

Nome: DEL FAVERO, Serena Menegassi

Título: Efeitos da suplementação de betaína, combinada ou não com a suplementação de creatina, sobre a força máxima, potência e concentrações intramusculares de fosforilcreatina, em indivíduos não treinados em força

Dissertação apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Educação Física

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Muito especialmente, ao meu orientador, Prof. Doutor Bruno Gualano, pela disponibilidade, dedicação, profissionalismo, amizade e principalmente pela oportunidade e confiança em mim depositada.

Ao Prof. Dr. Antonio Herbert Lancha Junior, coordenador do Laboratório de Nutrição e Metabolismo Aplicados à Atividade Motora, com quem tive o privilégio de conviver durante o programa de pós-graduação, pela excelência com que conduziu a disciplina em que fui aluna PAE e pelo conhecimento transmitido.

Aos sujeitos que participaram da pesquisa, pela seriedade e comprometimento.

Aos meus pais, Ivan e Angela, que a todo momento me apoiaram.

À Ana Lua, amiga e companheira de projeto, pela valiosa ajuda no decorrer de toda a pesquisa.

Aos colegas do Laboratório que participaram do estudo, André, Hamilton, Renato, Humberto e Guilherme, pelo esforço e boa vontade.

Aos membros do Laboratório, pela amizade, pelas risadas dentro e fora do Laboratório e por tornarem um trabalho difícil em algo extremamente prazeroso.

Aos médicos, biomédicos e auxiliares do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas, em especial à Dr.^a Maria Godoy, pelas orientações.

À Fapesp, pelo apoio financeiro.

Aos funcionários da Secretaria de Pós-Graduação e à Shirley, secretária do Departamento de Biodinâmica, pela cordialidade.

À EEFE, por me acolher.

RESUMO

DEL FAVERO, S. Efeitos da suplementação de betaína, combinada ou não com a suplementação de creatina, sobre a força máxima, potência e concentrações intramusculares de fosforilcreatina, em indivíduos não treinados em força. 2012. 66f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

A betaína é um trimetil derivado do aminoácido glicina. Os seus principais efeitos fisiológicos são atuar como um osmólito e como doador de radicais metil. Especula-se que a betaína possa contribuir para a síntese de creatina no músculo esquelético pelo fornecimento de grupos metil, resultante da conversão de betaína em dimetilglicina, para a remetilação de homocisteína em metionina. Os efeitos da suplementação de creatina sobre o desempenho são conhecidos e relacionam-se principalmente ao aumento na ressíntese de fosforilcreatina (PCR). Autores de estudos recentes têm atribuído seus resultados positivos em relação ao aumento de força muscular a um possível efeito da betaína sobre as concentrações de PCR. Essa variável, entretanto, não foi avaliada, de maneira que os mecanismos responsáveis pelo aumento de força advindo da suplementação de betaína ainda são inexplorados em humanos. Diante disso, este estudo teve como objetivo investigar os efeitos da suplementação de betaína, combinada ou não com a suplementação de creatina, sobre as concentrações intramusculares de PCR, e a produção de força e potência muscular em indivíduos não treinados em força. Além disso, as respostas fisiológicas e ergogênicas da suplementação de betaína e creatina foram comparadas e avaliados os possíveis efeitos aditivos desses suplementos. Foi conduzido um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo. Trinta e quatro sujeitos foram divididos em quatro grupos: Betaína (BET; 2 g/dia), Creatina (CR; 20 g/dia), Betaína + Creatina (BET + CR; 2 + 20 g/dia) e Placebo (PL). No período basal (PRÉ) e após 10 dias de suplementação (PÓS), os indivíduos submeteram-se a avaliações do consumo alimentar e da composição

corporal, a testes de força e potência muscular e à quantificação intramuscular de PCR. Após a intervenção, as concentrações intramusculares de PCR foram maiores nos grupos CR e BET + CR, quando comparados ao grupo PL ($p = 0,004$ e $p = 0,006$, respectivamente). Não houve diferenças significativas entre os grupos BET e PL ($p = 0,78$) e CR e BET + CR ($p = 0,99$). Os grupos CR e BET + CR apresentaram maior produção de potência muscular no exercício de agachamento, quando comparados ao grupo PL ($p = 0,003$ e $p = 0,041$, respectivamente). Resultados similares foram encontrados para o exercício de supino. Os grupos CR e BET + CR também demonstraram aumento significativo de força muscular (teste de 1-RM) do teste PRÉ para o teste PÓS nos exercícios de supino e agachamento (CR: $p = 0,027$ e $p < 0,0001$; BET + CR: $p = 0,03$ e $p < 0,0001$ para membros superiores e inferiores, respectivamente). Não houve diferenças significativas para os testes de força e de potência muscular entre os grupos BET e PL e os grupos CR e BET + CR. Também não houve diferença significativa entre os grupos para a composição corporal. O consumo alimentar permaneceu inalterado ao longo do estudo. Os resultados permitem concluir que a suplementação de betaína, combinada ou não com a suplementação de creatina, não aumenta o conteúdo intramuscular de PCR e não afeta o desempenho de força e de potência muscular.

Palavras-chave: suplementação de betaína, suplementação de creatina, força máxima, potência muscular, conteúdo de fosforilcreatina.

ABSTRACT

DEL FAVERO, S. Effects of betaine supplementation, combined or not with creatine supplementation on maximal strength, power output and muscle phosphorylcreatine content in non-resistance trained subjects. 2012. 66p. Dissertação (Mestrado) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012

Betaine is a trimethyl derivative of the amino acid glycine. The main physiological functions of betaine are to act as an organic osmolyte and as a donor of methyl radicals. It is speculated that betaine may contribute to the synthesis of creatine in skeletal muscle through the donation of a methyl group, resulting from the conversion of betaine to dimethylglycine, to homocysteine to form methionine. The effects of creatine supplementation on performance are well known and are related primarily to an increase in fosforilcreatina resynthesis (PCR). Authors of recent studies have attributed its positive results regarding the increase of muscle strength to a possible effect of betaine on the concentrations of PCR. However, this variable was not assessed, so that the mechanisms responsible for the increase in muscle strength coming from betaine supplementation in humans are still unexplored. In light of this, the aim of this study was to investigate the effect of betaine supplementation combined or not with creatine supplementation on muscle PCR content, muscle strength and power output in non-resistance trained subjects. Additionally, we compared the ergogenic and physiological responses to betaine versus creatine supplementation. Finally, we also tested the possible additive effects of creatine and betaine supplementation. A randomized, double-blind, placebo-controlled study was conducted. Thirty and four subjects were assigned into four groups: Betaine (BET; 2 g/day), Creatine (CR; 20 g/day), Betaine + Creatine (BET + CR; 2 + 20 g/day) or Placebo (PL). At baseline (PRE) and after 10 days of supplementation (POST) body composition, food intake, muscle strength and power and muscle PCR were assessed. The CR and BET + CR groups presented greater increase in muscle PCR content than PL ($p = 0.004$ and $p = 0.006$, respectively). PCR content was comparable between BET versus PL ($p = 0.78$) and CR versus BET + CR ($p = 0.99$).

CR and BET + CR presented greater muscle power output than PL in the squat exercise following supplementation ($p = 0.003$ and $p = 0.041$, respectively). Similarly, bench press average power was significantly greater for the CR-supplemented groups. CR and BET + CR groups also showed significant pre- to post-test increase in 1-RM squat and bench press (CR: $p = 0.027$ and $p < 0.0001$; BET + CR: $p = 0.03$ and $p < 0.0001$ for upper- and lower-body assessments, respectively). No significant differences for 1-RM strength and power were observed between BET versus PL and CR versus BET + CR. Body composition did not differ between the groups. Dietary intake was unchanged throughout the study. Thus, we concluded that betaine supplementation does not augment muscle PCR content and betaine supplementation combined or not with creatine supplementation does not affect strength and power performance in non-resistance trained subjects.

Keywords: betaine supplementation, creatine supplementation, maximal muscle strength, muscle power output, phosphorylcreatine content

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura da betaína.....	11
Figura 2 - Betaína e transmetilação no ciclo da metionina	13
Figura 3 - Desenho experimental do estudo.....	32
Figura 4 - Fluxograma de sujeitos do estudo	40
Figura 5 - Efeitos da suplementação de CR, BET e BET+CR sobre a potência muscular nos exercícios de supino e agachamento	47
Figura 6 - Efeitos da suplementação de CR, BET e BET+CR sobre a força muscular nos exercícios de supino e agachamento	49
Figura 7 - Efeitos da suplementação de CR, BET e BET+CR sobre as concentrações intramusculares de fosforilcreatina.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Concentração de betaína nos alimentos	12
Tabela 2 - Efeitos da suplementação de betaína sobre o desempenho de força e potência muscular	22
Tabela 3 - Efeitos da suplementação de CR sobre o desempenho	30
Tabela 4 - Esquema de suplementação (g/d)	33
Tabela 5 - Características dos grupos.....	41
Tabela 6 - Efeitos da suplementação de betaína e CR na composição corporal	43
Tabela 7 - Consumo alimentar no período basal e após 10 dias de suplementação com CR e betaína	44
Tabela 8 - Efeitos da suplementação de betaína e CR sobre a força e potência muscular.....	46

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
1.1	Objeto de Estudo.....	11
1.2	Objetivos	17
1.2.1	Objetivo geral	17
1.2.2	Objetivos específicos.....	17
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1	Efeitos da Suplementação de Betaína no Desempenho	18
2.2	Efeitos da Suplementação de CR no Desempenho	27
3	CASUÍSTICAS E MÉTODOS	31
3.1	Comitê de Ética	31
3.2	Critérios para Seleção dos Sujeitos	31
3.3	Protocolo Experimental	32
3.4	Suplementação e “Vendamento”	33
3.5	Avaliação da Composição Corporal	34
3.5.1	Avaliação do peso e da altura	34
3.5.2	Avaliação da adiposidade.....	35
3.6	Avaliação do Consumo Alimentar	35
3.7	Avaliação da Capacidade Física	36
3.7.1	Avaliação da força muscular (Teste de 1RM).....	36
3.7.2	Avaliação da potência muscular	37
3.8	Avaliação das Concentrações Intramusculares de PCR	38
3.9	Tratamento Estatístico	39

4	RESULTADOS	40
4.1	Sujeitos.....	40
4.2	Eficiência do Vendamento e Aderência à Suplementação	42
4.3	Composição Corporal.....	42
4.4	Consumo Alimentar	43
4.5	Capacidade Física - Força e Potência Muscular	45
4.6	Concentrações Intramusculares de PCR	50
5	DISCUSSÃO	52
6	CONCLUSÃO	56
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

1. INTRODUÇÃO

1.1. Objeto de Estudo

A betaína, objeto de estudo desta pesquisa, é um trimetil derivado do aminoácido glicina (Figura 1). É amplamente encontrada em animais, plantas e microrganismos, e presente em fontes alimentares, como gérmen, farelo de trigo, espinafre e beterraba, inclusive frutos do mar, especialmente invertebrados marinhos (Tabela 1) (CRAIG, 2004; LEVER; SLOW, 2010).

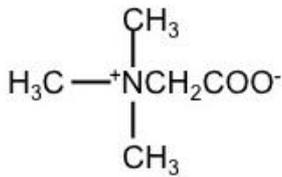


Figura 1 - Estrutura da betaína

Estima-se que o consumo diário de betaína na dieta humana varie de 100 a 300 mg por dia (LEVER; SLOW, 2010; UELAND, 2011). Acreditava-se que indivíduos com uma dieta rica em grãos integrais e frutos do mar poderiam consumir acima de 1 g de betaína por dia (CRAIG, 2004), mas sabe-se, hoje em dia, que dificilmente uma pessoa seguirá uma dieta, a longo prazo, que forneça mais de 800 mg/dia de betaína sem suplementação. A betaína também pode ser sintetizada pelo organismo por meio da oxidação de compostos que contêm colina no fígado e rim (LEVER; SLOW, 2010; ZEISEL, 1994).

Tabela 1 - Concentração de betaína nos alimentos

Alimento	Conteúdo de betaína (mg / 100 g do alimento)
Farelo de trigo	1506
Gérmen de trigo	1395
Espinafre	675 - 725
Beterraba	129 - 334
Camarão	246
Pão integral	226

Fonte: Zeisel et al. (2003)

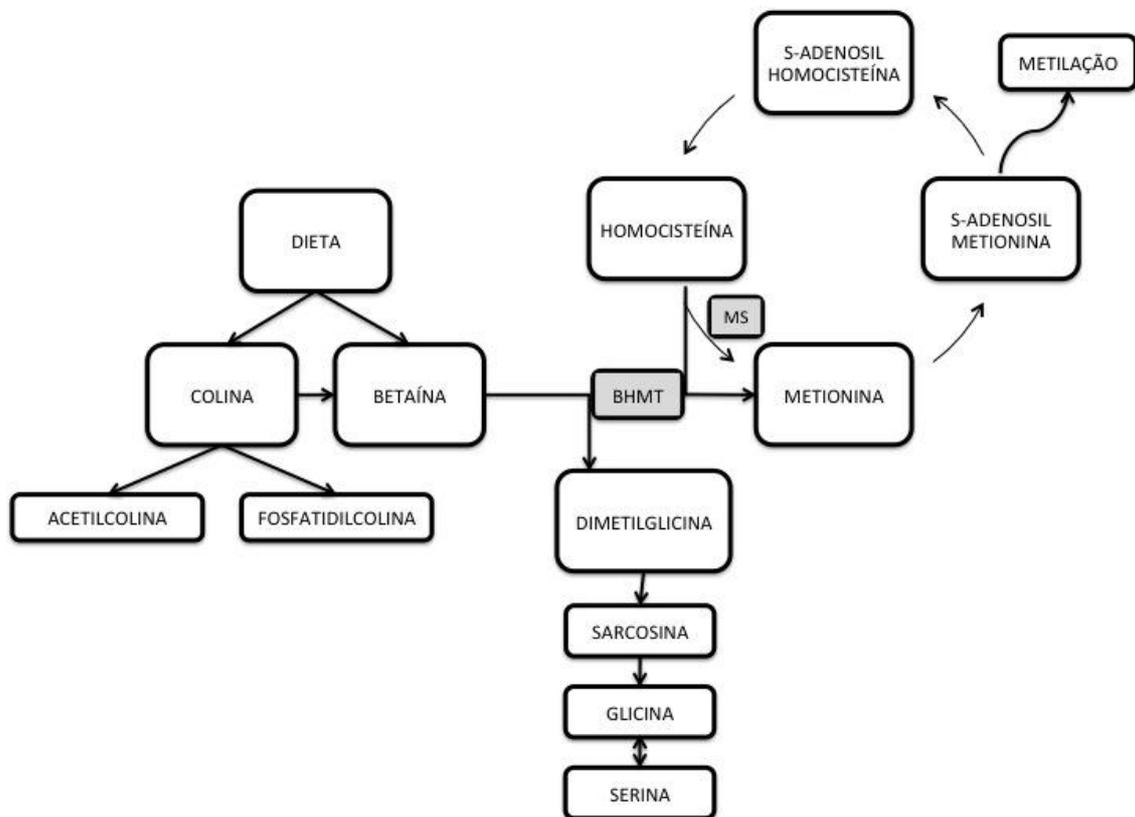
O conteúdo de betaína altera-se de acordo com o modo de preparo dos alimentos: a fervura, por exemplo, acarreta uma maior perda desse nutriente (ZWART et al., 2003).

Embora um número de betaínas (outros produtos naturais isolados que são quimicamente relacionados à betaína) são encontradas na dieta humana, apenas dois tipos são considerados importantes para o metabolismo dos mamíferos, a glicinabetaína (normalmente chamada apenas betaína ou trimetilglicina) e a carnitina (LEVER; SLOW, 2010). Das outras betaínas, apenas a prolinabetaína, presente em grande quantidade nos alimentos cítricos, afeta o metabolismo da betaína, pois inibe a sua reabsorção renal e pode levar a uma excreção anormal de betaína por sujeitos saudáveis (ATKINSON et al., 2007; LEVER et al., 2004). É altamente solúvel em água e não é ligada às proteínas, portanto a biodisponibilidade da betaína da dieta é similar ao suplemento de betaína (ATKINSON et al., 2008).

A betaína apresenta duas importantes funções: a de ser um dos principais osmólitos acumulados na maioria dos tecidos para auxiliar na regulação do volume celular e a de ser doadora de grupo metil para a remetilação da homocisteína em metionina (LEVER; SLOW, 2010).

Como um osmólito, a betaína aumenta a retenção hídrica celular, além de proteger as enzimas intracelulares da desnaturação induzida por alta temperatura ou osmolaridade (CRAIG, 2004; LEVER; SLOW, 2010).

No que diz respeito ao segundo papel da betaína - fornecer grupos metil para a remetilação de homocisteína em metionina (LEVER; SLOW, 2010) – observa-se que a diminuição das concentrações plasmáticas de homocisteína pode reduzir inflamação, diminuindo os riscos de doenças cardiovasculares (DETOPOULOU et al., 2008). Essa doação parece ocorrer por meio de reações enzimáticas nas mitocôndrias hepáticas e renais, mediada pela betaína homocisteína metiltransferase (BHMT), que transfere um grupo metil da betaína para a homocisteína, resultando na conversão de betaína em dimetilglicina e de homocisteína em metionina (Figura 2) (CRAIG, 2004).



Legenda: BHMT = betaína homocisteína metiltransferase; MS = metionina sintetase

Figura 2 - Betaína e transmetilação no ciclo da metionina

Os dois papéis da betaína não são independentes visto que a BHMT é osmorregulada. Segundo Delgado-Reyes e Garrow (2005), um elevado consumo de cloreto de sódio (NaCl) diminuiu a atividade da enzima BHMT no fígado e rim de porcos da Índia. Schafer et al. (2007) também demonstraram que a expressão de BHMT em células de hepatoma de ratos (H4IIE) é fortemente regulada por

mudanças na osmolaridade. Portanto, a inativação da enzima BHMT sob condições de desidratação faz com que maiores concentrações de betaína estejam disponíveis para a proteção das células. Por outro lado, a estimulação do catabolismo de betaína pelo meio hiposmótico contribui para uma diminuição do volume regulatório e um maior fornecimento de grupos metil derivados da betaína para a produção de metionina. Assim, o metabolismo da betaína (e, portanto, a mobilização do grupo metil) diminui quando as concentrações osmóticas precisam ser mantidas (SCHAFER et al., 2007).

A produção de metionina é essencial para a maioria das reações biológicas de metilação que usam a S-adenosilmetionina (SAM) como um doador comum de metil. A metionina é convertida em SAM, que age como um agente metilador, contribuindo para a síntese de creatina (CR) (CRAIG, 2004). Por essa razão, acredita-se que a síntese de CR esteja intimamente ligada ao ciclo da metionina devido ao requerimento do grupo metil de SAM (HOFFMAN et al., 2009).

A síntese de CR é considerada um dos principais beneficiários da doação de grupos metil pela SAM e responsável por utilizar aproximadamente 50% de SAM disponível por meio das reações de metilação (BROSNAN, J.; SILVA; BROSNAN, M., 2007, 2011; MUDD; POOLE, 1975; MUDD; EBERT; SERIVER, 1980; MUDD et al., 2007). Grupos metil do SAM são utilizados também para a síntese de fosfatidilcolina e sarcosina (MUDD et al., 2007; NOGA et al., 2003; STEAD et al., 2006).

Importante ressaltar que apenas a metionina, a colina e a betaína são fontes dietéticas de grupos metil para a formação de SAM, são os chamados grupos metílicos lábeis (BROSNAN, J.; SILVA; BROSNAN, M., 2007).

A ingestão dietética de betaína aumenta a concentração de grupos metil e, como consequência, a sua doação pelo aumento da atividade da enzima BHMT (DELGADO-REYES; WALLIG; GARROW, 2001; FINKELSTEIN et al., 1983). Tem sido demonstrado que a betaína dietética aumenta a metionina sérica, a taxa de transmetilação da metionina, a oxidação de metionina, e tende a aumentar a remetilação da homocisteína em homens saudáveis (STORCH; WAGNER; YOUNG, 1991); e que animais injetados com betaína mostraram uma dose resposta aumentada de SAM em glóbulos vermelhos (WISE CK, 1997). Pelos motivos citados

acima, especula-se que a betaína possa contribuir para a síntese de CR no músculo esquelético.

Também tem sido previamente demonstrado que a suplementação de betaína aumenta as concentrações de CR hepática em frangos (ZHAN et al., 2006). Entretanto, a relação do consumo de betaína com a síntese de CR em humanos ainda não foi estabelecida.

A CR (ácido α -metil guanidínico acético) é um composto nitrogenado obtido pela dieta ou síntese endógena, a partir dos aminoácidos glicina, metionina e arginina. A CR tem como papel central a provisão rápida de energia (via grupo N- fosforil ou fosforilcreatina (PCR)) durante contração muscular, por meio de reação catalisada pela enzima creatina quinase (CK). Além disso, a CR é responsável pela transferência de energia da mitocôndria para o citosol, especialmente em tecidos cuja demanda energética é elevada, como músculo esquelético e cérebro. Essa função só é possível graças às diferentes isoformas existentes de CK, que “interligam” os sítios de geração (mitocôndria; Mt-CK) e consumo (músculo e cérebro; MM-CK e BB-CK, respectivamente) de ATP (WALLIMANN; HEMMER, 1994; WALLIMANN; TOKARSKA-SCHLATTNER; SCHLATTNER, 2011; WYSS; KADDURAH-DAOUK, 2000). Outras importantes funções desse sistema envolvem a manutenção da relação ATP/ADP pela estimulação da respiração mitocondrial; atenuação da elevação de ADP e conseqüente redução nas perdas de nucleotídeo de adenina; atenuação do estresse oxidativo via ação antioxidante direta e indireta; manutenção do pH pelo tamponamento de íons H^+ ; ativação da glicólise e glicogenólise por meio da liberação de fosfato inorgânico (Pi), integrando, dessa forma, a degradação de carboidratos e CR com o intuito de prover energia no início do exercício (GREENHAFF, 2001; WALLIMANN; HEMMER, 1994; WYSS; KADDURAH-DAOUK, 2000).

Desde que os estudos conduzidos pelo Professor Roger Harris e equipe demonstraram que a suplementação de CR é capaz de elevar o conteúdo intramuscular de CR e PCR (HARRIS; SÖDERLUND; HULTMAN, 1992), esse suplemento vem sendo vastamente empregado com o objetivo de aumentar o rendimento físico-esportivo em indivíduos saudáveis e atletas. De fato, um amplo corpo de conhecimento indica que a CR exerce efeitos ergogênicos sobretudo em

atividades de alta intensidade e curta duração, nas quais o sistema PCR-CK possui papel central na provisão energética. Além disso, diversos estudos bem controlados apontam que a suplementação de CR também é capaz de promover ganhos de força e massa magra (NISSEN; SHARP, 2003).

Essas adaptações não são explicadas meramente por uma maior retenção hídrica, como se acreditava há alguns anos (TERJUNG et al., 2000). Ao contrário, acumulam-se fortes indícios de que a suplementação de CR resulta no aumento da expressão de genes responsáveis pelo processo hipertrófico (DELDICQUE et al., 2008; SAFDAR et al., 2008), assim como na ativação de células satélites (OSLEN et al., 2006). Ambos os processos favoreceriam a síntese proteica e, conseqüentemente, os ganhos de massa magra e força.

Tendo em vista os possíveis efeitos da betaína sobre o aumento das concentrações intramusculares de CR e PCR, um estudo recente investigou os efeitos da suplementação de betaína sobre o desempenho (HOFFMAN et al., 2009). Os autores observaram um aumento significativo da resistência de força no agachamento em indivíduos que consumiram 2,5 g/d de betaína durante quinze dias, quando comparados ao grupo placebo. Um segundo estudo investigou os efeitos ergogênicos da suplementação de betaína e observou que indivíduos que receberam 2,5 g de betaína por dia melhoraram a produção de força e potência no exercício de supino, mas que não houve mudanças no desempenho em exercícios de agachamento (LEE et al., 2010).

A escassez de estudos a respeito dos efeitos da suplementação de betaína sobre o desempenho físico e os resultados contraditórios encontrados (uma revisão mais extensa da literatura é apresentada na seção 2), torna impossível distinguir condições em que a suplementação de betaína seria benéfica. Os mecanismos responsáveis pelos efeitos ergogênicos advindos da suplementação de betaína também são incertos. Os autores dos dois últimos estudos acima relatados atribuíram seus promissores achados a um possível efeito da betaína sobre as concentrações de PCR. Essa variável, entretanto, não foi avaliada, de maneira que esses mecanismos ainda são inexplorados em humanos.

A falta de comprovação do mecanismo pelo qual a suplementação de betaína poderia afetar a capacidade física e em quais modelos de exercício essa suplementação seria benéfica justificam o interesse da presente pesquisa na investigação do papel ergogênico da betaína sobre as concentrações intramusculares de PCR e, conseqüentemente, sobre o desempenho da força e da potência muscular. Por fim, torna-se relevante comparar as respostas fisiológicas e ergogênicas da suplementação de betaína em relação à suplementação de creatina e os possíveis efeitos aditivos da combinação desses suplementos.

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo geral

Investigar o efeito da suplementação de betaína, combinada ou não com a suplementação de CR, sobre as concentrações intramusculares de PCR e o desempenho de força e potência muscular em indivíduos não treinados em força.

1.2.2. Objetivos específicos

- a) investigar o efeito da suplementação de betaína, combinada ou não com a suplementação de CR, sobre a força máxima e a produção de potência muscular;
- b) verificar o efeito da suplementação de betaína, combinada ou não com a suplementação de CR, sobre as concentrações intramusculares de PCR;
- c) comparar as respostas fisiológicas e ergogênicas da suplementação de betaína *versus* a suplementação de CR;
- d) avaliar os possíveis efeitos aditivos da suplementação de betaína e CR.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Efeitos da Suplementação de Betaína no Desempenho

Estudos recentes em humanos têm avaliado os potenciais efeitos ergogênicos da betaína em exercícios de força e de resistência. Tem sido sugerido que a suplementação de betaína possa melhorar o desempenho físico pela sua ação como um osmólito ou como um doador de grupo metil.

Armstrong et al. (2008) investigaram a influência da suplementação de betaína durante corrida extenuante realizada em uma câmara ambiental com temperatura de 31,1°C. Esse estudo focou na betaína como um osmólito orgânico, avaliando seu efeito na homeostase térmica durante a reidratação e sua implicação no desempenho em exercício de resistência. Os voluntários ingeriram 1 litro de fluido (com ou sem betaína (5 g/l) diluído em água ou bebida esportiva) após protocolo de desidratação e iniciaram o teste que consistiu de 75 minutos de corrida a 65% VO_2 máx seguido de um *sprint* cronometrado até a exaustão a 84% do VO_2 máx. Os resultados demonstraram uma tendência não significativa em direção à maior duração do *sprint* nos grupos suplementados com betaína (aumento de 21% e 16% com água ou bebida esportiva, respectivamente) quando comparados aos respectivos grupos controles. Uma diferença significativa foi encontrada no volume plasmático, consumo de oxigênio, concentração de lactato plasmático e sensação térmica nos grupos que consumiram betaína. De maneira geral, Armstrong et al. (2008) demonstraram que a suplementação aguda de betaína alterou o metabolismo, mas os benefícios e os mecanismos envolvidos nessa alteração não foram determinados.

Os sujeitos de um segundo estudo com suplementação aguda de betaína realizaram um teste de 15 minutos contra o relógio na bicicleta, após pedalar por 2 horas a 60 – 75% do VO_2 máx no calor. Imediatamente após o teste, a força isométrica da perna foi examinada. O consumo agudo de bebidas com carboidratos ou bebidas com carboidratos e betaína antes do teste contra o relógio melhoraram o

desempenho em 10 e 14%, respectivamente, quando comparados ao consumo apenas de água. Não houve diferença entre o grupo que consumiu betaína e o grupo que consumiu apenas o carboidrato. A força isométrica na perna, no entanto, foi significativamente maior após o consumo de betaína (MILLARD-STAFFORD, 2005).

Presume-se que a suplementação de betaína tenha maior aplicabilidade em exercícios de força e de potência muscular, uma vez que a betaína, por meio da doação de grupos metil, poderia contribuir para um aumento da síntese endógena de CR. Os estudos que investigaram os efeitos da suplementação de betaína na força e na potência muscular demonstraram um potencial efeito ergogênico com a suplementação crônica de betaína (7 a 15 dias); o tipo de melhora no desempenho, entretanto, não tem sido consistente entre os estudos (HOFFMAN et al., 2009, 2011; LEE et al., 2010; MARESH et al., 2007; TREPANOWSKI et al., 2011).

Mareh et al. (2007) avaliaram 14 dias de suplementação de betaína (2,5 g/dia) no desempenho de força e potência em homens recreacionalmente treinados. Eles não encontraram mudanças significativas no número de repetições realizadas no supino e agachamento, mas depararam com melhoras significativas ($p < 0,05$) na potência do supino com lançamento, força isométrica no supino, potência no salto vertical e força isométrica no agachamento.

Lee et al. (2010) investigaram os efeitos ergogênicos da suplementação de betaína por 14 dias e observaram que 2,5 g de betaína por dia não resultou em mudanças significativas no número de repetições realizadas no exercício de supino e agachamento. Foram vistas, entretanto, melhoras significativas no teste de potência no supino com lançamento, na força isométrica no supino, na potência no salto vertical e na força isométrica no agachamento. Podemos notar, portanto, que o principal efeito da suplementação de betaína foi observado em membros superiores, com uma maior produção de força e potência no exercício de supino, sem nenhuma mudança do desempenho no exercício de agachamento dinâmico.

Usando um similar protocolo de suplementação, Hoffman et al. (2009) reportaram que 15 dias de suplementação de betaína em homens ativos não melhorou o número total de repetições realizadas até a exaustão a 75% do 1RM, ou o número

de repetições realizadas a 90% do pico e média da potência, no exercício de supino. O número de repetições realizadas no agachamento, entretanto, foi maior ($p < 0,05$) após 7 – 8 dias de suplementação no grupo que consumiu betaína, e uma tendência similar foi demonstrada ($p = 0,06$) após 14 – 15 dias, quando comparado ao grupo placebo. Nenhuma diferença foi encontrada na potência do salto vertical, na potência no supino com lançamento e no teste de potência anaeróbia de Wingate. Esse estudo demonstrou, portanto, que duas semanas de suplementação com betaína podem melhorar a resistência muscular durante sessão de treinamento para membros inferiores e que esse efeito não foi visto em exercícios para o membro superior e outras medidas de potência anaeróbia.

Segundo Pryor et al. (2012), a incapacidade da betaína em melhorar o desempenho no teste de Wingate poderia estar associada à duração do teste (30 segundos) e ao tempo de recuperação entre os testes (5 minutos). Foi sugerido que séries de exercícios mais curtas intercaladas com períodos de recuperação ativa também mais curtos possa ser um teste mais aplicável para avaliar o potencial da betaína em melhorar a potência anaeróbia no ciclismo. Para avaliar essa hipótese, nove homens e sete mulheres ($19 \pm 0,8$ anos) consumiram 2,5 g por dia de betaína diluídos em aproximadamente 600ml de bebida esportiva. Os voluntários realizaram 4 testes de *sprint* no cicloergômetro com duração de 12 segundos cada série contra uma resistência de 5,5% do peso corporal e 2,5 minutos de recuperação ativa sem resistência. As variáveis calculadas durante o teste foram: potência pico média, potência pico máxima, potência média e potência média máxima. Após 7 dias de suplementação, o grupo que consumiu a betaína apresentou uma melhora no desempenho de $5,5 \pm 0,8\%$, quando comparado ao período basal, e de $3,5 \pm 0,2\%$ quando comparado ao grupo placebo.

Recentemente, um estudo investigou os efeitos da suplementação de betaína (2,5 g/d) no desempenho físico em homens recreacionalmente treinados em força (3 – 5 dias por semana). Os sujeitos consumiram o suplemento diluído em 500 ml de bebida esportiva, e os testes foram conduzidos antes e após 14 dias de suplementação. Os testes realizados foram: a) potência muscular dos membros inferiores por meio do salto vertical com contramovimento, b) potência muscular dos membros superiores por meio do supino com lançamento, c) força isométrica

máxima dos membros inferiores e superiores no aparelhos *leg press* e supino, respectivamente, d) resistência muscular dos membros superiores (número total de repetições a cada série e volume médio e total da carga utilizada (repetições x carga) no supino) e, e) percepção subjetiva de esforço com a utilização da escala de Borg de 6 a 20 pontos. Não foram observadas diferenças significativas para os testes de força e potência muscular e percepção de esforço ($p > 0,05$). Os sujeitos, entretanto, realizaram mais repetições ($p = 0,01$) e um maior volume total de carga ($p = 0,02$) no exercício de supino após o tratamento com betaína, com valores que aumentaram aproximadamente 6,5% do teste pré para o teste pós-intervenção (TREPANOWSKI et al., 2011).

Além da hipótese de que a betaína possa doar grupos metil para a formação de CR, um estudo sugere que a betaína exerça um papel na doação de grupos metil para a formação de fosfatidilcolina. Visto que a fosfatidilcolina tem um papel importante na síntese do neurotransmissor acetilcolina (AMENTA; TAYEBATI, 2008) e que o consumo de suplementos que a contenham poderiam contribuir para melhorias no tempo de reação, no foco e no estado de alerta, e uma diminuição na medida subjetiva de fadiga depois de exercícios exaustivos (HOFFMAN et al., 2010), o presente estudo investigou a eficácia de 15 dias de suplementação de betaína (2,5 g/dia) na produção de força concêntrica e excêntrica, e avaliou a percepção de fadiga e dor em homens saudáveis. (HOFFMAN et al., 2011). Não houve melhora na produção de força isocinética durante exercícios de supino excêntricos e concêntricos. Somando-se a isso, a qualidade do exercício (determinado pela média do pico e média da força produzida pela sessão de treinamento) não foi significativamente afetada pela betaína. Embora a percepção de dor não mude após suplementação com betaína, a suplementação parece reduzir a sensação subjetiva de fadiga (avaliada pela diferença absoluta entre a última e a primeira sessão de treino).

A tabela seguinte ilustra os diferentes protocolos e resultados encontrados em estudos com betaína (tabela 2).

Tabela 2 - Efeitos da suplementação de betaína sobre o desempenho de força e potência muscular

Autores e ano	Características da amostra	Protocolo de suplementação	Principais resultados
Maresh et al. (2007)	12 homens (21 ± 3 anos) recreacionalmente ativos com treinamento de força	1,25 g de betaína diluídos em 240 ml de bebida esportiva 2x/d por 14 dias	↑ potência no supino com lançamento ↑ força isométrica no supino ↑ potência no salto vertical com contramovimento ↑ força isométrica no agachamento ↔ número de repetições no supino ↔ número de repetições no agachamento ↔ potência no salto vertical em semiagachamento

/continua

/continuação

Autores e ano	Características da amostra	Protocolo de suplementação	Principais resultados
Hoffman et al. (2009)	24 homens (20,9 ± 3 anos) recreacionalmente ativos com treinamento de força	1,25 g de betaína diluídos em 240 ml de bebida esportiva 2x/d por 15 dias	↔ número de repetições no supino ↔ potência no salto vertical com contramovimento ↔ potência no supino com lançamento ↔ teste de potência anaeróbia de Wingate

/continua

/continuação

Autores e ano	Características da amostra	Protocolo de suplementação	Principais resultados
Lee et al. (2010)	12 homens (21 ± 3 anos) recreacionalmente ativos com treinamento de força	1,25 g de betaína diluídos em 300 ml de bebida esportiva 2x/d por 14 dias	↑ potência no supino com lançamento ↑ força isométrica no supino ↑ potência no salto vertical com contramovimento ↑ força isométrica no agachamento ↔ potência no salto vertical sem contramovimento ↔ número de repetições no supino ↔ número de repetições no agachamento

/continua

/continuação

Autores e ano	Características da amostra	Protocolo de suplementação	Principais resultados
Hoffman et al. (2011)	11 homens (21,7 ± 5,1 anos) recreacionalmente ativos com treinamento de força	2,5 g de betaína diluídos em 500 ml de bebida esportiva 1x/d por 15 dias	↔ produção de força concêntrica máxima durante supino isocinético ↔ produção de força excêntrica máxima durante supino isocinético ↔ dor *↓fadiga
Trepanowski et al. (2011)	13 homens (23 ± 3 anos) recreacionalmente ativos com treinamento de força	1,25 g de betaína diluídos em 250 ml de bebida esportiva 2x/d por 14 dias	↔ potência no salto vertical com contramovimento ↔ potência no supino com lançamento ↔ força isométrica no <i>leg press</i> ↔ força isométrica no supino ↑ número de repetições no supino ↔ percepção subjetiva de esforço /continua

/conclusão

Autores e ano	Características da amostra	Protocolo de suplementação	Principais resultados
Pryor et al. (2012)	9 homens e 7 mulheres (19 ± 0,8 anos). Atividade física não informada.	1,25 g de betaína diluídos em 295 ml de bebida esportiva 2x/d por 7 dias	↑ teste de potência anaeróbia

Legenda: sem = semanas; d = dias; ↔ = sem efeito; ↑ = melhora; ↓ = redução; * = avaliada pela diferença absoluta entre a última e primeira sessão de treino em relação ao grupo controle

Os mecanismos responsáveis pelos efeitos ergogênicos da betaína ainda são incertos. Algumas hipóteses, no entanto, são citadas em estudos prévios, tais como: aumento nas concentrações de óxido nítrico; nas concentrações de hormônio de crescimento (GH), fator do crescimento do tipo insulina 1 (IGF-1) e insulina; de fosfatidilcolina; nas concentrações de CR e PCR intramusculares.

A hipótese do aumento de óxido nítrico não foi confirmada em estudos anteriores. Acreditava-se que a betaína elevaria as concentrações plasmáticas de nitrato/nitrito, um marcador de óxido nítrico. Após a suplementação aguda e crônica de betaína em homens saudáveis e treinados, não foram observadas alterações nas concentrações plasmáticas de nitrato/nitrito. Os autores sugerem que outros mecanismos, que não o aumento de óxido nítrico, sejam responsáveis por um provável efeito ergogênico da betaína (BLOOMER et al., 2011; TREPANOWSKI et al., 2011).

O aumento nas concentrações de hormônios anabólicos e fatores de crescimento (GH, IGF-1 e insulina) associados com a ingestão de betaína tem sido demonstrado em estudos com animais (CHOE et al., 2010; HUANG et al., 2007; QICHUN et al., 2006). Em homens recreacionalmente treinados (19,7 ± 1,2 anos de idade), observou-se um aumento significativo nas concentrações de GH e IGF-1 após a suplementação de betaína (1,25 g/dia, duas vezes ao dia), sem quaisquer alterações nas concentrações de insulina (APICELLA et al., 2012). Evidências, entretanto, sugerem que aumentos de GH e IGF-1 mediados pelo exercício e por alguns nutrientes possam exercer efeitos marginais sobre a massa magra e a força

(DOESSING et al., 2010; LIU et al., 2008). Além disso, o papel do IGF-1 na hipertrofia muscular tem sido questionado e estudos recentes têm concluído que o IGF-1 nem sempre é necessário para o crescimento muscular (SPANGENBURG et al., 2010). Dessa maneira, um aumento nas concentrações de GH e IGF-1 não justificaria um efeito ergogênico da betaína.

Alguns autores acreditam que o efeito ergogênico da betaína seja advindo do aumento das concentrações de fosfatidilcolina, uma vez que a síntese endógena de fosfatidilcolina também é uma grande beneficiária da doação de grupos metil (STEAD et al., 2006). Fosfatidilcolina tem um papel importante na síntese do neurotransmissor acetilcolina. Embora muitos estudos têm relatado que a suplementação de colina possa melhorar a memória e cognição (AMENTA; TAYEBATI, 2008; BUCHMAN et al., 2001), o seu papel no desempenho atlético ainda é incerto. Além disso, a hipótese de que a suplementação de betaína possa fornecer grupos metil para a formação de fosfatidilcolina, não foi ainda avaliada.

A hipótese mais plausível, portanto, é a de que a suplementação de betaína aumente as concentrações de CR e PCR intramuscular. Os efeitos da suplementação de CR no desempenho físico são claramente descritos em estudos bem-conduzidos (uma revisão da literatura é apresentada no próximo subtópico), e estudos com animais têm demonstrado um aumento nas concentrações hepática e plasmática de CR após a suplementação de betaína (YDE et al., 2012; ZHAN et al., 2006).

2.2. Efeitos da Suplementação de CR no Desempenho

A CR tem se tornado um dos suplementos nutricionais mais populares entre atletas amadores e profissionais (RAWSON; CLARKSON, 2004). Dois protocolos de suplementação têm sido utilizados: um protocolo de curta duração (aproximadamente 5 dias) e alta dosagem (aproximadamente 20 g/dia ou 0,3 g/kg/dia) (HARRIS; SÖDERLUND; HULTMAN, 1992), ou duração mais prolongada (aproximadamente 4 a 6 semanas) com uma dosagem menor (3 g/dia ou 0,03

g/kg/dia) (HULTMAN et al., 1996). Ambos os protocolos são efetivos em aumentar o conteúdo de CR intramuscular em aproximadamente 20%, bem como têm demonstrado melhorar o desempenho durante o exercício (BEMBEN; LAMONT, 2005; BRANCH, 2003; RAWSON et al., 2011).

Entre os mecanismos que esclarecem o efeito ergogênico da suplementação de CR, podemos citar: concentração aumentada de glicogênio e PCR pré-exercício, ressíntese de PCR aumentada durante a recuperação, expressão aumentada de fatores de crescimento, redução da inflamação e de danos musculares, com subsequente aumento do volume de treinamento (RAWSON; PERSKY, 2007).

Os benefícios da suplementação de CR no desempenho em exercícios de força estão bem-documentados, e os achados são consistentes. Uma revisão publicada por Rawson e Volek (2003) concluiu que a combinação de CR com o treinamento aumentou a força máxima e o número de repetições de maneira mais expressiva que o treinamento de força sozinho (8 e 14% respectivamente). As melhoras com a suplementação de CR e treinamento são observadas durante um protocolo de suplementação a longo prazo (VANDENBERGHE et al., 1997; VOLEK et al., 1999) e também em estudos agudos (5 dias de suplementação) (LAW et al., 2009; ROSSOUW; KRUGER; ROSSOUW, 2000).

Os benefícios da suplementação de CR são observados também em outros tipos de exercícios que não os de força. Efeitos benéficos têm sido bem-documentados durante o *sprint* de ciclismo (BEMBEN; LAMONT, 2005; BRANCH, 2003) e, apesar de poucos estudos, os dados disponíveis sugerem também um efeito benéfico no *sprint* de corrida (COX et al., 2002; SCHEDEL; TERRIER; SCHUTZ, 2000; SKARE; SKADBERG; WISNES, 2001) e natação (JUHASZ et al., 2009; SILVA et al., 2007).

De fato, os estudos têm demonstrado que a suplementação de CR é mais efetiva em melhorar o desempenho durante séries repetidas de exercícios de alta intensidade e de curta duração (≤ 30 segundos); poderia, portanto, ser alegado que nenhum benefício seria notado durante uma prova de ciclismo de longa duração (GUALANO et al., 2012). Há evidências, entretanto, de que, quando *sprints* são encaixados durante ou no final de um desafio de ciclismo de resistência, como no ciclismo

competitivo real, a suplementação de CR melhora o seu desempenho (ENGELHARDT et al., 1998; VANDEBUERIE et al., 1998).

Dado que alguns indivíduos experimentam um pequeno aumento do peso corporal após a ingestão de CR, poderia ser esperado que a suplementação alterasse os mecanismos da corrida e, conseqüentemente, prejudicasse atividades que suportam o peso corporal (GUALANO et al., 2012). Entretanto, Cox et al. (2002) relataram melhora no tempo em *sprints* de 20 metros e na agilidade da corrida apesar do aumento de massa corporal (0,8 kg).

Os estudos com natação também têm demonstrado efeito ergogênico da CR em atividades com duração ≤ 30 segundos em séries repetidas (2 a 15 séries), mas não em séries únicas (HOPWOOD; GRAHAM; ROONEY, 2006). Apesar de a magnitude do efeito da suplementação de CR sobre o desempenho na natação ser pequeno, pode ser extremamente significativo durante uma competição. Juhasz et al. (2009) recentemente relataram uma diminuição de 1,8 segundos em 2 *sprints* de 100m sucessivos após a suplementação de CR (20 g/dia por 5 dias).

Os efeitos da suplementação de CR sobre o desempenho em exercícios específicos, de acordo com a intensidade de esforço, são evidenciados na tabela 3.

Tabela 3 - Efeitos da suplementação de CR sobre o desempenho

Tipo de exercício	Efeito
Sistema ATP-CP ($\leq 30s$)	
Ergômetro de braço	\leftrightarrow
Cicloergômetro	\uparrow
Produção de torque isocinético	\uparrow
Produção de força isométrica	\uparrow
Força isotônica	\uparrow
Salto	\uparrow
<i>Sprint</i> de corrida	\uparrow
Patinação de velocidade	\uparrow
Natação	\uparrow
Glicólise (30 a 150s)	
Cicloergômetro	\uparrow
Produção de torque isocinético	\leftrightarrow
Produção de força isométrica	\uparrow
Força isotônica	\uparrow
Salto	\leftrightarrow
Caiaque	\leftrightarrow
<i>Sprint</i> de corrida	\leftrightarrow
Natação	\leftrightarrow
Fosforilação oxidativa (>150s)	
Cicloergômetro	\uparrow
Produção de torque isocinético	\leftrightarrow
Força isotônica	\leftrightarrow
Caiaque	\leftrightarrow
<i>Sprint</i> de corrida	\leftrightarrow
Natação	$\leftrightarrow/\downarrow$
Remo	\leftrightarrow

Legenda: \uparrow = melhora; \leftrightarrow = sem efeito; \downarrow = prejuízo

Fonte: Gualano et al. (2012)

3. CASUÍSTICAS E MÉTODOS

3.1. Comitê de Ética

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (Protocolo de Pesquisa nº 2010/04, aprovado em 30 de setembro de 2010), e todos os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, referente à participação no estudo.

3.2. Critérios para Seleção dos Sujeitos

O recrutamento foi feito por meio de panfletos e cartazes expostos em faculdades de São Paulo. Os candidatos elegíveis obedeceram aos seguintes critérios de inclusão:

- a) homens saudáveis de 18 a 30 anos;
- b) não praticantes de treinamento de força há no mínimo seis meses;
- c) sem acometimentos que comprometessem a participação no estudo, tais como distúrbios do aparelho locomotor ou doença crônica;
- d) não usuários de suplementos nutricionais, medicamentos ou substâncias ergogênicas, como esteroides anabolizantes.

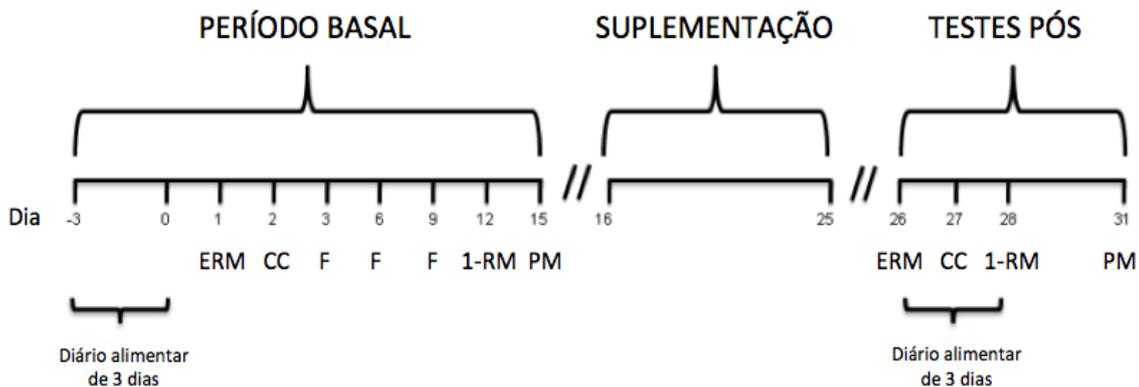
Os voluntários foram orientados a não ingressarem em programas de atividade física durante o período de estudo.

3.3. Protocolo Experimental

Foi conduzido um estudo duplo-cego, controlado por placebo e aleatorizado de acordo com os critérios adotados pelo CONSORT (ALTMAN, 1996). O estudo foi inscrito no banco de ensaios aleatorizados norte-americano ClinicalTrial (www.clinicaltrial.gov), conforme solicitado pelos jornais científicos da área da saúde (NCT 01213719).

Antes de participarem da intervenção, os sujeitos passaram por entrevista com o intuito de verificar os critérios de elegibilidade; posteriormente, foram divididos aleatoriamente em 4 grupos: a) Betaína (BET), b) Creatina (CR), c) Betaína + creatina (BET + CR) e d) Placebo (PL). Os sujeitos participaram do estudo por um período de um mês.

No período basal (PRÉ) e após dez dias de suplementação (PÓS), os voluntários foram submetidos às seguintes avaliações: composição corporal – peso, altura e adiposidade -, consumo alimentar, capacidade física – força e potência muscular -, e concentrações intramusculares de PCR. A figura 3 ilustra o desenho experimental do estudo.



Legenda: ERM = exame de espectroscopia por ressonância magnética; CC = avaliação da composição corporal; F = sessão de familiarização antes dos testes de desempenho; 1-RM = teste de força dinâmica máxima; PM = teste de potência muscular

Figura 3 - Desenho experimental do estudo

3.4. Suplementação e “Vendamento”

Os suplementos foram providenciados conforme o modelo duplo-cego. A aleatorização foi gerada por sorteio, em blocos de quatro voluntários e com estratificação pela força (teste 1-RM).

Os grupos CR e CR + BET receberam 20 g por dia de creatina monohidrato em pó; os grupos BET e CR + BET receberam 2 g por dia de betaína em pó; e o grupo PL recebeu 20 g de dextrose por dia durante todo o período experimental. É importante salientar que todos os grupos experimentais também receberam dextrose (20 g) com a intenção de mascarar o suplemento ingerido, e as quantidades foram as mesmas em todos os grupos uma vez que a adição de carboidrato favorece a captação muscular de CR. Os pacotes dos suplementos eram codificados de maneira que nem o investigador e nem o voluntário do estudo sabiam qual era o suplemento até a realização das análises estatísticas. Os suplementos foram divididos em duas doses diárias, e os voluntários foram orientados a consumi-los diluídos em água após o almoço e o jantar. A tabela 4 ilustra os esquemas de suplementação dos quatro grupos.

Para confirmar a aderência à suplementação, os sujeitos foram inquiridos acerca do suplemento ingerido após o estudo. A porcentagem de acerto foi comparada entre os grupos como forma de assegurar a eficácia do “vendamento”.

Tabela 4 - Esquema de suplementação (g/d)

	Creatina	Betaína	Dextrose
BET	0	2	20
CR	20	0	20
CR + BET	20	2	20
PL	0	0	20

Legenda: BET = suplementação de betaína; CR = suplementação de creatina; BET+CR = suplementação de betaína + creatina; PL = placebo

3.5. Avaliação da Composição Corporal

A composição corporal foi avaliada nos períodos PRÉ e PÓS.

3.5.1. Avaliação do peso e da altura

Os voluntários foram pesados em balança eletrônica digital (modelo Linea, marca Kratos Cas). Para a avaliação da massa corporal, os voluntários vestiram apenas roupa de banho (sungá) e posicionaram-se sobre e no centro da balança, em pé, de costas para a escala, com afastamento lateral do pé e com a massa do corpo igualmente distribuída entre ambos os pés. Eles deveriam permanecer com a postura ereta e com o olhar em um ponto fixo à sua frente até que a medida fosse registrada.

Em seguida, ainda vestindo apenas roupa de banho, a altura dos voluntários era mensurada. Para essa avaliação, o voluntário ficava em posição anatômica sobre a base do estadiômetro, com o peso distribuído em ambos os pés e a cabeça posicionada no plano horizontal de Frankfurt. Os calcanhares eram mantidos unidos, tocando a borda vertical do estadiômetro, assim como as escápulas, o glúteo e a porção posterior do crânio. Os braços permaneciam soltos ao longo do tronco, com as palmas voltadas para as coxas. Em posição completamente ereta, sem que se alternasse a massa corporal sobre os calcanhares, o voluntário realizava uma inspiração profunda. Nesse momento, o cursor do aparelho era colocado sobre o ponto mais alto da cabeça, com pressão suficiente para comprimir o cabelo. A medida era então registrada (COSTA, 2001).

Essas medidas foram utilizadas para avaliação da composição corporal por meio da pesagem hidrostática.

3.5.2. Avaliação da adiposidade

A quantidade de gordura corporal foi estimada por meio da pesagem hidrostática. Para realizá-la, os voluntários submergiram todo o seu corpo em um tanque com água aquecida e tratada, após terem feito uma expiração máxima. Esse procedimento foi repetido por oito vezes, e a média dos três maiores valores determinou o peso embaixo da água. A densidade corporal foi calculada segundo Wilmore e Behnke (1969); a gordura corporal, segundo Siri (1969), e o volume residual, de acordo com Goldman e Becklake (1959).

3.6. Avaliação do Consumo Alimentar

A fim de avaliar o consumo alimentar ao longo de todo o estudo, foram realizadas avaliações nutricionais por meio do diário alimentar, no período basal e após dez dias de suplementação. Os voluntários foram orientados a não alterar seu consumo alimentar ao longo do estudo.

Os diários alimentares foram preenchidos em três dias não consecutivos, sendo um dia de fim de semana, para que a variação da ingestão que normalmente ocorre nesse período constasse na avaliação. Os diários foram conferidos no momento de sua devolução e, caso alguma inconsistência fosse notada, o sujeito era indagado. Todos os voluntários foram treinados para o preenchimento do diário alimentar, segundo protocolo já testado pelo grupo de pesquisa do Laboratório de Nutrição e Metabolismo Aplicados à Atividade Motora da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, do qual faço parte (SCAGLIUSI et al., 2003). Os voluntários tiveram ainda o auxílio de uma cartilha com desenhos de utensílios e porções, desenvolvida e validada pela mesma equipe de pesquisa (POLACOW; SCAGLIUSI; LANCHI, 2003), para que pudessem estimar com mais precisão as medidas caseiras e os tamanhos dos alimentos.

Os diários foram tabulados com o auxílio do programa DietWin (DietWin, Porto Alegre, Brasil, 2008). Foram analisadas as ingestões de energia (em Kcal) e macronutrientes (em gramas e porcentagem do total).

3.7. Avaliação da Capacidade Física

3.7.1. Avaliação da força muscular (Teste de 1RM)

A força dinâmica foi avaliada por teste de uma repetição máxima (1RM). Todas os voluntários completaram três sessões de familiarização com os testes de força para membros inferiores e superiores. O intervalo mínimo de 48 horas foi realizado entre as sessões de familiarização e o teste de força.

Após as sessões de familiarização, os voluntários realizaram o teste de 1RM para membros inferiores (exercício de agachamento) e para membros superiores (exercício de supino) utilizando o aparelho Smith (Cybex[®], Medway MA, USA).

No exercício de agachamento, as posições dos pés e do corpo do sujeito foram registradas com marcações na barra e no chão, de forma a garantir a reprodutibilidade dos testes. As sessões de familiarização com o procedimento, assim como o protocolo de teste, seguiram as diretrizes da ASEP (The American Society of Exercise Physiologists) (BROWN; WEIR, 2001).

O protocolo de teste foi realizado da seguinte forma: os sujeitos realizaram um aquecimento que consistiu de corrida de 5 minutos em esteira rolante a 9km/h, seguida de exercícios de alongamento para os diferentes grupamentos musculares e de duas séries de aquecimento específico para cada exercício. A primeira série consistiu de cinco repetições utilizando um peso leve (50% do 1RM estimado). Na segunda série, três minutos após a primeira série, os sujeitos realizaram três repetições utilizando peso moderado (70% do 1RM estimado). Três minutos após a segunda série, os sujeitos tiveram cinco tentativas para atingir a carga de 1RM (i.e. peso máximo que pôde ser levantado uma vez com técnica adequada), com

intervalo de 3 minutos entre elas. Os testes foram acompanhados por dois pesquisadores experientes com esse tipo de teste.

O aumento de peso entre as tentativas foi determinado de acordo com a percepção dos pesquisadores, e encorajamento verbal foi fornecido em todas as tentativas.

O teste de 1RM para o exercício de supino foi realizado em um banco horizontal posicionado sob o aparelho Smith supracitado. As posições do corpo e das mãos foram registradas, e o teste seguiu os mesmos procedimentos descritos acima.

3.7.2. Avaliação da potência muscular

A potência produzida nos exercícios de agachamento e de supino foi avaliada no mesmo aparelho Smith, descrito anteriormente. Um *encoder* linear (Peak Power[®], Cefise, São Paulo, Brasil) foi fixado na barra do equipamento, para registrar sua variação ao longo das repetições do exercício em uma frequência de 50 Hz. A técnica de diferenciação finita foi utilizada para estimar a velocidade e a aceleração da barra (coeficiente de variabilidade < 3%). Força e potência foram calculadas pelos procedimentos matemáticos padrão (BOSCO et al., 1995).

As posições corporais foram reproduzidas durante os exercícios de agachamento e de supino, de acordo com os registros prévios feitos durante o teste de 1RM. Adicionalmente, durante o agachamento, um assento de altura ajustável foi posicionado imediatamente atrás do sujeito, de forma a garantir tanto amplitudes articulares, como deslocamentos horizontais da barra constantes ao longo das repetições. No supino, uma placa de espuma de 3 cm de espessura foi posicionada sobre o tronco dos sujeitos, para garantir constantes deslocamentos das articulações e da barra (era necessário que a barra tocasse a espuma em cada repetição).

Com o intuito de verificar a capacidade de produção de potência muscular, ambos os testes (agachamento e supino) foram realizados usando uma única série com

seis repetições de velocidade máxima. A carga utilizada, tanto para o agachamento quanto para o supino, foi de 60% da carga de 1RM de cada exercício.

3.8. Avaliação das Concentrações Intramusculares de PCR

As concentrações de PCR intramusculares foram determinadas por meio de espectroscopia de fósforo por ressonância magnética (31P-ERM). O estudo de 31P-ERM foi realizado com equipamento de corpo inteiro de imagem por ressonância magnética de 3 Tesla (Achieva Intera, Philips, The Netherlands) e bobina de superfície de fósforo (31P) com diâmetro de 14 cm.

Para seleção do volume muscular, localizado no gastrocnêmio, foram adquiridas três imagens nos planos axial, coronal e sagital da perna com a bobina de corpo na frequência de 1H. Para aquisição do espectro, utilizou-se a técnica de voxel único (*single voxel*) com a sequência de pulso *image selected in vivo spectroscopy* (ISIS) e tempo de eco (TE) mínimo e tempo de repetição (TR) de 0,62 ms e 4500 ms, respectivamente. O tamanho do voxel foi adaptado ao volume do músculo do voluntário, podendo atingir valores máximos de 25 mm x 40 mm x 100 mm (AP x ED x IS). A largura de banda do espectro foi de 3000 Hz com amostragem de 2048 pontos e 64 repetições. O tempo de aquisição de cada 31P-ERM foi de aproximadamente 5 min.

Os dados brutos da espectroscopia foram processados por meio do *software* Java Magnetic Resonance User Interface (jMRUI), com o uso do algoritmo AMARES, considerando-se o conhecimento prévio dos picos únicos de fosfato inorgânico, fosfodiéster e PCR, os dupletos de α -ATP e γ -ATP, e o tripleto de β -ATP.

O pós-processamento incluiu os seguintes passos: apodização para 5Hz, correção de fase e transformada de Fourier. O sinal da PCR foi quantificado em relação ao sinal total de β -ATP, assumindo uma concentração constante de β -ATP de 5,5 mmol/kg.

3.9. Tratamento Estatístico

Todas as análises foram conduzidas de acordo com o princípio de intenção de tratamento. Antes da análise inferencial, verificou-se a presença de outliers e testou-se a esfericidade dos dados. Utilizou-se o Mixed Model (SAS[®]) para análises de medidas repetidas e, quando pertinente, Post hoc de Tukey para comparações múltiplas. Os grupos e os períodos foram considerados fatores fixos, e os sujeitos, definidos como fatores aleatórios.

Para comparações basais entre os grupos, utilizou-se o teste t-Student não-pareado. Todos os dados foram expressos em média \pm desvio padrão. O nível de significância adotado para rejeitar a hipótese nula foi de $p \leq 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. Sujeitos

Os sujeitos foram recrutados e selecionados no período de outubro de 2010 a janeiro de 2011 em São Paulo (Brasil). Aproximadamente 60 sujeitos responderam ao convite por e-mail e telefone, dentre os quais 53 atingiram os critérios de inclusão. Dos 53 voluntários, 19 desistiram de participar do estudo. A amostra final foi composta por 34 sujeitos, dos quais 9 fizeram parte do grupo betaína (BET); 9, do grupo creatina (CR); 8, do grupo betaína + creatina (BET + CR) e 8, do grupo placebo (PL). A randomização foi realizada de forma estratificada pelos valores de força muscular no período basal (teste 1-RM), em blocos de 4 sujeitos. A Figura 4 ilustra o fluxograma de sujeitos do estudo.

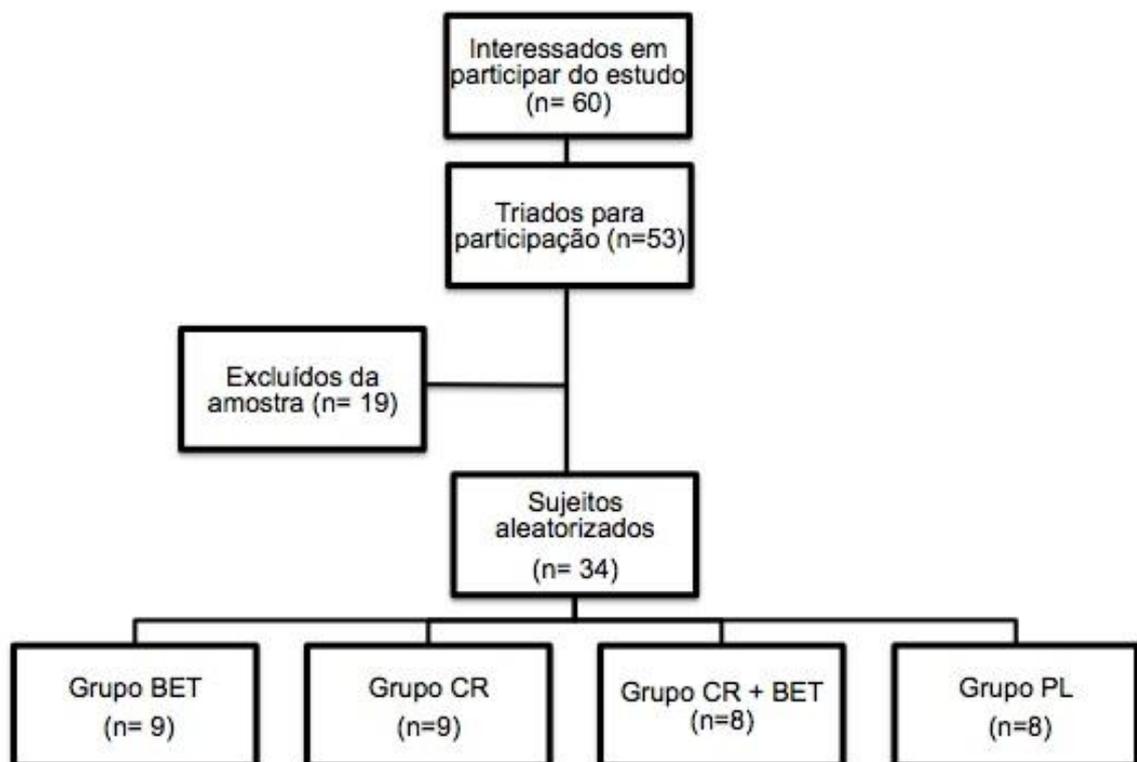


Figura 4 - Fluxograma de sujeitos do estudo

A Tabela 5 ilustra as características gerais dos grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos para nenhuma variável no período basal (PRÉ).

Tabela 5 - Características dos grupos

	PL (n = 8)	CR (n = 9)	BET + CR (n = 8)	BET (n = 9)
Idade (anos)	23.3 (3.5)	22.9 (3.5)	23.6 (3.5)	24.1 (3.8)
Peso (kg)	73.8 (8.9)	67.9 (12.9)	77.8 (16.4)	64.1 (9.4)
Altura (cm)	178.1 (4.9)	176.5 (6.2)	178.7 (9.4)	176.0 (6.6)
Gordura corporal (%)	19.0 (5.3)	15.5 (4.6)	17.8 (7.2)	15.8 (6.7)
Massa magra (kg)	59.7 (7.0)	57.1 (9.4)	63.4 (11.1)	54.0 (9.4)
Massa gorda (kg)	14.1 (4.6)	10.8 (4.7)	14.4 (7.3)	10.1 (4.8)
Conteúdo de PCR (mmol)	35.9 (8.2)	34.5 (6.8)	37.9 (8.2)	36.0 (8.7)
Supino 1RM (kg)	62.89 (10.98)	64.63 (12.37)	65.25 (9.16)	63.44 (17.08)
Agachamento 1RM (kg)	136.22 (28.63)	143.4 (30.5)	136.81 (17.34)	125.11 (16.06)
Potência muscular – supino (W)	295.6 (46.6)	295.5 (32.9)	299.5 (41.2)	290.9 (54.4)
Potência muscular – agachamento (W)	563.3 (128)	539.0 (105.4)	566.2 (100.7)	545.7 (100.1)

Legenda: 1 RM = 1 repetição máxima; PL = placebo; CR = creatina e BET = betaína
Nota: dados como média (desvio padrão)

4.2. Eficiência do Vendamento e Aderência à Suplementação

Ao final do estudo, os sujeitos foram inquiridos acerca do suplemento ingerido. A porcentagem de acerto foi comparada entre os grupos como forma de assegurar a eficácia do vendamento. Quatro (44,4%), três (33,3%), 1 (11,1%) e três (33,3%) dos sujeitos foram capazes de identificar corretamente os suplementos consumidos nos grupos BET, CR, BET + CR e PL, respectivamente. Não houve diferença para a taxa de acerto entre os grupos ($p > 0,05$).

Todos os sujeitos relataram completa aderência ao protocolo de suplementação.

4.3. Composição Corporal

A tabela 6 ilustra os dados de composição corporal. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos para as variáveis peso corporal, massa gorda e massa magra.

Tabela 6 - Efeitos da suplementação de betaína e CR na composição corporal

Variável	PL		CR		BET+CR		BET	
	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>
Peso corporal (kg)	73.8 (8.9)	74.9 (9.4)	67.9 (12.9)	69.5 (12.7)	77.8 (16.4)	79.1 (16.9)	64.1 (9.4)	64.1 (9.5)
Gordura corporal (%)	19.0 (5.3)	19.3 (5.3)	15.5 (4.6)	15.2 (5.4)	17.8 (7.2)	17.6 (7.1)	15.8 (6.7)	15.7 (7.4)
Gordura corporal (kg)	14.1 (4.6)	14.6 (4.7)	10.8 (4.7)	10.9 (5.3)	14.4 (7.3)	14.5 (7.4)	10.1 (4.8)	10.0 (5.2)
Massa magra (kg)	59.7 (7.0)	60.3 (7.3)	57.1 (9.4)	58.6 (8.9)	63.4 (11.1)	64.6 (8.9)	54.0 (9.4)	54.1 (9.7)

Legenda: BET = suplementação de betaína; CR = suplementação de creatina; BET+CR = suplementação de betaína + creatina; PL = placebo

Nota: dados como média (desvio padrão)

4.4. Consumo Alimentar

Os dados de consumo alimentar estão expressos na Tabela 7, por meio da média de três diários alimentares escolhidos aleatoriamente, sendo um dia de final de semana e dois de dias de semana. Não houve diferença significativa entre os grupos.

Tabela 7 - Consumo alimentar no período basal e após 10 dias de suplementação com CR e betaína

	PL		CR		BET + CR		BET	
	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>
VET (Kcal/d)	2780 (708)	2654 (722)	3170 (441)	3003 (678)	2687 (689)	2810 (841)	3051 (650)	2511 (858)
CHO (% do VET)	49.3 (3.1)	53.0 (4.7)	54.9 (3.2)	56.2 (6.0)	56.6 (2.5)	54.4 (2.8)	51.1 (3.6)	51.6 (4.9)
CHO (g/d)	345.7 (90.1)	347.4 (102.3)	436.2 (73.4)	418.2 (114.6)	385.0 (114.6)	386.1 (123.0)	390.0 (96.2)	344.5 (97.8)
LIP (% do VET)	33.2 (4.5)	31.2 (3.8)	29.4 (2.4)	28.6 (4.7)	27.1 (2.7)	28.6 (2.4)	30.6 (1.6)	32.9 (2.4)
LIP (g/d)	103.9 (33.9)	94.6 (32.0)	103.6 (16.9)	98.0 (28.1)	79.4 (12.8)	90.5 (25.0)	103.7 (23.5)	94.7 (34.8)
PROT (% do VET)	17.3 (3.7)	15.8 (3.4)	15.6 (2.)3	15.0 (2.9)	20.0 (9.4)	16.0 (2.8)	18.3 (3.5)	17.3 (3.1)
PROT (g/d)	115.7 (30.8)	103.3 (32.2)	123.3 (15.9)	112.1 (29.6)	108.0 (41.7)	112.8 (41.0)	139.4 (30.4)	120.6 (41.9)
g/kg/d	1.6 (0.3)	1.4 (0.4)	1.9 (0.3)	1.7 (0.6)	1.4 (0.6)	1.4 (0.5)	2.2 (0.4)	1.9 (0.5)

Legenda: VET = valor energético total; CHO = carboidrato; PROT = proteína; LIP = lipídio; BET = betaína; CR = creatina; BET+CR = betaína + creatina; PL = placebo

Nota: dados como média (desvio padrão)

4.5. Capacidade Física - Força e Potência Muscular

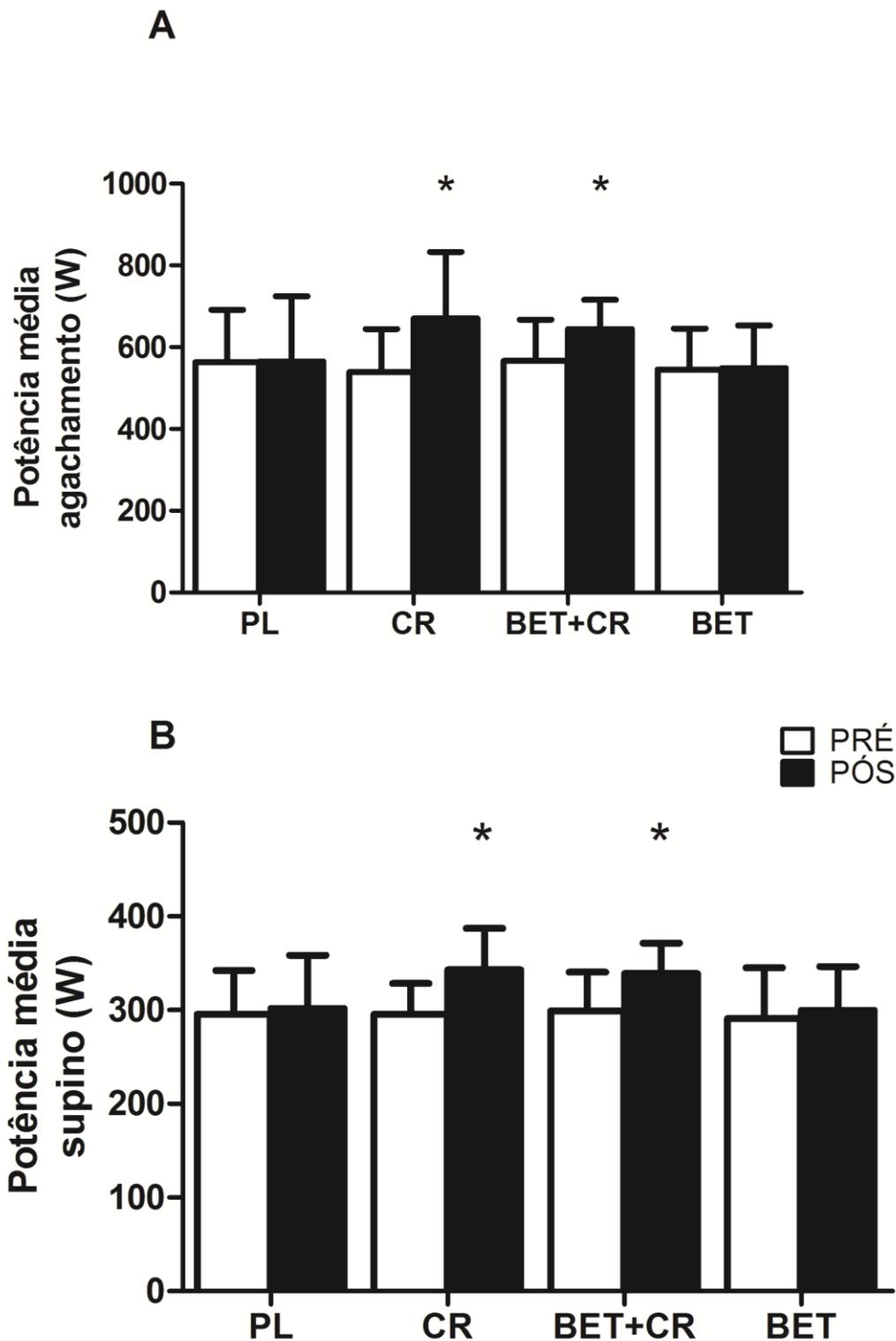
A Tabela 8 demonstra os dados de força e potência muscular. Os grupos CR e BET + CR apresentaram maior potência muscular do que o grupo PL no agachamento após a suplementação ($p = 0,003$ e $p = 0,041$, respectivamente) (Fig. 5, painel A). Da mesma forma, a potência muscular no exercício de supino foi significativamente maior para os grupos suplementados com CR (CR e BET + CR) em relação ao PL ($p = 0,039$ e $p = 0,043$, respectivamente) (Fig. 5, painel B).

Tabela 8 - Efeitos da suplementação de betaína e CR sobre a força e potência muscular

	PL		CR		BET + CR		BET	
	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>
1RM supino (kg)	62.89 (10.98)	64.28 (11.42)	64.63 (12.37)	68.69 (11.22)	65.25 (9.16)	67.75 (6.41)	63.44 (17.08)	64.00 (15.86)
1RM agachamento (kg)	136.22 (28.63)	139.00 (28.78)	143.4 (30.5)	156.8 (28.3)	136.81 (17.34)	148.69 (18.20)	125.11 (16.06)	124.83 (15.76)
Potência muscular supino (W)	295.6 (46.6)	302.0 (56.6)	295.5 (32.9)	343.0 (44.3)	299.5 (41.2)	339.0 (32.3)	290.9 (54.4)	299.6 (47.0)
Potência muscular agachamento (W)	563.3 (128.0)	564.3 (160.7)	539.0 (105.4)	670.0 (162.8)	566.2 (100.7)	644.9 (71.4)	545.7 (100.1)	548.6 (104.4)

Legenda: 1 RM = 1 repetição máxima

Nota: dados como média (desvio padrão)

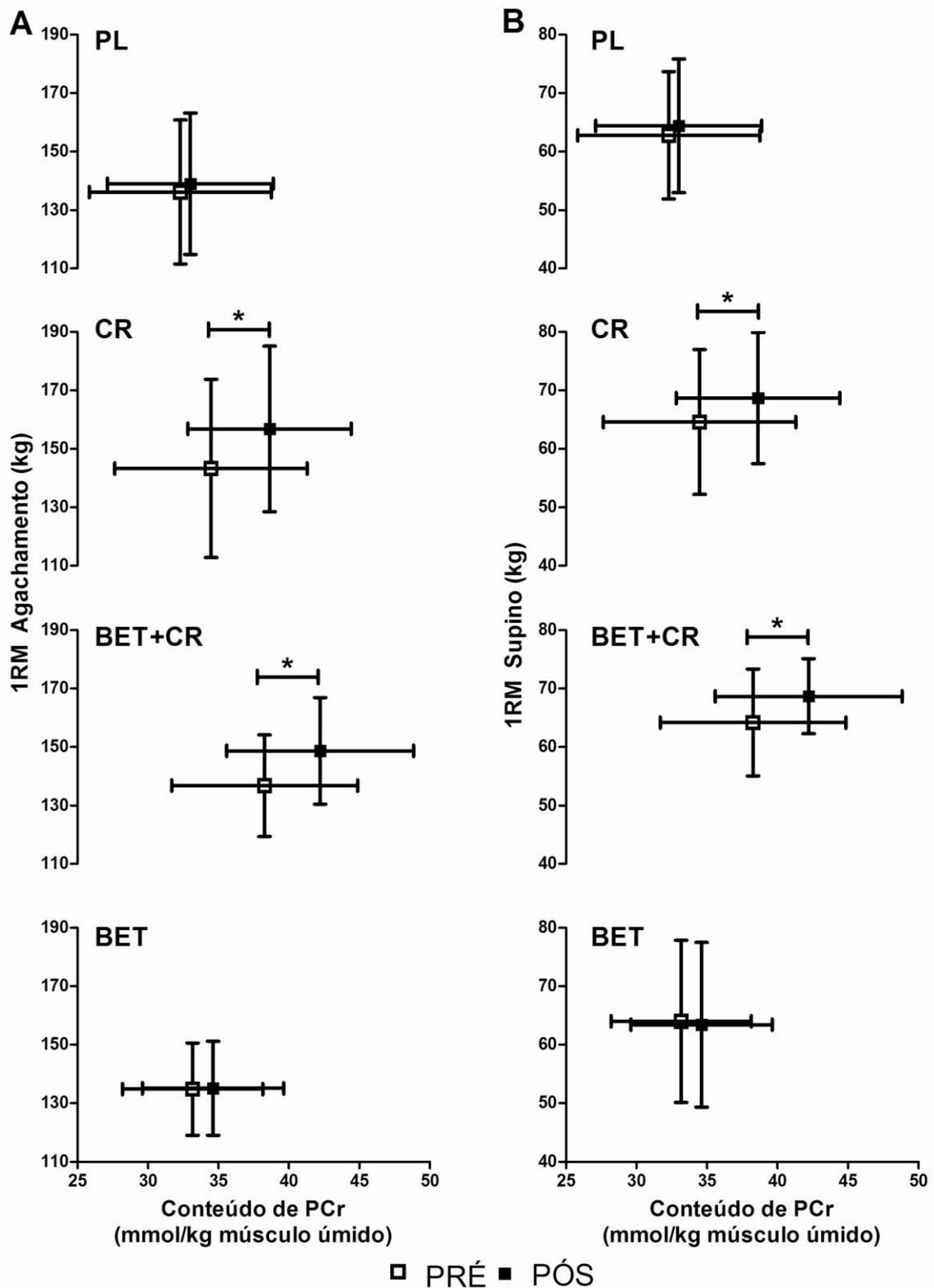


Legenda: PL = placebo; CR = creatina; BET + CR = betaína + creatina; BET = betaína.

Figura 5 - Efeitos da suplementação de CR, BET e BET+CR sobre a potência muscular nos exercícios de supino e agachamento. Fig. 5 A - Potência muscular média no exercício de agachamento (W) nos tempos pré e pós suplementação. Fig 5 B - Potência muscular média no exercício de supino (W) nos tempos pré e pós suplementação.

Asteriscos indicam $p < 0,05$ quando comparado ao grupo PL

Não houve diferença significativa entre os grupos para força muscular. No entanto, os grupos CR e BET + CR mostraram aumento significativo do teste pré para o teste pós no exercício de 1-RM de agachamento e supino (CR: $p = 0,027$ e $p < 0,0001$; BET + CR: $p = 0,03$ e $p < 0,0001$ para avaliação de membro superior e inferior, respectivamente) (Fig. 6). Nenhuma diferença significativa para força (1-RM) e potência muscular foi observada entre CR versus BET + CR e BET contra PL.

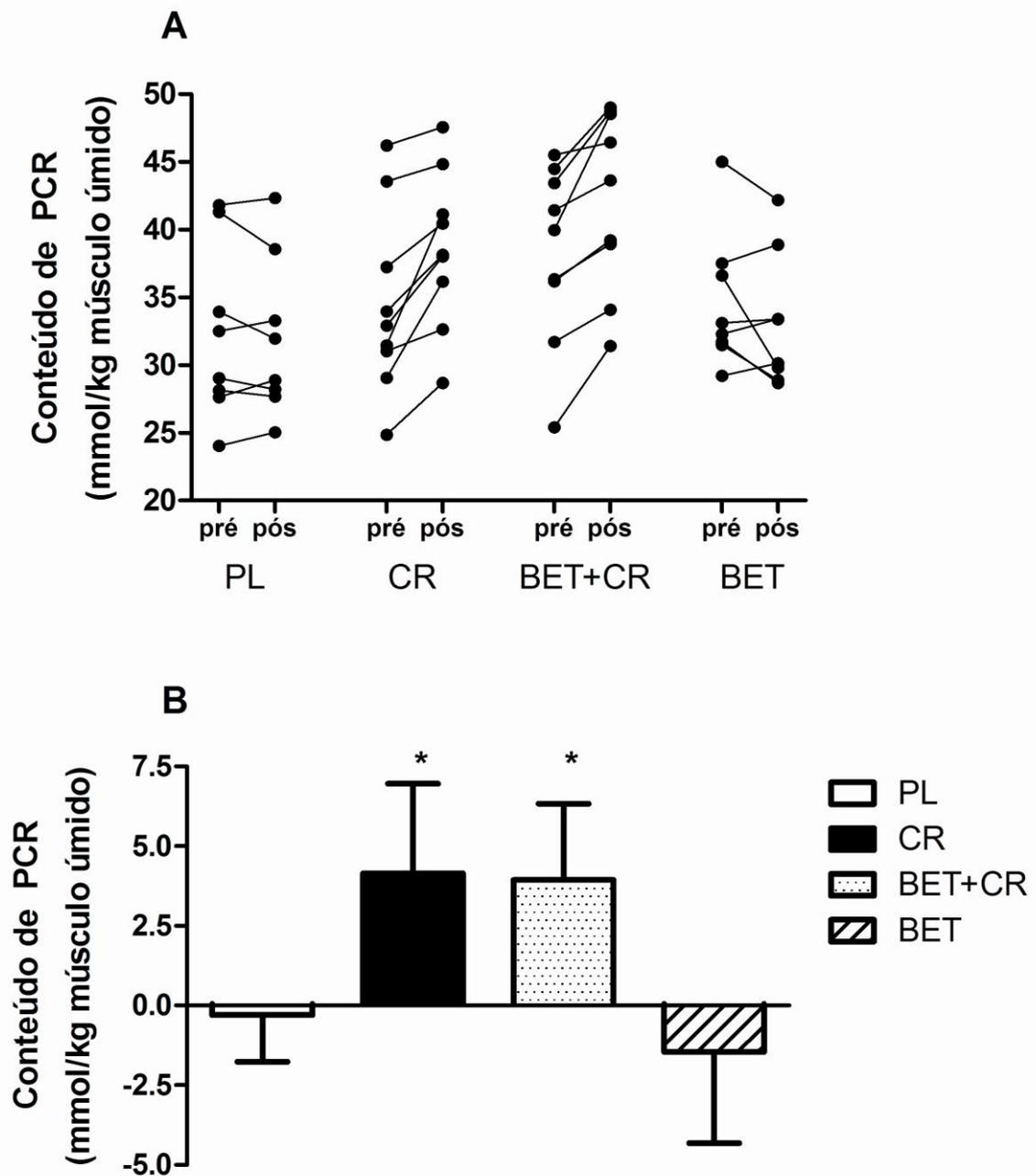


Legenda: PL = placebo; CR = creatina; BET + CR = betaína + creatina; BET = betaína

Figura 6 - Efeitos da suplementação de CR, BET e BET+CR sobre a força muscular nos exercícios de supino e agachamento. Fig 6 A - Média (\pm dp) do 1-RM agachamento (kg) em relação à média (\pm dp) do conteúdo de fosforilcreatina muscular (PCr) (mmol/kg de músculo úmido) nos tempos pré e pós-suplementação. Fig 6 B - Média (\pm dp) do 1-RM supino (kg) em relação à média (\pm dp) do conteúdo de PCr muscular (mmol/kg músculo úmido) nos tempos pré e pós-suplementação. Asteriscos indicam $p < 0,05$ para mudanças intra grupos em 1-RM

4.6. Concentrações Intramusculares de PCR

A Figura 7 demonstra os efeitos da suplementação de CR, BET e BET+CR sobre as concentrações intramusculares de PCR. No período basal, não houve diferença entre os grupos ($p > 0,05$). Nota-se que os grupos CR e BET+CR apresentaram aumento significativo nas concentrações de PCR em relação ao grupo PL ($p = 0,004$ e $p = 0,006$, respectivamente), ao passo que não foram observadas mudanças entre os grupos BET e PL ($p = 0,78$). Também não foram observadas diferenças entre os grupos CR e BET + CR ($p = 0,99$).



Legenda: PL = placebo; CR = creatina; BET + CR = creatina + betaína; BET = betaína

Figura 7 - Efeitos da suplementação de CR, BET e BET+CR sobre as concentrações intramusculares de fosforilcreatina. Fig 7 A - Dados individuais do conteúdo de fosforilcreatina (PCR) (mmol/kg de músculo úmido) do teste pré para o teste pós suplementação. Fig 7 B - Média \pm dp para a diferença entre os valores pós e pré-intervenção (delta) do conteúdo de PCR (mmol/kg de músculo úmido)

Nota: dois sujeitos do grupo BET faltaram ao exame pós intervenção e foram portanto excluídos

Asteriscos indicam $p < 0,05$ quando comparado ao grupo PL

5. DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi investigar o efeito da suplementação de betaína, combinada ou não com a suplementação de CR, sobre a força máxima e a produção de potência muscular, e também sobre as concentrações intramusculares de PCR. Do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo controlado que objetivou avaliar as concentrações intramusculares de PCR em resposta à suplementação de betaína, combinada ou não com a suplementação de CR, em homens adultos.

Com base em estudos com animais e estudos *in vitro*, alguns pesquisadores têm especulado que a suplementação de betaína melhoraria o desempenho muscular pelo aumento do conteúdo de CR e PCR intramuscular (HOFFMAN et al. 2009, 2011). Em contraste a essa especulação, os resultados desta investigação forneceram a primeira evidência direta de que a suplementação de betaína em curto prazo não aumenta o conteúdo muscular de PCR em humanos. Nossos dados também não corroboram o conceito de que a suplementação de betaína melhora a força e a potência muscular em indivíduos não treinados. Além disso, nenhum efeito sinérgico da suplementação de CR e betaína foi observado. De acordo com um extenso corpo da literatura (BALSOM et al., 1995; GREEN et al., 2001; GREENHAFF et al., 1993; HARRIS; SODERLUND; HULTMAN, 1992), apenas a suplementação de CR é eficiente em aumentar o conteúdo de PCR e, conseqüentemente, o desempenho muscular.

Quimicamente, a betaína pode doar um grupo metil para a homocisteína para gerar metionina, que é convertida em SAM. SAM, por sua vez, pode agir como um doador de metil, contribuindo para a síntese de CR (CRAIG, 2004). Estudos em animais confirmaram essa via completa (ZHAN et al., 2006; WISE et al., 1997), enquanto estudos em humanos têm apenas fornecido evidências de que a betaína aumenta a metionina sérica, a taxa de transmetilação, a remetilação da homocisteína e a oxidação de metionina (STORCH et al., 1991). Até o momento, nenhum estudo tinha testado se a ingestão de betaína aumentaria o conteúdo de CR e PCR nos seres humanos. Definitivamente, os resultados desta pesquisa não corroboram essa

possibilidade, ou seja, diferentemente do que ocorre a outras espécies, a betaína não exerce influência sobre a síntese de CR em humanos.

De fato, não é a primeira vez que uma hipótese construída por meio de dados obtidos *in vitro* e em modelos animais é refutada em seres humanos, particularmente em estudos que envolvem CR. Nenhuma biodisponibilidade da CR foi relatada em cavalos *versus* uma alta biodisponibilidade de CR em humanos (SEWELL; HARRIS, 2002; HARRIS; SODERLUND; HULTMAN, 1992). Recentemente, o grupo de pesquisa do Laboratório de Nutrição e Metabolismo Aplicados à Atividade Motora observou que a suplementação de CR agrava a resistência à insulina em ratos tratados com dexametasona (NICASTRO et al. 2011), enquanto melhora a sensibilidade à insulina em pacientes diabéticos tipo 2 (GUALANO et al., 2011). Em conjunto, esses dados salientam a grande variação interespecies do metabolismo da CR, possivelmente a mesma observada com a betaína.

Outras hipóteses têm sido exploradas para explicar a melhora do desempenho com a suplementação de betaína que não o aumento do conteúdo de CR e PCR intramuscular. A hipótese de que os efeitos ergogênicos da suplementação de betaína estariam relacionados ao aumento das concentrações plasmáticas de nitrato/nitrito foi descartada por estudos recentes (BLOOMER et al., 2011; TREPANOWSKI et al., 2011). Estudos em animais mostraram um aumento nas concentrações de GH, IGF-1 e insulina após a suplementação de betaína (CHOE et al., 2010; HUANG et al., 2007; QICHUN et al., 2006); somente um estudo, no entanto, verificou o efeito da betaína nas concentrações desses hormônios em humanos, tendo sido observado apenas um aumento nas concentrações de IGF-1 e GH, sendo que as concentrações de insulina permaneceram inalteradas. Esforços devem ser feitos para verificar se as alterações hormonais podem estar implicadas nos efeitos ergogênicos da suplementação de betaína, observados em estudos anteriores em humanos. A fosfatidilcolina, cuja influência sobre o desempenho atlético ainda é incerta, também tem sido especulada como um possível mecanismo responsável pelos efeitos ergogênicos da betaína, já que sua síntese envolve a doação de grupos metil. Até o presente momento, entretanto, não se avaliou o papel da ingestão de betaína sobre a concentração de fosfatidilcolina em humanos (HOFFMAN et al., 2011).

Outro resultado controverso desta pesquisa refere-se à ausência de melhora na força e na potência muscular após a suplementação de betaína. Maresh et al. (2008) demonstraram que a suplementação de betaína pode aumentar a força muscular de membro inferior e superior, mas não a resistência de força (ou seja, número de repetições até a exaustão) em indivíduos treinados recreacionalmente. Por outro lado, Hoffman et al. (2009) relataram ganhos na resistência de força, sem alterações na força muscular em indivíduos fisicamente ativos suplementados com betaína. Lee et al. (2010) observaram melhoras na força e na potência em medidas de desempenho selecionadas em homens recreacionalmente ativos, com pequenos grupos musculares da parte superior do corpo sendo os mais beneficiados. No presente estudo, no entanto, não encontramos qualquer efeito ergogênico da suplementação de betaína.

Embora os resultados desta investigação apontem para uma ausência de melhora na força e na potência muscular após a suplementação de betaína, o que diverge de grande parte da literatura corrente, há hipóteses que podem explicar o nosso achado: primeiro, os sujeitos do presente estudo não eram praticantes de treinamento de força, enquanto que os sujeitos dos outros estudos eram recreacionalmente treinados (HOFFMAN et al., 2009; LEE et al., 2010; MARESH et al., 2008); segundo, a duração do protocolo de suplementação foi relativamente curta (10 dias no estudo atual *versus* 14-15 dias nos estudos acima mencionados); terceiro, a dose de betaína foi menor (2 g/dia no estudo atual *versus* 2,5 g/dia nos estudos citados acima).

Cabe destacar que, no que diz respeito à primeira hipótese, um estudo publicado recentemente também não demonstrou melhoras na força e na potência muscular em indivíduos treinados recreacionalmente em força, após 14 dias de suplementação com 2,5 g de betaína (TREPANOWSKI et al., 2011), demonstrando que, mesmo em indivíduos treinados, a betaína não foi eficaz em melhorar a força e a potência muscular. Em relação à segunda hipótese - tempo de suplementação -, Hoffman et al. (2009) reportaram uma melhora significativa na resistência muscular, no exercício de agachamento, após 7 – 8 dias de suplementação, e apenas uma tendência similar (não significativa) após 14 – 15 dias; no caso, portanto, o tempo utilizado neste estudo - 10 dias - seria suficiente para observar os efeitos da

suplementação da betaína. Quanto à terceira hipótese – dosagem de betaína -, tem sido demonstrado que doses menores de suplementação (aproximadamente 550 mg e 1 g) foram suficientes para aumentar as concentrações plasmáticas de betaína aproximadamente 2 horas após o seu consumo (ATKINSON et al., 2008, 2009). Essas observações apontam a necessidade de novos estudos com outras variáveis que poderiam estar envolvidas na eficácia da suplementação de betaína no desempenho físico.

Finalmente, assumindo a possível existência de indivíduos “não responsivos” à suplementação de betaína, a exemplo do que ocorre com a suplementação de CR (sabe-se que, aproximadamente, 20 a 30% dos indivíduos não respondem à suplementação de CR satisfatoriamente, em termos de ganhos no conteúdo de CR e PCR muscular e, conseqüentemente, no desempenho físico (LEMON, 2002)), poder-se-ia especular que a nossa amostra foi composta principalmente por indivíduos “não responsivos”, o que também justificaria o achado de ausência de melhora na força e na potência muscular e nas concentrações intramusculares de PCR após a suplementação de betaína. Considerando como verdadeira tal premissa, nosso estudo também sugere que os fatores que influenciam as respostas à suplementação de CR seriam, provavelmente, diferentes daqueles que afetam as respostas à ingestão de betaína, uma vez que o sujeitos suplementados com CR apresentaram uma resposta esperada sobre os ganhos de força muscular e conteúdo de PCR. De fato, estudos adicionais devem investigar os supostos efeitos ergogênicos da suplementação de betaína, avaliando possíveis indivíduos “responsivos” e “não responsivos”, bem como os fatores que poderiam afetar a resposta a esse suplemento.

6. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos da investigação do papel ergogênico da betaína permitem concluir que a suplementação de betaína, combinada ou não com a suplementação de creatina, não afeta a força e a potência muscular em indivíduos não treinados em força. Além disso, foi observado, pela primeira vez, que a suplementação de betaína não aumenta o conteúdo muscular de fosforilcreatina. Uma melhora nos testes de força e de potência muscular, e nas concentrações musculares de fosforilcreatina, foi observada apenas quando os sujeitos foram suplementados com creatina. Também não foram ressaltados efeitos aditivos da suplementação de betaína combinada com a suplementação de creatina. Assim sendo, a única maneira de aumentar o conteúdo intramuscular de creatina e fosforilcreatina permanece sendo por meio da suplementação de creatina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

ALTMAN, D. G. Better reporting of randomised controlled trials: the CONSORT statement. **BMJ**, v. 313, n. 7057, p. 570-571, 7 set 1996.

AMENTA, F.; TAYEBATI, S. K. Pathways of acetylcholine synthesis, transport and release as targets for treatment of adult-onset cognitive dysfunction. **Current medicinal chemistry**, v. 15, n. 5, p. 488-498, 2008.

APICELLA, J. M.; LEE, E. C.; BAILEY, B. L. *et al.* Betaine supplementation enhances anabolic endocrine and Akt signaling in response to acute bouts of exercise. **European journal of applied physiology**, 14 set 2012.

ARMSTRONG, L. E.; CASA, D. J.; ROTI, M. W. *et al.* Influence of betaine consumption on strenuous running and sprinting in a hot environment. **Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association**, v. 22, n. 3, p. 851-860, maio 2008.

ATKINSON, W.; DOWNER, P.; LEVER, M; CHAMBERS, S. T; GEORGE, P. M. Effects of orange juice and proline betaine on glycine betaine and homocysteine in healthy male subjects. **European journal of nutrition**, v. 46, n. 8, p. 446-452, dez 2007.

ATKINSON, W.; ELMSLIE, J.; LEVER, M; CHAMBERS, S. T; GEORGE, P. M. Dietary and supplementary betaine: acute effects on plasma betaine and homocysteine concentrations under standard and postmethionine load conditions in healthy male subjects. **The American journal of clinical nutrition**, v. 87, n. 3, p. 577-585, mar 2008.

ATKINSON, W.; SLOW, S.; ELMSLIE, J. *et al.* Dietary and supplementary betaine: effects on betaine and homocysteine concentrations in males. **Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD**, v. 19, n. 11, p. 767-773, dez 2009.

BALSOM, P. D.; SÖDERLUND, K.; SJÖDIN, B.; EKBLÖM, B. Skeletal muscle metabolism during short duration high-intensity exercise: influence of creatine supplementation. **Acta physiologica Scandinavica**, v. 154, n. 3, p. 303-310, jul 1995.

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023

BEMBEN, M. G.; LAMONT, H. S. Creatine supplementation and exercise performance: recent findings. **Sports medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 35, n. 2, p. 107-125, 2005.

BLOOMER, R. J.; FARNEY, T. M.; TREPANOWSKI, J. F.; MCCARTHY, C. G.; CANALE, R. E. Effect of betaine supplementation on plasma nitrate/nitrite in exercise-trained men. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 8, p. 5, 2011.

BOSCO, C.; BELLI, A.; ASTRUA, M. *et al.* A dynamometer for evaluation of dynamic muscle work. **European journal of applied physiology and occupational physiology**, v. 70, n. 5, p. 379-386, 1995.

BRANCH, J. D. Effect of creatine supplementation on body composition and performance: a meta-analysis. **International journal of sport nutrition and exercise metabolism**, v. 13, n. 2, p. 198-226, jun 2003.

BROSNAN, J. T.; SILVA, R. DA; BROSNAN, M. E. Amino acids and the regulation of methyl balance in humans. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, v. 10, n. 1, p. 52-57, jan 2007.

BROSNAN, J. T.; SILVA, R. P. DA; BROSNAN, M. E. The metabolic burden of creatine synthesis. **Amino acids**, v. 40, n. 5, p. 1325-1331, maio 2011.

BROWN, L. E.; WEIR, J. P. (ASEP) Procedures recommendation I: accurate assessment of muscular strength and power. **Journal of Exercise Physiology**, v.4, p. 1-21, 2001.

BUCHMAN, A. L.; SOHEL, M.; BROWN, M. *et al.* Verbal and visual memory improve after choline supplementation in long-term total parenteral nutrition: a pilot study. **JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition**, v. 25, n. 1, p. 30-35, fev 2001.

CHOE, H.S.; Li, H. L.; Park, J. H. *et al.* Effects of dietary betaine on the secretion of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-1 and -3 in laying hens. **Asian Australas J Anim Sci**, v. 23, p. 379-384, 2010.

COSTA, R. F. D. **Composição Corporal Teoria e Prática da Avaliação**. 1. edição. São Paulo: Editora Manole, 2001.

COX, G.; MUJIK, I.; TUMILTY, D.; BURKE, L. Acute creatine supplementation and performance during a field test simulating match play in elite female soccer players. **International journal of sport nutrition and exercise metabolism**, v. 12, n. 1, p. 33-46, mar 2002.

CRAIG, S. A. S. Betaine in human nutrition. **The American journal of clinical nutrition**, v. 80, n. 3, p. 539-549, set 2004.

DELDICQUE, L.; ATHERTON, P.; PATEL, R. *et al.* Effects of resistance exercise with and without creatine supplementation on gene expression and cell signaling in human skeletal muscle. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 104, n. 2, p. 371-378, fev 2008.

DELGADO-REYES, C V; WALLIG, M. A.; GARROW, T A. Immunohistochemical detection of betaine-homocysteine S-methyltransferase in human, pig, and rat liver and kidney. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 393, n. 1, p. 184-186, 1 set 2001.

DELGADO-REYES, C. V; GARROW, T. A. High sodium chloride intake decreases betaine-homocysteine S-methyltransferase expression in guinea pig liver and kidney. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 288, n. 1, p. R182-187, jan 2005.

DETOPOULOU, P.; PANAGIOTAKOS, D. B.; ANTONOPOULOU, S.; PITSAVOS, C.; STEFANADIS, C. Dietary choline and betaine intakes in relation to concentrations of inflammatory markers in healthy adults: the ATTICA study. **The American journal of clinical nutrition**, v. 87, n. 2, p. 424-430, fev 2008.

DOESSING, S.; HEINEMEIER, K. M.; HOLM, L. *et al.* Growth hormone stimulates the collagen synthesis in human tendon and skeletal muscle without affecting myofibrillar protein synthesis. **The Journal of physiology**, v. 588, n. Pt 2, p. 341-351, 15 jan 2010.

ENGELHARDT, M.; NEUMANN, G.; BERBALK, A.; REUTER, I. Creatine supplementation in endurance sports. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 30, n. 7, p. 1123-1129, jul 1998.

FINKELSTEIN, J. D.; MARTIN, J. J.; HARRIS, B. J.; KYLE, W. E. Regulation of hepatic betaine-homocysteine methyltransferase by dietary betaine. **The Journal of nutrition**, v. 113, n. 3, p. 519-521, mar 1983.

GOLDMAN, H. I.; BECKLAKE, M. R. Respiratory function tests; normal values at median altitudes and the prediction of normal results. **American review of tuberculosis**, v. 79, n. 4, p. 457-467, abr 1959.

GREEN, J. M.; MCLESTER, J. R.; SMITH, J. E.; MANSFIELD, E. R. The effects of creatine supplementation on repeated upper- and lower-body Wingate performance. **Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association**, v. 15, n. 1, p. 36-41, fev 2001.

GREENHAFF, P. L. The creatine-phosphocreatine system: there's more than one song in its repertoire. **The Journal of physiology**, v. 537, n. Pt 3, p. 657, 15 dez 2001.

GREENHAFF, P. L.; CASEY, A.; SHORT, A. H. *et al.* Influence of oral creatine supplementation of muscle torque during repeated bouts of maximal voluntary exercise in man. **Clinical science (London, England: 1979)**, v. 84, n. 5, p. 565-571, maio 1993.

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, ago 2012.

GUALANO, B.; PAINNELI, V.; ROSCHEL, H. *et al.* Creatine in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 43, n. 5, p. 770-778, maio 2011.

HARRIS, R. C.; SÖDERLUND, K.; HULTMAN, E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. **Clinical science (London, England: 1979)**, v. 83, n. 3, p. 367-374, set 1992.

HOFFMAN, J. R.; RATAMESS, N. A.; GONZALEZ, A. *et al.* The effects of acute and prolonged CRAM supplementation on reaction time and subjective measures of focus and alertness in healthy college students. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 7, p. 39, 2010.

HOFFMAN, J. R.; RATAMESS, N. A.; KANG, J. *et al.* Effect of 15 days of betaine ingestion on concentric and eccentric force outputs during isokinetic exercise. **Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association**, v. 25, n. 8, p. 2235-2241, ago 2011.

HOFFMAN, J. R.; RATAMESS, N. A.; KANG, J.; RASHTI, S. L.; FAIGENBAUM, A. D. Effect of betaine supplementation on power performance and fatigue. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 6, p. 7, 2009.

HOPWOOD, M. J.; GRAHAM, K.; ROONEY, K. B. Creatine supplementation and swim performance: A brief review. **J Sports Sci Med Sport**, v. 5, p.10-24, 2006.

HUANG, Q.-C.; XU, Z.-R.; HAN, X.-Y.; LI, W.-F. Effect of betaine on growth hormone pulsatile secretion and serum metabolites in finishing pigs. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v. 91, n. 3-4, p. 85-90, abr 2007.

HULTMAN, E.; SÖDERLUND, K.; TIMMONS, J. A.; CEDERBLAD, G.; GREENHAFF, P. L. Muscle creatine loading in men. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 81, n. 1, p. 232-237, jul 1996.

JUHÁSZ, I.; GYÖRE, I.; CSENDE, Z.; RÁCZ, L.; TIHANYI, J. Creatine supplementation improves the anaerobic performance of elite junior fin swimmers. **Acta physiologica Hungarica**, v. 96, n. 3, p. 325-336, set 2009.

LAW, Y. L. L.; ONG, W. S.; GILLIANYAP, T. L.; LIM, S. C. J.; CHIA, E. VON. Effects of two and five days of creatine loading on muscular strength and anaerobic power in trained athletes. **Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association**, v. 23, n. 3, p. 906-914, maio 2009.

LEE, E. C.; MARESH, C. M.; KRAEMER, W. J; *et al.* Ergogenic effects of betaine supplementation on strength and power performance. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 7, p. 27, 2010.

LEMON, P. W. R. Dietary creatine supplementation and exercise performance: why inconsistent results? **Canadian journal of applied physiology = Revue canadienne de physiologie appliquée**, v. 27, n. 6, p. 663-681, dez 2002.

LEVER, M.; SIZELAND, P. C. M.; FRAMPTON, C. M.; CHAMBERS, S. T. Short and long-term variation of plasma glycine betaine concentrations in humans. **Clinical biochemistry**, v. 37, n. 3, p. 184-190, mar 2004.

LEVER, M.; SLOW, S. The clinical significance of betaine, an osmolyte with a key role in methyl group metabolism. **Clinical biochemistry**, v. 43, n. 9, p. 732-744, jun 2010.

LIU, H.; BRAVATA, D. M.; OLKIN, I. *et al.* Systematic review: the effects of growth hormone on athletic performance. **Annals of internal medicine**, v. 148, n. 10, p. 747-758, 20 maio 2008.

MARESH, C. M.; FARRELL, M. J.; KRAEMER, W. J. *et al.* The Effects of Betaine Supplementation on Strength and Power Performance. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 39, p. S101, maio 2007.

MILLARD-STAFFORD. M.; WARREN, G. L.; HITCHCOCK, K. M. *et al.* Fluid replacement in the heat - effects of betaine. **Med Sci Sports Exerc**, v. 37, p. S28, 2005.

MUDD, S H; EBERT, M. H.; SCRIVER, C. R. Labile methyl group balances in the human: the role of sarcosine. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 29, n. 8, p. 707-720, ago 1980.

MUDD, S H; POOLE, J. R. Labile methyl balances for normal humans on various dietary regimens. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 24, n. 6, p. 721-735, jun 1975.

MUDD, S H.; BROSANAN, J. T.; BROSANAN, M. E. *et al.* Methyl balance and transmethylated fluxes in humans. **The American journal of clinical nutrition**, v. 85, n. 1, p. 19-25, jan 2007.

NICASTRO, H.; GUALANO, B.; MORAES, W. M. A. M. DE; *et al.* Effects of creatine supplementation on muscle wasting and glucose homeostasis in rats treated with dexamethasone. **Amino acids**, v. 42, n. 5, p. 1695-1701, maio 2012.

NISSEN, S. L.; SHARP, R. L. Effect of dietary supplements on lean mass and strength gains with resistance exercise: a meta-analysis. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 94, n. 2, p. 651-659, fev 2003.

NOGA, A. A.; STEAD, L. M.; ZHAO, Y. *et al.* Plasma homocysteine is regulated by phospholipid methylation. **The Journal of biological chemistry**, v. 278, n. 8, p. 5952-5955, 21 fev 2003.

OLSEN, S.; AAGAARD, P.; KADI, F. *et al.* 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. Pt 2, p. 525-534, 1 jun 2006.

POLACOW, V. O.; SCAGLIUSI, F. B.; LANCHA, A. H. Validation Of A Portion-Size Measurement Aid In A Brazilian Sample. 2003. Apresentado ao The Fifth International Conference on Dietary Assessment Methods, em janeiro de 2003, em Chiang Rai (Tailândia) e publicado no Program & Abstracts.

PRYOR, J. L.; CRAIG, S.; SWENSEN, T. Effect of betaine supplementation on cycling sprint performance. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 9, n. 1, p. 12, 2012.

QICHUN, H.; ZIRONG, X.; XINYAN, H.; WEIFEN, L. Changes in hormones, growth factor and lipid metabolism in finishing pigs fed betaine. **Livest Sci**, v. 105, p. 78–85, 2006.

RAWSON, E. S.; CLARKSON, P. Scientifically debatable: Is creatine worth its weight? **GSSE**, v. 16, p. 1-6, 2004.

RAWSON, E. S.; PERSKY, A. Mechanisms of muscular adaptations to creatine. **Int Sport Med J**, v. 8, p. 43-53, 2007.

RAWSON, E. S.; STEC, M. J.; FREDERICKSON, S. J.; MILES, M. P. Low-dose creatine supplementation enhances fatigue resistance in the absence of weight gain. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 27, n. 4, p. 451-455, abr 2011.

RAWSON, E. S.; VOLEK, JEFF S. Effects of creatine supplementation and resistance training on muscle strength and weightlifting performance. **Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association**, v. 17, n. 4, p. 822-831, nov 2003.

ROSSOUW, F.; KRUGER, P.; ROSSOUW, J. The effect of creatine monohydrate loading on maximal intermittent exercise and sport-specific strength in well trained power-lifters. *Nutr Res*, v.20, p.505-514, 2000.

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, 17 jan 2008.

SCAGLIUSI, F. B.; POLACOW, V. O.; ARTIOLI, G. G; BENATTI, F. B.; LANCHA, A. H, Jr. Selective underreporting of energy intake in women: magnitude, determinants, and effect of training. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 103, n. 10, p. 1306-1313, out 2003.

SCHÄFER, C.; HOFFMANN, L.; HELDT, K. *et al.* Osmotic regulation of betaine homocysteine-S-methyltransferase expression in H4IIE rat hepatoma cells. **American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology**, v. 292, n. 4, p. G1089-1098, abr 2007.

SCHEDER, J. M.; TERRIER, P.; SCHUTZ, Y. The biomechanic origin of sprint performance enhancement after one-week creatine supplementation. **The Japanese journal of physiology**, v. 50, n. 2, p. 273-276, abr 2000.

SEWELL, D. A.; HARRIS, R. C. Effect of creatine supplementation in the thoroughbred horse. **Equine Vet J**, v. 18, p. 239-242, 2002.

SILVA, A. J.; MACHADO REIS, V.; GUIDETTI, L. *et al.* Effect of creatine on swimming velocity, body composition and hydrodynamic variables. **The Journal of sports medicine and physical fitness**, v. 47, n. 1, p. 58-64, mar 2007.

SIRI, W. E. Body composition from fluid spaces and density. Analysis of methods in techniques for measuring body composition. Washington DC. **National Academy of Sciences. National Research Council**, p. 223-244, 1961.

SKARE, O. C.; SKADBERG; WISNES, A. R. Creatine supplementation improves sprint performance in male sprinters. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 11, n. 2, p. 96-102, abr 2001.

SPANGENBURG, E. E.; PHILLIPS, S. M.; YANG, S. Y. *et al.* Comments on Point:Counterpoint: IGF is/is not the major physiological regulator of muscle mass . **J Appl Physiol**, v. 108, p. 1825-1831, 2010.

STEAD, L. M.; BROSNAN, J. T.; BROSNAN, M. E.; VANCE, D. E.; JACOBS, R. L. Is it time to reevaluate methyl balance in humans? **The American journal of clinical nutrition**, v. 83, n. 1, p. 5-10, jan 2006.

STORCH, K. J.; WAGNER, D. A.; YOUNG, V. R. Methionine kinetics in adult men: effects of dietary betaine on L-[2H3-methyl-1-13C]methionine. **The American journal of clinical nutrition**, v. 54, n. 2, p. 386-394, ago 1991.

TERJUNG, R. L.; CLARKSON, P.; EICHNER, E. R. *et al.* American College of Sports Medicine roundtable. The physiological and health effects of oral creatine

supplementation. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 32, n. 3, p. 706-717, mar 2000.

TREPANOWSKI, J. F.; FARNEY, T. M.; MCCARTHY, C. G. *et al.* The effects of chronic betaine supplementation on exercise performance, skeletal muscle oxygen saturation and associated biochemical parameters in resistance trained men. **Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association**, v. 25, n. 12, p. 3461-3471, dez 2011.

UELAND, P. M. Choline and betaine in health and disease. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 34, n. 1, p. 3-15, fev 2011.

VANDEBUERIE, F.; VANDEN, E. B.; VANDENBERGHE, K.; HESPEL, P. Effect of creatine loading on endurance capacity and sprint power in cyclists. **International journal of sports medicine**, v. 19, n. 7, p. 490-495, out 1998.

VANDENBERGHE, K.; GORIS, M.; HECKE, P. VAN; *et al.* Long-term creatine intake is beneficial to muscle performance during resistance training. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 83, n. 6, p. 2055-2063, dez 1997.

VOLEK, J S; DUNCAN, N. D.; MAZZETTI, S. A. *et al.* Performance and muscle fiber adaptations to creatine supplementation and heavy resistance training. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 31, n. 8, p. 1147-1156, ago 1999.

WALLIMANN, T; HEMMER, W. Creatine kinase in non-muscle tissues and cells. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 133-134, p. 193-220, maio 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, maio 2011.

WILMORE, J. H.; BEHNKE, A. R. An anthropometric estimation of body density and lean body weight in young men. **Journal of applied physiology**, v. 27, n. 1, p. 25-31, jul 1969.

WISE, C. K.; COONEY, C. A.; ALI, S. F.; POIRIER, L. A. Measuring S-adenosylmethionine in whole blood, red blood cells and cultured cells using a fast preparation method and high-performance liquid chromatography. **Journal of chromatography. B, Biomedical sciences and applications**, v. 696, n. 1, p. 145-152, 15 ago 1997.

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

YDE, C. C.; WESTERHUIS, J. A.; BERTRAM, H. C.; BACH KNUDSEN, K. E. Application of NMR-based metabonomics suggests a relationship between betaine absorption and elevated creatine plasma concentrations in catheterised sows. **The British journal of nutrition**, v. 107, n. 11, p. 1603-1615, jun 2012.

ZEISEL, S H; BLUSZTAJN, J. K. Choline and human nutrition. **Annual review of nutrition**, v. 14, p. 269-296, 1994.

ZEISEL, S. H; MAR, M. H.; HOWE, J. C.; HOLDEN, J. M. Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods. **The Journal of nutrition**, v. 133, n. 5, p. 1302-1307, maio 2003.

ZHAN, X. A.; LI, J. X.; XU, Z. R.; ZHAO, R. Q. Effects of methionine and betaine supplementation on growth performance, carcass composition and metabolism of lipids in male broilers. **British poultry science**, v. 47, n. 5, p. 576-580, out 2006.

ZWART, F. J. DE; SLOW, S.; PAYNE, R. J. *et al.* Glycine betaine and glycine betaine analogues in common foods. **Food Chemistry**, v. 83, n. 2, p. 197-204, nov 2003.