

RELAÇÃO ENTRE A SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA E O SURGIMENTO DE DOENÇAS HEPÁTICAS

Vinicius Augusto Pereira de Jesus ¹, Arthur Alves Negrão da Silva ⁽²⁾, Francini Xavier Rossetti ⁽²⁾, Gislene dos Anjos Tamasia ⁽²⁾

1- Bacharel em Nutrição no Centro Universitário do Vale do Ribeira, SP – UNIVR

2- Docentes no Centro Universitário do Vale do Ribeira, SP – UNIVR

Resumo

Objetivos: Esta revisão bibliográfica tem como objetivo esclarecer se existe relação entre o uso suplementar de creatina e o surgimento de doenças hepáticas. **Métodos:** Foram selecionados 10 artigos das bases de dados Google Acadêmico, PubMed e BIREME publicados entre 2017 e 2022, em sua busca foram utilizados os descritores de saúde: creatina, suplementos nutricionais e fígado. **Resultados:** Notou-se que com exceção de 1 artigo que combina o uso de creatina com etanol, os outros 9 denotaram nenhuma relação ou relação inversa, quando a mesma promovia saúde hepática ao invés de patologias do fígado, a respeito da suplementação de creatina administrada de maneira correta e o surgimento de doenças hepáticas em indivíduos saudáveis. **Conclusão:** O uso correto deste suplemento sob a recomendação de um profissional habilitado não resulta em nenhum risco patológico ao fígado de diferentes populações exceto ao ser combinado com etanol.

Descritores: Creatina. Suplementos Nutricionais. Fígado.

RELATION BETWEEN CREATINE SUPPLEMENTATION AND THE OCCURRENCE OF HEPATIC DISEASES

Abstract

Objectives: This literature review aims to clarify if there is a relationship between supplemental creatine use and the occurrence of hepatic diseases. **Methods:** Was selected 10 articles from the Google Scholar, PubMed and BIREME databases published between 2017 and 2022, using the health descriptors: creatine, dietary supplement and liver. **Results:** It was noted that, with the exception of 1 article with specific variables, the other 9 denoted no relationship or inverse relationship, when it promoted health rather than liver pathology, regarding creatine supplementation administered correctly and the emergence of liver diseases in healthy individuals. **Conclusion:** The correct use of this supplement on a recommendation of a qualified professional does not result in any pathological risk to the liver of different populations, from infants to the elderly, regardless of the time of use, on the contrary, liver health is benefited by this

substance, the only precaution is given when the liver is compromised with alcoholic fatty liver disease, as creatine exacerbates the damage caused by ethanol metabolism.

Introdução

A creatina é um nutriente natural, de procedência animal, encontrada em carnes vermelhas e peixes, sendo que quimicamente está definido como uma amina (ácido α -metil guanidino acético) sintetizada no fígado, pâncreas e rins a partir dos aminoácidos glicina, arginina e metionina. (MELO, 2016). Uma dieta carnívora típica fornece 1 a 2 g de creatina por dia, embora o tempo de cozimento, o tipo de carne e o local do músculo influenciem os valores de creatina após a ingestão. (JAYASENA, 2014). A maior parte da creatina (95%) é armazenada no músculo esquelético, dois terços na forma fosforilada e um terço como creatina livre. A creatina serve como substrato energético para a contração do músculo esquelético. A intenção da suplementação de creatina é aumentar os níveis de fosfocreatina em repouso nos músculos, bem como a creatina livre, com o objetivo de adiar a fadiga, mesmo que brevemente, para melhorar os resultados esportivos (BUTTS, 2018).

A creatina foi descoberta pela primeira vez em 1832 (WILLIAMS, 2000). A literatura aponta que essa substância vem sendo alvo de estudos desde a década de 90. No ano de 1992, nas olimpíadas de Barcelona, foi notado seu uso frequente por atletas de elite (FALCÃO, 2016).

A creatina como suplemento dietético é um pó cristalino e insípido que se dissolve facilmente em líquidos e é comercializado como monohidrato de creatina ou em combinação com fósforo (STRICKER, 1998). O protocolo de suplementação aconselhado na literatura até então é chamado de protocolo de sobrecarga. Este utiliza-se de uma fase de saturação (0,3g/kg/dia, por três a cinco dias, divididos em quatro a cinco doses por dia, adicionados de carboidratos) e posteriormente uma fase de manutenção (3-5g/dia podendo ser feita em uma única dose), não sendo necessário fazer suspensões durante a utilização continuada, pois, ainda que a síntese endógena permaneça inibida com o uso crônico, esta função se restaura normalmente em quatro semanas (CÂMARA; DIAS, 2009)

A creatina é um dos suplementos ergogênicos nutricionais mais populares no mercado (KREIDER, 2017). Entre os praticantes de exercício físico, o uso de suplementos é bastante comum, sendo na maioria das vezes, consumidos sem prescrição e orientação de profissionais habilitados (PELLEGRINI et al., 2017).

Como consequência do uso discriminado em Guerrero, México, foi relatado um caso de hepatotoxicidade aguda atribuída ao consumo de suplementos dietéticos energéticos (DES), em um jovem

de 17 anos, no caso apresentado, o paciente tomou três suplementos diferentes baseados principalmente em múltiplos aminoácidos, creatina, minerais e / ou multivitamínicos (Escobar, et al, 2012).

Este estudo tem como finalidade investigar se o uso de creatina como suplemento ergogênico tem qualquer relação com o surgimento de patologias do fígado.

Metodologia

Foram selecionados 10 artigos das bases de dados Google Acadêmico, PubMed e BIREME publicados entre 2017 e 2022, em sua busca foram utilizados os descritores de saúde: creatina, suplementos nutricionais e fígado. Com a leitura dos mesmos foi possível conhecer o ponto de vista autores distintos sobre a hipótese da relação entre a suplementação de creatina e o surgimento de doenças hepáticas.

Resultados

Após a pesquisa nas bases de dados mencionadas, foram encontrados 836 artigos no Google Acadêmico com os termos creatina, suplementos nutricionais e fígado, 6 artigos na PubMed e 15 na BIREME com os mesmos termos. Do total de 857 resultados foram selecionados 10 artigos que se mostraram mais relevantes pois compreendiam os objetivos e a narrativa deste trabalho.

Posteriormente a leitura notou-se que com exceção de 1 artigo com variáveis específicas, os outros 9 denotaram nenhuma relação ou relação inversa, quando a mesma promovia saúde ao invés de patologia do fígado, a respeito da suplementação de creatina administrada de maneira correta e o surgimento de doenças hepáticas em indivíduos saudáveis. 1 estudo disse que os efeitos colaterais da suplementação de creatina relatados não passam de hipóteses onde os indivíduos utilizaram o suplemento por conta própria sem instrução de um profissional, assim não sendo aconselhado o uso por pessoas com alterações hepáticas por não possuir material científico que assegure estes casos. Não foram encontrados estudos que assegurem o perigo ao fígado na suplementação a longo prazo, superior a 5 anos. O único estudo que comprovou danos hepáticos está associado a outra substância em uso conjunto, o etanol. 4 estudos relataram que a relação da creatina com doenças do fígado é inversa, ou seja, o uso suplementar de creatina atenuou as patologias já existentes ou induzidas. 3 artigos ressaltaram que não há influência da idade dos indivíduos sendo a creatina segura tanto para bebês quanto a idosos.

A tabela 1 caracteriza os estudos quanto aos objetivos apresentados, metodologia empregada e os principais resultados alcançados.

Tabela 1:

Autores	Objetivos	Métodos	Resultados
Menezes, Moraes e Linhares (2020)	Com o presente estudo, pretendeu-se agregar maiores informações sobre a suplementação da creatina e seus efeitos.	Essa pesquisa possui caráter descritivo e aspecto qualitativo sobre a creatina e sua suplementação.	Por fim, pode-se concluir que parece não existir risco ou malefício à saúde quando a suplementação de creatina é realizada de maneira bem administrada e que este suplemento continua se destacando por ser responsável por aumentar de forma significativa a força muscular e a hipertrofia.
Stabile, Silva, Oliveira, et al (2017)	O presente estudo tem como objetivo verificar a eficácia da suplementação de creatina no treinamento de força.	Foi realizada uma pesquisa bibliográfica, a partir de artigos publicados junto ao banco de dados Google acadêmico, Bireme e Scielo.	A suplementação de creatina durante um curto período não aumenta e nem altera a taxa de filtração glomerular, portanto conclui-se que a creatina, quando suplementada de forma adequada promove uma melhoria no

desempenho do treinamento de força e não provoca efeitos colaterais graves.

Oliveira, Novais e Silva (2018) Este estudo teve como objetivo investigar o consumo de suplementos alimentares por jovens praticantes de musculação em academias situadas na Estância Turística de Ouro Preto do Oeste, Rondônia. Realizou-se um estudo com análise descritiva observacional e transversal. Utilizou-se como grupo de estudo 178 alunos com idade entre 18 e 35 anos, frequentadores de cinco academias de ginástica da Estância Turística de Ouro Preto do Oeste, Rondônia. A maioria dos relatos sobre os efeitos colaterais do uso de creatina por indivíduos saudáveis são hipotéticos. Não sendo aconselhado o uso por indivíduos que apresentam disfunção renal, gravidez, lactação, alterações no fígado e uso pediátrico, por não possuir estudos que assegurem esse público alvo.

Butts, Jacobs e Silvis (2018) O uso de creatina como suplemento dietético tornou-se cada vez mais popular nas últimas décadas. Apesar da popularidade da creatina, permanecem dúvidas em relação à dosagem, efeitos no desempenho esportivo e segurança. O PubMed foi pesquisado buscando por artigos publicados entre 1980 e janeiro de 2017 usando os termos creatina, suplementação de creatina, desempenho esportivo e suplementos alimentares. Uma pesquisa adicional no O uso de creatina em curto prazo é considerado seguro e sem efeitos adversos significativos, embora deva ser aconselhada cautela, pois o número de estudos de longo prazo é limitado. A dosagem sugerida é variável, com muitos

		Google foi realizada para capturar dados de uso de creatina específicos da National Collegiate Athletic Association e vendas de suplementos e creatina nos EUA.	regimes diferentes mostrando benefícios.
Kreider, Antonio, et al (2017)	Kalman, O objetivo desta revisão é fornecer uma atualização da literatura atual sobre o papel e a segurança da suplementação de creatina no exercício, esporte e medicina e atualizar a posição da Sociedade Internacional de Nutrição Esportiva (ISSN).	RBK é cofundador da Sociedade Internacional de Nutrição Esportiva (ISSN) e recebeu subsídios financiados externamente da indústria para realizar pesquisas sobre creatina, atua como consultor científico e jurídico e é consultor científico aprovado pela universidade para a Nutrabort. RBK preparou o manuscrito. Os coautores restantes revisaram, editaram e aprovaram o manuscrito final. O manuscrito foi então aprovado pelo Comitê de Pesquisa e Editores-chefes para representar	A suplementação de monohidrato de creatina não é apenas segura, mas tem sido relatada uma série de benefícios terapêuticos em populações saudáveis e doentes, desde bebês a idosos. Não há evidências científicas convincentes de que o uso a curto ou longo prazo de monohidrato de creatina (até 30 g/dia por 5 anos) tenha qualquer efeito prejudicial em indivíduos saudáveis ou entre populações clínicas que podem se beneficiar da suplementação de creatina.

			a posição oficial da Sociedade Internacional de Nutrição Esportiva.
Silva, Leonard e Jacobs (2017)	Foi relatado anteriormente que a creatina pode influenciar diretamente o metabolismo lipídico em cultura de células para promover a secreção e oxidação de lipídios. O objetivo do presente estudo foi determinar se mecanismos semelhantes que ocorrem em cultura de células estavam presentes in vivo. Também procurou-se determinar se a suplementação dietética de creatina poderia ser eficaz na reversão da esteatose.	Ratos Sprague-Dawley foram alimentados com uma dieta rica em gordura ou uma dieta rica em gordura suplementada com creatina por 5 semanas.	Os resultados corroboram o relato anterior de que células hepáticas em cultura com creatina secretam e oxidam mais ácido oleico, demonstrando que a creatina dietética pode efetivamente alterar o metabolismo lipídico hepático aumentando a secreção e oxidação de lipoproteínas in vivo. Os dados sugerem que a creatina pode ser uma terapia eficaz para DHGNA.
Kreider e Stout (2021)	Esta revisão sistemática avalia as evidências científicas e médicas revisadas por pares relacionadas	Uma revisão sistemática da literatura científica e médica foi conduzida para avaliar o estado	Com base nesta análise, pode-se concluir que a suplementação de creatina tem vários

	ao papel da creatina na promoção da saúde geral à medida que envelhecemos e como a suplementação de creatina tem sido usada como uma estratégia nutricional para ajudar os indivíduos a se recuperar de lesões e/ou gerenciar doenças crônicas.	da ciência relacionada à suplementação de creatina no metabolismo, desempenho, saúde e gerenciamento de doenças. Um total de 1.322 artigos foram revisados com pesquisas relevantes destacadas nesta revisão sistemática.	benefícios terapêuticos e de saúde ao longo da vida.
Marinello, Cella, Testa, et al (2019)	O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos da suplementação de creatina nos estágios iniciais do dano hepático induzido pelo etanol.	Camundongos Swiss machos foram divididos em três grupos: controle (C), etanol (E) e etanol suplementado com creatina (EC). O grupo controle recebeu uma dieta contendo 15,8% das calorias totais de proteínas, 46,3% de carboidratos e 37,9% de lipídios. Os grupos etanol e etanol e creatina receberam dietas contendo 15,8% das calorias totais de proteínas, 16,2% de carboidratos e 34,5%	A ingestão de etanol induziu degeneração celular leve, danos hepáticos, lesões oxidativas e inflamação. Surpreendentemente, a ingestão de etanol combinada com a creatina exacerbou a degeneração celular e o acúmulo de gordura, a expressão hepática de genes relacionados ao metabolismo do etanol, estresse oxidativo e inflamação, e promoveu estresse

de lipídios; as calorias oxidativo e elevação restantes foram da alanina obtidas a partir da aminotransferase adição de 5% de etanol plasmática ($P < 0,05$). 95%. Creatina (1%; peso/vol) foi adicionada à dieta de camundongos EC. Após 14 e 28 dias, seis animais de cada grupo foram sacrificados. Após o sacrifício, o fígado foi removido, pesado e preparado para análise histológica, bioquímica e molecular, e o sangue foi coletado.

Aljobaily, Viereckl, Portanto, o presente estudo também teve como objetivo avaliar os efeitos da suplementação dietética de Cr na hepatotoxicidade induzida por DOX, avaliando vários índices, incluindo fibrose hepática, inflamação, estresse oxidativo, Hydock, et al (2020)	Ratos machos Sprague-Dawley foram alimentados com uma dieta suplementada com 2% Cr por quatro semanas, 4% Cr por uma semana seguido de 2% Cr por mais três semanas, ou dieta controle por quatro semanas. Os animais receberam então um	A relação ALT/AST e a relação fígado/peso corporal tenderam a aumentar no grupo DOX, e a suplementação de Cr tendeu a atenuar esse aumento. Além disso, níveis elevados de fibrose hepática, inflamação, estresse oxidativo e senescência foram
---	---	---

senescência, dano celular e estabilidade cromossômica. bônus i.p. injeção de DOX (15 mg/kg) ou solução salina como placebo. Os animais foram então sacrificados cinco dias após a injeção e os marcadores de hepatotoxicidade foram analisados. Além disso, foram avaliadas a morfologia do fígado, fibrose, inflamação, estresse oxidativo e senescência celular, respectivamente. observados com o tratamento com DOX, e a suplementação de Cr antes do tratamento com DOX melhorou essa hepatotoxicidade. Além disso, o tratamento com DOX resultou em instabilidade cromossômica (ou seja, perfil alterado de metilação do DNA), e a suplementação de Cr mostrou uma tendência a restaurar a estabilidade cromossômica com o tratamento com DOX.

Ferreira, Silva, Silva, et al (2022) Sabendo que a nutrição adequada é um dos fatores atenuantes das incapacidades do envelhecimento, foi realizada uma revisão bibliográfica no objetivo de analisar a creatina como recurso terapêutico nas patologias associadas ao envelhecimento. Trata-se de um estudo de revisão retrospectiva, bibliográfica e exploratória, realizado entre os meses de março e de dezembro de 2020, com abordagem descritiva, na base de dados nas bases de dados Scientific A eficácia da suplementação de creatina varia de acordo com a dieta, tecido e idade. Estudos apontam a suplementação de creatina como estratégia segura no tratamento e prevenção dos acometimentos

Electronic Library comuns do
Online envelhecimento,
(SciELO) e Centro pois é bem tolerada e
Latino-Americano e não apresenta efeitos
do Caribe de adversos.
Informação em
Ciências da Saúde
(Bireme) nos idiomas
português e inglês.

Discussão

A creatina é um dos suplementos dietéticos esportivos mais populares do mercado, fato assegurado por Kreider (2017), Butts (2018) e Menezes (2020). Uma pesquisa feita em academias resultou que a maioria (73,59%) dos entrevistados consomem suplementos sem orientação de um profissional habilitado, tendo assim, realizado o consumo dos produtos por indicação de amigos, vendedor da loja de suplementos e propagandas (OLIVEIRA et al, 2018).

Em Guerrero, México, foi relatado um caso de hepatotoxicidade aguda atribuída ao consumo de suplementos dietéticos energéticos, em um jovem de 17 anos, no caso apresentado, o paciente tomou três suplementos diferentes baseados principalmente em múltiplos aminoácidos, creatina, minerais e / ou multivitamínicos (OLIVEIRA et al, 2018). Essas auto prescrições e prescrições em excesso realizadas por profissionais não habilitados são muito preocupantes. Por fim, o fato de os suplementos não necessitarem de prescrição de nutricionista para serem comercializados torna-se um fator facilitador para que qualquer indivíduo tenha acesso a estes, uma vez que a falta de orientação adequada faz com que os praticantes de atividade física os utilizem indiscriminadamente sem a real necessidade e possam desenvolver efeitos colaterais (MENEZES et al, 2020).

Houve relatos de casos isolados de atletas que sofreram lesão hepática com o uso de creatina. No entanto, cada um desses casos envolveu uso excessivo ou inapropriado de creatina ou múltiplos auxílios e suplementos ergogênicos. Essas reações adversas não foram identificadas em populações maiores e saudáveis tomando creatina em doses terapêuticas apropriadas (BUTTS et al, 2018).

Ainda assim Menezes (2020), Stabile (2017) e Butts (2020) afirmam que uso suplementar de creatina a curto ou longo prazo seguindo os protocolos recomendados não possui qualquer relação com

enfermidades no fígado. Kreider (2017), Silva (2017) e Oliveira (2018) estendem esta declaração de segurança desde lactentes a idosos.

Os protocolos definidos seguros são a sobrecarga e a manutenção. A sobrecarga é feita ao ingerir 5g de monohidrato de creatina (ou aproximadamente 0,3 g/kg de peso corporal) quatro vezes ao dia por 5 a 7 dias. Na manutenção ingere-se 3-5g/dia podendo ser feita em uma única dose, não sendo necessário fazer suspensões durante a utilização continuada, pois, ainda que a síntese endógena permaneça inibida com o uso crônico, esta função se restaura normalmente em quatro semanas (MENEZES et al, 2020; STABILE et al, 2017; BUTTS et al, 2018 e KREIDER et al, 2017).

Estudos recentes denotam inclusive que a creatina possui uma relação saudável com o fígado, pois pode prevenir o acúmulo de lipídios no fígado. Células hepáticas em cultura com creatina secretam e oxidam mais ácido oleico, demonstrando que a creatina dietética pode efetivamente mudar o metabolismo lipídico hepático aumentando a secreção e oxidação da lipoproteína (SILVA et al, 2017). Aljobaily (2020) acrescenta que a creatina também ameniza a intoxicação no fígado causado pelo quimioterápico doxorrubicina, utilizado no tratamento de câncer de mama.

A única relação danosa encontrada e comprovada foi a suplementação de creatina associada ao etanol, que é capaz de interferir no metabolismo do álcool e no estresse oxidativo e exacerbar danos hepáticos induzidos pelo etanol. Esses novos achados são opostos aos observados em vários estudos em que efeitos protetores da creatina em uma ampla variedade de modelos de lesões, incluindo doença hepática gordurosa não alcoólica (MARINELLO et al, 2019)

Conclusão

Este trabalho é uma revisão bibliográfica de 10 artigos que transitam entre a suplementação de creatina e sua relação com o surgimento de doenças hepáticas, com a análise dos dados coletados foi possível concluir que, o uso correto deste suplemento sob a recomendação de um profissional habilitado não resulta em nenhum risco patológico ao fígado de diferentes populações desde lactentes a idosos independente do tempo de uso, muito pelo contrário a saúde hepática é beneficiada por essa substância, uma vez que pode ajudar a prevenir o acúmulo de lipídios no fígado e foi comprovada sua ação atenuante quanto intoxicação hepática causada por doxorrubicina.

A única precaução se dá quando o fígado está comprometido com uma esteatose hepática alcoólica, pois a creatina exacerba os danos causados pelo metabolismo do etanol.

Referências bibliográficas

ALJOBAILY N.; VIERECKL M.J.; HYDOCK V.S.; et al. **Creatine alleviates doxorubicin-induced liver damage by inhibiting liver fibrosis, inflammation, oxidative stress, and cellular senescence.** *Nutrients*, v. 13, n. 1, p. 41, 2020.

BUTTS J; JACOBS B; SILVIS M. **Creatine Use in Sports.** *Sports Health*, v.10, n. 1, p. 31-34, 2018

CÂMARA, L.; DIAS, R. **Suplementação de creatina: efeitos ergogênicos e terapêuticos.** *Revista de Medicina*, v. 88, n.2, p. 94-102, 2009.

ESCOBAR, A.G.; et al. **Hepatotoxicity associated with dietary energy supplements: use and abuse by young athletes.** *Annals of Hepatology*, v. 11, n. 4, p. 564-569, 2012.

FERREIRA A.R.; SILVA J.K.A.; SILVA L.J. **Benefits of Creatine Supplementation in Elderly Individuals.** *Research, Society and Development*, v. 11, n. 2, p. e8511225529, 2022.

JAYASENA D.D.; JUNG S.; BAE Y.S.; et al. **Changes in endogenous bioactive compounds of Korean native chicken meat at different ages and during cooking.** *Poultry Science*, v. 93, n. 7, p. 1842-1849, 2014.

KREIDER, R.B.; KALMAN, D.S.; ANTONIO, J. 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*, v. 14, n. 1, p. 1-18, 2017.

KREIDER R.B.; STOUT J.R.; **Creatine in health and disease.** *Nutrients*, v. 13, n. 2, p. 447, 2021.

MARINELLO P.C.; CELLA P.S.; TESLAM.T.J.; et al. **Creatine supplementation exacerbates ethanol-induced hepatic damage in mice.** *Nutrition*, v. 66, p. 122-130, 2019

MELO, A.; ARAÚJO, V.; REIS, W. **Efeito da suplementação de creatina no tratamento neuromuscular e composição corporal em jovens e idosos.** *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*, v. 10, n.55, p. 79-86, 2016.

MENEZES C.S.; MORAES B.A.; LINHARES P.S.D. **Creatina: Efeitos da suplementação.** *Rev. Ref. Saúde- FESGO*, v. 3, n. 2, p. 122-126, 2020.

OLIVEIRA H.K.S.; NOVAIS V.P.; SILVA F.C. **Consumo de suplementos alimentares por jovens na Estância Turística de Ouro Preto do Oeste – RO.** *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*, v. 12, n. 76, Suplementar 2, p. 963-971, 2018.

PELLEGRINI, A. R.; CORRÊA, F.; BARBOSA, M. **Consumo de suplementos nutricionais por praticantes de musculação da cidade de São Carlos – SP.** *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*, v. 11, n. 61, p. 59-73, 2017.

SILVA R.P.; LEONARD K.A.; JACOBS R.L. **Dietary creatine supplementation lowers hepatic triacylglycerol by increasing lipoprotein secretion in rats fed high-fat diet.** *The Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 50, p. 46-53, 2017.

STÁBILE L.; SILVA F.A.; OLIVEIRA L.C.N.; et al. **Uma breve revisão: A utilização da suplementação de creatina no treinamento de força.** *Revista Odontológica de Araçatuba*, v. 38, n. 1, p. 14-18, 2017.

WILLIAMS, M. H. **Creatina.** Brasil: MANOLE. 2000. p. 6.