

# Bases metabólicas da fadiga muscular aguda

## Metabolical bases of acute muscular fatigue

---

Maria Gisele dos Santos\*  
Valério Henrique Dezan\*  
Thiago Augusto Sarraf\*

---

### Resumo

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre os mecanismos da fadiga muscular aguda e sua relação com exercícios de longa e curta duração. A fadiga muscular possui sua etiologia multifatorial e sua origem e extensão depende da especificidade do exercício, do tipo de fibra muscular e do nível de aptidão física. Nos esforços de longa duração e baixa intensidade a fadiga está relacionada às fontes energéticas e a outros fatores tais como, dor, desidratação, aumento da temperatura corporal, hipoglicemia e aos processos de transmissão neuromuscular. Em exercícios de alta intensidade (60-90% do  $VO_2$  máx) a fadiga está associada a uma redução do conteúdo muscular de glicogênio. A fadiga muscular pode ser classificada em aguda, subaguda e crônica de acordo com seu início, no entanto, este estudo apenas analisou os mecanismos relacionados à fadiga aguda. Estes mecanismos de fadiga aguda são caracterizados por alteração na produção de força esperada ou requerida em consequência da deterioração de um ou vários processos responsáveis pela excitação-contração-relaxamento muscular.

**PALAVRAS-CHAVE:** fadiga, bioenergética muscular, performance.

### Abstract

The aim of this study was to review the literature about acute muscle fatigue mechanisms and its relationship with physical activity of short and long duration. Muscle fatigue has a multifactor etiology, and its source and extent depends on the specificity of the exercise, muscle fibre type and individual physical fitness level. In efforts of long duration and low intensity, fatigue is related to energetic sources and other factors such as, pain, dehydration, increase in body temperature, hypoglycemia and neuromuscular transmission. In intense exercise (60-90% of  $VO_2$  max), fatigue is linked to a reduction in muscle glycogen content. Fatigue can be classified in acute, sub-acute and chronic according to the period of its beginning. However, this study only analyzed the mechanisms related to acute fatigue. These mechanisms of acute fatigue are characterized by alterations in expected or required muscle strength because of one or several processes of muscle excitation-contraction-relaxation

**KEYWORDS:** fatigue, muscle bioenergetics, performance.

---

\* Departamento de Educação Física do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná.

## Introdução

A fadiga muscular pode ser definida como sendo a incapacidade do músculo para manter uma determinada potência (15), ou uma deficiência em sustentar um nível particular de desempenho durante um exercício físico (11).

Os mecanismos etiológicos responsáveis pela fadiga muscular têm recebido uma importante atenção dos fisiologistas e bioquímicos por mais de um século (17). As principais dificuldades, ao investigar a fadiga, devem-se à natureza multifatorial e à complexidade dessa (27,23). A origem e extensão da fadiga muscular dependem da especificidade do exercício, tipo de fibra muscular e o nível de aptidão física individual (17). 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 numerosas lesões esportivas.

A mudança na produção da força é resultado de uma alteração no processo excitação-contração-relaxamento, de acordo com esta relação a fadiga é dividida em central e periférica. A fadiga central é considerada quando afeta a parte nervosa da contração muscular e a periférica quando apresenta uma deterioração dos processos bioquímicos e contráteis do músculo. Portanto, este estudo teve como objetivo verificar os mecanismos responsáveis pela fadiga muscular aguda associada ao exercício físico.

## Desenvolvimento

### Classificação da fadiga muscular

A fadiga muscular pode ser classificada conforme o período de sua aparição em aguda, subaguda e crônica (35). A fadiga aguda pode ser caracterizada como uma alteração na produção de força esperada ou requerida em consequência da deterioração de um ou vários processos responsáveis pela excitação-contração-relaxamento muscular ocasionando uma diminuição da frequência de ativação muscular, que pode ocorrer em nível do neurônio ou do motoneurônio como conseqüências de diferentes fatores: hipoglicemia, substâncias tóxicas como o íon de amônia e alterações na captação de aminoácidos para a síntese de neurotransmissores (41). Também pode existir uma diminuição do neurotransmissor (acetilcolina) ou uma falha na propagação do potencial de ação pela atuação da acetilcolina sobre a membrana pós-sináptica (17). Portanto, a este nível ocorreria uma alteração na propagação do potencial de ação desde a via nervosa. Esta alteração na propagação do potencial de ação pode ser devido à saída de potássio intracelular e à entrada de água, pois esta redução transmite-se aos túbulos T e poderia resultar numa diminuição da liberação de cálcio desde o retículo sarcoplasmático (27). Durante o exercício, existe um fluxo de cálcio com uns canais de entrada dependente de voltage, modulados por AMPc, e também existe uma bomba de sódio/cálcio, no entanto, o influxo de cálcio estimula a enzima fosfoquinase e modula, possivelmente, a atividade dos canais de potássio, que por sua vez são os determinantes no aparecimento da fadiga (38).

Historicamente, a base das investigações etiológicas da fadiga aguda muscular focaliza-se a partir da localização dos seus mecanismos etiológicos (23), podendo esta ser dividida em central e periférica (41).

### Fadiga aguda central

A fadiga central é provavelmente a que apresenta mais controvérsia entre os estudiosos (18). 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 (36). Esta fadiga pode provir de uma ou mais estruturas nervosas envolvidas na produção ou manutenção do controle da contração muscular (33). A fadiga central é aquela que ocorre em um ou em vários níveis das estruturas nervosas que intervêm na atividade física, na qual pode provocar uma alteração na transmissão desde o sistema nervoso central ou do recrutamento de axônios motores. Normalmente está associada a esforços prolongados de baixa intensidade, assim como a esforços de alta intensidade (41). A fadiga central pode ocorrer em nível supraespinhal por meio da inibição aferente desde os fusos neuromusculares, nas terminações nervosas, depressão da excitabilidade do motoneurônio e falhas na sinapse (18). Neste nível, este mesmo autor propõe que exista um mecanismo relacionado com a alteração nos neurotransmissores das sinapses entre os microneurônios do circuito de *Renshaw* e os alfa neurônios.

A maioria dos circuitos neurais utilizados em excesso pode desenvolver uma depressão na sensibilidade destes, sendo verificado em estudos com modelos animais uma diminuição progressiva na força de contração muscular no circuito reflexo-flexor com o aumento da intensidade e período de excitação (19).

Um aspecto importante relacionado à fadiga central durante o exercício físico de longa duração e baixa intensidade refere-se à interação de alguns neurotransmissores cerebrais (7, 24). A serotonina (5-HT) pode estar envolvida com o sistema de fadiga muscular em decorrência de possíveis alterações na percepção do esforço muscular (32) e pela sua função na regulação do ciclo circadiano (41). A maior parte do triptofano (TRP) circulante, precursor do 5-HT, liga-se à albumina. Entretanto, uma quantidade de triptofano livre (TRPL) pode atravessar a barreira sangüínea do cérebro por meio de um mecanismo de transporte compartilhado com outros aminoácidos, principalmente com os de cadeia-ramificada (BCAAs), leucina, isoleucina e valina (9,12). Em consequência, os níveis de 5-HT cerebral aumentam em resposta a uma adição de TRP ou aumento da razão TRPL/BCAAs (23). Durante exercícios sustentados pode ocorrer um aumento nos níveis de 5-HT cerebral em decorrência de uma maior utilização de BCAAs pelos músculos esqueléticos e por uma elevação na concentração de ácidos graxos livres, no qual estes deslocam o TRP de seus locais de ligação com a albumina, aumentando a TRPL (26). Contudo, foi demonstrado que em outros estudos a suplementação com TRP pode aumentar a tolerância à fadiga pela diminuição da sensação de dor (41).

A dopamina (DA) pode estar associada a vários aspectos da fadiga central, incluindo a locomoção, emoção e aprendizado (6). Os neurônios que contêm elevadas concentrações de DA prevalecem nas regiões mesoencefálicas e no tegmento ventral, participando do sistema responsável pela elaboração dos movimentos complexos. Em estudo realizado com parkinsonianos, verificou-se uma melhora no controle motor após o tratamento com l-dopa, um precursor da DA (7). Em um estudo utilizando ratos tratados com metfetaminas (MA-20mg/kg<sup>4</sup>i.p. at 2-h de intervalo) e submetidos a corridas, foram encontradas evidências da contribuição da DA na fadiga central (22). Um dos possíveis mecanismos da DA envolvidos com a fadiga central está associado à habilidade desta em inibir parte da síntese e metabolismo de 5-HT, retardando o tempo para a fadiga central (23). No que se refere a esse assunto, foi observado que baixos níveis de DA cerebral podem diminuir a eficiência de coordenação motora e uma perda da motivação (11).

Existe uma importante interação entre o sistema serotoninérgico e dopaminérgico associada à fadiga central durante o exercício. Em um estudo realizado com ratos, submetidos a exercício prolongado, verificou-se uma associação entre a fadiga com um aumento no metabolismo cerebral da 5-HT e uma atenuação da DA (2). Uma baixa razão 5-HT/DA em algumas regiões cerebrais pode favorecer o desenvolvimento de motivação, estimulação e coordenação neuromuscular, e em contrapartida, uma alta razão 5-HT/DA está associada à ocorrência de fadiga (11).

A acetilcolina é um outro neurotransmissor que pode possuir relação com a fadiga central. A depleção da colina, principal precursor da acetilcolina, pode contribuir no metabolismo da fadiga central (23). Uma restrição no consumo de colina pode diminuir a velocidade de transmissão dos impulsos nos músculos esqueléticos (49).

A amônia (NH<sub>3</sub>) também pode apresentar uma associação com a fadiga central (23). Um acúmulo de NH<sub>3</sub> no cérebro pode prejudicar a coordenação, controle motor e o sistema oxidativo local (5). Outro possível mecanismo pode ser a relação da NH<sub>3</sub> com o catabolismo dos BCAAs (42).

Em condições na qual se evidenciam sérias alterações na homeostase do sistema imunológico, a citoquinase pode contribuir para a ocorrência de fadiga muscular central (25). Ao final de uma maratona verificou-se que os corredores apresentaram alterações no sistema imunológico (34), podendo nestas circunstâncias 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) (25). Em um estudo realizado com ratos submetidos à aplicação intracranial da isoforma fator de crescimento-b3, e utilizando um eletroencefalograma para analisar a ação desta citoquinase durante o exercício contínuo, foi verificado um aumento percentual na frequência de teta (4-7 Hz) e uma diminuição na frequência alfa (7-13 Hz) (1). Estes resultados são consistentes para associar um aumento na quantidade cerebral do fator de crescimento-b3 com alterações na atividade neuronal após o exercício, podendo o aumento da frequência de teta conduzir a uma diminuição na atividade mental pela sensação de fadiga.

Com relação à utilização de substratos energéticos, uma excessiva depleção de glicogênio pode conduzir a um estado de hipoglicemia causando alterações no sistema nervoso central e, conseqüentemente, à fadiga (23).

### Fadiga aguda periférica

A fadiga periférica deve-se a uma falha ou limitação de um ou mais processos na unidade motora, isto é, nos neurônios motores, nervos periféricos, nas ligações neuromusculares ou fibras musculares (15).

A especificidade das fibras musculares recrutadas durante uma determinada performance física pode representar uma importante relação com a origem da fadiga. As fibras de contração rápida apresentam um retículo sarcoplasmático mais desenvolvido do que as fibras de contração lenta, facilitando a liberação de cálcio no interior da célula muscular, em contrapartida, as fibras de contração lenta possuem um sistema oxidativo mais eficiente para produção de energia (46). Em estudo realizado com modelo animal verificou-se que apenas as fibras de contração lenta diminuiriam a força decorrente de modificações nas propriedades miofibrilar e no retículo sarcoplasmático (10).

O acúmulo de prótons (15) e alterações no pH no músculo durante esforços de alta intensidade e curta duração podem ser responsáveis pela produção da fadiga periférica (41). A cinética etiológica da fadiga durante este tipo de exercício mostra um desenvolvimento temporário parecido ao observado durante as contrações isométricas. Nestes dois tipos de atividades, obtém-se a energia de modo predominantemente anaeróbico, resultando em um acúmulo de prótons e lactato (16). Em um *sprint* experimental, verificou-se que o pH intramuscular pode diminuir de seu valor de repouso (7,0) até 6,4 uma vez que o pH sanguíneo varia de 7,4 a 6,8-6,9 (38).

Um músculo pode realizar contrações a alta potência com elevadas concentrações de lactato, desde que o pH mantenha-se próximo a 7,0. Entretanto quando o pH muscular se apresenta inferior a 7,0 verifica-se uma diminuição da potência muscular, relacionando à etiologia da fadiga periférica com um acúmulo intracelular de prótons (20). Parece que existe um efeito direto do pH sobre os mecanismos contráteis, posto que se tem observado em miofibrilas isoladas e desprovidas de membranas plasmáticas (amienilizadas), que a tensão máxima poderia alcançar-se depois da adição de Ca<sup>2+</sup>, sendo menor a um pH 6,5 que a um pH 7,0 (14). A diminuição do pH cistosólico pode provocar um aumento da capacidade do retículo sarcoplasmático para reter Ca<sup>2+</sup>, reduzindo a estimulação do processo contrátil (30). Em estudo realizado com modelos animais verificou-se que o desenvolvimento da fadiga está associado a alterações funcionais do retículo sarcoplasmático e nas propriedades do aparato contrátil, relacionando as alterações nas pontes cruzadas do ciclo cinético com o aumento de Ca<sup>+</sup> sensível (45), ocorrendo uma possível interferência na interação da miosina com a actina, reduzindo a atividade da miosina ATPase (39). Além disso, o pH recupera-se mais lentamente do que o gradiente eletroquímico para K<sup>+</sup> ou Na<sup>+</sup> e está relacionado à atuação do co-transportador láctico/H<sup>+</sup> (41).

Outro aspecto importante associado com a fadiga periférica refere-se às propriedades da enzima glicolítica fosfofrutoquinase. A inibição da atividade desta enzima por ATP *in vitro* aumenta notavelmente o pH inferior a 7,0, sendo proposto que a queda do pH intracelular “in vivo” dá lugar a uma inibição da fosfofrutoquinase, a qual determina uma diminuição severa do fluxo glicolítico e de sua velocidade de produção de ATP (38,21).

No componente da fadiga que afetaria o sarcolema existiria uma falha no funcionamento da membrana produzida pelas alterações no gradiente eletroquímico normal, demonstrando que a bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  está inibida durante o processo da fadiga o que aumenta os efeitos dos fluxos de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ . O fluxo de perda de  $\text{K}^+$  é três vezes maior que o de aumento de  $\text{Na}^+$ , devido a um aumento da condutância do sarcolema para  $\text{K}^+$ , modulada pelo aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  e pela diminuição de ATP citosólico (41).

### **Fadiga muscular mediante espectroscopia de ressonância magnética de fósforo ( $^{31}\text{P}$ -ERM)**

A relação entre fadiga muscular e metabolismo tem sido estudada mediante  $^{31}\text{P}$ -ERM em vários protocolos de exercício físico. Um dos primeiros estudos sobre fadiga muscular utilizando  $^{31}\text{P}$ -ERM teve como objetivo determinar o possível efeito da diminuição do ATP durante a fadiga produzida por um exercício de curta duração e de intensidade entre média e alta no antebraço. Neste estudo, verificou-se que a recuperação dos níveis de PCr, Pi e pH foi mais lenta depois do exercício de alta intensidade e a recuperação do ATP foi mais demorada do que os metabólicos restantes (40).

Observou-se uma relação linear entre fadiga e o acréscimo de fosfato monovalente ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) durante a realização de contrações máximas no músculo flexor do punho em indivíduos saudáveis (47). Estes autores verificaram que a relação entre  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  e fadiga foi mais consistente que a relação entre pH e fadiga, contudo a força desenvolvida correlacionou melhor com a concentração de  $\text{H}^+$  e  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  do que a concentração de PCr ou Pi. Neste estudo foi proposto que  $\text{H}^+$  (pHi) e  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  poderiam ter um papel importante no desenvolvimento da fadiga muscular. Estudos posteriores demonstram um resultado similar em um grupo muscular menos fatigável, os tibiais anteriores (44). Uma relação linear entre  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  e fadiga, neste caso, no primeiro músculo dorsal interósseo de sujeitos saudáveis (8).

Em um estudo paralelo, apontaram evidências de que este componente pH-independente da fadiga pode estar relacionado a um retardo da recuperação na força observada durante a fadiga, como se sugeriu, por uns 50% de atraso na recuperação do músculo fadigado quando o pH não foi modificado (28). Em resumo, todos estes estudos sugerem que a fadiga muscular desenvolvida durante o exercício intenso e de curta duração poderia ser devida, em parte, a uma acumulação de subprodutos metabólicos. Contudo, em um estudo de exercícios fatigantes em diferentes níveis de força sub-máxima, não encontraram uma alta relação entre a fadiga muscular e alterações na concentração de metabólicos intracelulares medidos por  $^{31}\text{P}$ -MRS (31). Uma observação similar a esta foi encontrada no músculo gastrocnêmio utilizando um protocolo de exercício

progressivo até chegar à fadiga (48). Em contrapartida, outro grupo de investigadores foi capaz de detectar, mediante  $^{31}\text{P}$ -MRS, uma relação não linear entre a fadiga do flexor plantar e a concentração de  $\text{H}^+$ , Pi e  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  ao começo do exercício (13).

À respeito da relação do comprimento muscular e do uso da energia em um exercício de dorsiflexão, os pesquisadores observaram uma melhor relação entre fadiga em Pi e  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , de que entre fadiga e o comprimento do músculo. Finalmente, observaram um importante componente metabólico na fadiga durante um exercício sub-máximo (3). Contudo, as contrações isométricas dos dorsiflexores ocorriam durante o tempo em que se dava uma diminuição da força desenvolvida voluntariamente (29).

Um estudo submetendo indivíduos a contrações voluntárias máximas (CMV) constantes dos dorsiflexores do tornozelo durante dois minutos seguidos e CVM intermitentes em 15-20 minutos foi observado que ambos os exercícios chegaram a níveis similares de fadiga. Contudo, durante o protocolo CVM intermitente o acréscimo de Pi foi inferior, assim como a velocidade de recuperação da força máxima depois do protocolo fatigante (4).

## **Considerações Finais**

Nesta revisão, verificou-se uma importante contribuição dos neurotransmissores com a fadiga central associada ao exercício. A serotonina pode conduzir a alterações na percepção do esforço muscular na regulação circadiana. A dopamina associa-se à locomoção, emoção e aprendizado, sendo relatado que baixos níveis de DA cerebral pode diminuir a eficiência da coordenação motora e a perda da motivação. As interações do sistema serotoninérgico e dopaminérgico possuem importante relação no controle da fadiga central, uma baixa razão 5-HT/DA pode favorecer o desenvolvimento de motivação, estimulação e coordenação neuromuscular, e em contrapartida, uma alta razão 5-HT/DA está associada à ocorrência de fadiga.

Foi verificado que outros fatores como alterações no sistema imunológico e depleção excessiva de substratos também podem estar envolvidas com a etiologia da fadiga central.

Em exercícios de alta intensidade, a etiologia da fadiga muscular aguda periférica pode estar associada a trocas metabólicas, enquanto nos exercícios de intensidade sub-máxima, esta esteja relacionada a outros processos fisiológicos, como uma deterioração da ativação muscular (acoplamento excitação-contração).

A modulação do gradiente eletroquímico transmembrana no sarcolema pode afetar a transmissão do potencial de ação no músculo, e portanto, a frequência da contração, conduzindo à fadiga.

Uma série de estudos utilizando  $^{31}\text{P}$ -MRS demonstrou uma lista de processos contráteis inibitórios relacionados à fadiga muscular durante alguns tipos de exercícios. Disto pode-se deduzir que um protocolo de exercício dinâmico, quase fatigante, deveria produzir trocas em metabólicos detectáveis por  $^{31}\text{P}$ -MRS acerca da fadiga.

## Bibliografia

1. ARAI, M. *et al.* Effects of intracranial injection of transforming growth factor- $\beta$  relevant to central fatigue on the waking electroencephalogram of rats Comparison with effects of exercise. *Progress in neuro-psychopharmacology & Biological psychiatry* 2002; 26:301-312.
2. BAILEY, S.P. DAVIS, J.M. AHLBORN, E.N. Serotonergic agonists and antagonists affect endurance performance in rat. *J Sports Med* 1993; 6: 330-333.
3. BAKER, A.J. CARSON, P.J. GREEN, A.L. Influence of human muscle length on energy transduction studied by  $^{31}\text{P}$ -MRN. *J Appl Physiol* 1992; 73:160-165.
4. BAKER, A.J. *et al.* Slow force recovery after long duration exercise: metabolic and activation factors in muscle fatigue. *J Appl Physiol* 1993; 74:2294-230.
5. BANISTER, E.W. CAMERON, B.J.C. Exercise-induced hyperammonemia: peripheral and central effects. *Int J Sports Med*, 1998; 11 (suppl 2): 129-142.
6. BARENOUD, P. *et al.* Evaluation of simple and complex sensorimotor behaviors in rats with a partial lesion of the dopaminergic nigrostriatal system. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 322-336.
7. BERNE, R.M. LEVY, M.N. *Fisiologia*. 4. ed. Guanabara, 2000.
8. CADY, E.B. *et al.* Non-invasive investigation of cerebral metabolism in new born infants by phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 1983; 1:1059-1062.
9. CHAOULOFF, F. *et al.* Effects of conditioned running on plasma, liver and brain tryptophan and on brain 5-hydroxytryptamine metabolism of the rat. *Br J Pharmacol* 1985; 86:33-41.
10. DANIELI-BETTO, D. Effects of fatigue on sarcoplasmic reticulum and myofibrillar properties of rat single muscle fibers. *J Appl Physiol* 2000; 89: 891-898.
11. DAVIS, J.M. BAILEY, S.P. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 1997; 29: 45-57.
12. DAVIS, J.M. Nutritional influences on central mechanisms of fatigue involving serotonin. In: Biochemistry of exercise. Maughan RJ, Shirreffs SM. *Human kinetics*, 1996, p. 445-455.
13. DEGROOT, M. *et al.* Dissociation of  $\text{H}^+$  from fatigue in human muscle detected by high time resolution  $^{31}\text{P}$ -MRS. *Muscle Nerve* 1993; 16:91-98.
14. DONALDSON, S.K.B. KERRICK, W. HERMANSEN, L. Differential direct effects of  $\text{H}^+$  on  $\text{Ca}^{+2}$  activated form of skinned fibers from soleus, cardiac and adductor magnus muscles of rabbits. *Pflugers Archiv* 1978; 376:55-65.
15. EDWARDS, R.H.T. *Human muscle function and fatigue*. Londres. Edic. Whelan, 1981; 82:1-18.
16. EDWARDS, R.H.T. HARRIS, R.C. HULTMAN E. Effect of temperature on muscle energy metabolism and endurance during successive isometric contractions sustained to fatigue on the quadriceps muscle in man. *J Physiol* 1972; 220:335-352.
17. FITTS, R.H. Mecanismos de fadiga muscular. In: Prova de esforço e prescrição de exercício. *American College of Sports Medicine*. São Paulo: Revinter, 1994, 73-79.
18. GANDEVIA, S.C. ALLEN, G.M. MCKENZIE. Central fatigue: Critical issues, quantification and practical applications. In: Gandevia SC, ENOKA RM, McComas AJ *et al.* Fatigue: Neural and muscular mechanisms. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1994; 384:281-294.
19. GUYTON, A.C. HALL, J.E. *Tratado de fisiologia médica*. 9. ed. Guanabara, 1997.
20. HERMANSEN, L. Effect of acidosis on skeletal muscle performance during maximal exercise in man. *Bulletin European de Physiopathologie Respiratoire* 1979; 15:229-238.
21. \_\_\_\_\_. Effect of metabolic changes on force generation in skeletal muscle during maximal exercise. *Ciba Found Symp* 1981; 8:75-88.
22. KALINSKI, M.I. DLUZEN, D.E. Methamphetamine produces subsequent reductions in running time to exhaustion in mice. *Brain Research* 2001; 921:160-164.
23. KIRKENDALL, D.T. *Fatigue from voluntary motor activity*. In: Exercise and sport science. Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p.97-104.
24. LLOYD, A.R. HALES, J.P. GANDEVIA, S.C. Muscle strength, endurance and recovery in the post-infection fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:1316-1322.
25. MACKINNON, L.T. *Advances in exercise immunology*. Human Kinetics, 1999.
26. MAUGHAN, R. GLEESON, M. GREENHAFF, P.L. *Bioquímica do exercício e do treinamento*. Manole, 2000.
27. MCARDLE, W.D. KATCH, F.I. KATCH, V.L. *Essentials of exercise physiology*. Lippincott Williams & Wilkins, 1994.
28. MILLER, R.G. BOSKA, M.D. MOUSSAVI, R.  $^{31}\text{P}$ -MRS studies of high energy phosphates and pH in human muscle fatigue. *J Clin Invest* 1988; 81:1190-1196.
29. MILLER, R.G. MOUSSAVI, R. GREEN, A.T. The fatigue of rapid repetitive movements. *Neurology*. 1993; 43:755-761.
30. NAKAMURA, Y.Y. SCHWARTZ A. The influence of hydrogen ion concentrations on calcium binding and release by skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *J Gen Physiol*, 1972; 59:22-32.
31. NEWHAM, D.J. CADY, E.B.  $^{31}\text{P}$ -MRS study of fatigue and metabolism in human skeletal muscle with voluntary, intermittent contractions at different forces. *NMR Biomed* 1990, 3:211-219.
32. NEWSHOLME, E.A. ACWORTH, E. Amino acids, brain neurotransmitters and a functional link between muscle and brain that is important in sustained exercise. In: Benzi G, ed. Advances in myochemistry. *London Libbey Eurotext* 1987; 127-133.
33. NEWSHOLME, E.A. LEECH, A.R. *Bioquímica médica*. Interamericana. Madrid, 1986.
34. NIEMAN, D.C. Exercise, the immune system, and infectious disease. In: *Exercise and sport science*. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

35. POWERS, S.K. HOWLEY, E.T. Exercise physiology, theory and application to fitness and performance. *Wm. C. Brown Publishers*, 1990, p.417-426.
36. ROBERGS, R.A. ROBERTS, S.O. Exercise physiology, exercise, performance, and clinical applications. *WBC/McGraw-Hill*, 1997, p.546-563.
37. SAHLIN, K. Metabolic factors in fatigue. *Sport Med.* 13:99-107, 1002.
38. SAHLIN, K. PALMSKOG, G. HULTMAN E. Adenine nucleotide and IMP contents of the quadriceps muscle in man after exercise. *Pflugers Archiv* 1978; 374:193-198.
39. STROJNIK, V. KOMI, P.V. Fatigue after maximal stretch-shortening cycle exercise. *J Appl Physiol* 2000; 84:344-350.
40. TAYLOR, D.J. STYLES, P. MATTHEWS, P.M. Energetics of human muscles: exercise-induced ATP depletion. *Magn Reson Med* 1986; 3:44-54.
41. TERRADOS, N. FERNÁNDEZ, B. Fatiga muscular. In: Fatiga muscular en el rendimiento deportivo. *Sintesis*, 1997.
42. WAGENMAKERS, A.J.M. COACLEY, J.H. EDWARDS, R.H.T. Metabolism of branched-chain amino acids and ammonia during exercise: clues from McArdle's disease. *Int J Sports Med* 1990; 260: 883-890.
43. WEINBERG, R.S. GOULD, D. Foundations of sport and exercise psychology. 2. ed. *Human Kinetics*, 1999.
44. WIENER, M.W. MOUSAVI, R.S. BAKER, A.J. Constant relationships between force, phosphate concentration, and pH in muscles with differential fatigability. *Neurology* 1990; 40:1888-1893.
45. WILLIAMS, J.H. *et al.* Functional aspects of skeletal muscle contractile apparatus and sarcoplasmic reticulum after fatigue. *American physiological society* 1998; 619-626.
46. WILMORE, J.H. COSTILL, D.L. *Fisiologia do esporte e do exercício*. 2. ed. Manole, 2001.
47. WILSON, J.R. MCCULLY, K. MANCINI, D.M. Relationship of muscular fatigue to pH and diprotonated Pi in humans: a <sup>31</sup>P-MRS study. *J Appl Physiol* 1988; 64:2333-2339.
48. WONG, R. DAVIES, N. MARSHALL, D. Metabolism of normal skeletal muscle during dynamic exercise to clinical fatigue: "in vivo" assessment by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Can J Cardiol.* 1990; 6:391-395.
49. XIA, N. Effects of dietary choline levels on human muscle function. MS tesis, Boston University College of Engineering, 1991 *Apud* Kirkendall DT. Fatigue from voluntary motor activity. In: Exercise and sport science. Garrett WE, *Kirkendall DT*. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.