

EXERCÍCIO, ESTRESSE OXIDATIVO E SUPLEMENTAÇÃO COM CREATINAMichel Barbosa de Araújo¹,
Maria Alice Rostom de Mello²**RESUMO**

O emprego da creatina como ergogênico por atletas fundamenta-se no fato de que 90% da creatina do corpo são armazenados no músculo esquelético, onde representa, na forma fosforilada, conjuntamente com o ATP, reserva energética fundamental para a contração. Ainda, foi recentemente relatado que a creatina, em sistema de células isoladas, apresenta propriedades antioxidantes contra vários agentes oxidativos. Esse efeito, "in vivo", poderia contribuir para a prevenção da fadiga. Contudo, a despeito de dados da literatura científica sobre exercício indicarem que altas doses via oral de creatina produzem certos benefícios à performance, no Brasil, sua comercialização foi proibida pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Este fato sinaliza a necessidade ampliar os conhecimentos sobre os efeitos fisiológicos dessa substância. Dessa forma, a proposta desta revisão é discutir os efeitos da suplementação com creatina em conjunto com o exercício, além do seu possível papel protetor contra a formação de espécies reativas de oxigênio.

Palavras-chave: Estresse oxidativo, enzimas, suplementação, creatina

1- Mestre em Ciências da Motricidade Humana e Doutorando em Ciências da Motricidade Humana - Universidade Estadual Paulista – UNESP, Departamento de Educação Física, Rio Claro – São Paulo

2- Prof. Dra. em Fisiologia - Universidade Estadual Paulista – UNESP, Departamento de Educação Física, Rio Claro – São Paulo

Exercise, oxidative stress and supplementation with creatine

The role of the creatine as ergogenic for athlete is based on the fact that 90% of the creatine of the body are stored in the skeletal muscle, where it represents, in the phosphorylated form, together with the ATP, basic energy reserve for contraction. Recently it was reported that creatine, in isolated cells system, presents antioxidant properties against some oxidant agents. This alive effect, in, could contribute for the prevention of fatigue. However, in spite of consistent data of scientific literature on exercise indicating that creatine produce certain benefits to the performance, in Brazil, its commercialization was forbidden by the ANVISA (National Agency of Sanitary Monitoring). This fact signals the need to extend the knowledge on the physiological effect of this substance. The purpose of this review is to discuss effects of the supplementation with creatine in conjunction with exercise. In addition, to analyse its possible protective role against the formation of reactive oxygen species.

Key Words: Oxidative stress, enzymes, supplementation, creatine

Endereço para correspondência:
Michel Barbosa de Araújo
Av. 2-A, 868, Cidade Nova
CEP: 13506-780 - Rio Claro SP
E-mail: mbujo@ig.com.br

ABSTRACT**INTRODUÇÃO**

Creatina é um suplemento popular na indústria esportiva, indicada para manter as reservas de fosfatos ricos em energia durante o exercício. Embora níveis normais de creatina possam ser obtidos através de dieta onívora e/ou síntese pelo fígado, rins e pâncreas, o consumo de suplementos contendo creatina vem aumentando.

O emprego em larga escala da creatina como ergogênico por atletas fundamenta-se no fato de que 90% da creatina do corpo são armazenadas no músculo esquelético, onde representa, conjuntamente com o ATP, reserva energética fundamental para a contração. A creatina captada do sangue por meio de um transportador específico, dependente de Na^+ e Cl^- é, na maior parte, convertida à forma fosforilada, creatina fosfato, pela enzima creatina-quinase, usando o ATP como doador de fosfato. Sob condições de demanda aguda, como no exercício, a creatina fosfato atua como um tampão energético, uma vez que transfere grupos fosforil de volta ao ATP, restaurando com rapidez níveis adequados de ATP. Contudo, deve ser destacado que os efeitos mensuráveis da creatina sobre a regeneração do ATP acontecem dentro de 10 segundos ou menos do início do exercício (Wyss e colaboradores, 2000), depois disso, a regeneração do ATP depende primariamente da glicólise, da glicogenólise e da fosforilação oxidativa.

Há evidências de que doses elevadas de suplementação oral com creatina elevam ainda mais as reservas energéticas do tecido muscular, bem como as concentrações sanguíneas in vivo (Schedel e colaboradores, 1999). Na verdade, administração de doses muito elevadas de creatina (até 20 gramas diárias), aumenta de forma dose dependente a concentração plasmática até 2mM, bem como as concentrações intramusculares de creatina e de creatina fosfato (Vandenberghe e colaboradores, 1997; Snow e Murphy, 2003)

Embora o emprego da suplementação com creatina seja principalmente norteado por relatos empíricos, dados consistentes da literatura científica sobre exercício indicam que altas doses de creatina via oral produzem certos benefícios ao desempenho em jovens saudáveis do gênero masculino (Casey e colaboradores, 1996; Volek e colaboradores, 1999) e também em homens (Smith e colaboradores, 1998) e mulheres

(Vandenberghe e colaboradores, 1997) adultos. Curiosamente, Lawler e colaboradores (2002), relataram, recentemente, que a creatina, em sistema de células isoladas, apresenta propriedades antioxidantes contra vários agentes oxidativos. De acordo com esses autores, esse efeito, in vivo, poderia contribuir para a prevenção da fadiga.

Contudo, à parte da existência de diversos estudos científicos relatando efeitos benéficos da creatina no exercício e do fato que o suplemento é vendido livremente em farmácias e lojas norte-americanas e européias, no Brasil, sua comercialização foi proibida pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Nutricionistas e empresas estão agora organizando fóruns sobre o assunto para tentar fazer com que a ANVISA reveja sua posição. Este fato sinaliza a necessidade ampliar os conhecimentos sobre os efeitos fisiológicos dessa substância. Assim, torna-se interessante especular quanto à interferência da creatina no balanço ataque oxidativo/mecanismos de defesa antioxidante bem como no metabolismo energético do organismo no exercício, sob condições controladas.

Dessa forma, a proposta desta revisão é discutir os efeitos da suplementação com creatina em conjunto com o exercício, além do seu possível papel protetor contra a formação de espécies reativas de oxigênio.

EXERCÍCIO FÍSICO E ESTRESSE OXIDATIVO

Radical livre é definido como qualquer átomo, molécula ou fragmento de molécula contendo um ou mais elétrons desemparelhados na sua última camada de valência (Halliwell e Gutteridge, 1989; Silveira, 2003). Exemplos de radicais livres são o, próprio oxigênio molecular (O_2), radical hidroxila (OH^\cdot), radical ânion superóxido (O_2^-), radical peroxi (ROO), radical alcoxi (RO) e óxido nítrico (NO) (Pereira e colaboradores, 1994; Yu, 1994). Destes radicais livres, o OH^\cdot e o O_2^- possuem uma grande importância biológica porque são formados em várias situações durante o processo normal ou exacerbado de redução do O_2 no interior das mitocôndrias (Benzi, 1993); durante a metabolização de bases purínicas no ciclo de Lowenstein (Lowenstein, 1990); ou devido à redução do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) pelo

O_2^- catalizado por redutores como o Fe^{2+} e Cu^+ ou ascorbato (Yu, 1994).

Existem, também, compostos igualmente reativos quanto os radicais livres, que não possuem elétrons não-pareados na última camada e, portanto, não podem ser chamados de radicais livres. Essas substâncias são classificadas de maneira mais ampla como espécies reativas de oxigênio (EROS) ou espécies reativas de nitrogênio (ERNS) e incluem o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o cátion nitrosonium (NO^+), ânion nitroxila (NO^-) e o peroxinitrito ($ONOO^-$) (Pereira e colaboradores, 1994; Halliwell e Gutteridge, 1989; Cooper e colaboradores, 2002).

A maior reatividade exibida pelos radicais livres, comparativamente a outros elementos é consequência do menor tempo de vida – média que possuem. Os radicais OH^- e o O_2^- – possuem vida média de 1×10^{-9} e 1×10^{-6} segundos respectivamente, enquanto o H_2O_2 , superior 10^{-2} segundos e o O_2 , superior a 10^{-2} segundos (Yu, 1994). Esta meia vida extremamente curta deve-se à instabilidade eletrônica que apresentam. Isto resulta na possibilidade de extraírem elétrons de outras moléculas com quais venham a colidir, promovendo formação de outras espécies radicalares, como por exemplo, os radicais ROO e RO, formados durante a lipoperoxidação das membranas celulares (Halliwell e Gutteridge, 1989).

Para se protegerem contra oxidação os organismos dispõem de mecanismos químicos e enzimáticos. No primeiro caso, várias moléculas com propriedades antioxidantes consumidas na dieta como o tocoferol (vitamina E), beta-caroteno, selênio, cobre, zinco, ácido ascórbico, glutathiona reduzida (GSH), entre outros diminuem a ação tóxica das EROS produzida intra e extracelularmente (Yu, 1994).

O principal sistema de defesa antioxidante é constituído por enzimas antioxidantes como as superóxidos dismutase (SOD) (CuZn-SOD – citosólica e extracelular, Mn-SOD – mitocondrial), catalase (CAT) (heme-enzima) e glutathiona peroxidase (GR/GPX) (dependentes e não dependentes de selênio) para decompor respectivamente o ânion O_2^- , H_2O_2 e lipoperoxídicos (Yu, 1994). Apesar de essas defesas antioxidantes reduzirem os riscos de lesões oxidativas por EROS, os organismos podem vivenciar

situações onde a proteção é insuficiente. Quando acontece um desbalanço entre a produção de EROS e defesa antioxidante se estabelece uma situação de estresse oxidativo (Halliwell e Gutteridge, 1989).

O exercício físico é uma condição que exerce influência no balanço entre ataque oxidativo e os mecanismos de defesa antioxidante. Durante os exercícios físicos, ocorrem várias reações químicas que levam à formação de radicais livres tais como O_2^- , OH^- , ROO , RO e NO (Pereira e colaboradores, 1994).

Aumento na peroxidação lipídica tem sido relatado após o exercício (Alessio e Goldfarb, 1999; Miyazaki e colaboradores, 2001), embora nem sempre seja constatado (Selman e colaboradores, 2002; Viinikka e colaboradores, 1984). O aumento na peroxidação lipídica parece ser tecido específico. Avula e Fernandes, 1980, constataram redução da peroxidação lipídica nos rins e nas glândulas salivares e aumento da mesma no fígado de camundongos treinados por corrida em esteira analisados em repouso, em comparação dos sedentários. Nenhuma diferença foi constatada no músculo esquelético e cardíaco entre dois grupos. Radák e colaboradores (1999), também não verificaram qualquer diferença nos níveis de peroxidação lipídica no músculo esquelético de ratos treinados por natação e sedentários, analisados em repouso. As concentrações de pentano e etano apareceram duas a três vezes mais elevados do que em valores de repouso em homogeizados de fígado e músculo esquelético de ratos depois da corrida até exaustão (Gee e colaboradores, 1981). Alessio e Goldfarb, 1980, constataram pequeno aumento na peroxidação tanto no fígado quanto no músculo esquelético de ratos após exercício submáximo decorrida em esteira.

Em contrapartida, o treinamento físico de intensidade moderada é um procedimento que favorece a homeostase oxidativa das células e tecidos, por diminuir os níveis basais de danos oxidativos e aumentar a resistência ao estresse oxidativo (Di Meo e Venditti, 2001; Cooper e colaboradores, 2002). O exercício regular resulta em adaptações na capacidade antioxidante, as quais protegem as células contra os efeitos deletérios das EROS, prevenindo danos celulares resultantes (Aguilo e colaboradores, 2003). Além disso, estudos recentes mostram que EROS produzido

endogenamente, possivelmente H_2O_2 , podem desempenhar um papel importante na ativação do transporte de glicose induzido pela contração muscular (Sandstrom e colaboradores, 2006)

Para proteger os tecidos contra danos causados pelos radicais livres produzidos durante o exercício físico as enzimas antioxidantes como SOD, CAT e GPX/GR parecem responder de maneira adaptativa, elevando suas atividades nos tecidos e órgãos de animais e seres humanos treinados (Pereira e colaboradores, 1994). Isso ocorre principalmente em treinamento do tipo de endurance (Sen e colaboradores, 2001; Miyazaki e colaboradores, 2001; Avula e Fernandes, 1999). Por outro lado existem também relatos de aumento da peroxidação lipídica associada à não compensação completa ou redução de componentes do sistema antioxidante (glutathiona, ácido ascórbico e atividade glutathiona peroxidase) (Benzi, 1993; Ookawara e colaboradores, 2003).

Dados anteriores de nosso grupo de pesquisa (Araújo e colaboradores, 2009) mostraram que, em ratos treinados em exercício de corrida em esteira rolante em intensidades 25% superior à máxima fase estável de lactato, ocorreu aumento da atividade da enzima catalase no fígado, mas não no sangue e nem no músculo gastrocnêmio. O treinamento também aumenta a expressão das "heat shock proteins" (HSPs), proteínas com função de reparos de danos teciduais (Siu e colaboradores, 2004), no músculo esquelético e cardíaco, sendo capaz de reduzir a ocorrência de apoptose (morte celular programada) em ratos submetidos ao treinamento aeróbio moderado, por diminuir os níveis de genes pró-apoptóticos e aumentar os níveis de genes anti - apoptóticos (Siu e colaboradores, 2004).

SUPLEMENTAÇÃO COM CREATINA

A creatina é o mais popular suplemento alimentar supostamente ergogênico (Volek e colaboradores, 1999). Evidências para aumentos na massa magra corporal, força, potência e resistência acham-se amplamente divulgadas na literatura (Casey e colaboradores, 1996; Volek e colaboradores, 1999; Smith e colaboradores, 1998). Contudo,

as evidências diretas suportando tais efeitos ergogênicos, são inconsistentes (Terjung e colaboradores, 2000) e muitos estudos não focalizam de maneira crítica os mecanismos bioquímicos de ação dessa substância.

A suplementação parece, aumentar as concentrações plasmáticas (Schedel e colaboradores, 1999) e intramusculares de creatina, conforme determinado por técnicas bioquímicas e de imagem de ressonância magnética, embora a carga não seja consistente (Snow e Murphy, 2003). A suplementação com creatina pode, também, induzir ganho de peso, através de aumento da massa magra corporal, sem efeito na massa gorda (Volek e colaboradores, 1999). Por outro lado, a suplementação parece não aumentar a concentração de ATP muscular de repouso, mas parece ajudar a manter os níveis de ATP durante um esforço físico máximo (Greenhaff e colaboradores, 1993).

O efeito ergogênico pode ser específico para certos tipos de esforço físico, exercícios repetitivos (intermitentes), de alta intensidade, curta duração e com períodos de recuperação muito curtos (American College, 1999). É possível, ainda, a suplementação com creatina permitir ao atleta se engajar em treinamento mais intenso, o qual poderia, eventualmente, resultar em melhora do desempenho físico (Kreider, 1998). A suplementação com creatina parece ser menos eficaz para o aumento do desempenho físico em esportes de endurance (American College, 1999).

A suplementação para atletas é feita na forma de creatina monohidratada, dissolvida em água. A quantidade armazenada de creatina durante a suplementação é variável. Isso sugere que a captação desta substância é dependente de diferentes fatores, incluindo diferenças na composição da dieta, conteúdo muscular inicial deste composto, gênero, composição de fibras musculares (Guerreiro-Ontiveros e colaboradores, 1998).

O consumo de creatina junto com glicose, cerca de 100 g, aumenta o conteúdo muscular deste composto em aproximadamente 10% (Green e colaboradores, 1996). Ocorre elevação da captação de creatina pela fibra muscular, assim, a ingestão conjunta com o carboidrato simples pode aumentar o efeito ergogênico. O processo parece ser mediado pela insulina, que estimularia a enzima ATPase da bomba

de Na^+/K^+ , a qual promoveria transporte simultâneo de Na^+ /Creatina, duas moléculas de sódio para cada uma de creatina, para manter ou restaurar o gradiente normal de Na^+ e o potencial de membrana (Odom e colaboradores, 1996).

Após a ingestão de 5 g de creatina, a concentração plasmática aumenta de 50 - 100 mmol/L para mais de 500 mmol/L, uma hora após o consumo (Harris e colaboradores, 1992). Doses diárias de 20 g (divididas em quatro ou cinco vezes), por um período de cinco a sete dias, geralmente elevam o conteúdo total desta substância no músculo em cerca de 10 a 20% (Kreider, 1998). Contudo, tem sido relatado que quantidades menores, 3 g/dia por 30 dias, apresentam o mesmo efeito (American College of Sports Medicine, 1999). Assim, altas doses (20 g/dia) seriam desnecessárias para aumentar o conteúdo muscular de creatina. Aproximadamente um terço da creatina extra que ingressa no músculo é fosforilada (Balsom e colaboradores, 1995) e o restante predomina na forma livre (Vandenbergh e colaboradores, 1997).

Se por um lado são diversas as pesquisas relevando melhora do desempenho físico e/ou mudanças na composição corporal em atletas em função da suplementação com creatina (Balsom e colaboradores, 1995; Volek e colaboradores, 1999), por outro, estudos bem controlados não têm evidenciado alterações significativas no desempenho, após esta suplementação (Dawson e colaboradores, 1995). Conseqüentemente, embora possa ser evidenciada alguma vantagem decorrente da suplementação com este composto, nem todo indivíduo que consome tal substância será necessariamente beneficiado com um melhor desempenho desportivo.

Em extensa revisão, Kreider (1998), aponta resultados menos efetivos da suplementação com creatina nas seguintes situações: quando consumida em quantidade inferior a 20 g/dia e por um período inferior 5 dias; quando consumida em doses baixas (2-3 g/dia), sem o período de carga inicial (dose alta); em estudos com um número limitado de indivíduos; e quando o exercício máximo (sprint) foi realizado com períodos muito curtos ou muito longos de recuperação entre os sprints.

Demant e Rhoades (1999), propuseram que as pessoas poderiam ser

separadas nas categorias “responsiva” e “não responsiva” a variadas doses, fórmulas e frequência de administração da creatina (Terjung e colaboradores, 2000). É possível também que alterações em sistemas de retroalimentação negativa tais como “*downregulation*” dos transportadores de creatina (Benzi, 2000) ou da respiração mitocondrial influenciem a eficácia da suplementação com creatina.

O ganho de massa muscular pode ser resultado de aumento do conteúdo de água, via elevação da osmolaridade, de aumento do conteúdo de miofibrilas ou de ambos (Demant e Rhoades, 1999). Se aumentos da proteína total e da proteína miofibrilar realmente ocorrem com a suplementação com creatina, os mecanismos são incertos (Jones e colaboradores, 1999).

CREATINA E ESTRESSE OXIDATIVO

Creatina é um produto distal do metabolismo dos aminoácidos glicina e arginina, produzindo guanidinoacetato e ornitina, que participam do ciclo da uréia. Arginina é também substrato para a família óxido nítrico sintase e pode estimular a produção de óxido nítrico, radical livre que modula metabolismo, contratilidade e captação de glicose pelo músculo esquelético (Reid, 2001).

Certos aminoácidos, como histidina, metionina e cisteína são especialmente susceptíveis à oxidação por radicais livres (Grune e colaboradores, 1997). Na verdade, os grupamentos sulfidril da cisteína são moduladores redox para “turnover” e função de muitas proteínas, capazes de proteger o grupamento sulfidril das proteínas e de melhorar o desempenho muscular (Reid, 2001).

Os efeitos antioxidantes da creatina podem derivar de diferentes mecanismos de ação: estabilização de membranas celulares e melhora na capacidade energética da célula, também conhecidos como mecanismos indiretos (Wyss e Schulze, 2002) e propriedades antioxidantes diretas a ela atribuídas (Lawler e colaboradores, 2002).

Recentemente, foi testado o potencial da creatina em agir de forma direta na remoção de espécies reativas de oxigênio (Matthews e colaboradores, 1998). Lawler e colaboradores, 2002, concluíram que a

creatina desempenha um papel antioxidante primário significativo. Trabalhando com técnicas *in vitro*, esses autores encontraram uma relação dose-resposta direta da concentração de creatina com a capacidade de remoção de anion superóxido (O_2^-), peroxinitrito ($OONO^-$) e ácido 2,2'-azino-bis (3-eetilbenzotiazolino-6-sulfônico (ABTS+). Por outro lado, a creatina não mostrou significativa atividade antioxidante contra hidroperóxidos como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), dados estes que demonstram sua seletiva capacidade antioxidante.

Sestili e colaboradores (2006), também consideram que a creatina exerce atividade antioxidante direta em células em cultura expostas a diversos agentes oxidativos. Esses autores demonstraram que a creatina, em doses similares às encontradas no plasma após suplementação, exerce atividade citoprotetora antioxidante em três diferentes linhas de células contra três diferentes agentes oxidativos: H_2O_2 , $OONO^-$ e tB-OOH. Além disso, a citoproteção encontrada foi independente do estado antioxidante da célula, avaliado pela atividade das enzimas antioxidantes catalase e glutathione peroxidase, sugerindo a interação direta entre creatina e agentes oxidantes e/ou radicais livres.

Souza Jr e Pereira (2005), estudando os efeitos de diferentes tipos de exercício sobre a peroxidação lipídica, concluíram que indivíduos que realizaram treinamento força/hipertrofia associado ao consumo de creatina apresentaram quimiluminescência urinária, que indica a concentração de carboxilas excitadas e refletem a extensão do processo de peroxidação lipídica tecidual, significativamente menor (43%) comparado com o grupo placebo, sugerindo a existência de efeitos antioxidantes protetores dessa substância sobre a quimiluminescência urinária.

Vergnani e colaboradores (2000), demonstraram papel protetor para o precursor de creatina, arginina, contra o estresse oxidativo imposto pelo LDL oxidado em células endoteliais. Dados adicionais indicam que a arginina pode varrer radicais livres como ânions superóxido (Wu e Meininger, 2000). Matthews e colaboradores, 1998, propuseram que a suplementação com creatina oferece proteção antioxidante, direta ou indireta, contra danos metabólicos na doença de Huntington.

É possível que a suplementação com creatina possa minimizar o aumento do efluxo de hipoxantina a partir do músculo observado em séries repetidas de exercício de alta intensidade (Balsom e colaboradores, 1995) e o aumento do fluxo pela xantina oxidase (Hellsten e colaboradores, 1997), enzima que gera ânions superóxido e peróxido de hidrogênio.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura aponta que o exercício regular resulta em adaptações na capacidade antioxidante, as quais protegem as células contra os efeitos deletérios do estresse oxidativo, prevenindo danos celulares subsequentes.

Alguns estudos consultados apontam que, a suplementação com creatina tenha os efeitos do treinamento físico, uma vez que, agindo de forma direta ou indireta possa, apresentar capacidades citoprotetora antioxidantes específicas.

Mais estudos são necessários para ampliar os conhecimentos, acerca dos efeitos antioxidantes da creatina.

REFERÊNCIAS

- 1- Alessio, H.M.; Golfarb, A.H. Lipid Peroxidation and scavenger enzymes during exercise: adaptative responses to training. *J. Appl. Physiol.* Vol. 64. 1980. p. 1333-1336.
- 2- Aguilo, A.; Tauler, P.; Pilar, G.M.; Villa, G.; Tur, J.A.; Pons, A. Effects of exercise intensity and training on antioxidants and cholesterol profile in cyclists. *J. Nutr. Biochem.* Vol. 14. 2003. p. 319-325.
- 3- ACSM (American College of Sport Medicine). The physiological and health effects of oral creatine supplementation. *Med. Sci. Sports Exercise.* Vol. 32. Num. 3. 1999. p. 706-717.
- 4- Araújo, M.B.; Contarteze, R.V.L.; Voltarelli, F.A.; Manchado, F.B.G.; Mello, M.A.R. Oxidative stress in rats exercised at different intensities. *J. Chinese Clin. Med.* Vol. 1. Num. 4. 2009. p. 11-18.
- 5- Avula, R.C.P.; Fernandes, G. Modulation of antioxidant and lipid peroxidation in salivary

- gland and other tissues in mice by moderate treadmill exercise. *Aging*. Vol. 11. Num. 4. 1999. p. 246-252.
- 6- Balsom, P.D.; Soderlund, K.; Sjodin, B.; Ekblom, B. Skeletal muscle metabolism during short duration high intensity exercise: Influence of creatine supplementation. *Acta. Physiol. Scand.* Vol. 154. 1995. p. 303-310.
- 7- Benzi, G. Is there a rationale for the use of creatine either as nutritional supplementation or drug administration in humans participating in sport? *Pharmacol.* Vol. 41. 2000. p. 255-264.
- 8- Benzi, G. Aerobic performance and oxygen free-radicals. *The J. Sports Med. Physical Fitness.*, v. 33, p. 205-222, 1993.
- 9- Casey, A.; Constantin-Teodosiu, D.; Howell, S.; Hultman, E.; Greenhaff, P.L. Creatine ingestion favorably affects performance and muscle metabolism during maximal exercise in humans. *Am. J. Physiol.*, Vol. 271. 1996. p. E31-E37.
- 10- Cooper, C.E.; Vollaard, N.B.; Choueiri, T.; Wilson, M.T. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochem. Soc. Trans.* Vol. 30. 2002. p. 280-285.
- 11- Dawson, B.; Cutler, M.; Moody, A.; Lawrence, S.; Goodman, C.; Randall, N. Effect of oral creatine loading on single and repeated maximal shorts sprints. *Australian Journal of Science Medicine Sports.* Vol. 27. Num. 3. 1995. p. 56-61.
- 12- Demant, T.W.; Rhodes, E.C. Effects of creatine supplementation on exercise performance. *Sports Med.* Vol. 28. 1999. p. 49-60.
- 13- Di Meo, S.; Venditti, P. Mitochondria in exercise – induced oxidative stress. *Biol. Signals Recept.* Vol. 10. 2001. p. 125-140.
- 14- Gee, D.L.; Tappel, A.L. The effect of exhaustive exercise on expired pentane as a measure of in vivo lipid peroxidation in rat. *Lif. Sci.*, v. 28, p. 2445-2449, 1981.
- 15- Green, A.L.; Hultman, E.; Macdonald, L.A.; Sewell, D. A.; Greenhaff, P.L. Carbohydrate feeding augments skeletal muscle creatine accumulation during creatine supplementation in humans. *Am. J. Physiol.* Vol. 271. 1996. p. E821-E826.
- 16- Greenhaff, P.; Bodin, K.; Harris, R.; Hultman, E.; Jones, D.D.; McIntyre, D. The influence of oral creatine supplementation on muscle creatine resynthesis following intense contraction in man. *J. Physiol.* Vol. 467. 1993. p. 75.
- 17- Grune, T.; Reinheckel, T.; Davies, K.J.A. Degradation of oxidized proteins in mammalian cells. *FASEB J.* Vol. 11. 1997. p. 526-534.
- 18- Guerrero-Ontiveros, M.L.; Wallimann, T. Creatine supplementation in health and disease of chronic creatine ingestion in vivo: Down-regulation of the expression of creatine transporter isoforms in skeletal muscles. *Mol. Cel. Bioch.* Vol. 184. Num. ½. 1998. p. 427-437.
- 19- Halliwell, B.; Gutteridge, J.M.C. *Free radical in biology and medicine*. 3rd ed. Oxford: University Press, 1999.
- 20- Harris, R.C.; Soderlund, K.; Hultman, E. Elevation of creatine in resting and exercise muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin. Sci.* Vol. 83. 1992. p. 367-374.
- 21- Hellsten, Y.; Frandsen, U.; Orthenblad, N. Xanthine oxidase in human skeletal muscle following eccentric exercise: a role in inflammation. *J. Physiol.* Vol. 498. Num. 1. 1997. p. 239-248.
- 22- Jones, A.M.; Atter, T.; Georg, K.P. Oral creatine supplementation improves multiple sprint performance in elite ice-hockey players. *J. Sports Med. Phys. Fitness.* Vol. 39. 1999. p. 189-196.
- 23- Kreider, R. Creatine, the next ergogenic supplement? In: *Sportscience Training & Technology*. Internet Society for Sport Science. <http://www.sportsci.org/traintech/creatine/rbk.html>, 1998.
- 24- Lawler, J.M.; Barnes, W.S.; Wu, G.; Song, W.; Demaree, S. *Direct Antioxidant Properties*

of Creatine. *Bioch. Biophysical Research Communications*. Vol. 290. 2002. p. 47–52.

25- Lowenstein, J.M. The urine nucleotide cycle revised. *Int. J. Sports Med*. Vol. 11. 1990. p. S37-S46.

26- Matthews, R.T.; Yang, L.; Jenkins, B.G.; Ferrante, R.J.; Rosen, B.R.; Kaddurah-Daouk, R.; Beal, M.F. Neuroprotective effects of creatine and cyclocreatine in animal models of Huntington's disease. *J. Neurosci*. Vol. 18. 1998. p. 156–163.

27- Miyazaki, H.; Oh-Ishi, S.; Ookawara, T.; Kizaki, T.; Toshinai, K.; Há, S.; Haga, S.; Ji, L.L.; Ohno, H. Strenuous endurance training in humans reduces oxidative stress following exhausting exercise. *Eur. J. appl. Physiol*. Vol. 84. Num. 1-2. 2001. p. 1-6.

28- Odoom, J.E.; Kemp, G.J.; Radda, G.K. The regulation of total creatine content in myoblast cell line. *Mol. Cel. Bioch*. Vol. 158. Num. 2. 1996. p. 179-188.

29- Ookawara, T.; Haga, S.; Has., Oh-Ishi; Toshinai, K.; Kizaki, T.; Ji, L.L.; Suzuki, K.; Ohono, H. Effects of endurance training on three superoxide dismutase isoenzymes in human plasma. *Free Radic Res*. Vol. 37. Num. 7. 2003. p. 713-719.

30- Pereira, B.; Costa Rosa, L.F.P.B.; Bechara, E.J.H.; Curi, R.; Safi, D.A.; Superoxide Dismutase, Catalase, and Glutathione Peroxidase activities in muscle and lymphoid organs of sedentary and exercise – trained rats. *Physiol. of Behav*. Vol. 56. Num. 5. 1994. p. 1095–1099.

31- Radák, Z.; Kaneko, T.; Thara, S.; Nakamoto, H.; Ohno, H.; Sasvári, M.; Nyakas, C.; Goto, S. The effects of exercise training on oxidative damage of lipids, proteins and DNA in rat skeletal muscle: evidence for beneficial outcomes. *Free Rad. Biol. and Med*. Vol. 27. 1999. p. 69-74.

32- Reid, M.B. Redox modulation of skeletal muscle contraction: What we know and what we don't. *J. Appl. Physiol*. Vol. 90. 2001. p. 724–731.

33- Sandström, M.E.; Zhag, S.J.; Bruton, J.; Silva, J.P.; Reid, M.B.; Westerblad, H.; Katz, A.

Role of reactive oxygen species in contraction-mediated glucose transport in mouse skeletal muscle. *J Physiol*. Vol. 575. Num. 1. 2006. p. 251–262.

34- Schedel, J.M.; Tanaka, H.; Kiyonaga, A.; Shindo, M.; Schutz, Y. Acute creatine ingestion in human: consequences on serum creatine and creatinine concentrations. *Life Sci*. Vol. 65. 1999. p. 2463–2470.

35- Selman, C.; McLaren, J.C; Collins Ali Duthie, G.G.; Speakman, J.R. Antioxidant enzymes activities, lipid peroxidation and DNA oxidative damage: Effects of short-term voluntary where running. *Arch. Biochem. Biophys*. Vol. 401. 2002. p. 255-261.

36- Sestili, P.; Martinelli, C.; Bravi, G.; Piccoli, G.; Curci, R.; Battistelli, M. Creatine supplementation affords cytoprotection in oxidatively injured cultured mammalian cells via direct antioxidant activity. *Free Radic Biol Med*. Vol. 40. Num. 5. 2006. p. 837-849.

37- Silveira, L.R. Considerações críticas e metodológicas na determinação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio em células musculares durante contrações. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, Vol. 48. Num. 6. 2003.

38- Smith, S.A.; Montain, S.J.; Matott, R.P.; Zientara, G.P.; Jolesz, F.A.; Fielding, R.A. Creatine supplementation and age influence muscle metabolism during exercise. *J. Appl. Physiol*. Vol. 85. 1998. p. 1349–1356.

39- Snow, R.J.; Murphy, R.M. Factors influencing creatine loading into human skeletal muscle. *Exerc. Sport.Sci. Rev*. Vol. 31. 2003. p. 154–158.

40- Siu, P.M.; Bryner, R.W.; Martyn, J.K.; Alway, S.E. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscle. *FASEB J*. Vol. 18. 2004. p. 1150-1152.

41- Souza, J.R.T.P.; Pereira, P.O.R.B. Exercício físico e estresse oxidativo Efeitos do exercício físico intenso sobre a quimioluminescência urinária e malondialdeído plasmático. *Rev Bras Med Esporte*. Vol. 11. Num. 1. 2005. p. 91-96.

42- 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. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 32. 2000. p. 706–717.

Recebido para publicação em 03/08/2009
Aceito em 15/09/2009

43- Vandenberghe, K.; Goris, M.; Van Hecke, P.; Van Leemputte, M.; Vangerven, L.; Hespel, P. Long-term creatine intake is beneficial to muscle performance during resistance training. *J. Appl. Physiol.*, Vol. 83. 1997. p. 2055–2063.

44- Vergnani, L.; Hatrick, S.; Ricci, F.; Passaro, A.; Manzoli, N.; Zuliani, G.; Brokovych, V.; Fellin, R.; Malinski, T. Effect of native and oxidized low-density lipoprotein on endothelial nitric oxide and superoxide production: key role of L-arginine availability. *Circulation*. Vol. 101. 2000. p. 1261–1266.

45- Viinikka, L.; Vuori, J.; Ylikorkala, O. Lipid peroxides, prostacyclin and thromboxane A2 in runners during acute exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* Vol. 16. 1984. p. 275–277.

46- Volek, J.S.; Duncan, N.D.; Mazzetti, S.A.; Staron, R.S.; Putukian, M.; Gomez, A.L.; Pearson, D.R.; Fink, W.J.; Kraemer, W.J. Performance and muscle fiber adaptations to creatine supplementation and heavy resistance training. *Med. Sci. Sports. Exerc.* Vol. 31. 1999. p. 1147–1156.

47- Wu, G.; Meininger, C.J. Arginine nutrition and cardiovascular function. *Rec. Adv. Nutr. Sci.* Vol. 130. 2000. p. 2626–2629.

48- Wyss, M.; Schulze, A. Health implications of creatine: can oral creatine supplementation protect against neurological and atherosclerotic disease? *Neuroscience*. Vol. 112. Num. 2. 2002. p. 243–260.

49- Wyss, M.; Kaddurah-Daouk, R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol. Rev.* Vol. 80. 2000. p. 1107–1213.

50- Yu, B.P. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol. Rev.* Vol. 74. 1994. p. 139–161.