

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

**ANTIDIABÉTICOS E O USO OFF-LABEL PARA AUMENTO DO DESEMPENHO
ESPORTIVO: UMA REVISÃO NARRATIVA**

WESLEY SILVA DA SILVA

PORTO ALEGRE, 2024

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA**

Wesley Silva da Silva

**ANTIDIABÉTICOS E O USO OFF-LABEL PARA AUMENTO DO DESEMPENHO
ESPORTIVO: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de grau de Farmacêutico.

Orientador: Prof. Dra. Rosane Gomez

PORTO ALEGRE, 2024

Dedico este trabalho a minha família, principalmente à minha avó, que sempre me estimulou a estudar, e sempre está ao meu lado me prestando apoio.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a minha professora e orientadora Rosane Gomez, que aceitou o convite de me orientar. O apoio foi fundamental e sou muito grato por toda a atenção que me foi dada, desde o período em que fui aluno em disciplinas ministradas por ela até a realização deste trabalho.

Agradeço especialmente a minha melhor amiga e namorada Rasna Vasques, que entrou na universidade comigo, e hoje já é uma excelente fonoaudióloga formada. Durante 7 anos, até então, a nossa relação tem criado um ambiente de muito apoio entre nós, para que ambos cheguem aos seus objetivos juntos, alcançando cada vez mais voos maiores.

Os agradecimentos a todos da minha família também é importante, já que durante o período acadêmico sempre me forneceram bastante apoio e subsídios para concluir a etapa da graduação. Nada disso seria possível sem eles, ressaltando a figura da minha avó, Marli Zonta, que sempre está ao meu lado em todas as decisões e feitos da minha vida.

E por último, e não menos especial, agradeço aos meus colegas, por estarem junto comigo em uma relação de parceria no dia a dia de faculdade, e pelas amizades criadas nesse ambiente que serão para a vida toda, tornando o período de graduação muito especial, leve e bastante descontraído. Sem eles seria muito difícil chegar até aqui, pois sempre me fizeram acreditar em nunca duvidar do meu potencial.

Muito obrigado a todos os envolvidos!

SUMÁRIO

Lista de figuras	6
Lista de tabelas	7
RESUMO	8
ABSTRACT	9
1 Introdução	10
2 Justificativa	12
3 Objetivo	13
4 Método	14
5 Resultados	15
6 Discussão	25
7 Conclusão	30
REFERÊNCIAS	31

Lista de figuras**Figura 1:** fluxograma para a seleção dos estudos

12

Lista de tabelas

Quadro 1: publicações selecionadas na base de dados PubMed	16
Quadro 2: efeitos adversos relatados	21

RESUMO

Introdução: A automedicação é um fenômeno preocupante para as agências regulatórias em todo o mundo, sendo considerada como uma forma de uso irracional de medicamentos. Na prática esportiva a automedicação também é bastante prevalente, pois muitos indivíduos buscam formas de reduzir a dor ou melhorar o desempenho físico. É bastante comum entre esportistas a busca por medicamentos para o aumento de performance, principalmente pelo uso *off-label*, sem a devida comprovação de sua eficácia e segurança e aprovação por órgãos regulatórios. Dentre esses medicamentos de uso *off-label*, a classe dos antidiabéticos desperta a atenção. **Objetivo:** Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi investigar, por meio de revisão da literatura, o uso *off-label* de diferentes antidiabéticos para aumento de desempenho esportivo. **Método:** foi realizada busca sistemática de artigos científicos na base de dados Pubmed, englobando termos relacionados a classes de antidiabéticos e exercícios físicos. Foram incluídos nessa revisão narrativa apenas artigos clínicos, em inglês, sem limite de datas, com enfoque em indivíduos saudáveis submetidos a protocolo de atividade física. **Resultados:** foram identificados 606 artigos, dos quais 81 artigos foram elegíveis pelo título ou resumo. Destes, foram extraídos os resultados de 19 artigos. Os demais foram excluídos, pois incluíam participantes não-saudáveis. Dos elegíveis, cinco estudos mostraram desfechos positivos, com aumento do desempenho físico em alguns aspectos, enquanto os outros 14 não indicaram melhora neste quesito. **Conclusão:** poucos estudos abordam o tema e muitos não são conduzidos com o rigor científico adequado para confirmarem evidência clínica. O número de participantes dos estudos é pequeno, as doses, tempo de tratamento e duração do exercício são pouco padronizados dificultando a comparação entre os estudos e tomada de decisão. É importante salientar o papel do profissional da saúde, sobretudo do farmacêutico, com foco no monitoramento da eficácia e segurança do medicamento e avaliação dos riscos, tendo como ponto central o cuidado ao paciente, considerando também a busca por evidências científicas consistentes que embasam a conduta clínica.

Palavras-chave: Antidiabéticos; automedicação; desempenho físico; exercício físico; esporte; uso off-label; uso racional de medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: Self-medication is a worrying phenomenon for regulatory agencies worldwide, and is considered a way of irrational use of medications. In sports, self-medication is also quite prevalent, as many individuals try to improve their physical performance without the supervision of a health professional and without knowledge of the risks associated. It is common between athletes to increase performance, especially through off-label use, without proper proof of their efficacy and safety for this purpose and approval by regulatory agencies. Among these medications used off-label, the class of antidiabetics attracts attention.

Objective: the objective of this study was to investigate, through a literature review, the off-label use of different antidiabetics to increase sports performance. **Method:** a systematic review for scientific articles was carried out in the Pubmed database, including terms related to classes of antidiabetics and physical exercises. This narrative review included only clinical trials, in English, with no date limit, focusing on healthy individuals submitted to a physical activity protocol. **Results:** A total of 606 articles were identified, of which 81 articles were eligible based on their title or abstract. Of these, the results of 19 articles were extracted. The others were excluded because they included unhealthy participants. Of those eligible, five studies showed positive outcomes, with an increase in physical performance in some aspects, while the other 14 did not indicate any improvement in this regard. **Conclusion:** few studies address the topic and many are not conducted with the scientific rigor necessary to confirm clinical evidence. The number of study participants is small, and the doses, treatment time and exercise duration are not standardized, making it difficult to compare studies and allow decision-making. It is important to emphasize the importance of healthcare professionals, especially pharmacists, including monitoring the efficacy and safety of treatment and assessing risks, with patient care always as the central focus, also considering the search for consistent and up-to-date scientific evidence to support clinical conduct.

Keywords: Antidiabetics; self-medication; physical performance; physical exercise; sport; off-label use; rational use of medication.

1 INTRODUÇÃO

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) salienta que a automedicação é um fenômeno preocupante para agências regulatórias em todo o mundo, sendo incluída como uma forma de uso irracional de medicamentos, que por conta da ausência de orientação por profissional da saúde, pode ocasionar danos à saúde da população (ANVISA, 2021). Segundo dados, a ocorrência da automedicação no Brasil apresenta prevalência de 16,1% e está intimamente relacionado a fatores como gênero, idade e condição atual de saúde (Arrais *et al.*, 2016).

Quando analisado especificamente o caso na prática esportiva, a automedicação também é bastante prevalente, pois muitos atletas profissionais e amadores buscam medicamentos para alívio da dor ou para melhorar o desempenho, sem ter conhecimento dos riscos associados e sem orientação de profissional da saúde (Rodrigues, Suelen 2023). É ainda mais preocupante quando o uso de alguns desses medicamentos é *off-label*, isto é, o efeito de “melhorar o desempenho físico” não consta na lista dos efeitos terapêuticos esperados pelo uso do medicamento. Sua utilização para esse fim depende de comprovação por meio de ensaios clínicos bem conduzidos e posterior aprovação por agências reguladoras (Holubeck *et al.*, 2024). Apesar de não aprovadas pelas agências regulatórias, as prescrições *off-label* representam 32,3% do número total de prescrições (Van Norman, 2023). Destas prescrições, 46% são fármacos utilizados para o controle de doenças cardiovasculares, enquanto apenas 1% é para o controle do diabetes (Van Norman, 2023).

Fármacos antidiabéticos despertam a atenção, pois são utilizados *off-label* por atletas para o aumento de desempenho físico. (Ibanez *et al.*, 2014) mostraram que o uso de antidiabéticos orais ou injetáveis foi de 27,1% entre homens praticantes de musculação, sendo que desses, 31,6% consideraram seu uso muito importante para o aumento de performance durante as sessões de treinamento.

A justificativa do uso de antidiabéticos por atletas profissionais e amadores, para obtenção de benefícios positivos visando melhorias gerais de performance durante a prática esportiva, está baseado no mecanismo de ação e efeitos metabólicos de alguns desses fármacos (Stein; Lamos; Davis, 2013). Na dependência de suas características químicas, eles apresentam ação direta no pâncreas estimulando a secreção de insulina, como a classe das sulfonilureias ou de agonistas GLP-1, ou sensibilizando receptores de insulina, como nas biguanidas, cujo representante é a metformina, ou derivados da troglitazona, tal qual a pioglitazona (Thevis; Geyer; Schänzer, 2005) (Naseri *et al.*, 2023). O aumento da insulina ou a sensibilização de seus receptores facilita o aporte de glicose, potássio e creatina para o

tecido muscular, fornecendo energia e melhorando a performance durante o treino. A creatina, por sua vez, fornece energia rápida para as células musculares durante exercícios de alta intensidade. Adicionalmente, a insulina facilita a captação de aminoácidos pelas células musculares e estimula a síntese proteica, reparando fibras musculares danificadas (Princípios de Bioquímica de Lehninger, 2022). Entretanto, na dependência de sua concentração, a insulina também pode produzir efeitos adversos, que incluem desde o ganho de peso substancial, até possíveis problemas gastrointestinais, além de apresentarem risco de hipoglicemia (Stein; Lamos; Davis, 2013). Este último é particularmente preocupante, pois a associação de fármacos hipoglicemiantes com exercício físico podem impactar negativamente sobre a saúde do indivíduo, no que diz respeito à ocorrência de prejuízos neurológicos pelos baixos níveis de glicose circulantes (Gomez, 2017). Adicionalmente, é preocupante o uso de antidiabéticos em indivíduos sem diabetes (Naseri et al., 2023). Embora existam outras classes de fármacos para o tratamento do diabetes, como os inibidores do co-transporte de sódio-glicose tipo 2 no rim, cujo exemplo é a dapagliflozina, ou inibidores da alfa-glicosidase intestinal como a acarbose, sua ação hipoglicemiante se dá por outros mecanismos não envolvendo a insulina e, em função disso, não são tão frequentemente utilizada por atletas amadores ou profissionais (Han *et al.*, 2023).

Neste contexto, considerando a escassez de informações sobre o tema, o objetivo deste trabalho foi revisar estudos já publicados sobre o uso de diferentes classes de antidiabéticos utilizados para melhora de desempenho esportivo, seja por aumento de força, seja por aumento de capacidade aeróbia. Trata-se de uma revisão narrativa, que reúne informações para auxiliar profissionais da saúde, sobretudo farmacêuticos, na orientação dos possíveis riscos e benefícios do uso desses medicamentos por atletas sem diabetes.

2 JUSTIFICATIVA

Durante o processo de realização deste trabalho, verificou-se que o tema central, que visa relacionar a utilização de medicamentos antidiabéticos na performance esportiva, é pouco explorado e ainda possui limitações na literatura científica, dificultando esclarecimentos sobre o assunto. Além disso, é importante tornar o assunto melhor elucidado para os profissionais da saúde, no que tange a havendo ou não a possibilidade deste tipo de uso *off-label*, para que a decisão terapêutica esteja embasada cientificamente, além de conhecer os possíveis riscos associados.

Deste modo optou-se pela elaboração de uma revisão narrativa, que se utiliza de métodos não sistemáticos e explícitos (Rother, 2007) e que, por consequência, acabam por não esgotar as fontes de informação. O modelo de revisão escolhido, que se adequa à subjetividade do autor, facilita para que os dados sejam reunidos e sintetizados sobre o assunto, buscando clareza acerca dos agentes antidiabéticos em indivíduos sem diabetes expostos a exercícios físicos.

Embora ainda existam poucos estudos nesta área, com a metodologia aplicada a este trabalho foi possível reunir estudos suficientes para elucidar e, por conseguinte expor as conclusões, não precipitadas, utilizando-se também do acréscimo de estudos mais recentes.

3 OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Revisar, conforme a literatura científica disponível, o papel de medicamentos antidiabéticos aliados à prática de exercícios físicos em indivíduos sem diabetes estabelecida, buscando entender se a utilização off-label destes podem ocasionar a melhora de performance esportiva.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Identificar as diversas classes farmacológicas de antidiabéticos utilizados por praticantes de exercícios físicos;
- b) Esclarecer se o uso *off-label* destes medicamentos são justificados para a prática esportiva nos diferentes estudos;
- c) Concluir sobre o papel assistencial e orientador do farmacêutico sobre o assunto, principalmente quanto ao uso correto e possíveis efeitos adversos relacionados.

4 MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura utilizando a base de dados *PubMed*, realizada no período de março a junho de 2024 .

A estratégia de busca geral para a revisão inicialmente englobou os termos (antidiabetics) AND (exercise) AND (healthy), com a utilização do filtro (Estudos clínicos) para identificação de estudos estruturados com intervenção com algum antidiabético. Também foi utilizada a busca por descritores semelhantes em ciências da saúde (DeCS). A inclusão do termo (healthy) foi com intuito de auxílio na restrição para os indivíduos saudáveis, evitando fatores de confusão com comorbidades. Além disso, os termos anteriormente citados, trouxeram resultados das variadas classes farmacológicas para tratamento do diabetes. A separação por classes foi manual ao final da etapa de elegibilidade dos artigos.

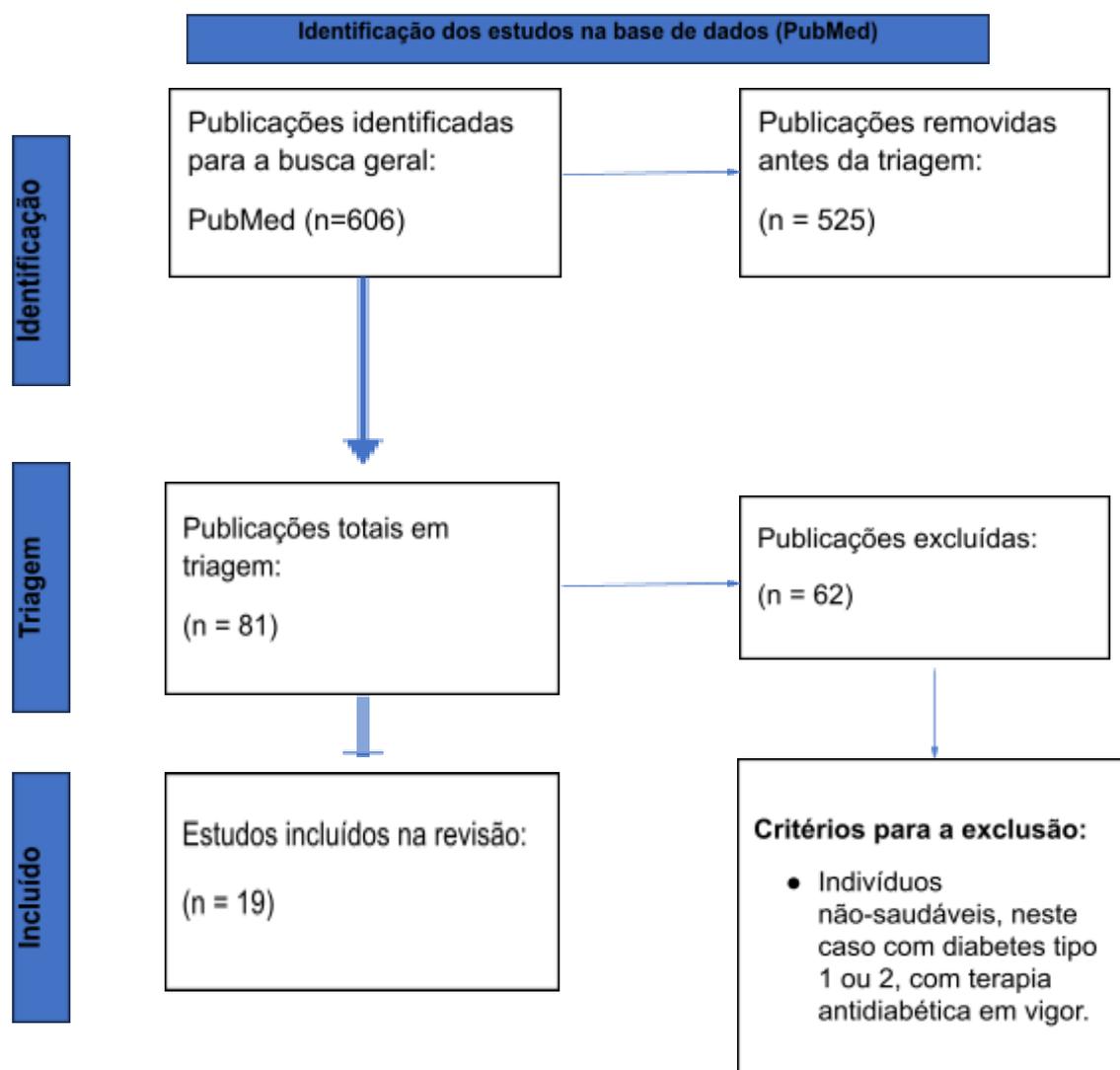
Por fim, a busca pelos termos (insulin) AND (exercise) trouxeram muitos resultados, e em todos os estudos obtidos, a população era composta por indivíduos com diabetes, não sendo a população-alvo desta revisão, além de uma quantia muito grande estudos descreverem a atuação da insulina em exercícios físicos.

Foram considerados critérios de inclusão artigos publicados em inglês, sem restrição de data, que pudessem ser acessados na íntegra. E foram excluídos os artigos cuja população de estudo não era de indivíduos saudáveis ou não era um ensaio clínico.

5 RESULTADOS

Como observado na **Figura 1**, a base de dados PubMed foi utilizada para identificar os estudos deste trabalho. Com base nos termos utilizados para identificação dos estudos, inicialmente identificamos 606 artigos. Destes, foram triados por título e resumo 81 artigos. Destes, foram incluídos apenas 19, sendo os demais excluídos por não estarem disponíveis para acesso na íntegra, ou incluírem participantes não-saudáveis, com diabetes tipo 1 ou 2, além de outras doenças crônicas.

Figura 1: fluxograma para a seleção dos estudos



As informações relativas aos 19 artigos estão apresentadas no Quadro 1, respeitando os critérios de inclusão para participantes saudáveis, sendo essa exclusivamente a população-alvo de análise deste trabalho. As publicações selecionadas restringiram-se à língua inglesa e estudos clínicos, randomizados ou não.

Quadro 1: Características dos estudos publicados na base de dados PubMed, considerando a descrição, metodologia e resultados dos estudos, relacionando o desfecho quanto ao efeito do uso do medicamento sobre o desempenho físico.

Descrição			Método						Resultados
Autores	Ano	Título	Delineamento	Intervenção	Dose (mg)	Faixa etária	Participantes	Tipo de exercício	Desfecho
Bastos-Silva et al.	2022	Acute metformin administration increases mean power and the early Power phase during a Wingate test in healthy male subjects	Estudo clínico randomizado duplo-cego	Metformina Placebo	500 mg, uma hora antes da sessão	24 ± 5 anos	14 (todos homens)	Teste de Wingate, visando desempenho anaeróbio	Aumento de potência e carga de trabalho, sem aumento de percepção de esforço
Bourdillon et al.	2022	Saxagliptin: A potential doping agent? A randomized, double-blinded, placebo-controlled, and crossover pilot study in young active men	Estudo clínico randomizado duplo-cego	Saxagliptina Placebo	5 mg, na noite anterior a sessão	27 ± 3 anos	7 (todos homens)	Bicicleta ergométrica, até 95% da capacidade do equipamento	Ganho de desempenho, com o tempo até a exaustão no exercício aumentou em 32%
Braun et al.	2008	Impact of metformin on peak aerobic capacity	Estudo clínico randomizado duplo-cego	Metformina Placebo	500 mg no primeiro dia, com aumento para 500 mg 2 vezes ao dia	27,9 ± 3,3 anos	17 (11 homens e 6 mulheres)	Bicicleta ergométrica (com potência de 50 a 150W) ou esteira (em velocidade de 4 a 6 milhas por hora sem inclinação)	Diminuição de 3% de desempenho aeróbio

Gerard et al.	1986	Utilization of oral sucrose load during exercise in humans. Effect of the alpha-glucosidase inhibitor acarbose	Estudo clínico randomizado	Acarbose Placebo	100 mg em 15 minutos antes de sessão	22,4 ± 1,6 anos	9 (todos homens)	Esteira com inclinação em 10% por 4 horas em cerca de 50% da capacidade do indivíduo	Não houve aumento de desempenho
Gudat et al.	1997	Metformin and exercise: no additive effect on blood lactate levels in health volunteers	Estudo clínico randomizado	Metformina Placebo	850 mg 2 vezes ao dia nos 4 dias anteriores às sessões	28 ± 5 anos	20 (todos homens)	Bicicleta ergométrica, em potência de trabalho de 200W, com intervalos de 2 minutos até completar 60 minutos de atividade	Sem aumento de desempenho e aumento percepção de esforço com aumento de lactato
Johnson et al.	2008	Acute effect of metformin on exercise capacity in active males	Estudo clínico randomizado duplo-cego controlado	Metformina Placebo	1000 mg no café da manhã, 3 horas antes das sessões	29,9 ± 3,7 anos	11 (todos homens)	Teste em bicicleta ergométrica até a exaustão, e 30 minutos depois a sessão, 45 minutos em baixa intensidade	Sem aumento significativo de capacidade respiratória

Kristensen et al.	2019	Metformin does not compromise energy status in human skeletal muscle at rest or during acute exercise: A randomized, crossover trial	Estudo clínico randomizado duplo-cego	Metformina Placebo	De 500 mg a 1500 mg até se concentrações de 31 uM e 11 uM no plasma e músculo, respectivamente	24 ± 1 em ambos tratamentos	19 homens (9 sob tratamento agudo e 10, de curta duração)	40 minutos de atividade em cadeira extensora de pernas	Sem aumento de desempenho, com maior percepção de esforço e estresse
Learsi et al.	2015	Metformin improves performance in high-intensity exercise, but not anaerobic capacity in healthy male subjects	Estudo clínico randomizado duplo-cego	Metformina Placebo	500 mg, 60 minutos antes das sessões	23,5 ± 3,6 anos	10 (todos homens)	Bicicleta ergométrica, com carga de trabalho de 40 a 90%	Aumento de ganho de desempenho em altas intensidades com maior tempo até a exaustão total do participante
Long et al.	2021	Associations of muscle lipid content with physical function and resistance training outcomes in older adults: altered responses with metformin	Estudo clínico randomizado duplo-cego	Metformina Placebo	1700 mg de metformina/dia	70,4 ± 4,7 anos	94 (44 homens e 50 mulheres)	Treinamento de força em <i>leg press</i>	Diminuição de desempenho, com perda de força e densidade muscular

Malin et al.	2013	Metformin modifies the exercise training effects on risk factors for cardiovascular disease in impaired glucose tolerant adults	Estudo clínico randomizado duplo-cego	Metformina Placebo	De 500 mg/dia até 2000 mg/dia, a partir da semana 4	47,3 ± 8,2 anos	32 (12 homens e 20 mulheres)	45 de bicicleta ergométrica até 70% da capacidade do indivíduo e treinamento resistido (peito, costas, braços e pernas)	Sem ganho de desempenho, e com aumento de percepção de esforço
Malin et al.	2010	Metformin's effect on exercise and postexercise substrate oxidation	Estudo clínico randomizado duplo-cego	Metformina Placebo	De 500 mg/dia até 2000 mg/dia a partir da semana 4	25,0 ± 4,4 anos	15 (7 homens e 8 mulheres)	Bicicleta ergométrica, sob esforço submáximo até atingir 70% da capacidade de potência do equipamento.	Sem aumento significativo de desempenho
Marsh et al.	2013	Resistance training and pioglitazone lead to improvements in muscle power during voluntary weight loss in older adults	Estudo clínico randomizado	Pioglitazona Placebo	15 mg durante 3 semanas, com aumento para 30 mg até a semana 16	70,6 ± 3,6 anos	88 (48 homens e 40 mulheres)	Sessões de <i>leg press</i>	Aumento em mulheres participantes obtiveram ganho de força em mulheres, mas o mesmo não foi verificado em homens

Newmann et al.	2019	Influence of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibition on Physiological Adaptation to Endurance Exercise Training	Estudo clínico randomizado duplo-cego	Dapagliflozi na Placebo	5 mg/dia durante os primeiros 14 dias e 10 mg/dia durante o restante do estudo.	24 ± 10 anos no grupo placebo e 28 ± 12 no grupo intervenção	30 (11 homens e 19 mulheres)	Esteira inclinada, elíptico e bicicleta ergométrica visando 70 a 80% de frequência cardíaca	Sem aumento de desempenho na associação com exercícios físicos
Norberto et al.	2021	Metformin anticipates peak of lactate during high-intensity interval training but no changes performance or neuromuscular response in amateur swimmers	Estudo clínico randomizado	Metformina Placebo	500 mg, 90 minutos antes das sessões de treinamento em nadadores	21 ± 3 anos	7 (todos homens)	10 tiros de nado livre por 50 metros com 3 minutos de intervalo	Sem aumento de desempenho, assim como de aumento de percepção de esforço
Pilmark et al.	2021	The Effect of Metformin on Self-Selected Exercise Intensity in Healthy, Lean Males: A Randomized, Crossover, Counterbalanced Trial	Estudo clínico randomizado duplo-cego	Metformina Placebo	Aumento gradual da dose de 500 mg até 2000 mg ao final de 17 dias	23,7 ± 0,6 anos	15 (todos homens)	45 minutos de bicicleta ergométrica, com intensidade definida pelo participantes e depois pelo analisador	Sem ganho de desempenho, porém aumento de percepção de esforço

Sandsdal et al.	2023	Combination of exercise and GLP-1 receptor agonist treatment reduces severity of metabolic syndrome, abdominal obesity, and inflammation: a randomized controlled trial	Estudo clínico randomizado	Liraglutida Placebo	3 mg por dia	43 ± 12 anos	195 (71 homens e 124 mulheres)	150 min de modo moderado ou 75 min de exercício intenso, ou com combinação entre ambas intensidades	Sem aumento de desempenho, porém a terapia combinada com exercício diminui riscos à saúde
Scalzo et al.	2017	Ergogenic properties of metformin in simulated high altitude	Estudo clínico randomizado duplo-cego	Metformina Placebo	500 mg 3 dias antes dos testes	27 ± 2 anos	13 (todos homens)	Bicicleta ergométrica por 12,5 km, em altitude e nível do mar	Sem benefícios de desempenho
Shea et al.	2011	The effect of pioglitazone and resistance training on body composition in older men and women undergoing hypocaloric weight loss	Estudo clínico randomizado	Pioglitazona Placebo	30 mg/dia	65 a 79 anos	98 (48 homens e 40 mulheres)	Treinos resistidos (extensão e flexão de joelhos), caminhadas lentas e alongamentos	Sem ganho de desempenho

Yokota et al.	2017	Pioglitazone improves whole-body aerobic capacity and skeletal muscle energy metabolism in patients with metabolic syndrome	Estudo clínico aberto não randomizado	Pioglitazona Ausência de Placebo	15 mg/dia	52 ± 11 anos	14 (todos homens)	Bicicleta ergométrica até a capacidade aeróbica máxima do indivíduo	Ganho de capacidade aeróbia
---------------	------	---	---------------------------------------	-------------------------------------	-----------	--------------	-------------------	---	-----------------------------

É possível identificar no **Quadro 1** que, exceto pelo estudo de Yokota et al (2017), os demais foram todos estudos clínicos randomizados, controlados por placebo. Além disso, estão incluídas amplas faixas de idade, exceto nos 3 estudos envolvendo a pioglitazona, onde os participantes eram exclusivamente idosos. É importante salientar que em um destes estudos, Scalzo et al (2017), se teve o ensaio clínico realizado apenas em homens. O mesmo é constatado em 7 dos 12 estudos que envolvem a metformina.

A maioria (n = 12) incluiu nas sessões de treinamento os testes ergométricos em bicicletas. Já o efeito do uso agudo da metformina sobre o desempenho físico, em doses variáveis (via oral), foi avaliado em 12 dos 19 estudos, seguido pela pioglitazona, avaliado em 3 estudos. Os testes físicos não demonstraram padronização em exercícios, além de haver dúvidas quanto à execução das sessões em quanto tempo após a administração do fármaco. Também os efeitos agudos da administração oral da dapagliflozina e acarbose foram avaliados em estudos independentes. A dapagliflozina é um inibidor do cotransportador de sódio-glicose tipo T2 renal e espolia glicose pela urina, enquanto a acarbose reduz a absorção de glicose por mecanismos intestinais.

O efeito terapêutico relacionado à performance física foi observado em 5 estudos. Destes, a metformina e a pioglitazona mostraram eficácia na melhora do desempenho, com outro também avaliando a metformina mostrando redução do desempenho em exercício aeróbico. Os demais estudos não mostraram alteração da performance.

Adicionalmente, extraímos dos 19 artigos selecionados, as informações sobre segurança, mesmo após uso agudo. Apenas em 6 artigos se reportaram os efeitos adversos, que estão relacionados no **Quadro 2**. Cabe ressaltar, a maior frequência de problemas gastrointestinais, o que se explica pela maior quantidade de estudos envolvendo a metformina, sendo tais efeitos já conhecidos na literatura. Os outros 13 estudos não relataram quaisquer efeitos adversos para os medicamentos utilizados, como justificado por Pilmark et al (2021), que o reporte destas reações poderiam afetar o cegamento das amostras. Além disso, estes mesmos autores também utilizaram-se de um médico endocrinologista não envolvido com o estudo para relato dos efeitos adversos pelos participantes.

Já outros autores como Kristensen et al (2019) e Malin et al (2013) optaram por incluir no delineamento de estudo o aumento gradual de doses, com o uso simultâneo de alimentos, sob a premissa de se atenuar os distúrbios gastrointestinais já conhecidos da Metformina, por exemplo.

Quadro 2: Frequência de efeitos adversos (EAs) relatados em 6 estudos.

Sinais ou Sintomas	Estudos com EAs relatado (n = 6)
Náusea	4
Desconforto abdominal	2
Diarreia	2
Gastrointestinais*	2
Vômito	1
Flatulência	1
Dor de cabeça	1
Dor no peito	1
Anemia	1

*Referem-se a reações gastrintestinais de forma generalizada, sem especificar quais sinais ou sintomas foram relatados.

6 DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão narrativa mostram que de 19 artigos selecionados, apenas 5 mostraram interferência do uso de fármacos antidiabéticos sobre o desempenho físico, sendo que em um deles o desempenho foi negativo (Quadro 1). Na maioria dos estudos, a metformina foi o antidiabético utilizado como intervenção. Mesmo com pouco tempo de uso se observou efeitos adversos (Quadro 2) que devem ser de conhecimento de profissionais da saúde para correta orientação sobre os riscos associados ao uso *off-label* desses medicamentos.

O maior número de estudos envolvendo a metformina se justifica pela sua frequência de uso no tratamento do diabetes devido a sua eficácia, por aumento da sensibilização de receptores de insulina nas células, bem como da segurança, visto que não está associada ao aumento da secreção de insulina pelo pâncreas e, conseqüentemente, apresenta menor risco de hipoglicemia grave (Lunger *et al.*, 2017). Seu efeito metabólico global tem despertado o interesse de uso *off-label* para perda de peso, tratamento da síndrome do ovário policístico e, mais recentemente, para tratamento de diversos tipos de câncer, como de próstata e de mama (Naseri *et al.*, 2023).

Em 1997, Gudat e colaboradores realizaram o primeiro estudo com indivíduos saudáveis, investigando os possíveis efeitos da metformina sobre exercícios aeróbios. Este estudo, conduzido apenas em homens (n = 20), avaliou o efeito de 1700 mg, administrada nos 4 dias anteriores às sessões de 60 minutos de bicicleta ergométrica. Não foi verificado aumento de lactato sanguíneo nestes indivíduos durante os exercícios, indicando, portanto, a mesma percepção de esforço se comparado com placebo. É importante frisar, que 8 participantes relataram efeitos adversos comuns à metformina, como náuseas, desconforto abdominal e diarreia (Gudat; Convent; Heinemann, 1997)

Outro estudo avaliou o efeito da metformina (1000 mg), administrada no café da manhã, 3 horas antes de sessão de 30 minutos em bicicleta ergométrica, por meio da avaliação da capacidade aeróbia (Johnson *et al.*, 2008). Os resultados não mostraram diferença quanto ao consumo de oxigênio ou de ventilação entre os grupos tratados com metformina ou placebo. Contudo, observaram menores concentrações de lactato durante a prática, de maneira inesperada, já que a metformina está associada usualmente ao aumento de lactato, mesmo em descanso (Johnson *et al.*, 2008). Este resultado foi corroborado por outro estudo que também não identificou mudanças no consumo de oxigênio em indivíduos submetidos ao mesmo tipo de exercício até esforço submáximo e administrados com 1000 mg de dose de metformina (Braun *et al.*, 2008). De fato, Braun e colaboradores (2008) identificaram declínio de 3% no desempenho nos participantes do grupo metformina, algo que, segundo eles, poderia ser significativo e não desejável para atletas de alto desempenho.

O efeito da metformina sobre a oxidação de gorduras durante o exercício físico também foi investigado. As atividades foram realizadas em bicicleta ergométrica, sob esforço submáximo, inicialmente de 30%, com aumentos de 10% até atingir 70% da capacidade de potência do equipamento. Com doses iniciais de 500 mg até 2000 mg/dia a partir da semana 4, a metformina aumentou a oxidação de gorduras durante o exercício, porém, reduziu após o exercício. Esse efeito foi acompanhado pelo aumento de lactato sanguíneo e de percepção de maior esforço pelos indivíduos que utilizaram metformina em relação ao placebo (Malin *et al.*, 2010). O mesmo grupo de pesquisa, em trabalho posterior (Malin *et al.*, 2013), avaliou o efeito do uso crônico de metformina, 2000 mg, uma vez ao dia, por 12 semanas, associada ao exercício. Neste protocolo, os indivíduos pedalarão 3 dias por semana, por 45 minutos, em 70% de sua capacidade máxima, associado a treino de resistência de corpo inteiro, 2 dias por semana, até 70% de repetições máximas, incluindo exercícios para peito, costas, braços e pernas. Ao final do protocolo, percebeu-se um aumento entre 10 a 20% da capacidade de consumo de oxigênio para ambos os grupos, metformina e placebo, sem diferença entre eles.

O impacto da metformina em exercícios de alta altitude (com restrição de oxigênio) também foi avaliado. Os participantes receberam 500 mg de metformina 3 dias antes dos testes, e realizaram sessões em bicicleta ergométrica por 12,5km, em condições a nível do mar e de altitude (Scalzo *et al.*, 2017). Os autores identificaram que a metformina promoveu maior síntese de glicogênio (observado por biópsia muscular) em ambas as condições se comparadas ao placebo, todavia, o medicamento não trouxe benefícios em desempenho em condições de restrição de oxigênio.

Adicionalmente, o uso repetido de metformina, com aumento gradual da dose até 2000 mg ao final de 17 dias, também foi testado em participantes submetidos a sessões de 45 minutos em bicicleta ergométrica, com velocidade determinada inicialmente pelos participantes e depois, em sessões subsequentes, em maior intensidade, consideradas difíceis conforme os analisadores (Pilmark *et al.*, 2021). Foi verificado que em maiores intensidades, o grupo com metformina percebeu maior esforço em relação ao placebo. Os examinadores também acabaram relacionando a percepção de esforço ao aumento de lactato sanguíneo, também dosado no estudo (Pilmark *et al.*, 2021).

Por outro lado, alguns estudos mostraram benefícios da metformina sobre o desempenho físico. Um deles mostrou que o uso de metformina na dose de 500 mg, administrada antes de sessões de bicicleta ergométrica, com carga de trabalho de 40 a 90%, melhora o desempenho de indivíduos saudáveis (Learsi *et al.*, 2015). Esse efeito é particularmente importante durante o exercício de alta intensidade, embora não apresente efeitos gerais significativos em situação de restrição de oxigênio (anaeróbias). Os autores também identificaram um maior tempo até a exaustão nos indivíduos que receberam metformina quando comparado ao placebo, sugerindo que ela pode ter efeitos benéficos, na

dependência da dose e tipo de exercício (Learsi *et al.*, 2015). Outro estudo mostrou que o uso agudo de metformina 500 mg, uma hora antes do início do teste de Wingate aumenta a potência média e carga de trabalho, sem diferenças significativas no pico de lactato e, conseqüentemente, da percepção de esforço dos participantes quando comparado ao grupo placebo (Bastos-Silva *et al.*, 2022). Este teste de Wingate é considerado o padrão ouro para avaliar o desempenho anaeróbio pelo emprego de bicicleta ergométrica com frenagem.

Contrariando alguns resultados, outros estudos mostram diminuição no ganho de força e de densidade muscular em indivíduos idosos tratados com 1700 mg de metformina e submetidos a treinamentos resistidos de força no *leg press*, com repetição sob esforço máximo (Long *et al.*, 2021). Os autores acreditam que um maior conteúdo lipídico intramuscular favorece as atividades de treinamento, enquanto a metformina, na dose utilizada para esses indivíduos idosos, pode inibir as fibras musculares, afetando sua atividade. (Norberto *et al.*, 2021) optaram pela administração aguda de 500 mg de metformina 90 minutos antes das sessões de treinamento em nadadores amadores saudáveis, e não verificaram ganho de desempenho, nem de aumento de percepção de esforço ou aumento de resposta neuromuscular durante as sessões, que consistiram em 10 tiros de nado livre por 50 metros com 3 minutos de intervalo. Concluíram sobre lactato e a sua possível relação com a metformina, e identificaram que em nadadores amadores saudáveis o aumento sanguíneo do metabólito teve pico antecipado se comparado aos indivíduos em que se foi administrado o placebo. Outro estudo (Kristensen *et al.*, 2019) também não identificou alterações na atividade da AMPk (Proteína Quinase Ativada por AMP), usualmente ativada por exercício, após tratamentos agudos e também de curto prazo com a metformina. Portanto, a metformina não afetou a homeostase energética, via AMPk, após realização de exercício em cadeira extensora de pernas por 40 minutos, comparada a indivíduos em repouso. De fato, os indivíduos do grupo exercitado perceberam maior esforço e, conseqüentemente, de estresse, comprometendo a qualidade da atividade física.

Todavia, outros estudos avaliando o efeito de antidiabéticos sobre o desempenho físico, além da metformina, também foram selecionados para esta revisão. O primeiro deles data de 1986 e avaliou o efeito de 100 mg de acarbose, um inibidor da alfa-glicosidase intestinal, capaz de reduzir a absorção de glicose pela redução do metabolismo de carboidratos complexos a partir do trato digestório, com pouco uso corrente como antidiabético (Gomez & Torres, 2017). Neste estudo, a acarbose foi associada a ingestão de sacarose, 15 minutos antes de sessão em esteira ergométrica, inclinada 10%. Nesta sessão, o consumo máximo de oxigênio deveria ser de 50%, durante 4 horas (Gerard *et al.*, 1986). Neste estudo, os resultados mostraram que a acarbose não afetou a oxidação de lipídios para gerar energia durante a sessão, sendo mais um indicativo de não recomendar a utilização.

Aparte o marco histórico do estudo com a acarbose, depois da metformina, a pioglitazona, um sensibilizador de receptores de insulina, pertencente à classe das glitazonas, foi o antidiabético oral mais utilizado, sendo identificado em três estudos. O primeiro estudo investigou o efeito de 30 mg de pioglitazona ao dia durante um programa de treinamento resistido, aliado a uma dieta hipocalórica (Shea *et al.*, 2011). O programa consistia em 3 a 5 minutos de caminhada lenta, seguida de sessões de alongamentos musculares e após extensão/flexão de joelhos visando força, e finalizadas com alongamentos novamente. Embora os participantes tivessem perdido mais de 6% de seu peso após 12 semanas, esse não contribuiu para a melhora da resistência ao exercício nos grupos pioglitazona ou placebo. É possível que a idade entre 65 e 79 anos dos participantes seja um viés deste estudo.

Entretanto, outro estudo utilizando 15 mg de pioglitazona durante 3 semanas, com aumento para 30 mg até a semana 16, associado à dieta hipocalórica, evidenciou aumento de força no *leg-press* se comparadas ao placebo (Marsh *et al.*, 2013). Curiosamente este efeito foi observado apenas em mulheres, apesar de ambos os grupos terem perdido em média 6,6% de seu peso inicial. O terceiro estudo (Yokota *et al.*, 2017) foi aberto, não controlado por placebo, conduzido em 14 homens com idade média de 52 anos. Utilizou-se 15 mg de pioglitazona por 4 meses associada a sessões em bicicleta ergométrica para avaliar sua capacidade aeróbica, em sessões únicas, uma semana antes do início e ao final do tratamento. Os resultados mostraram que a pioglitazona aumentou a capacidade aeróbica e de metabolismos energético muscular. Os autores sugerem que esse efeito está relacionado à melhora do metabolismo de ácidos graxos, com o aumento da oxidação e, conseqüentemente, maior produção de energia.

Finalmente, outros quatro fármacos antidiabéticos foram mencionados nos estudos com apenas um artigo publicado dapagliflozina, saxagliptina e liraglutida. O primeiro fármaco desta lista, a dapagliflozina, é um agonista GLP-1, com propriedades multi-alvo. No estudo, participantes obesos e sedentários recebiam 5 mg diariamente durante os primeiros 14 dias, e na ausência de efeitos adversos a dose foi aumentada para 10 mg. Foram propostos 12 semanas de estudo, associado a um protocolo de exercícios constituídos por sessões de 20 a 40 minutos por semana até 40 a 60 minutos por sessão na semana 4, incluindo esteira inclinada, elíptico e bicicleta ergométrica, visando 70 a 80% de frequência cardíaca ((Newman *et al.*, 2019)). Ao final das 4 semanas não se observou aumento do desempenho pelo uso da dapagliflozina. O segundo artigo apresenta resultados pelo emprego da saxagliptina, um inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), enzima que degrada o GLP-1 (Bourdillon *et al.*, 2022). Esse fármaco foi administrado na dose de 5 mg, na noite anterior a uma sessão em bicicleta ergométrica, até 95% de sua capacidade e aumentou em 32% o tempo até a exaustão. Contudo os autores admitem as limitações relacionadas ao número de

apenas 7 participantes, todos homens. O último artigo apresenta resultados do uso de liraglutida, um agonista GLP-1, em indivíduos obesos (Sandsdal *et al.*, 2023). A dose de 3 mg de liraglutida não melhorou o desempenho no protocolo de exercícios proposto (150 minutos de modo moderado ou 75 minutos de exercício intenso ou combinação entre ambos modos). Considerando os efeitos adversos, 86% dos participantes do grupo liraglutida apresentou alguma manifestação após um ano de acompanhamento.

Ao final do estudo, os resultados dos estudos sobre os possíveis efeitos benéficos da metformina no desempenho físico de atletas profissionais e amadores é controverso. Dos estudos encontrados se percebe uma grande diversidade de protocolos de exercícios, embora a maioria utilize a bicicleta ergométrica como medida de atividade física. Contudo, as doses, tempo de administração e duração do exercício, são pouco padronizados. Isso inviabiliza as comparações entre os diferentes estudos e a confiabilidade dos dados. Há necessidade de se estabelecer, em novos estudos, um protocolo de exercícios sobre os quais o emprego de diferentes doses de metformina ou outros antidiabéticos possam ser testados e explorados, com o objetivo de melhorar o desempenho de atletas com base em evidências clínicas já evidenciadas. Também há a necessidade de se avaliar o tempo de administração prévio à atividade e a frequência de administrações para se considerar os efeitos adversos associados para orientar os profissionais da saúde sobre os riscos e benefícios dessas administrações.

7 CONCLUSÃO

Como visto nos resultados e detalhadamente na discussão, embora a questão de desempenho aumentado tenha apresentado 2 estudos cada, para a metformina e a pioglitazona, além de 1 estudo com saxagliptina, pode-se constatar que este desfecho não apresentou grandes diferenças se comparados ao placebo nestes estudos. Além disso, existe também o relato de efeitos adversos, que mostram que os benefícios para a melhora de performance não superam os riscos destas terapias, o que limita a recomendação dos medicamentos para a finalidade proposta.

As evidências deste trabalho apresentam que a atual condição da literatura ainda requer que quaisquer recomendações alternativas para os medicamentos citados sejam realizadas com cautela pelos profissionais prescritores, já que as evidências científicas ainda carecem de dados mais concisos para o devido fim de ganho de desempenho esportivo. Medicamentos como a pioglitazona demonstraram algum ganho de desempenho, entretanto por mecanismos ainda não tão bem elucidados na literatura, e que requerem melhores esclarecimentos em ensaios futuros.

Além disso, alguns estudos apresentam importantes limitações, como amostras pequenas, restrição a indivíduos de apenas um gênero e curto prazo de seguimento. É importante que dentro dos delineamentos destes estejam presentes uma maior padronização quanto às amostras envolvidas, e o controle de outras variáveis, como dieta e tipos de exercícios, que podem ser importantes e conseqüentemente impactam nos resultados clínicos, e pode levar a conclusões precipitadas.

Por fim, é importante salientar o papel assistencial e o conseqüente cuidado à saúde do farmacêutico, sobretudo quanto ao papel de atenção ao paciente no que diz respeito a reações adversas a medicamentos, incluindo o monitoramento de eficácia e segurança do tratamento, neste caso das classes antidiabéticas citadas, estando atentos sempre a novos ensaios disponíveis que possam gerar novas orientações quanto ao tema. Quanto à questão de indicações de uso *off-label*, os profissionais prescritores têm o papel fundamental em avaliar os riscos, neste caso, estando ativos referente à possíveis terapias para o ganho de desempenho, e sempre tendo vista o ponto central de cuidado ao paciente, considerando também a busca por evidências científicas consistentes e atualizadas que embasam a conduta clínica.

REFERÊNCIAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Notificação de eventos adversos a medicamentos. Comunicado GGMON 003/2021 Brasília, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-alerta-para-riscos-do-uso-indiscriminado-de-medicamentos/20213103_comunicado_ggmon_003_2021.pdf>. Acesso em 22 de julho. de 2024.

ARRAIS, Paulo Sérgio Dourado *et al.* Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. **Revista de Saúde Pública**, [s. l.], v. 50, n. suppl 2, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102016000300311&lng=en&tlng=en. Acesso em: 22 jul. 2024.

BASTOS-SILVA, Victor José *et al.* Acute metformin administration increases mean power and the early Power phase during a Wingate test in healthy male subjects. **European journal of sport science**, Germany, v. 22, n. 7, p. 1065–1072, 2022.

BOURDILLON, Nicolas *et al.* Saxagliptin: A potential doping agent? A randomized, double-blinded, placebo-controlled, and crossover pilot study in young active men. **Physiological reports**, United States, v. 10, n. 23, p. e15515, 2022.

BRAUN, Barry *et al.* Impact of metformin on peak aerobic capacity. **Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme**, Canada, v. 33, n. 1, p. 61–67, 2008.

GERARD, J. *et al.* Utilization of oral sucrose load during exercise in humans. Effect of the alpha-glucosidase inhibitor acarbose. **Diabetes**, United States, v. 35, n. 11, p. 1294–1301, 1986.

GOMEZ, Rosane. **Farmacologia clínica**. [S. l.]: Elsevier, 2017.

GUDAT, U.; CONVENT, G.; HEINEMANN, L. Metformin and exercise: no additive effect on blood lactate levels in health volunteers. **Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association**, England, v. 14, n. 2, p. 138–142, 1997.

HAN, Sabrina H *et al.* Public Interest in the Off-Label Use of Glucagon-like Peptide 1 Agonists (Ozempic) for Cosmetic Weight Loss: A Google Trends Analysis. **Aesthetic Surgery Journal**, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 60–67, 2023.

HOLUBECK, Philip A *et al.* Social Interest Data as a Proxy for Off-Label Performance-Enhancing Drug Use: Implications and Clinical Considerations. **Cureus**, [s. l.], 2024. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/211453-social-interest-data-as-a-proxy-for-off-label-performance-enhancing-drug-use-implications-and-clinical-considerations>. Acesso em: 22 jul. 2024.

IBANEZ, Sarah *et al.* Non-Therapeutic Insulin Use in Resistance-Trained Men. **Journal of Athletic Enhancement**, [s. l.], v. 3, 2014.

JOHNSON, S. T. *et al.* Acute effect of metformin on exercise capacity in active males. **Diabetes, obesity & metabolism**, England, v. 10, n. 9, p. 747–754, 2008.

KRISTENSEN, Jonas M. *et al.* Metformin does not compromise energy status in human skeletal muscle at rest or during acute exercise: A randomised, crossover trial. **Physiological reports**, United States, v. 7, n. 23, p. e14307, 2019.

LEARSI, S. K. *et al.* Metformin improves performance in high-intensity exercise, but not anaerobic capacity in healthy male subjects. **Clinical and experimental pharmacology & physiology**, Australia, v. 42, n. 10, p. 1025–1029, 2015.

LONG, Douglas E. *et al.* Associations of muscle lipid content with physical function and resistance training outcomes in older adults: altered responses with metformin. **GeroScience**, Switzerland, v. 43, n. 2, p. 629–644, 2021.

LUNGER, Lukas *et al.* Prescription of oral antidiabetic drugs in Tyrol – Data from the Tyrol diabetes registry 2012–2015. **Wiener klinische Wochenschrift**, [s. l.], v. 129, n. 1–2, p. 46–51, 2017.

MALIN, Steven K. *et al.* Metformin modifies the exercise training effects on risk factors for cardiovascular disease in impaired glucose tolerant adults. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, United States, v. 21, n. 1, p. 93–100, 2013.

MALIN, Steven K. *et al.* Metformin's effect on exercise and postexercise substrate oxidation. **International journal of sport nutrition and exercise metabolism**, United States, v. 20, n. 1, p. 63–71, 2010.

MARSH, Anthony P. *et al.* Resistance training and pioglitazone lead to improvements in muscle power during voluntary weight loss in older adults. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**, United States, v. 68, n. 7, p. 828–836, 2013.

NASERI, Amirreza *et al.* Metformin: new applications for an old drug. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, [s. l.], v. 34, n. 2, p. 151–160, 2023.

NEWMAN, Alissa A. *et al.* Influence of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibition on Physiological Adaptation to Endurance Exercise Training. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, United States, v. 104, n. 6, p. 1953–1966, 2019.

NORBERTO, Matheus Silva *et al.* Metformin anticipates peak of lactate during high-intensity interval training but no changes performance or neuromuscular response in amateur swimmers. **Clinical nutrition ESPEN**, England, v. 46, p. 305–313, 2021.

PILMARK, Nanna Skytt *et al.* The Effect of Metformin on Self-Selected Exercise Intensity in Healthy, Lean Males: A Randomized, Crossover, Counterbalanced Trial. **Frontiers in endocrinology**, Switzerland, v. 12, p. 599164, 2021.

RODRIGUES, Suelen. A PREVALÊNCIA DA AUTOMEDICAÇÃO EM ATLETAS DE FLAG FOOTBALL NO BRASIL. **REVISTA CIENTÍFICA INTELLETO**, [s. l.], v. 8, 2023. Disponível em: <https://revista.grupofaveni.com.br/index.php/revista-intelletto/article/view/1020>. Acesso em: 23 jul. 2024.

ROTHER, Edna Terezinha. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. v–vi, 2007.

SANDSDAL, Rasmus M. *et al.* Combination of exercise and GLP-1 receptor agonist treatment reduces severity of metabolic syndrome, abdominal obesity, and inflammation: a randomized controlled trial. **Cardiovascular diabetology**, England, v. 22, n. 1, p. 41, 2023.

SCALZO, Rebecca L. *et al.* Ergogenic properties of metformin in simulated high altitude. **Clinical and experimental pharmacology & physiology**, Australia, v. 44, n. 7, p. 729–738, 2017.

SHEA, M. Kyla *et al.* The effect of pioglitazone and resistance training on body composition in older men and women undergoing hypocaloric weight loss. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, United States, v. 19, n. 8, p. 1636–1646, 2011.

STEIN, Stephanie Aleskow; LAMOS, Elizabeth Mary; DAVIS, Stephen N. A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs. **Expert Opinion on Drug Safety**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 153–175, 2013.

THEVIS, Mario; GEYER, Hans; SCHÄNZER, Wilhelm. Identification of oral antidiabetics and their metabolites in human urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry—a matter for doping control analysis. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 19, n. 7, p. 928–936, 2005.

VAN NORMAN, Gail A. Off-Label Use vs Off-Label Marketing of Drugs. **JACC: Basic to Translational Science**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 224–233, 2023.

YOKOTA, Takashi *et al.* Pioglitazone improves whole-body aerobic capacity and skeletal muscle energy metabolism in patients with metabolic syndrome. **Journal of diabetes investigation**, Japan, v. 8, n. 4, p. 535–541, 2017.