

Lucas Peixoto Sales

Efeitos da suplementação de creatina na massa óssea, função e força musculares e na composição corporal de mulheres pós-menopausadas com osteopenia: Um estudo clínico, randomizado, controlado por placebo

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético

Orientadora: Profa. Dra. Fabiana Braga Benatti

**São Paulo
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sales, Lucas Peixoto
Efeitos da suplementação de creatina na massa
óssea, função e força musculares e na composição
corporal de mulheres pós-menopausadas com osteopenia
: um estudo clínico, randomizado, controlado por
placebo / Lucas Peixoto Sales. -- São Paulo, 2019.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético.
Orientadora: Fabiana Braga Benatti.

Descritores: 1.Menopausa 2.Suplementação
alimentar 3.Osso 4.Composição corporal 5.Creatina

USP/FM/DBD-160/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

"Feliz aquele que transfere o que
sabe e aprende o que ensina".

Cora Coralina

Dedico este trabalho,

Aos meus pais, Silvia e Manuel, a minha
irmã e ao meu sobrinho, Juliana e Nicolas,
pelo amor e apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Fabiana Braga Benatti pela oportunidade, ensinamentos e confiança a mim depositada em desenvolver este estudo.

À Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira pela oportunidade e grande colaboração no desenvolvimento deste estudo.

Ao Prof. Dr. Bruno Gualano pela oportunidade e ensinamentos.

À Jackeline Couto Alvarenga e Andréia Moreira pela realização dos exames e amizade.

À Claudia Benetti pela execução dos exames de densitometria óssea das pacientes.

À Ana Jéssica pelo auxílio nas análises estatísticas.

Aos membros da banca examinadora de qualificação Dra. Ana Lúcia de Sá Pinto, Dra. Patrícia Campos e a Dra. Marina Yazigi Solis pelas sugestões.

Às secretárias da Disciplina de Reumatologia Claudia e Marta, e a secretária da pós-graduação, Tania Borges pela disponibilidade em auxiliar em qualquer situação.

À secretária e hoje amiga Mayra de Carvalho, por todo auxílio e paciência com os assuntos burocráticos e principalmente por todas as risadas ao longo desses anos.

À Dalila Pinheiro Leal por estar presente desde o início me incentivando, apoiando e se tornando uma grande amiga que pretendo levar por toda a minha vida.

À Bianca Trovello Ramallo pelos ensinamentos desde a graduação, amizade e por servir de inspiração.

À Samara Ferrari Rodrigues pelo companheirismo e auxílio tão importante na finalização deste estudo.

A todas as pacientes que voluntariamente concordaram em participar do estudo e assim, torná-lo possível.

A todos os amigos presentes ao longo desses anos, em especial a Samantha, Tauany e Camila.

À Lívia de Souza Gonçalves, que de colega de pós-graduação se transformou em uma das pessoas mais importantes e presentes na minha vida! O sotaque carioca que eu sempre odiei, aos poucos foi ficando mais frequente na minha vida e compondo áudios impagáveis de mais de dez minutos. Obrigado por todos os 567, pelas mais de 48 horas de experimento (sem dormir) e com certeza por estar presente nos melhores e piores momentos da pós-graduação.

À Valéria por toda a amizade, paciência, ensinamentos, almoços, cafés e principalmente aos *happy hours* ao longo desses 3 anos. Obrigado por se tornar uma grande amiga e deixar a pós-graduação muito mais leve.

À minha família, em especial aos meus pais, Silvia e Manuel, a minha irmã, Juliana e ao meu sobrinho que considero mais que um filho, Nicolas. Obrigado por tudo, pela paciência, por todo o carinho e amor dedicados a mim e a minha formação ao longo de todos esses anos. Nada disso seria possível sem o apoio incondicional de vocês. Meus sinceros agradecimentos.

Por fim, agradeço à disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) pelo apoio financeiro e pelas inúmeras oportunidades de crescimento profissional.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	12
3. MÉTODOS.....	14
3.1 PROTOCOLO EXPERIMENTAL.....	15
3.2 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	16
3.3 RECRUTAMENTO E SELEÇÃO DE VOLUNTÁRIAS.....	16
3.4 SUPLEMENTAÇÃO E VENDAMENTO.....	17
3.5 AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E COMPOSIÇÃO CORPORAL	18
3.6 DENSIDADE MINERAL ÓSSEA VOLUMÉTRICA E MICROARQUITETURA ÓSSEA	19
3.7 EXAMES LABORATORIAIS E MARCADORES ÓSSEOS	21
3.8 AVALIAÇÃO DE QUEDAS E FRATURAS	22
3.9 AVALIAÇÃO DA FORÇA E FUNÇÃO MUSCULAR	22
3.10 AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR.....	22
3.11 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA E ANÁLISE ESTATÍSTICA	23
4. RESULTADOS	25
4.1 PARTICIPANTES	26
4.2 EFICIÊNCIA DO VENDAMENTO E ADESÃO A SUPLEMENTAÇÃO	28
4.3 DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	28
4.4 DENSIDADE MINERAL ÓSSEA VOLUMÉTRICA E MICROARQUITETURA ÓSSEA	32
4.5 MARCADORES ÓSSEOS E PARÂMETROS LABORATORIAIS.....	32
4.6 AVALIAÇÃO DE QUEDAS E FRATURAS.....	37
4.7 AVALIAÇÃO DA FORÇA E FUNÇÃO MUSCULAR.....	37
4.8 SUBANÁLISES.....	37
4.9 CONSUMO ALIMENTAR	37
5. DISCUSSÃO	48
6. CONCLUSÃO.....	55
7. ANEXOS.....	57
8. REFERÊNCIAS	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AdHcy - S-adenosil-homocisteína

AdMet - S-adenosilmetionina

ADP - Adenosina difosfato

AGAT - L-arginina: glicina amidinotransferase

Arg - Arginina

ATP - Adenosina trifosfato

CK - Creatina quinase

Cr - Creatina

Crn - Creatinina

CTX - Telo-peptídeo C-terminal do colágeno tipo I

DMO - Densidade mineral óssea

DXA - Absorciometria por dupla emissão de raios-X

GAA - Guanidinoacetato

GAMT - Guanidinoacetato metiltransferase

Gly - Glicina

GPA - Ácido B-guanidinopropiônico

HR-pQCT - Tomografia Computadorizada Quantitativa periférica de Alta
Resolução

IGF-1 - Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

mTOR - Proteína alvo da rapamicina em mamíferos

PCr - Fosfocreatina

P1NP - Propeptídeo amino-terminal do colágeno tipo I

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Processo de síntese endógena de Cr.	4
Figura 2. Protocolo experimental do estudo.....	16
Figura 3. Fluxograma dos pacientes.....	26
Figura 4. DMO coluna lombar.....	29
Figura 5. DMO colo do fêmur.....	29
Figura 6. DMO fêmur total.....	30
Figura 7. DMO corpo inteiro.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas, antropométricas e clínicas dos grupos creatina e placebo	27
Tabela 2. Dados de densidade mineral óssea e composição corporal dos grupos creatina e placebo	31
Tabela 3. Dados de densidade mineral óssea volumétrica e microarquitetura óssea da tíbia distal avaliadas por HR-pQCT dos grupos creatina e placebo.....	33
Tabela 4. Dado de densidade mineral óssea volumétrica e microarquitetura óssea do rádio distal avaliadas por HR-pQCT dos grupos creatina e placebo	34
Tabela 5. Dados de marcadores ósseos e outros parâmetros laboratoriais dos grupos creatina e placebo	35
Tabela 6. Dados de força e função musculares dos grupos creatina e placebo.....	38
Tabela 7. Densidade mineral óssea, marcadores ósseos, composição corporal e função e força musculares para o subgrupo com adesão a suplementação <80% dos grupos creatina e placebo	39
Tabela 8. Densidade mineral óssea, marcadores ósseos, composição corporal e função e força musculares para o subgrupo com adesão a suplementação ≥80% dos grupos creatina e placebo.....	41
Tabela 9. Densidade mineral óssea, marcadores ósseos, composição corporal e função e força musculares para o subgrupo inativo dos grupos creatina e placebo.....	43
Tabela 10. Densidade mineral óssea, marcadores ósseos, composição corporal e função e força musculares para o subgrupo ativo dos grupos creatina e placebo.....	45
Tabela 11. Consumo alimentar dos grupos creatina e placebo.....	47

RESUMO

Sales LP. *Efeitos da suplementação de creatina na massa óssea, função e força musculares e na composição corporal de mulheres pós-menopausadas com osteopenia: Um estudo clínico, randomizado, controlado por placebo* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: A suplementação de creatina pode ser uma intervenção dietética de baixo custo, segura e eficaz para combater a perda óssea. O objetivo deste estudo foi investigar se a suplementação de creatina a longo prazo pode impactar benéficamente a saúde óssea em mulheres pós-menopausadas com osteopenia. **Métodos:** Um estudo clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, foi conduzido entre novembro de 2011 e dezembro de 2017 em São Paulo, Brasil. Duzentas mulheres pós-menopausadas com osteopenia foram alocadas aleatoriamente para receber creatina monohidrato (3 g/dia) ou placebo (3 g/dia dextrose) durante 2 anos. No início do estudo e após 12 e 24 meses, foram avaliadas a densidade mineral óssea areal (DMO-DXA; desfecho primário), massa magra e gorda (DXA), parâmetros laboratoriais e marcadores ósseos, função física e força. No período inicial e 24 meses foram avaliados os parâmetros de densidade mineral óssea volumétrica (vBMD) e de microarquitetura óssea de rádio e tíbia distal (HR-pQCT). O número de quedas e fraturas foram avaliados apenas ao final do estudo. Possíveis efeitos adversos foram autorrelatados. **Resultados:** A DMO de coluna lombar ($p < 0,001$), colo do fêmur ($p < 0,001$) e do fêmur total ($p = 0,032$) diminuiu ao longo do tempo; no entanto, nenhum efeito de interação foi observado (todos $p > 0,05$). Com relação aos marcadores ósseos, parâmetros de microarquitetura óssea, número de quedas e fraturas, não se observou alteração significativa com a suplementação de creatina ($p > 0,05$). Massa magra e massa muscular esquelética apendicular demonstraram-se aumentadas ao longo da intervenção ($p < 0,001$), sem efeito aditivo da creatina ($p = 0,73$ e $p = 0,40$, respectivamente). A creatina também não afetou os parâmetros laboratoriais

relacionados à saúde. **Conclusão:** Dois anos de suplementação de creatina não impactaram a saúde óssea de mulheres pós-menopausadas com osteopenia, tampouco a massa magra ou a função muscular dessa população. Isto refuta a noção de que este suplemento dietético isolado possui propriedades osteogênicas ou anabólicas em longo prazo.

Descritores: menopausa, suplementação alimentar, osso, composição corporal, creatina.

ABSTRACT

Sales LP. *Effects of creatine supplementation on bone mass, muscle strength and function and in the body composition of postmenopausal women with osteopenia: A randomized, placebo-controlled clinical study* [master's thesis]: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Background: Creatine supplementation could be a non-expensive, safe and effective dietary intervention to counteract bone loss. The aim of this study was to investigate whether long-term creatine supplementation can improve bone health in older, postmenopausal women. **Methods:** A double-blind, placebo-controlled, parallel-group, randomized trial was conducted between November 2011 and December 2017 in Sao Paulo, Brazil. Two hundred postmenopausal women with osteopenia were randomly allocated to receive either creatine monohydrate (3 g/day) or placebo over 2 years. At baseline and after 12 and 24 months, we assessed areal bone mineral density (aBMD; primary outcome), lean and fat mass (through dual X-ray absorptiometry), volumetric BMD and bone microarchitecture parameters, biochemical bone markers, physical function and strength, and the number of falls and fractures. Possible adverse effects were self-reported. **Results:** Lumbar spine ($p < 0.001$), femoral neck ($p < 0.001$) and total femur BMD ($p = 0.032$) decreased across time; however, no interaction effect was observed (all $p > 0.050$). Bone markers, microarchitecture parameters, and the number of falls/fractures were not changed with creatine (all $p > 0.050$). Lean mass and appendicular skeletal muscle mass increased throughout the intervention ($p < 0.001$), with no additive effect of creatine ($p = 0.731$ and $p = 0.397$, respectively). Creatine did not affect health-related laboratory parameters. **Conclusion:** Creatine supplementation over 2 years did not improve bone health in older, postmenopausal women with osteopenia, nor did it affect lean mass or muscle function in this population. This refutes the long-lasting notion that this dietary supplement alone has osteogenic or anabolic properties in the long run.

Descriptors: menopause, supplementary feeding, bone, body composition, creatine.

1.INTRODUÇÃO

A menopausa é definida como a cessão permanente da menstruação a partir da perda de atividade folicular ovariana, marcando assim, o fim da vida reprodutiva feminina (Messier *et al.*, 2011). Essa condição ocorre naturalmente entre os 45 e 53 anos de idade, podendo surgir precocemente ou tardiamente, (Kolu *et al.*, 2015) e está associada com diversas alterações negativas, principalmente no que tange ao metabolismo ósseo e ao sistema muscular esquelético.

Tais alterações observadas no período pós-menopausa parecem estar primariamente relacionadas a alterações hormonais e à funções celular, neural e metabólica relacionadas ao envelhecimento (Rolland *et al.*, 2008). Dentre essas alterações, a queda das concentrações de estrogênio que ocorre naturalmente após a menopausa parece ser um fator determinante. Além disso, tal diminuição poderia decorrer de motivos secundários, dentre os quais podemos destacar, doenças neurodegenerativas, atrofia muscular relacionada à inatividade física, doenças endócrinas (Baumgartner *et al.*, 1998; Domiciano *et al.*, 2013; Genaro *et al.*, 2015) e inflamação crônica de baixo grau (Messier *et al.*, 2011; Rizzoli *et al.*, 2014; Anagnostis *et al.*, 2015).

Levando em consideração que desde a metade do século 19 a expectativa de vida, particularmente em mulheres, aumentou

consideravelmente com a maioria das mulheres vivendo até os 80 anos ou mais em muitas regiões do mundo, uma mulher que adentra o período pós-menopausa com a idade de 50 anos poderá viver mais do que 30 anos sem a proteção óssea e muscular atribuída aos hormônios sexuais, período que representa cerca de 1/3 da vida dessa mulher (Rizzoli, 2011).

Diante dos efeitos deletérios que essas alterações exercem sobre a qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa, estratégias não farmacológicas com o objetivo de atenuar e/ou prevenir as consequências e os agravamentos da menopausa na saúde óssea e muscular, são de grande importância. Dentre estas, a suplementação de creatina (Cr) emerge como candidata, devido aos seus efeitos observados tanto no metabolismo ósseo (Moon *et al.*, 2013) quanto no sistema musculoesquelético (Chilibeck *et al.*, 2017).

A Cr (ácido α -metil-guanidinoacético) é uma amina de ocorrência natural sintetizada principalmente no fígado, rins e pâncreas, com a participação dos aminoácidos arginina, metionina e glicina em um processo que envolve duas reações. Na primeira reação, catalisada pela enzima L-arginina: glicina amidinotransferase (AGAT), abundante nos rins e pâncreas, um grupamento amidino é transferido da arginina para o grupo amino da glicina, formando dois compostos, o guanidinoacetato (GAA) e a ornitina. É importante ressaltar que ao passo que hormônio do crescimento possui a capacidade de aumentar a atividade enzimática da AGAT o consumo alimentar de Cr tende a diminuí-la. A segunda reação, mais frequente no fígado, agrupa a S-adenosilmetionina (Admet) ao metilato guanidinoacetato através da enzima guanidinoacetato

metiltransferase (GAMT), produzindo Cr e S-adenosil-homocisteína (AdHcy) (Wyss e Kaddurah-Daouk, 2000). O processo de síntese endógena de Cr está resumido na figura 1.

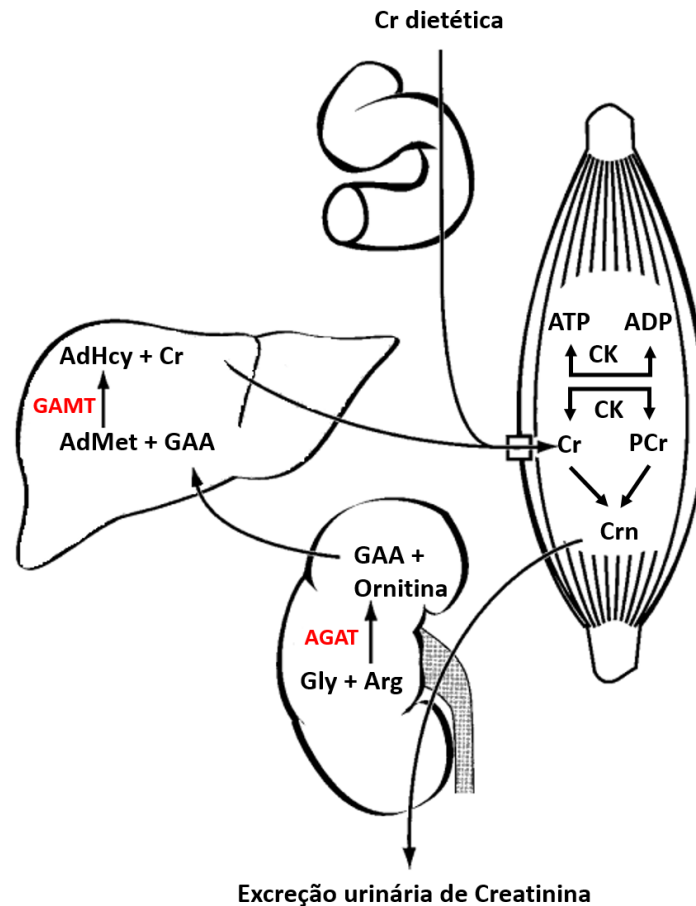


Figura 1. Processo de síntese endógena de Cr. [Fonte: Adaptada de Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000].

A Cr consumida oralmente é absorvida intacta pelo intestino e alcança a corrente sanguínea sem sofrer qualquer ação das secreções ácidas presentes no processo de digestão. A principal fonte de Cr dietética são os alimentos de origem animal, principalmente, carne suína, bovina e peixes. No organismo, a Cr é encontrada nas formas livre (60 a 70%) e fosforilada (30 a 40%) e cerca de 95% de sua quantidade total está armazenada no musculoesquelético, ao passo que o restante é encontrada no coração, músculos lisos, cérebro e

testículos. A produção endógena (1g/dia) somada à obtida na dieta (1g/dia para dietas onívoras) se iguala à taxa de degradação espontânea da Cr e fosfocreatina (PCr) sob a forma de creatinina, por reação não enzimática (Harris *et al.*, 1992; Gualano *et al.*, 2010).

Levando em consideração que todas as funções celulares do nosso organismo são mediadas pela energia química gerada na quebra da adenosina trifosfato (ATP), a principal e mais importante função da Cr é a formação de ATP via transferência do grupo N-fosforil advindo da PCr para a adenosina difosfato (ADP), através de uma única reação reversível catalisada pela enzima creatina quinase (CK), formando assim o sistema creatina/adenosina trifosfato/creatina quinase (Cr/ATP/CK). Nesse sistema, diante de uma demanda energética alta e rápida, a Cr após receber um grupamento fosfato dentro da mitocôndria é transformada em PCr e transportada para o citosol onde irá reagir com uma molécula de adenosina difosfato (ADP) e um íon H^+ formando assim uma molécula de Cr e outra de ATP. Dessa forma, uma grande reserva de PCr fica disponível para a regeneração imediata de ATP hidrolisado durante curtos períodos de atividade física intensa. Além disso, o sistema Cr/ATP/CK também pode atuar como um tampão de energia espacial para transportar fosfatos de alta energia entre as mitocôndrias e os locais de utilização de ATP celular (Wyss e Kaddurah-Daouk, 2000; Gualano *et al.*, 2012), processo este que ocorre em todas as células excitáveis, incluindo células musculares e ósseas (Gerber *et al.*, 2005).

A suplementação de Cr (3 a 20g/dia) é capaz de elevar os níveis de Cr e PCr intracelular, aprimorando o fornecimento de energia mitocondrial. Em vista

disso, ela tem sido postulada como uma possível intervenção dietética capaz de compensar a diminuição de massa muscular em indivíduos idosos, mesmo na ausência de treinamento físico (Devries e Phillips, 2014; Gualano *et al.*, 2014; Gualano *et al.*, 2016). De fato, estudos demonstram que a suplementação aguda de Cr (5 a 7 dias) é capaz de levar ao aumento da resistência à fadiga, força muscular e desempenho em tarefas do dia-a-dia em idosos (Rawson *et al.*, 1999; Rawson e Clarkson, 2000; Stout *et al.*, 2007; Gotshalk *et al.*, 2008), assim como a suplementação crônica parece ter efeitos benéficos similares (Tarnopolsky *et al.*, 2007; Candow *et al.*, 2008; Neves *et al.*, 2011a; Aguiar *et al.*, 2013; Alves *et al.*, 2013; Gualano *et al.*, 2014; Wilkinson *et al.*, 2016).

Com relação aos mecanismos propostos para tal resultado, sabe-se que após ser absorvida pelo músculo esquelético e ter seu conteúdo intramuscular aumentado (processo que ocorre tanto em jovens quanto em idosos) (Smith *et al.*, 1998; Rawson *et al.*, 2002; Brose *et al.*, 2003; Eijnde *et al.*, 2003), a Cr leva ao aumento da absorção de água extracelular por osmose a fim de restaurar os níveis de proteínas intramusculares, o que pode causar um estresse mecânico que, ao que tudo indica, parece servir de gatilho para a ativação de genes que estimulam a síntese proteica (Parise *et al.*, 2001; Safdar *et al.*, 2008). Além disso, o aumento da Cr muscular parece ativar diversos fatores de regulação miogênica, como MRF4 e miogenina (Willoughby e Rosene, 2003), que, por sua vez, podem promover a ativação, proliferação e diferenciação de células satélites, que são necessárias para aumentar a síntese de proteínas miofibrilares (Dangott *et al.*, 2000; Vierck *et al.*, 2003; Olsen *et al.*, 2006). A

suplementação de Cr também parece estimular essa síntese aumentando a expressão de genes e proteínas envolvidos na sinalização anabólica clássica como, por exemplo, o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e a proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) (Deldicque *et al.*, 2005; Burke *et al.*, 2008). Por fim, é possível que o aumento do conteúdo de Cr muscular aumente a qualidade dos treinos, ou seja, permita a utilização de maiores cargas durante o treinamento, resultando no maior aumento da síntese de proteínas miofibrilares (Gualano *et al.*, 2010).

Apesar dos importantes mecanismos descritos acima, ainda há na literatura, estudos nos quais a suplementação de creatina não se demonstrou eficaz no musculoesquelético (Bermon *et al.*, 1998; Carter *et al.*, 2005; Eliot *et al.*, 2008; Lobo *et al.*, 2015).

Quanto à massa óssea, sabe-se que o osso é um tecido metabolicamente ativo que sofre remodelação contínua ao longo da vida. Este processo de remodelamento ósseo é mediado através da atividade de células denominadas osteoclastos e osteoblastos, que são responsáveis pela reabsorção e formação óssea, respectivamente (Furuya *et al.*, 2018). Levando em consideração que cerca de 10% de osso é renovado a cada ano (Cohen, 2006) as células que compõe o tecido ósseo necessitam de grande aporte energético para que proliferem-se e diferencie-se, a fim de manter o processo de remodelamento ativo. Essa energia advém tanto do metabolismo glicolítico e oxidativo quanto do sistema Cr/ATP/CK, sugerindo um possível papel deste composto no tecido ósseo.

No entanto, os resultados disponíveis na literatura sobre o efeito da suplementação de Cr na atenuação da perda óssea em mulheres na pós-menopausa são bastante controversos. A hipótese de que a Cr poderia exercer importante participação no metabolismo ósseo foi primeiramente sugerida com base na identificação de isoformas da CK no osso (Wallimann *et al.*, 1994; Wallimann *et al.*, 2011) e corroborando com esse achado, ensaios *in vitro* indicaram que estímulos capazes de induzir o desenvolvimento da massa óssea, tais como: IGF-1 e hormônio paratireoidiano (PTH), elevam concomitantemente a atividade da CK, sugerindo que o sistema Cr/ATP/CK esteja associado ao processo de remodelamento ósseo (Sömjen *et al.*, 1985; Sömjen e Kaye, 1994).

De fato, estudos pré-clínicos tem demonstrado que a Cr é capaz de estimular o desenvolvimento e a diferenciação de osteoblastos, células responsáveis pelo processo de formação óssea (Gerber *et al.*, 2005). Da mesma maneira, a administração de ácido B-guanidinopropiônico (GPA), um análogo da Cr, competidor da captação celular desse substrato, que resulta em drásticas reduções dos níveis de Cr e PCr intracelulares e, conseqüentemente, em alterações no sistema Cr/ATP/CK, provoca distúrbios na ossificação endocondral *in vitro* e *in vivo* (Funanage *et al.*, 1992). Adicionalmente, a suplementação de Cr demonstrou eficiência na melhora de parâmetros biomecânicos e na densidade mineral óssea (DMO) de ratos Sprague-Dawley, independentemente do treinamento físico concomitante (Antolic *et al.*, 2007). No entanto, dados clínicos permanecem controversos.

Estudo de Louis *et al.* (2003), relatou aumento da densidade mineral óssea (3%) e redução estatisticamente significante no marcador de reabsorção óssea telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX) de pacientes não-exercitados com distrofia muscular suplementada com Cr (3 g/dia) após 12 semanas. Além disso, outros dois estudos demonstraram que a suplementação de Cr (0,1 g/Kg de peso/dia, correspondendo a cerca de 7-8g/dia) atenuou a reabsorção óssea em mulheres mais velhas (Chilibeck *et al.*, 2015) e em homens (Candow *et al.*, 2008) engajados em um programa de treinamento de força. Em contrapartida, um estudo do nosso grupo demonstrou que a suplementação de Cr (1g/dia) sem treinamento não alterou os parâmetros de saúde óssea em mulheres pós-menopausadas (Lobo *et al.*, 2015).

Atualmente, discute-se intensamente se os efeitos observados da Cr sobre o metabolismo ósseo se devem a uma ação direta do sistema Cr/ATP/CK sobre esse tecido ou apenas refletem o maior ganho de massa muscular advindo desse suplemento, o que conseqüentemente provocaria maior tração sobre o osso, estimulando, portanto, uma maior formação óssea. Corroborando com isso, Chilibeck *et al.* (2005) observaram aumento significativo do conteúdo mineral ósseo nos membros superiores de homens idosos, após 12 Semanas de suplementação de Cr (0,3g/kg por 5 dias e 0,07g/kg até o final do estudo) associada ao treinamento de força. De acordo com os autores, o ganho de massa óssea observado, poderia ser secundário ao aumento da força e massa muscular.

Adicionalmente, os estudos sobre a relação entre massa muscular e osso concentram-se na avaliação do efeito muscular sobre a densidade mineral

óssea geralmente avaliada por absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA), mas sabe-se também que o risco de fratura não é explicado apenas pela redução da quantidade de osso (Runge e Schacht, 2005; Liu *et al.*, 2010). A qualidade do tecido ósseo, no que diz respeito à sua microarquitetura e resistência, são parâmetros fundamentais na avaliação de pacientes sob risco de fratura por fragilidade (Boutroy *et al.*, 2008).

Assim, tem havido grande interesse no desenvolvimento de novos métodos de imagem capaz de medir a microestrutura do osso, que poderiam ser utilizados na análise da densidade mineral óssea volumétrica e da microestrutura óssea (Liu *et al.*, 2010) permitindo avaliar mais detalhadamente a qualidade óssea. Dessa forma surge um novo método de captação de dados para avaliação da densidade e estrutura ósseas em três dimensões *in vivo*: a Tomografia Computadorizada Quantitativa periférica de Alta Resolução (em inglês, HR-pQCT). O uso da HR-pQCT para avaliação tridimensional (3D) da estrutura óssea foi introduzido por Feldkamp *et al.*, (1989) e desde então, está tecnologia se tornou o padrão-ouro para avaliar a arquitetura 3D do osso das regiões de rádio e tíbia distal em humanos, estimando a densidade mineral óssea volumétrica e a estrutura óssea trabecular e cortical (Macneil e Boyd, 2008). Apesar disto, não existem estudos utilizando a HR-pQCT para avaliar o efeito da suplementação de 3g/dia de creatina na qualidade óssea.

Dessa forma, o presente estudo tem grande ineditismo e relevância clínica na medida em que propõe a avaliação da suplementação de Cr (3 g/dia) por 24 meses em 200 mulheres pós-menopausadas com osteopenia utilizando metodologias ainda pouco exploradas. É importante ressaltar, que os ensaios

clínicos disponíveis têm sido limitados por seguimentos de curto prazo e amostras pequenas, impedindo qualquer conclusão sobre o papel da suplementação de Cr na prevenção da perda óssea. Tal desenho faz deste o estudo mais longo e com maior número amostral na literatura científica a avaliar os efeitos da suplementação de Cr na massa óssea, força, função e massa muscular em uma população de mulheres pós-menopausadas.

2.OBJETIVOS

O objetivo primário deste estudo foi investigar os efeitos da suplementação de Cr (3g/dia) por 2 anos em mulheres pós-menopausadas com osteopenia por meio da análise das:

- a) densidade mineral óssea areal
- b) densidade mineral óssea volumétrica e microarquitetura óssea

O objetivo secundário foi verificar os efeitos a longo prazo da suplementação de Cr sobre a composição corporal, função e força musculares.

3.MÉTODOS

3.1 Protocolo experimental

Foi conduzido um ensaio clínico de dois anos, duplo-cego, controlado por placebo e aleatorizado durante o período de novembro de 2011 a dezembro de 2017 na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). O estudo foi inscrito no banco de ensaios aleatorizados *ClinicalTrial* (clinicaltrials.gov - número de identificação NCT01472393) conforme solicitado pelos principais jornais científicos. Antes de participarem da intervenção, os sujeitos passaram por avaliação clínica com o intuito de verificar os critérios de elegibilidade. Duzentas voluntárias foram separadas e incluídas aleatoriamente em dois grupos 1) Cr e 2) Placebo. O período de suplementação (Cr ou placebo) foi de 24 meses.

No período basal (Pré), após 12 (Pós-12) e 24 meses (Pós-24), as pacientes realizaram avaliações da DMO (coluna lombar, fêmur total, colo de fêmur), composição corporal, coleta de sangue (marcadores ósseos e exames bioquímicos laboratoriais), função física, força muscular e consumo alimentar. Apenas no período Pós-24, as pacientes foram questionadas sobre o número de quedas e a ocorrência de fraturas durante o estudo. Somente nos períodos Pré e Pós-24 as pacientes realizaram exame de HR-pQCT para avaliação da densidade mineral óssea volumétrica e da microarquitetura óssea. Possíveis efeitos adversos foram autorrelatados durante todo o estudo. A segurança

também foi avaliada através de parâmetros padrão de sangue e urina nos períodos Pré e Pós-24. No período Pré, as participantes foram classificadas como fisicamente ativas (ou seja, ≥ 150 min/semana) ou inativas (Hallal *et al.*, 2010) para uma subanálise planejada. A coleta e a análise de dados foram cegas para todos os envolvidos nas avaliações de resultados e na análise estatística. O protocolo experimental do estudo está ilustrado na figura 2.

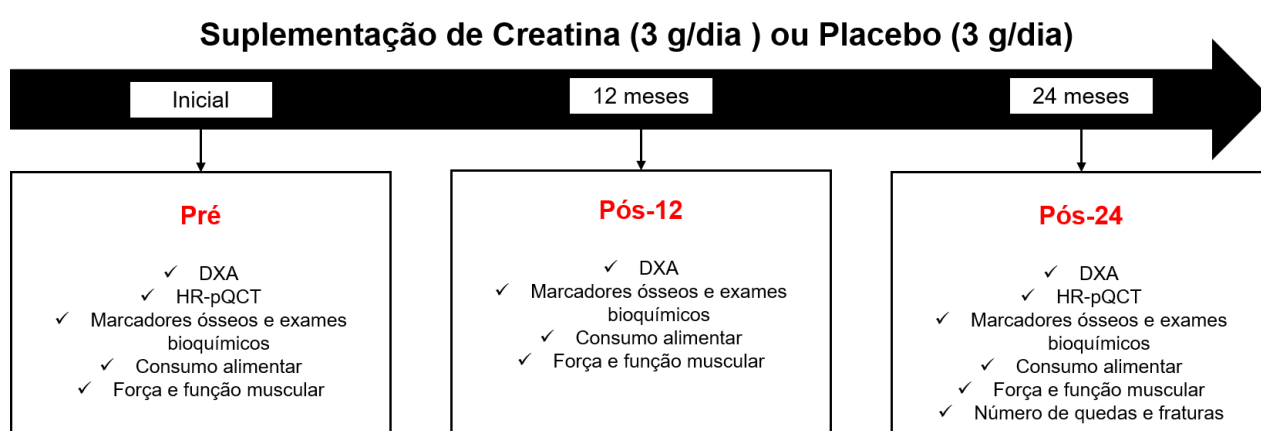


Figura 2. Protocolo experimental do estudo

3.2 Aprovação do comitê de ética

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Local em Pesquisa Humana da Universidade de São Paulo a Universidade de São Paulo (CAPPesq) sob o número 0184/09 (Anexo A).

3.3 Recrutamento e seleção de voluntárias

A divulgação foi realizada através de publicidade na mídia e a seleção realizada na FMUSP, no laboratório de metabolismo ósseo, sob supervisão da Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira.

Critérios de inclusão utilizados:

- Mulheres pós-menopausadas com idade entre 45 e 70 anos;
- Osteopenia ($-1 > T\text{-score} > -2,5$ DP) na coluna lombar, colo do fêmur ou fêmur total

Critérios de exclusão utilizados:

- Uso de medicamentos ou suplementos nutricionais que poderiam ter efeito no metabolismo ósseo: bisfosfonatos, teriparatida, corticosteroides, terapia de reposição hormonal, cálcio e vitamina D;
- Diabetes;
- Baixo Índice de Massa Corporal (IMC) ($< 18,5$ Kg/m²);
- Envolvimento articular que comprometesse a realização dos testes físicos aplicados;
- Suplementação de Cr a pelo menos um ano.

Todas as participantes que se adequaram ao perfil supracitado foram convocadas mais uma vez para serem informadas sobre todos os detalhes do estudo e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexos B) de acordo com a Declaração de Helsinque.

3.4 Suplementação e vendamento

Os suplementos foram fornecidos conforme o modelo duplo-cego. A aleatorização foi realizada utilizando um código de randomização gerado por computador (inicialmente, 220 códigos foram gerados, entretanto apenas 200

foram usados, devido a taxa de desistência ser mais baixa do que a esperada). Os grupos foram revelados apenas após o término da análise estatística.

O grupo Cr recebeu 3g de Cr monohidrato (Creapure[®], AlzChem GmbH, Alemanha) ingeridos em 3 doses únicas de 1g de Cr formuladas em comprimido durante todo período experimental, enquanto o grupo placebo recebeu a mesma dose de dextrose. Todas as voluntárias foram orientadas a ingerir o suplemento ao longo do dia (manhã, almoço, noite). Os comprimidos de Cr e placebo eram indistinguíveis um do outro, tendo a mesma aparência, sabor e cheiro. Os pacotes de suplementos foram codificados de forma que nem os pesquisadores nem as participantes estavam cientes do conteúdo. A adesão a suplementação foi monitorada mensalmente por meio de ligação telefônica e pela devolução dos pacotes após o consumo do suplemento.

3.5 Avaliação da densidade mineral óssea e composição corporal

A densidade mineral óssea, massa magra e gorda foram avaliadas por meio do DXA, usando o equipamento Hologic QDR 4500A (Hologic Inc. Bedford, MA, EUA, modelo Discovery). Os exames foram realizados sempre pela manhã (entre 8:00h e 12:00h) e todas as participantes foram orientadas a esvaziar a bexiga antes do exame. A DMO foi determinada nos seguintes locais: coluna lombar, colo do fêmur, fêmur total e corpo inteiro. O erro de precisão para a medida de DMO foi determinada com base no protocolo padrão da *The International Society for Clinical Densitometry*. (Shepherd *et al.*, 2006). A menor variação considerada foi de 0,033 g/cm² para coluna lombar; 0,047 g/cm² para colo de fêmur; 0,039 g/cm² para fêmur total e 0,010 g /cm² para corpo inteiro.

3.6 Densidade mineral óssea volumétrica e microarquitetura óssea

A vBMD e a microarquitetura óssea foram avaliadas em uma sub amostra (n: 30 por grupo, e avaliada apenas no Pré e Pós-24), utilizando a HR-pQCT (XtremeCT Scanco Medical AG, Brüttisellen, Switzerland) de rádio e tíbia distal. Esta ferramenta utiliza um detector de matriz de duas dimensões, em combinação com um ponto de foco e tubos de raios-X de 0,08 mm, permitindo a obtenção simultânea de 110 secções tomográficas com uma resolução nominal (tamanho do voxel) de 82 μm .

O antebraço e a perna dos participantes foram imobilizados durante o exame com uma concha de fibra de carbono anatomicamente formada para evitar artefatos de movimentação, os quais poderiam levar a necessidade de reescaneamento. Inicialmente foi feita uma radiografia convencional pelo próprio aparelho. Uma linha de referência foi colocada manualmente na placa terminal do rádio e tíbia distal. A região avaliada tem a dimensão de 9,02 mm ao longo do eixo axial do osso, localizado no rádio distal a 9,5 mm proximal à linha de referência e na tíbia 22,5 mm proximal à linha de referência. A obtenção das imagens demorou cerca de três minutos, obtidas por um único operador e com baixa dose de radiação. O exame apresenta as seguintes configurações: corrente do tubo de raios-X de 95 mA, potencial de tubo de raios-X de 60 kVp e uma matriz 1536 x 1536.

Finalizada a obtenção das imagens, o sistema faz automaticamente uma avaliação inicial que consta de dois processos: transformação dos dados digitais em imagens seccionais; construção de um modelo 3D.

A partir das imagens obtidas por tomografia o sistema automaticamente delimita a região óssea a ser analisada. O limiar utilizado para discriminar o osso cortical do trabecular é um terço da densidade cortical aparente. A média da espessura cortical é definida como a média do volume cortical dividido pelo valor da superfície externa óssea, por outro lado a densidade mineral óssea trabecular é computada como a média da densidade mineral dentro do volume de interesse trabecular. A fração do volume ósseo trabecular (BV/TV) é determinada da densidade mineral óssea volumétrica trabecular (tb.vBMD) assumindo uma densidade óssea completamente mineralizada de 1200 mg HA/cm³. O número de trabéculas (Tb.N, 1/mm) é obtido como o inverso da distância média entre os eixos da estrutura observada. A espessura trabecular (Tb.Th, mm) e a separação das trabéculas (Tb.Sp, mm) são calculadas utilizando métodos sem derivados.

Os seguintes parâmetros foram analisados: **Parâmetro de densidade volumétrica (mg HA/cm³):** Densidade mineral óssea volumétrica total (Tt.vBMD); Densidade mineral óssea volumétrica trabecular (Tb.vBMD); densidade mineral óssea volumétrica cortical (Ct.vBMD); **parâmetros de microestrutura:** Fração do volume ósseo pelo volume trabecular (BV/TV); Número de trabéculas (Tb.N, 1/mm); Espessura trabecular (Tb.Th, mm); Separação de trabéculas (Tb.Sp, mm); Espessura cortical (Ct.Th, mm) (Alvarenga *et al.*, 2017). A HR-pQCT mostrou um coeficiente de variação de 0,93 a 1,41% no rádio distal e 0,25 a 1,16% na tíbia para medidas de densidade volumétrica e 1,49 a 7,59% no rádio distal e 0,78 a 6,35% na tíbia para parâmetros estruturais (Paupitz *et al.*, 2016).

3.7 Exames laboratoriais e marcadores ósseos

Foram coletados cerca de 20ml de sangue da veia ante cubital após jejum noturno de 12 horas para análises de paratormônio sérico, vitamina D, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase, creatina fosfoquinase, proteína C-reativa, glicose e creatinina. Foi realizada também coleta urinária, onde a paciente foi orientada a coletar a primeira diurese do dia em um frasco fornecido pelos pesquisadores, sempre desprezando o primeiro jato, para análise de creatinina, cálcio e microalbuminúria. As análises foram realizadas no Laboratório Central do Hospital das Clínicas.

No mesmo dia e horário (entre 8:00h e 10:00h da manhã) uma amostra de sangue foi centrifugada e armazenada a -80°C para posterior análise das concentrações de CTX (Telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I) e do propeptídeo amino-terminal do colágeno tipo I (P1NP), marcadores de reabsorção e formação óssea, respectivamente. Tais concentrações foram determinadas por um sistema automatizado de eletroquimioluminescência (E411, Roche Diagnostics[®], Mannheim, Alemanha). O limite sérico de detecção de CTX foi de 10 ng / L e os coeficientes de variação (CVs) intra e inter ensaio (CVs) foram de 2,5% e 3,4%, respectivamente. Os CVs intra e inter ensaio séricos de P1NP foram de 2,2% e 1,8%, respectivamente, com um limite de detecção de 5 μg / L.

3.8 Avaliação de quedas e fraturas

A avaliação de quedas e fraturas foi realizada através de um questionário simples, aplicado ao final do estudo (pós-24) onde as voluntárias foram questionadas sobre a ocorrência de quedas e fraturas nos últimos dois anos.

3.9 Avaliação da força e função muscular

Foi avaliada a força de preensão manual (*handgrip*) através de um dinamômetro modelo JAMAR. O teste foi realizado com a mão dominante da voluntária, a qual se manteve na posição padronizada pela sociedade americana de terapeuta de mãos. As voluntárias aplicavam o máximo de força de preensão manual por cinco segundos. Foi considerado o maior valor obtido após três tentativas, com um minuto de descanso entre elas.

Para a avaliação da função muscular foi conduzido o teste “timed-stands” no qual é anotado o tempo necessário para a voluntária levantar e sentar 10 vezes de uma cadeira utilizando apenas os membros inferiores. Já a mobilidade funcional foi avaliada pelo teste “timed “Up & Go” (Podsiadlo e Richardson, 1991), que avalia o tempo que uma pessoa leva para levantar-se de uma cadeira, caminhar três metros, dar uma volta de 180 graus, e retornar à cadeira.

3.10 Avaliação do consumo alimentar

O consumo alimentar foi avaliado por meio de três recordatórios alimentares de 24 horas realizados em dias separados (dois dias da semana e um dia de final de semana) no Pré, Pós-12 e Pós-24. Os dados das três

avaliações foram tabulados por um único nutricionista treinado, com auxílio do programa Avanutri versão *online*. Foram analisadas a ingestão energética (em quilocaloria), e macronutrientes (em gramas). Foi avaliado também o consumo de Cr (g) presente na dieta, através de tabelas específicas contendo alimentos fontes de Cr.

3.11 Cálculo do tamanho da amostra e análise estatística

O tamanho da amostra foi estimado usando o software G-Power® (versão 3.1.2 – Universitat Kiel, Alemanha). Foi determinado que 126 indivíduos seriam necessários para assumir um poder ($1 - \text{erro } \beta$) de 0,80 e α de 0,05, com um *effect size* estimado em 0,2 para o efeito da suplementação de Cr na DMO do colo do fêmur, que representaria uma diferença de 3% entre grupos e um desvio padrão de 0,15 para cada grupo. A fim de contabilizar as possíveis desistências ao longo do seguimento e os múltiplos desfechos secundários, a amostra foi ampliada para 200 participantes.

One-way ANOVA e qui-quadrado com teste de correção de Yates foram utilizados para comparar as características basais entre os grupos. O qui-quadrado também foi utilizado para comparar a proporção entre grupos que tiveram quedas e fraturas.

As potenciais mudanças nas variáveis dependentes entre as participantes tratadas com Cr e placebo foram avaliadas pela abordagem de equações de estimativas generalizadas (EEGs), com base na hipótese de distribuição binomial, função *logit link* e correlação de trabalho intercambiável com grupo (CR e PL) e tempo (Pré, Pós-12 e Pós-24) como fatores fixos, e sujeitos como um fator aleatório. Através do EEGs também foram realizadas

subanálises para os parâmetros de DMO, composição corporal, força e função musculares, levando em consideração a adesão à suplementação (ou seja, <80% e ≥80%) e níveis de atividade física (fisicamente ativos e fisicamente inativos). Todos os modelos de EEGs foram ajustados para a ingestão dietética de Cr no início do estudo, adesão à suplementação e atividade física. O teste de Bonferroni foi utilizado para correção post-hoc de comparações múltiplas. Todas as análises foram realizadas no pressuposto da intenção de tratar (exceto para variáveis HR-pQCT, avaliadas por uma abordagem de caso completo), utilizando o pacote estatístico SAS (versão 9.3).

Todos os dados foram expressos como média ± intervalo de confiança de 95% (IC 95%). O nível de significância adotado para rejeitar a hipótese nula foi de $p < 0,05$.

4.RESULTADOS

4.1 Participantes

Setecentos e três sujeitos responderam ao convite por e-mail e telefone, 353 foram examinados, dentre os quais 200 atingiram os critérios de inclusão. Durante o acompanhamento, 30 participantes desistiram (15 no grupo Cr e 13 no grupo placebo por motivos pessoais e um em cada grupo por orientação médica). O Fluxograma do estudo é ilustrado na figura 3.

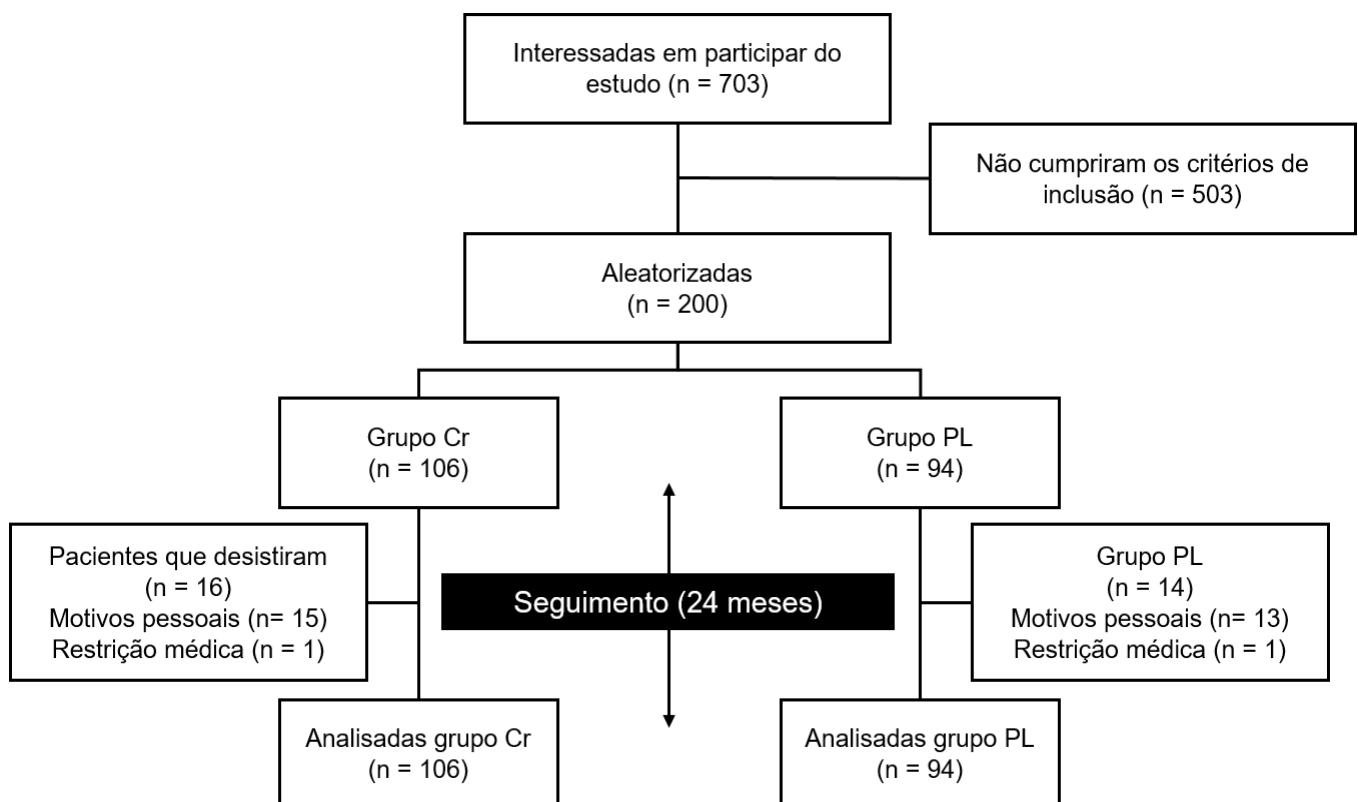


Figura 3. Fluxograma dos pacientes

Não foram encontradas diferenças demográficas, antropométricas e clínicas significativas entre o grupo Cr e o grupo placebo no período inicial (Tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas, antropométricas e clínicas dos grupos creatina e placebo

	Creatina (n= 106)	Placebo (n = 94)	p
Idade, anos	57,4 (5,7)	58,1 (5,8)	0,35
Altura, m	1,57 (0,07)	1,56 (0,06)	0,80
Peso, kg	68 (10,6)	69,3 (10,9)	0,80
IMC, kg/m²	27,8 (4,4)	28,5 (4,4)	0,46
Tempo de menopausa, anos	9,3 (6,1)	9,6 (6,6)	0,61
Etnia, n (%)			
<i>Branca</i>	86 (81,1)	75 (79,8)	0,86
<i>Negra</i>	18 (17)	17 (18,1)	0,85
<i>Asiática</i>	2 (1,9)	2 (2,1)	1
Fumante atual, n (%)	9 (8,5)	9 (9,6)	0,98
Nível de atividade física, n (%)			
Ativo	82 (77,4)	75 (79,8)	0,81
Inativo	24 (22,6)	19 (20,2)	0,81
Doença, n (%)			
<i>Hipertensão</i>	23 (21,7)	29 (30,9)	0,19
<i>Osteoartrite</i>	1 (0,9)	5 (5,3)	0,16
<i>Depressão</i>	0 (0)	2 (2,1)	0,43
<i>Fibromialgia</i>	0 (0)	1 (1,1)	0,95
<i>Dislipidemia</i>	4 (3,8)	3 (3,2)	0,82
Medicamentos, n (%)			
<i>Anti-hipertensivo</i>	9 (8,5)	14 (14,9)	0,23
<i>Estatina</i>	17 (16)	10 (10,6)	0,36
<i>Anti-inflamatório</i>	1 (0,9)	0 (0)	0,34
<i>Antidepressivo</i>	10 (9,4)	10 (10,6)	0,96
<i>Hormônio da tireoide</i>	3 (2,8)	10 (10,6)	0,051
<i>IBP</i>	3 (2,8)	2 (2,1)	0,75

Dados expressos em média \pm desvio padrão e porcentagem (%); IMC: índice de massa corporal; IBP: inibidores da bomba de prótons.

4.2 Eficiência do vendamento e adesão a suplementação

Dezenove pacientes (17,9%) acertaram o suplemento ingerido no grupo Cr e 23 (24,5%) acertaram no grupo PL. Não houve diferença para a taxa de acerto entre os grupos ($p = 0,30$). A adesão ao protocolo de suplementação foi de $72 \pm 36,5\%$ e $70 \pm 34,5\%$ em CR e PL, respectivamente. Não houve diferença entre os grupos ($p = 0,88$).

4.3 Densidade mineral óssea e composição corporal

A DMO da coluna lombar (figura 4), do colo do fêmur (figura 5) e do fêmur total (figura 6) diminuiu ao longo do tempo (Efeito principal de tempo; $-0,008$; IC: $-0,003$ a $-0,013$ g/cm²; $p < 0,001$; $-0,015$; IC: $-0,011$ a $-0,019$ g/cm², $p < 0,001$; $-0,005$, IC: 0 a $-0,019$ g/cm², $p = 0,032$, respectivamente). Essas diminuições, no entanto, não ultrapassaram a variação mínima significativa. A DMO do corpo inteiro (figura 7) não apresentou alteração ao longo da intervenção ($p > 0,05$). É importante ressaltar, que nenhum efeito de interação grupo e tempo foi observado para quaisquer parâmetros de DMO ($p > 0,05$).

Com relação às variáveis de composição corporal, a massa magra total e o índice de massa muscular apendicular aumentaram ao longo da intervenção (efeito principal de tempo), sem nenhum efeito da suplementação de Cr (Tabela 2).

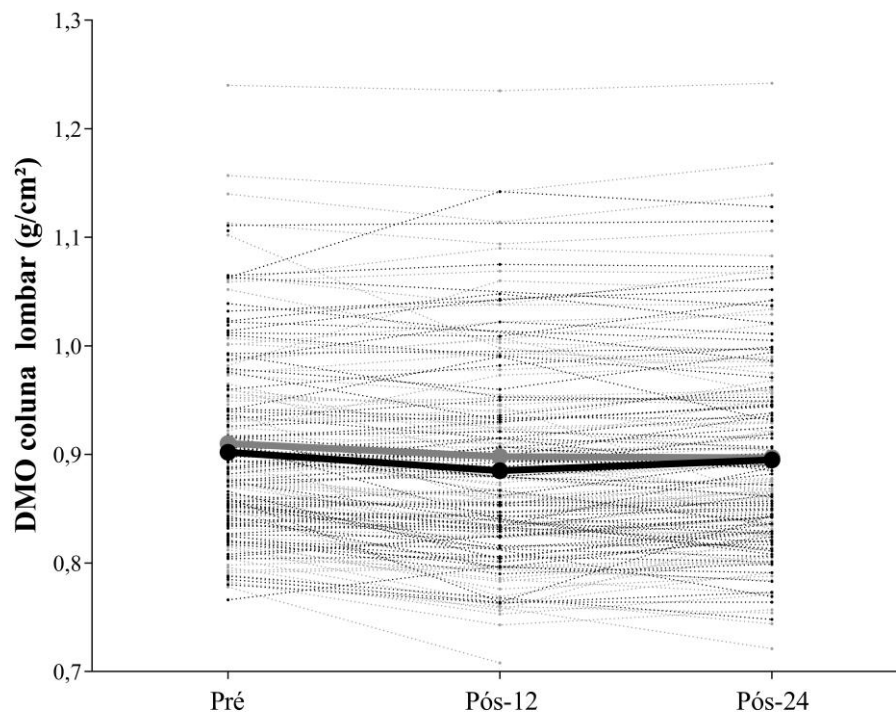


Figura 4. DMO coluna lombar

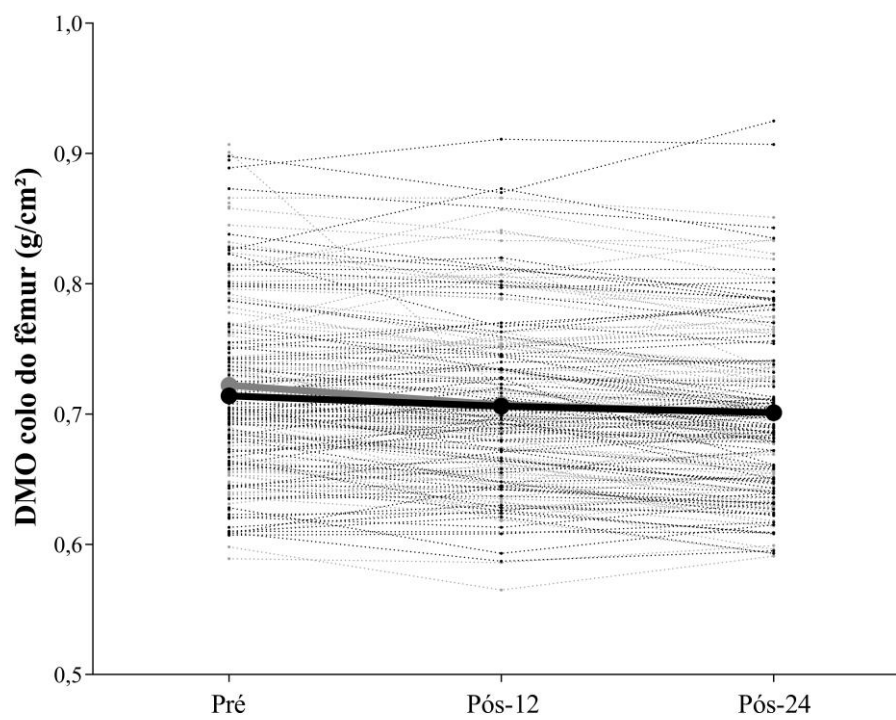


Figura 5. DMO colo do fêmur

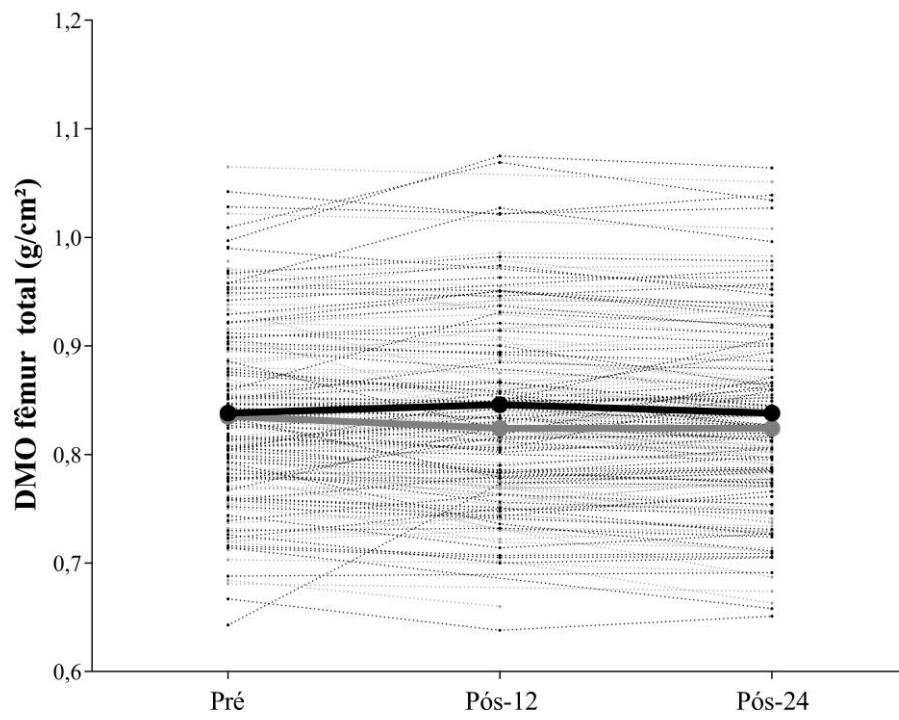


Figura 6. DMO fêmur total

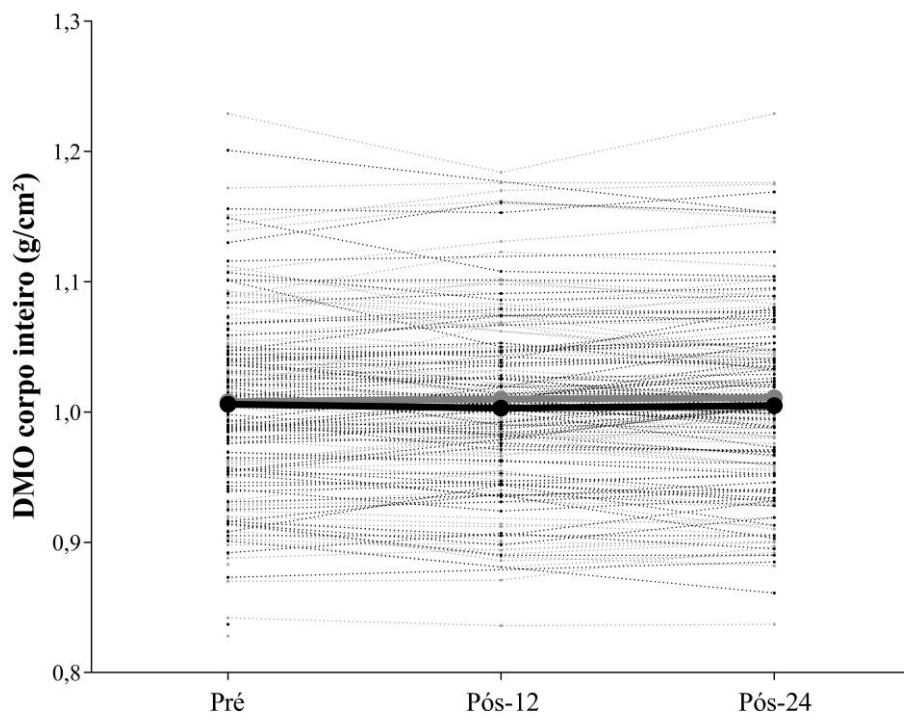


Figura 7. DMO corpo inteiro

Tabela 2. Dados de densidade mineral óssea e composição corporal dos grupos creatina e placebo

Parâmetros	Creatina (n=106)			Placebo (n=94)			EEGs	
	Pré	Pós-12	Pós-24	Pré	Pós-12	Pós-24	p EPT	p GT
Densidade mineral óssea								
Coluna lombar, g/cm ²	0,909 (0,893 a 0,927)	0,892 (0,873 a 0,911)	0,896 (0,877 a 0,915)	0,896 (0,880 a 0,912)	0,889 (0,871 a 0,908)	0,894 (0,876 a 0,912)	<0,001* ^{\$}	0,07
T-score	-1,4 (-1,5 a -1,3)	-1,6 (-1,7 a -1,4)	-1,5 (-1,7 a -1,4)	-1,5 (-1,6 a -1,4)	-1,6 (-1,8 a -1,5)	-1,6 (-1,8 a -1,5)	<0,001* ^{\$}	0,86
Colo do fêmur, g/cm ²	0,719 (0,706 a 0,731)	0,708 (0,695 a 0,721)	0,700 (0,688 a 0,712)	0,713 (0,698 a 0,728)	0,711 (0,696 a 0,725)	0,702 (0,687 a 0,717)	<0,001* ^{##}	0,10
T-score	-1,3 (-1,4 a -1,4)	-1,4 (-1,5 a -1,2)	-1,4 (-1,5 a -1,3)	-1,3 (-1,5 a -1,2)	-1,3 (-1,5 a -1,2)	-1,4 (-1,5 a -1,3)	<0,001* ^{##}	0,26
Fêmur total, g/cm ²	0,834 (0,820 a 0,849)	0,830 (0,815 a 0,845)	0,824 (0,809 a 0,839)	0,836 (0,819 a 0,855)	0,841 (0,821 a 0,861)	0,838 (0,819 a 0,857)	0,032* [*]	0,06
T-score	-0,9 (-1,1 a -0,8)	-0,9 (-1,1 a -0,8)	-1,0 (-1,2 a -0,9)	-0,9 (-1,1 a -0,8)	-0,9 (-1,1 a -0,8)	-0,9 (-1,1 a -0,8)	0,020 ^{##}	0,18
Corpo inteiro, g/cm ²	1,011 (0,997 a 1,025)	1,008 (0,994 a 1,022)	1,007 (0,992 a 1,021)	1,002 (0,989 a 1,015)	1,001 (0,989 a 1,014)	1,003 (0,989 a 1,016)	0,42	0,24
T-score	-1,4 (-1,5 a -1,2)	-1,4 (-1,6 a -1,2)	-1,4 (-1,6 a -1,2)	-1,5 (-1,6 a -1,3)	-1,5 (-1,7 a -1,4)	-1,5 (-1,7 a -1,3)	0,022* [*]	0,56
Composição corporal								
Massa magra total, kg	40,8 (39,8 a 41,7)	41,1 (40,2 a 42,1)	41,1 (40,1 a 42,1)	40,7 (39,7 a 41,7)	41,1 (40,1 a 42,1)	41,2 (40,2 a 42,3)	<0,001* ^{\$}	0,73
MMA, kg/m ²	6,9 (6,7 a 7,1)	7,0 (6,8 a 7,1)	7,0 (6,8 a 7,2)	6,9 (6,8 a 7,1)	7,1 (6,8 a 7,2)	7,1 (6,9 a 7,3)	<0,001* ^{\$}	0,39
Massa gorda total, kg	25,7 (24,1 a 27,2)	25,7 (24,1 a 27,2)	25,5 (23,9 a 26,6)	26,5 (24,9 a 27,9)	26,7 (25,2 a 28,2)	26,8 (25,4 a 28,3)	0,85	0,40
Massa gorda total, %	36,9 (35,8 a 38,1)	36,8 (35,6 a 37,9)	36,6 (35,4 a 37,7)	37,9 (36,8 a 38,9)	37,9 (36,8 a 38,9)	37,9 (36,9 a 38,9)	0,64	0,60

Valores expressos em média (intervalo de confiança de 95%). Significância: p <0,05; EEGs: equações de estimativas generalizadas, EPT: efeito principal de tempo; GT: interação grupo e tempo; MMA: Massa muscular apendicular. Significado dos símbolos: *Pré vs Pós-12; # Pós-12 vs Pós-24; \$ Pré vs. Pós-24.

4.4 Densidade mineral óssea volumétrica e microarquitetura óssea

Na região de tíbia, Tt.vBMD, Ct.vBMD e Ct.Th diminuíram ao longo do tempo (efeito principal de tempo; $p < 0,05$). Nenhum efeito da suplementação de Cr foi detectado (efeito de interação; todos $p > 0,05$). Tb.N e Tb.Th não apresentaram alteração durante a intervenção (Tabela 3).

Na região de rádio distal, Tt.vBMD, Tb.vBMD, Ct.vBMD, BV/TV e Ct.Th diminuíram ao longo do tempo (efeito principal de tempo; todos $p < 0,05$), mas novamente, nenhum efeito da suplementação foi observado (efeito de interação; todos $p > 0,05$). As outras variáveis permaneceram inalteradas (Tabela 4).

4.5 Marcadores ósseos e parâmetros laboratoriais

Com relação aos marcadores ósseos, houve uma elevação dos níveis séricos de CTX ao longo do tempo (efeito principal de tempo; $p < 0,001$), sem nenhum efeito da suplementação de CR (efeito de interação grupo e tempo: $p = 0,65$). Os níveis séricos de P1NP não apresentaram alteração durante a intervenção (Tabela 5).

Não houve efeito de interação grupo e tempo para nenhum dos parâmetros laboratoriais avaliados. Com exceção de ténues aumentos (dentro da faixa de normalidade) de vitamina D e creatinina sérica (efeito principal de tempo; ambos $p = 0,001$) (Tabela 5).

Nenhum efeito adverso foi auto relatado durante o estudo.

Tabela 3. Dados de densidade mineral óssea volumétrica e microarquitetura óssea da tíbia distal avaliadas por HR-pQCT dos grupos creatina e placebo

Parâmetros	Creatina (n=30)		Placebo (n=30)		EEGs	
	Pré	Pós-24	Pré	Pós-24	p EPT	p GT
Densidade						
Tt.BMD, mg HA/cm ³	268 (251 a 285)	260 (242 a 277)	281 (266 a 297)	279 (263 a 294)	0,002	0,09
Tb.BMD, mg HA/cm ³	140 (130 a 151)	140 (129 a 151)	146 (135 a 157)	148 (136 a 160)	0,49	0,26
Ct.BMD, mg HA/cm ³	863 (843 a 883)	837 (815 a 859)	880 (863 a 897)	861 (843 a 879)	<0,001	0,11
Estrutura óssea						
BV/TV	0,117 (0,108 a 0,125)	0,116 (0,107 a 0,125)	0,122 (0,112 a 0,131)	0,124 (0,114 a 0,133)	0,52	0,23
Tb.N, 1/mm	1,58 (1,49 a 1,67)	1,59 (1,50 a 1,69)	1,61 (1,51 a 1,72)	1,58 (1,48 a 1,68)	0,76	0,40
Tb.Th, mm	0,074 (0,070 a 0,078)	0,073 (0,069 a 0,077)	0,076 (0,071 a 0,081)	0,076 (0,069 a 0,082)	0,71	0,86
Tb.Sp, mm	0,577 (0,539 a 0,615)	0,573 (0,533 a 0,613)	0,562 (0,523 a 0,601)	0,572 (0,531 a 0,614)	0,80	0,52
Ct.Th, mm	1,04 (0,95 a 1,12)	0,99 (0,91 a 1,09)	1,08 (1,00 a 1,16)	1,05 (0,97 a 1,13)	0,001	0,72

Valores expressos em média (intervalo de confiança de 95%). Significância: p <0,05; EEGs: equações de estimativas generalizadas; EPT: efeito principal de tempo; GT: interação grupo e tempo; Tt.BMD: densidade mineral óssea total; Tb.BMD: densidade mineral óssea trabecular; Ct.BMD: densidade mineral óssea cortical; BV/TV: fração do volume ósseo pelo volume trabecular; Tb.N: número de trabéculas; Tb.Th: espessura trabecular; Tb.Sp: separação de trabéculas; Ct.Th: espessura cortical.

Tabela 4. Dado de densidade mineral óssea volumétrica e microarquitetura óssea do rádio distal avaliadas por HR-pQCT dos grupos creatina e placebo

Parâmetros	Creatina (n=30)		Placebo (n=30)		EEGs	
	Pré	Pós-24	Pré	Pós-24	p EPT	p GT
Densidade						
Tt.BMD, mg HA/cm ³	296 (276 a 316)	282 (261 a 302)	322 (305 a 340)	316 (298 a 334)	<0,001	0,06
Tb.BMD, mg HA/cm ³	147 (137 a 157)	144 (133 a 155)	156 (144 a 167)	154 (142 a 165)	0,005	0,50
Ct.BMD, mg HA/cm ³	864 (841 a 888)	833 (808 a 857)	875 (855 a 895)	854 (833 a 874)	<0,001	0,14
Estrutura óssea						
BV/TV	0,123 (0,114 a 0,131)	0,119 (0,111 a 0,129)	0,129 (0,120 a 0,139)	0,128 (0,118 a 0,138)	0,004	0,49
Tb.N, 1/mm	1,80 (1,72 a 1,89)	1,84 (1,74 a 1,94)	1,93 (1,82 a 2,04)	1,86 (1,74 a 1,97)	0,49	0,048 ¹
Tb.Th, mm	0,068 (0,064 a 0,072)	0,065 (0,061 a 0,069)	0,067 (0,064 a 0,070)	0,069 (0,065 a 0,074)	0,82	0,008 ¹
Tb.Sp, mm	0,497 (0,469 a 0,525)	0,489 (0,459 a 0,519)	0,465 (0,426 a 0,503)	0,489 (0,444 a 0,535)	0,29	0,050 ¹
Ct.Th, mm	0,67 (0,61 a 0,74)	0,62 (0,55 a 0,69)	0,75 (0,69 a 0,80)	0,72 (0,66 a 0,78)	<0,001	0,17

Valores expressos em média (intervalo de confiança de 95%). Significância: p <0,05; EEGs: equações de estimativas generalizadas; EPT: efeito principal de tempo; GT: interação grupo e tempo; Tt.BMD: densidade mineral óssea total; Tb.BMD: densidade mineral óssea trabecular; Ct.BMD: densidade mineral óssea cortical; BV/TV: fração do volume ósseo pelo volume trabecular; Tb.N: número de trabéculas; Tb.Th: espessura trabecular; Tb.Sp: separação de trabéculas; Ct.Th: espessura cortical.¹Apesar da significativa interação entre grupo e tempo, nenhuma diferença entre grupos foi observada após as correções pós hoc (p >0,05 para comparação entre grupo).

Tabela 5. Dados de marcadores ósseos e outros parâmetros laboratoriais dos grupos creatina e placebo

Parâmetros	Creatina (n=106)			Placebo (n=94)			EEGs	
	Pré	Pós-12	Pós-24	Pré	Pós-12	Pós-24	p EPT	p GT
Marcadores ósseos								
CTX, ng/mL	0,285 (0,256 a 0,314)	0,332 (0,297 a 0,366)	0,394 (0,359 a 0,427)	0,254 (0,229 a 0,279)	0,304 (0,268 a 0,339)	0,349 (0,313 a 0,385)	<0,001* [#]	0,66
P1NP, ng/mL	60,6 (55,4 a 65,7)	62,6 (56,6 a 68,5)	62,7 (57,5 a 67,9)	58,9 (53,6 a 64,3)	58,9 (52,7 a 65,1)	59,5 (53,6 a 65,4)	0,75	0,84
Parâmetros laboratoriais								
PTH, pg/mL	45,2 (42,3 a 48,1)	47,5 (43,9 a 51,0)	51,2 (47,3 a 55,1)	47,7 (43,7 a 51,6)	51,2 (45,4 a 57,0)	49,1 (45,3 a 52,8)	0,012 ^{\$}	0,10
25OHD, ng/mL	21,7 (20,1 a 23,3)	23,9 (21,9 a 25,9)	25,1 (22,6 a 27,6)	20,4 (18,8 a 21,9)	22,9 (19,7 a 26,3)	23,6 (21,6 a 25,7)	0,001* ^{\$}	0,96
Cálcio sérico, mg/dL	9,5 (9,4 a 9,5)	9,4 (9,3 a 9,5)	9,5 (9,5 a 9,5)	9,5 (9,4 a 9,7)	9,5 (9,3 a 9,6)	9,5 (9,4 a 9,6)	0,23	0,38
Cálcio urinário, mg/dL	110,3 (93,5 a 126,9)	112,9 (93,6 a 132,2)	118,2 (100,5 a 135,8)	132,1 (107,6 a 156,5)	137,2 (110,5 a 163,9)	126,1 (103,9 a 148,2)	0,91	0,59
ALT, U/L	20,1 (16,9 a 23,3)	19,3 (17,3 a 21,3)	19,3 (17,8 a 20,7)	22,9 (20,6 a 25,2)	26,1 (20,7 a 31,4)	24,5 (20,1 a 28,9)	0,57	0,41
Fosfatase alcalina, U/L	78,4 (73,9 a 82,9)	79,0 (74,3 a 83,7)	77,7 (73,4 a 81,9)	81,2 (76,7 a 85,6)	81,9 (77,1 a 86,9)	80,1 (75,3 a 84,8)	0,28	0,96
AST, U/L	20,5 (18,4 a 22,6)	19,5 (17,7 a 21,2)	19,6 (18,5 a 20,7)	21,1 (19,6 a 22,6)	24,3 (19,3 a 29,4)	23,5 (19,3 a 27,7)	0,72	0,33
CPK, U/L	109,4 (98,9 a 119,9)	111,5 (92,7 a 130,2)	114,6 (100,1 a 129,1)	111,9 (102,5 a 121,2)	114,7 (103 a 126,3)	104,2 (96,1 a 112,4)	0,83	0,19
Creatinina sérica, g/dL	0,71 (0,69 a 0,73)	0,76 (0,71 a 0,80)	0,76 (0,72 a 0,79)	0,72 (0,69 a 0,74)	0,74 (0,71 a 0,77)	0,76 (0,73 a 0,78)	0,001* ^{\$}	0,44

Continua

Conclusão

Parâmetros laboratoriais	Creatina (n=106)			Placebo (n=94)			EEGs	
	Pré	Pós-12	Pós-24	Pré	Pós-12	Pós-24	p EPT	p GT
Creatinina urinária, g/dL	0,86 (0,76 a 0,96)	0,91 (0,79 a 1,03)	0,91 (0,79 a 1,02)	0,82 (0,73 a 0,91)	0,93 (0,79 a 1,08)	0,75 (0,68 a 0,83)	0,196	0,233
Microalbuminúria, mg/L	7,1 (4,2 a 10,0)	8,3 (2,6 a 13,9)	11,5 (5,9 a 17,0)	14,1 (6,9 a 21,3)	14,3 (4,5 a 23,7)	13,9 (6,1 a 21,6)	0,285	0,247
PCR, mg/L	2,9 (2,2 a 3,8)	3,8 (2,2 a 5,3)	3,9 (1,9 a 6,0)	3,5 (2,6 a 4,4)	3,5 (2,6 a 4,5)	4,1 (2,7 a 5,5)	0,137	0,568
Glicose, mg/dL	90 (85 a 93)	87 (84 a 89)	88 (85 a 91)	92 (86 a 98)	92 (86 a 99)	90 (86 a 99)	0,278	0,278

Valores expressos em média (intervalo de confiança de 95%). Significância: p <0,05; EEGs: equações de estimativas generalizadas; EPT: efeito principal de tempo; GT: interação grupo e tempo; CTX: telopeptídeo C-terminal de colágeno tipo I; P1NP: propeptídeo amino-terminal do colágeno tipo I; PTH: paratormônio; 25OHD: vitamina D; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; CPK: creatinofosfoquinase PCR: proteína C reativa. Significado dos símbolos: * Pré vs Pós-12; # Pós-12 vs Pós-24; § Pré vs. Pós-24.

4.6 Avaliação de quedas e fraturas

O número de quedas (Cr: n = 16 e placebo: n = 14) e fraturas (Cr: n = 3 e placebo: n = 3) não foram significativamente diferentes entre os grupos ao longo do estudo ($p = 0,97$ e $p = 0,88$, respectivamente).

4.7 Avaliação da força e função muscular

A força de preensão manual permaneceu inalterada durante toda a intervenção.

O desempenho nos testes “*timed-up-and-go*” e “*timed-stands*” melhorou ao longo do tempo (efeito principal de tempo; ambos $p < 0,001$), entretanto sem efeito da suplementação de Cr (efeito de interação; $p = 0,41$ e $p = 0,70$, respectivamente) (Tabela 6).

4.8 Subanálises

Análises de sensibilidade post-hoc, levando em consideração a adesão à suplementação e o nível de atividade física, não mostraram nenhum efeito de interação nos parâmetros ósseos e na função muscular (Tabelas de 7 a 10), confirmando os principais achados.

4.9 Consumo alimentar

A ingestão de alimentos foi comparável entre os grupos Cr e placebo ao longo do estudo, significando que a dieta não foi um fator de confusão nos resultados deste trabalho (Tabela 11).

Tabela 6. Dados de força e função musculares dos grupos creatina e placebo

Parâmetros	Creatina (n=106)			Placebo (n=94)			EEGs	
	Pré	Pós-12	Pós-24	Pré	Pós-12	Pós-24	p EPT	p GT
Handgrip (kgf)	26,9 (26,1 a 27,8)	27,4 (26,5 a 28,4)	27,2 (26,3 a 28,2)	26,0 (25,0 a 27,0)	26,4 (25,3 a 27,5)	25,7 (24,6 a 26,9)	0,121	0,551
Timed-up-and-go (s)	8,5 (8,1 a 8,9)	8,2 (7,9 a 8,6)	7,9 (7,5 a 8,2)	8,7 (8,3 a 9,2)	8,2 (7,8 a 8,6)	7,6 (7,3 a 7,9)	<0,001 ^{\$#}	0,414
Timed-stands tests (s)	23,9 (22,3 a 25,6)	22,7 (21,4 a 24,0)	21,4 (20,2 a 22,6)	24,4 (23,0 a 25,8)	22,5 (21,1 a 23,9)	21,5 (20,2 a 22,9)	<0,001 ^{*\$#}	0,705

Valores expressos em média (intervalo de confiança de 95%). Significância: p <0,05; EEGs: equações de estimativas generalizadas; EPT: efeito principal de tempo; GT: interação grupo e tempo. Significado dos símbolos: * Pré vs Pós-12; # Pós-12 vs Pós-24; \$ Pré vs. Pós-24.

Tabela 7. Densidade mineral óssea, marcadores ósseos, composição corporal e função e força musculares para o subgrupo com adesão a suplementação <80% dos grupos creatina e placebo

Parâmetros	Creatina (n=34)			Placebo (n=42)			EEGs	
	Pré	Pós-12	Pós-24	Pré	Pós-12	Pós-24	p EPT	p GT
Densidade mineral óssea								
Coluna lombar, g/cm ²	0,944 (0,894 a 0,995)	0,911 (0,849 a 0,973)	0,922 (0,868 a 0,976)	0,915 (0,878 a 0,952)	0,904 (0,866 a 0,942)	0,909 (0,869 a 0,948)	0,025*	0,218
T-score	-1,2 (-1,6 a -0,8)	-1,5 (-1,9 a -0,9)	-1,3 (-1,8 a -0,9)	-1,4 (1,6 a -1,1)	-1,5 (-1,7 a -1,2)	-1,4 (-1,7 a -1,1)	0,029*	0,178
Colo do fêmur, g/cm ²	0,699 (0,676 a 0,722)	0,698 (0,677 a 0,718)	0,687 (0,661 a 0,712)	0,720 (0,698 a 0,743)	0,706 (0,684 a 0,729)	0,703 (0,681 a 0,725)	0,003*\$	0,134
T-score	-1,4 (-1,6 a -1,2)	-1,4 (-1,6 a -1,3)	-1,5 (-1,7 a -1,3)	-1,3 (-1,5 a -1,1)	-1,4 (-1,6 a -1,2)	-1,4 (-1,6 a -1,2)	0,002\$	0,151
Fêmur total, g/cm ²	0,827 (0,795 a 0,859)	0,818 (0,784 a 0,853)	0,815 (0,779 a 0,849)	0,823 (0,800 a 0,847)	0,816 (0,789 a 0,844)	0,809 (0,785 a 0,835)	0,013\$	0,924
T-score	-0,8 (-1,2 a -0,5)	-0,9 (-1,2 a -0,6)	-0,9 (-1,2 a -0,6)	-1,1 (-1,3 a -0,9)	-1,1 (-1,3 a -0,9)	-1,2 (-1,4 a -0,9)	0,083	0,942
Corpo inteiro, g/cm ²	1,037 (0,995 a 1,079)	1,024 (0,985 a 1,064)	1,034 (0,992 a 1,076)	0,999 (0,967 a 1,031)	0,998 (0,966 a 1,029)	0,996 (0,966 a 1,027)	0,143	0,193
T-score	-1,5 (-1,8 a -1,1)	-1,6 (-1,9 a -1,2)	-1,5 (-1,8 a -1,1)	-1,5 (-1,8 a -1,3)	-1,6 (-1,9 a -1,3)	-1,6 (-1,9 a -1,3)	0,178	0,219
Marcadores ósseos								
CTX, ng/mL	0,276 (0,223 a 0,329)	0,294 (0,248 a 0,340)	0,387 (0,327 a 0,447)	0,292 (0,253 a 0,331)	0,387 (0,303 a 0,472)	0,391 (0,328 a 0,454)	0,001*\$	0,140
P1NP, ng/mL	66,0 (51,6 a 80,5)	64,5 (48,4 a 80,6)	63,1 (51,4 a 74,8)	70,1 (60,9 a 79,3)	73,5 (61,3 a 85,8)	65,6 (53,6 a 77,7)	0,598	0,760

continua

Conclusão

Parâmetros	Creatina (n=34)			Placebo (n=42)			EEGs	
	Pré	Pós-12	Pós-24	Pré	Pós-12	Pós-24	p EPT	p GT
Composição corporal								
Massa magra, kg	41,1 (39,2 a 42,9)	41,5 (39,6 a 43,3)	41,3 (39,5 a 43,1)	41,4 (39,7 a 43,0)	40,9 (39,1 a 42,8)	41,8 (40,0 a 43,7)	0,184	0,107
MMA, kg/m ²	6,6 (6,2 a 6,9)	6,7 (6,2 a 7,1)	6,6 (6,2 a 7,1)	7,0 (6,5 a 7,4)	6,9 (6,4 a 7,4)	7,1 (6,6 a 7,5)	0,364	0,143
Massa gorda, kg	29,1 (25,8 a 32,4)	29,7 (26,2 a 33,2)	28,9 (25,7 a 32,2)	27,9 (25,2 a 30,7)	27,5 (24,8 a 30,2)	28,9 (25,8 a 31,9)	0,606	0,082
Massa gorda, %	38,1 (36,2 a 39,9)	38,4 (36,4 a 40,3)	37,8 (35,8 a 39,8)	38,9 (37,3 a 40,4)	38,6 (36,9 a 40,2)	39,1 (37,5 a 40,8)	0,999	0,336
Força e função muscular								
Handgrip, kgf	25,1 (23,5 a 26,7)	23,7 (20,3 a 27,2)	25,9 (24,2 a 27,8)	26,3 (24,6 a 27,9)	26,6 (24,5 a 28,7)	25,1 (22,9 a 27,3)	0,848	0,129
Timed-up-and-go, s	8,8 (7,9 a 9,7)	8,8 (7,9 a 9,7)	8,2 (7,5 a 8,9)	8,7 (8,1 a 9,2)	8,2 (7,2 a 9,3)	8,0 (7,5 a 8,6)	0,181	0,864
Timed-stands, s	25,8 (22,4 a 29,1)	26,8 (22,3 a 31,3)	23,9 (21,0 a 26,9)	26,8 (24,5 a 29,1)	23,9 (21,6 a 26,1)	23,8 (21,3 a 26,4)	0,070	0,316

Valores expressos em média (intervalo de confiança de 95%). Significância: p <0,05; EEGs: equações de estimativas generalizadas; EPT: efeito principal de tempo; GT: interação grupo e tempo; CTX: telopeptídeo C-terminal de colágeno tipo I; P1NP: propeptídeo amino-terminal do colágeno tipo I; MMA: massa muscular apendicular. Significado dos símbolos: * Pré vs Pós-12; \$ Pré vs. Pós-24.

Tabela 8. Densidade mineral óssea, marcadores ósseos, composição corporal e função e força musculares para o subgrupo com adesão a suplementação ≥80% dos grupos creatina e placebo

Parâmetros	Creatina (n=72)			Placebo (n=52)			EEGs	
	Pré	Pós-12	Pós-24	Pré	Pós-12	Pós-24	p EPT	p GT
Densidade mineral óssea								
Coluna lombar, g/cm ²	0,910 (0,892 a 0,929)	0,895 (0,875 a 0,916)	0,898 (0,877 a 0,919)	0,888 (0,867 a 0,909)	0,883 (0,859 a 0,908)	0,889 (0,865 a 0,912)	0,003 ^{*\$}	0,079
T-score	-1,4 (-1,5 a -1,2)	-1,5 (-1,7 a -1,3)	-1,5 (-1,7 a -1,3)	-1,5 (-1,7 a -1,4)	-1,7 (-1,9 a -1,5)	-1,7 (-1,9 a -1,5)	0,001 ^{*\$}	0,672
Colo do fêmur, g/cm ²	0,723 (0,709 a 0,737)	0,710 (0,695 a 0,725)	0,703 (0,689 a 0,717)	0,709 (0,689 a 0,727)	0,711 (0,692 a 0,730)	0,701 (0,682 a 0,720)	<,001 ^{\$#}	0,005 ¹
T-score	-1,2 (-1,3 a -1,1)	-1,3 (-1,5 a -1,2)	-1,4 (-1,5 a -1,3)	-1,3 (-1,5 a -1,2)	-1,3 (-1,5 a -1,2)	-1,4 (-1,6 a -1,3)	<,001 ^{*\$#}	0,049 ¹
Fêmur total, g/cm ²	0,834 (0,819 a 0,849)	0,831 (0,815 a 0,847)	0,824 (0,808 a 0,840)	0,844 (0,820 a 0,868)	0,853 (0,827 a 0,879)	0,852 (0,827 a 0,878)	0,115	0,016 ¹
T-score	-0,9 (-1,1 a -0,8)	-0,9 (-1,1 a -0,8)	-1,0 (-1,2 a -0,9)	-0,9 (-1,0 a -0,7)	-0,8 (-1,0 a -0,6)	-0,8 (-1,0 a -0,7)	0,088	0,056
Corpo inteiro, g/cm ²	1,012 (0,996 a 1,027)	1,009 (0,993 a 1,026)	1,007 (0,991 a 1,023)	1,004 (0,988 a 1,021)	1,004 (0,988 a 1,020)	1,008 (0,991 a 1,025)	0,765	0,069
T-score	-1,3 (-1,5 a -1,1)	-1,4 (-1,6 a -1,2)	-1,4 (-1,6 a -1,2)	-1,4 (-1,6 a -1,2)	-1,5 (-1,7 a -1,3)	-1,5 (-1,7 a -1,3)	0,064	0,166
Marcadores ósseos								
CTX, ng/mL	0,284 (0,249 a 0,319)	0,337 (0,298 a 0,377)	0,397 (0,357 a 0,436)	0,236 (0,203 a 0,268)	0,284 (0,243 a 0,325)	0,331 (0,285 a 0,376)	<,001 ^{*\$#}	0,786
P1NP, ng/mL	59,6 (54,1 a 65,1)	62,9 (55,9 a 69,8)	63,9 (57,7 a 70,1)	52,3 (46,4 a 58,2)	52,0 (46,4 a 57,7)	55,4 (49,6 a 61,3)	0,225	0,652

continua

Conclusão

Parâmetros	Creatina (n=72)			Placebo (n=52)			EEGs	
	Pré	Pós-12	Pós-24	Pré	Pós-12	Pós-24	p EPT	p GT
Composição corporal								
Massa magra, kg	40,5 (39,5 a 41,6)	40,9 (39,7 a 42,0)	40,9 (39,8 a 42,2)	40,4 (39,2 a 41,6)	41,0 (39,7 a 42,3)	41,0 (39,8 a 42,3)	0,002 ^{*\$}	0,636
MMA, kg/m ²	6,9 (6,7 a 7,1)	6,9 (6,7 a 7,2)	6,9 (6,8 a 7,2)	6,9 (6,7 a 7,2)	7,1 (6,8 a 7,3)	7,2 (6,9 a 7,4)	0,001 ^{\$}	0,198
Massa gorda, kg	25,3 (23,5 a 27,1)	25,2 (23,4 a 27,1)	25,1 (23,3 a 26,9)	25,9 (24,0 a 27,7)	26,3 (24,4 a 28,2)	26,1 (24,4 a 27,8)	0,619	0,631
Massa gorda, %	36,7 (35,3 a 38,0)	36,5 (35,1 a 37,9)	36,2 (34,9 a 37,6)	37,5 (36,0 a 38,9)	37,6 (36,2 a 38,9)	37,4 (36,1 a 38,7)	0,435	0,758
Força e função muscular								
Handgrip, kgf	27,5 (26,4 a 28,5)	28,2 (27,1 a 29,2)	27,6 (26,4 a 28,8)	25,6 (24,4 a 26,8)	26,2 (24,9 a 27,4)	25,8 (24,4 a 27,2)	0,017	0,922
Timed-up-and-go, s	8,5 (8,0 a 8,9)	8,1 (7,7 a 8,5)	7,8 (7,4 a 8,1)	8,8 (8,2 a 9,5)	8,2 (7,7 a 8,6)	7,5 (7,1 a 7,8)	<,001 ^{*\$#}	0,263
Timed-stands, s	23,6 (21,8 a 25,5)	21,9 (20,6 a 23,3)	20,8 (19,5 a 22,0)	23,3 (21,7 a 24,8)	21,6 (19,9 a 23,3)	20,4 (18,9 a 21,9)	<,001 ^{*\$#}	0,999

Valores expressos em média (intervalo de confiança de 95%). Significância: p <0,05; EEGs: equações de estimativas generalizadas; EPT: efeito principal de tempo; GT: interação grupo e tempo; CTX: telopeptídeo C-terminal de colágeno tipo I; P1NP: propeptídeo amino-terminal do colágeno tipo I; MMA: massa muscular apendicular. Significado dos símbolos: * Pré vs Pós-12; # Pós-12 vs Pós-24; \$ Pré vs. Pós-24. ¹Apesar da **significante interação entre grupo e tempo, nenhuma diferença entre grupos foi observada após as correções pós hoc (p >0,05 para comparação entre grupo).**

Tabela 9. Densidade mineral óssea, marcadores ósseos, composição corporal e função e força musculares para o subgrupo inativo dos grupos creatina e placebo

Parâmetros	Creatina (n=24)			Placebo (n=19)			EEGs	
	Pré	Pós-12	Pós-24	Pré	Pós-12	Pós-24	P EPT	p GT
Densidade mineral óssea								
Coluna lombar, g/cm ²	0,889 (0,858 a 0,919)	0,868 (0,832 a 0,903)	0,869 (0,833 a 0,905)	0,886 (0,855 a 0,916)	0,885 (0,847 a 0,923)	0,885 (0,852 a 0,918)	0,039 ^{*\$}	0,057
T-score	-1,6 (-1,8 a -1,3)	-1,8 (-2,1 a -1,5)	-1,8 (-2,1 a -1,5)	-1,6 (-1,9 a -1,4)	-1,7 (-1,9 a -1,4)	-1,7 (-1,9 a -1,4)	0,007 ^{*\$}	0,125
Colo do fêmur, g/cm ²	0,701 (0,678 a 0,724)	0,696 (0,671 a 0,721)	0,686 (0,665 a 0,708)	0,723 (0,687 a 0,759)	0,724 (0,686 a 0,762)	0,713 (0,676 a 0,749)	0,001 ^{\$\$}	0,571
T-score	-1,4 (-1,6 a -1,2)	-1,4 (-1,7 a -1,2)	-1,5 (-1,7 a -1,4)	-1,2 (-1,5 a -0,9)	-1,2 (-1,6 a -0,9)	-1,4 (-1,7 a -1,0)	0,002 ^{\$\$}	0,862
Fêmur total, g/cm ²	0,817 (0,784 a 0,849)	0,812 (0,779 a 0,846)	0,806 (0,773 a 0,839)	0,864 (0,829 a 0,899)	0,872 (0,831 a 0,913)	0,861 (0,825 a 0,898)	0,102	0,370
T-score	-1,1 (-1,3 a -0,9)	-1,1 (-1,4 a -0,9)	-1,2 (-1,4 a -0,9)	-0,7 (-0,9 a -0,5)	-0,7 (-1,0 a -0,4)	-0,7 (-1,0 a -0,4)	0,227	0,586
Corpo inteiro, g/cm ²	1,001 (0,971 a 1,033)	0,995 (0,964 a 1,027)	0,998 (0,965 a 1,029)	0,995 (0,967 a 1,023)	0,991 (0,997 a 1,016)	0,990 (0,966 a 1,015)	0,298	0,726
T-score	-1,5 (-1,9 a -1,1)	-1,5 (-1,9 a -1,1)	-1,6 (-1,9 a -1,1)	-1,6 (-1,9 a -1,2)	-1,7 (-1,9 a -1,4)	-1,7 (-1,9 a -1,4)	0,150	0,924
Marcadores ósseos								
CTX, ng/mL	0,311 (0,234 a 0,388)	0,338 (0,264 a 0,411)	0,403 (0,314 a 0,493)	0,262 (0,215 a 0,309)	0,319 (0,239 a 0,399)	0,380 (0,313 a 0,447)	0,001 ^{\$\$}	0,745
P1NP, ng/mL	69,4 (56,5 a 82,3)	72,5 (56,1 a 88,9)	68,9 (55,4 a 82,5)	67,8 (52,9 a 82,7)	62,4 (44,4 a 80,3)	68,6 (50,7 a 86,4)	0,938	0,478

continua

Conclusão

Parâmetros	Creatina (n=24)			Placebo (n=19)			EEGs	
	Pré	Pós-12	Pós-24	Pré	Pós-12	Pós-24	p EPT	p GT
Composição corporal								
Massa magra, kg	40,1 (38,2 a 41,9)	40,4 (38,6 a 42,3)	40,5 (38,7 a 42,3)	40,9 (38,9 a 42,8)	40,9 (38,8 a 42,9)	41,9 (39,9 a 43,9)	0,012 ^{\$#}	0,089
MMA, kg/m ²	6,7 (6,4 a 6,9)	6,8 (6,4 a 7,1)	6,8 (6,4 a 7,1)	6,9 (6,6 a 7,2)	7,0 (6,7 a 7,3)	7,1 (6,9 a 7,5)	0,049 ^{\$}	0,218
Massa gorda, kg	25,8 (22,5 a 29,2)	26,4 (23,2 a 29,5)	25,5 (22,7 a 28,3)	27,1 (23,8 a 30,4)	27,5 (24,4 a 30,7)	27,8 (24,6 a 30,9)	0,215	0,204
Massa gorda, %	37,1 (34,8 a 39,4)	37,6 (35,2 a 40,0)	36,9 (34,9 a 38,8)	38,4 (35,8 a 40,9)	38,8 (36,4 a 41,2)	38,4 (36,1 a 40,6)	0,157	0,907
Força e função muscular								
Handgrip, kgf	28,8 (26,9 a 30,6)	29,4 (27,8 a 31,0)	30,0 (27,9 a 32,1)	26,6 (24,7 a 28,5)	27,6 (25,7 a 29,5)	27,3 (24,9 a 29,6)	0,184	0,771
Timed-up-and-go, s	9,3 (8,4 a 10,2)	8,2 (7,5 a 8,9)	7,9 (7,5 a 8,4)	8,8 (7,9 a 9,7)	8,4 (7,6 a 9,3)	7,3 (6,9 a 7,7)	0,002 ^{\$}	0,404
Timed-stands, s	24,5 (20,9 a 28,1)	23,1 (20,8 a 25,4)	21,9 (19,8 a 24,2)	25,5 (21,5 a 29,5)	22,7 (19,4 a 25,9)	21,2 (19,2 a 23,2)	0,052 ^{\$}	0,816

Valores expressos em média (intervalo de confiança de 95%). Significância: p <0,05; EEGs: equações de estimativas generalizadas; EPT: efeito principal de tempo; GT: interação grupo e tempo; CTX: telopeptídeo C-terminal de colágeno tipo I; P1NP: propeptídeo amino-terminal do colágeno tipo I; MMA: massa muscular apendicular. Significado dos símbolos: * Pré vs Pós-12; # Pós-12 vs Pós-24; \$ Pré vs Pós-24.

Tabela 10. Densidade mineral óssea, marcadores ósseos, composição corporal e função e força musculares para o subgrupo ativo dos grupos creatina e placebo

Parâmetros	Creatina (n=82)			Placebo (n=75)			EEGs	
	Pré	Pós-12	Pós-24	Pré	Pós-12	Pós-24	p EPT	p GT
Densidade mineral óssea								
Coluna lombar, g/cm ²	0,917 (0,897 a 0,937)	0,900 (0,878 a 0,923)	0,905 (0,883 a 0,927)	0,898 (0,880 a 0,916)	0,889 (0,869 a 0,910)	0,895 (0,874 a 0,915)	0,001* ^{\$#}	0,327
T-score	-1,4 (-1,5 a -1,2)	-1,5 (-1,7 a -1,3)	-1,5 (-1,7 a -1,3)	-1,5 (-1,6 a -1,3)	-1,6 (-1,8 a -1,5)	-1,6 (-1,8 a -1,4)	<,001* ^{\$#}	0,952
Colo do fêmur, g/cm ²	0,725 (0,711 a 0,739)	0,713 (0,698 a 0,727)	0,705 (0,692 a 0,719)	0,709 (0,694 a 0,725)	0,706 (0,691 a 0,722)	0,698 (0,682 a 0,714)	<,001* ^{\$#}	0,135
T-score	-1,2 (-1,3 a -1,1)	-1,3 (-1,5 a -1,2)	-1,4 (-1,5 a -1,3)	-1,3 (-1,5 a -1,2)	-1,4 (-1,5 a -1,2)	-1,4 (-1,6 a -1,3)	<,001* ^{\$#}	0,246
Fêmur total, g/cm ²	0,840 (0,825 a 0,856)	0,836 (0,819 a 0,853)	0,830 (0,813 a 0,848)	0,829 (0,809 a 0,849)	0,832 (0,810 a 0,855)	0,832 (0,810 a 0,853)	0,179	0,096
T-score	-0,9 (-1,0 a -0,8)	-0,9 (-1,1 a -0,8)	-0,9 (-1,1 a -0,8)	-0,9 (-1,1 a -0,8)	-0,9 (-1,2 a -0,8)	-1,0 (-1,2 a -0,8)	0,077	0,239
Corpo inteiro, g/cm ²	1,015 (0,999 a 1,031)	1,013 (0,996 a 1,029)	1,010 (0,994 a 1,026)	1,003 (0,988 a 1,018)	1,003 (0,988 a 1,018)	1,005 (0,990 a 1,021)	0,817	0,136
T-score	-1,3 (-1,5 a -1,1)	-1,4 (-1,6 a -1,1)	-1,4 (-1,6 a -1,2)	-1,4 (-1,6 a -1,2)	-1,5 (-1,7 a -1,3)	-1,5 (-1,7 a -1,3)	0,111	0,514
Marcadores ósseos								
CTX, ng/mL	0,279 (0,249 a 0,309)	0,332 (0,293 a 0,371)	0,393 (0,358 a 0,428)	0,250 (0,222 a 0,279)	0,298 (0,259 a 0,338)	0,339 (0,298 a 0,381)	<,001* ^{\$#}	0,580
P1NP, ng/mL	58,1 (52,6 a 63,4)	59,8 (53,8 a 65,7)	61,3 (55,8 a 66,8)	56,6 (50,9 a 62,2)	57,3 (50,9 a 63,6)	57,0 (51,1 a 62,9)	0,682	0,819

continua

Conclusão

Parâmetros	Creatina (n=82)			Placebo (n=75)			EEGs	
	Pré	Pós-12	Pós-24	Pré	Pós-12	Pós-24	p EPT	p GT
Composição corporal								
Massa magra, kg	41,1 (40,0 a 42,1)	41,4 (40,3 a 42,5)	41,4 (40,3 a 42,6)	40,5 (39,4 a 41,6)	41,0 (39,9 a 42,2)	40,9 (39,8 a 42,2)	0,004 ^{*\$}	0,833
MMA, kg/m ²	7,0 (6,8 a 7,2)	7,0 (6,9 a 7,3)	7,1 (6,9 a 7,3)	6,9 (6,7 a 7,1)	7,0 (6,8 a 7,3)	7,1 (6,9 a 7,3)	0,002 ^{\$}	0,672
Massa gorda, kg	25,8 (24,1 a 27,5)	25,6 (23,8 a 27,3)	25,6 (23,9 a 27,4)	26,2 (24,5 a 27,8)	26,4 (24,7 a 28,1)	26,5 (24,8 a 28,1)	0,937	0,601
Massa gorda, %	36,9 (35,7 a 38,2)	36,6 (35,3 a 37,9)	36,5 (35,2 a 37,9)	37,7 (36,5 a 38,9)	37,6 (36,4 a 38,8)	37,7 (36,6 a 38,9)	0,496	0,614
Força e função muscular								
Handgrip, kgf	26,3 (25,4 a 27,3)	26,8 (25,7 a 27,9)	26,3 (25,3 a 27,4)	25,9 (24,7 a 26,9)	26,1 (24,9 a 27,3)	25,3 (23,9 a 26,7)	0,140	0,668
Timed-up-and-go, s	8,3 (7,8 a 8,7)	8,3 (7,9 a 8,7)	7,9 (7,5 a 8,2)	8,7 (8,1 a 9,2)	8,1 (7,7 a 8,6)	7,7 (7,3 a 8,0)	0,001 ^{\$#}	0,291
Timed-stands, s	23,9 (22,1 a 25,8)	22,6 (21,0 a 24,1)	21,1 (19,8 a 22,5)	24,1 (22,7 a 25,4)	22,4 (20,8 a 23,9)	21,5 (19,9 a 23,0)	<,001 ^{*\$#}	0,732

Valores expressos em média (intervalo de confiança de 95%). Significância: p <0,05; EEGs: equações de estimativas generalizadas; EPT: efeito principal de tempo; GT: interação grupo e tempo; CTX: telopeptídeo C-terminal de colágeno tipo I; P1NP: propeptídeo amino-terminal do colágeno tipo I; MMA: massa muscular apendicular. Significado dos símbolos: * Pré vs Pós-12; # Pós-12 vs Pós-24; \$ Pré vs. Pós-24.

Tabela 11. Consumo alimentar dos grupos creatina e placebo

Parâmetros	Creatina (n=106)			Placebo (n=94)			EEGs	
	Pré	Pós-12	Pós-24	Pré	Pós-12	Pós-24	p EPT	p GT
ET, kcal	1459,5 (1381,3 a 1537,8)	1420,8 (1344,9 a 1496,6)	1460,3 (1377,4 a 1543,2)	1432,7 (1360,2 a 505,3)	1404,7 (1333,1 a 1476,1)	1449,4 (1370,6 a 1528,1)	0,195	0,956
CHO, g	191,5 (178,4 a 204,7)	184,7 (173,4 a 195,9)	188,4 (176,2 a 200,6)	191,8 (179,8 a 204,0)	184,5 (173,2 a 195,8)	191,3 (178,2 a 204,4)	0,254	0,922
CHO, %	53,5 (51,9 a 55,1)	52,7 (51,1 a 54,2)	51,8 (50,1 a 53,4)	53,3 (51,7 a 55,0)	52,8 (51,1 a 54,4)	52,7 (51,0 a 54,5)	0,319	0,695
Lip, g	47,4 (43,6 a 51,1)	48,2 (44,2 a 52,2)	51,2 (46,9 a 55,3)	46,2 (42,9 a 49,5)	48,4 (44,3 a 52,5)	48,5 (44,6 a 52,3)	0,159	0,574
Lip, %	28,7 (27,3 a 30,1)	30,2 (28,7 a 31,7)	31,1 (29,6 a 32,7)	29,0 (27,7 a 30,4)	30,5 (28,9 a 32,2)	29,8 (28,2 a 31,4)	0,071	0,287
Ptn, g	62,7 (59,6 a 65,7)	61,1 (56,8 a 65,4)	61,8 (58,1 a 65,4)	62,4 (58,9 a 65,9)	57,6 (54,7 a 60,5)	62,1 (58,9 a 65,4)	0,129	0,450
Ptn, %	17,8 (16,9 a 18,7)	17,2 (16,3 a 18,1)	17,1 (16,3 a 17,9)	17,6 (16,8 a 18,4)	16,7 (15,8 a 17,6)	17,5 (16,5 a 18,4)	0,158	0,530
Creatina, g	0,509 (0,458 a 0,559)	0,471 (0,423 a 0,519)	0,480 (0,430 a 0,530)	0,458 (0,409 a 0,507)	0,495 (0,438 a 0,552)	0,476 (0,429 a 0,523)	0,962	0,193

Valores expressos como media (interval de confiança de 95%). Significância: $p < 0,05$; EEGs: equações de estimativas generalizadas; EPT: efeito principal de tempo; GT: interação grupo e tempo; ET: energia total; CHO: carboidrato; Lip: lipídios; Ptn: proteína. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos.

5.DISSCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da suplementação de Cr na DMO, vBMD, microarquitetura óssea, composição corporal e nos parâmetros de força e função muscular em mulheres pós-menopausadas com osteopenia. Ao nosso conhecimento, este é o maior ensaio clínico e randomizado que investigou a eficácia da suplementação de Cr na saúde óssea. O principal achado deste estudo demonstrou que a suplementação de 3g de Cr continuamente ao longo de dois anos não afeta a DMO, vBMD, a microarquitetura ou o *turnover* ósseo em mulheres na pós-menopausa com baixa massa óssea. Além disso, foi demonstrado que a suplementação de Cr, em longo prazo, não foi eficaz na prevenção de quedas e fraturas ou na alteração da composição corporal, força e função musculares nessa população. No geral, esses achados sugerem que os efeitos terapêuticos atribuídos à suplementação de Cr em condições caracterizadas por perda óssea e muscular são primariamente alcançados pelos efeitos adaptativos do treinamento físico e não podem ser alcançados apenas com a suplementação isolada.

Estudos anteriores já demonstraram que durante o desenvolvimento ósseo, há um aumento da atividade enzimática da Ck (Somjen *et al.*, 1994) e que a mesma, pode ser afetada por alguns fatores que já são conhecidos por modularem o metabolismo ósseo, como o IGF-1 (Sömjen e Kaye, 1994), a 1,25 di-hidroxitamina D3 (Somjen *et al.*, 1984), e o paratormônio (Somjen *et al.*,

1985; Kaye *et al.*, 1990). Além disso, como citado anteriormente, o tratamento com uma substância análoga a Cr provoca distúrbios na formação de osso endocondral tanto *in vivo* quanto *in vitro* (Funanage *et al.*, 1992). Somado a isso, sabe-se que durante a osteoclastogênese ocorre aumento da atividade enzimática da CK cerebral e que a administração de um fármaco (ciclocreatina) capaz de inibir a sua atividade leva a supressão da reabsorção óssea e consequentemente da diferenciação dos osteoclastos *in vitro*, o que possivelmente pode afetar o *turnover* ósseo (Chang *et al.*, 2008).

Curiosamente, os mesmos autores demonstraram através de experimentos *in vivo* que camundongos Ckb - / - eram menos suscetíveis à perda óssea induzida por ovariectomia, ou tratamento com interleucina-1 quando comparados com camundongos controles de tipo selvagem (Chang *et al.*, 2008). Estas descobertas confirmam a hipótese de que a suplementação de Cr poderia afetar o *turnover* ósseo via aumento da fosforilcreatina, aumentando a ressíntese de ATP através da reação Ck nas células ósseas (Wallimann e Hemmer, 1994). Apoiando ainda mais essa hipótese, quando adicionada ao meio de cultura celular, a Cr aumentou a atividade metabólica, diferenciação e mineralização de células osteoblásticas envolvidas no processo de formação óssea (Gerber *et al.*, 2005).

Estudos clínicos avaliando o efeito da suplementação da Cr na saúde óssea são controversos. Alguns demonstraram efeitos positivos da suplementação de Cr na saúde óssea (Louis *et al.*, 2003; Candow *et al.*, 2008; Chilibeck *et al.*, 2015) enquanto outros não (Tarnopolsky *et al.*, 2004; Gualano *et al.*, 2014; Hayashi *et al.*, 2014). O estudo de Chilibeck *et al.* (2015),

demonstrou que a suplementação de Cr (0,1 g/kg) combinada com treinamento de força por 12 meses atenuou a perda de DMO do colo do fêmur e aumentou a largura subperiosteal do eixo femoral em uma população semelhante à de interesse do atual estudo. Por outro lado, não foi encontrado nenhum benefício da suplementação de Cr, associada (5 g/dia) ou não (1 g/dia) ao treinamento de força, sobre os marcadores ósseos (CTX, P1NP), densidade mineral óssea ou propriedades de microarquitetura óssea em mulheres pós-menopausadas (Gualano *et al.*, 2014; Lobo., 2015), bem como em crianças e adolescentes com doenças reumáticas tratadas com corticoides (Hayashi *et al.*, 2014; Solis *et al.*, 2015). Diferenças nas populações, protocolos de Cr (1 g/d a 7 g/d) e seguimentos (3 a 12 meses) poderiam explicar parcialmente os achados controversos.

O presente estudo fornece resultados convincentes de que a suplementação de Cr não afeta as propriedades minerais de densidade, geometria ou microarquitetura ósseas. Foram selecionadas mulheres pós-menopausadas com osteopenia com a premissa de que a suplementação de Cr seria capaz de prevenir novos declínios na massa óssea. Como esperado, vários parâmetros ósseos se deterioraram durante o seguimento (embora as alterações nos parâmetros da DXA não tenham sido superiores a variação mínima significativa), e interessante acompanhados por níveis aumentados de CTX e sem alterações no PINP, evidenciando um desequilíbrio entre a degradação óssea e a formação. O consumo de Cr, no entanto, não teve capacidade de neutralizar tal perda óssea ou desacelerar a renovação

óssea, refutando a noção de que este nutriente poderia ter propriedades osteogênicas em indivíduos mais velhos.

É importante ressaltar que os resultados permaneceram praticamente os mesmos quando subanálises foram realizadas de acordo com a baixa e alta adesão à suplementação e com os níveis de atividade física. Também é importante notar que a amostra possuía um baixo consumo de Cr dietético (~ 0,5 g/dia vs. ~ 2-5 g/dia em onívoros), uma condição que em tese, poderia predispor a melhores respostas clínicas à suplementação de Cr (Harris *et al.*, 1992; Solis *et al.*, 2017); no entanto, neste estudo o baixo consumo de Cr dietético não foi suficiente para induzir qualquer benefício da suplementação de Cr. Coletivamente, essas observações reforçam a conclusão de que a suplementação de Cr foi amplamente ineficaz na melhoria da saúde óssea.

A Cr surgiu como uma intervenção dietética eficaz capaz de compensar a disfunção muscular e perda de massa muscular em indivíduos mais velhos (Brose *et al.*, 2003; Devries e Phillips, 2014; Gualano *et al.*, 2014; Gualano *et al.*, 2016). Em um estudo anterior a suplementação de Cr a curto prazo, mesmo sem treinamento físico, demonstrou ser suficiente para aumentar a massa corporal total e a massa magra (provavelmente devido à retenção de água), bem como melhora na resistência à fadiga, força muscular, e no desempenho de atividades de vida diária em indivíduos mais velhos (Gualano *et al.*, 2016). No entanto, pouco se sabe se esses benefícios são duradouros. Este estudo fornece novas evidências de que a suplementação crônica de Cr não constitui uma estratégia dietética eficaz para melhorar ou prevenir o declínio da força e função muscular, nem da massa magra em indivíduos mais velhos. O aumento

na massa magra e na função muscular observados neste estudo podem estar associados simplesmente ao “*trial effect*”, o que significa que as pacientes no estudo podem receber um tratamento melhor do que aquelas que estão fora do estudo (Braunholtz *et al.*, 2001).

Além disso, os achados do nosso estudo também demonstram que a suplementação de Cr a longo prazo está possivelmente livre de eventos adversos importantes e não afeta clinicamente os marcadores laboratoriais relacionados à saúde. Isso amplia um crescente volume de literatura mostrando que a suplementação de Cr a curto e médio prazo (ou seja, até 6 meses) é segura (Gualano *et al.*, 2011; Neves *et al.*, 2011b; Alves *et al.*, 2013; Gualano *et al.*, 2014).

O presente estudo apresenta pontos fortes importantes, incluindo o tempo de seguimento, a casuística relativamente grande da amostra e as avaliações abrangentes do metabolismo ósseo. No entanto, apresenta algumas limitações. Primeiro, pode ter sido insuficiente para detectar mudanças significativas em desfechos secundários, particularmente no que se trata de quedas e fraturas, cuja incidência durante todo o acompanhamento foi relativamente baixa. Em segundo lugar, um dos mecanismos postulados subjacentes ao efeito da Cr sobre a massa óssea e magra é através do aumento do volume de treinamento, proporcionando uma maior tração sobre os músculos e ossos (através do aumento da força muscular no osso), resultando em melhores adaptações (Chilibeck *et al.*, 2015). Apesar de termos sido capazes de subanalisar os dados de acordo com o nível de atividade física das participantes, nenhuma delas estava envolvida regularmente em um

treinamento de força. No entanto, uma recente meta-análise mostrou que a suplementação de Cr em combinação ao treinamento de força não foi capaz de melhorar a DMO em idosos quando comparado ao treinamento de força isolado (Forbes *et al.*, 2018). O efeito da suplementação de Cr juntamente com o treinamento de força a longo prazo (>12 meses) ainda precisa ser esclarecido. Terceiro, a ingestão diária de proteínas das participantes foi muito baixa, portanto, pode-se argumentar que a resistência anabólica associada ao envelhecimento pode ter contribuído para piores respostas ósseas e musculares. Em quarto lugar, o uso crônico de 3g/dia de Cr já é conhecido por aumentar o conteúdo intramuscular desta amina sendo tão eficaz quanto o uso de 20 g/dia (Hultman *et al.*, 1996), além de ter sido efetivo no aumento da massa óssea de pacientes distróficos (Louis *et al.*, 2003). Entretanto, não se pode descartar a possibilidade de que uma dose diária maior seja necessária para induzir aumento na massa óssea em indivíduos mais velhos. Por fim, nossos achados são restritos a mulheres na pós-menopausa com osteopenia e não podem ser generalizados para outras condições, como aquelas caracterizadas por perda óssea mais grave.

6.CONCLUSÃO

A suplementação de 3 g/dia de Cr ao longo de 2 anos não foi eficaz em aumentar ou impedir a deterioração de quaisquer parâmetros ósseos em mulheres na pós-menopausa com baixa massa óssea, ou afetou a composição corporal e a força e função musculares nesta população. Estes achados refutam a noção de que a prescrição de Cr isolada, sem treinamento físico associado, poderia ser benéfica para indivíduos idosos em longo prazo.

7.ANEXOS

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética Local em Pesquisa Humana da Universidade de São Paulo



Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0184/09

Título: Efeitos da suplementação de creatina combinada ou não ao treinamento físico em mulheres idosas: um estudo clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.

Pesquisador Responsável: Rosa Maria Rodrigues Pereira

Pesquisador Executante: Bruno Gualano

Disciplina: Reumatologia

Departamento: CLÍNICA MÉDICA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 20/12/2017, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

• Carta datada de 27/11/2017 - Solicitação de Inclusão do aluno Lucas Peixoto Sales como pesquisador executante do subprojeto intitulado Efeitos da suplementação de creatina na massa óssea, função, força muscular e na composição corporal de mulheres pós menopausadas: um estudo clínico, randomizado, controlado por placebo, que será Dissertação de Mestrado.

• Carta datada de 27/11/17 - relatório de atividades do estudo.

CAPPesq, 20 de Dezembro de 2017

Prof. Dr. Joel Faintuch
Vice - Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo B - Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº
 APTO: BAIRRO: CIDADE: CEP:

TELEFONE: DDD (.....)

2- RESPONSÁVEL LEGAL:

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº
 APTO: BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II- DADOS SOBRE A PESQUISA

1- TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Efeitos da suplementação de creatina combinada ou não ao treinamento físico em mulheres idosas: um estudo clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.**

2- PESQUISADOR: Profa Dra Rosa Maria Rodrigues Pereira.
 CARGO/FUNÇÃO: Profa Associada INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 45920.
 UNIDADE DO HCFMUSP: Laboratório de Investigação Médica – Reumatologia (LIM-17), LACRE

3- AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
 RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
 RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4- DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos e 10 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1 – JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DA PESQUISA:

Com a idade a quantidade de osso do seu corpo pode diminuir e isto pode levar a fraturas. O objetivo deste projeto é ver se o uso da creatina pode aumentar a quantidade de osso no seu corpo.

2 – PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS E PROPÓSITOS, INCLUINDO A IDENTIFICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS QUE SÃO EXPERIMENTAIS:

Você será selecionado através de um sorteio para:

- receber suplementação de creatina,
- receber placebo (açúcar) e apenas continuar suas consultas ambulatoriais de rotina.

Depois desta seleção você passará por avaliações que incluirão questionários, testes físicos, coleta de sangue, coleta de urina e densitometria óssea (um exame para ver a quantidade de osso do seu corpo), antes do início do estudo, após seis, doze, dezoito e vinte e quatro meses. Além disso, será realizado um teste ergométrico (teste de esforço físico em esteira) antes do estudo para avaliar a sua capacidade física e saúde.

Levantaremos a sua ficha médica para melhor conhecê-lo e saber se você tem alguma doença (diabetes, hipertensão, etc), toma algum remédio, e outras informações médicas que possam ser úteis.

3 – DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS:

Exame de sangue: a coleta de sangue poderá causar um leve desconforto no local da picada, que deve desaparecer em um dia.

Exame de densitometria: é um tipo de exame de Rx, que não causa dor nem desconforto e você receberá uma quantidade muito pequena de irradiação, menos que um RX de tórax.

4 – BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS:

Além de receber acompanhamento médico por dois anos, esperamos que a creatina melhore sua massa óssea.

5 – PROCEDIMENTOS ALTERNATIVOS QUE PODEM SER VANTAJOSOS AO INDIVÍDUO:

Não existem.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. É garantida a liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Caso ocorra algum dano à saúde decorrente da pesquisa, será assegurado o seu direito de receber assistência médica no Hospital das Clínicas (HC-FMUSP).

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, e serão publicadas com fins científicos, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Além disso, o paciente tem direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Não cabe o direito de receber indenização, uma vez que você entrou por sua própria vontade no projeto e tem a liberdade para sair dele quando quiser.

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS

Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Efeitos da suplementação de creatina em mulheres idosas: um estudo clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo".

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

São Paulo, ___ de _____ de 2015.

Assinatura do Paciente/Representante legal

Assinatura do Pesquisador

8. REFERÊNCIAS

AGUIAR, A. F.; JANUÁRIO, R. S. B.; JUNIOR, R. P.; GERAGE, A. M.; PINA, F. L. C.; DO NASCIMENTO, M. A.; PADOVANI, C. R.; CYRINO, E. S. Long-term creatine supplementation improves muscular performance during resistance training in older women. **European journal of applied physiology**, v. 113, n. 4, p. 987-996, 2013.

ALVARENGA, J. C.; FULLER, H.; PASOTO, S. G.; PEREIRA, R. M. Age-related reference curves of volumetric bone density, structure, and biomechanical parameters adjusted for weight and height in a population of healthy women: an HR-pQCT study. **Osteoporos Int**, v. 28, n. 4, p. 1335-1346, 2017.

ALVES, C. R.; SANTIAGO, B. M.; LIMA, F. R.; OTADUY, M. C.; CALICH, A. L.; TRITTO, A. C.; DE SA PINTO, A. L.; ROSCHEL, H.; LEITE, C. C.; BENATTI, F. B.; BONFA, E.; GUALANO, B. Creatine supplementation in fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 65, n. 9, p. 1449-1459, 2013.

ALVES, C. R. R.; MEREGE FILHO, C. A. A.; BENATTI, F. B.; BRUCKI, S.; PEREIRA, R. M. R.; DE SÁ PINTO, A. L.; LIMA, F. R.; ROSCHEL, H.; GUALANO, B. Creatine supplementation associated or not with strength training upon emotional and cognitive measures in older women: a randomized double-blind study. **PLoS One**, v. 8, n. 10, p. e76301, 2013.

ANAGNOSTIS, P.; DIMOPOULOU, C.; KARRAS, S.; LAMBRINOUDAKI, I.; GOULIS, D. G. Sarcopenia in post-menopausal women: Is there any role for vitamin D? **Maturitas**, v. 82, n. 1, p. 56-64, 2015.

ANTOLIC, A.; ROY, B. D.; TARNOPOLSKY, M. A.; ZERNICKE, R. F.; WOHL, G. R.; SHAUGHNESSY, S. G.; BOURGEOIS, J. M. Creatine monohydrate increases bone mineral density in young Sprague-Dawley rats. **Med Sci Sports Exerc**, v. 39, n. 5, p. 816-820, 2007.

BAUMGARTNER, R. N.; KOEHLER, K. M.; GALLAGHER, D.; ROMERO, L.; HEYMSFIELD, S. B.; ROSS, R. R.; GARRY, P. J.; LINDEMAN, R. D. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. **American journal of epidemiology**, v. 147, n. 8, p. 755-763, 1998.

BERMON, S.; VENEMBRE, P.; SACHET, C.; VALOUR, S.; DOLISI, C. Effects of creatine monohydrate ingestion in sedentary and weight-trained older adults. **Acta Physiol Scand**, v. 164, n. 2, p. 147-155, 1998.

BOUTROY, S.; VAN RIETBERGEN, B.; SORNAY-RENDU, E.; MUNOZ, F.; BOUXSEIN, M. L.; DELMAS, P. D. Finite element analysis based on in vivo HR-pQCT images of the distal radius is associated with wrist fracture in postmenopausal women. **J Bone Miner Res**, v. 23, n. 3, p. 392-399, 2008.

BRAUNHOLTZ, D. A.; EDWARDS, S. J.; LILFORD, R. J. Are randomized clinical trials good for us (in the short term)? Evidence for a "trial effect". **J Clin Epidemiol**, v. 54, n. 3, p. 217-224, 2001.

BROSE, A.; PARISE, G.; TARNOPOLSKY, M. A. Creatine supplementation enhances isometric strength and body composition improvements following strength exercise training in older adults. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 58, n. 1, p. B11-B19, 2003.

BURKE, D. G.; CANDOW, D. G.; CHILIBECK, P. D.; MACNEIL, L. G.; ROY, B. D.; TARNOPOLSKY, M. A.; ZIEGENFUSS, T. Effect of creatine supplementation and resistance-exercise training on muscle insulin-like growth factor in young adults. **International journal of sport nutrition and exercise metabolism**, v. 18, n. 4, p. 389-398, 2008.

CANDOW, D. G.; LITTLE, J. P.; CHILIBECK, P. D.; ABEYSEKARA, S.; ZELLO, G. A.; KAZACHKOV, M.; CORNISH, S. M.; YU, P. H. Low-dose creatine combined with protein during resistance training in older men. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 40, n. 9, p. 1645-1652, 2008.

CARTER, J. M.; BEMBEN, D. A.; KNEHANS, A. W.; BEMBEN, M. G.; WITTEN, M. S. Does nutritional supplementation influence adaptability of muscle to resistance training in men aged 48 to 72 years. **J Geriatr Phys Ther**, v. 28, n. 2, p. 40-47, 2005.

CHANG, E. J.; HA, J.; OERLEMANS, F.; LEE, Y. J.; LEE, S. W.; RYU, J.; KIM, H. J.; LEE, Y.; KIM, H. M.; CHOI, J. Y.; KIM, J. Y.; SHIN, C. S.; PAK, Y. K.; TANAKA, S.; WIERINGA, B.; LEE, Z. H.; KIM, H. H. Brain-type creatine kinase has a crucial role in osteoclast-mediated bone resorption. **Nat Med**, v. 14, n. 9, p. 966-972, 2008.

CHILIBECK, P.; CHRUSCH, M.; CHAD, K.; DAVISON, K. S.; BURKE, D. Creatine monohydrate and resistance training increase bone mineral content and density in older men. **The Journal**, v. 9, n. 5, p. 352-355, 2005.

CHILIBECK, P. D.; CANDOW, D. G.; LANDERYOU, T.; KAVIANI, M.; PAUS-JENSSEN, L. Effects of Creatine and Resistance Training on Bone Health in Postmenopausal Women. **Med Sci Sports Exerc**, v. 47, n. 8, p. 1587-1595, 2015.

CHILIBECK, P. D.; KAVIANI, M.; CANDOW, D. G.; ZELLO, G. A. Effect of creatine supplementation during resistance training on lean tissue mass and muscular strength in older adults: a meta-analysis. **Open access journal of sports medicine**, v. 8, n., p. 213, 2017.

COHEN, M. M., JR. The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates. **Am J Med Genet A**, v. 140, n. 23, p. 2646-2706, 2006.

DANGOTT, B.; SCHULTZ, E.; MOZDZIAK, P. Dietary creatine monohydrate supplementation increases satellite cell mitotic activity during compensatory hypertrophy. **International journal of sports medicine**, v. 21, n. 01, p. 13-16, 2000.

DELDICQUE, L.; LOUIS, M.; THEISEN, D.; NIELENS, H.; DEHOUX, M.; THISSEN, J.-P.; RENNIE, M. J.; FRANCAUX, M. Increased IGF mRNA in human skeletal muscle after creatine supplementation. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 37, n. 5, p. 731-736, 2005.

DEVRIES, M. C.; PHILLIPS, S. M. Creatine supplementation during resistance training in older adults-a meta-analysis. **Med Sci Sports Exerc**, v. 46, n. 6, p. 1194-1203, 2014.

DOMICIANO, D.; FIGUEIREDO, C.; LOPES, J.; CAPARBO, V.; TAKAYAMA, L.; MENEZES, P.; BONFA, E.; PEREIRA, R. Discriminating sarcopenia in community-dwelling older women with high frequency of overweight/obesity: the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH). **Osteoporosis International**, v. 24, n. 2, p. 595-603, 2013.

EIJNDE, B. O.; VAN LEEMPUTTE, M.; GORIS, M.; LABARQUE, V.; TAES, Y.; VERBESSEM, P.; VANHEES, L.; RAMAEKERS, M.; VANDEN EYNDE, B.; VAN SCHUYLENBERGH, R. Effects of creatine supplementation and exercise training on fitness in men 55–75 yr old. **Journal of applied physiology**, v. 95, n. 2, p. 818-828, 2003.

ELIOT, K. A.; KNEHANS, A. W.; BEMBEN, D. A.; WITTEN, M. S.; CARTER, J.; BEMBEN, M. G. The effects of creatine and whey protein supplementation on body composition in men aged 48 to 72 years during resistance training. **J Nutr Health Aging**, v. 12, n. 3, p. 208-212, 2008.

FELDKAMP, L. A.; GOLDSTEIN, S. A.; PARFITT, A. M.; JESION, G.; KLEEREKOPER, M. The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. **J Bone Miner Res**, v. 4, n. 1, p. 3-11, 1989.

FORBES, S. C.; CHILIBECK, P. D.; CANDOW, D. G. Creatine Supplementation During Resistance Training Does Not Lead to Greater Bone Mineral Density in Older Humans: A Brief Meta-Analysis. **Front Nutr**, v. 5, n., p. 27, 2018.

FUNANAGE, V.; CARANGO, P.; SHAPIRO, I.; TOKUOKA, T.; TUAN, R. Creatine kinase activity is required for mineral deposition and matrix synthesis in endochondral growth cartilage. **Bone and mineral**, v. 17, n. 2, p. 228-236, 1992.

FURUYA, M.; KIKUTA, J.; FUJIMORI, S.; SENO, S.; MAEDA, H.; SHIRAZAKI, M.; UENAKA, M.; MIZUNO, H.; IWAMOTO, Y.; MORIMOTO, A.; HASHIMOTO, K.; ITO, T.; ISOGAI, Y.; KASHII, M.; KAITO, T.; OHBA, S.; CHUNG, U. I.; LICHTLER, A. C.; KIKUCHI, K.; MATSUDA, H.; YOSHIKAWA, H.; ISHII, M. Direct cell-cell contact between mature osteoblasts and osteoclasts dynamically controls their functions in vivo. **Nat Commun**, v. 9, n. 1, p. 300, 2018.

GENARO, P. D. S.; PINHEIRO, M. D. M.; SZEJNFELD, V. L.; MARTINI, L. A. Dietary protein intake in elderly women: association with muscle and bone mass. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 30, n. 2, p. 283-289, 2015.

GERBER, I.; AP GWYNN, I.; ALINI, M.; WALLIMANN, T. Stimulatory effects of creatine on metabolic activity, differentiation and mineralization of primary osteoblast-like cells in monolayer and micromass cell cultures. **Eur Cell Mater**, v. 10, n., p. 8-22, 2005.

GOTSHALK, L. A.; KRAEMER, W. J.; MENDONCA, M. A.; VINGREN, J. L.; KENNY, A. M.; SPIERING, B. A.; HATFIELD, D. L.; FRAGALA, M. S.; VOLEK, J. S. Creatine supplementation improves muscular performance in older women. **European journal of applied physiology**, v. 102, n. 2, p. 223-231, 2008.

GUALANO, B.; ACQUESTA, F. M.; UGRINOWITSCH, C.; TRICOLI, V.; SERRÃO, J. C.; JUNIOR, A. H. L. Efeitos da suplementação de creatina sobre força e hipertrofia muscular: atualizações. **Rev Bras Med Esporte**, v. 16, n. 3, p. 219-223, 2010.

GUALANO, B.; DE SALLES PAINELLI, V.; ROSCHEL, H.; LUGARES, R.; DOREA, E.; ARTIOLI, G. G.; LIMA, F. R.; DA SILVA, M. E.; CUNHA, M. R.; SEGURO, A. C.; SHIMIZU, M. H.; OTADUY, M. C.; SAPIENZA, M. T.; DA COSTA LEITE, C.; BONFA, E.; LANCHÁ JUNIOR, A. H. Creatine

supplementation does not impair kidney function in type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. **Eur J Appl Physiol**, v. 111, n. 5, p. 749-756, 2011.

GUALANO, B.; ROSCHEL, H.; LANCHAJR, A. H.; BRIGHTBILL, C. E.; RAWSON, E. S. In sickness and in health: the widespread application of creatine supplementation. **Amino Acids**, v. 43, n. 2, p. 519-529, 2012.

GUALANO, B.; MACEDO, A. R.; ALVES, C. R.; ROSCHEL, H.; BENATTI, F. B.; TAKAYAMA, L.; DE SA PINTO, A. L.; LIMA, F. R.; PEREIRA, R. M. Creatine supplementation and resistance training in vulnerable older women: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. **Exp Gerontol**, v. 53, n., p. 7-15, 2014.

GUALANO, B.; RAWSON, E. S.; CANDOW, D. G.; CHILIBECK, P. D. Creatine supplementation in the aging population: effects on skeletal muscle, bone and brain. **Amino Acids**, v. 48, n. 8, p. 1793-1805, 2016.

HALLAL, P. C.; GOMEZ, L. F.; PARRA, D. C.; LOBELO, F.; MOSQUERA, J.; FLORINDO, A. A.; REIS, R. S.; PRATT, M.; SARMIENTO, O. L. Lessons learned after 10 years of IPAQ use in Brazil and Colombia. **J Phys Act Health**, v. 7 Suppl 2, n., p. S259-264, 2010.

HARRIS, R. C.; SODERLUND, K.; HULTMAN, E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. **Clin Sci (Lond)**, v. 83, n. 3, p. 367-374, 1992.

HAYASHI, A. P.; SOLIS, M. Y.; SAPIENZA, M. T.; OTADUY, M. C.; DE SA PINTO, A. L.; SILVA, C. A.; SALLUM, A. M.; PEREIRA, R. M.; GUALANO, B. Efficacy and safety of creatine supplementation in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. **Lupus**, v. 23, n. 14, p. 1500-1511, 2014.

HULTMAN, E.; SODERLUND, K.; TIMMONS, J. A.; CEDERBLAD, G.; GREENHAFF, P. L. Muscle creatine loading in men. **J Appl Physiol (1985)**, v. 81, n. 1, p. 232-237, 1996.

KAYE, A. M.; WEISMAN, Y.; HARELL, A.; SOMJEN, D. Hormonal stimulation of bone cell proliferation. **J Steroid Biochem Mol Biol**, v. 37, n. 3, p. 431-435, 1990.

KOLU, P.; RAITANEN, J.; NYGÅRD, C.-H.; TOMÁS, E.; LUOTO, R. Cost-Effectiveness of Physical Activity among Women with Menopause Symptoms: Findings from a Randomised Controlled Trial. **PLoS One**, v. 10, n. 8, p. e0135099, 2015.

- LIU, X. S.; ZHANG, X. H.; SEKHON, K. K.; ADAMS, M. F.; MCMAHON, D. J.; BILEZIKIAN, J. P.; SHANE, E.; GUO, X. E. High-resolution peripheral quantitative computed tomography can assess microstructural and mechanical properties of human distal tibial bone. **J Bone Miner Res**, v. 25, n. 4, p. 746-756, 2010.
- LOBO, D. M.; TRITTO, A. C.; DA SILVA, L. R.; DE OLIVEIRA, P. B.; BENATTI, F. B.; ROSCHEL, H.; NIEß, B.; GUALANO, B.; PEREIRA, R. M. R. Effects of long-term low-dose dietary creatine supplementation in older women. **Experimental gerontology**, v. 70, n., p. 97-104, 2015.
- LOUIS, M.; LEBACQ, J.; POORTMANS, J. R.; BELPAIRE-DETHIOU, M. C.; DEVOGELAER, J. P.; VAN HECKE, P.; GOUBEL, F.; FRANCAUX, M. Beneficial effects of creatine supplementation in dystrophic patients. **Muscle Nerve**, v. 27, n. 5, p. 604-610, 2003.
- MACNEIL, J. A.; BOYD, S. K. Improved reproducibility of high-resolution peripheral quantitative computed tomography for measurement of bone quality. **Med Eng Phys**, v. 30, n. 6, p. 792-799, 2008.
- MESSIER, V.; RABASA-LHORET, R.; BARBAT-ARTIGAS, S.; ELISHA, B.; KARELIS, A. D.; AUBERTIN-LEHEUDRE, M. Menopause and sarcopenia: a potential role for sex hormones. **Maturitas**, v. 68, n. 4, p. 331-336, 2011.
- MOON, A.; HEYWOOD, L.; RUTHERFORD, S.; COBBOLD, C. Creatine supplementation: can it improve quality of life in the elderly without associated resistance training? **Current aging science**, v. 6, n. 3, p. 251-257, 2013.
- NEVES, J. M.; GUALANO, B.; ROSCHEL, H.; FULLER, R.; BENATTI, F. B.; PINTO, A.; LIMA, F. R.; PEREIRA, R. M.; LANCHÁ, J. A.; BONFÁ, E. Beneficial effect of creatine supplementation in knee osteoarthritis. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 43, n. 8, p. 1538-1543, 2011.
- NEVES, M., JR.; GUALANO, B.; ROSCHEL, H.; LIMA, F. R.; LUCIA DE SÁ-PINTO, A.; SEGURO, A. C.; SHIMIZU, M. H.; SAPIENZA, M. T.; FULLER, R.; LANCHÁ, A. H., JR.; BONFA, E. Effect of creatine supplementation on measured glomerular filtration rate in postmenopausal women. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 36, n. 3, p. 419-422, 2011.
- OLSEN, S.; AAGAARD, P.; KADI, F.; TUFEKOVIC, G.; VERNEY, J.; OLESEN, J. L.; SUETTA, C.; KJÆR, M. Creatine supplementation augments the increase in satellite cell and myonuclei number in human skeletal muscle induced by strength training. **The Journal of physiology**, v. 573, n. 2, p. 525-534, 2006.

PARISE, G.; MIHIC, S.; MACLENNAN, D.; YARASHESKI, K.; TARNOPOLSKY, M. Effects of acute creatine monohydrate supplementation on leucine kinetics and mixed-muscle protein synthesis. **Journal of applied physiology**, v. 91, n. 3, p. 1041-1047, 2001.

PAUPITZ, J. A.; LIMA, G. L.; ALVARENGA, J. C.; OLIVEIRA, R. M.; BONFA, E.; PEREIRA, R. M. Bone impairment assessed by HR-pQCT in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. **Osteoporos Int**, v. 27, n. 5, p. 1839-1848, 2016.

PODSIADLO D; RICHARDSON S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. **J Am Geriatr Soc**, v. 39, n 2, p. 142-8. 1991.

RAWSON, E.; CLARKSON, P. Acute creatine supplementation in older men. **International journal of sports medicine**, v. 21, n. 01, p. 71-75, 2000.

RAWSON, E.; CLARKSON, P.; PRICE, T.; MILES, M. Differential response of muscle phosphocreatine to creatine supplementation in young and old subjects. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 174, n. 1, p. 57-65, 2002.

RAWSON, E. S.; WEHNERT, M. L.; CLARKSON, P. M. Effects of 30 days of creatine ingestion in older men. **European journal of applied physiology and occupational physiology**, v. 80, n. 2, p. 139-144, 1999.

RIZZOLI, R. **Atlas of postmenopausal osteoporosis**: Springer Science & Business Media, 2011

RIZZOLI, R.; STEVENSON, J. C.; BAUER, J. M.; VAN LOON, L. J.; WALRAND, S.; KANIS, J. A.; COOPER, C.; BRANDI, M. L.; DIEZ-PEREZ, A.; REGINSTER, J. Y.; FORCE, E. T. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). **Maturitas**, v. 79, n. 1, p. 122-132, 2014.

ROLLAND, Y.; CZERWINSKI, S.; ABELLAN VAN KAN, G.; MORLEY, J. E.; CESARI, M.; ONDER, G.; WOO, J.; BAUMGARTNER, R.; PILLARD, F.; BOIRIE, Y.; CHUMLEA, W. M.; VELLAS, B. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. **J Nutr Health Aging**, v. 12, n. 7, p. 433-450, 2008.

RUNGE, M.; SCHACHT, E. Multifactorial pathogenesis of falls as a basis for multifactorial interventions. **J Musculoskelet Neuronal Interact**, v. 5, n. 2, p. 127-134, 2005.

SAFDAR, A.; YARDLEY, N. J.; SNOW, R.; MELOV, S.; TARNOPOLSKY, M. A. Global and targeted gene expression and protein content in skeletal muscle of young men following short-term creatine monohydrate supplementation. **Physiological genomics**, v. 32, n. 2, p. 219-228, 2008.

SHEPHERD, J. A.; LU, Y.; WILSON, K.; FUERST, T.; GENANT, H.; HANGARTNER, T. N.; WILSON, C.; HANS, D.; LEIB, E. S.; INTERNATIONAL SOCIETY FOR CLINICAL DENSITOMETRY COMMITTEE ON STANDARDS OF BONE, M. Cross-calibration and minimum precision standards for dual-energy X-ray absorptiometry: the 2005 ISCD Official Positions. **J Clin Densitom**, v. 9, n. 1, p. 31-36, 2006.

SMITH, S. A.; MONTAIN, S. J.; MATOTT, R. P.; ZIENTARA, G. P.; JOLESZ, F. A.; FIELDING, R. A. Creatine supplementation and age influence muscle metabolism during exercise. **Journal of applied physiology**, v. 85, n. 4, p. 1349-1356, 1998.

SOLIS, M. Y.; HAYASHI, A. P.; ARTIOLI, G. G.; ROSCHEL, H.; SAPIENZA, M. T.; OTADUY, M. C.; DE SA PINTO, A. L.; SILVA, C. A.; SALLUM, A. M.; PEREIRA, R. M.; GUALANO, B. Efficacy and safety of creatine supplementation in juvenile dermatomyositis: A randomized double-blind placebo-controlled cross-over trial. **Muscle Nerve**, v., n., p., 2015.

SOLIS, M. Y.; ARTIOLI, G. G.; OTADUY, M. C. G.; LEITE, C. D. C.; ARRUDA, W.; VEIGA, R. R.; GUALANO, B. Effect of age, diet, and tissue type on PCR response to creatine supplementation. **J Appl Physiol (1985)**, v. 123, n. 2, p. 407-414, 2017.

SOMJEN, D.; KAYE, A. M.; BINDERMAN, I. 24R,25-dihydroxyvitamin D stimulates creatine kinase BB activity in chick cartilage cells in culture. **FEBS Lett**, v. 167, n. 2, p. 281-284, 1984.

SOMJEN, D.; KAYE, A. M.; BINDERMAN, I. Stimulation of creatine kinase BB activity by parathyroid hormone and by prostaglandin E2 in cultured bone cells. **Biochem J**, v. 225, n. 3, p. 591-596, 1985.

SOMJEN, D.; MOR, Z.; KAYE, A. M. Age dependence and modulation by gonadectomy of the sex-specific response of rat diaphyseal bone to gonadal steroids. **Endocrinology**, v. 134, n. 2, p. 809-814, 1994.

STOUT, J. R.; GRAVES, B. S.; CRAMER, J.; GOLDSTEIN, E.; COSTA, P.; SMITH, A.; WALTER, A. Effects of creatine supplementation on the onset of neuromuscular fatigue threshold and muscle strength in elderly men and women (64-86 years). **Journal of Nutrition Health and Aging**, v. 11, n. 6, p. 459, 2007.

TARNOPOLSKY, M.; ZIMMER, A.; PAIKIN, J.; SAFDAR, A.; ABOUD, A.; PEARCE, E.; ROY, B.; DOHERTY, T. Creatine monohydrate and conjugated linoleic acid improve strength and body composition following resistance exercise in older adults. **PLoS One**, v. 2, n. 10, p. e991, 2007.

TARNOPOLSKY, M. A.; MAHONEY, D. J.; VAJSAR, J.; RODRIGUEZ, C.; DOHERTY, T. J.; ROY, B. D.; BIGGAR, D. Creatine monohydrate enhances strength and body composition in Duchenne muscular dystrophy. **Neurology**, v. 62, n. 10, p. 1771-1777, 2004.

VIERCK, J. L.; ICENOGGLE, D. L.; BUCCI, L.; DODSON, M. V. The effects of ergogenic compounds on myogenic satellite cells. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 35, n. 5, p. 769-776, 2003.

WALLIMANN, T.; HEMMER, W. Creatine kinase in non-muscle tissues and cells. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 133, n. 1, p. 193-220, 1994.

WALLIMANN, T.; TOKARSKA-SCHLATTNER, M.; SCHLATTNER, U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. **Amino Acids**, v. 40, n. 5, p. 1271-1296, 2011.

WILKINSON, T. J.; LEMMEY, A. B.; JONES, J. G.; SHEIKH, F.; AHMAD, Y. A.; CHITALE, S.; MADDISON, P. J.; O'BRIEN, T. D. Can creatine supplementation improve body composition and objective physical function in rheumatoid arthritis patients? A randomized controlled trial. **Arthritis care & research**, v. 68, n. 6, p. 729-737, 2016.

WILLOUGHBY, D. S.; ROSENE, J. M. Effects of oral creatine and resistance training on myogenic regulatory factor expression. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 35, n. 6, p. 923-929, 2003.

WYSS, M.; KADDURAH-DAOUK, R. Creatine and creatinine metabolism. **Physiol Rev**, v. 80, n. 3, p. 1107-1213, 2000.