

**SUPLEMENTAÇÃO COM CREATINA E METFORMINA DURANTE O TREINAMENTO
INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE: EFEITOS NO DESEMPENHO
DE SALTO E MASSA CORPORAL EM RATOS WISTAR**

Victor José Bastos-Silva^{1,2}, Graciella Clarissa Tenório da Costa Barros¹, Júlia Costa Guimarães¹
Munique Ferreira Claudino¹, Higor Spinelli¹, Gustavo Gomes de Araujo¹

RESUMO

Investigar os efeitos da suplementação isolada de creatina ou em associação à metformina sobre as adaptações ao treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) em ratos Wistar, analisando o desempenho funcional de salto e a composição corporal. Vinte e quatro ratos Wistar foram distribuídos aleatoriamente em três grupos (n=8): Controle (veículo), Creatina (carga: 0,430 g·kg⁻¹ por 5 dias; manutenção: 0,143 g·kg⁻¹) e Creatina+ Metformina (mesmo protocolo de creatina associado a 250 mg·kg⁻¹ de metformina). As substâncias foram administradas diariamente via gavagem oral 60 minutos antes do exercício. O protocolo de HIIT consistiu em saltos aquáticos (4 séries de 10 repetições, 5 dias/semana, com 50-70% de sobrecarga) durante oito semanas. O desempenho foi avaliado semanalmente por testes de exaustão, e a massa corporal foi monitorada para ajuste das dosagens. Houve melhora significativa no desempenho de salto ao longo das oito semanas em todos os grupos (efeito de tempo: F = 6,77; p<0,01). No entanto, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para a contagem de repetições (efeito de grupo: F = 0,43; p=0,64; interação tempo × grupo: F = 1,04; p=0,41). De forma análoga, as alterações na massa corporal foram influenciadas apenas pelo tempo (p<0,01), sem efeitos de grupo significativos (p = 0,08). A suplementação com creatina, isolada ou combinada à metformina, não proporcionou benefícios ergogênicos adicionais às adaptações induzidas pelo HIIT em ratos saudáveis. Os resultados sugerem que as possíveis interações metabólicas entre os compostos não resultam em ganhos funcionais ou alterações na composição corporal neste modelo experimental.

Palavras-chave: Substâncias ergogênicas. Suplementos alimentares. Tolerância ao exercício. Biguanidas.

ABSTRACT

Creatine and metformin supplementation during high-intensity interval training: effects on jump performance and body mass in wistar rats

To investigate the effects of creatine supplementation, either isolated or in association with metformin, on adaptations to high-intensity interval training (HIIT) in Wistar rats, analyzing functional jumping performance and body composition. Twenty-four Wistar rats were randomly assigned to three groups (n=8): Control (vehicle), Creatine (loading phase: 0.430 g·kg⁻¹ for 5 days; maintenance: 0.143 g·kg⁻¹), and Creatine + Metformin (identical creatine protocol associated with 250 mg·kg⁻¹ of metformin). Substances were administered daily via oral gavage 60 minutes prior to exercise. The HIIT protocol consisted of water jumps (4 sets of 10 repetitions, 5 days/week, with 50-70% overload) for eight weeks. Performance was assessed weekly through exhaustion tests, and body mass was monitored for dosage adjustment. There was a significant improvement in jumping performance over the eight-week period across all groups (main effect of time: F = 6.77; p<0.01). However, no significant differences were observed between groups regarding repetition counts (group effect: F = 0.43; p=0.64; time × group interaction: F = 1.04; p=0.41). Similarly, changes in body mass were influenced solely by time (p<0.01), with no significant group effects (p=0.08). Creatine supplementation, whether isolated or combined with metformin, did not provide additional ergogenic benefits to the adaptations induced by HIIT in healthy rats. These results suggest that potential metabolic interactions between these compounds do not translate into functional gains or alterations in body composition within this experimental model.

Key words: Performance-Enhancing substances. Dietary supplements. Exercise tolerance. Biguanides.

INTRODUÇÃO

Os efeitos ergogênicos da suplementação com creatina no desempenho anaeróbico são bem documentados, com estudos demonstrando melhorias significativas na força (Lanthers e colaboradores, 2015, 2017) e na massa muscular (Delpino e colaboradores, 2022).

Esses benefícios são atribuídos principalmente ao aumento dos estoques intramusculares de fosfocreatina (PCr) (Askow e colaboradores, 2022) e a taxas de ressíntese de PCr potencializadas (Burke e colaboradores, 2003), os quais são particularmente relevantes para o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT).

O HIIT depende predominantemente de sistemas energéticos anaeróbicos, incluindo a hidrólise do fosfagênio (ATP-PCr) e a glicólise (Akmali e Saghebjo 2019), tornando a suplementação com creatina uma estratégia lógica para suportar essa modalidade de treinamento. Pesquisas indicam que combinar creatina com o HIIT potencializa a força, a potência e a recuperação (Mills e colaboradores, 2020), com melhorias específicas observadas na força de membros inferiores e na potência anaeróbica (Bemben e Lamont 2005).

Ademais, a creatina pode ajudar a manter o desempenho durante exercícios de alta intensidade em condições metabolicamente desafiadoras (Wax e colaboradores, 2021).

Para essas atividades que exigem movimentos explosivos, como o salto, a rápida ressíntese de PCr é crucial para a manutenção do desempenho (Kendall e colaboradores, 2009).

Investigações recentes têm se expandido além da creatina para examinar os potenciais efeitos ergogênicos também da metformina no exercício de alta intensidade. Estudos relatam que a administração aguda de metformina aumenta a potência média produzida durante testes de Wingate em humanos (Bastos-Silva e colaboradores, 2022), enquanto a suplementação crônica melhora a capacidade anaeróbica em modelos animais (Araujo e colaboradores, 2020).

A metformina pode influenciar o metabolismo energético por meio de múltiplas vias, incluindo a potencial melhoria da ressíntese de PCr (Vytla e Ochs 2013) e a ativação da AMPK (Hardie 2014), que promove

a captação de glicose via translocação de GLUT4 (Lee e colaboradores, 2012; Kristensen e colaboradores, 2014).

No entanto, seu mecanismo primário envolve a inibição do complexo mitocondrial I (Cameron e colaboradores, 2018), o que aumenta a razão AMP/ATP e pode ter implicações complexas para o desempenho no exercício de alta intensidade.

A combinação de creatina e metformina apresenta uma estratégia ergogênica intrigante, uma vez que esses compostos podem atuar sinergicamente por meio de mecanismos distintos, porém complementares.

Enquanto a creatina suporta diretamente o sistema ATP-PCr, o potencial da metformina em melhorar a utilização de glicose poderia beneficiar as demandas glicolíticas do HIIT (Akmali e Saghebjo 2019).

Essa sinergia teórica é particularmente relevante, considerando a crescente popularidade do HIIT como um método de treinamento eficiente, capaz de produzir adaptações comparáveis às do treinamento de endurance tradicional (Arboleda-Serna e colaboradores, 2019).

O HIIT tipicamente envolve períodos curtos e intensos de exercício intercalados com períodos de recuperação, impondo demandas substanciais aos sistemas energéticos fosfagênio e glicolítico.

Apesar da extensa pesquisa sobre ambas as substâncias individualmente, seus efeitos combinados sobre o desempenho no HIIT permanecem inexplorados em modelos pré-clínicos.

O presente estudo teve, portanto, o objetivo de investigar os efeitos da suplementação com creatina, isolada e em combinação com metformina, no desempenho de salto em ratos Wistar submetidos a um protocolo de HIIT de oito semanas.

Nossa hipótese foi a de que a suplementação combinada produziria melhorias maiores no desempenho em comparação com a creatina isoladamente, potencialmente por meio da maior disponibilidade de PCr acoplada a um metabolismo de glicose melhorado.

Esta investigação fornece insights importantes sobre potenciais estratégias nutricionais para otimizar as adaptações ao treinamento de alta intensidade em modelos animais, com possíveis implicações para o desempenho atlético humano.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais e Alojamento

Vinte e quatro ratos machos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*), com 80 dias de idade, foram alojados em gaiolas coletivas (quatro ratos/gaiola; 350 cm² de área por animal; 18 cm de altura) sob condições controladas: ciclo claro-escuro de 12 horas (luzes acesas das 18:00 às 06:00), temperatura de 22 ± 2°C, com acesso ad libitum à ração padrão (Nuvilab) e água.

Todos os procedimentos estiveram em conformidade com as diretrizes do NIH (Publicação nº 86-23, revisada em 1985) e foram aprovados pelo Comitê de Ética Universidade Federal de Alagoas, (Protocolo nº 74/2017). Após um período de adaptação aquática de três semanas, os ratos foram aleatoriamente distribuídos em três grupos (n=8/grupo): (1) creatina, (2) creatina + metformina e (3) controle (água destilada).

Protocolo de Adaptação Aquática

O protocolo de adaptação aquática seguiu a metodologia descrita por Bastos-Silva e colaboradores, (2024) e foi conduzido ao longo de três semanas para garantir uma adequada aclimação ao ambiente aquático.

Durante a primeira semana, os ratos foram individualmente colocados em tanques cilíndricos (30 cm de diâmetro × 60 cm de profundidade) preenchidos com água mantida a 31 ± 1°C até uma profundidade de 20 cm, por cinco minutos por dia, cinco dias por semana.

Na segunda semana, a profundidade da água foi aumentada para 30 cm, e os animais executaram 10 saltos verticais por sessão enquanto usavam um colete com mochila carregado com 30% de sua massa corporal.

A terceira semana manteve a profundidade de água de 30 cm, mas substituiu os saltos por cinco minutos de natação contínua sem cargas adicionais. Este protocolo progressivo visou familiarizar os animais com o ambiente aquático e as demandas de exercício, minimizando o estresse antes do período experimental de treinamento.

A água com temperatura controlada (31 ± 1°C) foi selecionada para prevenir hipotermia, e todas as sessões foram conduzidas no mesmo horário todos os dias para manter a consistência circadiana.

O período de adaptação serviu como uma preparação crítica para o subsequente protocolo de HIIT, assegurando que todos os animais pudessem executar corretamente os movimentos de salto exigidos pelo estudo.

Protocolo de Treinamento HIIT

O protocolo de HIIT foi conduzido ao longo de oito semanas, seguindo a metodologia estabelecida por Bastos-Silva e colaboradores, (2024), com sessões de exercício realizadas cinco dias por semana em um horário consistente para manter a sincronização circadiana.

As sessões de treinamento consistiram em quatro séries de 10 saltos verticais na água (profundidade de 30 cm), com cada série separada por 30 segundos de recuperação passiva, onde os animais eram removidos da água.

Durante as semanas 1-4, os ratos executaram saltos com uma carga equivalente a 50% de sua massa corporal (MC), que foi progressivamente aumentada para 70% da MC nas semanas 5-8, com ajustes semanais para estabilizar as mudanças na massa corporal.

O desempenho foi avaliado todas as quartas-feiras durante a terceira sessão de treinamento de cada semana, quando a série final foi estendida até a exaustão usando uma carga fixa de 50% da MC. A exaustão foi definida operacionalmente como o ponto em que os animais falharam em alcançar a superfície da água em três tentativas de salto consecutivas.

A temperatura da água foi estritamente mantida a 31 ± 1°C durante todas as sessões para prevenir hipotermia e garantir condições de exercício consistentes.

Este protocolo foi desenhado para atingir especificamente os sistemas energéticos fosfagênio e glicolítico por meio de repetidos períodos de esforço de alta intensidade intercalados com breves períodos de recuperação, característicos das metodologias de HIIT.

O exercício de salto foi selecionado por exigir movimentos explosivos que dependem fortemente do metabolismo anaeróbico, enquanto o ambiente aquático proporcionou resistência controlada e minimizou o estresse articular.

Todas as sessões de treinamento foram supervisionadas para garantir a

execução correta dos saltos e o registro preciso das métricas de desempenho.

Regime de Suplementação

O protocolo de suplementação foi cuidadosamente elaborado para avaliar os efeitos da creatina isolada e em combinação com metformina no desempenho no HIIT.

Todas as substâncias foram administradas via gavagem oral uma hora antes das sessões de treinamento diárias para garantir um timing de absorção ideal em relação ao exercício.

O grupo que recebeu apenas creatina recebeu uma dose de ataque de $0,430 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ de peso corporal durante os primeiros cinco dias do período experimental, seguida por uma dose de manutenção de $0,143 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ pelas sete semanas subsequentes, seguindo protocolos estabelecidos (Franco e colaboradores 2011).

O grupo de suplementação combinada recebeu o mesmo regime de dosagem de creatina juntamente com uma dose diária fixa de 250 mg de metformina (Araujo e colaboradores, 2020), com ambos os compostos dissolvidos juntos em 1 mL de água destilada para administração simultânea.

O grupo controle recebeu um volume equivalente (1 mL) de água destilada, servindo como controle de placebo e de manipulação. Todas as soluções foram preparadas diariamente e administradas em horários consistentes para manter uma farmacocinética estável.

A estratégia de dosagem da creatina foi selecionada para saturar rapidamente os estoques musculares durante a fase de ataque, mantendo concentrações elevadas durante a fase de manutenção, enquanto a dose de metformina foi baseada em estudos anteriores que demonstraram efeitos ergogênicos sem consequências metabólicas adversas em modelos roedores.

Para garantir uma dosagem precisa, os pesos corporais individuais foram registrados semanalmente, e os volumes dos suplementos foram ajustados de acordo.

O procedimento de gavagem foi realizado por técnicos treinados usando técnicas de contenção apropriadas para minimizar o estresse, com os animais sendo monitorados por 30 minutos após a administração para garantir a tolerância adequada aos suplementos.

Este rigoroso protocolo de suplementação permitiu a comparação direta do potencial ergogênico da creatina isoladamente versus sua combinação com metformina sob condições padronizadas de HIIT.

Análise Estatística

Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão (DP). A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Uma análise de variância (ANOVA) fatorial de duas vias foi empregada para examinar a interação entre as substâncias (creatina, metformina + creatina e controle) e o tempo experimental sobre o desempenho e a MC ao longo das oito semanas de treinamento.

Quando um efeito de interação significativo foi encontrado, o teste post-hoc de Bonferroni foi aplicado para identificar diferenças individuais. O nível de significância foi estabelecido a priori em $\alpha \leq 0,05$. Todas as análises foram realizadas usando o pacote de software estatístico Statistic (versão 7.0, Tulsa, OK).

RESULTADOS

Alterações na Massa Corporal

Todos os grupos apresentaram ganho de massa progressivo ao longo da intervenção de oito semanas (efeito principal do tempo: $F = 10,48$; $p < 0,01$). O grupo que recebeu apenas creatina exibiu aumentos significativos na semana seis ($271,27 \pm 25,57 \text{ g}$ vs. linha de base $216,67 \pm 17,09 \text{ g}$; $p = 0,03$), semana sete ($277,22 \pm 22,28 \text{ g}$; $p < 0,01$), semana oito ($281,48 \pm 21,30 \text{ g}$; $p < 0,01$) e na medição final ($284,10 \pm 25,48 \text{ g}$; $p < 0,01$).

De modo similar, os controles demonstraram maior massa corporal na semana oito ($282,20 \pm 38,04 \text{ g}$; $p = 0,04$) e na avaliação final ($288,20 \pm 38,76 \text{ g}$; $p < 0,01$) em comparação com a linha de base.

Vale notar que o grupo creatina+metformina manteve a massa corporal estável durante todo o período do estudo.

No entanto, nenhuma diferença intergrupos atingiu significância (efeito do grupo: $F = 2,51$; $p = 0,08$; interação tempo \times grupo: $F = 0,43$; $p = 0,98$) (Figura 1).

Desempenho de Salto

Embora todos os animais tenham melhorado sua capacidade de salto ao longo do tempo (efeito principal do tempo: $F = 6,77$; $p < 0,01$), nenhuma das estratégias de suplementação melhorou o desempenho em relação ao controle (efeito do grupo: $F = 0,43$;

$p = 0,64$; interação tempo×grupo: $F = 1,04$; $p = 0,41$). O grupo creatina+metformina exibiu contagens de repetições mais baixas na semana um ($48,50 \pm 19,26$), semana dois ($47,37 \pm 27,97$) e semana seis ($54,37 \pm 10,82$) em comparação com a semana oito ($99,87 \pm 49,48$; todos $p < 0,05$), sugerindo uma adaptação retardada nesta coorte (Figura 2).

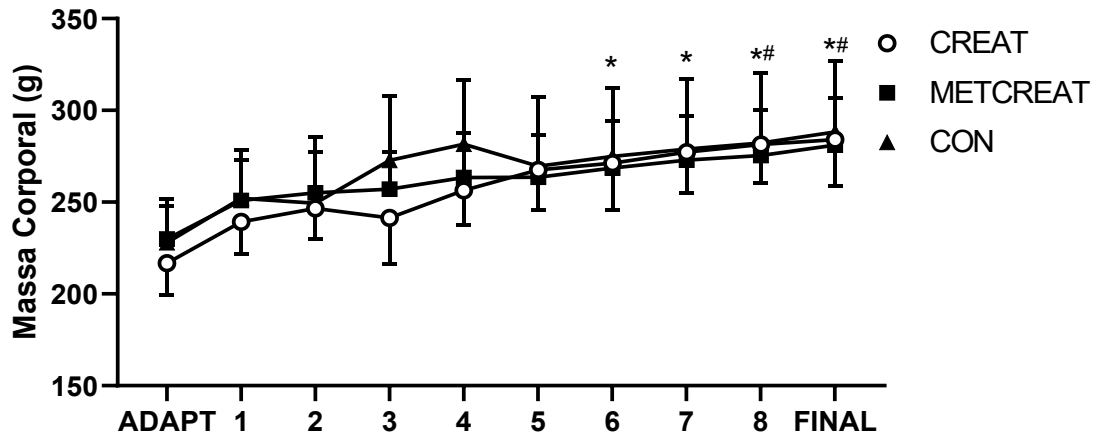


Figura 1 - Massa corporal ao longo das oito semanas, valores médios \pm DP.

Nota: CREAT – creatina; METCREAT – creatina + metformina; CON – Controle. * - aumento significativo observado no grupo creatina nas semanas seis, sete, oito e na semana final em comparação com a semana de adaptação. # - aumento significativo na massa corporal na semana oito e na semana final em relação à semana de adaptação. Nenhuma alteração na massa corporal foi observada no grupo creatina mais metformina.

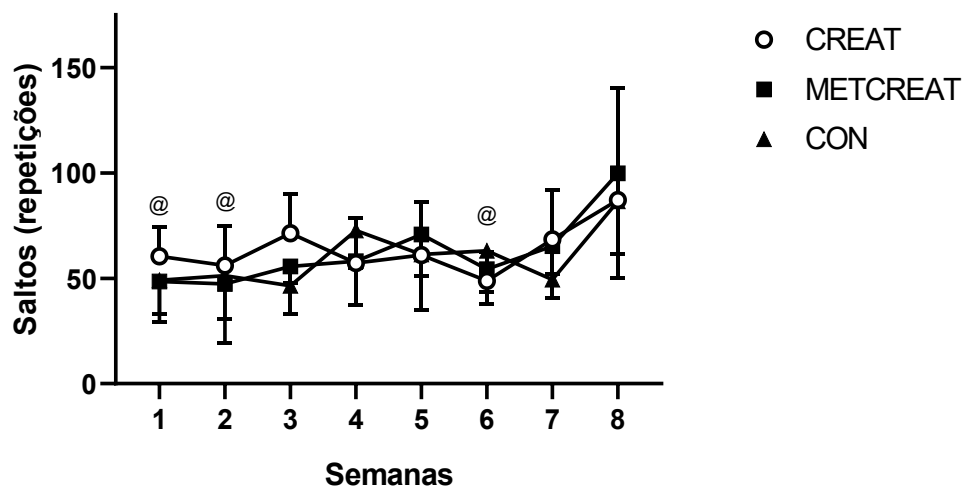


Figura 2 - Número de saltos ao longo das oito semanas, valores médios \pm DP.

Nota: CREAT – creatina; METCREAT – creatina + metformina; CON – Controle. O desempenho foi avaliado pelo número de saltos até a exaustão após oito semanas de treinamento. Não foram encontradas melhorias entre as condições ou interações condição × tempo. Melhorias significativas ao longo das semanas foram observadas nesta análise. @ - as repetições de salto do grupo creatina mais metformina nas semanas um, dois e seis foram significativamente menores do que na semana oito.

DISCUSSÃO

Este estudo apresenta a primeira investigação da co-suplementação crônica de creatina e metformina durante o HIIT em ratos saudáveis.

Contrariamente às expectativas, nem a creatina isolada nem combinada com metformina melhoraram o desempenho de salto, apesar de ambas as substâncias possuírem potencial ergogênico estabelecido em outros modelos.

Esses achados nulos podem refletir interações fisiológicas singulares entre os suplementos e as demandas específicas do nosso protocolo.

Os padrões de massa corporal observados oferecem insights sobre os mecanismos potenciais. Enquanto os grupos creatina-isolada e controle apresentaram o ganho de peso esperado ao longo de oito semanas ($p < 0,01$), o grupo creatina-metformina manteve a massa estável. Isso está alinhado com os conhecidos efeitos anorexígenos da metformina, por meio da modulação da sinalização hipotalâmica (Yerevanian e Soukas 2019) e do aumento da sensibilidade à leptina (Aubert e colaboradores, 2011).

Vale notar que a típica retenção hídrica e o acréscimo de massa magra induzidos pela creatina (Brooks e colaboradores, 2023) parecem ter sido contrabalançados pelas propriedades anoréticas da metformina, sugerindo uma interação farmacodinâmica que merece estudos adicionais.

A ausência de melhora de desempenho desafia a teoria ergogênica convencional da creatina. Embora a creatina beneficie atividades de curta duração e alta potência (Wax e colaboradores, 2021), o alto volume de repetições do nosso protocolo (~100 saltos/sessão na semana 8) pode ter deslocado as demandas energéticas para os sistemas oxidativos, em vez dos sistemas fosfagênicos e glicolíticos.

Isto é corroborado por van Loon e colaboradores, (2003), que observaram efeitos decrescentes da creatina à medida que a duração do exercício se estende além de 30 segundos. As demandas mecânicas do teste de salto aquático - que requer produção de energia contra a gravidade e a resistência da água - podem ter diluído ainda mais os benefícios potenciais.

Os efeitos da metformina no desempenho parecem ser contexto-dependentes. Embora melhore a capacidade de natação em ratos (Araujo e colaboradores, 2020) e o desempenho em exercícios de alta intensidade em humanos saudáveis (Learsi e colaboradores, 2015), seus efeitos nulos no nosso estudo estão alinhados com ensaios humanos recentes que não mostraram benefício ergogênico durante exercícios funcionais de alta repetição.

Pinheiro e colaboradores, (2025) demonstraram que a ingestão aguda de metformina não melhorou o desempenho no treino FRAN - um protocolo de funcional fitness que combina thrusters com barra e pull-ups - apesar de testar demandas anaeróbico-glicolíticas semelhantes aos nossos saltos em roedores. Este paralelo entre espécies e modalidades de exercício sugere que a captação de glicose mediada por AMPK pela metformina pode não superar os custos de ATP de movimentos explosivos repetitivos. A inibição do complexo mitocondrial I pela droga (Cameron e colaboradores, 2018) poderia ainda limitar a ressíntese de fosfocreatina durante as breves recuperações.

Estes resultados levantam questões críticas sobre a especificidade nutrição-exercício. A eficácia da combinação pode depender: (1) da modalidade de exercício (saltos na água vs. terra), (2) das razões trabalho: descanso (30s de recuperação aqui vs. intervalos mais longos), e (3) do timing da suplementação em relação ao treinamento. Estudos futuros deveriam comparar protocolos com volumes de repetição variados e incorporar medidas diretas da energética muscular para esclarecer estas interações.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstra que nem a suplementação com creatina, nem sua combinação com metformina, melhorou o desempenho de salto em ratos Wistar submetidos a um protocolo aquático de HIIT de oito semanas, apesar de ambas as intervenções terem sido administradas sob condições controladas e com regimes de dosagem adequados.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi apoiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal

de Nível Superior - Brasil (CAPES) [Código de Financiamento 001].

REFERÊNCIAS

- 1-Akmali, A.; Saghebjo, M. High-intensity interval training with long duration intervals is more effective than short duration intervals for improving glycolytic capacity in the rats' gastrocnemius muscle. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. Vol. 41. Num. 2. 2019. p. 1-10.
- 2-Arboleda-Serna, V.H.; Feito, Y.; Patiño-Villada, F.A.; Vargas-Romero, A.V.; Arango-Vélez, E.F. Effects of high-intensity interval training compared to moderate-intensity continuous training on maximal oxygen consumption and blood pressure in healthy men: A randomized controlled trial. *Biomedica*. Vol. 39. Num. 3. 2019. p. 524-536.
- 3-Askow, A.T.; Paulussen, K.J.M.; McKenna, C.F.; Salvador, A.F.; Scaroni, S.E.; Hamann, J.S.; Burd, N.A. Creatine monohydrate supplementation, but not creatyl-L-leucine, increased muscle creatine content in healthy young adults: A double-blind randomized controlled trial. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. Vol. 32. Num. 6. 2022. p. 446-452.
- 4-Aubert, G.; Mansuy, V.; Voirol, M.J.; Pellerin, L.; Pralong, F.P. The anorexigenic effects of metformin involve increases in hypothalamic leptin receptor expression. *Metabolism*. Vol. 60. Num. 3. 2011. p. 327-334.
- 5-Bastos-Silva, V.J.; Marinho, A.H.; Bezerra Da Silva, J.B.; De Barros Sousa, F.A.; Learsi, S.K.; Balikian, P.; De Araújo, G.G. Acute metformin administration increases mean power and the early Power phase during a Wingate test in healthy male subjects. *European Journal of Sport Science*. Vol. 22. Num. 7. 2022. p. 1065-1072.
- 6-Bastos-Silva, V.J.; Spineli, H.; Guimarães, J.C.; Borbely, K.S.C.; Ursulino, J.S.; Aquino, T.M.; De Araújo, G.G. Effects of long-term metformin administration associated with high-intensity interval training on physical performance, glycogen concentration, GLUT-4 content and NMR-based metabolomics in healthy rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. Vol. 57. 2024. p. 1-12.
- 7-Bemben, M.G.; Lamont, H.S. Creatine supplementation and exercise performance: Recent findings. *Sports Medicine*. Vol. 35. Num. 2. 2005. p. 107-125.
- 8-Brooks, S.J.; Candow, D.G.; Roe, A.J.; Fehrenkamp, B.D.; Wilk, V.C.; Bailey, J.P.; Vogt, M.B. Creatine monohydrate supplementation changes total body water and DXA lean mass estimates in female collegiate dancers. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. Vol. 20. Num. 1. 2023. p. 1-13.
- 9-Burke, D.G.; Chilibeck, P.D.; Parise, G.; Candow, D.G.; Mahoney, D.; Tarnopolsky, M. Effect of creatine and weight training on muscle creatine and performance in vegetarians. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. Vol. 35. Num. 11. 2003. p. 1946-1955.
- 10-Cameron, A.R.; Logie, L.; Patel, K.; Erhardt, S.; Bacon, S.; Middleton, P.; Houston, R.; Williams, G.J.; Mody, N.; McIlroy, G.D.; Spiegelman, B. M.; Hardie, D.G.; Renna, A.L. Metformin selectively targets redox control of complex I energy transduction. *Redox Biology*. Vol. 14. 2018. p. 187-197.
- 11-Araujo, G.G.; Learsi, S.; Bastos-Silva, V.J.; Ataíde, T.; Lima-Silva, A.E. Chronic metformin intake improves anaerobic but not aerobic capacity in healthy rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. Vol. 98. Num. 1. 2020. p. 23-28.
- 12-Delpino, F.M.; Figueiredo, L.M.; Forbes, S.C.; Candow, D.G.; Santos, H.O. Influence of age, sex, and type of exercise on the efficacy of creatine supplementation on lean body mass: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition*. Vol. 103-104. 2022. p. 1-9.
- 13-Franco, F.S.; Costa, N.M.; Ferreira, S.A.; Carneiro-Junior, M.A.; Natali, A.J. The effects of a high dosage of creatine and caffeine supplementation on the lean body mass composition of rats submitted to vertical jumping training. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. Vol. 8. Num. 1. 2011. p. 3-10.
- 14-Hardie, D.G. AMPK-sensing energy while talking to other signaling pathways. *Cell Metabolism*. Vol. 20. Num. 6. 2014. p. 939-952.

15-Kendall, K.L.; Smith, A.E.; Graef, J.L.; Fukuda, D.H.; Moon, J.R.; Beck, T.W.; Cramer, J.T.; Stout, J.R. Effects of four weeks of high-intensity interval training and creatine supplementation on critical power and anaerobic working capacity in college-aged men. *Journal of Strength and Conditioning Research*. Vol. 23. Num. 6. 2009. p. 1663-1669.

16-Kristensen, J.M.; Trebak, J.T.; Schjerling, P.; Goodyear, L.; Wojtaszewski, J.F. Two weeks of metformin treatment induces AMPK-dependent enhancement of insulin-stimulated glucose uptake in mouse soleus muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. Vol. 306. Num. 10. 2014. p. E1099-E1109.

17-Lanhers, C.; Pereira, B.; Naughton, G.; Trousselard, M.; Lesage, F.X.; Duthiel, F. Creatine supplementation and lower limb strength performance: A systematic review and meta-analyses. *Sports Medicine*. Vol. 45. Num. 9. 2015. p. 1285-1294.

18-Lanhers, C.; Pereira, B.; Naughton, G.; Trousselard, M.; Lesage, F.X.; Duthiel, F. Creatine supplementation and upper limb strength performance: A systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*. Vol. 47. Num. 1. 2017. p. 163-173.

19-Learsi, S.K.; Bastos-Silva, V.J.; Lima-Silva, A. E.; Bertuzzi, R.; De Araujo, G.G. Metformin improves performance in high-intensity exercise, but not anaerobic capacity in healthy male subjects. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. Vol. 42. Num. 10. 2015. p. 1025-1029.

20-Lee, J.O.; Lee, S.K.; Kim, J.H.; Kim, N.; You, G. Y.; Moon, J.W.; Kim, S.J.; Park, S.H.; Suh, P. G.; Kim, H.S. Metformin regulates glucose transporter 4 (GLUT4) translocation through AMP-activated protein kinase (AMPK)-mediated Cbl/CAP signaling in 3T3-L1 preadipocyte cells. *Journal of Biological Chemistry*. Vol. 287. Num. 53. 2012. p. 44121-44129.

21-Mills, S.; Candow, D.G.; Forbes, S.C.; Neary, J. P.; Ormsbee, M.J.; Antonio, J. Effects of creatine supplementation during resistance training sessions in physically active young adults. *Nutrients*. Vol. 12. Num. 6. 2020. p. 1880-1892.

22-Pinheiro, A.H.; Silva, L.G.; Bastos-Silva, V.J. Acute metformin intake on exercise performance in healthy participants during functional fitness training. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. Vol. 65. Num. 3. 2025. p. 458-463.

23-Van Loon, L.J.; Oosterlaar, A.M.; Hartgens, F.; Hesselink, M.K.; Snow, R.J.; Wagenmakers, A. J. Effects of creatine loading and prolonged creatine supplementation on body composition, fuel selection, sprint and endurance performance in humans. *Clinical Science*. Vol. 104. Num. 2. 2003. p. 153-162.

24-Vytla, V.S.; Ochs, R. S. Metformin increases mitochondrial energy formation in L6 muscle cell cultures. *Journal of Biological Chemistry*. Vol. 288. Num. 28. 2013. p. 20369-20377.

25-Wax, B.; Kerksick, C.M.; Jagim, A.R.; Mayo, J.J.; Lyons, B.C.; Kreider, R.B. Creatine for exercise and sports performance, with recovery considerations for healthy populations. *Nutrients*. Vol. 13. Num. 6. 2021. p. 1915-1928.

26-Yerevanian, A.; Soukas, A.A. Metformin: Mechanisms in human obesity and weight loss. *Current Obesity Reports*. Vol. 8. Num. 2. 2019. p. 156-164.

1 - Laboratório de Ciências Aplicadas ao Esporte, Instituto de Educação Física e Esporte, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas, Brasil.

2 - Grupo de Pesquisa Aplicada ao Desempenho e Saúde, Centro Universitário-CESMAC, Maceió, Alagoas, Brasil

E-mail dos autores:
victormat16@hotmail.com
gracinutri@gmail.com
juliacgmrs@gmail.com
claudino.munique@hotmail.com
h-spnnelli@hotmail.com

Autor para correspondência:
Gustavo Gomes de Araujo.
gusta_ef@yahoo.com.br

Recebido para publicação em 06/10/2025
Aceito em 30/01/2026