teste de Contração Voluntária Máxima (CVM) e, exames laboratoriais. Os sujeitos do estudo serão submetidos a um programa de treinamento de força

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8613

Fax: (85)3281-4961

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO - HUWC /
UFC



Continuação do Parecer: 1.690.479

(musculação) no Laboratório de Força Aplicada ao Esporte e a Saúde - LAFAES do Instituto de educação Física e Esportes – IEFES, da Universidade Federal do Ceará - UFC, durante 5 semanas, período considerado suficiente para obter mudanças na força muscular máxima (DIAS et al., 2005). Os sujeitos serão orientados a manter seus hábitos alimentares e comportamentos originais diários. Após Teste de CVM, os sujeitos serão randomizados para compor os Grupos, e as rotinas de exercícios terão como base a sua capacidade de exercício individual. A randomização dos sujeitos para os Grupos será de forma duplo-cego e será composta como segue: Grupo G3 (suplementação de creatina utilizando um protocolo de dose única 3g/dia); Grupo G5 (suplementação de creatina utilizando um protocolo de dose única 5g/dia); Grupo GC (placebo composto de substância inerte com a mesma cor, solubilidade e sabor da creatina). Critérios de inclusão: Os seguintes Critérios de Inclusão serão utilizados: Idade entre 18 e 30 anos; sexo masculino; estar praticando exercício de musculação de forma sistemática e assídua ao menos por três meses antes do início do estudo. Critério de Exclusão: fazer uso de qualquer tipo de medicamento; fazer uso de substância ou qualquer manipulação que estimule o sistema nervoso central a partir de 7 (sete) dias antes do início do estudo; incidência ou histórico pessoal de hipertensão arterial grave ou outra disfunção cardiovascular; incidência ou histórico pessoal de disfunção renal; incidência ou histórico pessoal de disfunção hepática; incidência de lesões nos ombros ou cotovelos; utilizar ou ter utilizado suplementação que contenha creatina nos últimos 60 dias. Amostra: 36 indivíduos. Financiamento próprio.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

Investigar o efeito da suplementação de monohidrato de creatina sobre a força muscular máxima e sobre a função renal em sujeitos saudáveis ativos.

Objetivo Específicos:

Identificar o efeito de dois diferentes protocolos de suplementação de creatina sobre a capacidade de levantamento de peso no exercício Supino articulado; Verificar o efeito de dois diferentes protocolos de suplementação de creatina sobre a clearance de creatinina; Verificar o efeito de dois diferentes protocolos de suplementação de creatina sobre a recuperação de lesão muscular pós-treino; Verificar o efeito de dois diferentes

protocolos de suplementação de creatina sobre processos inflamatórios relacionados ao treinamento intenso.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador descreveu que "A coleta de sangue é um procedimento invasivo e pode causar dor e

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-370
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 **Fax:** (85)3281-4961 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO - HUWC /
UFC



Continuação do Parecer: 1.690.479

desconforto momentâneo. riscos inerentes à coleta sérica". Descreve possibilidade de desconforto muscular no dia seguinte ao teste físico. Informa o processo de coleta de urina de 24h e informa ações demais detalhadas quanto ao placebo.

Descreve como benéficos "Aumento da força muscular máxima"

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa exequível. Pesquisador respondeu às pendências apontadas no TCLE

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Já havia apresentado todos os documentos obrigatórios. Anexou nova versão TCLE.

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisador atendeu às pendências exigidas pelo CEP no que se refere ao TCLE.

- Adequado do ponto de vista ético.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá apresentar relatório após o término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_653489.pdf	26/07/2016 15:52:21		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEjulho16.pdf	26/07/2016 15:50:24	José de Oliveira Vilar Neto	Aceito
Outros	Maria.pdf	26/04/2016 21:48:29	José de Oliveira Vilar Neto	Aceito
Outros	Elizabeth.pdf	26/04/2016 21:44:02	José de Oliveira Vilar Neto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	doc_elisabeth.pdf	26/04/2016 20:58:40	José de Oliveira Vilar Neto	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	doc_coletas.pdf	26/04/2016 20:57:59	José de Oliveira Vilar Neto	Aceito
Outros	Declar_autor.pdf	28/01/2016	José de Oliveira	Aceito

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

Bairro: RodolfoTeófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8613

Fax: (85)3281-4961

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO - HUWC /
UFC



Continuação do Parecer: 1.690.479

Outros	Declar_autor.pdf	17:50:13	Vilar Neto	Aceit
Outros	lattes_vilar.pdf	20/01/2016 14:14:16	José de Oliveira Vilar Neto	Aceit
Recurso Anexado pelo Pesquisador	decl_recur.pdf	20/01/2016 12:16:31	José de Oliveira Vilar Neto	Aceit
Outros	decl_propr.pdf	20/01/2016 12:16:09	José de Oliveira Vilar Neto	Aceit
Outros	Carta_encam.pdf	20/01/2016 12:15:09	José de Oliveira Vilar Neto	Aceit
Outros	Cart_anuen.pdf	20/01/2016 12:14:17	José de Oliveira Vilar Neto	Aceit
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	20/01/2016 12:13:12	José de Oliveira Vilar Neto	Aceit
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	20/01/2016 11:21:35	José de Oliveira Vilar Neto	Aceit

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 22 de Agosto de 2016

Assinado por:
Maria de Fatima de Souza
(Coordenador)

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: RodolfoTeófilo **CEP:** 60.430-370
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 **Fax:** (85)3281-4961 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

ANEXO C
ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA INTERNACIONAL
ASIAN JOURNAL OF SPORTS MEDICINE (FATOR DE IMPACTO 1.25)

Journal: Asian Journal of Sports Medicine

Section: General

Manuscript Type: Research Article

Manuscript Full Title: EFFECTS OF LOW-DOSE CREATINE
MONOHYDRATE ON MUSCLE STRENGTH AND ENDURANCE ;

Revision: 0

Brief running head: EFFETS OF LOW-DOSE CREATINE MONOHYDRATE

Research Conducted: Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil

Authors:

José de Oliveira Vilar Neto^{1,2,3}, Carlos Alberto da Silva^{2,3}, Antônio Barroso Lima³, Francisco José Rosa de Souza³, Daniel Vieira Pinto¹, Jocasta de Sousa Araújo¹, Cláudio de Oliveira Assumpção^{2,3}, Elizabeth de Francesco Daher¹

¹*Post-Graduate Program in Medical Sciences, Federal University of Ceará, Fortaleza CE, BRA*

²*Research Group in Biodynamic Human Movement, Physical Education and Sports Institute, Federal University of Ceará, Fortaleza CE, Brazil*

³*Physical Education and Sports Institute, Federal University of Ceará, Fortaleza CE, Brazil*

Correspondence: José de Oliveira Vilar Neto

Email: jvilarr@gmail.com

Address: Laboratory of force applied to sport and health
Physical Education and Sports Institute
Federal University of Ceará (UFC)
Mister Hull avenue– Sports Park - Block 320 – Pici campus – ZIP CODE 60455-760

Phone (work): 55 85 33669533

Phone (mobile): 55 85 989762603

Congresses: None

Funding: No funding was received for the study

Conflicts of interest: No conflicts of interest are declared by the authors

Abstract [Required]:

To investigate the effect of low-dose supplementation of creatine monohydrate without the use of the saturation phase, 36 male university students engaged in resistance training (age 22.5 ± 4.3 years, height 1.76 ± 0.08 m, weight 77.0 ± 11.0 kg, and body mass index 24.6 ± 2.5 kg/m²) were randomly divided into three groups: group placebo (GP), group supplemented with creatine 3g/day (3G), and group supplemented with 5g/day creatine (5G). The subjects were tested for maximum muscle strength (1RM), upper body muscle endurance (MPU), and abdominal muscle endurance (MSU) before and after 7, 14, 21, 28, and 35 days of creatine supplementation or placebo and performing a standardized resistance training. After 35 days of supplementation and training, all groups showed a significant improvement in the 1RM test; however, the percentages of strength increase were significantly higher ($p < 0.05$) in the groups supplemented with creatine (G3, $\Delta\%$ 1RM = 20.0 ± 4.0 ; G5, $\Delta\%$ 1RM = 19.9 ± 1.5) than in the placebo group (GP, $\Delta\%$ 1RM = 10.3 ± 1.9). Upper limb muscle endurance showed a significant improvement only in 5G, ranging from 39.9 ± 7.9 MPU/min to 50.7 ± 11.0 MPU/min after 35 days of supplementation. Interestingly, abdominal muscle endurance showed no increase in any of the groups (GP, $p > 0.528$; G3, $p > 0.076$; G5, $p > 0.148$). These results support a number of earlier studies that demonstrated that creatine supplementation at low doses and without the use of the loading phase is effective for increasing maximal strength and endurance of upper limbs.


Keywords: nutritional supplementation, maximal strength, ergogenic aids, fatigue resistance, nutritional supplementation, maximal strength, ergogenic aids, fatigue resistance

List of Uploaded Files:

covering_letter.vilar.doc, title page.docx, manuscript.no author.docx, certificate of english editing.docx

Classifications: Exercise physiology, Sports nutrition

ANEXO D
CARTA DE ACEITE PARA PUBLICAÇÃO
ASIAN JOURNAL OF SPORTS MEDICINE (FATOR DE IMPACTO 1.25)

Asian Journal of Sports Medicine Panel Support ▾ Author ▾ Publish Site 4  Jose de Oliveira Vilar Neto ▾



Search in Sidebar Home > List of Final Accepted For search, type anything and press enter

FINAL ACCEPTED

Congratulations! Below articles are final accepted, paid, and confirmed by EIC. You will see each article after a few weeks in journal website published as In Press. If you needed nay more information, please contact publisher support.

LIST OF FINAL ACCEPTED

10 ▾ Shows 1 to 1 of 1 Search

#	ID	Title	Desired Issue	Current Issue	Author	Submitted Date	Accepted Date	PDF	Actions
1	62739	EFFECTS OF LOW-DOSE CREATINE MONOHYDRATE ON MUSCLE STRENGTH AND ENDURANCE [Revision 1] 	-	-	Jose de Oliveira Vilar Neto	2018-04-10 17:46:09	2018-05-04 11:52:46		

Manuscript ID: 62739| Asian J Sports Med, Rev [1]| Final Accept Entrada x

 editor@asjasm.com 19 de mai ☆
 para mim ▾

 inglês ▾ > português ▾ [Traduzir mensagem](#) [Desativar para:](#)

Journal: Asian Journal of Sports Medicine
 Manuscript ID: 62739
 Title: EFFECTS OF LOW-DOSE CREATINE MONOHYDRATE ON MUSCLE STRENGTH AND ENDURANCE
 Revision: [1]

Dear Prof. Jose de Oliveira Vilar Neto,

On behalf of our editorial board I would like to congratulate you and your colleagues about final accepting of your valuable article in the journal. Your manuscript has been accepted for publication in one of the forthcoming issues.

We hope to receive your next valuable works soon. Wishing you the best in the next scientific phase of your life.

Feel free to contact us for any following requests.

Kind Regards,
 Dr. Vahid Ziaee (EIC) | Editor-in-Chief | [Asian Journal of Sports Medicine](#)

- Contact Support: [www.publisher.support](#)
- Subscribe to our newsletter (promotions, discounts and article notices)? [Join us here.](#)

ANEXO E
ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA INTERNACIONAL
ANDROLOGIA (Berlim) (FATOR DE IMPACTO 1.45)

Manuscript title: Disorder of Hypothalamic-Pituitary-Gonadal axis induced by abusing of Anabolic Androgenic Steroids for short time: a case report.

Brief running head: Investigate the impact of supraphysiological doses of AAS in the HPG axis.

Research Conducted: Federal University of Ceará, Medicine College, Fortaleza, Ceará, Brazil

Authors:

José de Oliveira Vilar Neto^{1,2}, Carlos Alberto da Silva², Antônio Barroso Lima², Juan de Sá Roriz Caminha², Daniel Vieira Pinto¹, Felipe Rocha Alves¹, Jocasta de Sousa Araújo¹ and Elizabeth de Francesco Daher¹

¹*Post-Graduate Program in Medical Sciences, Federal University of Ceará, Fortaleza CE, BRA*

²*Physical Education and Sports Institute, Federal University of Ceará, Fortaleza CE, Brazil*

Correspondence: José de Oliveira Vilar Neto

Email: jvilarr@gmail.com

Address: Rua Alexandre Baraúna, 949 – Rodolfo Teófilo – ZIP CODE 60430-160 – Fortaleza – CE
Federal University of Ceará (UFC)

Phone (work): 55 85

Phone (mobile): 55 85 989762693

Congresses: None

Funding: No funding was received for the study

Conflicts of interest: No conflicts of interest are declared by the authors

SUMMARY

The aim of the present study was to evaluate the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal axis functionality on a bodybuilding competitor before, during and after the use of Anabolic-Androgenic Steroids. A young healthy man was followed up for 4 months. The subject reported his drug administration protocol through periodic interviews and performed laboratory tests to monitor the function of his Hypothalamic-Pituitary-

Gonadal axis. Time 1 (before the steroids use) shows all hormones levels (Follicle-Stimulating Hormone = 4,2 mUI/ml, Luteinizing Hormone = 3,7 mUI/ml and Total Testosterone = 5,7 ng/ml) within reference values. In Time 2, after 8 weeks on steroids abuse, a complete Hypothalamic-Pituitary-Gonadal axis derangement is evident with noticeable negative feedback (Follicle-Stimulating Hormone = 1,47 mUI/ml, Luteinizing Hormone = 0,1 mUI/ml and Total Testosterone = 1,47 ng/ml). At the third moment, (40 days after Time 2) we can see a tendency to recovery, however, the serum levels of the investigated hormones were still considerably lower than the baseline values. At the end, we could conclude that the use of Anabolic-Androgenic Steroids, at supraphysiological dosages, even for a short time (8 weeks) causes severe disorder in the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal axis. The endogenous testosterone synthesis was severely compromised by important decline in serum Luteinizing Hormone levels.

Keywords: endocrinology, drug abuse, HPG axis, bodybuilding, AAS

ANEXO F
CARTA DE ACEITE PARA PUBLICAÇÃO
ANDROLOGIA (Berlim) (FATOR DE IMPACTO 1.45)

Manuscript Accepted - Updates Approved AND-18-240.R1 [email ref: ENR-AW-1-e]

Entrada x



Christian Rave Martinez <onbehalf@manuscriptcentral.com>
 para mim

18:34 (Há 17 horas) ☆ ↶

inglês > português Traduzir mensagem

Desativar para: inglês x

19-Jun-2018

Dear Prof. Vilar Neto:

Manuscript id: AND-18-240.R1

Manuscript title: Disorder of Hypothalamic-Pituitary-Gonadal axis induced by abusing of Anabolic Androgenic Steroids for short time: a case report.

The final files that you submitted for your manuscript have been checked and have been found to be suitable for publication and so will be forwarded to the publisher shortly.

Sincerely,
 Andrologia Editorial Office

ScholarOne Manuscripts™

Jose de Oliveira Vilar Neto ▾

Instructions & Forms

Help

Log Out

First International Journal of Andrology

ANDROLOGIA

Home

Author

Review

Author Dashboard

Author Dashboard

2 Manuscripts with Decisions >

Start New Submission >

Legacy Instructions >

5 Most Recent E-mails >

English Language Editing Service >

Manuscripts with Decisions

ACTION	STATUS	ID	TITLE	SUBMITTED	DECISIONED
	ADM: Martinez, Christian Rave	AND-18-240.R1	Disorder of Hypothalamic-Pituitary-Gonadal axis induced by abusing of Anabolic Androgenic Steroids for short time: a case report.	11-Jun-2018	19-Jun-2018
	<ul style="list-style-type: none"> Accepted (19-Jun-2018) 				
	view decision letter				
a revision has been submitted (AND-18-240.R1)	ADM: Martinez, Christian Rave	AND-18-240	DISORDER OF HYPOTHALAMIC-PITUITARY-GONADAL AXIS INDUCED BY ANABOLIC ANDROGENIC STEROIDS (AAS) ABUSE: A CASE REPORT View Submission	14-May-2018	08-Jun-2018
	<ul style="list-style-type: none"> Minor Revision (08-Jun-2018) a revision has been submitted 				