

**CREATINA COMO ANTIOXIDANTE EM ESTADOS METABÓLICOS ENVOLVENDO ESTRESSE OXIDATIVO**Audrey Yule Coqueiro<sup>1</sup>Allan da Mata Godois<sup>2</sup>Raquel Raizel<sup>3</sup>Julio Tirapegui<sup>4</sup>**RESUMO**

O estresse oxidativo decorre do desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes. A síntese de oxidantes é mais acentuada no exercício físico intenso, pois a demanda energética é aumentada. A creatina tem sido apontada como um antioxidante, pois é essencial para manutenção da homeostase energética e apresenta arginina em sua estrutura molecular, entretanto, os dados apresentados na literatura são contraditórios. O objetivo do presente trabalho foi sintetizar o conhecimento disponível a respeito do papel antioxidante da creatina no contexto do esporte e em estados metabólicos envolvendo o estresse oxidativo. Realizou-se uma revisão bibliográfica, sem limitação quanto ao período de publicação. Os estudos revisados, em sua maioria, apresentam efeitos antioxidantes com ação direta, indireta ou ambas, relacionados às intervenções com creatina, entretanto a escolha do tipo amostral e protocolo experimental influenciou nos resultados. Conclui-se que a creatina apresenta atividade antioxidante, porém este efeito é dependente das condições em que o recurso é empregado.

**Palavras-chave:** Creatina. Exercício Físico. Estresse Oxidativo.

1-Mestranda em Ciência dos Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Nutrição Experimental, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

2-Mestrando em Biociências pela Faculdade de Nutrição, Universidade Federal do Mato Grosso, Mato Grosso, Brasil.

3-Doutoranda em Ciência dos Alimentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Nutrição Experimental, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

4-Professor Associado do Departamento de Nutrição Experimental, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

**ABSTRACT**

Creatine as an antioxidant in metabolic states linked to oxidative stress

The oxidative stress results from an imbalance between oxidants and antioxidants. The synthesis of oxidants is more pronounced in intense physical exercise, since the energy demand is increased. Creatine has been identified as an antioxidant, since it is essential to maintaining energy homeostasis, and presents arginine in its molecular structure, however, the data presented in the literature are contradictory. The objective of this study was to synthesize the knowledge available about the antioxidant role of creatine in the context of sport and metabolic conditions involving oxidative stress. We carried out a literature review, without limitation the publication period. The mostly studies reviewed presented antioxidant effects with direct action, indirect or both, related to interventions with creatine, however the choice of sample type and experimental protocol influenced the results. It was concluded that creatine has antioxidant activity, but this effect is dependent on the conditions which the resource is used.

**Key words:** Creatine. Physical Exercise. Oxidative Stress.

E-mails dos autores:

audreycoqueiro@hotmail.com

allangodois@hotmail.com

raqzel@usp.br

tirapegu@usp.br

Endereço para correspondência:

Avenida Professor Lineu Prestes, nº 580, bloco 14, laboratório de Nutrição e Esporte, Butantã -São Paulo – SP, Brasil.

CEP: 05508-000.

## INTRODUÇÃO

Em processos metabólicos celulares, bem como na cadeia de transporte de elétrons, ocorre produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERN) (Barbosa e colaboradores, 2010).

Estes compostos são necessários em eventos subcelulares, como transdução de sinais, ativação enzimática, expressão gênica e no controle da atividade de proteases, como as caspases, envolvidas na apoptose (Soza e colaboradores, 2013).

Contudo, quando o equilíbrio pró-oxidante/pré-oxidante é perdido, instaura-se um quadro de estresse oxidativo, o qual pode culminar em danos ao DNA, RNA, proteínas e lipídeos (Barbosa e colaboradores, 2010; Silva e colaboradores, 2013).

A evolução deste quadro pode repercutir na perda total da função celular (Cruzat e colaboradores, 2007).

A injúria oxidativa está associada à etiologia e agravamento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), tais como diabetes, aterosclerose e câncer (Rebelatto e colaboradores, 2008), patologias neurodegenerativas, como doença de Parkinson, Alzheimer e esclerose lateral amiotrófica (Adehietty e Beal, 2010).

Paralelamente, em indivíduos saudáveis, a prática de exercícios físicos pode promover maior síntese de radicais livres através do aumento da exigência energética e consumo de oxigênio. A produção exacerbada de espécies reativas, tanto em exercícios físicos quanto em processos patológicos, eleva a susceptibilidade ao estresse oxidativo e efeitos deletérios decorrentes deste estado (Shi e colaboradores, 2007).

A creatina é uma biomolécula essencial no metabolismo energético de vários tecidos, particularmente no músculo esquelético e sistema nervoso (Nasrallah e colaboradores, 2010).

Praticantes de exercício físico utilizam este nutriente como recurso ergogênico a fim de aumentar o desempenho físico, potência, força e massa muscular (Schuenke e colaboradores, 2011).

Além dos efeitos citados, estudos têm explorado o potencial antioxidante da creatina (Alves e colaboradores, 2014; Stefani e colaboradores, 2014), a qual desempenha

ação direta (Lawler e colaboradores, 2002) ou coadjuvante na proteção contra o estresse oxidativo (Araujo e colaboradores, 2013; Barros e colaboradores, 2012).

Desta forma, a creatina tem sido considerada uma alternativa para atenuação dos danos oxidativos e, portanto, recuperação de lesões musculares, em especial aquelas promovidas pelo exercício físico (Alves e colaboradores, 2014; Stefani e colaboradores, 2014).

A perspectiva do trabalho é de investigar a utilização da creatina para além de seus efeitos ergogênicos no exercício físico. O efeito antioxidante da creatina é explorado, no que concerne à ação direta, relacionada à funcionalidade estrutural da molécula, e ação indireta, pela potencialização da defesa antioxidante promovida pelo organismo em estados metabólicos envolvendo desequilíbrio nas reações de redução-oxidação, situações em que o estresse oxidativo possa induzir uma condição patológica ou, ainda, em que esta seja agravada pelo aumento da produção de EROs e ERN.

Nesse sentido, atletas, indivíduos enfermos, ou ainda, praticantes de atividade física, com ou sem alguma patologia, poderiam beneficiar-se de seu uso.

Logo, o objetivo do presente trabalho foi sintetizar o conhecimento disponível a respeito do papel antioxidante da creatina no contexto do esporte e em estados metabólicos envolvendo estresse oxidativo.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma busca nas bases de dados SCIELO, LILACS e PUBMED. Os descritores utilizados para pesquisa foram extraídos do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (Medical Subject Headings), nos idiomas Inglês e Português. Foram utilizados os seguintes termos e combinações: "Creatina", "Creatina e estresse oxidativo", "Creatina e exercício físico", "Estresse oxidativo", "Estresse oxidativo e exercício físico", "exercício físico". Não houve limitação quanto ao período de publicação.

Foram incluídos artigos de revisão e artigos originais com humanos e animais, saudáveis ou em estado patológico, em diferentes ciclos da vida, envolvendo exercício físico e suplementação com creatina ou relacionados ao estresse oxidativo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Danos oxidativos: do exercício físico à doença

As EROs são sintetizadas naturalmente no organismo durante o processo redox celular para produção de energia, pela redução incompleta do oxigênio (cerca de 2 a 5% do oxigênio consumido) na cadeia transportadora de elétrons (Antunes Neto e colaboradores, 2008).

São instáveis e reativas por conterem oxigênio com um ou mais elétrons não pareados em sua camada de valência, que derivam em radicais superóxido ( $O_2$ ), hidroxila (OH) e peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) (Barbosa e colaboradores, 2008).

As EROs e ERN desempenham importante papel em algumas situações fisiológicas, como ativação gênica e defesa em processos infecciosos (Antunes Neto e colaboradores, 2008).

Contudo, a produção excessiva destas espécies reativas e/ou diminuição na velocidade de remoção, provoca o desequilíbrio nas reações de redução-oxidação, culminando num estado denominado estresse oxidativo (Antunes Neto e colaboradores, 2008; Barbosa e colaboradores, 2010).

O consumo de oxigênio em excesso para produção de energia, durante ou após a realização de exercícios físicos, pode promover síntese de radicais livres (Barbosa e colaboradores, 2010; Shi e colaboradores, 2007).

Exercícios físicos exaustivos e intensos podem gerar um desequilíbrio entre a produção oxidante e a defesa antioxidante (Andrade e Marreiro, 2011; Silva e colaboradores, 2013).

O estresse oxidativo é um processo deletério que danifica estruturas celulares, como proteínas, lipídeos, DNA e RNA (Alves e colaboradores, 2014; Silva e colaboradores, 2013).

As lesões oxidativas nas células musculares podem agravar o catabolismo e fadiga muscular (Steinbacher e Eckl, 2015).

Thirumalai e colaboradores (2011) observaram aumento na peroxidação lipídica e depleção de enzimas antioxidantes no músculo de ratos submetidos ao exercício exaustivo, enquanto, Wang e colaboradores

(2015) observaram elevações nos níveis mitocondriais de peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) em ratos submetidos ao exercício agudo.

Ambos os resultados indicam processo deletério oxidativo induzido por exercício. De forma similar, Tuna e colaboradores (2015) submeteram portadores de artrite reumatóide ao treinamento aeróbio exaustivo e submáximo.

Observou-se valores elevados de malondialdeído após a prática exaustiva, sugerindo que a peroxidação lipídica e lesões oxidativas são dependentes da intensidade e duração do exercício.

A peroxidação lipídica é resultado da ação dos radicais livres sobre os ácidos graxos poliinsaturados presentes em membranas e organelas celulares (Lima e Abdalla, 2001).

A reação inicial envolve a abstração de hidrogênio de um ácido graxo contendo dupla ligação, com formação de radical lipídico, que reage com oxigênio molecular para produção de aldeídos tóxicos para as células.

A oxidação da bicamada lipídica resulta em diminuição da fluidez da membrana, incapacidade de manter gradientes iônicos e perda da seletividade, o que permite a entrada de substâncias tóxicas na célula (Ribeiro e colaboradores, 2005).

As modificações oxidativas em lipoproteínas e fosfolipídeos contribuem para a formação de aterogênese, bem como outros processos patológicos desencadeados ou agravados com o estabelecimento do estresse oxidativo (Pinho e colaboradores, 2010).

A oxidação de biomoléculas pode progredir na perda total da função celular (Cruzat e colaboradores, 2007).

A cronicidade deste processo tem importantes implicações na etiologia de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como diabetes, aterosclerose e câncer (Alves e colaboradores, 2014; Chevion e colaboradores, 2003; Rebelatto e colaboradores, 2008), bem como no desenvolvimento de algumas patologias neurodegenerativas, tais como Alzheimer e doença de Parkinson, já que estas enfermidades estão associadas a perda significativa da integridade do RNA (Sestili e colaboradores, 2006).

Danos oxidativos ao RNA codificante ou não codificante podem, potencialmente,

desregular a síntese de proteínas e expressão gênica. Esse mecanismo tem sido proposto como subjacente a vários processos patológicos humanos, especialmente degeneração crônica em neurônios (Klaunig e colaboradores, 2010).

Os danos ao DNA podem alterar a instabilidade cromossômica, causar mutação gênica e/ou modulação do crescimento celular, instaurando câncer (Klaunig e colaboradores, 2010).

Radicais hidroxila geram alterações estruturais que lesionam as bases nitrogenadas, açúcar desoxirribose e ligações cruzadas DNA-proteína (Barbosa e colaboradores, 2008).

A oxidação de proteínas é um processo complexo, em que os aminoácidos podem ser oxidados de formas distintas pelas espécies reativas, as quais podem reagir entre si ou com oxigênio.

Quando reagem com o oxigênio, há produção de radicais peróxilas, que são convertidos em radicais superóxido e podem gerar mais radicais livres por meio de reação em cadeia.

Os grupos carbonila são resultado da ação direta de espécies reativas sobre as cadeias laterais dos aminoácidos, ou de forma indireta, mediante ligação de glicose ou aldeídos, e podem ser utilizados como mediadores do estresse oxidativo (Barbosa e colaboradores, 2008).

Células inflamatórias, tais como neutrófilos, eosinófilos e macrófagos, contribuem significativamente com a formação de EROs.

Durante a fagocitose de tecidos lesados ocorre um burst respiratório por meio da ativação do sistema enzimático nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato-oxidase (NADPH), caracterizado pelo aumento na geração de EROs, com produção de radicais superóxido e peróxido de hidrogênio (Klaunig e colaboradores, 2010).

Em virtude das evidências expostas, a formação de espécies reativas pode ser ativada por uma variedade de estímulos, tanto no exercício como em processos patológicos, o que pode promover a oxidação de biomoléculas, desencadeando ou agravando os danos oxidativos.

### **Aplicabilidade da creatina no exercício físico e estresse oxidativo**

A creatina tem sido potencialmente explorada como recurso ergogênico sob a justificativa de melhora da performance de indivíduos em vários aspectos (Gualano, 2012).

Este efeito pode ser primariamente atribuído ao aumento das concentrações celulares de creatina e fosfocreatina (CP). Estes compostos atuam na ressíntese de Adenosina Trifosfato (sistema ATP-CP), contribuindo com a manutenção da homeostase energética. Por conseguinte, os níveis de glicogênio são mantidos, bem como há aumento da expressão de fatores de crescimento e atenuação de danos musculares e inflamação (Gualano, 2012).

Além da contribuição direta com o sistema ATP-CP, a creatina otimiza o sistema energético celular, acoplando funcionalmente a produção e o consumo de ATP em diferentes compartimentos celulares, ações por quais recebe a denominação de tampão energético temporal e espacial (Nasrallah e colaboradores, 2010).

A participação da creatina na manutenção da homeostase energética pelo favorecimento da relação ATP/ADP (Adenosina Difosfato) durante períodos de atividade metabólica intensa serviu de base fisiológica para suplementação com creatina no exercício (Gomes e Tirapegui, 2000) e em doenças com disfunções bioenergéticas (Andres e colaboradores, 2008).

A alta exigência do sistema fosfogênio ATP-CP tem como subprodutos o ADP e AMP (adenosina monofosfato) que são convertidos em IMP (inosina monofosfato), amônia (NH<sub>3</sub>) e íon amônio (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) (Wallimann e colaboradores, 1992). Esses compostos intensificam a degradação das bases purínicas no ciclo dos nucleotídeos de purinas, resultando em produção de EROs (Arinze, 2005; Lowenstein, 1990).

As flutuações do nível energético da célula levam a perda da homeostase de cálcio (Ca<sup>2+</sup>) intracelular e, o conseqüente aumento de Ca<sup>2+</sup> implica na formação de EROs (Kingsley e colaboradores, 2009; Sestili e colaboradores, 2006).

O efeito antioxidante atribuído à creatina tem diferentes pontos de atuação, os

quais podemos nomear de ação direta e ação indireta (Sestili e colaboradores, 2006).

A ação direta tem hipótese sustentada considerando sua própria estrutura molecular, onde a atividade sequestradora do radical superóxido, testada "in vitro", deriva da funcionalidade da arginina, um dos aminoácidos utilizados na síntese da creatina (Lawer e colaboradores, 2002; Sestili e colaboradores, 2006).

Outros autores levantam indícios de um efeito secundário, ou ação indireta, pela qual a creatina poderia auxiliar no processo antioxidante (Deminice e colaboradores, 2007; Lawer e colaboradores, 2002).

Quanto a este, a creatina apresenta ação sinérgica aos efeitos antioxidantes da glutatona (Lawer e colaboradores, 2002; Souza Junior e Pereira, 2008).

Ademais, a suplementação com creatina pode reduzir a síntese endógena de homocisteína através de atenuação do processo de desmetilação da metionina, que ocorre durante a síntese de creatina e pode gerar EROs, especialmente  $H_2O_2$  e  $O_2$  (Deminice e colaboradores, 2007).

### Estudos "in vitro"

Os relatos sobre o potencial antioxidante da creatina em células "in vitro" ocorreram no início dos anos 2000 (Lawler e colaboradores, 2002; Sestili e colaboradores, 2006).

Os primeiros a testar a hipótese foram Lawler e colaboradores (2002), atribuindo à creatina ação antioxidante direta através de atuação na redução de íons superóxido e peróxido, revelando, ainda, efeito dose-dependente sobre os peroxinitritos. Os autores constataram efeito antioxidante sinérgico da creatina com a glutatona reduzida (Lawler e colaboradores, 2002).

Contudo, Sestili e colaboradores (2006) expuseram células embrionárias ao peróxido de hidrogênio, tert-butilhidroperóxido (tB-OOH) e peroxinitrito, e constataram que a creatina não alterou a atividade das enzimas antioxidantes, entretanto, os níveis plasmáticos de antioxidantes não-enzimáticos mantiveram-se estáveis após incubação com oxidantes, evidenciando ação antioxidante direta da creatina, especialmente no que concerne a remoção de radicais hidroxila e

espécies reativas do nitrogênio (ERN) (Sestili e colaboradores, 2006).

### Estudos aplicados em animais

Pesquisas realizadas com animais (Araújo e colaboradores, 2013; Stefani e colaboradores, 2014) e humanos (Alves e colaboradores, 2014; Deminice e colaboradores, 2013; Rahimi, 2011), exploraram a hipótese do efeito antioxidante da creatina associado ao exercício físico.

Araújo e colaboradores (2013) apontaram efeito antioxidante indireto ao submeterem ratos ao treinamento intenso em esteira e suplementação com creatina.

Constataram que as intervenções, empregadas de forma sinérgica, aperfeiçoaram a atividade hepática da enzima antioxidante catalase (CAT), porém houve redução na atividade hepática da enzima antioxidante superóxido dismutase (SOD).

Segundo os autores, este desfecho deve-se a redução nos níveis de  $H_2O_2$ , substrato necessário à atividade enzimática. Contudo, sugerem que o estresse oxidativo induzido pelo treinamento pode não ser amenizado pela suplementação com creatina.

Nesse sentido, Silva e colaboradores (2013) propõem que a suplementação com creatina, na ausência de outros agentes, é insuficiente para exercer atividade antioxidante ou influenciar mecanismos inflamatórios em músculos esqueléticos de ratos.

Em contrapartida, Stefani e colaboradores (2014) demonstraram a eficácia da creatina enquanto antioxidante não-enzimático, quando associada ao treino resistido em diferentes tecidos de ratos.

A suplementação com creatina aumentou a atividade da CAT no tecido cardíaco do grupo treinado suplementado e reduziu a atividade da SOD nos grupos sedentário suplementado e treinado placebo.

Conforme os autores supracitados, os animais suplementados apresentaram menor concentração de malondialdeído, entretanto, a associação da creatina com o exercício físico demonstrou maior eficácia na diminuição dos níveis de peroxidação lipídica, tal como no estudo de Araújo e colaboradores (2013).

Recentemente, Deminice e colaboradores (2013) verificaram que a administração com creatina é capaz de inibir o aumento dos marcadores de peroxidação

lipídica no plasma de ratos submetidos ao exercício físico agudo de alta intensidade.

### Estudos aplicados em humanos

Ainda nos anos 2000, foram desenvolvidos estudos relacionados ao potencial antioxidante da creatina em humanos com aplicação concomitante ao exercício físico.

Em 2009, Kingsley e colaboradores submeteram homens saudáveis ao exercício de ciclismo e suplementação com creatina. Não foram observadas alterações na peroxidação lipídica, suscetibilidade à oxidação do LDL, peróxido de hidrogênio e níveis de antioxidantes não enzimáticos. Segundo os autores, o curto período de

suplementação (5 dias) pode ter sido um fator limitante (Kingsley e colaboradores, 2009).

Deminice e colaboradores (2013) estudaram a administração com creatina em jogadores de futebol saudáveis submetidos a exercícios de sprint.

Não foi observada diferença nos parâmetros de estresse oxidativo e alteração na atividade das enzimas antioxidantes entre os grupos.

Os autores acreditam que as diferenças se devem ao tipo de amostra, já que estudos relacionados ao potencial antioxidante da creatina em humanos são inconclusivos e, especialmente, pelo fato de que neste estudo os efeitos antioxidantes da creatina não foram analisados no músculo esquelético.

**Quadro 1** - Estudos experimentais envolvendo suplementação com creatina e estados metabólicos predominantemente oxidativo.

Autor / Ano	n	População	Protocolo de suplementação	Resultados
Lawler e colaboradores (2002)	In vitro	Células do músculo gastrocnêmio	20mM – 60mM	Redução de ânions superóxido e peroxinitrito
Sestile e colaboradores (2006)	In vitro	Promonócitos humanos, mioblastos murinos e células endoteliais	Incubação de 3mM – 10mM de creatina por 2 h	Redução dos níveis de radicais hidroxila e ERN.
Araújo e colaboradores (2013)	40	Ratos machos submetidos ao exercício em esteira	2% da dieta de creatina durante 8 semanas	Aumento da atividade da CAT.
Silva e colaboradores (2013)	36	Ratos machos submetidos ao exercício excêntrico	300mg/kg 2x ao dia nos primeiros 5 dias e 1 x ao dia durante 10 dias	Não houve alteração nos parâmetros de EO.
Stefani e colaboradores (2014)	40	Ratos machos submetidos a exercício resistido	0,3g/kg/dia durante 7 dias e 0,05g/kg/dia durante 7 semanas	Redução da peroxidação lipídica, aumento na atividade da CAT.
Deminice e colaboradores (2015)	64	Ratos submetidos ao exercício físico agudo e intenso	2% de creatina suplementada na ração durante 28 dias	Redução da peroxidação lipídica.
Kingsley e colaboradores (2009)	18	Homens ativos submetidos ao exercício de ciclismo	20g de creatina durante 5 dias	Não houve alteração nos parâmetros de EO.
Rahimi (2011)	27	Homens submetidos ao exercício resistido	20g de Cr durante 7 dias	Redução do marcador urinário 8-OHdG e de malondialdeído.
Percário e colaboradores (2012)	26	Atletas de elite de handebol, submetidos ao exercício resistido	20g/dia de creatina nos primeiros 5 dias e 5g/dia durante 27 dias	Redução nos níveis de antioxidantes não-enzimáticos.
Barros e colaboradores (2012)	11	Homens submetidos ao teste Wingate	20g/dia durante 7 dias	Aumento nos níveis de antioxidantes.
Deminice e colaboradores (2013)	25	Jogadores de futebol submetidos ao exercício de Sprint	0,3g/kg/dia durante 7 dias	Não houve alteração nos parâmetros de EO.
Alves e colaboradores (2014)	34	Mulheres idosas submetidas ao treinamento de força	20g/dia de creatina durante 5 dias e 5g/dia até o final do estudo (24 semanas).	Não houve alteração nos níveis de peroxidação lipídica.

De forma similar, Alves e colaboradores (2014) não constataram alterações nos parâmetros de estresse oxidativo (hiperóxidos lipídicos) em mulheres idosas submetidas à suplementação com creatina e treinamento de força. Os autores acreditam que os resultados podem estar em discordância com outros estudos devido à idade das voluntárias, visto que o estresse oxidativo torna-se mais acentuado com o envelhecimento.

Em contrapartida, Rahimi (2011) após administrar creatina durante 7 dias, em 27 homens submetidos ao exercício resistido, constatou níveis inferiores do marcador urinário 8-OHdG (indicativo de lesão oxidativa no DNA) no grupo suplementado.

Ademais, os níveis plasmáticos de malondialdeído foram superiores no grupo que não recebeu suplementação.

De acordo com o autor, os resultados são decorrentes da atividade antioxidante da creatina, a qual se dá, especialmente, devido à presença de argina em sua estrutura molecular.

Barros e colaboradores (2012) submeteram homens jovens à suplementação com creatina e teste Wingate. Os valores de peroxidação lipídica não diferiram entre os grupos, entretanto houve aumento dos níveis de antioxidantes não-enzimáticos e redução de íons ferro no plasma.

Este metal é requerido em vias de síntese de radicais livres, tais como radical superóxido ( $O_2$ ) e peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ). Portanto, a sinergia entre redução de íons ferro e elevação de antioxidantes plasmáticos confere a creatina ação antioxidante indireta.

De forma contrária aos demais estudos, Percário e colaboradores (2012) observaram redução nos níveis de antioxidantes plasmáticos após submeterem atletas de handebol a suplementação com creatina e exercício resistido.

Segundo os autores, a suplementação com creatina pode favorecer a manifestação da síndrome isquemia-reperusão, a qual promove aumento na produção de ácido úrico e radical hidroxila, levando a mobilização das reservas de antioxidantes e, deste modo, atuando como oxidante.

No quadro 1 são apresentados os estudos supracitados e seus respectivos protocolos experimentais.

## CONCLUSÃO

Embora os estudos revisados neste trabalho, em sua maioria, apresentem efeitos antioxidantes com ação direta, indireta ou ambas, relacionados às intervenções com creatina, observa-se que a escolha do tipo amostral e protocolo experimental influencia nos resultados.

Períodos de suplementação inferiores a duas semanas, aplicação de exercícios excêntricos, intervenção durante o envelhecimento, estudos com indivíduos com baixo grau de atividade física, não adaptados ao exercício físico proposto, são fatores limitantes e contribuem com as diferenças entre os resultados.

O estabelecimento de um protocolo com período mínimo de suplementação, dosagem diária, valor e tipo amostral, pode ser efetivo em elevar a acurácia dos resultados e compatibilidade entre os estudos.

Portanto, conclui-se que a creatina apresenta atividade antioxidante, entretanto, este efeito é dependente das condições em que o recurso é empregado. Vale ressaltar que é de suma importância o desenvolvimento de estudos no intuito de definir uma posologia adequada à intervenção e principais estados metabólicos beneficiados pela ação antioxidante da creatina.

## REFERÊNCIAS

- 1-Adhihetty, P. J.; Beal, M. F. Creatine and its potential therapeutic value for targeting cellular energy impairment in neurodegenerative diseases. *Neuromolecular Medicine*. Vol. 10. Núm. 4. p.275-290. 2008.
- 2-Alves, C. R. R.; Merege Filho, C. A. A.; Janning, P. R.; Bechara, L. R. G.; Azevedo, R. A.; Benatti, F. B.; Pereira, R. M. R.; Pinto, A. L. S.; Brum, P. C.; Gualano, B. Efeito da suplementação de creatina, associada ou não ao treinamento de força, sobre a peroxidação lipídica em mulheres idosas. *Revista Brasileira de Educação Física e Esporte*. Vol. 28. Núm. 1. p.13-21. 2014.
- 3-Andrade, L. S.; Marreiro, D. N. Aspectos sobre a relação entre exercício físico, estresse oxidativo e zinco. *Revista de Nutrição*. Vol. 24. Núm. 4. p.629-640. 2011.

# Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

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

[www.ibpex.com.br](http://www.ibpex.com.br) / [www.rbpfex.com.br](http://www.rbpfex.com.br)

- 4-Andres, R. H.; Ducray, A. D.; Schlattner, U.; Wallimann, T.; Widmer, H. R. Functions and effects of creatine in the central nervous system. *Brain Research Bulletin*. Vol. 76. Núm. 4. p.329-343. 2008.
- 5-Antunes Neto, J. M. F.; Rivera, R. J. B.; Calvi, R. G.; Raffa, M. F.; Donadon, C. C.; Pereira, A. G.; Melo, P. S. Níveis comparativos de estresse oxidativo em camundongos em duas situações do limite orgânico: Overreaching induzido por treinamento de natação e câncer. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. Vol. 14. Núm. 6. p.548-552. 2008.
- 6-Araújo, M. B.; Moura, L. P.; Vieira Júnior, R. C.; Júnior, M. C.; Dalia, R. A.; Sponton, A. C.; Ribeiro, C.; Mello, M. A. R. Creatine supplementation and oxidative stress in rat liver. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. Vol. 10. Núm. 54. 2013.
- 7-Arinze, I. J. Facilitating understanding of the purine nucleotide cycle and the one-carbon pool. *Biochemistry and Molecular Biology Education*. Vol. 33. Núm. 3. p.165-168. 2005.
- 8-Barbosa, K. B. F.; Costa, N. M. B.; Alfenas, R. C. G.; De Paula, S. O.; Minin, V. P. R.; Bressan, J. Estresse oxidativo: avaliação de marcadores. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. J. Brazilian Soc. Food Nutr.* Vol. 33. Núm. 2. p.111-128. 2008.
- 9-Barbosa, K. B. F.; Costa, N. M. B.; Alfenas, R. C. G.; De Paula, S. O.; Minin, V. P. R.; Bressan, J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de Nutrição*. Vol. 23. Núm. 4. p.629-643. 2010.
- 10-Barros, M. P.; Ganini, D.; Lorenço-Lima, L.; Soares, C. O.; Pereira, B.; Bechara, E. J.; Silveira, L. R.; Curi, R.; Souza Junior, T. Effects of acute supplementation on iron homeostasis and uric acid-based antioxidant capacity of plasma after wingate test. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. Vol. 9. Núm. 25. 2012.
- 11-Chevion, S.; Moran, D. S.; Heled, Y.; Shani, Y.; Regev, G.; Abbou, B.; Berenshtein, E.; Stadtman, E. R.; Epstein, Y. Plasma antioxidant status and cell injury after severe physical exercise. *PNAS*. Vol. 100. Núm. 9. P.5119-5123. 2003.
- 12-Cruzat, V. F.; Rogero, M. M.; Borges, M. C.; Tirapegui, J. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. Vol. 13. Núm. 5. p.336-342. 2007.
- 13-Deminice, R.; Rosa, F. T.; Franco, G. S.; Jordao, A. A.; Freitas, E. C. Effects of creatine supplementation on oxidative stress and inflammatory markers after repeated-sprint exercise in humans. *Nutrition*. Vol. 29. Núm. 9. p.1127-1132. 2013.
- 14-Deminice, R.; Vilhena, R.; Portari, G. V.; Jordão, A. A. Suplementação de creatina, homocisteína e estresse oxidativo. *Medicina (Ribeirão Preto)*. Vol. 40. Núm. 3. p.368-377. 2007.
- 15-Gualano, B.; Roschel, H.; Lancha Junior, A. H.; Brightbill, C. E.; Rawson, E. S. In sickness and in health: the widespread application of creatine supplementation. *Amino Acids*. Vol. 43. Núm. 2. p.519-529. 2012.
- 16-Gomes, M. R.; Tirapegui, J. Relação de alguns suplementos nutricionais e o desempenho físico. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. Vol. 50. Núm. 4. p.317-319. 2000.
- 17-Kingsley, M. I. C.; Cunningham, D.; Mason, L.; Kilduff, L. P.; Mceneny, J. Role of creatine supplementation on exercise-induced cardiovascular function and oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Vol. 2. Núm. 4. p.247-254. 2009.
- 18-Klaunig, J. E.; Kamendulis, L. M.; Hocevar, B. A. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicol Pathol*. Vol. 38. Núm. 1. p.96-109. 2010.
- 19-Lawler, J. M.; Barnes, W. S.; Wu, G.; Song, W.; Demaree, S. Direct antioxidant properties of creatine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Vol. 290. Núm. 1; p.47-52. 2002.
- 20-Lima, E. S.; Abdalla, D. S. P. Peroxidação lipídica: mecanismos e avaliação em amostras biológicas. *Revista Brasileira de Ciências*

Farmacêuticas. Vol. 37. Núm. 3. p.293-303. 2001.

21-Lowenstein, J. M. The purine nucleotide cycle revised. *International Journal of Sports Medicine*. Vol. 11. p.37-46. 1990.

22-Nasrallah, F. B. S.; Feki, M.; Kaabashi, N. M. D. Creatine and creatine deficiency syndromes: biochemical and clinical aspects. *Pediatric Neurology*. Vol. 42. Núm. 3. 2010.

23-Pinho, R. A.; Araújo, M. C.; Ghisi, G. L. M.; Benetti, M. Doença arterial coronariana, exercício físico e estresse oxidativo. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Vol. 94. Núm. 4. p.549-555. 2010.

24-Percário, S.; Domingues, S. P. T.; Teixeira, L. F. M.; Vieira, J. L. F.; Vasconcelos, F.; Ciarrocchi, D. M.; Almeida, E. D.; Contre, M. Effects of creatine supplementation on oxidative stress profile of athletes. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. Vol. 9. Núm. 56. 2012.

34-Rahimi, R. Creatine supplementation decreases oxidative DNA damage and lipid peroxidation induced by a single bout of resistance exercise. *J Strength Cond Res*. Vol. 25. Núm. 12. 2011.

35-Rebelatto, J. R.; Jiménez, R.; Delgado, M. A.; Muguerza, B.; Munoz, M. E.; Galan, A. I.; Sanchez, R. M.; Arenillas, J. I. C. Antioxidantes, atividade física e estresse oxidativo em mulheres idosas. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. Vol. 14. Núm. 1. 2008.

25-Ribeiro, S. M. R.; Queiroz, J. H.; Pelúzo, M. C. G.; Costa, N. M. B.; Matta, S. L. P.; Queiroz, M. E. L. R. A formação e os efeitos das espécies reativas de oxigênio no meio biológico. *Bioscience Journal*. Vol. 21. Núm. 3. p.133-149. 2005.

26-Schuenke, M. D.; Brooks, N. E.; Hikida, R. S. Interactions of aging, overload, and creatine supplementation in rat plantaris muscle. *Journal of Aging Research*. Vol. 2011. 2011.

27-Sestili, P.; Martinelli, C.; Bravi, G.; Piccoli, G.; Curci, R.; Battistelli, M.; Falcieri, E.; Agostini, D.; Giocchini, A.M.; Stocchi, V.

Creatine supplementation affords cytoprotection in oxidatively injured cultured mammalian cells via direct antioxidant activity. *Free Radical Biology & Medicine*. Vol. 40. Núm. 5. p.837-849. 2006.

28-Shi, M.; Wang, X.; Yamanaka, T.; Ogita, F.; Nakatani, K.; Takeuchi, T. Effects of anaerobic exercise and aerobic exercise on biomarkers of oxidative stress. *Environmental Health and Preventive Medicine*. Vol. 12. Núm. 2. p.202-208. 2007.

29-Silva, L. A.; Bom, K. F.; Tromm, C. B.; Rosa, G. L.; Mariano, I.; Pozzi, B. G.; Toun, T.; Stresck, E. L.; Souza, C. T.; Pinho, R. A. Effect of eccentric training on mitochondrial function and oxidative stress in the skeletal muscle of rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. Vol. 46. Núm. 1. p.14-20. 2013.

30-Souza Junior, T. P.; Pereira, B. Creatina: auxílio ergogênico com potencial antioxidante?. *Revista de Nutrição*. Vol. 21. Núm. 3. p.349-353. 2008.

31-Soza, V.; Moliné, T.; Somoza, R.; Paciucci, R.; Kondoh, H. Oxidative stress and cancer: An overview. *Ageing Research Reviews*. Vol. 12. p.376-390. 2013.

32-Stefani, G. P.; Nunes, R. B.; Dornelles, A. Z.; Alves, J. P.; Piva, M. O.; Domenico, M. D.; Rhoden, C. R.; Lado, P. D. Effects of creatine supplementation associated with resistance training on oxidative stress in different tissues of rats. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. Vol. 11. Núm. 11. 2014.

33-Steinbacher, P.; Eckl, P. Impact of Oxidative Stress on Exercising Skeletal Muscle. *Biomolecules*. Vol. 5. Núm. 2. p.356-377. 2015.

36-Thirumalai, T.; Therasa, S. V.; Elumalai, E. K.; David, E. Intense and exhaustive exercise induce oxidative stress in skeletal muscle. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. Vol. 1. Núm. 1. p.63-66. 2011.

37-Tuna, Z.; Duger, T.; Atalay-guzel, N.; Aral, A.; Basturk, B.; Haznedaroglu, S.; Gojer, B. Aerobic exercise improves oxidant-antioxidant balance in patients with rheumatoid arthritis.

# Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

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

[www.ibpex.com.br](http://www.ibpex.com.br) / [www.rbpex.com.br](http://www.rbpex.com.br)

---

Journal of Physical Therapy Science. Vol. 27.  
Núm. 4. p.1239-1242. 2015.

38-Wallimann, T.; Schlattner, M. T.; Schlattner, U. The creatina kinase system and pleiotropic effects of creatine. Amino Acids. Vol. 40. p.1271-1296. 2011.

39-Wang, P.; Li, C. G.; Qi, Z.; Cui, D.; Ding, S. Acute exercise induced mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production in mouse skeletal muscle: association with p66Shc and FOXO3 signaling and antioxidant enzymes. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2015.

Recebido para publicação 24/04/2016  
Aceito em 13/06/2016