



## A SEGURANÇA E A EFICÁCIA DA SUPLEMENTAÇÃO COM CREATINA MONOHIDRATADA: O QUE APRENDEMOS COM AS PESQUISAS NOS ÚLTIMOS 25 ANOS

(Publicado: Dezembro de 2018/Autor: **Eric S. Rawson**, Ph.D., FACSM/Tópicos: Suplementos, Nutrição Esportiva, Saúde do Atleta)

- Muitos estudos têm demonstrado que a ingestão de ~20g/dia de creatina monohidratada por 5 dias é efetiva para aumentar ao máximo a creatina muscular. A ingestão de 3-5g/dia por aproximadamente 4 semanas parece ser igualmente efetiva, mas neste caso, há uma menor quantidade de dados. Níveis maiores de creatina muscular podem ser mantidos através da suplementação de baixa dosagem (3-5g/dia), fontes alimentares (a maioria das carnes contém aproximadamente 0,7g em porção de 170g) ou uma combinação destas.
- Quando a creatina e a fosfocreatina musculares são elevadas através da suplementação com creatina monohidratada, a performance em exercícios breves (< 30s) e intensos é melhor, especialmente quando há repetições destes exercícios. Suplementos de creatina melhoram mais consistentemente a performance dos exercícios/programas de treinamento de força. A performance nos exercícios com maior duração (> 30s), e sprints incorporados durante ou ao final do exercício de resistência, também pode ser melhorada com a suplementação de creatina monohidratada, possivelmente porque a suplementação aumenta a síntese de glicogênio.
- A suplementação com creatina monohidratada melhora uma variedade de fatores e processos envolvidos na adaptação aos exercícios, incluindo maior expressão de genes/fatores de crescimento, número de células satélites musculares e conteúdo de água intracelular. Portanto, além de melhorar a qualidade dos exercícios de força e condicionamento, uma quantidade maior de creatina muscular pode melhorar a adaptação aos treinos intensos.
- Níveis cerebrais de creatina também podem ser elevados com a suplementação de creatina monohidratada, e diversos estudos têm mostrado melhora no processamento cognitivo, o que pode ser bom para atletas, especialmente quando apresentam fadiga. Há a possibilidade de que a suplementação com a creatina monohidratada possa reduzir a severidade ou reduzir a duração de lesões cerebrais traumáticas leves (LTC leves, concussão), apesar da existência de poucos dados sobre isto.
- Após 25 anos de pesquisas sobre os efeitos da suplementação com a creatina monohidratada em diversos sistemas e processos corporais, em adultos saudáveis ingerindo as doses recomendadas, ensaios clínicos não revelaram efeitos adversos. Um pequeno número de estudos de caso relatando efeitos adversos foram publicados, mas estes são confusos devido a doenças pré-existentes, medicação concomitante, utilização de outros suplementos ou exercício extremo sem habituação. Dados disponíveis indicam que a suplementação com a creatina monohidratada, quando utilizada de maneira adequada, não representa uma ameaça para o sistema renal, muscular e termorregulador.

### LEITURA RECOMENDADA

**Mai de 2018 SSE #180:** Água Gelada e Gelo na Redução da Temperatura Corporal durante Exercícios no Calor

**Agosto de 2018 SSE #182:** Estratégias de Ingestão de Líquidos para Hidratação Ideal e Performance: Planejamento de Ingestão de Líquidos vs. Ingestão em resposta a Sede

**Agosto de 2018 SSE #183:** Gerenciamento de Peso Agudo em Esportes de Combate: Perda de Peso Prévia a Pesagem, Recuperação Pós Pesagem e Estratégias Nutricionais para Competições

### INTRODUÇÃO

#### HISTÓRIA E CONTEXTUALIZAÇÃO

A creatina é um composto naturalmente presente em alimentos, que é consumido como parte da dieta, principalmente através do consumo de carne e peixes (3-5g/kg na carne crua), e é também produzida no fígado, pâncreas e rins. Chevreul descobriu a creatina em 1832, e cerca de 100 anos depois, foi apurado que a creatina tem um papel central na produção de energia durante a contração muscular. Em humanos, a maior parte da creatina é estocada na musculatura esquelética onde a creatina, a fosfocreatina (PCr) e a enzima creatina quinase reagem com a adenosina difosfato (ADP), para ressíntese de adenosina trifosfato (ATP) (Sahlin, 2014). Durante exercícios breves e intensos, como sprints, 80% do ATP é produzido através da reação da creatina quinase.

O nível normal de creatina muscular é aproximadamente 124mmol/kg de massa magra (Harris et al., 1974), mas isto varia de acordo com a dieta e possivelmente com a idade e nível de atividade física. Vegetarianos veganos têm menor nível de creatina corporal, mas isto não implica deficiência, apenas níveis mais baixos na musculatura e sangue. Alguns, mas não todos os estudos mostram que a creatina muscular diminui com a idade, apesar de não estar claro se isto é resultado do baixo nível de atividade física ou pelo fator idade isoladamente (Rawson & Venezia, 2011). A creatina muscular diminui durante a inatividade extrema, como em situações de imobilização, mas não parece aumentar em resposta aos treinamentos com exercícios de sprint.

Estudos sobre a suplementação com a creatina (exemplo, alimentação) conduzidos quase 100 anos atrás indicaram que a creatina ingerida era retida pelo corpo, mas na ausência de biópsias musculares, a importante conexão com a performance no exercício não foi estudada. O trabalho de referência de Harris et al. (1992), utilizando biópsias dos músculos mostrou que a ingestão oral de creatina monohidratada aumentou a creatina muscular (~20%). Após este estudo, muitas investigações sobre suplementação com creatina monohidratada foram publicadas, incluindo estudos sobre: otimização do consumo, efeitos ergogênicos, segurança, mecanismos respaldando o efeito de melhora na performance, e estudos clínicos sobre o envelhecimento em população de pacientes (revisado em Gualano et al., 2012; Heaton et al., 2017; Persky & Rawson 2007; Rawson & Persky 2007; Rawson & Venezia 2011; Rawson et al., 2018).

A maioria das pesquisas sobre a suplementação com creatina tem focado na creatina monohidratada, e assim, a maior parte dos dados sobre segurança (Persky & Rawson 2007; Rawson et al., 2017) e eficácia (Branch, 2003; Gualano et al., 2012; Lanhers et al., 2015; 2017; Rawson & Volek, 2003) se aplicam à creatina monohidratada. Nenhuma vantagem foi mostrada com a utilização de uma formulação diferente de creatina, e estes produtos alternativos normalmente contêm menor quantidade de creatina e podem ser mais caros (Jäger et al., 2011). E ainda, a não ser que especificado de forma diferente, neste artigo do Sports Science Exchange (SSE), a suplementação com creatina se refere à suplementação com a creatina monohidratada.

## SUPLEMENTAÇÃO

A dose exata de creatina para aumentar a creatina muscular ao máximo não é conhecida, mas a maioria dos estudos tem seguido um protocolo a curto-prazo, de alta dosagem (~20g/dia por 5 dias) ou um protocolo a longo-prazo, com dosagem mais baixa (3-5g/dia por ~30 dias) para atingir a saturação muscular de creatina (Hultman et al., 1996). Apenas uma pequena quantidade da creatina alimentar/suplementação (3-5g/dia) parece suficiente para manter elevado o nível de creatina muscular por quanto tempo for desejado. Devido à captação da creatina muscular ser mediada por insulina, ela pode ser potencializada através da ingestão de suplementos de creatina em conjunto com alimentos insulínogênicos como os carboidratos, combinação de carboidratos/proteínas ou em conjunto com o exercício que tem efeitos similares à insulina (revisado em Snow & Murphy, 2003). O excesso de creatina proveniente da suplementação, que não é captada pelos tecidos, é excretada através da urina (Rawson et al., 2002). O fator que determina a magnitude da elevação da creatina muscular como resposta à suplementação parece ser a quantidade inicial de creatina muscular; aqueles indivíduos com níveis basais baixos terão os maiores aumentos com a suplementação (Harris et al., 1992).

## EFEITOS ERGOGÊNICOS

### PERFORMANCE NOS EXERCÍCIOS E ESPORTES

A performance em exercícios de alta intensidade com duração menor que 30s é normalmente maior após a suplementação com creatina. Este efeito benéfico parece ser mais evidente quando há blocos repetitivos de exercícios de alta intensidade (Branch, 2003; Gualano et al., 2012). Com exceção da corrida, do ciclismo e da natação, é difícil replicar testes em laboratório de performance do exercício para esportes específicos, especialmente esportes coletivos. Um grupo de pesquisa mostrou que jogadores de futebol de elite não apresentaram melhoras na precisão dos chutes, mas completaram sprints mais rápidos após a ingestão de creatina. Esta melhora nos sprints foi traduzida como estar praticamente um passo à frente em relação a um competidor que não utiliza creatina (Cox et al., 2002). Claramente, isto pode ser benéfico durante um evento competitivo esportivo.

Quanto maior a duração do exercício, além dos 30s, menos provável que a suplementação com creatina terá efeito ergogênico, ou potencialmente um efeito mensurável estatisticamente. Por exemplo, van Loon et al. (2003) não mostrou efeito da suplementação com creatina em um teste de tempo de ciclismo. Em contrapartida, Nelson e colaboradores (2000) mostraram um menor gasto de oxigênio em um exercício de ciclismo submáximo após suplementação com creatina. Parece que os sprints realizados durante ou ao final das sessões de exercícios de resistência são melhores com a suplementação de creatina (Engelhardt et al., 1998; Tomcik et al., 2018; Vandebuerie et al., 1998). Se a suplementação de creatina causa melhora na performance além dos 30s de exercício, pode ser devido ao maior conteúdo de glicogênio muscular, como consequência da carga de creatina (Nelson et al., 2001; Roberts et al., 2016; Volek & Rawson, 2004) (Tabela 1).

### Performance em treinos de resistência

Um dos achados mais consistentes na literatura é a melhora na performance em treinos de força após a suplementação com creatina. Em uma revisão descritiva, Rawson e Volek (2003) mostraram que

Performance	Tempo/Natureza da Atividade	Possível Benefício	Comentários	Pesquisas Relevantes
Exercício de alta intensidade – Testes em laboratório	< 30 s	Maior pico/força média, redução da fadiga	Muitos estudos como suporte; mais efetividade após sessões repetitivas de exercício	(revisado em Branch, 2003; Gualano et al., 2012)
Exercício de alta intensidade – Testes de campo	< 30 s	Maior velocidade/menor tempo para completar a distância estabelecida	Estudos de suporte, menor número de estudos no geral, teoricamente o aumento da massa corporal pode reduzir os efeitos ergogênicos em esportes influenciados pelo peso (exemplo, corridas), mas não é conhecido	
Natação		Maior força/menor tempo para completar a distância estabelecida	Estudos de suporte para melhor performance em repetição de sprints com mesmas distâncias; provavelmente não efetivo em sprints únicos	(revisado em Hopwood et al., 2006)
Atividades com duração média	30s a 5min	Maior resultado de força, velocidade/menor tempo para completar a distância estabelecida	Alguns estudo mostram melhor performance, possivelmente devido à maior quantidade de glicogênio muscular após suplementação com creatina	(revisado em Branch, 2003; Gualano et al., 2012)
Sprints durante ou após exercícios de resistência		Maior resultado de força, velocidade; menor fadiga, tempo para completar a distância estabelecida	Estudos de suporte, mas no geral menor número de estudos	(Engelhardt et al., 1998; Vandebuerie et al., 1998; Tomcik et al., 2018)
Exercícios de resistência	> 5 min	Menor gasto de oxigênio no exercício	Maioria dos estudos não mostra melhora na performance de resistência	(Nelson et al., 2001; van Loon et al., 2003)
Exercícios de força e condicionamento	Intermitente	Aumento espontâneo no volume total de levantamento de peso, maior número de repetições de um dado peso, maior força, maior massa magra corporal	Muitos estudos de suporte	(revisado em Rawson & Volek 2003; Lanhers et al., 2017)

**Tabela 1.** Efeitos da suplementação com a creatina monohidratada na performance do exercício.

a suplementação com creatina aumentou significativamente a resistência muscular e força. Em revisões com meta-análises, Lahners e colaboradores (2015; 2017) também mostraram que a ingestão de creatina aumenta a força muscular, e Branch (2003) mostrou aumento da massa magra corporal. E ainda, mesmo que a suplementação com creatina isoladamente não melhore diretamente a performance em um esporte específico, aumentou a força, resistência muscular e a massa magra, devido a um treinamento de força e condicionamento de maior qualidade, o que pode ser traduzido como uma melhor performance esportiva.

## Adaptações musculares

Apesar de a suplementação com creatina não parecer aumentar a síntese de proteína muscular (SPM) ou a quebra de proteína muscular (QPM), ela pode melhorar a resposta adaptativa aos treinamentos de outras maneiras. Por exemplo, a suplementação com creatina em conjunto com o treinamento de força aumenta a massa livre de gordura e força, aumenta a expressão da proteína miofibrilar, expressão de RNA mensageiro (RNAm) de Cadeia Pesada de Miosina Tipo I, IIa e IIx, expressão da proteína de Cadeia Pesada de Miosina Tipo I e Tipo IIx, da creatina quinase, expressão de RNAm do Fator Mio gênico Regulador 4 (MRF-4) e myogenin, e expressão da proteína myogenin e MRF-4 em comparação com treinos de força com a ingestão de placebo (Willoughby & Rosene 2001; 2003). Olsen e colaboradores (2006) relataram maior número de células satélites e concentração de mionúcleos em indivíduos ingerindo suplemento de creatina enquanto participavam em um programa de treinamento de força. Além de aumentar os efeitos nos treinos de força, suplementos de creatina podem ter efeitos diretos na musculatura esquelética. Como exemplo, Deldicque et al. (2005) relatou maior concentração de RNAm do fator de crescimento semelhante à insulina I e II (IGF-I e IGF-II), e Safdar et al. (2008) descreveu maior expressão dos genes envolvidos com a sensibilidade osmótica, remodelação do citoesqueleto, translocação do transportador de glicose 4 (GLUT 4), maior síntese de proteínas e glicogênio, proliferação e diferenciação das células satélites, replicação e reparo de DNA, processamento e transcrição do RNAm, e sobrevivência celular. Estas adaptações podem acontecer em resposta à maior quantidade de água celular resultante da suplementação com creatina (Deminice et al., 2016). Estudos anteriores mostraram que a hiper-hidratação de uma célula muscular reduz a quebra de proteínas e degradação de RNA, e aumenta o conteúdo de glicogênio (Low et al., 1996), e a síntese de proteínas, DNA e RNA (Berneis et al., 1999; Häussinger et al., 1993). As adaptações musculares associadas com a suplementação de creatina podem melhorar a resposta aos treinamentos e melhorar a recuperação após um período de inatividade como durante a reabilitação após lesão (Rawson et al., 2018) (Tabela 2).

## Adaptações cerebrais

Diversos grupos têm demonstrado melhor processo cognitivo após a suplementação com creatina (revisado em Dolan et al., 2018; Gualano et al., 2016; Rawson & Venezia, 2011). Estes efeitos não foram bem explorados em atletas, mas o processamento ou tempo de reação mais rápidos poderiam beneficiar a performance de um atleta. Por exemplo, o declínio no processamento cognitivo causado pela privação de sono e exercício é atenuado pela suplementação com creatina, como Cook et al. (2011) que demonstrou que após a privação de sono, a ingestão aguda de creatina ou cafeína mantiveram a performance em um teste de habilidade de passes de rugby, enquanto que a performance piorou após a ingestão de placebo. Turner e colaboradores (2015) relataram que a suplementação com creatina atenuou o declínio no processo cognitivo causado pela respiração por 90 minutos de gases hipóxicos. Coletivamente, estes estudos indicam que a suplementação com creatina pode ser útil na melhora de certos aspectos do processo cognitivo, e que estes benefícios podem ser mais evidentes em condições de estresse como privação de sono, exercício e hipóxia.

Efeito	Mecanismo implícito	Exemplo de referência como suporte	Revisões relevantes
Melhor performance em uma única sessão de exercício intenso	Maior disponibilidade de creatina muscular antes do exercício	(Harris et al., 1992; Hultman et al., 1996)	(Sahlin, 2014)
Melhor performance durante blocos repetitivos de exercício intenso/ melhor recuperação entre blocos de exercício (min)	Maior ressíntese de fosforicreatina	(Greenhaff et al., 1994; Yquel et al., 2002)	(Branch, 2003; Gualano et al., 2012)
Melhor recuperação entre sessões de exercício (horas a dias) ou melhor adaptações aos treinos	Maior ressíntese de glicogênio	(Nelson et al., 2001; Roberts et al., 2016; Tomcik et al., 2018)	(Volek & Rawson, 2004)
	Maior expressão do fator de crescimento e de genes	(Burke et al., 2008; Deldicque et al., 2005; Safdar et al., 2008; Willoughby & Rosene, 2001; 2003)	(Heaton et al., 2017; Rawson & Persky, 2007; Rawson et al., 2018)
	Maior número/ atividade de células satélites	(Olsen et al., 2006)	Estudos como suporte, mas menor número de estudos, no geral
	Hiper-hidratação celular	(Berneis et al., 1999; Häussinger et al., 1993)	
	Menor inflamação pós-exercício	(Bassit et al., 2008; 2010; Deminice et al., 2013; Santos et al., 2004)	(Rawson et al., 2017)
	Menor dano muscular pós-exercício	(Cooke et al., 2009; Veggi et al., 2013)	
	Maior recuperação de força pós-exercício	(Cooke et al., 2009; Rosene et al., 2009)	
Melhor eficiência do treino/menor volume de treino	Maior disponibilidade de creatina muscular anteriormente ao treino	(Harris et al., 1992; Hultman et al., 1996)	(Rawson & Volek, 2003)
	Maior ressíntese de fosforicreatina durante exercícios do treino	(Greenhaff et al., 1994; Yquel et al., 2002)	
	Maior disponibilidade de glicogênio antes do treino e maior ressíntese após o treino	(Nelson et al., 2001; Roberts et al., 2016; Tomcik et al., 2018)	(Volek & Rawson, 2004)

**Tabela 2.** Possíveis mecanismos para a melhor performance no exercício e melhor adaptação ao exercício com a suplementação com creatina monohidratada.

Consideravelmente, dado o foco na prevenção de lesões cerebrais traumáticas leves (LCT leves), ou concussão nos esportes, a creatina monohidratada também se mostra promissora como nutriente que pode reduzir a severidade ou melhorar a recuperação das LCT leves. Uma menor quantidade de creatina cerebral foi relatada após LCT leves (Vagnozzi et al., 2013), e a suplementação com creatina reduziu os danos em animais expostos a LCT (Sullivan et al., 2000). Em dois estudos abertos em humanos, a suplementação com creatina melhorou a cognição, comunicação, autocuidado, personalidade e comportamento, e reduziu dores de cabeça, tonturas e fadiga em pacientes com LCT (Sakellaris et al., 2006; 2008). Existe a necessidade de mais pesquisas sobre os efeitos benéficos da creatina nas LCT leves, mas atletas que já estão ingerindo suplementos de creatina para a melhora da performance esportiva ou melhora das respostas aos treinamentos, podem obter efeitos adicionais na proteção cerebral (revisado em Dolan et al., 2018; Rawson et al., 2018).

## SEGURANÇA

A segurança da suplementação com creatina monohidratada tem sido bastante investigada e extensivamente revisada (Gualano et al., 2012; Persky & Rawson, 2007; Rawson et al., 2017). Questões sobre a segurança da creatina podem ser divididas em categorias sobre a função renal prejudicada, disfunção muscular e termorregulação prejudicada (Tabela 3). Parece que estas questões não são fundamentadas e foram, em parte, resultantes da desinformação da mídia em resposta às lamentáveis mortes de 3 lutadores universitários em 1997 que estavam ingerindo altas quantidades de creatina para a perda de massa corporal, e mais um único estudo de caso em 1998 de um homem com doença renal pré-existente, ingerindo uma droga nefrotóxica e que começou a ingestão da suplementação com creatina. Baseando-se em dados de ensaios clínicos, não existe evidência de que a ingestão de suplementos de creatina nas doses recomendadas, prejudique os processos renais, musculares e termorreguladores. Na verdade, alguns dados indicam que a suplementação com creatina pode melhorar a função muscular (por exemplo, reduzir o dano muscular e inflamação após exercício de alta intensidade, Rawson et al., 2017), ou a resposta termorreguladora ao exercício (por exemplo, a redução da temperatura corporal no exercício, Lopez et al., 2009). É digno de nota, dado ao número de atletas que consome a creatina, que os relatórios pós-marketing em conjunto com estudos clínicos ao longo dos últimos 25 anos não revelaram uma alta prevalência de efeitos adversos (Tabela 3).

## RESUMO E APLICAÇÕES PRÁTICAS

A creatina é um dos suplementos alimentares mais estudados de todos os tempos, incluindo pesquisas sobre sua eficácia e segurança na saúde, em populações de atletas, idosos e pacientes. Os efeitos de melhora na performance durante exercícios breves e intensos e em treinos de força foram bem documentados. Alguns estudos indicam que a suplementação com creatina pode melhorar a performance em sprints que ocorrem durante ou após sessões de exercício de resistência. Novos dados indicam um papel para a creatina na melhora da saúde e metabolismo cerebral. A creatina é bem tolerada, não é cara, tem um perfil de segurança muito bom e pode oferecer benefícios musculares e cerebrais para um grande número de indivíduos.

- Com base na disponibilidade de evidências da melhor qualidade, a ingestão de 20g/dia de creatina monohidratada por 5 dias ou 3-5g/dia por aproximadamente 30 dias irá aumentar a quantidade de creatina muscular ao máximo. A dose exata necessária para aumentar a creatina cerebral não é conhecida, mas dosagem com carga padrão tem sido efetiva no aumento da creatina cerebral em alguns estudos.
- A creatina monohidratada é a forma da creatina mais estudada, e portanto, a maioria dos dados sobre eficácia e segurança são relacionados a este tipo de creatina. Não há dados indicando que outras formas disponíveis da creatina sejam mais eficientes, e há poucos dados sobre segurança em relação a outros tipos de suplementos de creatina. Com base nesta informação, não parece haver lógica para a recomendação de outra forma de creatina como suplemento.
- Para otimizar o consumo da creatina, ingerir o suplemento após refeição contendo carboidratos ou uma combinação de carboidratos/proteínas, ou após o exercício.

Possível Preocupação	Evidência de Redução da Função	Evidência de Melhora da Função	Evidência da não-existência de Efeito Prejudicial	Revisões Relevantes
<b>Estresse renal</b>	Estudos de caso com fatores de confusão por drogas/medicação, doença pré-existente, outros suplementos	Ensaios não mostraram melhora na função renal	Múltiplos ensaios (> 20) utilizando diversos métodos, não mostraram efeitos adversos na função renal	(Gualano et al., 2012)
<b>Disfunção muscular</b>	Estudos de caso sobre rhabdomiólise por esforço, fatores de confusão por exercício muito intenso/falta de habituação, drogas/medicamentos, desidratação, lesão traumática, outros suplementos	Diversos ensaios mostraram redução nas câmbrias musculares, enrijecimento, tensão muscular e lesões totais em indivíduos com consumo habitual de creatina. Diversos estudos mostraram menor inflamação pós-exercício, maior força na recuperação, menor dor muscular e início tardio da dor muscular	Diversos ensaios não mostraram evidência de melhora da função muscular, ou redução	(Rawson et al., 2017)
<b>Estresse na termorregulação</b>	Nenhum	Alguns ensaios mostraram redução da temperatura corporal no exercício	Diversos estudos não mostraram evidência de melhora ou redução na função da termorregulação	(Lopez et al., 2009)
<b>Estresse em outros órgãos</b>	Nenhum	Nenhum	Diversos ensaios não mostraram alterações nos marcadores da função cardíaca ou hepática	

**Tabela 2.** Possíveis mecanismos para a melhor performance no exercício e melhor adaptação ao exercício com a suplementação com creatina monohidratada.

- A performance em exercícios breve e de alta intensidade como os sprints (<30s), deve ser melhor com a suplementação de creatina, e estes sprints podem ocorrer isoladamente, em blocos repetitivos de exercício ou durante/após sessões de exercícios de resistência.
- Em teoria, o pequeno ganho de massa muscular associado à suplementação de creatina poderia impedir os efeitos benéficos na performance durante exercícios influenciados pelo peso corporal, ou até mesmo ter efeito ergolítico. Este fato não foi comprovado, e a melhora na performance tem sido demonstrada em atividades influenciadas pelo peso como corridas.
- No geral, suplementos de creatina monohidratada poderiam beneficiar muitos atletas em diversas atividades de esportes ou em treinamentos de força e condicionamento. Como acontece com todos os suplementos alimentares, a utilização na prática, anteriormente às competições, é recomendada.

## REFERÊNCIAS

- ABassit, R.A., R. Curi, and L.F. Costa Rosa (2008). Creatine supplementation reduces plasma levels of pro-inflammatory cytokines and PGE2 after a half-ironman competition. *Amino Acids*.35:425-431.
- Bassit, R.A., C.H. Pinheiro, K.F. Vitzel, A.J. Sproesser, L.R. Silveira, and R. Curi (2010). Effect of short-term creatine supplementation on markers of skeletal muscle damage after strenuous contractile activity. *Eur. J. Appl. Physiol*.108:945-955.
- Berneis, K., R. Ninnis, D. Häussinger, and U. Keller (1999). Effects of hyper- and hyposmolality on whole body protein and glucose kinetics in humans. *Am. J. Physiol*. 276:E188-195.
- Branch, J.D. (2003). Effect of creatine supplementation on body composition and performance: a meta-analysis. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab*.13:198-226.
- Burke, D.G., D.G. Candow, P.D. Chilibeck, L.G. MacNeil, B.D. Roy, M.A. Tamopolsky, and T. Ziegenfuss (2008). Effect of creatine supplementation and resistance-exercise training on muscle insulin-like growth factor in young adults. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab*.18:389-398.
- Cook, C.J., B.T. Crewther, L.P. Kilduff, S. Drawer, and C.M. Gaviglio (2011). Skill execution and sleep deprivation: effects of acute caffeine or creatine supplementation - a randomized placebo-controlled trial. *J. Int. Soc. Sports Nutr*.8:2.
- Cooke, M.B., E. Rybalka, A.D. Williams, P.J. Cribb, and A. Hayes (2009). Creatine supplementation enhances muscle force recovery after eccentrically-induced muscle damage in healthy individuals. *J. Int. Soc. Sports Nutr*.6:13.
- Cox, G., I. Mujika, D. Tumilty, and L. Burke (2002). Acute creatine supplementation and performance during a field test simulating match play in elite female soccer players. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab*.12:33-46.
- Deldicque, L., M. Louis, D. Theisen, H. Niens, M. Dehoux, J.P. Thissen, M.J. Rennie, and M. Francaux (2005). Increased IGF mRNA in human skeletal muscle after creatine supplementation. *Med. Sci. Sports Exerc*.37:731-736.
- Deminice, R., F.T. Rosa, G.S. Franco, A.A. Jordao, and E.C. de Freitas (2013). Effects of creatine supplementation on oxidative stress and inflammatory markers after repeated-sprint exercise in humans. *Nutrition*. 29:1127-1132.
- Deminice, R., F.T. Rosa, K. Pfrimer, E. Ferrioli, A.A. Jordao, and E. Freitas (2016). Creatine supplementation increases total body water in soccer players: a deuterium oxide dilution study. *Int. J. Sports Med*.37:149-153.
- Dolan, E., B. Gualano, and E.S. Rawson (2018). Beyond muscle: the effects of creatine supplementation on brain creatine, cognitive processing, and traumatic brain injury. *Eur. J. Sport Sci*.7:1-14.
- Engelhardt, M., G. Neumann, A. Berbalk, and I. Reuter (1998). Creatine supplementation in endurance sports. *Med. Sci. Sports Exerc*. 30:1123-1129.
- Greenhaff, P.L., K. Bodin, K. Söderlund, and E. Hultman (1994). Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesis. *Am. J. Physiol*.266:E725-730.
- Gualano, B., H. Roschel, A.H. Lancha-Jr, C.E. Brightbill, and E.S. Rawson (2012). In sickness and in health: the widespread application of creatine supplementation. *Amino Acids*.43:519-529.
- Gualano, B., E.S. Rawson, D.G. Candow, and P.D. Chilibeck (2016). Creatine supplementation in the aging population: effects on skeletal muscle, bone and brain. *Amino Acids*.48:1793-1805.
- Harris, R.C., E. Hultman, and L.O. Nordesjo (1974). Glycogen, glycolytic intermediates and high-energy phosphates determined in biopsy samples of musculus quadriceps femoris of man at rest. Methods and variance of values. *Scand. J. Clin. Lab. Invest*.33:109-120.
- Harris, R.C., K. Söderlund, and E. Hultman (1992). Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin. Sci*. 83:367-374.
- Häussinger, D., E. Roth, F. Lang, and W. Gerok (1993). Cellular hydration state: an important determinant of protein catabolism in health and disease. *Lancet*.341:1330-1332.
- Heaton, L.E., J.K. Davis, E.S. Rawson, R.P. Nuccio, O.C. Witard, S.L. Halson, K.W. Stein, L.B. Baker, K. Baar, and J.M. Carter (2017). Selected in season nutritional strategies to enhance recovery for team sport athletes: A practical overview. *Sports Med*. 47:2201-2218.
- Hopwood, M.J., K. Graham, and K.B. Rooney (2006). Creatine supplementation and swim performance: a brief review. *J. Sports Sci. Med*.5:10-24.
- Hultman, E., K. Söderlund, J.A. Timmons, G. Cederblad, and P.L. Greenhaff (1996). Muscle creatine loading in men. *J. Appl. Physiol*.81:232-237.
- Jäger, R., M. Purpura, A. Shao, T. Inoue, and R.B. Kreider (2011). Analysis of the efficacy, safety, and regulatory status of novel forms of creatine. *Amino Acids*.40:1369-1383.
- Lanthers, C., B. Pereira, G. Naughton, M. Trousselard, F.X. Lesage, and F. Dutheil (2015). Creatine supplementation and lower limb strength performance: a systematic review and meta-analyses. *Sports Med*.45:1285-1294.
- Lanthers, C., B. Pereira, G. Naughton, M. Trousselard, F.X. Lesage, and F. Dutheil (2017). Creatine supplementation and upper limb strength performance: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*.47:163-173.
- Lopez, R.M., D.J. Casa, B.P. McDermott, M.S. Ganio, L.E. Armstrong, and C.M. Maresh (2009). Does creatine supplementation hinder exercise heat tolerance or hydration status? A systematic review with meta-analyses. *J. Athl. Train*.44:215-223.
- Low, S.Y., M.J. Rennie, and P.M. Taylor (1996). Modulation of glycogen synthesis in rat skeletal muscle by changes in cell volume. *J. Physiol*.495:299-303.
- Nelson, A.G., R. Day, E.L. Glickman-Weiss, M. Hegsted, J. Kokkonen, and B. Sampson (2000). Creatine supplementation alters the response to a graded cycle ergometer test. *Eur. J. Appl. Physiol*.83:89-94.
- Nelson, A.G., D.A. Arnall, J. Kokkonen, R. Day, and J. Evans (2001). Muscle glycogen supercompensation is enhanced by prior creatine supplementation. *Med. Sci. Sports Exerc*. 33:1096-1100.
- Olsen, S., P. Aagaard, F. Kadi, G. Tufekovic, J. Verney, J.L. Olesen, C. Suetta, and M. Kjaer (2006). Creatine supplementation augments the increase in satellite cell and myonuclei number in human skeletal muscle induced by strength training. *J. Physiol*.573:525-534.
- Persky, A.M., and E.S. Rawson (2007). Safety of creatine supplementation. *Subcell. Biochem*.46:275-289.
- Rawson, E.S., and J.S. Volek (2003). Effects of creatine supplementation and resistance training on muscle strength and weightlifting performance. *J. Strength Cond. Res*.17:822-831.
- Rawson, E.S., and A.M. Persky (2007). Mechanisms of muscular adaptations to creatine supplementation. *Int. Sport Med. J*.8:43-53.
- Rawson, E.S., and A.C. Venezia (2011). Use of creatine in the elderly and evidence for effects on cognitive function in young and old. *Amino Acids*.40:1349-1362.
- Rawson, E.S., P.M. Clarkson, T.B. Price, and M.P. Miles (2002). Differential response of muscle phosphocreatine to creatine supplementation in young and old subjects. *Acta Physiol. Scand*.174:57-65.
- Rawson, E.S., P.M. Clarkson, and M.A. Tamopolsky (2017). Perspectives on exertional rhabdomyolysis. *Sports Med*.47(Suppl 1):33-49.
- Rawson, E.S., M.P. Miles, and D. E. Larson-Meyer (2018). Dietary supplements for health, adaptation, and recovery in athletes. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab*. 28:188-199.
- Roberts, P.A., J. Fox, N. Peirce, S.W. Jones, A. Casey, and P.L. Greenhaff (2016). Creatine ingestion augments dietary carbohydrate mediated muscle glycogen supercompensation during the initial 24 h of recovery following prolonged exhaustive exercise in humans. *Amino Acids*. 48:1831-1842.
- Rosene, J., T. Matthews, C. Ryan, K. Belmore, A. Bergsten, J. Blaisdell, R. Love, M. Marrone, K. Ward, and E. Wilson (2009). Short and longer-term effects of creatine supplementation on exercise induced muscle damage. *J. Sports Sci. Med. Sport*.8:89-96.

- Safdar, A., N.J. Yardley, R. Snow, S. Melov, and M.A. Tarnopolsky (2008). Global and targeted gene expression and protein content in skeletal muscle of young men following short-term creatine monohydrate supplementation. *Physiol. Genomics*.32:219-228.
- Sahlin, K. (2014). Muscle energetics during explosive activities and potential effects of nutrition and training. *Sports Med.* 44(Suppl 2):S167-173.
- Sakellaris, G., M. Kotsiou, M. Tamiolaki, G. Kalostos, E. Tsapaki, M. Spanaki, M. Spilioti, G. Charissis, and A. Evangelidou (2006). Prevention of complications related to traumatic brain injury in children and adolescents with creatine administration: an open label randomized pilot study. *J. Trauma*.61:322-329.
- Sakellaris, G., G. Nasis, M. Kotsiou, M. Tamiolaki, G. Charissis, and A. Evangelidou (2008). Prevention of traumatic headache, dizziness and fatigue with creatine administration. A pilot study. *Acta Paediatr.* 97:31-34.
- Santos, R.V., R.A. Bassit, E.C. Caperuto, and L.F. Costa Rosa (2004). The effect of creatine supplementation upon inflammatory and muscle soreness markers after a 30km race. *Life Sci.*75:1917-1924.
- Snow, R.J., and R.M. Murphy (2003). Factors influencing creatine loading into human skeletal muscle. *Exerc. Sport Sci. Rev.*31:154-158.
- Sullivan, P.G., J.D. Geiger, M.P. Mattson, and S.W. Scheff (2000). Dietary supplement creatine protects against traumatic brain injury. *Ann. Neurol.*48:723-729.
- Tomcik, K.A., D.M. Camera, J.L. Bone, M.L. Ross, N.A. Jeacocke, B. Tachtsis, J. Senden, L.J.C. van Loon, J.A. Hawley, and L.M. Burke (2018). Effects of creatine and carbohydrate loading on cycling time trial performance. *Med. Sci. Sports Exerc.*50:141-150.
- Turner, C.E., W.D. Byblow, and N. Gant (2015). Creatine supplementation enhances corticomotor excitability and cognitive performance during oxygen deprivation. *J. Neurosci.*35:1773-1780.
- Vagnozzi, R., S. Signoretti, R. Floris, S. Marziali, M. Manara, A.M. Amorini, A. Belli, V. Di Pietro, S. D'Urso, F.S. Pastore, G. Lazzarino, and B. Tavazzi (2013). Decrease in N-acetylaspartate following concussion may be coupled to decrease in creatine. *J. Head Trauma Rehabil.*28:284-292.
- van Loon, L.J., A.M. Oosterlaar, F. Hartgens, M.K. Hesselink, R.J. Snow, and A.J. Wagenmakers (2003). Effects of creatine loading and prolonged creatine supplementation on body composition, fuel selection, sprint and endurance performance in humans. *Clin. Sci.*104:153-162.
- Vandebuerie, F., B. Vanden Eynde, K. Vandenberghe, and P. Hespel (1998). Effect of creatine loading on endurance capacity and sprint power in cyclists. *Int. J. Sports Med.*19:490-495.
- Veggi, K.F., M. Machado, A.J. Koch, S.C. Santana, S.S. Oliveira, and M.J. Stec (2013). Oral creatine supplementation augments the repeated bout effect. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.*23:378-387.
- Volek, J.S. and E.S. Rawson (2004). Scientific basis and practical aspects of creatine supplementation for athletes. *Nutrition.*20:609-614.
- Willoughby, D.S., and J. Rosene (2001). Effects of oral creatine and resistance training on myosin heavy chain expression. *Med. Sci. Sports Exerc.*33:1674-1681.
- Willoughby, D.S., and J.M. Rosene (2003). Effects of oral creatine and resistance training on myogenic regulatory factor expression. *Med. Sci. Sports Exerc.*35:923-929.
- Yquel, R.J., L.M. Arsac, E. Thiaudiere, P. Canioni, and G. Manier (2002). Effect of creatine supplementation on phosphocreatine resynthesis, inorganic phosphate accumulation and pH during intermittent maximal exercise. *J. Sports Sci.*20:427-437.