



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO” FACULDADE
DE MEDICINA

**INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA ASSOCIADA A EXERCÍCIO DE
CAMINHADA NA PERFORMANCE DE MARCHA, ASPECTOS MUSCULARES E
BIOMARCADORES EM PORTADORES DE DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA (DAP)
COM CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE: ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO
RANDOMIZADO**

Thais Caroline da Silva Piccoli

*Projeto de pesquisa apresentado à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para
inscrição no programa de Doutorado em
Fisiopatologia em clínica médica.*

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Paula Schmidt Azevedo Gaiolla

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Gibin Jaldin; Dr.^a Juli Thomaz de Souza

Botucatu- 2023

RESUMO

Introdução: A doença arterial periférica (DAP) é causada pela obstrução das artérias dos membros inferiores devido à aterosclerose, resultando em hipoxemia, estresse oxidativo, inflamação e clinicamente em claudicação intermitente. O tratamento não farmacológico padrão da DAP é a realização de caminhada, porém não se sabe se outras estratégias, como suplementação de creatina, podem otimizar essa intervenção. A creatina é um composto que favorece a liberação de energia para os tecidos além de ter propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. **Objetivos:** O objetivo deste estudo é avaliar os efeitos da suplementação de creatina combinada com exercícios de caminhada promove melhorias na capacidade de caminhada, redução do tempo até o início da claudicação, aspectos musculares e diminuição do estresse oxidativo e inflamação por meio de biomarcadores séricos, em 6 e 12 semanas. **Metodologia:** Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e unicêntrico com pacientes randomizados igualmente em dois grupos (Creatina Exercício CE e Placebo Exercício PE). Os participantes receberão 20g/dia por 7 dias e depois 5g diárias de creatina/placebo e orientações para exercícios de caminhada ao longo de 12 semanas. O estudo constará de três momentos, possuindo avaliações de composição corporal, teste de força, caminhada na esteira ergométrica, questionários e coleta de sangue para biomarcadores. **Análise Estatística:** Os dados serão apresentados com médias e desvios-padrão ou medianas e intervalos interquartis, dependendo da distribuição. As comparações iniciais entre grupos usaram testes apropriados (teste t de Student, Mann-Whitney e Qui-quadrado) com nível de significância de 5%. As análises considerarão intenção de tratar (ITT) e ajustes para sexo e adesão aos exercícios. Modelos de regressão mista serão utilizados para avaliar o impacto da creatina ao longo do tempo, selecionando o modelo com menor AIC. **Resultados Esperados:** Espera-se que a suplementação de creatina possa resultar na melhora do estresse oxidativo, de marcadores de inflamação e aumentar a capacidade de caminhada, melhora do tempo até claudicação, massa muscular e função muscular dos participantes do estudo.

Palavras-chave: Claudicação Intermitente, Doença Arterial Periférica, Performance de Caminhada, Creatina, Massa Muscular, Função Muscular, Biomarcadores séricos.

ABSTRACT

Introduction: Peripheral arterial disease (PAD) is caused by obstruction of the arteries of the arteries due to atherosclerosis, resulting in hypoxemia, oxidative stress, inflammation and clinically stress, inflammation and clinically intermittent claudication. The standard non-pharmacological treatment for PAD is walking, but it is not known whether other strategies, such as creatine supplementation, can optimize this intervention. Creatine is a compound that promotes the release of energy to the tissues as well as having anti-inflammatory and antioxidant properties. **Objectives:** The aim of this study is to evaluate the effects of creatine supplementation combined with walking exercises promotes improvements in walking capacity reduction in time to onset of claudication, muscular aspects and an oxidative stress and inflammation using serum biomarkers, at 6 and 12 weeks. **Methodology:** This is a randomized, double-blind, single-center clinical trial with patients randomized equally into two groups (Creatine Exercise CE and Placebo Exercise PE). Participants will receive 20g/day for 7 days and then 5g/day of creatine/placebo and guidelines for walking exercises over 12 weeks. The study will consist of three phases, including body composition assessments, strength testing, treadmill walking, questionnaires and blood sampling for biomarkers. **Statistical analysis:** Data will be presented with means and standard deviations or medians and interquartile ranges, depending on the distribution. Initial comparisons between groups will use appropriate tests (Student's t-test, Mann-Whitney and Chi-square) with a significance level of 5%. Analyses will consider intention to treat (ITT) and adjust for gender and exercise adherence. Mixed regression models will be used to assess the impact of creatine over time, selecting the model with the lowest AIC. **Expected Results:** It is expected that creatine supplementation may result in improved oxidative stress, inflammation markers and increased walking capacity, improved time to lameness, muscle mass and muscle function in the study participants.

Keywords: Intermittent Claudication, Peripheral Arterial Disease, Walking Performance, Creatine, Muscle Mass, Muscle Function, Serum Biomarkers.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 HIPÓTESE.....	14
3 OBJETIVOS.....	15
3.1 Objetivo Primário.....	15
3.2 Objetivo Secundário.....	15
4 . METODOLOGIA.....	16
4.1 Delineamento do ensaio clínico.....	16
4.2 Critérios de Elegibilidade.....	17
4.3 Critério de Inclusão.....	18
4.4 Critério de Exclusão.....	18
4.5 Intervenções.....	18
4.6 Cegamento do Estudo.....	20
4.7 Contagem de Passos.....	23
4.8 Protocolo de suplementação de Creatina.....	23
4.9 Desfechos.....	25
4.10 Avaliação Antropométrica.....	25
4.11 Avaliação da Composição Corporal.....	26
4.11.1 Bioimpedância Elétrica (BIA).....	26
4.11.2 Ultrassonografia Muscular (US).....	27
4.12 Avaliação da Força e Potência Muscular.....	27
4.13 Avaliação da Performance de Marcha.....	29
4.13.1 Parâmetros de Avaliação da Claudicação Intermitente.....	29
4.13.2 Teste de Caminhada em Esteira Ergométrica.....	30
4.13.3 Questionário de Limitação de Caminhada.....	30
4.13.4 Questionário de Avaliação da Dor em Repouso ou em Exercício.	31
4.13.5 Avaliação da Fadiga.....	31
4.14 Avaliação do Consumo Alimentar.....	31
4.15 Coletas de Sangue e Exames Bioquímicos.....	31
4.16 Análise Estatística.....	32
4.16.1 Cálculo Tamanho Amostral.....	32
4.16.2 Análise de Dados.....	34
4.16.3 Análise e Plano Estatístico.....	35
4.16.4 Monitoramento.....	35
4.16.5 Ética.....	36
5 RESULTADOS ESPERADOS.....	37
6 CRONOGRAMA.....	38
REFERÊNCIAS.....	39

1 INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma das principais causas de morbimortalidade nos países ocidentais. (1) Ela se manifesta de várias formas, incluindo a doença arterial periférica (DAP), a doença arterial coronariana (DAC) e a doença cerebrovascular (DCV). Essas condições frequentemente coexistem aumentando significativamente o risco de eventos cardiovasculares e incapacidade. (1-4)

A DAP é caracterizada pelo desenvolvimento progressivo de placas de aterosclerose nas artérias dos membros, especialmente nos membros inferiores. Isso resulta na redução do fluxo sanguíneo e se manifesta mais comumente como claudicação intermitente. (1,5) A claudicação intermitente é caracterizada pela dor isquêmica nos músculos distais à obstrução do fluxo sanguíneo, geralmente nas panturrilhas, coxas ou glúteos. Isso leva os indivíduos a interromperem a caminhada, mas com recuperação completa em até 10 minutos de repouso. (3,6)

Além disso, ocorre redução da capacidade de exercício físico, resultando em piora funcional, redução de mobilidade, sedentarismo, hábitos alimentares irregulares e piora na qualidade de vida. A DAP, sintomática associa-se a uma deservação da musculatura dos membros inferiores, com fraqueza e atrofia, comprometendo ainda mais a marcha. (7) O desempenho na caminhada deteriora-se gradualmente à medida que a gravidade da doença aumenta. (7,8) Distâncias mais curtas e velocidades de caminhada mais lentas estão relacionadas a um maior risco de eventos cardiovasculares e a uma maior taxa de mortalidade geral. (9,10) Portanto, é de extrema importância manter níveis adequados de capacidade física nessa população. (11)

Desta forma, o exercício físico é parte fundamental no arsenal de tratamento não farmacológico da PAD. Estudos têm demonstrado que uma única sessão de exercício é capaz de melhorar a função endotelial, por aumentar a biodisponibilidade de óxido nítrico, equilíbrio redox e capacidade de vasodilatação. (12-14) Além disso, o treinamento físico promove adaptações estruturais nas paredes das artérias periféricas. Essas adaptações se

caracterizam pelo aumento do diâmetro arterial e pela redução da espessura média da camada íntima, conferindo às artérias uma maior capacidade de vasodilatação e resultando na redução do tônus simpático. (15,16)

Recentemente, foi conduzido um ensaio clínico randomizado, denominado "LITE", o qual investigou se o exercício de caminhada de baixa intensidade em ambiente domiciliar, o qual não se ocasiona sintomas de isquemia nas pernas, poderia melhorar a distância percorrida em pacientes com DAP, em comparação com um exercício de caminhada de alta intensidade em domicílio que conduzisse tais sintomas, bem como em relação a um grupo de controle sem exercício. (17) Os resultados, destacaram que o exercício domiciliar de alta intensidade, com orientação telefônica, teve um impacto significativo na melhora da distância percorrida em seis minutos por pacientes com DAP. (18)

Atualmente, as orientações da American Heart Association enfatizam a terapia de exercícios com caminhada como uma recomendação fundamental para pacientes com DAP e claudicação. Embora, a terapia de exercícios supervisionados em esteira seja a mais estudada, modalidades alternativas, como H-BEx (Home-Based Exercise), ergometria de braço, ciclismo de perna e treinamento de resistência, também têm demonstrado benefícios no desempenho da caminhada e na qualidade de vida dos pacientes com DAP. (19) Dessa maneira, observa-se que estudos de intervenção para pacientes com DAP precisam garantir que todos os grupos sejam submetidos a algum tipo de exercício físico, preferencialmente o exercício de caminhada. (20,21)

Portanto, o tratamento da DAP tem como principais objetivos clínicos o aumento da capacidade funcional do paciente, incluindo o aumento na distância de caminhada, redução da claudicação e a redução das complicações cardiovasculares. Desta forma, a utilização de suplementos nutricionais, como a creatina, que tem propriedades na preservação da homeostase do ATP, redução do estresse oxidativo e do perfil inflamatório, tem potencial para desempenhar papel adjuvante ao exercício e levar à otimização dos benefícios clínicos da caminhada. (22-25).

Pesquisas atuais apontam a importância dos efeitos da creatina em vários aspectos da saúde e do desempenho atlético, incluindo estudos envolvendo idosos. Uma revisão sistemática publicada em 2021, que analisou pesquisas com idosos, observou que a suplementação de creatina resultou em ganhos de força e aumento da massa muscular, independentemente de ser utilizada uma dose de ataque ou não. (26) Estudos recentes também destacaram melhorias no desempenho neuromuscular em pacientes que sofrem de doenças crônicas, como doença de McArdle, esclerose lateral amiotrófica e insuficiência cardíaca, após a administração de suplementos de creatina (27-29). No entanto, é importante ressaltar que a aplicação específica desse suplemento em pacientes com DAP, que estão envolvidos em exercícios de caminhada, ainda requer investigação científica. (30)

A creatina, também denominada de ácido metil guanidina-acético, foi identificada no ano de 1835 pelo cientista francês Michel Chevreul. (31) Este pesquisador relatou a descoberta de um novo componente orgânico encontrado em carnes, ao qual atribuiu o nome de creatina. Essa substância é sintetizada endogenamente nos órgãos como rins, fígado e pâncreas, a partir dos aminoácidos arginina, glicina e metionina. (32) O processo de síntese tem início com a arginina, na qual o grupo amino é transferido para a glicina, originando um composto denominado guanidinoacetato e ornitina. Essa conversão é mediada pela enzima glicina transaminase. Posteriormente, o guanidinoacetato sofre metilação pela S-adenosil-metionina, por meio da ação da enzima guanidinoacetato N-metil transferase, resultando, por fim, na formação da creatina. (33)

Além de ser produzida endogenamente, a creatina também pode ser encontrada em fontes alimentares de origem animal, como carne bovina e peixes, e está disponível na forma de suplementação. (34) Esse composto desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase do trifosfato de adenosina (ATP), sendo fundamental para o transporte e fornecimento de energia no organismo. A suplementação com creatina tem demonstrado diversos efeitos benéficos, incluindo melhorias na tolerância ao exercício físico, aumento da força muscular e ganho de massa magra. (35)

A fosfocreatina (PCr) foi identificada pela primeira vez em 1927 nos músculos. A creatina livre é produzida quando a PCr é quebrada durante a contração muscular. Em 1962, estudos que inibiram a enzima responsável por essa transformação, a creatina quinase (CK), demonstraram uma rápida redução nos níveis de ATP, impedindo a continuidade das contrações musculares. Atualmente, se compreende que o sistema PCr/CK desempenha um papel crucial na ressíntese rápida de ATP, especialmente em situações de alta demanda metabólica, como o exercício físico de alta intensidade, quando a geração de ATP por outras vias metabólicas não é suficiente. (36)

O interesse em investigar a suplementação de creatina na DAP justifica-se pela condição de isquemia relativa que afeta a musculatura dos membros inferiores. Nesse contexto, a creatina pode trazer benefícios de aumentar a energia disponível para os tecidos via sistema PCr/CK. Além disso, há a possibilidade de efeitos benéficos adicionais, como propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e anti-apoptóticas, que podem aprimorar ainda mais a oferta de energia aos tecidos afetados pela isquemia. (37)

Inicialmente, é relevante salientar que existe uma pesquisa que confirmou a segurança do uso de creatina em indivíduos diagnosticados com DAP. Domingues et al (38), elucidou que a suplementação de creatina por oito semanas, incluindo uma semana de carga e sete semanas de manutenção, não provocou impacto nos indicadores da função renal em pacientes com DAP sintomática. Foi observado um aumento significativo na concentração plasmática de creatina, o que indica a adesão dos pacientes à suplementação. Além disso, a avaliação padrão-ouro da função renal, a depuração de creatinina, não apresentou quaisquer alterações após a suplementação. Esses resultados estão alinhados com estudos anteriores que sugerem que a creatina não tem impacto na função renal, independentemente do protocolo de suplementação utilizado. (38)

Em relação aos potenciais benefícios adicionais da creatina, para além dos seus efeitos musculares, é relevante destacar o seu potencial como antioxidante e agente anti-inflamatório. Amiri et al (39), investigou os efeitos do treinamento de resistência combinado com a suplementação de creatina

monoidratada em idosos. Os resultados deste estudo sugerem que a creatina pode desempenhar um papel promissor na influência de novos mecanismos relacionados ao estresse oxidativo, aumentando concentrações da glutathione peroxidase (GPX) e da capacidade antioxidante total e redução do malondialdeído (MDA) e do 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG). Além disso, estudos anteriores, pré-clínicos também destacaram potenciais benefícios da suplementação de creatina na preservação da integridade das células endoteliais e na proteção do DNA e RNA, fatores cruciais para a saúde vascular. (40,41)

Considerando a saúde vascular e alguns biomarcadores inflamatórios, um estudo de proteômica mostrou que pacientes com DAP tem concentrações séricas maiores de vários biomarcadores, tais como *growth differentiation factor 15* (GDF-15). O GDF15 (fator de diferenciação de crescimento 15), também chamado de mitomicina, é uma citocina pleiotrópica relacionada ao estresse e à apoptose. O GDF15 tem sido estudado como biomarcador para diversas doenças, incluindo inflamação crônica, câncer, alterações musculoesqueléticas, cardiovasculares, entre outros. Pode ser usado como um biomarcador para disfunção mitocondrial, para patologias vasculares, sendo potencial biomarcador para avaliar sucesso de estudos de intervenção. (42) Adicionalmente, estudo recente publicado por nosso grupo mostrou que a suplementação de creatina reduziu a PGRN e houve uma tendência para aumento do IGF-1. (43)

Portanto, é notável a existência de várias lacunas na literatura em relação aos potenciais efeitos da suplementação de creatina associada ao exercício de caminhada em pacientes com DAP. Essas lacunas envolvem desfechos clínicos importantes, como a avaliação da massa muscular, força, a performance de caminhada percorrida durante a caminhada e o tempo até o início da claudicação. Além disso, há uma necessidade premente de investigar o impacto da creatina nos biomarcadores relacionados ao estresse oxidativo e à inflamação.

O presente estudo consiste em avaliar os efeitos da suplementação de creatina em combinação com o exercício de caminhada em pacientes com DAP.

O estudo visa melhorar a distância percorrida durante a caminhada, reduzir o tempo até o início da claudicação e avaliar os aspectos musculares relevantes.

Os resultados desta pesquisa têm o potencial de fazer uma contribuição significativa para o entendimento dos benefícios terapêuticos da creatina em indivíduos que sofrem de DAP. Além disso, oferece uma oportunidade valiosa para investigar os mecanismos de ação da creatina, por meio da análise de biomarcadores, preenchendo assim uma lacuna importante na literatura científica.

2 HIPÓTESE

A suplementação de creatina associada ao exercício de caminhada melhora a performance de marcha, reduz o tempo para claudicação, melhora a fadiga, dor, massa e função muscular, atenua o estresse oxidativo e inflamação em pacientes com doença arterial periférica.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Primário

Verificar se a suplementação de creatina associada ao exercício de caminhada promove a melhora da performance de caminhada, bem como a redução do tempo até o início da claudicação, melhora da força muscular, potência muscular, diminuição da fadiga e dor, em pacientes com DAP, em 6 e 12 semanas.

3.2 Objetivo Secundário

Verificar se a suplementação de creatina associada ao exercício de caminhada produz impacto na composição corporal, aumento da massa muscular e melhora da qualidade muscular.

Verificar se suplementação de creatina, quando combinada com o exercício de caminhada, tem um impacto significativo nos níveis de estresse oxidativo e inflamação em pacientes com DAP.

4. METODOLOGIA

4.1 Delineamento do ensaio clínico

Este estudo será um ensaio clínico randomizado, 1:1, duplo-cego, uni cêntrico, de grupos paralelos (Creatina Exercício CE/ Placebo Exercício PE), que incluirá pacientes com doença arterial periférica, para verificar a intervenção da suplementação de creatina e exercício de caminhada em comparação com um grupo de controle.

A identificação dos pacientes será realizada no Ambulatório de Claudicação do Hospital das Clínicas de Botucatu. Para alcançar um maior número de participantes, também serão utilizados cartazes informativos no hospital, além de anúncios em programas de rádio e no Instagram.

A participação dos voluntários só será iniciada após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). O período de coleta de dados começará em março de 2024 e seguirá até março de 2027, totalizando três anos de coleta. A conclusão desse processo está prevista para agosto de 2027, garantindo que todas as normas éticas e regulatórias sejam seguidas corretamente.

A duração do ensaio para cada participante será de 12 semanas, cada paciente participará de três visitas no Ambulatório de Claudicação para avaliações. A randomização dos pacientes aos grupos de tratamento será conduzida por um programa de computador, o qual gerará a alocação dos dois grupos de forma aleatória.

O protocolo do estudo foi desenvolvido seguindo as diretrizes do “SPIRIT” de 2013 (44), garantindo a conformidade com os padrões estabelecidos para protocolos de ensaios clínicos. O fluxograma do estudo pode ser visualizado na Figura 1.

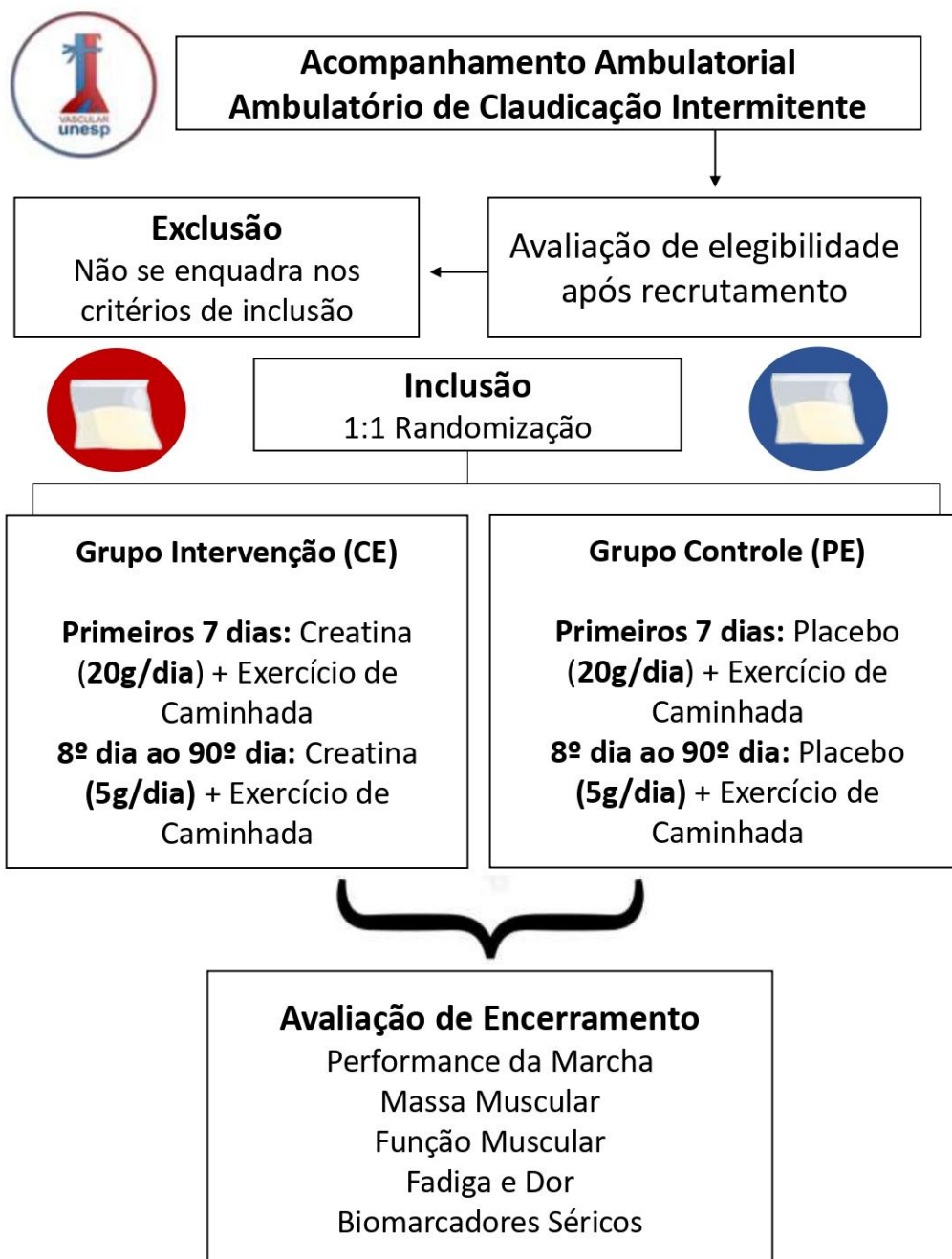


Figura 1- Fluxograma do ensaio clínico Creatina e Exercício de Caminhada em pacientes com Doença Arterial Periférica (DAP).

4.2 Critérios de Elegibilidade

Pacientes com idade igual ou superior a 18 anos que estão sob acompanhamento no Ambulatório de Claudicação do Hospital das Clínicas de Botucatu serão considerados aptos para participar do estudo.

4.3 Critério de Inclusão

Serão incluídos pacientes portadores de DAP sintomática, com claudicação intermitente de membro inferior, seguindo os critérios: adultos acima de 18 anos; doença arterial periférica (DAP) documentada por ausência ou diminuição dos pulsos distais à palpação no membro afetado, valores anormais do índice tornozelo-braquial (ITB $<0,90$) ou inclusão nos critérios de classificação clínica de gravidade disponíveis (Classificações de Rutherford e/ou Fontaine), (45,46) com queixa de claudicação em um ou ambos membros inferiores. (47,48)

4.4 Critério de Exclusão

Os pacientes serão excluídos do estudo com base em critérios previamente adotados em pesquisas anteriores. Esses critérios incluem: diagnóstico de demência, isquemia crítica de membros, presença de úlceras nos pés, amputação, residência em casa de repouso, incapacidade de caminhar na esteira ou de realizar exercícios três vezes por semana, falha em completar as sessões iniciais de exercício, histórico de cirurgia ou infarto do miocárdio nos últimos três meses, cirurgia planejada para o próximo ano, participação atual em outros ensaios clínicos, contraindicação médica para a prática de exercício físico, limitação para caminhar devido a uma causa não relacionada à DAP, hipertensão mal controlada e doença renal prévia com clearance de creatinina ≤ 30 ml/min/1,73m². (49-53)

Além disso, participantes que apresentarem intolerância ou alergia aos suplementos, ou que optarem por retirar seu consentimento, também serão excluídos do estudo.

4.5 Intervenções

O estudo será dividido em três momentos. No Momento 1 (M1), os pacientes serão incluídos pelo Ambulatório de Claudicação do Hospital das Clínicas de Botucatu e passarão por avaliações iniciais. No Momento 2 (M2), após 6 semanas, essas avaliações serão repetidas. No Momento 3 (M3), ao final de 12 semanas, todas as avaliações serão realizadas novamente. A coleta de sangue para análise de biomarcadores ocorrerá em todas as fases.

A condução das avaliações nos Momentos 1, 2 e 3 será da seguinte forma:

Momento 1 (M1): o pesquisador identificará os pacientes que podem ser incluídos no estudo e realizará uma conversa explicativa com eles. O pesquisador informará sobre o objetivo do estudo, sua importância e os riscos associados à participação. Além disso, o pesquisador reforçará a importância de o participante manter os tratamentos de bases. Após a explicação, o pesquisador fornecerá o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Após isso, serão conduzidas avaliações antropométricas para medir peso, estatura e circunferências. Além disso, será realizada uma avaliação da composição corporal por meio da bioimpedância elétrica (BIA), uma análise da musculatura por meio de ultrassonografia (US) e uma avaliação de força nos membros superiores e inferiores. Também serão aplicados um recordatório nutricional de 24 horas, um questionário de limitação de caminhada, de fadiga e avaliação de dor.

Também serão conduzidos testes relacionados à distância e ao desempenho da caminhada em uma esteira ergométrica. Além disso, será realizada uma avaliação do índice tornozelo-braquial (ITB) antes e após o esforço. Serão coletadas amostras de sangue para exames de rotina (hemograma, ureia, creatinina, lipidograma, glicemia e creatinofosfoquinase) e análise de biomarcadores de estresse oxidativo e inflamação, conduzida por uma profissional de enfermagem. Essas avaliações fornecerão uma visão abrangente da saúde e evolução dos participantes.

Após as avaliações, o participante receberá dois pacotes de suplementação. O primeiro pacote conterá uma dosagem de 20g diárias, divididas em 2 saches ao longo do dia (1 pela manhã e 1 à noite), para a fase inicial de dosagem de ataque, a ser realizada nos primeiros 7 dias. O segundo pacote conterá aproximadamente 35 sachês de 5g cada, destinados à segunda fase, quando a dosagem será reduzida para 5g diárias, ou seja, 1 sachê por dia. Essa dosagem será mantida até o 90º dia, marcando o final do protocolo. Todos

os pacotes vazios deverão ser guardados e devolvidos ao pesquisador na 6ª semana.

Em seguida, o pesquisador responsável fornecerá orientações sobre o uso do aplicativo gratuito de monitoramento de caminhada, o “Nike Run Club”, disponível para Android e iOS. Após fazer o download, o participante deverá realizar o cadastro com um e-mail e senha, autorizar a localização para permitir o rastreamento da rota e quilometragem, e fornecer informações como gênero, altura e peso. O aplicativo será utilizado para registrar e monitorar as caminhadas ao longo do protocolo, permitindo que o pesquisador confirme que os participantes estão seguindo corretamente o programa de caminhada.

No Momento 2 (M2): após 6 semanas da inclusão no estudo, os participantes devem comparecer ao Ambulatório de Claudicação para repetir as mesmas avaliações realizadas no M1, bem como a entrega dos 48 sachês restantes de suplementos.

No Momento 3 (M3): representa o término do estudo, os participantes devem comparecer ao Ambulatório para realizar as mesmas avaliações realizadas dos M1 e M2, marcando o encerramento completo do estudo. O restante dos sachês vazios deverá ser devolvido ao pesquisador neste momento.

4.6 Cegamento do Estudo

Para manter o cegamento do estudo, a randomização será realizada por uma pessoa não envolvida na coleta e análise de dados. Essa mesma pessoa irá separar os sachês de creatina ou placebo em invólucros numerados e lacrados e irá entregar ao pesquisador responsável pela administração dos suplementos aos participantes.

O participante do estudo, o profissional responsável pela coleta de sangue, pela aplicação dos exercícios físicos, os profissionais responsáveis pelas análises bioquímicas e o responsável pela condução das avaliações do protocolo serão cegos à intervenção. O profissional responsável pela análise estatística dos dados não será cego para a intervenção. A quebra do cegamento

será permitida apenas no caso de um participante tiver um evento adverso grave relacionado à suplementação, como uma reação alérgica. Nessa situação, o pesquisador principal será responsável por interromper o cegamento e informar à equipe médica qual intervenção o participante estava recebendo. É importante observar que, em casos de eventos adversos graves e/ou óbito, o participante será retirado do estudo.

As estratégias previstas para garantir a adesão dos participantes ao protocolo, será a comunicação direta com a pesquisadora responsável através de mensagens enviadas pelo aplicativo WhatsApp ou ligações telefônicas. Este canal de comunicação regular é frequentemente adotado para manter os participantes engajados e conscientes das suas responsabilidades ao longo do estudo.

O modelo para o cronograma recomendado de inscrição, intervenções e avaliações está apresentado na Tabela 1.

Tabela 1- Modelo de conteúdo recomendado para o cronograma de triagem, intervenções e avaliações do ensaio clínico.

Protocolo de Atividades	Triagem	Randomização	Fase de Tratamento		
			Início	Meio	Fim
Semanas			1º	6º	12º
CONSULTA					
Triagem de Elegibilidade	x				
Consentimento do Paciente	x				
Alocação	x	x			
INTERVENÇÃO					
Grupo Intervenção			x	x	x
Grupo Controle			x	x	x
AVALIAÇÕES					
Antropometria			x	x	x
Bioimpedância Elétrica			x	x	x
Ultrassom Muscular			x	x	x
Dinamômetro			x	x	x
30-Second Chair Stand			x	x	x
Teste Levantar e Sentar			x	x	x
Questionário de Fadiga			x	x	x
Questionário de Dor			x	x	x
Recordatório 24 horas			x	x	x
Teste de velocidade de Marcha			x	x	x
Questionário Limitação de Caminhada			x	x	x
Desempenho na Esteira			x	x	x
Coleta de sangue interna			x	x	x
Adesão/ Devolução dos Envelopes			x	x	x
BIOMARCADORES					
8-OHdG			x	x	x
MDA			x	x	x
GPX			x	x	x
TAC			x	x	x
Creatinina			x	x	x
Creatina Basal			x	x	x
GDF-15			x	x	x
IGF-1			x	x	x
PGRN			x	x	x

Legenda: Início: Início do tratamento; Meio: Meio do tratamento; Fim: Fim do tratamento; 8-OHdG: 8-hidroxideoxiguanosina; MDA: Malondialdeído, GPX: Glutathione Peroxidase; TAC: Capacidade Antioxidante Total; GDF-15: Fator de Crescimento e Diferenciação Celular-15; IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; PGRN: Progranulina.

4.7 Contagem de Passos

Será proposto aos participantes realizarem caminhadas não supervisionadas ao longo da semana, durante 12 semanas. Para promover uma maior adesão à atividade de caminhada, os participantes serão instruídos a realizar caminhadas inicialmente baseada na avaliação da capacidade funcional medida no teste de esteira com incrementos até a meta de 50 minutos de caminhadas por 5 dias na semana.

A quantificação da atividade será realizada por meio da contagem semanal de passos, utilizando o aplicativo gratuito de contagem de passos “Nike Run Club” no celular. A pesquisadora responsável manterá contato regular com os participantes, incentivando a prática do exercício físico e lembrando-os de manter o celular com o aplicativo ativo durante as caminhadas. Os participantes serão instruídos a encaminhar os registros da caminhada realizados pelo celular, para a pesquisadora, a fim de documentar o número de passos efetuados. Para todos os pacientes será solicitado que informe o tempo de caminhada executado e quantos dias por semana

Os pacientes serão divididos em três grupos com base em seus níveis de adesão às atividades de caminhada: menos de 50% de adesão, 50% a 80% de adesão e mais de 80% de adesão. Essa categorização será utilizada posteriormente para fins de análise estatística, como descrito adiante. (54)

4.8 Protocolo de suplementação de Creatina

A suplementação de creatina será administrada ao longo de um período de 12 semanas no grupo intervenção, a fim de proporcionar a melhora da distância percorrida durante a marcha, a capacidade funcional, qualidade de vida, a massa muscular e a função muscular em pacientes com DAP. Por outro lado, o grupo de controle receberá maltodextrina, uma substância de carboidrato complexo frequentemente empregada como placebo em ensaios clínicos devido à sua boa aceitação por parte dos participantes. A condução da intervenção será da seguinte forma:

Grupo de Intervenção / Creatina Exercício (CE): receberão dois pacotes de suplementação. O primeiro pacote conterá 14 sachês de 10g cada, para a

fase inicial de dosagem de ataque, a ser realizada nos primeiros 7 dias, durante os quais o participante deverá consumir 20g diárias, divididas em 2 sachês ao longo do dia (1 pela manhã e 1 à noite).

O segundo pacote conterá aproximadamente 35 sachês de 5g cada, destinados à fase subsequente, quando a dosagem será reduzida para 5g diárias, ou seja, 1 sachê por dia. No momento 2, o participante receberá o restante da creatina, com 48 sachês, que deverão ser consumidos até o 90º dia.

Grupo de Controle/ Placebo Exercício (PE): receberão dois pacotes de suplementação. O primeiro pacote conterá 14 sachês de 10g cada, para a fase inicial de dosagem de ataque, a ser realizada nos primeiros 7 dias, durante os quais o participante deverá consumir 20g diárias, divididas em 2 sachês ao longo do dia (1 pela manhã e 1 à noite).

O segundo pacote conterá aproximadamente 35 sachês de 5g cada, destinados à fase subsequente, quando a dosagem será reduzida para 5g diárias, ou seja, 1 sachê por dia. No momento 2, o participante receberá o restante da maltodextrina, com 48 sachês, que deverão ser consumidos até o 90º dia.

Os participantes serão instruídos a ingerir a suplementação durante as refeições, acompanhada de carboidratos e/ou carboidratos e proteínas, a fim de otimizar a absorção. Nesse sentido, será recomendado o consumo durante o almoço ou jantar. (53-55)

Todos os participantes serão monitorados diariamente e incentivados a consumir os suplementos de forma regular. Também será solicitado ao participante que este guarde os sachês vazios para que a equipe possa fazer a contagem e conferência do consumo periodicamente.

Todos os sachês terão a mesma cor e tamanho. A intervenção começará após a inclusão do paciente no estudo. Todos os participantes receberão instruções a primeiro momento sobre hábitos alimentares saudáveis, fracionamento adequado e incentivos para consumir frutas, vegetais e grãos

integrais, além de manter a ingestão de água de acordo com as Diretrizes Alimentares para a População Brasileira do Ministério da Saúde. (56)

4.9 Desfechos

Os principais resultados a serem avaliados incluem a melhora na distância percorrida durante a marcha, redução do tempo até o início da claudicação, melhora da fadiga, aumento da potência muscular, melhora da dor, aumento de massa muscular e melhora da função muscular em pacientes com DAP. Também será realizada coleta de sangue para avaliação de biomarcadores de estresse oxidativo e inflamação. Todas as avaliações serão conduzidas em três momentos diferentes, todas elas ocorrerão no Ambulatório de Claudicação. Dessa forma, os participantes serão avaliados quanto aos seguintes aspectos:

A distância percorrida durante a caminhada na esteira ergométrica e pela velocidade de marcha, bem como o tempo até o início da claudicação. Além disso, será aplicado o questionário de limitação de caminhada.

A massa muscular será medida por meio da ultrassonografia muscular (US) e bioimpedância elétrica (BIA).

A função muscular nos membros superiores será avaliada pelo teste de força de preensão palmar, utilizando o dinamômetro. A força muscular dos membros inferiores será avaliada pelo teste de 30-second Chair Stand. A potência será avaliada a partir do teste de sentar e levantar da cadeira.

A fadiga e dor serão avaliados por questionários e escala Likert.

Os biomarcadores séricos, incluindo a 8-OHdG, o MDA, a GPX, TAC, GDF-15, IGF-1 e PGRN serão avaliados por meio da coleta de sangue dos participantes em todos os momentos do estudo (M1, M2 e M3).

4.10 Avaliação Antropométrica

A avaliação antropométrica será realizada pelo mesmo avaliador e incluirá peso (P), altura (A), circunferência do braço (CB), circunferência da panturrilha (CP), circunferência abdominal (CA) e espessura do músculo adutor

do polegar (EMAP). Posteriormente, o índice de massa corporal (IMC) será calculado de acordo com a equação de Quetelet. (57)

As medidas antropométricas serão realizadas com o uso dos seguintes equipamentos: uma balança (Relaxmedic Your Way), um estadiômetro portátil (InLab), uma fita métrica inelástica e não extensível com valores em centímetros e um adipômetro (Lange®; Cambridge Scientific Industries, Watertown, MA, EUA). As avaliações antropométricas serão conduzidas em ambos os lados do corpo, tanto no lado afetado quanto no não afetado.

4.11 Avaliação da Composição Corporal

4.11.1 Bioimpedância Elétrica (BIA)

A avaliação da composição corporal será realizada utilizando um aparelho portátil de bioimpedância elétrica (BIA) multifrequencial, o SECA mBCA525. Os pacientes ficarão em posição de decúbito dorsal com as pernas ligeiramente afastadas, as palmas das mãos viradas para baixo e afastadas do corpo. Serão colocados oito eletrodos tetrapolares, e a impedância será medida em seis frequências diferentes (1, 5, 50, 250, 500 e 1000 kHz) nos braços, pernas e tronco.

A análise da BIA fornece resultados sobre a Massa de Gordura (MG) e Massa Livre de Gordura (MLG). A MLG pode ser dividida em Massa Magra (MM) das extremidades superiores e inferiores, resultando na Massa Magra Apendicular (MMA). Quando a MMA é dividida pelo quadrado da estatura, calcula-se o Índice de Massa Magra Apendicular (IMMA). O ângulo de fase (A), medido em graus, reflete um parâmetro usado para prognóstico clínico relacionado à saúde celular e à integridade da membrana celular. A BIA também fornece informações sobre a quantidade de água extra, total e a massa muscular esquelética (MME). Os pontos de corte para o IMMA, IMLG e IMG podem ser encontrados na Tabela 2. (57,58)

Tabela 2- Pontos de corte para avaliação da composição corporal.

Siglas	Sexo Masculino	Sexo Feminino
IMMA	<7kg/m ²	<5.7kg/m ²
IMLG	<17kg/m ²	<15kg/m ²
IMG	>29%	>41%

**IMMA: Índice de Massa Muscular Apendicular, IMLG: Índice de Massa Livre de Gordura e IMG: Índice de Massa Gorda. Fonte: Autoral*

4.11.2 Ultrassonografia Muscular (US)

A avaliação dos músculos da coxa será realizada por meio da ultrassonografia muscular (US) utilizando o transdutor de ultrassom linear L12-4 Philips Lumify. Serão avaliados a espessura do músculo reto femoral, medida a partir da crista ilíaca até a inserção da patela, no ponto médio dessa distância na região anterior da coxa, correspondendo a cerca de 65% da medida distal. Durante o exame, serão obtidas imagens detalhadas da pele, tecido subcutâneo, aponeurose, músculo reto femoral, aponeurose, vasto intermédio, vasto lateral e fêmur.

A espessura do tecido adiposo e dos músculos será medida em centímetros usando o software ImageJ®. Três medições serão realizadas para cada parâmetro, e a média simples será calculada. (59,60)

4.12 Avaliação da Força e Potência Muscular

A avaliação da força dos membros superiores será conduzida por meio do teste de força de preensão palmar, utilizando um dinamômetro ajustável da marca JAMAR. As medidas serão realizadas em ambas as mãos, com cada paciente executando três tentativas e registrando o maior valor alcançado. Entre as tentativas, será concedido um período de descanso de um minuto para reduzir os efeitos da fadiga. Durante o teste, os pacientes serão incentivados a exercer a maior força possível. A classificação da força de preensão palmar seguirá o ponto de corte de <27kg para o sexo masculino e <16kg para o sexo feminino (61). O protocolo utilizado para delineamento e execução desse método de avaliação será baseado no Protocolo de Southampton de 2011 (62-63).

A avaliação da força dos membros inferiores será realizada com o teste "30-second Chair Stand", utilizando uma cadeira posicionada junto a uma parede. O paciente inicia sentado, com a coluna ereta, os pés alinhados aos ombros, e os braços cruzados sobre os punhos, mantidos junto ao peito. Uma cadeira sem braços, com pontas de borracha nas pernas, é colocada contra a parede para evitar movimentos durante o teste. O objetivo é completar o maior número possível de ciclos corretamente em 30 segundos. Cada ciclo correto é contabilizado na pontuação final, enquanto ciclos executados incorretamente não são considerados. (64)

Na Tabela 3 é possível visualizar os intervalos recomendados para este teste com base nas faixas etárias.

Tabela 3- Valores de intervalos recomendados para o teste *30-second Chair Stand* com base nas faixas etárias.

Faixa Etária	Sexo Masculino	Sexo Feminino
60-64	<14	<12
65-69	<12	<11
70-74	<12	<10
75-79	<11	<10
80-84	<10	<9
85-89	<8	<8
90-94	<7	<4

Fonte: Jones CJ et al. 1999

Para avaliar a potência muscular, será realizado o teste levantar e sentar, o participante deve sentar-se em uma cadeira sem braços, com altura média entre 43 e 46 cm, posicionada contra uma parede para maior estabilidade. Os pés devem estar alinhados com os ombros e totalmente apoiados no chão, enquanto os braços permanecem cruzados sobre o peito para evitar o uso das mãos como apoio. (65)

Ao sinal do avaliador, o participante deve levantar-se completamente e depois sentar-se novamente, repetindo esse movimento cinco vezes, o mais rápido possível, em um tempo pré-determinado de 30 segundos. Durante a

execução, é fundamental que cada repetição seja realizada de maneira correta, com total extensão dos joelhos ao ficar de pé e contato completo dos glúteos com a cadeira ao sentar. (65)

Através deste teste, calcularemos a potencia muscular, utilizando a formula abaixo:

$$P = \frac{(m \times g \times h) \times \text{repetições}}{t}$$

Onde P representa a potência muscular em watts por quilograma (w/kg), M é a massa corporal do paciente em quilogramas, g é um fator constante de aceleração da gravidade (9,81 m/s²), h é a altura média do deslocamento vertical do centro de massa do corpo durante o movimento de sentar para levantar. Pode ser estimada com base na altura do sujeito e na altura da cadeira, *repetições* é o número total de ciclos completos e t corresponde ao tempo total do teste (30 segundos). (65,66)

A potência muscular, expressa em watts por quilograma (W/kg), é um indicador essencial da capacidade do idoso de realizar atividades diárias. Estudos sugerem que valores abaixo de 2,5 W/kg em homens e 2,0 W/kg em mulheres estão associados a maior risco de sarcopenia, fragilidade e limitação funcional. Valores superiores a esses pontos de corte indicam melhor desempenho físico, maior independência e menor risco de quedas. (65,66)

4.13 Avaliação da Performance de Marcha

4.13.1 Parâmetros de Avaliação da Claudicação Intermitente

Para a avaliação funcional da intervenção nos pacientes portadores de DAP com claudicação, serão avaliadas medidas relacionadas a distância e desempenho de caminhada, em teste de esteira ergométrica com avaliação do ITB pré e pós-esforço, através dos seguintes parâmetros: (67,68)

Distância inicial de claudicação (DIC): corresponde à máxima distância que o paciente pode caminhar livre da sensação de dor. Também pode ser descrita por distância de caminhada livre de dor (DCLD).

Distância total de caminhada (DTC): corresponde à máxima distância percorrida pelo paciente antes que ele interrompa a caminhada por dor limitante.

Tempo para alívio da claudicação (TAC): corresponde ao tempo de repouso necessário para resolução completa da queixa de dor e de enrijecimento da musculatura da panturrilha.

4.13.2 Teste de Caminhada em Esteira Ergométrica

Não havendo contraindicações clínicas, o teste de esteira será realizado nos pacientes com distância referida de claudicação para menos de 500 m, utilizando-se a padronização de velocidade constante de 3,2 km/h (fase de transição entre 0 e 3,2 km/h durante 1 min) e rampa fixa com elevação de 10%. Na ausência de sintomas ou em casos de sintoma não limitante, o teste será interrompido após 15min (aproximadamente 750m). Para os pacientes sintomáticos, serão registrados objetivamente os parâmetros de desempenho de caminhada, sendo aferido ITB pré e imediatamente pós-esforço. (69)

A velocidade de marcha será realizada pelo teste de caminhada em 4 metros, no qual os participantes realizaram duas tentativas em diferentes ritmos: marcha normal e marcha rápida. Para a marcha normal, os participantes serão instruídos a caminhar no ritmo habitual, como se estivessem andando na rua. Já para a marcha rápida, deverão percorrer a distância o mais rápido possível, sem correr. (70)

Cada participante realizará duas tentativas para cada velocidade, e a melhor marca de cada condição (normal e rápida) será considerada para análise. A velocidade da marcha será calculada pela relação entre a distância percorrida (4 metros) e o tempo gasto, fornecendo uma medida objetiva da capacidade funcional e da mobilidade dos participantes. (70)

4.13.3 Questionário de Limitação de Caminhada

O Questionário de Limitação de Caminhada (WIQ) é utilizado para avaliação específica das limitações na capacidade de caminhar devido à DAP. Utilizando-se de uma pontuação de 0 a 100 para medir a dificuldade de caminhar uma distância de até 457 metros em diferentes velocidades. No entanto, não é

determinado um valor clinicamente significativo para as mudanças nessa pontuação. (71)

4.13.4 Questionário de Avaliação da Dor em Repouso ou em Exercício.

O Questionário para avaliação da dor musculoesquelética em praticantes de exercício físico (Q-ADOM) será utilizado para quantificar a dor da claudicação ao repouso ou durante os exercícios. (72)

4.13.5 Avaliação da Fadiga

Para avaliar a fadiga, será utilizado a Escala de Fadiga de Piper Revisada, o qual é um questionário validado para avaliar a fadiga na população brasileira. Composta por cinco questões abertas e 22 itens fechados, investiga três dimensões: comportamental (impacto na funcionalidade e vida social), afetiva (significado atribuído à fadiga) e sensorial/psicológica (aspectos emocionais e cognitivos). A pontuação varia de zero a dez, sendo a fadiga considerada presente quando o escore médio é superior a quatro. Esse instrumento permite uma análise detalhada da fadiga e seus impactos na qualidade de vida. (73,74)

4.14 Avaliação do Consumo Alimentar

Antes de ambas as coletas de sangue, será realizado um recordatório de 24 horas. Esse procedimento consiste em quantificar todo o consumo alimentar das 24 horas anteriores à visita. O recordatório de 24 horas será conduzido utilizando o software Dietbox. Esta avaliação é uma ferramenta amplamente empregada para avaliar a ingestão média de calorias e nutrientes em diferentes grupos de pessoas ou em diferentes momentos do mesmo grupo, uma vez que possibilita a descrição detalhada de uma ampla variedade de alimentos (75).

4.15 Coletas de Sangue e Exames Bioquímicos

A coleta de sangue será efetuada durante a manhã, antes do início do protocolo, com o participante em jejum por um período de 8 a 10 horas. Serão coletados 16 ml de sangue, distribuídos em 4 tubos secos. Esses tubos serão

posteriormente submetidos à centrifugação a uma velocidade de 3000 rpm, durante um período de 10 minutos. Após a centrifugação, o soro resultante será cuidadosamente coletado e armazenado em tubos de 2mL, devidamente codificados, e acondicionados em um freezer a -70°C para preservação adequada.

As amostras serão transportadas em gelo seco para o Laboratório especializado em análises científicas (LEAC), que utiliza kits da Elab Sciences® (Elabscience Biotechnology Inc., Houston, Texas, USA)

As análises dos níveis de Malondialdeído (MDA) (kit E-BC-K028-M), glutathione peroxidase (GPX) (kit ECH 0105), capacidade antioxidante (TAC) (kit E-BC-K219-M) e 8-hidroxideoxiguanosina (8 OHdG) (kit EU 2548) serão conduzidas de acordo com os procedimentos estabelecidos pelo fabricante.

Os exames de creatinina, glicemia, perfil lipídico, hemograma serão realizados na rotina de atendimento, pelo Hospital das clínicas e os resultados serão consultados via prontuário do participante. Consultaremos os resultados no prontuário.

A creatina basal será dosada nos três momentos para avaliar a creatina basal e sua evolução por cromatografia líquida de alta resolução.

4.16 Análise Estatística

4.16.1 Cálculo Tamanho Amostral

Dado o limitado número de estudos disponíveis sobre a relação entre a creatina e a Doença Arterial Periférica (DAP), optamos por realizar uma revisão de literatura abrangendo referências que abordassem o uso da creatina em conjunto com exercícios físicos. Além disso, buscamos complementar nossa pesquisa com estudos que forneçam informações sobre a diferença mínima clinicamente relevante a ser observada para que se considere que a intervenção seja eficaz no tratamento da doença arterial periférica.

Em um estudo que avaliou o efeito da suplementação de creatina em homens com idades entre 51 e 70 anos submetidos a um programa de

treinamento de exercício resistido, foi observado que o grupo que recebeu creatina apresentou um aumento significativo na força das pernas, com um acréscimo de 40,8 kg 40,8 kg (CR pré: 44.4 ± 53.9 kg; post: 185.2 ± 58.3 kg;). Enquanto isso, o grupo que recebeu placebo registrou um aumento de apenas 5,5 kg 5,5kg (PL: pré 134.6 ± 53.8 kg; post: 140.1 ± 35.2 kg). O tamanho do efeito observado foi de 0,95. Para alcançar um poder estatístico de 80% com um erro alfa de 5%, seriam necessários 19 participantes em cada grupo. (76)

Em outro estudo, verificou-se um ganho de massa muscular de 2,2% no grupo que recebeu creatina e de 1,0% no grupo que recebeu placebo, resultando em um tamanho do efeito de 1,32. Com base nesses dados, o cálculo do tamanho da amostra indicaria a necessidade de 10 indivíduos em cada grupo para alcançar um poder estatístico de 80% com um erro alfa de 5%, e 16 indivíduos em cada grupo para um poder de 95% com o mesmo erro alfa de 5%. (77)

Esses resultados e cálculos de tamanho amostral mostram efeitos positivos da suplementação de creatina no aumento da força muscular e do ganho de massa muscular, sugerindo seu potencial benefício em estudos relacionados à DAP.

Além disso, utilizamos como base o estudo de Gardner et al. de 2018. (78) Neste estudo, os autores estabeleceram a "Minimal clinically important differences" (MCID) para indivíduos DAP, levando em conta três níveis de impacto: grande, moderado e pequeno. Essas definições foram estabelecidas com base em uma potência estatística de 80% e um erro alfa de 5%.

Assim, para um tamanho de efeito considerado grande (>0.8), o MCID para o início do tempo de claudicação é de 101 segundos, com 20 participantes em cada grupo, e para a distância percorrida na esteira é de 34 metros, com 24 participantes em cada grupo.

Encontramos ainda estudos que em que a creatina aumentou a função física e força com 10 a 20 pacientes em cada grupo. (79-83) Adicionalmente, estudo semelhante, mas com protocolo de tratamento mais curto de 8 semanas, incluiu 15 pacientes no grupo placebo e 14 no grupo controle e encontraram

tamanho de efeito de 1,91, com erro alfa de 5% e poder de 80% (84). Portanto, como o presente estudo se trata de um piloto, o tamanho amostral final será de 15 pacientes em cada grupo. Considerando provável perda de 30%, o plano é para o recrutamento de 40 pacientes. No entanto, após o recrutamento de 1/4 dos participantes, será realizada uma análise interina para monitorar eventos adversos e recalculado o tamanho amostral, os quais serão informados ao comitê de ética. Se houver necessidade de alteração de tamanho de amostra, este só será realizado após solicitação e aprovação do comitê de ética.

Para otimizar o recrutamento, a pesquisadora estará presencialmente no ambulatório de claudicação conversando com todos os pacientes elegíveis. Serão distribuídos cartazes pelo hospital, convidando os pacientes a participarem.

4.16.2 Análise de Dados

A administração dos dados será conduzida da seguinte maneira: inicialmente, os dados serão registrados em formulários em papel. Posteriormente, eles serão inseridos em uma planilha Excel. Com o objetivo de preservar a confidencialidade das informações dos pacientes, os dados serão codificados de modo a ocultar a identificação dos indivíduos. A pesquisadora responsável terá acesso a uma planilha separada, protegida por senha, que permitirá a identificação dos pacientes, sendo que nenhuma outra pessoa terá acesso a essas informações.

Além disso, para assegurar a precisão dos dados, uma terceira pessoa será designada para realizar uma dupla verificação da inserção dos dados na planilha eletrônica. Essa verificação focará principalmente na digitação correta dos valores e na confirmação de que os dados estejam dentro dos intervalos esperados das medidas. Esse processo de dupla checagem contribuirá para a qualidade e integridade dos dados coletados no estudo.

4.16.3 Análise e Plano Estatístico

Os dados descritivos serão apresentados em média $\pm$ desvio padrão ou mediana e intervalo interquartílico, a depender da normalidade da distribuição. Os dados categóricos serão apresentados em número absoluto e frequência (%).

As comparações das variáveis no baseline, serão realizadas por teste t Student, Mann Whitney, e Qui quadrado, com nível de significância de 5%.

Será feita análise por intenção de tratar (ITT), considerando o monitoramento de número de passos que cada participante realizará por semana o *compliance* no consumo de creatina, sendo monitorada pela conferência periódica de sachês vazios.

Para avaliar o impacto da creatina nos resultados ao longo do período, empregaremos modelos de regressão mista. Os dados serão tratados com base em modelos mistos generalizados (GMM), utilizando distribuições normal ou gama a depender da do menor valor do Critério de Informação de Akaike (AIC). Os modelos serão ajustados considerando variáveis como sexo, idade, quantidade de passos dados e compliance ao uso da creatina

4.16.4 Monitoramento

O estudo seguirá o cronograma do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual Paulista com a submissão de relatórios parciais para avaliação do andamento e condução do estudo. Ao final do estudo será enviado o relatório final com todos os resultados. Por se tratar de uma intervenção com baixo risco de eventos adversos graves, com suplemento sabidamente seguro nas doses administradas no estudo, não estão previstas análises provisórias antes do final do estudo.

As consultas de participação no estudo estarão registradas no prontuário de maneira padronizada para facilitar a monitorização externa que será realizada por profissionais treinados e habilitados a realizar monitoria, que sejam externos ao projeto.

Eventos adversos não graves, como diarreia, dispepsia e dor abdominal relacionados à suplementação, serão analisados individualmente e discutidos com a equipe médica assistente para avaliar quais medidas serão tomadas. Eventos adversos graves relacionados ou não à intervenção, como óbito, infecção com internação prolongada e internação por qualquer causa, serão notificados ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição em até 24 horas após sua ocorrência. Todos os eventos adversos serão resumidos em número de eventos, o número de sujeitos e a proporção de sujeitos que relataram esses eventos. Serão realizadas reuniões mensais da equipe com o investigador principal para alinhar o protocolo, verificar o andamento do estudo e garantir o cumprimento dos prazos.

4.16.5 Ética

O projeto será encaminhado ao comitê de ética da instituição após conferência dos dados e documentos internos necessários. As modificações ao protocolo, se houverem, serão comunicadas por meio de emenda e serão postas em prática após a aprovação do CEP. A pesquisadora principal e aluna de doutorado obterá o consentimento do próprio participante após leitura e esclarecimento de todas as dúvidas em relação ao TCLE.

Como relatado previamente, os dados serão anonimizados e codificados para manter a confidencialidade dos dados e esta informação será explicada ao paciente.

Não há conflitos de interesse para este projeto, pois não é patrocinado.

A divulgação dos dados acontecerá por meio de apresentação em congressos e publicação científica, com total anonimização dos participantes.

5 RESULTADOS ESPERADOS

Até o momento, estudos científicos têm demonstrado que a creatina possui propriedades benéficas que incluem a melhoria do fornecimento de energia aos tecidos, a redução do estresse oxidativo e da inflamação. Essas propriedades têm o potencial de melhorar a saúde muscular e o desempenho em indivíduos saudáveis e também em pessoas que enfrentam condições de doença.

Considerando que a doença arterial periférica é uma condição em que os músculos sofrem com isquemia, inflamação e estresse oxidativo, espera-se que este estudo busca identificar o potencial da creatina como um complemento eficaz ao tratamento não farmacológico já estabelecido, que é a prática de exercícios de caminhada.

6 CRONOGRAMA

Ano 1 (2024)	Envio do projeto ao Comitê de ética em pesquisa; Preparo do projeto para pedido de auxílio financeiro às agências de fomento; Treinamento da equipe responsável pela aplicação dos testes; Registro e publicação do protocolo de estudo.
Ano 2 (2025)	Início do recrutamento; Randomização; Intervenção (Momentos 1, 2 e 3) - Pacientes em fase de inclusão e em fase de finalização da intervenção; Reuniões científicas com equipe para atualização de conhecimento referente aos assuntos do estudo; Reuniões de equipe para ajuste e reforço de treinamento dos protocolos.
Ano 3 (2026)	Recrutamento; Randomização; Coleta de dados (Momentos 1, 2 e 3) - Pacientes em fase de inclusão e em fase de finalização da intervenção; Análise estatística dos dados parciais; Reuniões científicas com equipe para atualização de conhecimento referente aos assuntos do estudo; Reuniões de equipe para ajuste e reforço de treinamento dos protocolos.
Ano 4 (2027)	Recrutamento; Randomização; Coleta de dados (Momentos 1, 2 e 3) - Pacientes em fase de inclusão e em fase de finalização da intervenção; Intervenção – Finalização da intervenção para os pacientes ainda não finalizados; Análise estatística dos dados totais; Publicação dos resultados em forma de artigo científico em revistas da área.

REFERÊNCIAS

1. Yoshida RA, Matida CK, Sobreira ML, Giannini M, Moura R, Rollo HA, Yoshida WB, Maffei FH. Estudo comparativo da evolução e sobrevida de pacientes com claudicação intermitente, com ou sem limitação para exercícios, acompanhados em ambulatório específico. *J Vasc Bras*. 2008;7(2):112-122.
2. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary: a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). *Circulation*. 2006;113:e463–654
3. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2017;135:e790]. *Circulation*. 2017;135:e686–e725.
4. Rantner B, Kollerits B, Pohlhammer J, et al. The fate of patients with intermittent claudication in the 21st century revisited – results from the CAVASIC Study. *Sci Rep*. 2017;7:45833.
5. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European society for vascular surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55:305–368.
6. Hiatt WR, Goldstone J, Smith SC Jr, McDermott M, Moneta G, et al; For Writing Group 1. Atherosclerotic peripheral vascular disease symposium II: nomenclature for vascular diseases. *Circulation*. 2008;118:2826–2829. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.19117.
7. Machado I, Sousa N, Paredes H, Ferreira J, Abrantes C. Combined Aerobic and Resistance Exercise in Walking Performance of Patients With Intermittent Claudication: Systematic Review. *Front Physiol*. 2020 Jan 8;10:1538.
8. Silva RDE, Wolosker N, Yugar-Toledo JC, and Consolim-Colombo FM. Vascular Reactivity is Impaired and Associated With Walking Ability in Patients With Intermittent Claudication. *Angiology* 2015; 66: 680–686.
9. Morris DR, Rodriguez AJ, Moxon JV, Cunningham MA, McDermott MM, Myers J, et al. Association of lower extremity performance with cardiovascular and all-

cause mortality in patients with peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3: e001105.

10. McDermott MM, Guralnik JM, Ferrucci L, Tian L, Kibbe MR, Greenland P, et al. Community walking speed, sedentary or lying down time, and mortality in peripheral artery disease. *Vasc Med.* 2016; 21: 120–129.

11. Leeper NJ, Myers J, Zhou M, Nead KT, Syed A, Kojima Y, et al. Exercise capacity is the strongest predictor of mortality in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2013; 57: 728–733.

12. Boo YC, Sorescu G, Boyd N, Shiojima I, Walsh K, Du J, Jo H. Shear stress stimulates phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase at Ser1179 by Akt-independent mechanisms: role of protein kinase A. *J Biol Chem.* 2002;277(5):3388-96.

13. Fisher AB, Chien S, Barakat AI, Nerem RM. Endothelial cellular response to altered shear stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001;281(3):L529-33.

14. Bechara LR, Tanaka LY, Santos AM, Jordão CP, Sousa LG, Bartholomeu T, Ramires PR. A single bout of moderate-intensity exercise increases vascular NO bioavailability and attenuates adrenergic receptor-dependent and -independent vasoconstrictor response in rat aorta. *J Smooth Muscle Res.* 2008;44(3-4):101-

15. Thissen DH, Maiorana A, O'Driscoll G, Cable NT, Hopman MT, Green DJ. Impact of inactivity and exercise on the vasculature in humans. *European Journal of Applied Physiology.* 2010;108(5):845-875.

16. Thijssen DH, Cable NT, Green DJ. Impact of exercise training on arterial wall thickness in humans. *Clin Sci (Lond).* 2012;122(7):311-22.

17. McDermott MM, et al. Effect of Low-Intensity vs High-Intensity Home-Based Walking Exercise on Walk Distance in Patients With Peripheral Artery Disease: The LITE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(13):1266-1276. doi:10.1001/jama.2021.2536.

18. Mika P, Spodaryk K, Cencora A, Unnithan VB, Mika A. Experimental model of pain-free treadmill training in patients with claudication. *Am J Phys Med Rehabil.* 2005;84(10):756-762. doi:10.1097/01.phm.0000176346.94747.49.

19. Treat-Jacobson D, McDermott MM, Bronas UG, et al. Optimal Exercise Programs for Patients With Peripheral Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(4):e10-e33. doi:10.1161/CIR.0000000000000623.

20. Gerhard-Herman MD, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017;135(12):e686-e725. doi:10.1161/CIR.0000000000000470.

21. Câmara LC, Suzigan EM, Starling MA. Suplementação de creatina como potencial agente terapêutico na reabilitação da doença arterial obstrutiva periférica. *Acta Fisiátrica*. 2013.
22. Szymczak M, Oszkinis G, Majchrzycki M. The Impact of Walking Exercises and Resistance Training upon the Walking Distance in Patients with Chronic Lower Limb Ischaemia. *Biomed Res Int*. 2016;2016:7515238.
23. Malgor RD, Alahdab F, Elraiyah TA, et al. A systematic review of treatment of intermittent claudication in the lower extremities. *J Vasc Surg*. 2015;61:54S–73S.
24. Van den Houten MML, Laurent GJ, Fakhry F, Fokkenrood HJP, van Asselt ADI, Hunink MGM, Teijink JAW. Cost-effectiveness of supervised exercise therapy compared with endovascular revascularization for intermittent claudication. *British Journal of Surgery*. 2016;103(12):1616–1625.
25. Reynolds MR, Apruzzese P, Galper BZ, Murphy TP, Hirsch AT, Cutlip DE, Mohler ER 3rd, Regensteiner JG, Cohen DJ. Cost-effectiveness of supervised exercise, stenting, and optimal medical care for claudication: results from the Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER) trial. *J Am Heart Assoc*. 2014 Nov 11;3(6):e001233.
26. Forbes SC, Candow DG, Ostojic SM, Roberts MD, Chilibeck PD. Meta-Analysis Examining the Importance of Creatine Ingestion Strategies on Lean Tissue Mass and Strength in Older Adults. *Nutrients*. 2021;13(6):1912. doi:10.3390/nu13061912.
27. Fakhry F, van de Luijtgaarden KM, Bax L, et al. Supervised walking therapy in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2012;56(4):1132-1142. doi:10.1016/j.jvs.2012.04.046.
28. Vorget M, Grehl T, Jager M, et al. Creatine therapy in myophosphorylase deficiency (McArdle disease): a placebo-controlled crossover trial. *Arch Neurol*. 2000;57:956-963.
29. Andreassen OA, Jenkins BG, Dedeoglu A, et al. Increases in cortical glutamate concentrations in transgenic amyotrophic lateral sclerosis mice are attenuated by creatine supplementation. *J Neurochem*. 2001;77:383-390.
30. Demant TW, Rhodes EC. Effects of creatine supplementation on exercise performance. *Sports Med*. 1999 Jul;28(1):49-60.
31. Feldman EB. Creatine: a dietary supplement and ergogenic aid. *Nutr Rev*. 1999 Feb;57(2):45-50.
32. Antonio J, Candow DG, Forbes SC, et al. Common questions and misconceptions about creatine supplementation: what does the scientific evidence really show?. *J Int Soc Sports Nutr*. 2021;18:13.

33. Engelhardt M, et al. Creatine supplementation in endurance sports. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30(7):1123-1129.
34. Greenhaff PL, et al. Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesis. *Am J Physiol.* 1994;266(5 Pt 1):E725-730.
35. Guimarães-Ferreira, L. Papel do sistema da fosfocreatina na homeostase energética das musculaturas esquelética e cardíaca. *Einstein (São Paulo).* 2014;12(1):126-131.
36. Perasso L, Spallarossa P, Gandolfo C, Ruggeri P, Balestrino M. Therapeutic use of creatine in brain or heart ischemia: available data and future perspectives. *Med Res Rev.* 2013 Mar;33(2):336-363.
37. Domingues WJR, et al. Does Creatine Supplementation Affect Renal Function in Patients with Peripheral Artery Disease? A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Clinical Trial. *Ann Vasc Surg.* 2020 Feb;63:45-52.
38. Amiri E, Sheikholeslami-Vatani D. The role of resistance training and creatine supplementation on oxidative stress, antioxidant defense, muscle strength, and quality of life in older adults. *Front Public Health.* 2023 May 2;11:1062832.
39. Carvalho APPF, Rassi S, Fontana KE, et al. Influence of creatine supplementation on the functional capacity of patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99:623-629.
40. Gualano B, Artioli GG, Poortmans JR, Lancha AH Jr. Exploring the therapeutic role of creatine supplementation. *Amino Acids.* 2010 Jan;38(1):31-44.
41. Gualano B, Roschel H, Lancha AH Jr, Brightbill CE, Rawson ES. In sickness and in health: the widespread application of creatine supplementation. *Amino Acids.* 2012 Aug;43(2):519-529.
42. Dakhel, Memon AA, Zarrouk M, Ågren-Witteschus SE, Sundquist J, Sundquist K, Gottsäter A. Novel cardiovascular biomarkers associated with peripheral arterial disease in men screened for abdominal aortic aneurysm. *Vasa.* 2022 May;51(3):167-173.
43. de Souza JT, Minicucci MF, Ferreira NC, et al. Influence of CReatine supplementation on mUScle mass and strength after stroke (ICaRUS Stroke Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2023;24(1):214. Published 2023 Mar 22. doi:10.1186/s13063-023-07248-6
44. Chan A, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ.* 2013;346:e7586. doi:10.1136/bmj.e7586

45. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J Vasc Surg.* 1997;26(3):517-38. [http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214\(97\)70045-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0741-5214(97)70045-4). PMID:9308598.
46. Fontaine R, Kim M, Kieny R. Surgical treatment of peripheral circulation disorders. *Helv Chir Acta.* 1954;21(5-6):499-533. PMID:14366554.
47. Amirhamzeh MM, Chant HJ, Rees JL, Hands LJ, Powell RJ, Campbell WB. Um estudo comparativo de testes em esteira e exercícios de elevação de calcanhar para doença arterial periférica. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997;13(3):301-305. doi:10.1016/S1078-5884(97)80102-5.
48. Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg.* 1969;56: 676 – 679.
49. Ouriel K, Zarins CK. Doppler ankle pressure: an evaluation of three methods of expression. *Arch Surg.* 1982;117(10):1297-1300. doi:10.1001/archsurg.1982.01380340031008
50. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(2):197-208. doi:10.1001/jama.300.2.197
51. Candow DG, Little JP, Chilibeck PD, Abeysekara S, Zello GA, Kazachkov M, Cornish SM, Yu PH. Low-dose creatine combined with protein during resistance training in older men. *Med Sci Sports Exerc.* 2008 Sep;40(9):1645-52. doi:10.1249/MSS.0b013e318176b310. PMID: 18685526.
52. Da Cunha MMB, Moretti LA, Cainelli LS, da Cunha PRMB, Cruz AC, Costa CDD, Meira FN, Almeida RF de, Cunha LC da. Clearance de creatinina: um estudo comparativo de cinco equações para estimar a taxa de filtração glomerular em pacientes ambulatoriais em um serviço público de saúde. *Research, Society and Development.* 2021;10(9):e18610917875. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i9.17875>
53. Green, A L et al. "Carbohydrate ingestion augments skeletal muscle creatine accumulation during creatine supplementation in humans." *The American journal of physiology* vol. 271,5 Pt 1 (1996): E821-6. doi:10.1152/ajpendo.1996.271.5.E821
54. Kreider, Richard B et al. "Long-term creatine supplementation does not significantly affect clinical markers of health in athletes." *Molecular and cellular biochemistry* vol. 244,1-2 (2003): 95-104.
55. Kreider, Richard B et al. "International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine." *Journal of the International Society of Sports Nutrition* vol. 14 18. 13 Jun. 2017, doi:10.1186/s12970-017-0173-z

56. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – 2. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.
57. Frisancho AR. Anthropometric Standards. In: Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status. United States of America: University of Michigan Press; 1990. p. 37–64.
58. Schutz Y, Kyle UU, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18-98 y. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(7):953-960. 69.
59. Tanimoto Y, Watanabe M, Sum W, et al. Association between muscle mass and disability in performing instrumental activities of daily living (IADL) in community-dwelling elderly in japan. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;54(92):e230-e233.
60. Ticinesi A, Narici MV, Lauretani F, et al. Assessing sarcopenia with vastus lateralis muscle ultrasound operative protocol. *Aging Clin Exp Res*. 2018; 30(12):1437-1443. Disponível em: doi:10.1007/s40520-018-0958-1.
61. Takahashi, Y., Fujino, Y., Miura, K., Toida, A., Matsuda, T., & Makita, S. (2021). Intra-and interrater reliability of rectus femoris muscle thickness measured using ultrasonography in healthy individuals. *The Ultrasound Journal*, 13, 1-6.
62. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, et al. Grip Strength across the Life Course: Normative Data from Twelve British Studies. *Vina J, organizador. PLoS ONE*. 2014;9(12):e113637
63. Helen C. Roberts and others, A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach, *Age and Ageing*, Volume 40, Issue 4, July 2011, Pages 423–429, <https://doi.org/10.1093/ageing/afr051>
64. Jones CJ, Rikli RE, Beam WC. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Q Exerc Sport*. junho de 1999;70(2):113–9.
65. Alcazar J, Losa-Reyna J, Rodriguez-Lopez C, Alfaro-Acha A, Rodriguez-Mañas L, Ara I, García-García FJ, Alegre LM. The sit-to-stand muscle power test: An easy, inexpensive and portable procedure to assess muscle power in older people. *Exp Gerontol*. 2018 Oct 2;112:38-43. doi: 10.1016/j.exger.2018.08.006. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30179662.
66. Maren S. Fragala, David H. Fukuda, Jeffrey R. Stout, Jeremy R. Townsend, Nadia S. Emerson, Carleigh H. Boone, Kyle S. Beyer, Leonardo P. Oliveira, Jay R. Hoffman, Muscle quality index improves with resistance exercise training in

older adults, *Experimental Gerontology*, Volume 53, 2014, Pages 1-6, ISSN 0531-5565, <https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.01.027>.

67. Lane R, Harwood A, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 12. Art. No.: CD000990. DOI: 10.1002/14651858.CD000990.pub4

68. Golledge J, Drovandi A. Evidence-Based Recommendations for Medical Management of Peripheral Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2021 Jun 1;28(6):573-583. doi: 10.5551/jat.62778. Epub 2021 Mar 21. PMID: 33746159; PMCID: PMC8219542.

69. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Pshennikov AS, Ncheie AF. Sovremennye aspekty provedeniia tredmil testa u patsientov s zabolevaniiami perifericheskikh arterii [Current aspects of performing treadmill test in patients with peripheral artery disease]. *Angiol Sosud Khir*. 2019;25(2):25-33. Russian. doi: 10.33529/angio2019209. PMID: 31149988.

70. Correia MA, Cucato GG, Lanza FC, Peixoto RAO, Zerati AE, Puech-Leao P, Wolosker N, Ritti-Dias RM. Relationship between gait speed and physical function in patients with symptomatic peripheral artery disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2019 Oct 28;74:e1254. doi: 10.6061/clinics/2019/e1254. PMID: 31664419; PMCID: PMC6807689.

71. Regensteiner JG, Steiner JF, Panzer RJ, et al. Evaluation of walking impairment by questionnaire in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Med Biol*. 1990;2:142-152.

72. Lima DP, Sties SW, Gonzáles AI, Bundchen DC, Aquino IG, Carvalho T de et al. Questionário para avaliação da dor musculoesquelética em praticantes de exercício (Q-ADOM). *Rev Bras Med Esporte*. 2016Sep;22(5):374–80. Available from: <https://doi.org/10.1590/1517-869220162205161347>

73. Mota, Dalete Delalibera Corrêa de Faria. Fadiga no doente com câncer colorretal: fatores de risco e preditivos [tesis]. São Paulo: , Escola de Enfermagem; 2008 [citado 2025-02-28]. doi:10.11606/T.7.2008.tde-25022008-121845.

74. Mansano-Schlosser TC, Ceolim MF. Fadiga em idosos em tratamento quimioterápico. *Rev Bras Enferm*. 2014;67(4). doi:10.1590/0034-7167.2014670419.

75. Subar AF, Thompson FE, Potischman N, Forsyth BH, Buday R, Richards D, McNutt S, Hull SG, Guenther PM, Schatzkin A, Baranowski T. Formative research of a quick list for an automated self-administered 24-hour dietary recall. *J Am Diet Assoc*. 2007 Jun;107(6):1002-7. doi: 10.1016/j.jada.2007.03.007. PMID: 17524721.

76. Candow, Darren G et al. "Strategic creatine supplementation and resistance training in healthy older adults." *Applied physiology, nutrition, and metabolism* =

Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme vol. 40,7 (2015): 689-94. doi:10.1139/apnm-2014-0498

77. Candow DG, Little JP, Chilibeck PD, et al. Low-dose creatine combined with protein during resistance training in older men. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(9):1645-1652. doi:10.1249/MSS.0b013e318176b310

78. Gardner AW, Montgomery PS, Wang M. Minimal clinically important differences in treadmill, 6-minute walk, and patient-based outcomes following supervised and home-based exercise in peripheral artery disease. *Vasc Med.* 2018;23(4):349-357. doi:10.1177/1358863X18762599

79. Neves M Jr, Gualano B, Roschel H, Fuller R, Benatti FB, Pinto AL, Lima FR, Pereira RM, Lancha AH Jr, Bonfá E. Beneficial effect of creatine supplementation in knee osteoarthritis. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 Aug;43(8):1538-43. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182118592. PMID: 21311365.

80. Norman K, Stübler D, Baier P, Schütz T, Ocran K, Holm E, Lochs H, Pirlich M. Effects of creatine supplementation on nutritional status, muscle function and quality of life in patients with colorectal cancer--a double blind randomised controlled trial. *Clin Nutr.* 2006 Aug;25(4):596-605. doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.014. Epub 2006 May 15. PMID: 16701923.

81. Aguiar AF, Januário RS, Junior RP, Gerage AM, Pina FL, do Nascimento MA, Padovani CR, Cyrino ES. Long-term creatine supplementation improves muscular performance during resistance training in older women. *Eur J Appl Physiol.* 2013 Apr;113(4):987-96. doi: 10.1007/s00421-012-2514-6. Epub 2012 Oct 7. PMID: 23053133.

82. Brose A, Parise G, Tarnopolsky MA. Creatine supplementation enhances isometric strength and body composition improvements following strength exercise training in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003 Jan;58(1):11-9. doi: 10.1093/gerona/58.1.b11. PMID: 12560406.

83. Davies TW, Watson N, Pilkington JJ, McClelland TJ, Azzopardi G, Pearse RM, Prowle J, Puthuchear Z. Creatine supplementation for optimization of physical function in the patient at risk of functional disability: A systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2024 May;48(4):389-405. doi: 10.1002/jpen.2607. Epub 2024 Feb 28. PMID: 38417175.

84. Domingues WJR, Ritti-Dias RM, Cucato GG, Wolosker N, Zerati AE, Puech-Leão P, Coelho DB, Nunhes PM, Moliterno AA, Avelar A. Effect of Creatine Supplementation on Functional Capacity and Muscle Oxygen Saturation in Patients with Symptomatic Peripheral Arterial Disease: A Pilot Study of a Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients.* 2021 Jan 5;13(1):149. doi: 10.3390/nu13010149. PMID: 33466233; PMCID: PMC7824795.