

BASES NEURAIS E METABÓLICAS DA FADIGA DURANTE O EXERCÍCIO

NEURAL AND METABOLIC BASES OF THE FATIGUE DURING THE EXERCISE

Pedro Vieira Sarmet MOREIRA¹; Bruno Gonzaga TEODORO¹; Aníbal Monteiro MAGALHÃES NETO²

1. Mestrando em Fisiologia do Exercício, Centro Universitário de Volta Redonda – UNIFOA, Volta Redonda - RJ. pedroeduca@hotmail.com; 2. Mestre em Educação Física, aluno da Pós graduação Stricto Senseu em Genética e Bioquímica, Universidade Federal de Uberlândia – MG.

RESUMO: A proposta deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre as possíveis causas da fadiga durante o exercício e seus principais locais de manifestação. A fadiga tem etiologia multifatorial, porém é um fator limitante do desempenho físico e sua origem depende do tipo, intensidade e duração do exercício; tipo de fibra recrutada; grau de aptidão individual e pode ser dividida em central e periférica. Os principais locais de manifestação analisados foram o Sistema Nervoso Central, unidade motora, sarcolema, túbulos T, retículo sarcoplasmático e as pontes cruzadas. Sendo que as principais causas pesquisadas foram a hipoglicemia; o aumento na razão triptofano livre/ aminoácidos neutros; nível de amônia cerebral; depleção parcial do ATP-CP; falhas na bomba de sódio e Potássio, junção neuromuscular, sarcolema, túbulos T e retículo sarcoplasmático; acúmulo de metabólitos; atividade enzimática; e não menos importante o estresse oxidativo. Estes mecanismos são caracterizados por alteração na produção de força requerida em consequência da deterioração de um ou de vários processos responsáveis pela excitação-contração-relaxamento muscular.

PALAVRAS-CHAVE: Fadiga. Bioenergética muscular. Performance. Exercício.

INTRODUÇÃO

Historicamente, pesquisas entre possíveis causas da fadiga induzida pelo exercício foram fundamentadas em extensão com numerosas disciplinas científicas, incluindo medicina, psicologia, fisiologia, neurofisiologia, neuropsicologia, bioquímica, biomecânica e física. A fim de melhor compreender os mecanismos responsáveis pela fadiga, estas disciplinas analisaram vários aspectos da fadiga, incluindo o envolvimento de fisiologistas, físicos, biomecânicos etc. Isto tem resultado em diversas linhas de interpretação do termo “fadiga” entre as disciplinas científicas. Por instância, a palavra “fadiga” tem sido usada para definir a sensação de cansaço, uma redução física do esforço, ou a falha de algum sistema fisiológico específico em manter a integridade homeostática (ABBISS, 2006).

Fadiga pode também ser definida como a redução da capacidade funcional (HOLLMANN; HETTINGER, 1989) e de gerar tensão muscular (Mc ARDLE, 1998) ou declínio no desempenho do músculo (GIANNESINI et al., 2003); gerando uma deterioração progressiva da performance, ou uma incapacidade na manutenção da produção de potência ou força durante contrações musculares repetidas (GIBSON; EDWARDS, 1985).

É importante estudar a fadiga como um mecanismo de defesa que é ativado antes que ocorra alguma deterioração de determinadas funções

orgânicas e celulares, prevenindo lesões celulares irreversíveis e várias lesões esportivas (ROBERGS; ROBERTS, 1997).

Conhecer os principais aspectos causadores da fadiga torna-se de fundamental importância, para entender as limitações e benefícios dos exercícios, que compreendem desde a atividade física eventualmente praticada por sedentários até o esporte visando o alto rendimento. Sendo assim, esta revisão objetiva explicitar os principais processos causadores da fadiga.

Locais de manifestação

A fadiga é um fator limitante do desempenho físico e sua origem depende do tipo, intensidade e duração do exercício (POWERS; HOWLEY, 2006); tipo de fibra recrutada (I, IIa, IIb, Iiab etc.) (PEREIRA; SOUZA, 2004); e do grau de aptidão individual (FITTS, 1997); pode ocorrer em locais diferentes ao longo do caminho entre o sistema nervoso central e a maquinaria contrátil intramuscular (GIANNESINI et al. 2003) e portanto, pode ser dividida em central e periférica.

Vários pontos são identificados como possíveis desencadeadores da fadiga. São eles: (1) Aferência excitatória para centros motores superiores; (2) Via excitatória para motoneurônios; (3) Excitabilidade dos motoneurônios; (4) Transmissão neuro-muscular; (5) Excitabilidade do sarcolema; (6) acoplamento excitação-contração; (7) Mecanismos contráteis; e (8) suprimento energético

e acúmulo de metabólitos (GIBSON; EDWARDS, 1985 ; FITTS, 1996).

Fadiga central

Fadiga central, assim como é encontrado na síndrome da fadiga crônica, é o estado pelo qual ações e cognições que necessitam de um aumento do esforço ou performance, é interrompido sem evidências de redução dos fatores motores periféricos (MORGAN et al., 2006).

O Sistema Nervoso Central (SNC) está implicado na fadiga se houver uma redução da quantidade de unidades motoras funcionantes ou da frequência de disparos das mesmas (GIBSON; EDWARDS, 1985).

O mecanismo de fadiga central relaciona-se aos processos de formulação de padrões motores, transmitindo estes ao longo do córtex cerebral, cerebelo e junções sinápticas a específicos nervos eferentes dentro da corda espinhal (ROBERGS; ROBERTS, 1997).

Fornecendo uma base para explicar porque existe a exaustão no exercício, mesmo sem fadiga muscular e com trabalho cardíaco submáximo, foi proposto que no exercício de “endurance”, o SNC limita a duração e intensidade do recrutamento muscular para prevenir riscos orgânicos (KAYSER; BENGTT, 2003).

Comprovando a existência da fadiga central como fator limitador do desempenho, foi demonstrado que um simples grito durante o esforço podia aumentar o que previamente se acreditava ser a “força máxima” (IKAI; STEINHAUS, 1961). Em outro trabalho, IKAI; YABE (1968), demonstraram que o estímulo elétrico de um músculo fatigado por contrações voluntárias resultava num aumento da produção de tensão, sugerindo que o limite superior de força voluntária é “definido psicologicamente”. Em outros estudos com exercício resistido (ASMUSSEN; MAZIN, 1978), tanto a contração de músculos não fatigados, como a realização de cálculos mentais entre dois períodos de exercício fatigante, aumentaram a produção de trabalho. Esses estudos sugerem que as alterações da “estimulação” do sistema nervoso central podem facilitar o recrutamento de unidades motoras para aumentar a força e alterar o estado de fadiga (POWERS; HOWLEY, 2006).

Outro estudo mais recente com 102 voluntários analisou a função cognitiva através do teste “Post-Concussion Assessment and Cognitive Testing” (ImPACT). Esses voluntários foram separados em dois grupos, dos quais o primeiro realizou um teste de VO₂ máximo na esteira e logo após foi submetido ao ImPACT e; outro grupo

realizou o teste depois de 15 minutos de descanso do Teste Máximo. O primeiro grupo obteve resultado significativamente menor no ImPACT do que o segundo. Isso sugere que o exercício máximo prejudica a função cognitiva (COVASSIN et al., 2007) provavelmente por motivos de fadiga central, porém com o descanso essa capacidade cognitiva é recuperada. Assim, podemos sugerir a importância da potência aeróbia em esportes que exigem função cognitiva, pois quanto maior o nível desta, mais rápido será a recuperação da homeostase central e periférica e, conseqüentemente haverá aumento também na velocidade de recuperação da função cognitiva. Como, por exemplo, em esportes coletivos como no futebol, em que o atleta necessita destas capacidades para manter seu desempenho durante a partida, aumentando a tolerância psíquica, diminuindo erros táticos e técnicos decorrentes da fadiga e mantendo alto nível de velocidade de ação e reação (AOKI, 2002).

Hipoglicemia

A hipoglicemia, definida pela diminuição da glicose sanguínea, pode influenciar a fadiga central em relação à depleção do glicogênio muscular e hepático (SNYDER, 1998; TSINTZAS; WILLIAMS, 1998), limitar a taxa de glicose cerebral, reduzir a taxa do metabolismo aeróbico no cérebro e abolir a liberação de Interleucina 6 (IL-6) (NYBO, 2002).

Neurotransmissores e a fadiga central

A acetilcolina pode possuir relação com a fadiga central. A depleção da colina, principal precursor da acetilcolina, pode contribuir para fadiga central (MANSON et al., 1993).

A dopamina (DA), derivada da tirosina é outro neurotransmissor que pode ser associada à fadiga central; um dos possíveis mecanismos da DA envolvidos neste processo está associado à habilidade desta em inibir parte da síntese e metabolismo de serotonina (5 hidroxitriptamina: 5-HT), retardando o tempo para a fadiga central (KIRKENDALL, 2000). Referindo-se a esse assunto, foi observado que baixos níveis de DA cerebral podem diminuir a coordenação motora e uma perda de motivação. Existe uma importante interação entre o sistema serotoninérgico e dopaminérgico associado à fadiga central durante o exercício. Uma baixa razão 5-HT/DA em algumas regiões cerebrais pode favorecer o desenvolvimento de motivação e coordenação neuromuscular, e em contrapartida, uma alta razão 5-HT/DA está associada à ocorrência de fadiga (DAVIS; BAILEY, 1997).

Existem evidências de que a indução pelo exercício no aumento da relação entre a quantidade de triptofano livre (Trp) e a de aminoácidos neutros (AAN) está associado com o aumento da concentração de serotonina cerebral e o conseqüente desenvolvimento da fadiga (ROSSI; TIRAPÉGUI 1999), pois a redução na concentração sanguínea dos Aminoácidos de Cadeia Ramificada (BCAA) pelo aumentado consumo muscular durante o exercício aumentará a taxa de entrada de triptofano no SNC, conseqüentemente, sua concentração central e, desta forma incrementando também, a produção de serotonina, o que desencadeará a fadiga central (OSÓRIO et al., 1993).

Em um estudo (MORGAN et al, 2006), investigou-se as respostas agudas à suplementação de triptofano (após administração de 30mg/Kg massa corporal) usando imagem ressonância magnética para investigar correlações neurais da fadiga central durante um exercício cognitivo, o "Counting Strop Task". O tempo de reação foi maior depois no grupo suplementado com Triptofano (TRP). Esta administração TRP foi associada com um decréscimo relativo da ativação de regiões cerebrais incluindo, região pós central esquerda, angular, frontal inferior, giro orbital lateral e sulco frontal inferior em relação ao grupo placebo e foi também verificado um aumento relativo da ativação do Precuneus Esquerdo e no giro cingular posterior depois da administração de triptofano. Estudos anteriores sugerem que os mecanismos primários da fadiga central poderia ser predominantemente subcortical. Neste estudo, Morgan et al. (2006) demonstraram que mudanças na atividade neocortical foram também achadas.

A suplementação oral de BCAA, numa dose acima de 3 gramas diárias pode retardar o aparecimento da fadiga central, por afetar o estado psicológico ou por afetar a percepção de fadiga em exercícios de grande duração (KREIDER; JACKSON, 1994), apesar disto, na revisão bibliográfica de Armada-da-Silva e ALVES (2005) os estudos ainda não provam de forma categórica o efeito benéfico no rendimento físico da ingestão de BCAA no período que antecede o exercício.

Concentração de amônia

Durante o exercício moderado, o músculo esquelético ativo se torna a principal fonte de amônia pela deaminação do AMP a IMP em um processo cíclico denominado Ciclo Nucleotídeo Adenina (LOWESNTEN; GOODMAN, 1978). Esse ciclo é ativo também no cérebro e em outros órgãos; esta amônia vem sendo associada tanto com a fadiga central quanto com a periférica (BANISTER et al.,

1985, GUEZENNEC, 1998). Entre os fatores que influenciam a taxa de produção de amônia no músculo, durante o exercício, podemos citar a composição relativa das fibras musculares; a intensidade e a duração do exercício (BANISTER; CAMERON, 1999). A elevada concentração de amônia é conhecida por causar disfunção do SNC ou por alterar a permeabilidade da membrana para seletivos aminoácidos envolvidos na transmissão do impulso nervoso (MANS et al, 1983).

Fadiga periférica

A maioria das evidências demonstra a importância das falhas na periferia do sistema neuromuscular como causadores da fadiga, onde eventos neurais, mecânicos ou energéticos (FITTS, 1999, WESTERBLAD, 1991) comprometeriam a transmissão nervosa periférica ou o processo de contração muscular (ROSSI; TIRAPÉGUI, 1999).

No trabalho envolvendo exercícios isométricos de alta intensidade usando a combinação de máxima contração voluntária (MVC) e eletroestimulação, medido por eletromiografia e mensuração do metabolismo intramuscular por "MRS". Os autores constataram que a fadiga central contribuiu com aproximadamente 20% para a redução na MVC, enquanto o restante originou-se de fatores intramusculares como a liberação de (H⁺), ilustrando a associação entre fadiga central e periférica (KENT-BRAUN, 1999).

Fadiga neural periférica

A fadiga decorrente de fatores neurais pode estar associada à falhas na junção neuromuscular, no sarcolema, nos túbulos transversos e no RS que está envolvido no armazenamento, liberação e recaptção de cálcio (POWERS; HOWLEY, 2006).

No estudo de HAKKINEN (1995) durante a realização de cinco séries de exercício resistido a 10 RM com três minutos de recuperação, a força dos membros inferiores decresceu em 18.8% imediatamente após o exercício e 48 horas após o treino, a mesma ainda não havia retornado aos valores pré-exercício. A partir destes dados conclui-se que o exercício resistido intenso provoca fadiga aguda do sistema neuromuscular, devido à diminuição da atividade neural, avaliada pelo sinal eletromiográfico.

Unidade motora

A unidade motora é formada por um motoneurônio e todas as fibras musculares que ele inerva (POWERS; HOWLEY, 2006). Entretanto, segundo GREEN (1987), existem três pontos

adicionais da fadiga relacionados às unidades motoras:

1) O motoneurônio pode ser capaz de traduzir a entrada excitatória para um potencial de ação (PA) regenerativo, dessa forma, modificando a propriedade elétrica da membrana, através de uma alteração na integridade ou no potencial energético da mesma, poderia reduzir a responsividade para uma entrada excitatória;

2) Para inervar múltiplas fibras, o axônio pode ter pontos de ramificação e esses pontos podem ser limitantes durante a estimulação repetida;

3) A excitação muscular é também dependente da terminação da placa motora, que em estado de fadiga, pode diminuir o número de vesículas sinápticas e a liberação de Acetilcolina na fenda sináptica.

No estudo de MATON (1981), através da utilização de exercício submáximo de curta duração, ocorreram trocas no recrutamento das unidades motoras, além do aumento na frequência de seus disparos a fim de atrasarem o início da fadiga.

A fadiga da unidade motora pode ocorrer através de alteração na taxa de disparo do motoneurônio, pois as avaliações de um único PA de uma unidade motora indicam que a taxa de disparo declina com a fadiga durante esforço estático máximo e tem sido proposto que esta resposta é uma adaptação benéfica para preservar a propriedade contrátil do músculo em estado de fadiga (GREEN, 1987; FITTS, 1994).

Sarcolema e túbulos t.

O sarcolema é a membrana celular que envolve a célula muscular e os túbulos T (transversos) são conjuntos de canais membranosos responsáveis pela condução do impulso nervoso às cisternas terminais e ao retículo sarcoplasmático (RS), com conseqüente liberação de cálcio para a contração muscular (POWERS; HOWLEY, 2006).

Sabendo disso, foi desenvolvida hipótese de que o sarcolema pode ser o sítio de fadiga em razão de sua incapacidade de manter as concentrações de Na^+ e de K^+ durante estimulação repetida. Quando a Na^+/K^+ ATPase não pode ser mantida, o K^+ se acumula no exterior da membrana e diminui no interior da célula e isto acarreta uma despolarização da célula e uma redução do potencial de ação. A despolarização gradual do sarcolema poderia acarretar uma alteração da função dos túbulos T, incluindo um bloqueio do seu potencial de ação. Se isso ocorresse, o cálcio (Ca^{2+}) poderia não ser liberado do RS e a concentração seria bloqueada (ALLEN, 1992).

Um estudo comparou os efeitos do exercício prolongado em normóxia (N) e hipóxia (H) na fadiga neuromuscular, excitação da membrana e atividade da Na^+/K^+ -ATPase em 10 voluntários destreinados. No exercício H, quando comparado com N, não se observou mudança na amplitude e duração do potencial de ação muscular; concluindo que embora o exercício em hipóxia resulte em uma maior inativação da atividade da Na^+/K^+ -ATPase, comparada com a normóxia, a fadiga neuromuscular e excitabilidade da membrana inalteram (SANDIFORD et al, 2004).

LEPPIK e colaboradores (2004) desenvolveram um estudo com ciclismo prolongado, onde após 72,18min ($\pm 6,76$ min) a 74,3% ($\pm 1,2\%$) do $\text{Vo}_2\text{máx}$, investigou-se através da biópsia do vasto lateral que a atividade da Na^+/K^+ -ATPase, assim como a liberação de Ca^{2+} , caiu progressivamente do repouso até a exaustão de forma variável (está mal redigido!), não havendo correlação significativa com o tempo para a fadiga; sugerindo que uma regulação aguda muscular do transporte de Na^+ , K^+ e Ca^{2+} , podem ser fatores importantes na fadiga durante exercícios prolongados em humanos. (LEPPIK et al., 2004).

Retículo sarcoplasmático (RS)

RS é uma rede de canais membranosos responsáveis pelo armazenamento de cálcio, que envolvem as miofibrilas e corre paralelo a elas (POWERS; HOWLEY, 2006).

Sendo o RS e os processos de liberação de cálcio, possíveis sítios de fadiga, investigou-se o efeito do exercício exaustivo no RS de ratos após longa (LD) e curta duração (CD) de corrida na esteira em intensidade moderada e alta, respectivamente, ambos até a exaustão. As alterações na proteína Ca^{2+} ATPase foram específicas ao tipo de fibra. Após o exercício HI, a redução da atividade ocorreu no sóleo e na região superficial do músculo vasto lateral, enquanto no exercício de LI, também houve diminuição desta atividade no músculo sóleo, porém, no vasto lateral isto ocorreu na sua região profunda. Com 50% de inibição da atividade da Ca^{2+} ATPase, houve variação desta atividade no sóleo sujeito apenas à HI; sendo incrementada em 31%, provocando maior captação do Ca^{2+} e conseqüente diminuição da contração muscular; sugerindo então, uma maior fadiga nas fibras de contração lenta para exercícios HI relacionado ao RS (INASHIMA et al., 1998).

Além disso, existe um estudo que analisou por biópsia os efeitos do exercício intervalado de alta intensidade, na máxima velocidade (V_{max}) da Ca^{2+} ATPase do RS, na captação de Ca^{2+} (CCa^{2+}) em

homens destreinados com média de VO_2 máx (Capacidade aeróbica máxima) = 42.9 ml/Kg/min, em duas situações: 1) com exercício contínuo antes e 2) com exercício contínuo depois. Observou-se uma redução significativa na V_{max} e CCa^{2+} na situação 1. Já na 2, ocorreu um incremento significativo no V_{max} , sem mudança na CCa^{2+} , sugerindo que as respostas das funções de captação de Ca^{2+} ao exercício dependem do tipo de atividade a ser realizada antes (TUPPLING, 2003).

Pode-se citar ainda, que a liberação de Ca^{2+} decaída pode comprometer a enzima responsável pela degradação do glicogênio (Glicogênio Fosforilase-GP), enquanto parece não ter efeito sobre as enzimas das vias glicolíticas (PEREIRA; SOUZA, 2004).

Outros fatores periféricos da fadiga metabólitos, PI, K^+ e H^+

A acumulação de fosfato inorgânico (Pi) intramioplasmático e a limitação na disponibilidade de ATP são propostos frequentemente como os fatores responsáveis pelo desenvolvimento da fadiga. Embora atrativas, estas hipóteses foram elaboradas na fase dos resultados experimentais obtido *in vitro* e sua relevância fisiológica nunca foi demonstrada claramente em vivo (GIANNESINII et al, 2003).

O mecanismo pelo qual o H^+ poderia induzir a fadiga é multifatorial:

a) O H^+ pode inibir a liberação de Ca^{2+} do RS; b) inibir a ativação do Ca^{2+} nesse filamento; c) lentificar a transição das pontes cruzadas de um estado de baixa para alta força; d) inibir a atividade da bomba de $Na^+K^+ATPase$ e; e) diminuir a atividade das vias glicolíticas (WESTERBLAD, 1991).

Em um teste incremental na esteira até a exaustão, observou-se que o aumento na concentração venosa de potássio plasmático, durante um exercício é relacionado linearmente ao custo metabólico do exercício, expresso pela percentagem do VO_2 máx (ZOLADZ et al, 2002).

Ácido láctico e lactato

O Ácido láctico possui constante de dissociação (PK) próximo a 3,7. Portanto, no pH muscular e sanguíneo, que são respectivamente próximos a 6,4 e 7,4, mais de 99% do ácido láctico presente nos fluídos corporais encontram-se dissociados nos íons lactato e H^+ . Assim, costuma-se denominar o ácido láctico simplesmente por "lactato". O lactato é, além disso, o metabólito mais estudado por profissionais estudiosos do metabolismo do exercício físico e, como

consequência, muitas atribuições lhes são conferidas, sendo algumas delas incorretas (PEREIRA; SOUZA 2004).

Embora exista uma alta correlação entre o aumento na concentração do íon lactato e o declínio da força e performance durante exercício de alta intensidade, o aumento deste íon possui pouco ou nenhum papel no processo de fadiga (FITTS, 1996). A infusão de 50 mM de lactato não provocou efeito no pico de tensão tetânica em músculo do coelho, não induzindo diretamente a fadiga. Sabe-se que a grande correlação inversa entre o lactato e o pico de tensão tetânica é dependente da alta correlação entre o lactato e o íon H^+ livre, sendo o H^+ responsável por essa fadiga (CHASE; KUSHMERICK, 1988). O lactato por sua vez possui dois destinos: um produto final da glicólise anaeróbia, outro, importante intermediário metabólico da glicólise aeróbia (GLADDEN, 2001).

Exercícios, enzimas e fadiga

Recentemente têm-se demonstrado uma grande correlação entre a atividade enzimática, a aptidão e a fadiga. Em um estudo em que as alterações na atividade da Creatina-Quinase muscular (CQ-M) e mitocondrial (CQ-Mit) durante exercícios intensos e prolongados (EIP) observadas em ratos, demonstraram que EIP causam uma perda da atividade muscular do CQ-M e da CQ-Mit e que treinar previamente exercícios prolongados e intensos, atenua a perda induzida pelo exercício do CQ-M e CQ-Mit em ambos os tipos de fibra muscular (CHEN et al, 2000).

Objetivando quantificar as mudanças e o tempo das respostas da Creatina Kinase (CK), Aspartato Amino Transferase (AST), Lactato desidrogenase (LDH) e Mioglobina em sujeitos treinados e não treinados nas diferentes provas: 5 Km, maratona e triathlon. Suzuki (2002) demonstrou que os sujeitos treinados tiveram um pico destas enzimas um dia após a corrida de resistência; enquanto os não treinados tiveram uma variação que refletiu uma série de diferentes mudanças histopatológicas, incluindo danos musculares, reparo e regeneração dos mesmos. Onde as primeiras colocadas da maratona mostraram níveis menores antes e incrementaram menos a atividade da CK após a prova que as demais participantes. Os atletas que tiveram uma maior atividade da CK, acima de 55 μ U/ml no estágio inicial da prova, sentiram fadiga subjetiva considerável e algumas até saíram da prova. Entretanto em pessoas normais, os menores níveis da atividade da CK, abaixo de 40 a 50 μ U/ml, indicaram um menor nível de aptidão física e ao

contrário, pessoas que tiveram os níveis de CK iguais ou maiores que 100+200 um/ml apresentaram aumento nos níveis de aptidão física (SUZUKI, 2002).

A adrenalina regula algumas enzimas responsáveis pela degradação do glicogênio e via glicolítica. Ela aumenta a concentração intracelular de AMP cíclico (AMPC) que ativa a proteína quinase dependente deste mensageiro. Essa enzima por sua vez, fosforila a enzima fosforilase quinase (b), transformando a na forma (a). A fosforilase quinase (a) fosforila a Glicogênio fosforilase (b) (GPb) em apenas um sítio, resultando na Glicogênio fosforilase(a) (GPa). A fosforilase quinase (a) é ativada pelo Ca^{2+} , na concentração presente no músculo em repouso, ao passo que a fosforilase quinase (b) necessita de altas concentrações similares às encontradas durante a contração muscular. A GP é a principal enzima responsável por catalisar a degradação do glicogênio, para que este possa ser utilizado como substrato energético na forma de Glicose-1-Fosfato(G1P) (PEREIRA; SOUZA, 2004), isto justifica que a motivação e certo estresse psicológico pode ser benéfico em alguns esportes que exijam alta atividade metabólica e muscular, onde a maior liberação do glicogênio pode ter efeito benéfico, por ser este um substrato de alta potência metabólica. Esta interação Adrenalina/liberação de glicogênio em situações estressantes pode em contrapartida, ter efeito maléfico em atividades que exijam alto volume de exercícios, pois causaria depleção de glicogênio de forma relativamente rápida tornando a atividade menos econômica. Estes dados sugerem haver uma grande importância do controle emocional para acelerar ou desacelerar este processo.

Percebe-se então, que a integridade do (RS) e a liberação do Ca^{2+} , podem ser fatores relacionados à fadiga, não só pela ativação da troponina C, como pela limitação do substrato (G1P).

A Fosfofrutoquinase (PFK-1) é a enzima chave controladora da via glicolítica, esta foi reconhecida como o ponto mais importante da via glicolítica. Ela também é ativada por AMPC dentre outros moduladores, o que reforça a teoria da estimulação emocional relacionado à Adrenalina. A PFK-1 é inibida pela queda do pH, sendo que esta queda durante o exercício intenso sustentado ocorre linearmente ao acúmulo de lactato e atinge o valor de 6,5 no ponto de fadiga. Ao contrário da enzima GP, o Ca^{2+} parece não ter efeito sobre a atividade desta ou de qualquer enzima da via glicolítica muscular (PEREIRA; SOUZA, 2004).

Outra enzima importante é a citoquinase, pois em condições na qual se evidenciam sérias alterações na homeostase do sistema imunológico, pode contribuir para a ocorrência de fadiga central (MACKINOM, 1999). Ao final de uma maratona verificou-se que os corredores apresentaram alterações no sistema imunológico (NIEMAN, 2000), podendo ocorrer um envolvimento da citoquinase nos mecanismos de fadigabilidade central. Um grande aumento na quantidade de citoquinase relaciona-se com exercícios prolongados de alta intensidade ou com atividades físicas que causem grandes danos musculares (ex: contrações excêntricas) (MACKINNOM,1999).

Estresse oxidativo

O estresse oxidativo pode causar danos ou destruição de macromoléculas como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, tendo sido associado também, com a diminuição da performance, fadiga muscular, danos musculares e overtraining (KONIG et al, 2001).

Comparando o efeito da suplementação do antioxidante acetilcisteína (NAC), antes e durante o teste, com a solução placebo, realizando 45 minutos de exercício de endurance à 70% do VO_2 máx e até a exaustão à 90% VO_2 máx, observou-se que o NAC não induziu reações adversas e não afetou o pH. O tempo para a fadiga não aumentou em relação ao controle. Entretanto, a exaustão durante o NAC foi correlatado com o VO_2 máx, sugerindo que os efeitos do NAC na performance podem ser dependentes do nível de treinamento (MEDVED et al, 2004).

Para proteger ferimentos induzidos pelo exercício, as células musculares contêm complexos mecanismos de defesa muscular endógenos (enzimáticos e não enzimáticos anti-oxidantes) para eliminar espécies de oxigênio reativos. Além disso, antioxidantes exógenos da dieta interagem com os endógenos para formar uma rede cooperativa de antioxidantes celulares. Sabe-se que a indução pelo exercício de oxidantes pode contribuir para a fadiga muscular e atualmente existem limitadas evidências que a suplementação com antioxidantes melhore a performance humana. Além disso, não há conhecimento atual, se o exercício vigoroso regular incrementa a necessidade por dieta com antioxidantes (POWERS et al, 2004).

Metabolismo dos carboidratos

Certa concentração de carboidratos (CHO) é requerida para manter o exercício prolongado numa intensidade de moderada a alta. As possíveis causas disso são: (1) Alta taxa de oxidação muscular não

pode ser mantida sem o CHO como fonte energética; (2) Os CHO suprem o metabolismo intermediário, sendo que a depleção do mesmo reduz a taxa de oxidação de gorduras e proteínas (FITTS, 1996).

Com o declínio do metabolismo dos CHOs durante a atividade de longa duração, a concentração muscular passa a depender da oxidação dos ácidos graxos livres (AGL). Esse processo pode ser limitado pela concentração do transportador mitocondrial do AGL, a CPT-1 (carnitina-palmitil-transferase 1), mas a administração de carnitina não alterou a taxa de utilização de glicogênio (BRASS et al, 1993).

Outra possibilidade é que a taxa de oxidação dos CHOs deve ser mantida para a produção ótima de NADH, ou de intermediários do ciclo de Krebs, os quais poderiam proporcionar fadiga se estivessem com suas concentrações alteradas (Mc ARDLE et al, 1998).

CONCLUSÕES

A investigação da fadiga resultante do exercício físico tem comprovado cada vez mais, o papel do SNC na performance e suas causas, tais como: a) glicemia cerebral: por ser a glicose, o único substrato energético do cérebro e sua taxa de metabolismo aeróbico ser CHO-dependente; b)

aumento na relação entre Triptofano e Aminoácidos neutros: está associado com o aumento de serotonina cerebral; c) nível de amônia no cérebro: causa disfunções do SNC por atuar diretamente no centro ou alterar a permeabilidade da membrana.

Porém, grande ainda é a importância do componente periférico sobre a fadiga, manifestado principalmente por: a) depleção parcial do ATP, com conseqüente desligamento das unidades motoras, ou diminuição da intensidade e duração dos estímulos do SNC com o objetivo de proteção do organismo; b) falhas na bomba de sódio e potássio do sarcolema e sua conseqüente despolarização gradual, com conseqüente diminuição do PA; c) falhas na junção neuromuscular; d) acúmulos de metabólitos, pois eles poderiam inibir a liberação e ativação do cálcio e troponina e, diminuir as atividades das vias glicolíticas; e)- nível antioxidante do organismo, principalmente em eventos de "endurance".

Sendo assim, torna-se importante o conhecimento científico dos componentes centrais e periféricos da fadiga para a prescrição do exercício, baseada em estratégias, tais como: os aspectos nutricionais; intensidade e duração do exercício; intervalo de descanso entre séries e sessões e; a ordem de utilização dos grupos musculares e sistemas fisiológicos durante diferentes sessões.

ABSTRACT: The aim of this study was to review the literature on the possible causes of the fatigue during the exercise and its main places of manifestation. The fatigue has multifactorial etiology, however it is a limit factor of the physical performance and its origin depends on the type, intensity and duration of exercise; type of enlisted fiber; degree of individual aptitude and can be divided in central and peripheral. The main analyzed place of manifestation had been the Central Nervous System, motor unit, sarcolema, T-tube, sarcoplasmic reticulum and the crossed bridges. Being that the main searched causes had been the hypoglycemia; the increase in the reason free triptofano / neural amino acids; cerebral ammonia level; partial depletion of the ATP-CP; imperfections in the bomb of Sodium and Potassium, neuromuscular junction, sarcolema, T-tubes and sarcoplasmic reticulum; metabolites accumulation of enzymatic activity and did not less important the oxidative stress. These mechanisms are characterized by alteration in force production required in consequence of the deterioration of one or some responsible processes for the muscular excitement-contraction-relaxation.

KEYWORDS: Fatigue. Muscle bioenergetics. Performance. Exercise.

REFERÊNCIAS

ABBISS, C. R.; LAURSEN, P. B. Is part of the mystery surrounding fatigue complicated by context? : **J Sci Med Sport**. 2006 Dec 18; [Epub ahead of print].

ALLEN, D. G. H.; WESTERBLAD, J. A. L.; LANNERGREN, J. Role of excitation-contraction coupling in muscle fatigue. **Spor. Medici**. v. 13, p. 116-26, 1992.

AOKI, M. S. Fisiologia, Treinamento e Nutrição Aplicados ao Futebol. 1ª Edição. São Paulo, Fontoura, 2002.

ARMADA-da-SILVA, P.; ALVES, F. Efeitos da ingestão de aminoácidos de cadeia ramificada na fadiga central. **Revista Portuguesa de Ciência do Desporto**. v. 5, n. 1, p. 102-113, 2005.

ASMUSSEN, E.; MAZIN, B. A central nervous component in local muscle fatigue. **European Journal of Applied Physiology**. v. 38, p. 9-15, 1978.

ASMUSSEN, E.; MAZIN, B. Recuperation after muscular fatigue by "diverting activities". **Europ. Journ. of Appl. Physio.** v. 38, p. 1-7. 1978.

BANISTER, E. W.; RAJENDRA, W.; MUTCH, B. J. C. Ammonia as an indicator of exercise stress implications of recent findings to sports medicine. **Sports Medicine**. v. 2, n. 1, p. 34- 46, 1985.

BANISTER, E. W.; CAMERON, B. J. C. Exercise induced hiperammonemia: peripheral and central effects. **Intern. J. Spo. Med.** 1990 v. 11, n. 2, p. 129-42, 1990.

BRASS, E. P.; SCARROW, A. M.; RUFF, K. A.; MASTERSON, K. A.; LUNTEREN, E. V. Carnitine delays rat skeletal muscle fatigue in vivo. **J. Appl. Physiol.** v. 75, p. 1595-1600, 1993.

CHASE, P.B.; KUSHMERICK, M. J. Effects of pH on contraction of rabbit fast and slow skeletal muscle fibers. **Biophys.** v. 53, p. 935-946, 1988.

CHEN, Y.; SERFASS, R.C; APPLE, F. Alterations in the expression and activity of creatine Kinase-M and Mitochondrial creatine Kinase subunits in skeletal muscle following prolonged intense exercise in rats. **Eur. J. Appl. Physiol.** v. 81, n. 1-2, p.114-119, 2000.

COVASSIN, T.; WEISS, L.; POWELL, J.; WOMACK, C. The Effects of a Maximal Exercise Test on Neurocognitive Function. **Br J Sports Med.** 2007 [Epub ahead of print].

DAVIS, J. M.; BAILEY, S. P. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. **Med Sci Sport. Exerc.** v. 29, p. 45-57, 1997.

FITTS, R. H. Cellular mechanisms of muscle fatigue. **Phys. Revi.** v. 74: p. 49-94, 1994.

FITTS, R. H. Cellular, molecular, and metabolic basis of muscle fatigue. In: FITTS RH. **Handbook of physiology**. Oxford: Oxford University Press, 1996. 1150-83.

GIANNESINII, B.; COZZONE, P. J.; BENDAHAN, D. Non invasive investigation of muscular fatigue: Metabolic and electromyographic components. **Biochimie (Paris)**. v. 85, n. 9, p. 873-883, 2003.

GIBSON, H.; EDWARDS, R. H. T. Muscular exercise and fatigue. **Sports Medicine**. v. 2, p. 120-32. 1985.

GLADDEN, B. C. Lactic acid: New roles in new millennium. **PIAS**. v. 98, n. 2, p. 395- 397, 2001.

GREEN, H. J. Neuromuscular aspects of fatigue. **Can. J. Sports. Sci.** v. 12, n. 1, p. 7-19, 1987.

GUEZENNEC, C. Y.; ABDELMALKI, A.; SERRURIER, B.; MERINO, D.; BIGARD, X.; BERTHELOT, M.; PIERARD, C.; PERES, M. Effects of prolonged exercise on brain ammonia and amino acids. **Intern. J. of Sports Med.** v. 19, p. 323-7, 1998.

HAKKINEM, K. Neuromuscular fatigue and recovery in women at different ages during heavy resistance loading. **Electromyogr. Clin. Neurophysiol.** v. 35, n. 7, p. 403-13, 1995.

HOLLMANN, W.; HETTINGER, T. H.. **Medicina de Esporte**. 3ª Ed. São Paulo: Manole, 1989.

IKAI, M.; STEINHAUS, A. H. Some factors Modifying the expression of human strength. **Journal of applied Physiology**. v. 16, p. 157-63, 1961.

IKAI, M.; YABE, K. Training effect of muscular endurance by means of voluntary and electrical stimulation. **Eur J Appl Physiol**. v. 28, p. 55-60, 1969

INASHIMA, S.; YASUDA, T.; INAMIZU, A.; WADA, M.; KATSUTA, S. Effects of exhaustive exercise on sarcoplasmic reticulum ATPase. Comparison of short-and long term exercise. **Japanese Jour of Physic Fitness and Sports Med**. v. 47, n. 1, p. 63-71, 1998.

KAYSER, B. Exercise starts and end in the brain. **Eur J Appl Physiol**. v. 90, n. 3-4, p. 411-419, 2003.

KENT-BRAUN, J. A. Central and peripheral contributions to muscle fatigue in humans during sustained maximal effort. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**. v. 80, n. 1, p. 57-63, 1999.

KIRKENDALL, D. T. Fatigue from voluntary motor activity. In: Garret Jr. WE, Kirkendall DT. **Exerci Sport Sci**. Philadelphia: Lippincott Willians & Wilkins. 2000. p. 97-104.

KONIG, D. WAGNER, K. H.; ELMADFA, I.; BERG, A.. Exercise and oxidative stress: significance of antioxidants with reference to inflamatory, muscular and systemics stress. **Exerc Immunol Rev**. v. 7, p. 108-33, 2001.

KREIDER, R. B.; JACKSON, C. W. Amino acid suplmentations help swimmers feel better. **Med Sci Sport Exer**. v. 26, n. 5, Abstract 644, 1994.

LEPPIK, J. A.; AUGHEY, R. J.; MEDVED, I.; FAIRWEATHER, I.; CAREY, M. F.; MCKENNA, M. J. Prolonged exercise to fatigue in humans impairs skeletal muscle Na⁺-K⁺-ATPase activity, sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release, and Ca²⁺ uptake. **Appl Physiol**. v. 97, n. 4, p. 1414-23, 2004.

LOWESNTEN, J. M.; GOODMAN, M. N. The purine nucleotide cycle in skeletal muscle. **Federation Proceedings**. v. 37, p. 2308-12, 1978.

MACKINNO, L. T. **Advances in exercise immunology**. Brisbane: Human Kinetics. 1999; p. 160-182.

MANS, A. M; BIEBUYCK; J. F; HAWKINS, R. A. Ammonia selectively stimulates neural amino acid-trasnport across blood-brain barriers. **Am J Physiol**. p. 245, n. 14, p. 74-77, 1983.

MANSON, W.; MCCONELL, G. E.; HARGREAVES, M. Carbohydrate ingestion during exercise: liquid vs solid feedings. **Med Sci Sport Exer**. v. 25, n. 8, p. 966-969, 1993.

MATON, B. Human motor activity during the onset of muscle fatigue in submaximal isometric isotonic contraction. **Eur J Appl Physiol**. v. 46, p. 271-281, 1981.

McARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Fisiologia do exercício**. 4^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1998. p. 333.

MEDVED, I.; BROWN, M. J.; BJORKSTEN, A. R.; MCKENNA, M. J. Effects of intravenous N-acetylcysteine infusion on time to fatigue and potassium regulation during prolonged cycling exercise. **J Appl Physiol**. v. 96, n. 1, p. 211-217, 2004.

MORGAN, R. M.; PARRY, A. M.; ARIDA, R. M.; MATTHEWS, P. M.; DAVIES, B.; CASTELL, L. M. Effects of elevated plasma tryptophan on brain activation associated with the Stroop task. **Psychopharmacology**. 2006, Dec 19; [Epub ahead of print].

NIEMAN, D. C. Exercise, the immune system, and infectious disease. In: Garret Jr. WE, Kirkendall DT. **Exerc Sport Sci**. Philadelphia: Lippincott willians & Wilkins, 2000. p. 215-122.

NYBO, L.; NIELSEN, B.; PEDERSEN, B. K.; MOLLER, K.; SECHER, N. H. Interleukin-6 release from the human brain during prolonged exercise. **J Physiol**. v. 42, n. 3, p. 991-5, 2002.

OSÓRIO, J.; DONOSO, H. Effects of a competitive triathlon on plasma concentrations of tryptophan and branched-chain amino acids. **Revista Paulista de Educação Física**. v. 7, n. 2, p. 3-7, 1993.

PEREIRA, B.; SOUZA Jr., T. P. **Metabol. Cel. e exerc. Físi**. São Paulo: Phorte, 2004.

POWERS, S. K.; DERUISSEAU, K. C.; QUINDRY, J.; HAMILTON, K. L. Dietary antioxidants and exercise. **J Sport Sci**. v. 22, n. 1, p. 81-94, 2004.

POWERS, S. K.; HOWLEY, E. T. **Fisiologia do exercício**. 5ª ed. Barueri: Manole, 2006. p. 361-370.

ROBERGS, R A, ROBERTS, S. O. Exercise, performance, and clinical applications. In: Robergs RA, Roberts SO. **Exercise physiology**. London: WBC/ Mc Graw-Hill, 1997. p. 546-563.

ROSSI, L.; TIRAPEGUI, J. Aspectos atuais sobre exercício físico e nutrição. **Revista Paulista de Educação Física**. 1999; v. 13, n. 1, p. 67-82, 1999.

SANDIFORD, S. D.; GREEN, H. J.; DUHAMEL, T. A.; PERCO, J. G.; SCHERTZER, J. D.; OYANG, J. Inactivation of human muscle Na⁺-K⁺-ATPase in vitro during prolonged exercise is increased with hypoxia. **Appl Physiol**. v. 96, n. 5, p. 1767-75, 2004.

SANTOS, M. G.; DEZAN, V. H.; SARRAF, T. A. Bases metabólicas da fadiga muscular aguda. **R. Bras. Ci. e Mov**. v. 11, n. 1, p. 7-12, 2003.

SNYDER, A. C. Overtraining and glycogen depletion hypothesis. **Med Sci Sport Exer**. v. 30, n. 7, p. 1146-50, 1998.

SUZUKI, I. M. Exercise and serum enzymes. **Tairyoku Kag**. v. 51, n. 5, p. 407-422 2002.

TSINTZAS, K.; WILLIAMS, C. Human muscle glycogen metabolism during exercise: effect of carbohydrate supplementation. **Sports Medicine**. v. 25, n. 1, p. 7-23, 1998.

TUPPLING, A. R.; GREEN, H. J.; ROY, B. D.; GRANT, S.; OWYANG, J. Paradoxical effects of prior activity on human sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase response to exercise. **Appl Physiol**. v. 95, n. 1, p. 138-44, 2003.

WESTERBLAD, H. Cellular mechanisms of fatigue in skeletal muscle. **American J. Physiol**. v. 26 n. 1, p. 195-209, 1991.

ZOLADZ, J. A.; DUDA, K.; MAJERCZAK, J.; THOR, P. Effect of different cycling frequencies during incremental exercise on the venous plasma potassium concentration in humans. **Phys. Res**. v. 51, n. 6, p. 581-586, 2002.