

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE**

**REBECA LUGARES ANADON REFUSTA DOS SANTOS NETTO**

**Efeitos da suplementação de creatina sobre a função renal de praticantes de treinamento de força: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo**

**São Paulo  
2013**

REBECA LUGARESÍ ANADON REFUSTA DOS SANTOS NETTO

Efeitos da suplementação de creatina sobre a função renal de praticantes de treinamento de força: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo

Dissertação apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Biodinâmica do Movimento do Corpo Humano

Orientador: Prof.Dr. Bruno Gualano

São Paulo

2013

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Santos Netto, Rebeca Lugaresi Anadon Refusta dos  
Efeitos da suplementação de creatina sobre a função renal de praticantes de treinamento de força: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo / Rebeca Lugaresi Anadon Refusta dos Santos. – São Paulo : [s.n.], 2013.  
57p.

Dissertação (Mestrado) - Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo.  
Orientador: Prof. Dr. Bruno Gualano

1. Nutrição 2. Treinamento de força 3. Suplementação alimentar  
I. Título.

Nome: SANTOS NETTO, R. L. A. R. dos

Título: Efeitos da suplementação de creatina sobre a função renal de praticantes de treinamento de força: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.

Dissertação apresentada à  
Escola de Educação Física e  
Esporte da Universidade de São  
Paulo como requisito parcial para  
obtenção do título de Mestre em  
Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora:

Prof Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Bruno Gualano e Prof Dr. Antonio Herbert Lancha Junior, que muito contribuíram para meu crescimento intelectual.

À Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de realização do curso de mestrado.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pela concessão da bolsa de mestrado e pelo apoio financeiro para a realização desta pesquisa (2010/13345-8).

Ao Departamento de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela colaboração no desenvolvimento do trabalho.

Ao Prof Dr. Antonio Carlos Seguro pela colaboração em análises realizadas no Laboratório de Pesquisa Básica LIM/12, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

À minha avó, Alice, pelo exemplo de determinação e sabedoria.

À minha mãe Ana e irmã Raquel, sempre presentes nos momentos difíceis, por todo o incentivo, pelos conselhos, carinho e compreensão.

Ao meu pai Reinaldo pelo exemplo de disciplina.

Ao meu namorado Diego, pela compreensão, carinho e apoio recebidos.

A todos os meus colegas de laboratório que colaboraram em diversas etapas deste trabalho, em especial ao Vitor Painelli, cuja colaboração foi de extrema valia.

Aos demais familiares e amigos com quem pude contar durante este caminho trilhado.

## RESUMO

SANTOS NETTO, R. L. A. R. dos. **Efeitos da suplementação de creatina sobre a função renal de praticantes de treinamento de força: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.** 2013. 57f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

Os efeitos da suplementação de creatina sobre a função renal são debatidos intensamente na literatura científica. Os poucos trabalhos sobre o tema envolvendo humanos têm sido severamente criticados por apresentarem ausência de randomização, dosagens não uniformes de creatina, baixo poder estatístico e, sobretudo, ausência de marcadores padrão-ouro de função renal. Além disso, embora tenhamos mostrado recentemente que a suplementação de creatina não prejudica a função renal em sujeitos submetidos a treinamento aeróbio, a natureza desse tipo de atividade, bem como o habitual consumo de proteína dessa amostra, não permite que generalizemos nossos achados à população que mais utiliza creatina: praticantes de treinamento de força sob dietas ricas em proteína. Desta forma, foi conduzido um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com o objetivo de investigar os efeitos da suplementação de creatina e sua possível interação com o alto consumo de proteínas sobre a função renal, em praticantes de treinamento de força. Os sujeitos foram divididos aleatoriamente em 2 grupos: a) suplementação de creatina (20g/dia durante cinco dias e 5g/dia até o término do estudo) e b) placebo (dextrose). No período basal e após 12 e 24 semanas, os sujeitos tiveram acompanhamento do consumo alimentar, e foram analisados o clearance de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ , creatinina sérica, sódio e potássio séricos e urinários e microalbuminúria. Não foram encontradas diferenças significativas nas variáveis analisadas após 12 e 24 semanas. Demonstrando assim, a ausência de alteração da função renal decorrente da suplementação de creatina, em praticantes de treinamento de força recreacionais com consumo proteico  $\geq 1,2\text{g/kg peso/dia}$ .

**Palavras-Chave:** *Ritmo de filtração glomerular, Clearance de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ , Efeitos adversos.*

## ABSTRACT

SANTOS NETTO, R. L. A. R. dos. **Effects of creatine supplementation on renal function of practitioners of strength training: a randomized, double-blind, placebo controlled study.** 2013. 57f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

The effects of creatine supplementation on renal function are discussed extensively in the literature. Few studies on the topic involving humans have been severely criticized because of the absence of randomization, non-uniform doses of creatine, low statistical power and, above all, the absence of a gold standard markers of renal function. Furthermore, although we have recently shown that creatine supplementation does not impair renal function in subjects undergoing aerobic training, the nature of this type of activity, as well as the usual protein intake in this sample does not allow generalization of our findings to the population who consume creatine: practitioners of strength training with a high protein intake. Thus, we conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled study, in order to investigate the effects of creatine supplementation and its possible interaction with high protein intake on renal function in practitioners of strength training. The subjects were randomly assigned to 2 groups: a) creatine supplementation (20g/day during five days and 5g/day until the end of the study) and b) placebo (dextrose). At baseline and after 12 and 24 weeks, food intake,  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA clearance, serum creatinine, sodium and potassium serum and urinary microalbuminuria was assessed. No significant differences were observed throughout the trial. Demonstrating that creatine supplementation on practitioners of strength training with high protein intake does not harm renal function.

**Palavras-Chave:** *Glomerular filtration rate,  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA clearance, Side effects.*

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Fluxograma dos voluntários ..... 28
- Figura 2A - Efeitos de 3 meses de suplementação de creatina no clearance de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  normalizado. Dados individuais 32
- Figura 2B - Efeitos de 3 meses de suplementação de creatina no clearance de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  normalizado. Média  $\pm$  desvio padrão..... 32
- Figura 3A - Efeitos de 6 meses de suplementação de creatina no clearance de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  normalizado. Dados individuais..... 33
- Figura 3B - Efeitos de 6 meses de suplementação de creatina no clearance de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  normalizado. Média  $\pm$  desvio padrão..... 33



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos sujeitos participantes do estudo.....	29
Tabela 2 - Consumo alimentar dos participantes nos períodos pré e pós 3 meses de intervenção. ....	30
Tabela 3 - Consumo alimentar dos participantes nos períodos pré e pós 6 meses de intervenção. ....	31
Tabela 4 - Efeitos de 3 meses de suplementação de creatina sobre a função renal em praticantes de treinamento de força.....	34
Tabela 5 - Efeitos de 6 meses de suplementação de creatina sobre a função renal em praticantes de treinamento de força .....	36

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	11
2.1 Estudos de caso .....	11
2.2 Estudos longitudinais com humanos.....	14
2.3 Estudos longitudinais com animais .....	19
<b>3. MÉTODOS</b> .....	20
3.1 Locais dos procedimentos experimentais .....	22
3.2 Protocolo experimental .....	22
3.3 Aprovação do comitê de ética.....	23
3.4 Seleção de voluntários.....	23
3.5 Suplementação e vendamento .....	24
3.6 Coleta sanguínea.....	24
3.7 Coleta urinária de 24 h.....	25
3.8 Avaliação nutricional .....	25
3.9 Microalbuminúria.....	26
3.10 Creatinina plasmática e clearance de creatinina.....	26
3.11 Sódio e potássio urinário e sérico .....	26
3.12 Clearance de <sup>51</sup> Cr-EDTA.....	26
3.13 Análises estatísticas.....	27
<b>4. RESULTADOS</b> .....	28
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	37
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	44
<b>REFERENCIAS</b> .....	45
<b>ANEXO A</b> .....	54

## 1. Introdução

Desde que foi demonstrado que a suplementação de creatina (20 g/dia por 5-7 dias) promove aumento de 20% nas concentrações de creatina muscular (HARRIS et al., 1992), diversos estudos investigaram o efeito da suplementação no rendimento esportivo. Atualmente, são bem documentados os efeitos ergogênicos da suplementação de creatina em atividades intermitentes de alta intensidade e curta duração (TERJUNG et al., 2000). Além disso, estudos recentes têm demonstrado que a suplementação de creatina pode ser benéfica em certos acometimentos neuromusculares (FERRANTE et al., 2000; PEARLMAN et al., 2006), doenças crônico-degenerativas (BENDER et al., 2006; BURKLEN et al., 2006) e tolerância à glicose (GUALANO et al., 2007). Em contrapartida, as dúvidas acerca dos efeitos adversos dessa substância são inúmeras, sobretudo no que tange à função renal (para revisão sobre o tema, ver GUALANO et al., 2008).

Os efeitos da suplementação de creatina sobre a função renal são debatidos intensamente na literatura científica. Enquanto alguns pesquisadores posicionam-se cautelosamente quanto ao uso dessa substância, uma vez que estudos de caso têm sugerido efeitos deletérios à função renal, há autores que se debruçam sobre estudos longitudinais, que embora possuam sérias limitações metodológicas, indicam a segurança da suplementação de creatina. Os poucos trabalhos sobre o tema envolvendo humanos têm sido severamente criticados por apresentarem ausência de randomização, dosagens não uniformes de creatina, baixo poder estatístico e, sobretudo, ausência de marcadores padrão-ouro de função renal. Embora a grande maioria dos estudos avalie a função renal por meio de marcadores dependentes de creatinina, nossa equipe demonstrou recentemente que o uso desse método é largamente inadequado, quando da suplementação de creatina (GUALANO et al., 2007)

Diante da incerteza em torno do tema, a mídia e os órgãos reguladores de cada país têm tomado suas próprias posições acerca dos riscos desse suplemento. No Brasil, por exemplo, a comercialização de creatina foi proibida em 1998 através da

portaria nº 222 e liberada novamente em 26 de abril de 2010 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Recentemente, nosso grupo demonstrou melhora significativa na função renal de homens sedentários submetidos a treinamento físico, a despeito da suplementação de creatina em grande quantidade (~10g/dia), durante 3 meses (GUALANO et al., 2007). Contudo, o trabalho apresentou algumas limitações. O protocolo de treinamento envolvia treinamento aeróbio e a amostra era composta por sujeitos cuja ingestão protéica girava em torno de 1,1g/kg/dia. Sabe-se, no entanto, que os maiores usuários de creatina são praticantes de treinamento de força, cujo consumo de proteínas excede sobremaneira a quantidade observada em nosso estudo (LEMON, 2000).

Desta forma, o objetivo desse estudo será investigar os efeitos da suplementação de creatina e sua possível interação com o alto consumo de proteínas sobre a função renal, em homens praticantes de treinamento de força.

## 2. Revisão de literatura

### 2.1. Estudos de caso

Kuehl e colaboradores (1998) foram os primeiros a relacionar a suplementação de creatina à insuficiência renal. Os autores atribuíram ao consumo regular de creatina (10g/dia por 3 meses) o quadro de dispnéia, perda de peso e fadiga relatado por um jogador de futebol americano asmático. Testes laboratoriais indicavam creatinina (Crn) sérica de 1,7 mg/dl, enquanto que valores de clearance de creatinina (CICrn), amônia, sódio, potássio e análises da urina foram considerados normais. Após 1 mês de suspensão da suplementação e tratamento com  $\beta$  agonistas e esteróides aerolizados, verificou-se redução da Crn (1,3 mg/dl) e desaparecimento dos sintomas.

As críticas a esse trabalho fundamentaram-se no polêmico diagnóstico de insuficiência renal proposto pelos autores, tendo em vista que todos os parâmetros de função renal estavam normais, com exceção da Crn. Sabe-se que a Crn *per se* pode não ser um bom indicador de disfunções renais em sujeitos suplementados com creatina, já que está sujeita a interferências de massa muscular, treinamento físico e da própria suplementação. Nesse caso, não se pode descartar a possibilidade de um caso falso positivo.

Nesse mesmo ano, Pritchard e Kalra (1998), apresentaram um estudo de caso de um homem de 25 anos com glomeruloesclerose há oito anos e periódicas síndromes nefróticas, tratadas com ciclosporina há cinco anos. Durante esse tempo, a função renal estava normalizada. Contudo, testes futuros revelaram crescente deterioração da função renal, com elevação de Crn e queda de CICrn. O paciente informou que estava consumindo creatina nos últimos dois meses (5g/dia na primeira semana seguidos por 2g/dia por sete semanas). A suplementação foi suspensa a fim de recuperar a filtração glomerular. Um mês após, observou-se a normalização da função renal. Os autores afirmaram haver fortes indícios que a suplementação de creatina era responsável pela deterioração renal.

Devemos observar tal trabalho com cautela, uma vez que o paciente apresentava doença renal anterior ao uso de creatina. Além disso, ressalta-se que a baixa dose de creatina suplementada durante o período de manutenção (2g/dia) assemelha-se à quantidade consumida diariamente nos alimentos somada a produção endógena, razão pela qual as conclusões dos autores estariam equivocadas. Infelizmente, os autores não providenciaram dados de ingestão ou excreção de creatina.

Koshy et al. (1999), indicaram a suplementação de creatina como causadora de nefrite intersticial aguda e injúria tubular focal, em um homem de 25 anos aparentemente saudável. Esse sujeito apresentou aumento nas concentrações séricas de creatinina (2,3 mg/dl) e pressão sanguínea 160/100. Infelizmente, os autores não forneceram maiores informações acerca do histórico clínico do sujeito.

Barisic et al. (2002), empregaram, com sucesso, a suplementação de creatina (20g/dia durante 12 dias, seguidos por 5g/dia ao longo de 28 meses) no tratamento de um jovem de 18 anos com encefalopatia mitocondrial. Apesar da melhora observada no quadro psicológico do sujeito, os autores relataram deterioração na função renal após 28 meses de intervenção, conforme indicado pela redução no ClCrn e retenção de uréia. Barisic et al. (2002), ressaltaram, no entanto, que o paciente sofria de insuficiência renal moderada desde os 15 anos (clearance de EDTA: 28ml/min/1,73m<sup>3</sup>; fluxo sanguíneo renal: 333ml/min; proteinúria: 2,3/dia). Diante disso, acreditam que a deterioração verificada ao longo do tratamento seja “devido mais ao próprio curso natural (da insuficiência renal pré-existe) do que em função da suplementação de creatina”.

Revai et al. (2003), relataram um caso no qual um indivíduo de 22 anos de idade, usuário de esteróide anabólico (metandiona) e creatina em grande quantidade (200 g/dia) apresentava glomerulonefrite membranoproliferativa difusa do tipo I. Os autores sinalizaram para o risco da suplementação de creatina em acometimentos renais. Entretanto, a vertiginosa dose de creatina ingerida cronicamente pelo sujeito, bem como o uso de esteróides anabolizantes, potencial causador de nefropatias, comprometem as conclusões dos autores.

Thorsteinsdottir et al. (2006), atribuíram à suplementação de creatina (15g/semana durante 6 semanas) o quadro de insuficiência renal aguda e nefrite intersticial aguda, em um homem de 24 anos. Quando se apresentou ao hospital, esse sujeito demonstrou reduzido ClCrn (30ml/min), retenção de uréia (30mg/dl) e Crn e proteinúria elevadas (3,8mg/dl e 386mg/24 horas, respectivamente). A inflamação intersticial foi diagnosticada por meio de biópsia renal. O paciente foi hospitalizado e orientado a deixar de consumir todos os suplementos nutricionais. Após 5 dias, a função renal foi normalizada e a proteinúria cessou. Apesar dos inúmeros suplementos ingeridos pelo sujeito, os autores acreditam que o agente nefrotóxico tenha sido a creatina, já que não encontraram na literatura evidências que apontem para outras substâncias consumidas. Entretanto, não podem ser descartados os efeitos do consumo simultâneo desses suplementos, bem como a possibilidade de contaminação, por adulterantes ou impurezas, de alguns deles. A equipe também ignorou o eventual papel do exercício extenuante na patologia renal (para mais detalhes, ver HOLMES et al., 2003; PATEL et al., 2005) Tendo em vista que o paciente declarou treinar intensamente 3 horas por dia, 5 vezes por semana, essa hipótese poderia ter sido especulada. Infelizmente, informações mais detalhadas sobre as características do treinamento não foram relatadas. Por fim, salientamos o fato de que a dosagem de creatina consumida semanalmente pelo sujeito era praticamente a mesma de um indivíduo saudável não vegetariano. Além disso, dada a intensidade e volume de treinamento do paciente, espera-se que a degradação de creatina seja ainda maior nessa circunstância (WYSS E KADDURAH-DAOUK, 2000). Os pesquisadores argumentaram que a nefrite intersticial aguda não é dose-dependente. Contudo, apenas as dosagens não realizadas de creatina plasmática e urinária poderiam demonstrar se a suplementação foi, de fato, capaz de elevar significativamente a excreção e circulação dessa amina. Os autores admitem que, diante do pequeno número de casos na literatura, a suplementação de creatina tem baixo poder nefrotóxico. Mesmo assim, propõem que a nefrite intersticial induzida por creatina seja um diagnóstico diferencial em insuficiências renais agudas em atletas.

Em suma, os diversos relatos de caso apontam para o potencial efeito nefrotóxico da creatina. As críticas a esses estudos remetem-se às audaciosas

generalizações dos autores. Estudos de caso retrospectivos não permitem generalizações de resultados. Eles podem, no máximo, apontar que é preciso ter cuidado na utilização da suplementação de creatina. Contudo, o crescente número de casos na literatura despertou o interesse da comunidade científica, que elaborou modelos experimentais mais precisos com o intuito de responder tal questão.

## **2.2. Estudos longitudinais com humanos**

Poortmans, et al. (1997), foram os pioneiros na busca de métodos sistemáticos para a avaliação da função renal em sujeitos suplementados com creatina. Os pesquisadores suplementaram cinco sujeitos saudáveis com creatina (20g/dia por cinco dias) ou placebo em um modelo *cross-over*. Análises de creatina e Crn urinária e plasmática foram realizadas após cada sessão experimental. A albuminúria e a proteinúria também foram avaliadas. Os resultados revelaram que, a despeito do aumento das concentrações sérica e urinária de creatina, as concentrações de Crn, CICrn, taxa de excreção de albumina e proteína permaneceram inalterados. Os autores afirmaram que a suplementação aguda de creatina não tem efeito na função renal. A reduzida amostra desse estudo pode ser considerada uma grave limitação, pois aumenta a possibilidade de se cometer um erro tipo II na análise dos dados. Além disso, a ausência de marcadores mais precisos (padrão-ouro) não permite maiores conclusões.

A mesma equipe de pesquisa investigou o efeito crônico da suplementação de creatina na função renal. De maneira retrospectiva, os autores determinaram o CICrn, albumina e uréia em usuários (dez meses a cinco anos) ou não de creatina. Os resultados não demonstraram diferenças significantes entre os grupos. Diante disso, os autores concluíram que a suplementação de creatina, em médio e longo prazo, também não afetava a função renal (POORTMANS E FRANCAUX, 1999).

Esse estudo gerou reação imediata na comunidade científica. Kuehl et al., 2000 criticaram severamente os resultados e conclusão dos autores, salientando as



ausências de aleatorização dos grupos, de métodos precisos (padrão-ouro) e de padronização da suplementação, bem como o baixo poder estatístico, já que apenas um sujeito do estudo consumia doses acima de 10g/dia. Além disso, o fato de que o grupo controle era formado por 85 estudantes universitários, enquanto que o grupo suplementado com creatina era composto por 9 atletas profissionais de diversas modalidades, aponta a total heterogeneidade da amostra. Modelos de regressão multivariados poderiam fornecer indicativos mais interessantes quanto à alteração nas funções renais em virtude de características como dose, tempo de suplementação, função renal inicial e outras. Em virtude dessas limitações, Kuehl et al. (2000), concluíram que não há evidências suficientes para se afirmar que a suplementação de creatina não prejudica a função renal.

Robinson et al. (2000), investigaram possíveis efeitos deletérios da suplementação de creatina em homens e mulheres, utilizando-se de 26 parâmetros clínicos. Os autores dividiram a amostra, composta por 48 sujeitos fisicamente ativos, em 7 grupos, com o objetivo de avaliar distintamente os protocolos de “carregamento” de creatina (20g/dia durante por 5 dias) e “manutenção” (20g/dia durante por 5 dias seguidos por 3 g/dia ao longo de 8 semanas). Os sujeitos submetidos ao protocolo de “carregamento” foram avaliados após 1 dia ou 6 semanas do término da suplementação. Já os indivíduos submetidos ao protocolo de “manutenção” foram subdivididos em grupos que realizavam ou não treinamento de força. Os pesquisadores consideraram que a suplementação de creatina não apresentou efeitos deletérios. Contudo, foram documentados aumentos nas concentrações de uréia e Crn, nos grupos suplementados com creatina por 5 dias e 8 semanas, respectivamente. Os autores interpretaram essas alterações como de “baixa relevância clínica”, citando, sobretudo, as limitações da Crn como marcador da taxa de filtração glomerular. Curiosamente, os pesquisadores utilizaram apenas Crn, sódio, potássio e uréia plasmáticos para avaliação de função renal e, mesmo diante da reconhecida imprecisão desses métodos (por parte da própria equipe de pesquisa), concluíram que a suplementação de creatina não apresenta riscos evidentes à função renal. Uma clara limitação do estudo se refere ao tratamento estatístico empregado. O teste t de Student pareado e não pareado foi aplicado para as

comparações intra e interindividuais, respectivamente, quando a análise de variância seria mais adequada para o modelo do estudo.

Kreider et al. (2003), desenvolveram estudo retrospectivo com o objetivo de investigar os efeitos crônicos da creatina na função renal. Noventa e oito atletas profissionais de futebol americano receberam creatina de maneira denominada pelos próprios autores como “open label”(os voluntários escolhiam consumir ou não o suplemento, bem como a quantidade e o tempo de consumo) e, ao final do estudo, foram categorizados em usuários de creatina por zero a seis meses (n=12), 7 a 12 meses (n=25), 12 a 21 meses (n=17) e não usuários de creatina (n=44). Todos os voluntários foram avaliados em 69 parâmetros clínicos, incluindo marcadores de função renal, como Crn e ClCrn, em diversas fases do treinamento. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os consumidores de creatina e grupo controle, razão pela qual os autores concluíram que, em atletas submetidos a treinamento intenso, a suplementação de creatina parece não afetar nenhum parâmetro clínico. Novamente, as críticas a esse trabalho remetem-se à ausência de distribuição aleatória dos grupos e marcadores precisos para avaliação da função renal, dosagens padronizadas de creatina, e limitação dos resultados a atletas de alto nível.

Groeneveld et al. (2005), investigaram os efeitos da suplementação de creatina na função renal de sujeitos com a doença neurodegenerativa esclerose lateral amiotrófica. Os pesquisadores dividiram os sujeitos em dois grupos, suplementados com creatina (10g/dia por 310 dias) ou placebo. Nenhuma diferença significativa foi observada para os marcadores de função renal. Os autores, no entanto, verificaram aumento nas concentrações de creatinina no grupo suplementado, constatada por teste enzimático. A justificativa da equipe de pesquisa se refere à suposta interferência da ingestão de creatina nesse método. De fato, os pesquisadores não encontraram diferenças entre os grupos quando a mensuração de creatinina foi refeita em uma parcela da amostra, por meio de HPLC (*High Performance Liquid Chromatograph*), técnica que não sofre interferência da creatina. Esses resultados foram suportados por outros marcadores indiretos de função renal que não sofreram alterações, tais como micro albuminúria e uréia sérica. Infelizmente, os dados limitam-se à pacientes com

esse acometimento neurológico. Além disso, destaca-se a falta de marcador padrão-ouro.

Com o objetivo de verificar se a suplementação de creatina aumenta a formação de compostos citotóxicos, Poortmans et al. (2005), suplementaram 20 homens saudáveis (21g/dia por 14 dias) e avaliaram a concentração urinária de formaldeído, metilamina e formato antes e após a intervenção. Os resultados indicam aumentos substanciais nas concentrações de formaldeído (4,5 vezes) e metilamina (9,2 vezes). Entretanto, dados de função renal (CICr<sub>n</sub>, Cr<sub>n</sub> e albumina urinária) não foram alterados. Os autores concluem que a despeito da formação de compostos citotóxicos em razão da suplementação de creatina, a função renal é preservada. No entanto, esse estudo deve ser visto com grande cautela, tendo em vista as ausências de marcadores precisos de função renal e grupo controle. Estudos controlados devem elucidar a relevância fisiopatológica desses metabólitos na fisiopatologia renal, sobretudo em longo prazo.

De forma a enfatizar os efeitos não-deletérios da suplementação de creatina sobre a função renal, nosso grupo recentemente verificou que a suplementação de creatina em grande dosagem e por um curto período (~10 g/dia durante 3 meses) não prejudicou a função renal de indivíduos submetidos a treinamento aeróbio (GUALANO et al., 2007). Os resultados, entretanto, não podem ser generalizados para todas as populações, já que a amostra desse estudo apresentava baixo consumo de proteínas na dieta. Ressalta-se que essas características são muito diferentes daquelas comumente observadas no grupo que mais consome creatina: homens, treinados em força e com alto consumo de proteínas.

Tendo em vista a dificuldade de se aplicar o clearance de inulina, e diante da falta de precisão de marcadores dependentes de creatinina, a busca por métodos mais precisos cujos valores de variação reflitam apenas mudanças da taxa de filtração glomerular ainda é necessária em estudos com suplementação de creatina.

Bender e colaboradores (2008) conduziram um estudo em 60 pacientes com Parkinson, idade superior a 45 anos, sem doenças renais e não usuários de creatina, a fim de verificar possíveis efeitos adversos na função renal. Participaram 40 sujeitos no grupo creatina e 20 no grupo placebo. Receberam duplo-cegamente, 20g/dia durante 6

dias, seguido de 2g/dia durante 6 meses e 4g/dia durante os 6 meses posteriores. Para analisar a função renal foram utilizadas a creatinina sérica, Cistatina-C para verificar novos danos ao ritmo de filtração glomerular,  $\alpha(1)$ -microglobulina para avaliar novos danos tubulares e microalbuminúria. Após 1 ano de terapia a creatinina sérica foi maior no grupo creatina, mas esta não se manteve após o 12<sup>o</sup> mês. Além disto, nenhum outro parâmetro de função renal apresentou alterações significativas. Apesar do aumento de creatinina no grupo creatina, não houve alteração na Cistatina-C, demonstrando que quando da suplementação de creatina, o aumento da creatinina sérica não significa dano da função renal (BENDER et al., 2008).

Outro estudo avaliou parâmetros sanguíneos e urinários de 14 jogadores de futebol semi-profissionais, do sexo masculino após 8 semanas de suplementação de creatina. Os sujeitos receberam 5g de creatina 3 vezes ao dia durante 7 dias, seguido de 3g de creatina por dia durante 49 dias. Creatinina e ureia séricas e o clearance de creatinina estimado foram utilizados para avaliar a função renal. Não foram encontradas diferenças significativas em nenhum dos parâmetros de função renal (CANCELA et al., 2008).

Candow e colaboradores investigaram os efeitos de diferentes dosagens de suplementação de creatina antes ou após atividade física, na força e tamanho muscular e na função renal. Vinte e seis homens e vinte e quatro mulheres fisicamente ativos e não treinados em força participaram do estudo. Houve quatro grupos, Creatina 2 (0,15g/kg ou 12g de creatina em 2 dias da semana), Creatina 3 (0,10g/kg ou 8g de creatina em 3 dias da semana) e os grupos Placebo 2 e Placebo 3, que receberam as mesmas dosagens de farinha de arroz. O estudo teve duração de 6 semanas e 50 sujeitos permaneceram até o término do estudo. Para avaliar a função renal os sujeitos tiveram níveis de microalbuminúria analisadas em amostras de urina de 24 horas, que não revelaram alterações significativas, demonstrando a ausência de efeitos deletérios decorrentes da suplementação de creatina (CANDOW et al., 2011).

Em virtude do que foi mencionado, os estudos envolvendo humanos não verificaram alterações na função renal decorrentes da suplementação de creatina. Contudo, a grande maioria destes apresenta grandes limitações metodológicas, dentre as quais, destacam-se: falta de aleatorização amostral e grupo controle, baixo poder

estatístico e ausência de marcadores precisos de função renal. Diante disso, as críticas pertinentes a esses trabalhos se referem às generalizações dos autores, sem sequer citar tais limitações.

### **2.3. Estudos longitudinais com animais**

Edmunds et al. (2001), foram os primeiros a investigar o efeito da creatina na função renal por meio de estudo controlado prospectivo. Os autores utilizaram ratos Han:Sprague Dawley (SPRD-cy), modelo bem aceito de doença renal policística. Estes foram divididos em grupo controle e creatina (2g/Kg da dieta por sete dias, seguidos por 0,48g/kg da dieta por 35 dias). Os resultados indicaram que o grupo creatina, comparado ao controle, apresentou piora na função renal, conforme evidenciado pela diminuição do C<sub>ICr<sub>n</sub></sub>, aumento da Cr<sub>n</sub> (apenas nos machos) e retenção de uréia. Além disso, a creatina provocou a progressão da doença renal policística, já que os ratos desse grupo tiveram valores maiores de peso renal, conteúdo de fluido renal e scores císticos. Os autores sugerem, frente aos achados, cautela ao se administrar creatina, principalmente em indivíduos com doença renal pré-existente.

Taes et al. (2003), também investigaram o efeito da suplementação de creatina quando da doença renal pré-existente. Para tanto, utilizaram ratos com insuficiência renal induzida pela remoção cirúrgica de 2/3 do tecido renal. Foram formados quatro grupos: falso-operados controle (n=10), falso-operados creatina (n=10), 2/3 nefrectomizados controle (n=12) e 2/3 nefrectomizados creatina (n=11). Depois de quatro semanas de intervenção, os dados de cistatina c, inulina, clearance de uréia, de creatinina e de albumina e excreção urinária de proteína não sofreram efeito da suplementação de creatina, tanto nos ratos nefrectomizados quanto nos falso-operados. Os autores concluem, portanto, que a suplementação de creatina não causa danos à função renal, mesmo havendo doença renal pré-existente.

Taes et al. (2003), formularam diversas hipóteses na tentativa de explicar os achados de Edmunds et al. (2001). A primeira delas se refere à metodologia de

avaliação da função renal, já que Edmunds, et al. (2001) não utilizaram nenhum padrão-ouro para avaliação da taxa de filtração glomerular. Além disso, a suplementação utilizada não era pura, mas uma combinação de creatina e glutamina (5:1), segundo os pesquisadores, com o objetivo de mimetizar os suplementos comerciais. Contudo, tais formulações podem conter traços de contaminantes e produtos tóxicos, comprometendo a pureza da substância. Por último, Taes et al. (2003) realçam a diferença do modelo experimental. Os autores concordam com a capacidade do modelo Han:SPRD-cy em mimetizar doença humana policística, todavia não admitem que o mesmo possa ser utilizado para doenças renais funcionais em geral, conforme sugerido pelos pesquisadores que adotaram esse modelo.

Ferreira et al. (2005) investigaram os efeitos da suplementação de creatina em ratos saudáveis submetidos ou não a treinamento. Nesse trabalho, quatro grupos foram estudados por 10 semanas: creatina + exercício (Cr+E); creatina isolada (Cr); placebo + exercício (Pl+E); placebo isolado (Pl). Somente o grupo Cr apresentou deterioração na filtração glomerular e no fluxo plasmático renal, avaliados por meio de clearances de inulina e paraminohipurato, respectivamente. Uma vez que o grupo Cr+E não apresentou diminuição de filtração glomerular e fluxo plasmático renal, é possível que o exercício concomitante à suplementação possa ter minimizado os efeitos deletérios da creatina, prevenindo uma vasoconstrição. Outra possibilidade aventada pelos pesquisadores é que a contração muscular promova maior utilização do substrato no músculo, diminuindo a produção e excreção de creatinina. Em relação aos efeitos deletérios observados, duas hipóteses são assumidas pelos autores: diminuição do fluxo sanguíneo renal em função de vasoconstrição ou formação de produtos citotóxicos provenientes do metabolismo da creatina, tais como metilamina e formaldeído. Independentemente do mecanismo responsável pelos efeitos deletérios, os autores alertam para os riscos da suplementação irrestrita de creatina, principalmente em longo prazo.

Interessantemente, os achados desse estudo são opostos àqueles encontrados por Taes et al. (2003), mesmo que ambos os autores tenham empregado metodologia padrão-ouro, bem como modelo experimental bem controlado. Um fator que pode ter contribuído para essa discrepância é a presença de traços de contaminantes na

creatina administrada. Taes et al. (2003) declararam que a creatina empregada em seu trabalho possuía grau de pureza maior que 99%. Em contrapartida, Ferreira et al., 2005 não realizaram teste de pureza em seu estudo.

Os estudos com modelos animais apresentam controle experimental satisfatório, bem como marcadores precisos de função renal. Entretanto, ao contrário do esperado, os resultados permanecem conflitantes, fomentando a polêmica em torno do tema.

### **3. Métodos**

#### **3.1. Locais dos procedimentos experimentais**

As análises de clearance de creatinina, sódio e potássio séricos e urinários foram realizados no Laboratório de Pesquisa Básica LIM/12 (FM USP), sob supervisão do Professor Doutor Antonio Carlos Seguro. O clearance de <sup>51</sup>Cr-EDTA foi realizado no Centro de Medicina Nuclear, sob supervisão do Dr. Marcelo Tatit. O procedimento de avaliação nutricional foi realizado no Laboratório de Nutrição e Metabolismo Aplicados à Atividade Motora, sob supervisão do Professor Doutor Bruno Gualano.

#### **3.2. Protocolo experimental**

Foi conduzido um estudo clínico duplo-cego, controlado por placebo e aleatorizado, de acordo com os critérios adotados pelo CONSORT (Altman, 1996). Antes de participarem da intervenção, os sujeitos passaram por avaliação médica e nutricional com o intuito de verificar os critérios de elegibilidade. Foram inclusos praticantes de treinamento de força com consumo  $\geq 1,2$  g/kg/dia de proteína (recomendação para praticantes de treinamento de força). A fim de verificar os efeitos da suplementação de creatina sobre a função renal, os sujeitos foram divididos aleatoriamente em 2 grupos: suplementados com creatina (CR): 20g/dia por 5 dias + 5g/dia até o final do experimento; e suplementados com placebo (PL): 20g/dia por 5 dias + 5g/dia de dextrose.

Os sujeitos foram orientados a manter o mesmo consumo alimentar e a não ingressar em outros programas de atividade física durante o período de estudo.



No período basal e após 12 e 24 semanas, foram realizados testes de clearance de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ , clearance de creatinina, sódio e potássio séricos e urinários e microalbuminúria.

### **3.3. Aprovação do Comitê de Ética**

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Escola de Educação Física e Esporte da USP.

### **3.4. Seleção de voluntários**

O recrutamento foi feito em academias de ginástica e centros de atividade física da cidade de São Paulo. Os candidatos elegíveis agendaram entrevista no Laboratório de Nutrição e Metabolismo Aplicados à Atividade Motora com intuito de selecionar apenas aqueles estiverem de acordo com o critério de inclusão, a saber:

- Homens saudáveis;
- faixa etária de 18 a 30 anos;
- praticantes de treinamento de força ininterruptamente, ao menos por 2 anos;
- não usuários de suplementos alimentares que contenham creatina, ao menos por 1 ano;
- não usuários de esteróides anabolizantes;
- não usuários de medicamentos que possam interferir na função renal;
- consumo protéico  $\geq 1,2$  g/kg de peso corporal/dia

Os sujeitos que adequados ao perfil supracitado foram convocados novamente, informados sobre todos os detalhes do projeto e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética da EEFEE USP.

### **3.5. Suplementação e vendamento (“blinding”)**

Os suplementos foram providenciados conforme o modelo duplo-cego. Os sujeitos do grupo CR receberam na primeira semana 20g/dia de creatina, entregues em 20 sacos plásticos do tipo *zip lock* (com 5g cada) dentro de um envelope devidamente identificado com o nome do voluntário. Nessa fase, cada sujeito consumiu o conteúdo de 4 sacos por dia. Da segunda semana ao término do período experimental, a suplementação foi de 5g/dia. Nessa fase, os sujeitos receberam quantidade suficiente para 24 semanas, ingerindo o conteúdo de 1 saco por dia. O grupo PL recebeu a mesma dose de dextrose. Todos os voluntários foram orientados a ingerir a suplementação acompanhada de suco, após o café da manhã, almoço, lanche da tarde e jantar na primeira semana, e depois do almoço, da segunda semana em diante.

Para confirmar a aderência dos sujeitos, os sacos plásticos contendo o suplemento foram acompanhados de etiquetas adesivas denominadas “SUPLEMENTO 1” ou “SUPLEMENTO 2”. Estas foram retiradas após o consumo da suplementação e recolocadas em tabela recebida pelos voluntários. Foi solicitado, também, o preenchimento do horário da ingestão na mesma. A aderência a esse protocolo foi de 100% em estudo anterior (GUALANO et al., 2007).

Os suplementos administrados nesse estudo passaram por teste de HPLC para determinação de pureza.

### **3.6. Coleta sanguínea**

Após 72 h sem praticar exercícios físicos, os voluntários compareceram ao laboratório às 07h30min, em jejum noturno de 12 horas. Foram coletados 15 ml de sangue da veia antecubital para análise de sódio, potássio e creatinina. As amostras foram imediatamente centrifugadas a 4º Celsius, 4000 rotações por minuto, durante 5

minutos. O plasma foi pipetado e dispensado em eppendorfs, subseqüentemente congelados para as análises.

### **3.7. Coleta urinária de 24 h**

Após 72 h sem praticar exercícios físicos, os voluntários foram orientados a desprezar a primeira urina do dia e marcar seu horário. A partir daí, foi armazenada toda a diurese em um frasco fornecido pela equipe de pesquisadores, durante 24 horas (até o horário da primeira coleta).

### **3.8. Avaliação nutricional**

No período basal, e após 12 e 24 semanas, os diários alimentares foram preenchidos em 7 dias consecutivos, sendo dois do fim de semana, para que a variação da ingestão que normalmente ocorre neste período estivesse presente na avaliação. Os diários foram conferidos no momento de sua devolução e, quando encontrada inconsistência, esta foi indagada ao sujeito. Este registro foi feito após os sujeitos terem sido treinados para tal, segundo protocolo já testado pelo nosso grupo de pesquisa (Scagliusi et al., 2003). Os voluntários receberam uma cartilha com instruções e exemplos sobre como preencher o diário e 38 ilustrações bidimensionais em preto e branco, em tamanho real, de medidas caseiras e porções de alimentos. Esse instrumento também já foi validado pelo nosso grupo (dados não publicados).

Os objetivos principais da avaliação do consumo alimentar foram 1) averiguar a ingestão de proteínas no período basal, para que seja testado o critério de elegibilidade ( $\geq 1,2\text{g/kg/dia}$ ); e 2) verificar a aderência dos grupos aos protocolos de suplementação ao longo do estudo.

### **3.9. Microalbuminúria**

A microalbuminúria foi dosada, por meio do método de imunoturbidimetria. Nesse ensaio, a microalbumina reage com um anticorpo específico. A turbidez é induzida pela formação de complexos imunes, sendo diretamente proporcional a sua concentração na amostra. A leitura da absorbância é feita por espectofotômetro.

### **3.10. Creatinina plasmática e clearance de creatinina**

A creatinina sérica e urinária foram determinadas pelo método colorimétrico de Jaffé.

### **3.11. Sódio e potássio urinário e sérico**

As dosagens de potássio e sódio urinário e plasmático foram realizadas em Fotômetro de Chama, marca Celm.

### **3.12. Clearance de <sup>51</sup>Cr-EDTA**

A administração do <sup>51</sup>Cr-EDTA foi feita em veia periférica, com atividade de 100 µCi, no volume de 1 ml. A coleta de amostras sanguíneas de 10 ml foi feita no braço contralateral à injeção do radiofármaco, após 240 e 360 min. As amostras foram centrifugadas a 3500 rpm por 10 min, para separação do plasma.

Amostras de 3 ml de plasma e da solução padrão, obtida pela diluição da

mesma atividade (100  $\mu\text{Ci}$ ) em 1000 ml de água, foram analisadas em um contador de poço.

A atividade radioativa das amostras, expressa em contagens por ml, permite ajustar a curva exponencial que representa o clearance plasmático do radiofármaco. A inclinação da curva (*slope*) representa a taxa de clearance de EDTA, ou seja, a porcentagem de depuração por unidade tempo ( $k=0,693/t_{1/2}$ ). O volume de distribuição foi obtido dividindo-se a atividade administrada pela concentração plasmática no tempo 0 (intercepto da curva plasmática).

A taxa de clearance plasmático multiplicada pelo volume de distribuição do radiofármaco fornece o clearance plasmático em ml/min, sobre o qual é aplicada a correção para superfície  $1,73 \text{ m}^2$  e a correção de Chantler.

### **3.13. Análises estatísticas**

Foi calculado o tamanho da amostra por meio de teste de poder estatístico. Foi utilizado Mixed Model (SAS) para análises de medidas repetidas e, quando pertinente, Post hoc de Tukey para comparações múltiplas. Os Grupos (CR e PL) e os períodos (basal e a cada 12 semanas) foram considerados fatores fixos e os sujeitos, definidos como fatores aleatórios.

Todos os dados foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão. O nível de significância adotado para rejeitar a hipótese nula será de  $P \leq 0,05$ .

#### 4. Resultados:

Primeiramente, 115 sujeitos declararam-se interessados em participar no estudo, dos quais 69 não puderam por não cumprir os critérios de inclusão (n=19) ou por não possuir disponibilidade para os exames (n=50). Portanto, 46 sujeitos foram aleatorizados nos grupos Creatina (Cr) (n=23) ou Placebo (PI) (n=23). Após desistência de 20 sujeitos (11 do grupo creatina e 9 do grupo placebo), apenas 26 seguiram no estudo por 3 meses e destes, 15 continuaram no estudo por 6 meses. Para melhor entendimento, segue abaixo fluxograma dos sujeitos ao longo do estudo.

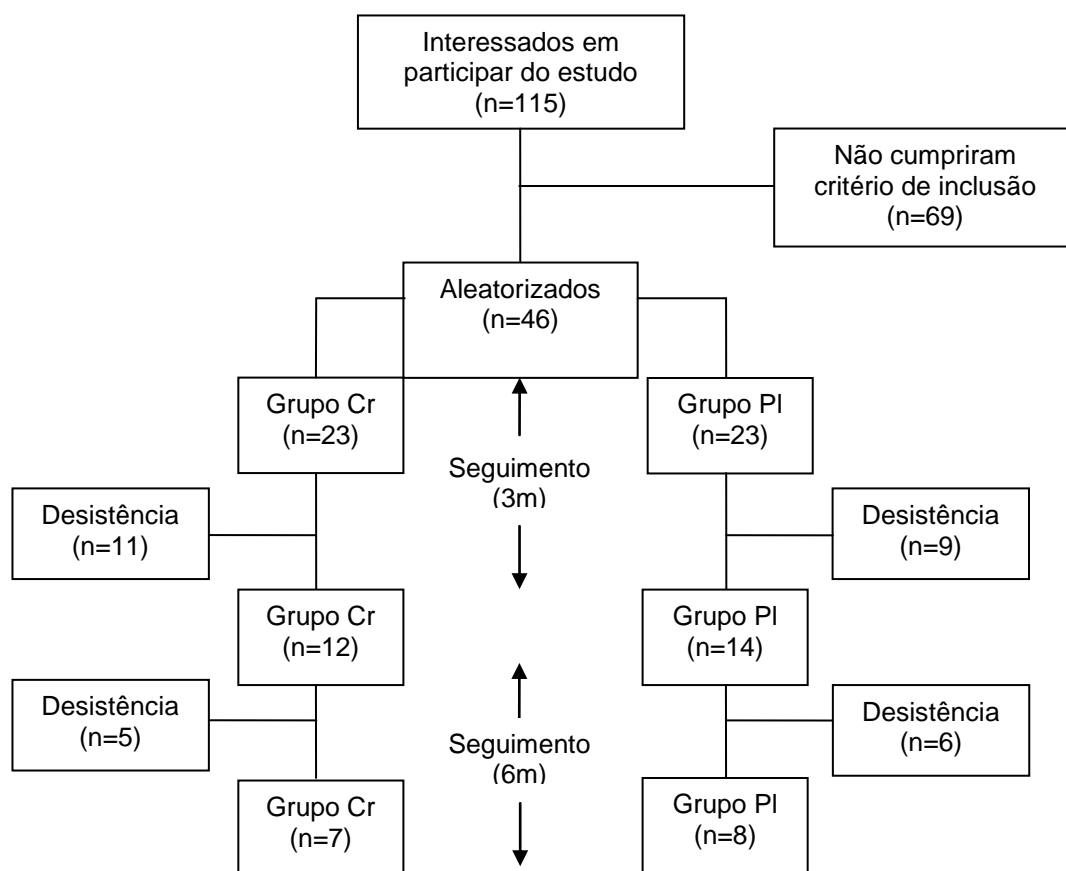


Figura 1 - Fluxograma dos voluntários.

Para a análise estatística foi utilizado Mixed Model (SAS) para análises de medidas repetidas e, quando pertinente, Post hoc de Tukey para comparações múltiplas. Os Grupos Cr e PI e os períodos (basal, 3 e 6 meses) foram considerados fatores fixos e os sujeitos, definidos como fatores aleatórios. Para comparações basais entre os grupos foi utilizado teste t-Student não-pareado. Todos os dados foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão. O nível de significância adotado para rejeitar a hipótese nula foi de  $P \leq 0,05$ .

A Tabela 1 apresenta os dados referentes à idade (anos), altura (m), peso (kg) e índice de massa corpórea (IMC-kg/m<sup>2</sup>). Não houve diferenças significativas entre os grupos em nenhuma das variáveis acima citadas.

Tabela 1 - Características dos sujeitos participantes do estudo.

	Cr (n=12)	PI (n=14)	P (Cr Vs PI)
Idade (anos)	24 (3)	27 (5)	0.27
Altura (m)	1.79 (0.08)	1.78 (0.05)	0.33
Peso (kg)	80.4 (10.3)	78.4 (12.4)	0.39
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	24.8 (1.6)	24.7 (2.9)	0.63

Dados em média (desvio padrão), e nível de significância para a interação do grupo Cr e PI. Não foram encontradas diferenças significativas.

Os dados referentes ao consumo alimentar dos participantes é apresentado na Tabela 2, que inclui os valores do consumo energético (kcal), consumo de carboidratos, lipídeos e proteínas (expressos em gramas por dia e porcentagem do valor energético total diário), e a média do consumo proteico por kilo de peso corporal (g/kg/dia). Não foram verificadas diferenças significativas no consumo alimentar no período basal e após a intervenção.

Tabela 2 - Consumo alimentar dos participantes nos períodos pré e pós 3 meses de intervenção.

Variável	Cr (n=12)		PI (n=14)		P (Cr Vs PI)
	Pré	Pós 3m	Pré	Pós 3m	
Proteína (g)	154 (45)	154 (39)	133 (36)	120 (39)	0.54
Carboidrato (g)	283 (70)	322 (96)	271 (92)	272 (124)	0.49
Lipídeos (g)	84 (23)	91 (27)	98 (31)	86 (31)	0.23
Proteína (%)	25 (5)	23 (5)	22 (4)	22 (5)	0.65
Carboidrato (%)	45 (6)	47 (9)	43 (10)	47 (6)	0.58
Lipídeos (%)	30 (6)	30 (8)	35 (8)	32 (6)	0.48
Energia total (Kcal)	2506 (530)	2725 (522)	2518 (544)	2368 (781)	0.29
Proteína (g/kg peso/dia)	1.9 (0.5)	1.9 (0.5)	1.7 (0.5)	1.6 (0.5)	0.53

Dados em média (desvio padrão) e nível de significância para a interação do grupo Cr e PI no período pós intervenção. Não foram encontradas diferenças significativas.



Tabela 3 - Consumo alimentar dos participantes nos períodos pré e pós 6 meses de intervenção.

Variável	Cr (n=7)		PI (n=8)		P (Cr Vs PI)
	Pré	Pós 6m	Pré	Pós 6m	
Proteína (g)	146 (27)	149 (35)	156 (43)	126 (17)	0.45
Carboidrato (g)	286 (105)	305 (74)	328 (91)	292 (97)	0.37
Lipídeos (g)	84 (17)	75 (33)	99 (37)	86 (27)	0.55
Proteína (%)	24 (6)	24 (6)	22 (4)	22 (6)	0.30
Carboidrato (%)	45 (8)	49 (11)	47 (9)	47 (8)	0.73
Lipídeos (%)	31 (5)	27 (12)	31 (7)	31 (5)	0.78
Energia total (Kcal)	2486 (575)	2491 (89)	2828 (585)	2445 (532)	0.25
Proteína (g/kg peso/dia)	1.8 (0.5)	1.9 (0.5)	2.1 (0.7)	1.6 (0.3)	0.42

Dados em média (desvio padrão) e nível de significância para a interação do grupo Cr e PI no período pós intervenção. Não foram encontradas diferenças significativas.

Os gráficos abaixo apresentam valores individuais de suplementação de creatina no clearance de 51Cr-EDTA normalizado para os grupos Cr e PI, após 3 e 6 meses de intervenção.

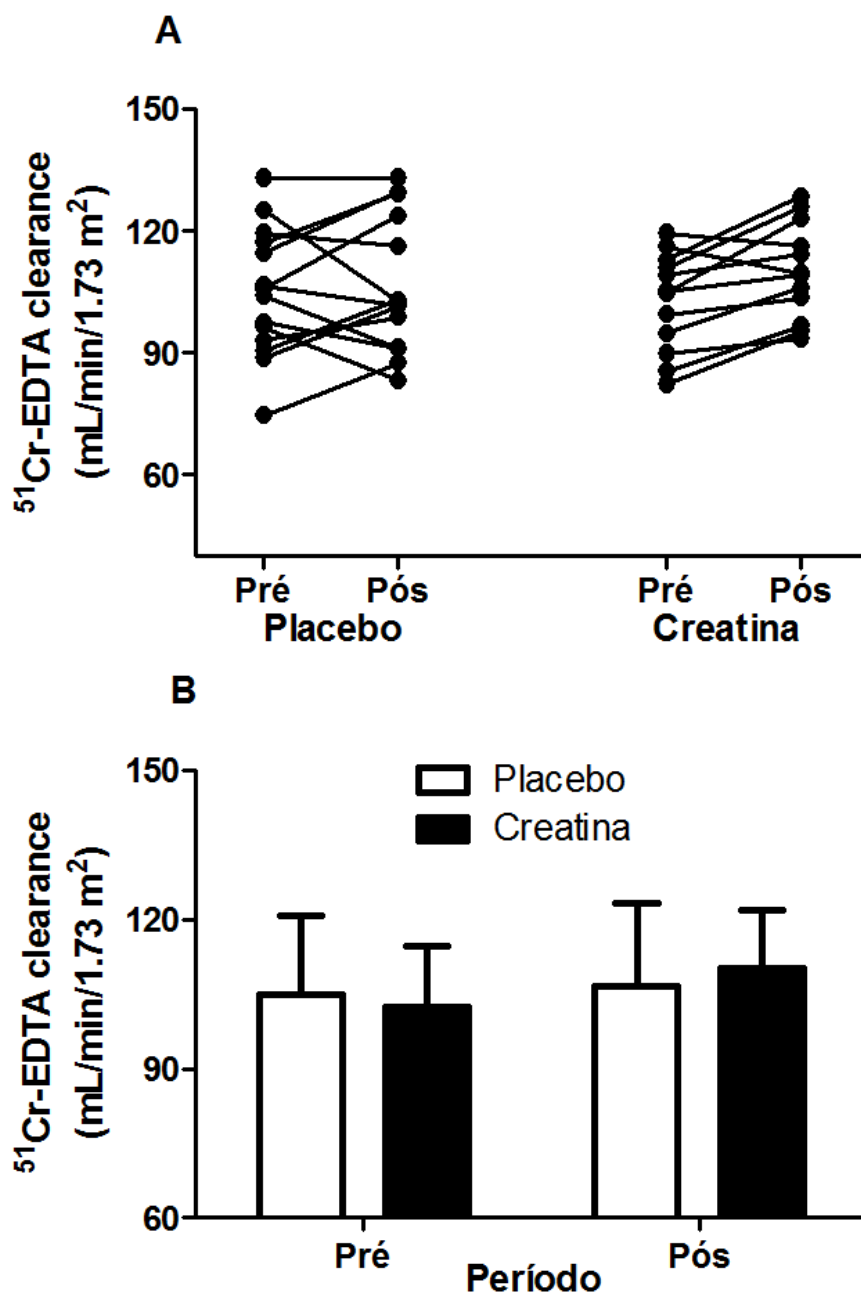


Figura 2 - Efeitos de 3 meses de suplementação de creatina no clearance de 51Cr-EDTA normalizado. Painel A: dados individuais. Painel B: média  $\pm$  desvio padrão. Valores Grupo Creatina n=12 e Grupo Placebo n=14. Para valores descritivos e nível de significância ver Tabela 4.

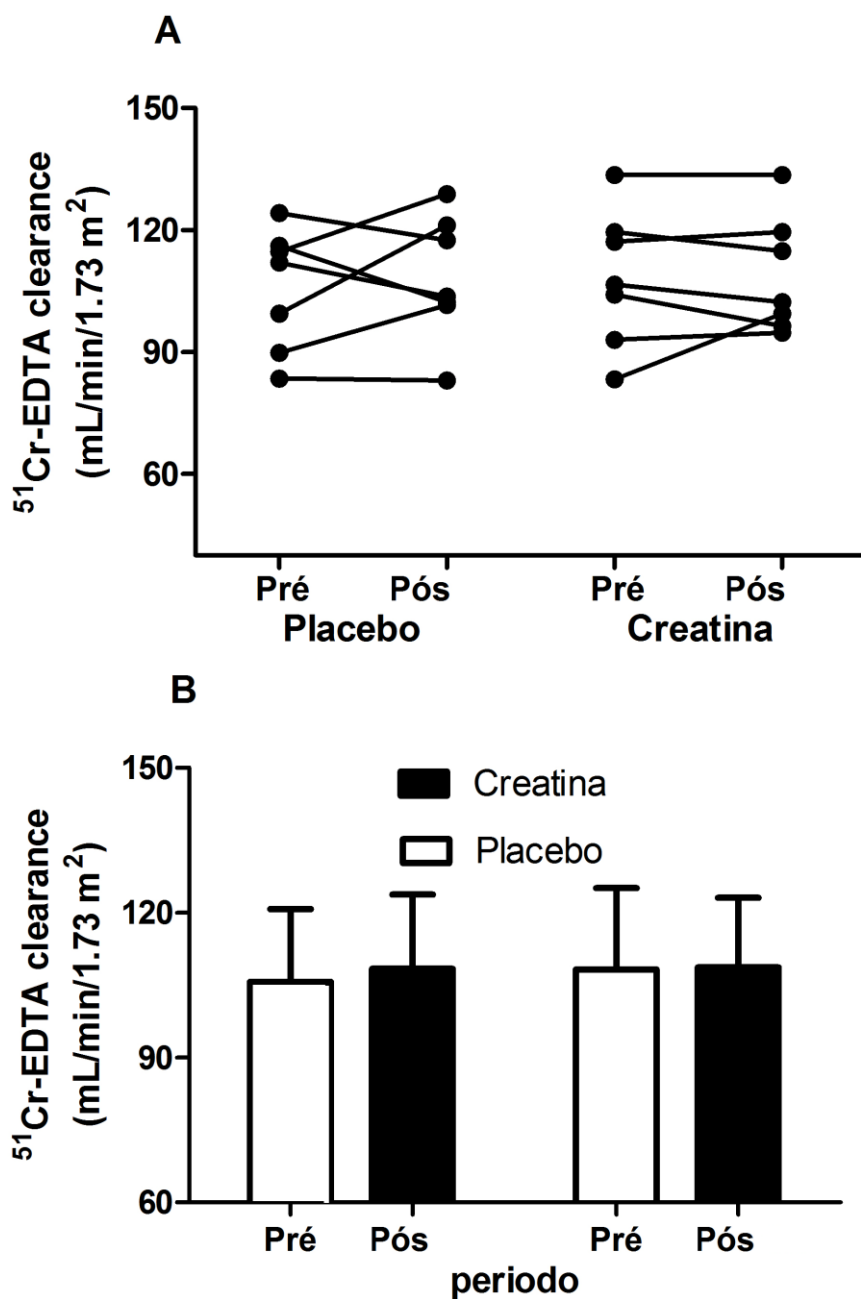


Figura 3 - Efeitos de 6 meses de suplementação de creatina no clearance de <sup>51</sup>Cr-EDTA normalizado. Painel A: dados individuais. Painel B: média ± desvio padrão. Valores Grupo Creatina n=7 e Grupo Placebo n=7. Para valores descritivos e nível de significância ver Tabela 5.

A Tabela 4 sumariza todos os parâmetros de função renal, com seus respectivos valores de significância entre os grupos no período pós 3 meses de intervenção.

Tabela 4 - Efeitos de 3 meses de suplementação de creatina sobre a função renal em praticantes de treinamento de força.

Variável	Cr (n=12)		PI (n=14)		Valores de normalidade	P (Cr Vs PI)
	Pré	Pós 3m	Pré	Pós 3m		
Microalbuminúria (mg/24h)	19 (38)	15 (28)	8 (7)	4 (2)	30mg/g crn	0.99
Proteinúria (g/24h)	0.14 (0.11)	0.14 (0.10)	0.10 (0.05)	0.10 (0.07)	<0,3	0.83
Potássio urinário (mEq/24h)	65 (24)	59 (22)	68 (24)	65 (19)	25 a 125	0.86
Sódio urinário (mEq/24h)	231 (56)	226 (91)	195 (65)	191 (52)	40 a 220	0.99
Potássio sérico(mEq/L)	4 (0.3)	4 (0.4)	5 (0.4)	4 (0.4)	1,04 a 2,35	0.26
Sódio sérico (mEq/L)	141 (3)	141 (2)	142 (3)	141 (4)	0,70 a 1,20	0.53
Creatinina sérica (mg/dL)	1.1 (0.1)	1.2 (0.2)	1.0 (0.1)	1.1 (0.1)	135 a 145	0.30
Uréia sérica (mg/dL)	41.7 (10.7)	39.2 (11.7)	33.3 (6.7)	33.4 (7.2)	3,5 a 5,0	0.63
Clearance de 51Cr-EDTA (mL/min/1,73)	102.5(12.2)	110.1(11.8)	104.7(16.0)	106.6(16.8)	100±25	0.92

Dados em média (desvio padrão), e nível de significância para a interação do grupo Creatina e Placebo. Para as análises de sangue, Grupo Creatina n=10 e Grupo Placebo n=14. Para as análises de urina, Grupo Creatina n=9 e Grupo Placebo n=14. Para as análises de Clearance de 51Cr-EDTA (mL/min) Grupo Creatina n=12 e Grupo Placebo n=14.

A Tabela 5 sumariza todos os parâmetros de função renal, com seus respectivos valores de significância entre os grupos no período pós 6 meses de intervenção.

Tabela 5 - Efeitos de 6 meses de suplementação de creatina sobre a função renal em praticantes de treinamento de força.

Variável	Cr (n=12)		PI (n=14)		Valores de normalidade	P (Cr Vs PI)
	Pré	Pós 6m	Pré	Pós 6m		
Microalbuminúria (mg/ 24h)	5 (3)	5 (5)	6 (6)	4 (4)	<30	0.12
Proteinúria (g/ 24h)	0.13 (0.11)	0.15 (0.06)	0.11 (0.06)	0.11 (0.05)	<0.3	0.13
Potássio urina (mEq/ 24h)	79 (20.9)	81 (31.1)	60 (18.9)	65 (15.5)	25 a 125	0.10
Sódio urina (mEq/ 24h)	306 (125)	314 (89)	205 (66)	203 (82)	40 a 220	0.67
Potássio sérico (mEq/L)	4 (0.3)	4 (0.3)	5 (0.4)	4 (0.2)	3.5 a 5.0	0.70
Sódio sérico (mEq/L)	140 (3)	141 (3)	142 (3)	143 (2)	135 a 145	0.71
Creatinina sérica (g/dL)	1.1 (0.2)	1.2 (0.2)	1.0 (0.1)	1.0 (0.1)	0.70 a 1.20	0.84
Uréia sérica (mg/dL)	35.2 (7.0)	30.0 (6.0)	32.5 (7.7)	31.8 (11.2)	10 a 50	0.77
Clearance de <sup>51</sup> Cr-EDTA (mL/min/1,73)	105.7 (15.0)	108.3 (15.4)	108.2 (16.9)	106.0 (15.3)	100±25	0.99

Dados em média (desvio padrão), e nível de significância para a interação do grupo Creatina e Placebo. Para as análises de sangue, Grupo Creatina n=6 e Grupo Placebo. Para as análises de urina, Grupo Creatina n=6 e Grupo Placebo n=7. Para as análises de Clearance de <sup>51</sup>Cr-EDTA (mL/min) Grupo Creatina n=7 e Grupo Placebo n=7.

## 5. Discussão:

Muito utilizada por atletas e esportistas que visam aumento de força e melhora do rendimento em atividades de curta duração e alto impacto, atualmente a creatina tem sido utilizada para fins terapêuticos, em casos de miopatias, desordens neurológicas, erros inatos no metabolismo, doenças neurodegenerativas, entre outras situações (GUALANO et al., 2010a).

Estudos feitos com humanos demonstraram que seu uso pode reduzir o catabolismo por imobilização, situação semelhante à de indivíduos passando por período de recuperação de lesões ósseas ou musculares (GUALANO et al., 2010a), enaltecendo a importância de esclarecer a segurança de seu uso e finalizando discussões e questionamentos acerca deste assunto.

Embora importantes entidades como US Food and Drug Administration (FDA), Association of Professional Team Physicians e American College of Sports Medicine (ACSM) atestem a segurança do seu uso em curto prazo, e tenha sido recentemente liberada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), diversos profissionais da área da saúde reprovam o uso da creatina alegando ser prejudicial à função renal, sustentados pela hipótese de que seu sub-produto creatinina poderia causar sobrecarga renal.

Os achados de nosso estudo, porém, são contrários à alguns com modelos animais. Edmunds et al., (2001) por exemplo, observaram progressiva deterioração na taxa de filtração glomerular, bem como agravamento de doença renal policística em ratos. Além disso, Ferreira et al., (2005) relataram reduções na taxa de filtração glomerular e no fluxo plasmático renal em ratos suplementados com creatina. Contudo, a relevância desses modelos animais é bastante questionável, pois a creatina não é um nutriente habitual na dieta dessas espécies. Já em humanos, o consumo habitual desse nutriente varia de 1-2g por quilograma de peso por dia, podendo chegar a 7g por dia em consumidores de carnes (valores ainda superiores são relatados para outras espécies carnívoras) (HARRIS et al., 2002). Sendo assim, seria surpreendente se, ao longo da evolução, animais carnívoros não apresentassem adaptações diferenciadas ao elevado

consumo dietético de creatina. A rápida e completa biodisponibilidade de creatina observada em humanos (HARRIS et al., 1992; HARRIS et al., 2002) em contraste a total incapacidade absorptiva em animais herbívoros como cavalos (SEWELL et al., 1992) sugere que tais adaptações ocorreram ao menos em um nível. É importante salientar que os efeitos da suplementação de creatina são heterogêneos mesmo em espécies evolutivamente próximas. O elegante estudo de Tarnopolsky et al., (2003) demonstrou que ratos suplementados com creatina apresentaram hepatite, porém, o mesmo não se verificou em camundongos. Interessantemente, nenhuma das espécies experimentou deterioração na função renal.

Por outro lado, nossos achados de que a suplementação de creatina não afeta nenhum dos parâmetros de função renal corroboram diversos estudos longitudinais com humanos.

Poortmans et al., 1999, investigaram o efeito crônico da suplementação de creatina na função renal. De maneira retrospectiva, os autores determinaram o clearance de creatinina (CICrn), albumina e uréia em usuários (dez meses a cinco anos) ou não de creatina, sem nenhuma alteração destes resultados. Concluindo que a suplementação de creatina em médio e longo prazo não afeta a função renal. Excepcionalmente, neste estudo há ausência de aleatorização dos grupos, de métodos precisos (padrão-ouro) e de padronização da suplementação, bem como o baixo poder estatístico, já que apenas um sujeito do estudo consumia doses acima de 10g/dia (KUEHL et al., 2000).

Outro estudo retrospectivo avaliou os efeitos crônicos da suplementação de creatina na função renal. Para tal, noventa e oito atletas profissionais de futebol americano receberam creatina de maneira "open label" (em que os voluntários escolhiam o suplemento a consumir e o período de participação no estudo) e, ao final do estudo, foram categorizados em usuários de creatina por zero a seis meses (n=12), 7 a 12 meses (n=25), 12 a 21 meses (n=17) e não usuários de creatina (n=44). Os voluntários foram avaliados em 69 parâmetros clínicos, entre eles marcadores de função renal, como creatinina (Crn) e CICrn. Novamente não houve diferenças significativas entre os grupos. Desta forma, os autores concluíram que em atletas submetidos a treinamento intenso, a suplementação de creatina não afeta nenhum



parâmetro clínico (KREIDER et al., 2003). Novamente, há ausência de distribuição aleatória dos grupos e marcadores precisos para avaliação da função renal, dosagens padronizadas de creatina, e limitação dos resultados a atletas de alto nível.

Com o objetivo de verificar se a suplementação de creatina aumenta a formação de compostos citotóxicos, Poortmans et al. (2005) suplementaram 20 homens saudáveis (21g/dia por 14 dias) e avaliaram a concentração urinária de formaldeído, metilamina, formato e parâmetros de função renal (CICrn, Crn e albumina urinária). Assim como o encontrado em nosso estudo, não houve diferença nos parâmetros de função renal. Apesar da formação de compostos citotóxicos encontrada no estudo, a função renal foi preservada. No entanto, este deve ser visto com grande cautela, tendo em vista a ausência de marcadores precisos de função renal e grupo controle.

A ausência de distribuição aleatória nos grupos, marcadores precisos para avaliação da função renal e ausência de grupo controle têm sido questões criticadas em estudos longitudinais. Portanto, a aleatorização dos sujeitos nos grupos, presença de grupo controle e utilização de marcador padrão-ouro de função renal são fatores de grande importância em nosso estudo.

Um estudo com 14 jogadores de futebol semi-profissionais, em temporada de competição (partidas em média duas vezes e uma sessão de treino na semana), investigou os efeitos da suplementação de creatina ou placebo (5g 3x/dia durante 7 dias + 3g 49 dias) na Crn e uréia séricas, no CICrn e outros marcadores urinários. Após 56 dias de suplementação, não foram encontradas diferenças entre os grupos e sem alterações nos marcadores urinários, com exceção de hematúria em um dos jogadores. Apesar deste último achado, os autores concluíram que a suplementação de creatina não causou prejuízo da função renal (CANCELA et al., 2008)

Candow et al., 2011 realizou um estudo com o objetivo de verificar os efeitos da suplementação de creatina na força e massa muscular de cinquenta sujeitos fisicamente ativos não treinados em força, em diferentes dosagens (Creatina2 ou Placebo2: 0,15g/kgpeso 2x/semana; Creatina3 ou Placebo3 0,10g/kgpeso 3x/semana), antes e após atividade física, e também avaliou a função renal dos sujeitos através de microalbuminúria. Os sujeitos foram alocados de acordo com o gênero e massa muscular e o estudo teve seguimento duplo-cego. Após 6 semanas de suplementação,

não houve alteração nos valores de microalbuminúria, demonstrando integridade da função renal.

De forma a enfatizar os efeitos não deletérios da suplementação de creatina sobre a função renal, em um estudo anterior, nosso grupo verificou que a suplementação de creatina em grande dosagem (~10 g/dia durante 3 meses) não prejudicou a função renal de indivíduos submetidos a treinamento aeróbio (GUALANO et al., 2007). Os resultados, entretanto, são restritos a sujeitos com baixo consumo de proteínas na dieta. Características muito diferentes daquelas comumente observadas no grupo que mais consome creatina: homens, treinados em força e com alto consumo proteico.

O consumo de proteínas para adultos, de acordo com DRIs (2003), é de 0,8g por quilograma de peso por dia (g/kgpeso/d), mesmo em sujeitos praticantes de atividade física, contrastante com o recomendado pela Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte (2009), que preconiza a ingestão de 1,6 a 1,7 g/kgpeso/d para praticantes de treinamento de força e com o consumo proteico de sujeitos com este perfil. Em nosso estudo, o consumo mínimo de proteínas atingiu 1,2 g/kg/d, o que proporciona extrapolação dos resultados para a população que mais consome creatina, ou seja, sujeitos praticantes de treinamento de força com alto consumo proteico. A hipótese de que a creatina prejudicaria a função renal seria de que um alto volume de seu metabólito filtrado nos glomérulos causaria a destruição glomerular, prejudicando a sua função seletiva de filtração. A alta ingestão proteica, classicamente associada ao dano renal, (para mais detalhes ver HOSTETTER et al., 1986) acrescida à suplementação de creatina seria um fator adicional à lesão glomerular. Essa hipótese, contudo, foi refutada no presente estudo.

Devido ao baixo custo e facilidade de aplicação, a creatinina sérica e o CICrn são comumente utilizados para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG) na prática clínica. Uma vez que a creatinina (metabólito da creatina) é excretada principalmente via filtração glomerular, fisiologicamente as concentrações de creatinina sérica devem ser mantidas entre níveis de 0,7 a 1,2mg/dL. Quando ocorre redução da TFG, os níveis séricos de creatinina aumentam, caracterizando um quadro de redução da função renal. Todavia, a creatina é espontaneamente convertida em creatinina, e uma elevação nos

níveis teciduais desta amina em indivíduos suplementados pode levar a um aumento dos níveis séricos de creatinina, falsamente sugerindo piora na função renal.

Poortmans et al. (1997) foram os pioneiros na busca de métodos sistemáticos para a avaliação da função renal em sujeitos suplementados com creatina. Os pesquisadores suplementaram cinco sujeitos saudáveis com creatina (20g/dia por cinco dias) ou placebo em um modelo *cross-over*. Análises de albuminúria, proteinúria, creatina e Crn urinária e plasmática foram realizadas após cada sessão experimental. Apesar do aumento das concentrações sérica e urinária de creatina, as concentrações de Crn, CICrn, taxa de excreção de albumina e proteína permaneceram inalterados, levando os autores a concluir que a suplementação de creatina não afetou a função renal em curto período de suplementação. Infelizmente, a reduzida amostra desse estudo pode ser considerada uma limitação, pois aumenta a possibilidade de se cometer um erro tipo II na análise dos dados. Além disso, novamente a ausência de marcadores mais precisos (padrão-ouro) não permite maiores conclusões.

Outro estudo, investigando possíveis efeitos deletérios da suplementação de creatina em homens e mulheres, utilizou 26 parâmetros clínicos. Quarenta e oito sujeitos fisicamente ativos foram divididos em 7 grupos, com o objetivo de avaliar distintamente os protocolos de “carregamento” de creatina (20g/dia durante por 5 dias) e “manutenção” (20g/dia durante por 5 dias seguidos por 3 g/dia ao longo de 8 semanas). Os sujeitos submetidos ao protocolo de “carregamento” foram avaliados após 1 dia ou 6 semanas do término da suplementação. Já os indivíduos submetidos ao protocolo de “manutenção” foram subdivididos em grupos que realizavam ou não treinamento de força. Apesar do aumento nas concentrações de uréia e Crn, nos grupos suplementados com creatina por 5 dias e 8 semanas, respectivamente, os autores concluíram a ausência de prejuízo da função renal. Considerando as limitações da utilização da Crn como marcador de taxa de filtração glomerular, os autores concluíram que a suplementação de creatina não apresenta riscos evidentes à função renal (ROBINSON et al., 2000).

Com o intuito de evitar este equívoco, a utilização de marcadores da taxa de filtração glomerular independente de fatores, como a ingestão, síntese endógena ou secreção nos túbulos renais se faz necessária, sendo o clearance de <sup>51</sup>Cr-EDTA

considerado um marcador padrão-ouro. No entanto, esta técnica também é considerada demorada, trabalhosa e de alto custo, o que limita sua utilização na prática clínica e pesquisa. Ao nosso conhecimento, trata-se do primeiro estudo randomizado e controlado avaliando a função renal através de um marcador padrão-ouro em sujeitos praticantes de treinamento de força.

O estudo foi realizado em adultos jovens saudáveis, limitando a extrapolação dos dados para outras populações. Porém, há um achado interessante em um estudo de caso, onde um sujeito de 20 anos, com nefrectomia unilateral, discreta redução da taxa de filtração glomerular sem danos renais e com ingestão proteica de 2,8g/kg/dia, foi suplementado por trinta e cinco dias com creatina, seguindo o mesmo protocolo deste estudo. A função renal foi avaliada através do clearance de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ , clearance de creatinina, proteinúria, albuminúria e eletrólitos. Ao final do estudo, não foi encontrado aumento significativo no clearance de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ , mas houve discreta elevação da creatinina plasmática, sugerindo equivocadamente dano renal. Embora tenha sido realizado por um curto período, o fato de o sujeito ser nefrectomizado torna este resultado um achado importantíssimo (GUALANO et al., 2010b).

Recentemente, nosso grupo realizou um estudo avaliando os efeitos da suplementação de creatina na função renal de pacientes diabéticos. Os pacientes foram aleatorizados no grupo creatina ou placebo (20g/dia durante 5 dias, seguidos de 5g/dia), receberam o suplemento e participaram de um programa de atividade física durante 3 meses. Foram feitas análises de clearance de creatinina, ureia sérica e urinária, eletrólitos, proteinúria e albuminúria, além do clearance de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ . Ao final do estudo, nenhum dos parâmetros apresentou diferenças significativas, demonstrando que a suplementação de creatina é segura mesmo em pacientes com pré-disposição a doença renal (GUALANO et al., 2011).

Neves et al. (2011) realizou um trabalho com mulheres, pós menopausa com osteoartrite de joelho. Elas foram submetidas à suplementação (PI ou Cr 20g/dia durante 5 dias, seguidos de 5g/dia) e treinamento de membros inferiores durante 3 meses. Foram realizados exames de clearance de creatinina, ureia sérica e urinária, eletrólitos, proteinúria e albuminúria, além do clearance de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ . Ao término do

estudo, os parâmetros avaliados permaneceram sem alterações, corroborando a segurança do uso de creatina em sujeitos propensos a doença renal.

## **6. Conclusões:**

Os resultados corroboram com estudos longitudinais em humanos, indicando a ausência de alteração da função renal decorrente da suplementação de creatina, em longo prazo, em praticantes de treinamento de força recreacionais com consumo proteico acima das recomendações ( $>1,2\text{g/kg}$ peso). Além de se mostrar segura em sujeitos saudáveis, pacientes com diabetes, indivíduo com rim único e idosos, a suplementação de creatina se mostrou inócua sobre a função renal de pacientes hígidos, praticantes de treinamento de força e sob consumo de uma dieta hiperproteica, características que definem a população que mais consome creatina habitualmente.

## Referências:

BARISIC, N.; BERNERT, G.; IPSIROGLU, O.; STROMBERGER, C.; MÜLLER, T.; GRUBER, S.; PRAYER, D.; MOSER, E.; BITTNER, R.E.; STÖCKLER-IPSIROGLU S. **Effects of oral creatine supplementation in a patient with MELAS phenotype and associated nephropathy.** *Neuropediatrics*. 33(3): 157-61. 2002.

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

BENDER, A.; SAMTLEBEN, W.; ELSTNER, M.; KLOPSTOCK, T. **Long-term creatine supplementation is safe in aged patients with Parkinson disease.** *Nutrition Research*. v.28, p. 172–178, 2008.

BÜRKLEN, T.S.; SCHLATTNER, U.; HOMAYOUNI, R.; GOUGH, K.; RAK, M.; SZEGHALMI, A.; WALLIMANN, T. **The Creatine Kinase/Creatine Connection to Alzheimer's Disease: CK-Inactivation, APP-CK Complexes and Focal Creatine Deposits.** *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. (3): 35936, 2006.

CANCELA, P.; OHANIAN, C.; CUITIÑO, E., HACKNEY, A.C. **Creatine supplementation does not affect clinical health markers in football players.** *British Journal of Sports Medicine*. 42: 731–735, 2008.

CARVALHO, T.; et al. **Diretriz da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte: Modificações dietéticas, reposição hídrica, suplementos alimentares e drogas: comprovação de ação ergogênica e potenciais riscos para a saúde.** Revista Brasileira de Medicina do Esporte, v.15, n.3. 2003.

CANDOW, D.G.; CHILIBECK, P.D.; BURKE, D.G.; MUELLER, K.D.; LEWIS, J.D. **Effect Of Different Frequencies Of Creatine Supplementation On Muscle Size And Strength In Young Adults.** Journal of Strength and Conditioning Research. v.25, n.7., 2011.

EDMUNDS, J.W.; JAYAPALAN, S.; DIMARCO, N.M.; SABOORIAN, M.H.; AUKEMA, H.M. **Creatine supplementation increases renal disease progression in Han:SPRD-cy rats.** American Journal of Kidney Disease. 37: 73-8, 2001.

FERRANTE, R.J.; ANDREASSEN, O.A.; JENKINS, B.G.; DEDEOGLU, A.; KUEMMERLE, S.; KUBILUS, J.K.; KADDURAH-DAOUK, R.; HERSCH, S.M.; BEAL, M.F. **Neuroprotective effects of creatine in a transgenic mouse model of Huntington's disease.** The Journal of Neuroscience. v.20, n.12, p.4389-97, 2000.

FERREIRA, L.G.; DE TOLEDO BERGAMASCHI C.; LAZARETTI-CASTRO, M.; HEILBERG, I.P. **Effects of creatine supplementation on body composition and renal function in rats.** Medicine and Science in Sports and Exercise. 37: 1525-9, 2005.



GUALANO, B.; NOVAES, R.B.; SHIMUZU, H.M.; ARTIOLI, G.G.; ROGERI, P.S.; UGRINOWITSCH, C. **Aerobic training improves renal function and decreases oxidative stress in healthy sedentary males, despite high-dose creatine supplementation.** Journal of American Society Nephrology n.17, p.203A. 2006.

GUALANO,B.; NOVAES,R. B.; ARTIOLI, G. G.; FREIRE, T. O.; COELHO, D. F.; SCAGLIUSI, F. B.; ROGERI, P. S.; ROSCHEL, H.; UGRINOWITSCH, C.; LANCHAJUNIOR, A. H. **Effects of creatine supplementation on glucose tolerance and insulin sensitivity in sedentary healthy males undergoing aerobic training.** Amino Acids, 34(2): 245-50, 2007.

GUALANO, B.; UGRINOWITSCH, C.; SEGURO, A. C.; LANCHAJR. **A suplementação de creatina prejudica a função renal?** Revista Brasileira de Medicina do Esporte. v.14, n.1, 2008.

GUALANO, B.; ARTIOLI, G.G.; POORTMANS, J.R.; LANCHAJR. **Exploring the Therapeutic Role of Creatine Supplementation.** Amino Acids. 38 (1): 31-44, 2010a.

GUALANO, B.; FERREIRA, D.C.; SAPIENZA, M.T.; SEGURO, A.C.; LANCHAJR. **Effect of short-term high-dose creatine supplementation on measured GFR in a young man with a single kidney.** American Journal of Kidney Disease. 55 (3): e7-9, 2010b.

GUALANO, B.; PAINELLI, V. DE SALLES, HAMILTON, R.; LUGARESI, R.; DOREA, E.; ARTIOLI, G.G.; LIMA, R.F.; SILVA, M.E.R.; CUNHA, M.R.; SEGURO, A.C.; SHIMIZU, M.H.; OTADUY, M.C.G.; SAPIENZA, M.T.; LEITE, C.C.; BONFÁ, E.; LANCHI, A.H. JR. **Creatine supplementation does not impair kidney function in type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial.** European Journal of Applied Physiology. 111(5): p.749-56, 2011.

GROENEVELD, G.J.; BEIJER, C.; VELDINK, J.H.; KALMIJN, S.; WOKKE, J.H.J.; VAN DEN BERG, L.H. **Few adverse effects of long-term creatine supplementation in a placebo-controlled trial.** International Journal of Sports Medicine. 26: p.307-13, 2005.

HARRIS, R. C.; SODERLUND, K.; HULTMAN, E. **Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation.** Clinical Science (Lond), v.83, n.3, p.367-74. 1992.

HARRIS, R.C.; NEVILL, M.; HARRIS, D.B.; FALLOWFIELD, J.L.; BOGDANIS, G.C.; WISE, J.A. **Absorption of creatine supplied as a drink, in meat or in solid form.** Journal of Sports Sciences. 20(2), p.147-51, 2002.

HOLMES, F.; HUNT, J.J.; SEVIER A.T.C.; THOMAS, L. **Renal injury in sport.** Current Sports Medicine Reports. v.2, n.2, p.103-9. 2003.

HOSTETTER, T.H.; MEYER, T.W.; RENNKE, H.G.; BRENNER, B.M. **Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass.** Kidney International, v30. p. 509-517. 1986.

Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. **Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids.** 2003. Disponível em: <<http://fnic.nal.usda.gov/dietary-guidance/dietary-reference-intakes/dri-tables>>. Acesso em dez 2012.

KOSHY, K.M.; GRISWOLD, E.; SCHNEEBERGER, E.E. **Interstitial nephritis in a patient taking creatine.** The New England Journal of Medicine. v.340, n.10, p.814-5. 1999.

KREIDER, R.B.; MELTON, C.; RASMUSSEN, C.J.; GREENWOOD, M.; LANCASTER, S.; CANTLER, E.C.; MILNOR, P.; ALMADA, A.L. **Long-term creatine supplementation does not significantly affect clinical markers of health in athletes.** Molecular and Cellular Biochemistry. v.244, n.1-2, p.95-104. 2003.

KUEHL K, GOLDBERG L, ELLIOT D. **Renal insufficiency after creatine supplementation in a college football athlete.** Medicine and Science in Sports and Exercise. 30: S235, 1998.

KUEHL K, GOLDBERG L, ELLIOT D. **Long-term oral creatine supplementation does not impair renal function in healthy athletes.** Medicine and Science in Sports and Exercise. 32(1), p. 248-9, 2000.

LEMON, P. W. **Beyond the zone: protein needs of active individuals.** Journal of the American College of Nutrition. v.19, n.5, p.513S-521S, 2000.

NEVES M JR, GUALANO B, ROSCHEL H, LIMA FR, LÚCIA DE SÁ-PINTO A, SEGURO AC, SHIMIZU, M.H.; SAPIENZA, M.T.; FULLER, R.; LANCHA, A,H. JR.; BONFÁ, E. **Effect of creatine supplementation on measured glomerular filtration rate in postmenopausal women.** Applied Physiology Nutrition and Metabolism. 36(3), p. 419-22, 2011;

PATEL, D. R., A. D. TORRES, GREYDANUS, D.E. **Kidneys and sports.** Adolescent Medicine Clinics. v.16, n.1, p.111-9, 2005.

PEARLMAN, J. P. E R. A. FIELDING. **Creatine monohydrate as a therapeutic aid in muscular dystrophy.** Nutrition Reviews. v.64, n.2, p.80-8, 2006.

POORTMANS, J.R.; AUQUIER, H.; RENAUT, V.; DURUSSEL, A.; SAUGY, M.; BRISSON, G.R. **Effect of short-term creatine supplementation on renal responses in men.** European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology. v.76, n.6, p.566-7, 1997.

POORTMANS, J. R.; M. FRANCAUX. **Long-term oral creatine supplementation does not impair renal function in healthy athletes.** Medicine and Science in Sports and Exercise. v.31, n.8, p.1108-10, 1999.

POORTMANS, J.R.; KUMPS, A.; DUEZ, P.; FOFONKA, A.; CARPENTIER, A.; FRANCAUX, M. **Effect of oral creatine supplementation on urinary methylamine, formaldehyde, and formate.** Medicine and Science in Sports and Exercise, v.37, n.10, p.1717-20, 2005.

PRITCHARD, N.R.; KALRA, P.A. **Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements.** Lancet. v.351, n.9111, p.1252-3, 1998.

REVAI, T.; SAPI, Z.; BENEDEK, S.; KOVACS, A.; KASZAS, I.; VIRANYI, M. **Severe nephrotic syndrome in a young man taking anabolic steroid and creatine long term.** Orvosi Hetilap, v.144, n.49, Dec 7, p.2425-7. 2003.

ROBINSON, T. M.; SEWELL, D.A; CASEY, A.; STEENGE, G.; GREENHAFF, P.L. **Dietary creatine supplementation does not affect some haematological indices, or indices of muscle damage and hepatic and renal function.** British Journal of Sports Medicine. v.34, n.4, p.284-8. 2000.

SCAGLIUSI, F.B.; POLACOW, V.O., ARTIOLI, G.G.; BENATTI, F.B.; LANCHA JUNIOR, A. H. **Selective underreporting of energy intake in women: magnitude, determinants, and effect of training.** Journal of the American Dietetic Association. v.103, n.10, p.1306-13, 2003.

SEWELL, D.A.; HARRIS, R.C. **Adenine nucleotide degradation in the thoroughbred horse with increasing exercise duration.** European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology. 65(3), p.271-7. 1992.

TAES, Y.E.; DELANGHE, J.R.; WUYTS, B.; VAN DE VOORDE, J.; LAMEIRE, N.H. **Creatine supplementation does not affect kidney function in an animal model with pre-existing renal failure.** Nephrology Dialysis Transplantation. v.18, n.2, p.258-64. 2003.

TARNOPOLSKY, M.; BOURGEOIS, J.M.; SNOW, R.J.; KEYS, S.; ROY, B; KWIECIEN, J.M.; TURNBULL, J. **Histological assessment of intermediate and long-term creatine monohydrate supplementation in mice and rats.** American Journal of Physiology. 285:R762–R769, 2003.

TERJUNG, R. L.; CLARKSON, P.; EICHNER, E.R.; GREENHAFF, P.L.; HESPEL, P.J.; ISRAEL, R.G.; KRAEMER, W.J.; MEYER, R.A.; SPRIET, L.L.; TARNOPOLSKY, M.A.; WAGENMAKERS, A.J.; WILLIAMS, M,H. **American College of Sports Medicine roundtable. The physiological and health effects of oral creatine supplementation.** Medicine and Science in Sports and Exercise. v.32, n.3, p.706-17. 2000.

THORSTEINSDOTTIR, B.; GRANDE, J.P.; GAROVIC, V.D. **Acute renal failure in a young weight lifter taking multiple food supplements, including creatine monohydrate.** Journal of Renal Nutrition. v.16, n.4, p.341-5. 2006.

WYSS, M.; R. KADDURAH-DAOUK. **Creatine and creatinine metabolism.** Physiology Reviews. v.80, n.3, p.1107-213. 2000.

## ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**Comitê de Ética em Pesquisa**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

**1. NOME DO INDIVÍDUO:**

Documento de identidade nº: \_\_\_\_\_ Sexo:  M  F

Data de nascimento:    /    /

Endereço: \_\_\_\_\_ Nº: \_\_\_\_\_ APTO: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

Telefone: (    ) \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

**2. RESPONSÁVEL LEGAL:**

Natureza (grau de parentesco, tutor, curador, etc.): \_\_\_\_\_

Documento de identidade nº: \_\_\_\_\_ Sexo:  M  F

Data de nascimento:    /    /

Endereço: \_\_\_\_\_ Nº: \_\_\_\_\_ APTO: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

Telefone: (    ) \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

**II – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**

**1. Título do Projeto de Pesquisa**

Efeitos da suplementação de creatina sobre a função renal de praticantes de treinamento de força.

**2. Pesquisador responsável**

Prof. Dr. Antonio Herbert Lancha Junior

**3. Cargo/Função**

Professor titular da Escola de Educação Física e Esporte da USP

**4. Avaliação do risco da pesquisa**

RISCO MÍNIMO

**5. Duração da pesquisa**

24 semanas (aproximadamente 6 meses)



### III – EXPLICAÇÕES SOBRE A PESQUISA

O objetivo desta pesquisa é verificar os efeitos da suplementação de creatina sobre a função renal em sujeitos treinados em força, submetidos ou não à suplementação protéica. Sendo que os efeitos da suplementação de creatina sobre a função renal são debatidos intensamente na literatura científica, essa pesquisa é de grande valia. Os poucos trabalhos sobre o tema envolvendo humanos têm sido severamente criticados por apresentarem inconsistência nos dados obtidos.

O projeto será dividido em duas etapas: na primeira etapa, ou etapa pré-seletiva (a pesquisa não lhe trará riscos ou desconfortos), será feita a seleção dos sujeitos, através de entrevista com médico e nutricionista com o intuito de verificar os critérios de elegibilidade:

- Homens saudáveis, sem acometimentos cardiovasculares e renais;
- faixa etária de 18 a 30 anos;
- estar praticando treinamento de força ininterruptamente, ao menos por 2 anos;
- não usuários de esteróides anabolizantes;
- não usuários de medicamentos que possam interferir na função renal;
- consumo protéico  $\geq 1,4$  g/kg de peso corporal/dia

Os sujeitos que se adequarem ao perfil supracitado serão convocados por mais uma vez, quando serão informados sobre todos os detalhes do projeto:

A) A suplementação de creatina será realizada da seguinte forma: os sujeitos em estudo irão receber a creatina na primeira semana 20g/dia de creatina, entregues em sacos plásticos do tipo *zip lock*, dentro de uma sacola devidamente identificada com o nome do voluntário. Nessa fase, cada sujeito consumirá o conteúdo de 4 sacos por dia. Da segunda semana ao término do período experimental, a suplementação será de 5g/dia. Nessa fase, os sujeitos receberão quantidade suficiente para 14 dias, devendo tomar o conteúdo de 1 saco por dia. A creatina deverá ser diluída em água.

B) Três (3) avaliações da alimentação por meio do diário alimentar de 7 dias. Nos dias correspondentes ao diário alimentar, devem ser anotados todos os alimentos e bebidas consumidos. Essas avaliações serão realizadas antes, durante (4 semanas) e após a intervenção.

C) Três (3) coletas de sangue em jejum de 12 horas (15mL), a serem realizadas antes, durante (4 semanas) e após a intervenção.

D) Três (3) amostras de urina serão coletadas, sendo que os voluntários serão orientados a desprezar a primeira urina do dia e marcar seu horário. A partir daí, ele deverá armazenar toda a diurese em um frasco

fornecido pela equipe de pesquisadores, durante 24 horas (até o horário da primeira coleta), a serem realizadas antes, durante (4 semanas) e após a intervenção.

E) Em três (3) momentos durante estudo será administrado  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA via veia periférica no volume de 1mL. A coleta de amostras sanguíneas de 10 ml é feita no braço contralateral à injeção do radiofármaco, após 240 e 360 min, antes, durante (4 semanas) e após a intervenção.

F) Comparecimento ao Laboratório de Metabolismo do Exercício e Nutrição (LABMEN) no Centro de Práticas Esportivas da Universidade de São Paulo (CEPE – USP) sete (4) vezes ao longo dos 3 meses de estudo, em horários previamente agendados, para realização dos procedimentos supracitados.

Desconfortos podem existir ao longo das coletas de sangue e a administração do  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA mas os riscos são extremamente baixos.

Como benefício, você terá um relatório com dados sobre seu perfil metabólico e consumo alimentar antes e após as intervenções. Após o término da pesquisa, você receberá orientações por escrito sobre como ter hábitos alimentares e de atividade física mais saudáveis.

#### **IV - GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA**

Você terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, e poderá questionar o pesquisador responsável a qualquer momento, para solucionar eventuais dúvidas.

Você tem a liberdade de desistir ou interromper sua colaboração e deixar de participar deste estudo no momento em que desejar, sem que isso traga prejuízo à continuidade da assistência ou da sua saúde. Gostaríamos de esclarecer ainda que: (1) sua participação nesta etapa pré-seletiva não o obriga a dar continuidade à sua participação na segunda etapa da pesquisa; e (2) sua participação nesta etapa pré-seletiva não garante sua participação na segunda etapa, uma vez que depende dos resultados da primeira etapa.

Os resultados obtidos durante o ensaio serão mantidos em sigilo, e serão divulgados em publicações científicas, sem a menção dos seus dados pessoais. Caso você desejar, poderá pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final desta pesquisa.

Se a pesquisa causar algum mal-estar ou desconforto em relação à sua saúde, você terá tratamento médico no Hospital Universitário ou Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da USP.

#### **V - INFORMAÇÕES SOBRE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS**

