UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Creatina como suplemento alimentar: parâmetros fisiológicos e regulatórios do seu consumo

Fernando Kanashiro Diniz

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador:
Professor Doutor João Paulo Fabi

São Paulo

2019

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS..... 1

RESUMO..... 2

1. INTRODUÇÃO..... 4

2. OBJETIVOS..... 6

3. MATERIAL E MÉTODOS..... 6

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO..... 7

5. CONCLUSÃO..... 19

6. BIBLIOGRAFIA..... 19

7. ANEXOS..... 26

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP	Adenosinatrifosfato
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SVS	Secretaria de Vigilância Sanitária
HMB	*Food and Drug Administration*
SNC	Sistema Nervoso Central
ADP	Adenosinadifosfato
FDA	*Food and Drug Administration*
ISSN	*International Society of Sports Nutrition*
IN	Instrução Normativa
CAS	*Chemical Abstracts Service*
FCC	*Food Chemicals Codex*
NA	Não Autorizado

RESUMO

DINIZ, F.K. **Creatina como suplemento alimentar: parâmetros fisiológicos e regulatórios do seu consumo**. 2019. no. 26. Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Palavras-chave: [*Creatine*, *Ergogenic Aids*, *Ergogenic Effects*]

INTRODUÇÃO: O constante crescimento no número de adeptos das atividades físicas de alto rendimento tem impulsionado o consumo de suplementos alimentares. Dentre as diversas substâncias classificadas como suplemento alimentar, a creatina é uma das mais utilizadas em função dos seus efeitos ergogênicos, ou seja, sua capacidade de proporcionar melhor desempenho físico e melhor performance atlética. Sendo uma substância cercada por polêmicas em um passado não muito distante por conta de seus eventos adversos, sobretudo os nefrológicos, é fundamental a análise crítica dos estudos que vêm sendo conduzidos para se ampliar o conhecimento sobre os seus benefícios, elucidando também eventuais prejuízos do seu consumo. Por se tratar de uma substância com impactos diretos na saúde de seus consumidores, faz-se necessário o acompanhamento, por parte das autoridades sanitárias, da produção e comercialização da creatina, bem como o seu acesso ao público, e é nesse contexto que se verifica a importância das implementações e atualizações dos marcos regulatórios sobre suplementos alimentares. **OBJETIVOS**: Avaliar os resultados mais recentemente encontrados sobre a suplementação alimentar com creatina, com foco sobre sua ação ergogênica e seus efeitos fisiológicos, de forma a contextualizar sua importância no novo cenário regulatório brasileiro. **MATERIAL E MÉTODOS**: Artigos foram pesquisados em bases de dados públicas tais como *PubMed*, *ISI Web of Science*, *SciVerse* e *SciELO*, e foram escolhidos aqueles de acordo com a sua relevância para a discussão do tema proposto com a utilização de unitermos como *Creatine*, *Ergogenic Aids*, *Ergogenic Effects*. Para consulta à legislação brasileira sobre o tema, foram acessados o portal da ANVISA e a plataforma *i-helps*. Para efeitos de avaliação de resultados e construção da discussão, considerou-se o período compreendido entre 2007 e 2018, visando a apresentação de resultados mais robustos e atuais. **RESULTADOS E DISCUSSÃO**: Foi verificado o papel ergogênico da creatina como suplemento alimentar, com evidentes

ganhos em relação à força, potência e eficácia em treinamentos de curta duração e alta intensidade, sobretudo em indivíduos que combinaram a suplementação com programas de treinamento de resistência. Observou-se, também, o aumento de massa muscular magra como resultado do aumento de água intracelular, relacionado às mudanças de fluidos em virtude das propriedades osmóticas da creatina. Do ponto de vista da segurança, foi observado que o consumo a curto prazo da creatina como suplemento não apresenta eventos adversos significativos. Entretanto, cuidados devem ser recomendados, uma vez que os estudos sobre a suplementação de creatina a longo prazo são limitados. Em relação aos aspectos da regulamentação de suplementos alimentares no Brasil, o novo marco regulatório para a categoria, estabelecido em 2018, tem buscado proporcionar à população o acesso a produtos mais seguros, com maior qualidade, tendo a creatina catalogada como substância ergogênica. **CONCLUSÃO**: A crescente busca por suplementos alimentares mostra a importância do desenvolvimento de uma regulamentação com bases científicas para que seja assegurado o acesso a produtos seguros e de qualidade. A creatina vem sendo alvo de muitos estudos, sobretudo em relação aos seus efeitos ergogênicos. A literatura científica considera segura a suplementação com creatina, de forma a não haver efeitos adversos significativos. Embora recente, é notável a busca do novo marco regulatório brasileiro para suplementos alimentares por simplificações que beneficiem o público, de forma a construir bases mais sólidas para que exista um real acesso a produtos seguros e de alta qualidade.

1. INTRODUÇÃO

Os padrões para se manter a boa forma e a saúde corporal e mental vêm fazendo com que o número de praticantes de atividade física, nos moldes do alto rendimento, cresça cada vez mais. Para potencializar os resultados da prática regular de atividade física, condutas como a suplementação alimentar também vêm ganhando cada vez mais adeptos. Dentre as diversas substâncias utilizadas como suplemento alimentar, a creatina tem grandíssima relevância pelo seu papel ergogênico, ou seja, sua capacidade de proporcionar ganhos significativos em desempenho e performance, sobretudo na potência e na massa muscular.

O ácido acético α-metil guanidina, a creatina, é uma substância orgânica presente nas carnes bovina, suína e em alguns peixes como atum, salmão e arenque[1]. Foi com o francês Michel Eugene Chevreul, em 1832, que foram feitos os primeiros registros da creatina. Anos depois, com os trabalhos de Justus Von Liebg, foi possível observar que raposas apresentavam maiores concentrações de creatina em sua musculatura quando comparadas a animais domésticos. Esses achados sugeriram que a creatina tivesse influência na atividade muscular, visto que animais selvagens, como as raposas, eram dotados de melhores características de locomoção, como, por exemplo, explosão muscular e velocidade final atingida[2,3]. Em 1968 os primeiros estudos realizados com biópsia por agulha indicaram que a creatina também estava presente na musculatura esquelética de humanos[4], de forma que entre os anos de 1970 e 1980 sua utilização como potencial recurso na busca por melhores performances de atletas passou a ser proposta e colocada como objeto de estudos[5].

Como principais efeitos ergogênicos em função da suplementação com creatina, bem como o consequente aumento das concentrações intramusculares da substância, citam-se o aumento da disponibilidade de creatina fosfato, que é uma das formas sob a qual a creatina se encontra na musculatura esquelética[3]. Esse aumento eleva a quantidade potencial de energia disponível, pois aumenta a taxa de síntese de ATP[3]. Dessa forma diminui-se o tempo de produção de energia rápida, podendo aumentar assim o número de repetições de contrações musculares[3]. Consequentemente,

aumentam-se a massa e a força musculares, proporcionando ganhos de desempenho e performance nas atividades físicas realizadas.

Quando feita de forma assistida, seguindo as recomendações de um profissional da saúde, a suplementação com creatina não traz efeitos colaterais[6]. Várias autoridades de saúde ao redor do mundo atestam a segurança da utilização da creatina como suplemento alimentar[6,7]. Por outro lado, sabe-se que ao não seguir as recomendações propostas sobre a suplementação com creatina, náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia e mal-estar geral podem ser observados, sem evidências, no entanto, de efeitos colaterais mais graves[8]. Há relatos de casos na literatura que apontam para potenciais efeitos nefrotóxicos ou letais da creatina. Contudo, são estudos de casos retrospectivos, o que não permitiria tais generalizações feitas por seus autores[9]. Ainda que sejam devidamente considerados por entidades esportivas, tais estudos têm sua importância relevada, já que apresentam falhas metodológicas na avaliação da função renal, além do pouco detalhamento sobre comorbidades e históricos clínicos dos pacientes[6,7].

Por se tratar de uma substância que tem impactos diretos na saúde de quem a consome, a creatina, bem como outros suplementos alimentares, deve ter completa atenção das autoridades sanitárias reguladoras. No Brasil, até há pouco tempo, a ANVISA não categorizava suplementos alimentares, os quais eram dispensados de registro junto à autoridade sanitária máxima do Brasil. Eram considerados apenas os conceitos de ‘alimentos para atletas’, com base na Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 18 de 27 de abril de 2010 e ‘suplementos vitamínicos e ou de minerais’, com fulcro na Portaria n° 32/SVS, de 13 de janeiro de 1998.

Contudo, em julho de 2018, os suplementos alimentares passaram a contar com uma regulamentação específica, de forma que a ANVISA aprovou um novo marco regulatório para os suplementos alimentares, os quais podem conter em sua composição diferentes nutrientes, substâncias bioativas, enzimas e probióticos. Esse novo marco regulatório tem como principal objetivo a melhoria do acesso dos consumidores brasileiros a produtos seguros e de qualidade. A redução do desnível de informações observado no mercado de suplementos alimentares é outro impacto esperado com as novas regras propostas.

2. OBJETIVOS

Como base na literatura científica, o objetivo deste trabalho é avaliar os resultados mais recentemente encontrados sobre a suplementação alimentar com creatina, com foco sobre sua ação ergogênica. Mostrar-se-á também, em linhas gerais, seus efeitos fisiológicos, de forma a contextualizar a sua importância no novo cenário regulatório brasileiro, que recentemente alterou a forma de regulamentação desse tipo de substância.

3. MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa necessária para fundamentar este trabalho foi realizada com a seleção de artigos nas bases de dados mais amplamente utilizadas, as quais dispõem dos maiores acervos de trabalhos científicos, tais como *PubMed*, *ISI Web of Science*, *SciVerse* e *SciELO*. Foram escolhidos artigos nos idiomas inglês, português e, eventualmente, espanhol, considerando-se sua relevância e importância para a discussão do tema proposto. No que diz respeito ao histórico regulatório do Brasil, foram consultados o portal da ANVISA e a plataforma *i-helps*, a qual permitiu o acesso completo a legislações brasileiras, independentemente do seu período de vigência.

Para atingir o objetivo proposto pelo presente trabalho, foram buscados artigos que abordam a função ergogênica da creatina como suplemento alimentar, portanto, artigos que apontem para os benefícios da creatina como aditivo ergogênico, bem como trabalhos que trazem, em linhas gerais, os efeitos da creatina no organismo, sobretudo no tecido muscular. A busca propriamente dita se deu com a utilização de unitermos como *Creatine*, *Ergogenic Aids* e *Ergogenic Effects*, e seus correspondentes em português e espanhol.

Sob a óptica da regulamentação de suplementação alimentar no Brasil, foram feitas consultas a diferentes Resoluções da ANVISA, desde as que já não estão mais vigentes, até as mais recentemente reformuladas em virtude do novo marco regulatório

para suplementos alimentares no Brasil, as quais trazem disposições gerais sobre esse tipo de produto no Brasil.

Para efeitos de avaliação de resultados e construção da discussão, considerou-se o período compreendido entre 2007 e 2018, visando a apresentação de resultados mais robustos e atuais. Naturalmente, houve consulta a artigos um pouco mais antigos em relação àqueles sobre os quais se debruçaram a apresentação dos resultados. Contudo, tais artigos serviram apenas como suporte inicial, fornecendo melhor compreensão e entendimento de conceitos básicos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Recursos ergogênicos

Fatores que possam proporcionar ganhos de capacidade de performance em exercícios e atividades físicas são considerados ergogênicos[10]. Dentre os fatores, citam-se diferentes métodos de treinamento, dispositivos médicos, condutas nutricionais, aportes farmacológicos e técnicas de natureza psicológica (como a música)[10]. O conceito de fator ergogênico pode ser estendido a recursos que podem auxiliar a preparação de um indivíduo para um determinado exercício físico, melhorar a eficiência da atividade física, bem como proporcionar benefícios à recuperação do desgaste físico em função da atividade performada[10].

Com o crescente número de praticantes de atividades físicas nos moldes do alto rendimento visando a manutenção da boa forma e da saúde corporal, há atualmente um grande interesse a respeito das contribuições que a nutrição pode oferecer para a otimização de treinamentos e performances esportivas. Além disso, há um intenso debate pautado sobre os valores ergogênicos de uma vasta gama de suplementos alimentares atualmente disponíveis no mercado[11].

Ainda que amplamente difundidos e com grande facilidade de acesso por parte do público em geral, os suplementos alimentares são alvo do investimento de praticantes

de atividades físicas, sejam elas de alto rendimento ou não, representando uma parcela considerável da população[12, 13, 14]. Sabe-se que suplementos alimentares desempenham importante papel no que diz respeito ao consumo adequado das necessidades diárias de nutrientes, não devendo ser considerados como substitutos de alimentos para que se tenha uma boa dieta[10].

A maior parte dos dados encontrados na literatura mostram que quase metade dos atletas utilizam suplementos alimentares[10] (**Tabela 1**). Existe uma grande variedade de esportes praticados, bem como uma grande variedade de atletas que têm incluído suplementos alimentares em suas dietas, considerando-se seus diferentes portes físicos, níveis de performance atlética, idade e perfil sócio-cultural[10]. Como exemplo do grande número de atletas adeptos da suplementação alimentar, uma alta porcentagem de atletas canadenses consumiu suplementos alimentares durante os Jogos Olímpicos de Atlanta e de Sydney, sendo que nas competições realizadas nos Estados Unidos, em 1996, 69% da delegação do Canadá informou ter consumido algum tipo de suplemento alimentar, número que foi elevado a 74% durante as competições realizadas na Austrália no ano de 2000[15]. Em muitos esportes, sobretudo aqueles de força e potência, a ingestão de suplementos alimentares é tão comum a ser percebida quase como uma norma, sendo que tanto atletas profissionais e de alto rendimento, como “atletas de fim-de-semana” e indivíduos interessados em práticas esportivas de cunho recreativo têm mostrado interesse nas possíveis vantagens da adesão à suplementação alimentar[10].

Tabela 1 – Função dos suplementos alimentares de acordo com os atletas que os consomem*.

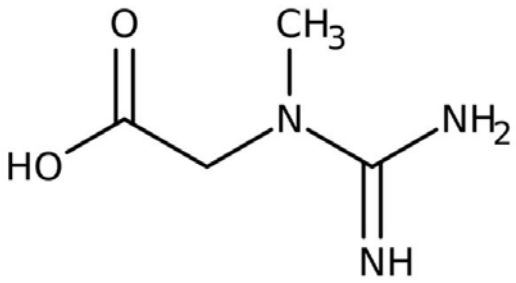
Objetivos	Substâncias
Crescimento e recuperação muscular	Proteína hidrolisada em pó, aminoácidos, aminoácidos essenciais, HMB
Redução de gordura	Piruvato, cafeína, carnitina
Metabolismo do exercício	Carboidratos, cafeína, bicarbonato, creatina
Promoção de recuperação	Proteína integral em pó, proteínas isoladas, hidrolisadas, barras e bebidas de carboidratos e proteínas, ginseng
Saúde em geral	Vitaminas, minerais, óleo de prímula
Função imune	Echinacea, antioxidantes, zinco, licopeno
Estimulação do SNC	Taurina, cafeína, guaraná
Substituição às refeições	Refeições líquidas, barras esportivas, géis de carboidrato
Soluções eletrolíticas	Bebidas esportivas, suplementos eletrolíticos

*adaptado de Maughan *et al*. (2007)[16].

A creatina como suplemento alimentar

O ácido acético α-metil guanidina, a creatina (**Figura 1**), é um composto orgânico nitrogenado encontrado nos músculos e também disponível na dieta, sendo as carnes vermelha e branca, bem como peixes, suas principais fontes, podendo também ser encontrada em leites e moluscos[17]. Uma dieta tipicamente à base de carnes pode fornecer de 1 a 2 g de creatina diariamente, a depender do tempo de cozimento, do tipo do corte e da qualidade da carne[18]. Em seres humanos, por exemplo em um homem jovem com peso médio de 70 kg, existe uma quantidade endógena média de creatina entre 120 e 140 g, a qual pode variar em função do tipo de fibra e massa muscular[19].

Figura 1 – Estrutura química da creatina em sua forma anidra



Tendo se popularizado após os Jogos Olímpicos disputados em Barcelona[20], em 1992, a creatina que fora descoberta em 1832 pelo francês Michel Eugene Chevreul, tem sido atualmente utilizada entre atletas profissionais que visam o alto rendimento. Entre eles, destacam-se os profissionais, os universitários e os praticantes de atividades esportivas de caráter recreativo[21], sendo um dos suplementos alimentares mais populares dentre aqueles disponíveis no mercado, movimentando mais de 400 milhões de dólares por ano[22].

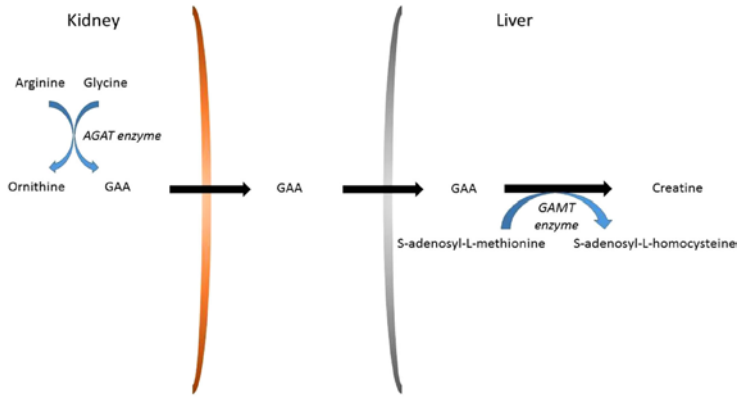
A creatina comercializada como suplemento alimentar é um pó cristalino e insípido, de média dissolução em líquidos em geral, sendo mais conhecida por creatina monohidratada[23]. A creatina, cujo armazenamento se dá em até 95% no músculo esquelético, sendo dois terços sob a forma fosforilada e um terço sob forma de creatina

livre, serve como fonte de energia para a contração muscular. A suplementação com creatina visa um aumento dos níveis das formas fosforilada e livre da creatina nos músculos em repouso, com o objetivo de adiar a fadiga muscular, ainda que por curtos intervalos de tempo, tendo dessa forma, ganho de desempenho[17].

Mecanismo de ação da creatina

A creatina é produzida endogenamente no fígado, rins e, em menor escala, no pâncreas, a uma quantidade diária de 1 g por dia[19]. O restante da creatina disponível consumida é proveniente da alimentação, sintetizada a partir de aminoácidos essenciais, como a arginina e metionina, e aminoácidos não essenciais, como a glicina[24]. A creatina tem sua síntese bastante regulada, de forma a haver um balanço entre a sua produção pelas enzimas hepáticas, responsáveis pela etapa final da síntese da creatina (metilação) e da creatinina (formação de produtos anidros), cujos níveis na corrente sanguínea regulam as taxas de excreção[24]. Células com altas demandas energéticas usam a creatina sob sua forma fosforilada, a qual serve como fonte de fosfato para a produção de ATP a partir de ADP. As células do músculo esquelético estocam quantidades suficientes de ATP e fosfocreatina por, aproximadamente, 10 segundos de atividade de alta intensidade. Uma suplementação a curto prazo leva a um aumento da creatina total de 10% a 30%, com estoques de fosfocreatina se elevando de 10% para 40%[22].

Figura 2 – Síntese endógena da creatina[22].



Diretrizes de utilização: a dosagem de creatina

As recomendações em relação à dosagem de suplementação com creatina como fator ergogênico é bastante variada[19]. Enquanto muitos estudos têm mostrado resultados promissores sobre o crescimento de massa muscular magra, ou aumento de “explosão” na performance atlética, não há um protocolo bem definido em relação a um regime de suplementação com creatina. Uma recente análise de doses de creatina, as quais variaram de 0,07 g a 5 gramas diários por kg de massa corporal revelou resultados favoráveis para a creatina em treinos de resistência que visam o crescimento de massa muscular magra[25]. Comparando-se alguns estudos, por outro lado, tais resultados não se mostram dose-dependentes. Hall e Trojian (2013)[26], por exemplo, recomendam uma dose de 0,03 gramas diários por kg de massa corporal como dose de manutenção, por um período médio de 5 semanas, o que é baseado em múltiplas revisões[26]. Por outro lado, os ciclos de utilização de creatina têm variado entre 28 dias e 10 semanas. A maior parte dos suplementos de creatina comercialmente disponíveis são embalados de forma a conter entre 4 e 5 gramas de creatina por dose. Enquanto alguns desses suplementos têm recomendação de consumo de uma dose diária, outros aparentam ter recomendações de frequência e duração das dosagens intencionalmente vagas, sendo produtos não regulamentos pelo FDA. Esses produtos são, portanto, produtos com quantidades variáveis do suplemento desejado, podendo conter substâncias indesejáveis, sendo algumas delas potencialmente substâncias proibidas[27].

Uma dose de ataque (ou de carga) de creatina é geralmente usada previamente à implementação da dose diária de manutenção do suplemento alimentar. Alguns estudos indicaram que as reservas de creatina podem ser elevadas sem essa dose inicial de ataque, embora a dose de manutenção seja mantida por períodos maiores[28]. Uma dose de ataque comumente aceita é de um regime entre 20 e 25 gramas diários, os quais são divididos em 4 vezes por dia, durante um período entre 5 e 7 dias[19], com variações entre as doses de ataque[26]. A ISSN respalda uma dose de ataque de, aproximadamente, 0,3 g diários por kg de massa corporal durante, pelo menos, 3 dias[28], mas sem haver consistência sobre essa dose em termos de força, frequência ou duração[25].

Efeitos sobre o exercício e sobre a performance

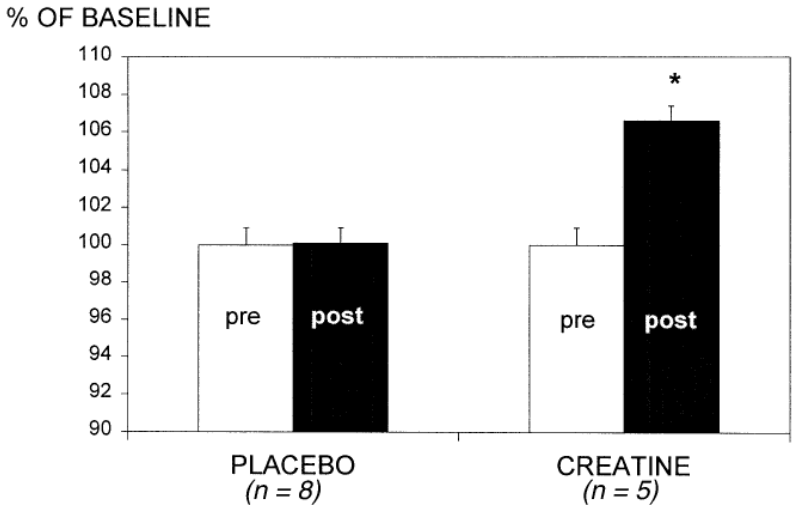
Harris *et al*. (1992)[29] foram os primeiros a documentar um crescimento das concentrações de creatina muscular de até 20% com a suplementação com sua forma monohidratada. A suplementação com creatina proporciona o aumento de massa muscular magra, bem como proporciona o aumento de força, potência e eficácia em treinamentos de curta duração e alta intensidade[30]. Esses efeitos ergogênicos vêm sendo estudados extensivamente em laboratórios de análise de exercícios, reduzindo o escopo a estudos focados em cenários de competição. Uma análise feita em 2003, a qual incluiu 100 estudos, demostrou melhorias significativas em exercícios realizados em laboratórios, sem, no entanto, mostrar tais melhorias em atividades esportivas específicas após um curto período de suplementação com creatina[31].

Um dos resultados dos efeitos ergogênicos da suplementação com creatina é o crescimento de massa corporal. Uma análise mostrou que cerca de 64% dos estudos que avaliaram massa corporal e/ou a composição corporal notaram um crescimento estatístico significativo de massa magra em função da suplementação com creatina[31]. Os crescimentos na massa corporal foram observados como resultado do aumento de água intracelular, relacionado às mudanças de fluidos em virtude das propriedades osmóticas da creatina[32, 33, 34]. O crescimento de massa corporal tem sido observado em indivíduos que têm feito suplementação com creatina sem participarem de um programa de exercícios associado, mas consumir creatina em conjunto com um programa de treinamento de resistência garantiu maiores aumentos de massa corporal[19].

Estudos sobre a suplementação com creatina demonstram ganhos de performance e aumento de força em exercícios de curta duração e máxima intensidade, medidos pela carga máxima de uma repetição, força muscular, número de repetições, resistência muscular, velocidade e força total[32, 33, 35, 36, 37, 38]. Em grupos de indivíduos que apenas tiveram suplementação com creatina, grupos de indivíduos que tiveram suplementação com creatina e treino de resistência, e grupos placebo com treino de resistência, foram observados significativos ganhos de força, após 28 dias, em exercícios de supino e *leg press*, tendo o grupo de indivíduos com suplementação com creatina associada a treinos de resistência ganhos mais significativos quando comparado ao

grupo de indivíduos que teve apenas suplementação com creatina sem associá-la a treinos de resistência[39]. Em uma análise de performance dos membros superiores e inferiores de indivíduos que tiveram suplementação com creatina, foi observado um ganho de força tanto dos membros superiores como dos membros inferiores[40, 41]. Houve ganho de performance com suplementação com creatina combinada a um programa de treinamento de força inclusive em indivíduos sem histórico relevante de atividades físicas praticadas, os quais se exercitam por menos de 3 horas semanais[41]. As mudanças de performance se deram independentemente da idade, do sexo, da dose do suplemento e da duração da suplementação. A análise focada na resposta dos membros superiores à suplementação com creatina apresentou os mais significantes ganhos em força, principalmente em relação aos músculos peitorais (maiores e menores), com performances crescentes na execução dos exercícios de supino em até 5,3%[26]. Outros estudos mostraram ganhos similares para o mesmo tipo de exercício[42, 43, 44, 38].

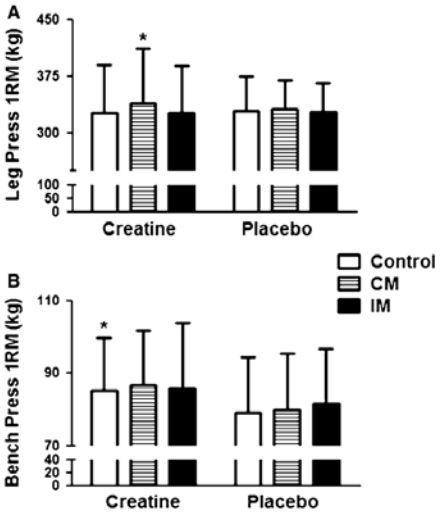
Figura 3 – Mudança nos volumes dos músculos médios dos quadríceps como percentual dos valores basais. Um aumento significativo do volume muscular foi observado no grupo com creatina, enquanto não foram observados quaisquer aumentos no grupo placebo[37].



A maioria dos esportes coletivos, sobretudo os esportes em equipes, requer uma combinação de atividades aeróbicas e anaeróbicas, as quais exigem uma combinação entre força e resistência. A fadiga periférica como resultado do treinamento aeróbico pode potencializar quedas de força e performance. A suplementação com creatina pode

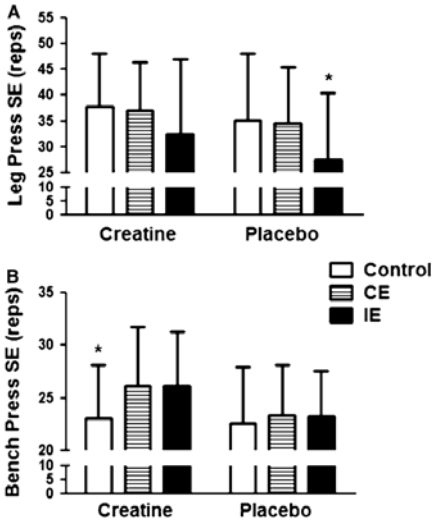
prevenir essa queda de rendimento ocasionada pelo esforço combinado entre atividades aeróbicas e anaeróbicas[45].

Figura 4 – Força dinâmica máxima para os grupos com creatina e placebo durante cada uma das condições experimentais em exercícios de *leg press* (a) e supino (b)*.



*adaptado de de Salles Painelli *et al*. (2014)[45].

Figura 5 – Força de resistência (número total de repetições) para os grupos com creatina e placebo durante cada uma das condições experimentais em exercícios de *leg press* (a) e supino (b)*.



*adaptado de de Salles Painelli *et al*. (2014)[45].

Preocupações em relação à segurança do consumo de creatina

O consumo a curto prazo da creatina como suplemento é considerado seguro e sem eventos adversos significativos, embora cuidados devam ser recomendados uma vez que os estudos sobre a suplementação de creatina a longo prazo são limitados[20]. A ISSN alerta sobre a falta de evidências científicas em relação aos danos causados pelo uso a curto ou longo prazo de creatina monohidratada em indivíduos que não sejam saudáveis[28], afirmando que a suplementação em atletas jovens é aceitável, podendo proporcionar uma alternativa nutricional a substâncias anabolizantes potencialmente perigosas.

Muitas teorias em relação aos efeitos adversos da creatina têm sido propostas, incluindo aquelas relacionadas a danos renais, lesões hepáticas e dificuldade da manutenção de hidratação[27]. São maiores as preocupações em torno dos potenciais efeitos sobre a função renal, de forma que muitos estudos examinaram os níveis séricos de creatina, embora nenhum deles tenha indicado quaisquer evidências em relação à elevação desses níveis em indivíduos jovens e saudáveis[27, 46]. Ainda que haja relatos de casos isolados de atletas que sofreram lesão hepática em função da suplementação com creatina, observou-se que cada um desses casos envolveram o consumo excessivo ou inapropriado da creatina, ou ainda o consumo de vários aditivos ergogênicos e outros tipos de suplementos[47], sendo que esse tipo de reação adversa não foi observado em populações maiores de indivíduos saudáveis que consumiram creatina em doses apropriadas[46].

Sabe-se que a creatina causa retenção moderada de água e redução do volume urinário em função dos seus efeitos osmóticos, podendo resultar em ganho de peso, ainda que de forma temporária, particularmente durante as fases das doses de ataque (carga).

Ainda que possa haver um aumento do risco de síndrome de comportamento, câimbras, desidratações ou desordens relacionadas ao calor[27], esses potenciais eventos adversos nunca foram diretamente relacionados à suplementação de creatina[48, 49, 50, 51].

Suplementos alimentares sob a óptica regulatória do Brasil

A regulamentação até 2018

Os suplementos alimentares não são considerados medicamentos e, portanto, não possuem indicação para o tratamento, prevenção ou cura de doenças. Os suplementos alimentares são produtos para ingestão oral apresentados em formas farmacêuticas sendo destinados a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados[52].

Até então regulamentada pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 18, de 27 de abril de 2010, a qual trazia disposições sobre “alimentos para atletas”, a creatina (bem como outros suplementos alimentares) tinha enquadramento bastante limitado. A definição do suplemento alimentar “creatina” se resumia a “suplemento de creatina para atletas”, destinado para o complemento de estoques endógenos de creatina e cujos requisitos se restringiam a conter entre 1,5 e 3 g de creatina por porção, ser utilizada na formulação do produto a creatina em sua forma monohidratada com grau de pureza mínima de 99,9%, ser passível de adição de carboidratos e não ser permitida a adição de fibras alimentares[53].

Além dos breves requisitos específicos, a RDC nº 18 de 2010, em seu Capítulo V, traz disposições a respeito da rotulagem exigindo para suplementos à base de creatina a presença dos seguintes alertas, os quais devem estar destacados em negrito: “Este produto não substitui uma alimentação equilibrada e seu consumo deve ser orientado por nutricionista ou médico”; “O consumo de creatina acima de 3g ao dia pode ser prejudicial à saúde” e “Este produto não deve ser consumido por crianças, gestantes, idosos e portadores de enfermidades”[53]. A declaração da quantidade de creatina na porção também era uma exigência do ponto de vista da rotulagem do produto[53].

O novo marco regulatório

A categoria de suplementos alimentares, sob o prisma da regulamentação proposta pela ANVISA, teve reformulação recente (ano de 2018). Essa reformulação da legislação serviu para garantir que a população brasileira passasse a ter acesso a produtos de segurança e com maior qualidade, sendo reunidos os produtos que eram enquadrados em outros grupos de alimentos e que, com a criação do marco regulatório pela ANVISA, passam a se definir por regras mais apropriadas que estabelecem limites mínimos e máximos, público alvo, constituintes autorizados pela Agência e alegações com suporte científico[52].

A criação da categoria de suplementos alimentares se baseou nos seguintes objetivos: contribuição para o acesso da população a suplementos alimentares seguros e de qualidade; redução do desnível de informações existente no mercado de suplementos alimentares; facilitação do controle sanitário e a gestão do risco desses produtos; eliminação de barreiras desnecessárias ao comércio e à inovação aplicada aos suplementos alimentares; e simplificação do estoque regulatório até então vigente[52].

Para que esses objetivos fossem atingidos, mudanças na legislação foram implementadas de forma a proporcionar uma regulação mais clara e adequada ao risco que os suplementos alimentares podem oferecer, atualizando os requisitos sanitários com embasamento científico. Isso permitiu ao novo marco regulatório trazer melhores definições, regras de composição, qualidade, segurança e rotulagem, bem como requisitos para a atualização das listas de constituintes, informações relacionadas aos limites de utilização, alegações e rotulagem complementar, sem ferir o caráter inovador desse mercado, fazendo com que esses produtos atendam aos preceitos legais de alimentos[52].

A creatina, outrora regulamentada como suplementos para atletas, passa a ter a necessidade de se adequar aos novos requisitos propostos na legislação, sendo que a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 243, de 26 de julho de 2018, a qual dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares, revogou integralmente, dentre outras normativas, a RDC nº 18 de 2010[52]. Além da RDC nº 243 de 2018, incluem-se ao marco normativo publicado em 27 de julho de 2018 a Instrução Normativa – IN nº

28, de 26 de julho de 2018, a qual estabelece as listas de constituintes, de limites de uso e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares, assim como a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 239, de 26 de julho de 2018, a qual estabelece os aditivos alimentares e coadjuvantes de tecnologia autorizados para uso em suplementos alimentares, podendo ser incluída, também, a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 241, de 26 de julho de 2018, a qual dispõe sobre os requisitos para comprovação da segurança e dos benefícios à saúde dos probióticos para uso em alimentos[52].

Tabela 2 – Alegações autorizadas para uso na rotulagem dos suplementos alimentares e respectivos requisitos de composição e de rotulagem*.

Constituinte Autorizado	CAS	Especificações	Função	Alegações autorizadas	Requisitos para uso da alegação
creatina monohidratada	6020-87-7	FCC 11 FCC 10	Fonte de creatina	A creatina auxilia no aumento do desempenho físico durante exercícios de curta duração e alta intensidade.	A alegação é restrita aos suplementos alimentares cuja quantidade de creatina atenda aos valores mínimos estabelecidos no Anexo III na IN 28/2018.

*adaptado de ANVISA (2018)[54].

Tabela 3 – Recomendação diária de consumo por grupo populacional indicado pelo fabricante*.

Substância	0 a 6 meses	7 a 11 meses	1 a 3 anos	4 a 8 anos	9 a 18 anos	maiores 19 anos	Lactantes	Gestantes
creatina monohidratada	NA	NA	NA	NA	NA	Mín.: 3000 mg Máx.: 3000 mg	NA	NA

*adaptado de ANVISA (2018)[54].

5. CONCLUSÃO

A crescente busca por suplementos alimentares que proporcionem a seus consumidores ganhos de rendimento e performance, sejam esses consumidores atletas de alto rendimento, indivíduos atentos à própria saúde e bem-estar, ou simplesmente praticantes de atividades físicas em busca de lazer, mostra a importância do desenvolvimento de uma regulamentação com bases científicas para que seja assegurado o acesso a produtos seguros e de qualidade.

Bem como outros suplementos alimentares, a creatina vem sendo alvo de muitos estudos, sobretudo em relação aos seus efeitos ergogênicos, os quais têm oferecido evidentes ganhos de performance e rendimento. Tais resultados se mostraram mais consistentes em relação a atividades de curta duração, máxima intensidade e caracterizadas mais pela resistência do que pela explosão, com visíveis ganhos de massa corporal magra.

O suporte da literatura científica tem considerado a suplementação com creatina a curto prazo como uma prática segura e sem efeitos adversos significativos, embora o número de estudos sobre a sua utilização em longo prazo seja limitado, sendo os efeitos estudados principalmente em adultos jovens e saudáveis, não contemplando crianças e adolescentes. As novas regulamentações sanitárias do Brasil seguem essa coerência disposta na literatura.

Mesmo novo e ainda longe de um esclarecimento absoluto, é notável a busca do novo marco regulatório brasileiro para suplementos alimentares por simplificações podem beneficiar os consumidores em geral, de forma a construir bases mais sólidas para que se tenha um real acesso a produtos seguros e de alta qualidade.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Balsom P, Söderlund K, Ekblom B. **Creatine in humans with special reference to creatine supplementation**. *Sports Med*. 1994; 18:268-80.

2. Hunter A. **Monographs on biochemistry: creatine and creatinine**, Londres: Longmans-Green; 1928.

3. Williams MH, Kreider RB, Branch JD. **Creatina**. 2a ed. São Paulo: Manole; 1999.

4. Cooper AC, Miller JR. **Progressive muscular dystrophy: a review**. *Rev Can Biol*. 1962; 21:337-51.

5. Williams MH. **Nutritional aspects of human physical and athletic performance**. Springfield, Illinois: Charles C Thomas; 1985.

6. Boford TH, Kreider RB, Stout JR, Greenwood M, Campbell B, Spano M, *et al*. **International Society of Sports Nutrition position stand: creatine supplementation and exercise**. *J Int Soc Sports Nutr*. 2007; 4:6.

7. The American College of Sports Medicine. **Roundtable: the physiological and health effects of oral creatine supplementation**. *Med Sci Sports Exerc*. 2000; 32:706-17.

8. Ostojic SM, Ahmetovic Z. **Gastrointestinal distress after creatine supplementation in athletes: are side effects dose dependent?** *Res Sports Med*. 2008; 16(1):15-22.

9. Gualano B, Ugrinowitsch C, Seguro AC, Lancha-Junior AH. **A suplementação de creatina prejudica a função renal?** *Rev Bras Med Esporte*. 2008; 14(1):68-73.

10. Kreider RB, Wilborn CD, Taylor L, Campbell B, Almada AL, Collins R, Cooke M, Earnest CP, Greenwood M, Kalman DS, Kerksick CM, Kleiner SM, Leutholtz B, Lopez H, Lowery LM, Mendel R, Smith A, Spano M, Wildman R, Willoughby DS,

Ziegenfuss TN, Antonio J. **ISSN exercise & sport nutrition review: research & recommendations**. *J Int Soc Sports Nutr*. 2010; 7:7.

11. Porrini M, Del Bo' C. **Ergogenic aids and Supplements. Sports Endocrinology**. *Front Horm Re*. Basel, Karger 2016; 47:128-152.

12. Maughan RJ, King DS, Lea T. **Dietary supplements**. *J Sports Sci*. 2004; 22:95–113.

13. McDowall JA. **Supplement use by young athletes**. *J Sports Sci Med*. 2007; 6:337–342.

14. Froiland K, Koszewski W, Hingst J, Kopecky L. **Nutritional supplement use among college athletes and their sources of information**. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2004; 14:104–120.

15. Huang S, Johnson K, Pipe AL. **The use of dietary supplements and medications by Canadian athletes at the Atlanta and Sydney Olympic games**. *Clin J Sports Med 2006*; 16:27–33.

16. Maughan RJ, Depiesse F, Geyer H. **The use of dietary supplements by athletes**. *J Sports Sci*. 2007; 25(S1): S103–S113.

17. Butts J, Jacobs B, Silvis M. **Creatine use in sports**. *Sports Health*. 2018; 10(1):31-34.

18. Jayasena DD, Jung S, Bae YS, *et al*. **Changes in endogenous bioactive compounds of Korean native chicken meat at different ages and during cooking**. *Poult Sci*. 2014; 93:1842-1849.

19. Cooper R, Naclerio F, Allgrove J, Jimenez A. **Creatine supplementation with specific view to exercise/sports performance: an update**. *J Int Soc Sports Nutr*. 2012; 9:33.

20. Close GL, Hamilton DL, Philp A, Burke LM, Morton JP. **New strategies in sport nutrition to increase exercise performance**. *Free Radic Biol Med*. 2016; 98:144-158.

21. Trexler ET, Smith-Ryan AE. **Creatine and caffeine: considerations for concurrent supplementation**. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2015; 25:607-623.

22. Momaya A, Fewal M, Estes R. **Performance-enhancing substances in sports: a review of the literature**. *Sports Med*. 2015; 45:517-531.

23. Stricker PR. **Other ergogenic agents**. Clin Sports Med. 1998; 17:282-297.

24. Havenetidis K. **The use of creatine supplements in the military**. *J R Army Med Corps*. 2016; 162:242-248.

25. Devries M, Phillips S. **Creatine supplementation during resistance training in older adults: a meta-analysis**. *Med Sci Sports Exerc*. 2014; 46:1194-1203.

26. Hall M, Trojian T. **Creatine supplementation**. *Curr Sports Med Rep*. 2013; 12:240-244.

27. Kim J, Lee J, Kim S, Yoon D, Kim J, Sung DJ. **Role of creatine supplementation in exercise-induced muscle damage: a mini review**. *J Exerc Rehabil*. 2015; 11:244-250.

28. Buford TW, Kreider RB, Stout JR, *et al*. **International Society of Sports Nutrition position stand: creatine supplementation and exercise**. *J Int Soc Sports Nutr*. 2007; 4:6.

29. Harris RC, Söderlund K, Hultman E. **Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation**. *Clin Sci*. 1992; 83:367-374.

30. Greydanus D, Patel D. **Sports doping in the adolescent: the Faustian conundrum of hors de combat**. *Pediatr Clin North Am*. 2010; 57:729-750.

31. Branch JD. **Effect of creatine supplementation on body composition and performance: a meta-analysis**. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2003; 13:198-226.

32. Aedma M, Timpmann S, Lätt E, Ööpik V. **Short-term creatine supplementation has no impact on upper body anaerobic power in trained wrestlers**. *J Int Soc Sports Nutr*. 2015; 12:45.

33. Becque MD, Lochmann JD, Melrose DR. **Effects of oral creatine supplementation on muscular strength and body composition**. *Med Sci Sports Exerc*. 2000; 32:654 658.

34. Saab G, Marsh GD, Casselman MA, Thompson RT. **Changes in human muscle transverse relaxation following short-term creatine supplementation**. *Exp Physiol*. 2002; 87:383-389.

35. 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*. 1997; 83:2055-2063.

36. Volek JS, Rawson ES. **Scientific basis and practical aspects of creatine supplementation for athletes**. *Nutrition*. 2004; 20:609-614.

37. Ziegenfuss TN, Rogers M, Lowery L, *et al*. **Effect of creatine loading on anaerobic performance and skeletal muscle volume in NCAA Division I athletes**. *Nutrition*. 2002; 18:397-402.

38. Zuniga JM, Housh TJ, Camic CL, *et al*. **The effects of creatine monohydrate loading on anaerobic performance and one-repetition maximum strength**. *J Strength Cond Re*s. 2012; 26:1651-1656.

39. Arciero PJ, Hannibal NS 3rd, Nindl BC, Gentile CL, Hamed J, Vukovich MD. **Comparison of creatine ingestion and resistance training on energy expenditure and limb blood flow**. *Metabolism*. 2001; 50:1429-1434.

40. Lanhers C, Pereira B, Naughton G, Trousselard M, Lesage FX, Dutheil F. **Creatine supplementation and lower limb strength performance: a systematic review and meta-analyses**. *Sports Med*. 2015; 45:1285-1294.

41. Lanhers C, Pereira B, Naughton G, Trousselard M, Lesage FX, Dutheil F. **Creatine supplementation and upper limb strength performance: a systematic review and meta-analyses**. *Sports Med*. 2017; 47:163-173.

42. Camic CL, Housh TJ, Zuniga JM, *et al*. **The effects of polyethylene glycosylated creatine supplementation on anaerobic performance measures and body composition**. *J Strength Cond Res*. 2014; 28:825-833.

43. Kilduff LP, Vidakovic P, Cooney G, *et al*. **Effects of creatine on isometric bench-press performance in resistance trained humans**. *Med Sci Sports Exerc*. 2002; 34:1176-1183.

44. Rawson ES, Volek JS. **Effects of creatine supplementation and resistance training on muscle strength and weightlifting performance**. *J Strength Cond Res*. 2003; 17:822-831.

45. de Salles Painelli V, Alves VT, Ugrinowitsch C, *et al*. **Creatine supplementation prevents acute strength loss induced by concurrent exercise**. *Eur J Appl Physiol*. 2014; 114:1749-1755.

46. Kreider RB, Melton C, Rasmussen CJ, *et al*. **Long-term creatine supplementation does not significantly affect clinical markers of health in athletes**. *Mol Cell Biochem*. 2003; 244:95-104.

47. Avelar-Escobar G, Méndez-Navarro J, Ortiz-Olivera NX, *et al*. **Hepatotoxicity associated with dietary energy supplements: use and abuse by young athletes**. *Ann Hepatol*. 2012; 11:564-569.

48. Greenwood M, Kreider RB, Greenwood L, Byars A. **Cramping and injury incidence in collegiate football players are reduced by creatine supplementation**. *J Athl Train*. 2003; 38:216-219.

49. Hile AM, Anderson JM, Fiala KA, Stevenson JH, Casa DJ, Maresh CM. **Creatine supplementation and anterior compartment pressure during exercise in the heat in dehydrated men**. *J Athl Train*. 2006; 41:30-35.

50. Lopez RM, Casa DJ, McDermott BP, Ganio MS, Armstrong LE, Maresh CM. **Does creatine supplementation hinder exercise heat tolerance or hydration status? A systematic review with meta-analysis**. *J Athl Train*. 2009; 44:215-223.

51. Watson G, Casa DJ, Fiala KA, *et al*. **Creatine use and exercise heat tolerance in dehydrated men**. *J Athl Train*. 2006; 41:18-29.

52. ANVISA. **Perguntas & Respostas: Suplementos Alimentares**. Gerência-Geral de Alimentos. 2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/2810640/Suplementos+Alimentares/a6fd2839-6d80-496a-becb-8b2122eff409>. Acesso em: 15-set-2019.

53. ANVISA. **Resolução – RDC Nº 18, de 27 de abril de 2010**. 2010. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0018_27_04_2010.html>. Acesso em: 15 set. 2019.

54. ANVISA. **Instrução Normativa – IN Nº 28, de 26 de julho de 2018**. 2018. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/IN_28_2018_.pdf/84235aa6-978d-4240-bc02-1080a0d2cbfd>. Acesso em: 14 set. 2019.

55. ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 243, de 26 de julho de 2018**. 2018. Disponível em: <http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34379969/do1-2018-07-27-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-243-de-26-de-julho-de-2018-34379917>. Acesso em: 15 set. 2019.

7. ANEXOS

27/09/2019

FERNANDO KANASHIRO DINIZ

Data e assinatura do aluno

27/09/19

Prof. Dr. João Paulo Fabi
Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental
FCF/USP

Data e assinatura do orientador