

Fisiologia da fadiga muscular. Delimitação conceptual, modelos de estudo e mecanismos de fadiga de origem central e periférica

A. Ascensão
J. Magalhães
J. Oliveira
J. Duarte
J. Soares

Faculdade de Ciências do Desporto e de Educação Física
Universidade do Porto, Portugal

RESUMO

O tecido muscular esquelético dos mamíferos possui a capacidade de produzir níveis elevados de força quando activado. A incapacidade de produzir repetidamente no tempo um determinado nível de força ou potência muscular designa-se por fadiga neuromuscular, fenómeno que pode manifestar-se de forma aguda e que pode persistir durante dias ou mesmo semanas. A etiologia da fadiga muscular tem atraído o interesse dos investigadores desde há mais de um século. Contudo, os seus agentes e locais definitivos permanecem ainda por identificar. As causas da fadiga muscular durante o exercício residem nas regiões corticais e sub-corticais (fadiga de origem central) e ao nível do tecido muscular esquelético (fadiga de origem periférica). Os objectivos desta revisão foram: (i) definir o conceito de fadiga, enumerando algumas áreas em que este fenómeno tem sido estudado; (ii) diferenciar os modelos experimentais em que a fadiga tem sido estudada, com particular destaque para os estudos in vivo recorrendo à electromiografia; (iii) analisar os principais factores descritos na literatura relacionados com a fadiga central, nomeadamente a relação desta com a variação de alguns neurotransmissores e alguns aminoácidos de cadeia ramificada; (iv) diferenciar e explicar os principais tipos de fadiga periférica descritos na literatura e (v) analisar os mecanismos indutores de fadiga com origem predominantemente periférica, com particular destaque para o papel da depleção de alguns substratos energéticos necessários para a síntese de ATP e da variação das concentrações intracelulares de cálcio, H^+ , lactato, fosfato e ADP. Parece razoável associar, pelo menos em parte, a fadiga de origem predominantemente central com a variação das concentrações de glicose sanguínea, de aminoácidos de cadeia ramificada e da síntese de alguns neurotransmissores. Em relação à fadiga periférica, as evidências experimentais têm demonstrado que reduções nas concentrações mioplasmáticas de cálcio comprometem a tensão gerada pelas fibras durante contracções musculares induzidas por estimulações de frequência elevada. As alterações nas concentrações de H^+ , lactato, Pi, ADP ou ATP, embora influenciem a produção de força pelas fibras musculares, não parecem apresentar-se, per se, como factores determinantes da fadiga.

Palavras-chave: Exercício, músculo esquelético, fadiga central, fadiga periférica.

ABSTRACT

Muscular fatigue. Definition, models of study and mechanisms of central and peripheral fatigue.

Mammalian skeletal muscles are capable of generating enormous forces when appropriately activated. However, repeated attempts to reproduce equivalent force or power output are invariably met with failure, as characterized by an acute and progressive impairment in performance, which may persist for several days or even weeks. This phenomenon is usually named by neuromuscular fatigue. The etiology of muscle fatigue has interested exercise scientists for more than a century, yet definitive agents remain to be identified. The causes of fatigue during exercise include factors that reside in the brain (central fatigue) and in the muscles themselves (peripheral fatigue). The main goals of this review were: (i) to define and to explain the fatigue concept, by pointing out some research areas; (ii) to differentiate the common used experimental models that deal with fatigue with particular focus on in vivo study through electromyography, revealing its potential usefulness; (iii) to briefly analyse some factors involved in central fatigue showing some evidences that relate central fatigue to variations in some brain neurotransmitters and some branched chain amino acids, (iv) to analyse and to describe the different kinds of peripheral fatigue and (v) to review the role of the depletion of some energetic substrates for ATP synthesis as well as intracellular changes in calcium, H^+ , lactate, phosphate and ADP concentrations in metabolic fatigue. It seems reasonable to relate, at least in part, the variations in blood glucose concentrations, branched chain amino acids and the synthesis of some neurotransmitters to central fatigue. With regard to peripheral fatigue, experimental evidences have demonstrated that the reductions in mioplasmatic calcium levels impair muscle fibre tension during intense muscle contractions. Although changes in H^+ , lactate, Pi, ADP or ATP concentrations influence fibre strength, they do not seem to be, per se, determinant factors in muscle fatigue.

Key Words: Exercise, skeletal muscle, central fatigue, peripheral fatigue.

1. INTRODUÇÃO

A fadiga muscular tem-se revelado como um dos tópicos centrais na investigação em fisiologia do exercício. Efectivamente, o volume de trabalhos publicados em torno desta temática parece conferir-lhe o estatuto de uma das áreas mais estudadas na fisiologia do exercício. No entanto, os mecanismos precisos associados à sua etiologia encontram-se ainda por determinar ^(43, 74).

Uma das principais características do sistema neuromuscular é a sua capacidade adaptativa crónica, uma vez que quando sujeito a um estímulo como a imobilização, o treino ou perante o efeito do envelhecimento, pode adaptar-se às exigências funcionais ⁽³⁰⁾. Da mesma forma, consegue adaptar-se a alterações agudas, tais como as associadas ao exercício prolongado ou intenso, sendo uma das mais conhecidas o fenómeno habitualmente referido como fadiga muscular ⁽³⁰⁾.

A incapacidade do músculo esquelético gerar elevados níveis de força muscular ou manter esses níveis no tempo designa-se por fadiga neuromuscular ^(30, 44, 45). Relativamente à definição do conceito de fadiga, importa salientar a diversidade de trabalhos que, embora intitulados e expressamente associados à fadiga, se afastam claramente do conceito clássico de fadiga, ou seja, da incapacidade de produzir e manter um determinado nível de força ou potência musculares durante a realização do exercício. De facto, alguns autores têm associado o termo “fadiga” a inúmeras manifestações de incapacidade funcional evidenciadas quer durante o exercício (máximo ou sub-máximo), quer com carácter retardado relativamente à realização do mesmo. Deste modo, ao longo desta revisão utilizaremos esta designação de forma indiscriminada, não só para nos referirmos aos estudos claramente relacionados com o conceito tradicional de fadiga expresso, mas também a outras formas de manifestação da mesma. Adicionalmente, as manifestações da fadiga têm sido associadas ao declínio da força muscular gerada durante e após exercícios submáximos e máximos, à incapacidade de manter uma determinada intensidade de exercício no tempo, à diminuição da velocidade de contração e ao aumento do tempo de relaxamento musculares ^(3, 6, 23, 72, 82, 88, 98, 99). Este fenómeno encontra-se ainda relacionado com determinadas alterações de alguns parâmetros electromiográficos (EMG) ^(46, 71, 120), nomeada-

mente durante contrações musculares isométricas e dinâmicas, máximas e submáximas, bem como com a variação das concentrações intra e extracelulares de alguns metabolitos e iões ^(para refs. ver 3, 6, 72). A fadiga tem sido, igualmente, sugerida como um mecanismo de protecção contra possíveis efeitos deletérios da integridade da fibra muscular esquelética ⁽¹²²⁾.

Para além dos estudos relacionados com a identificação cada vez mais pormenorizada da sua etiologia na perspectiva da melhoria da *performance* no desporto de alto rendimento ^(3, 6, 72, 83, 84, 98, 99), outros estudos de fadiga têm sido realizados no âmbito da recuperação funcional de sujeitos com patologias ou lesões em determinadas estruturas do sistema nervoso ^(14, 66, 111) e em sujeitos com patologias neuromusculares ^(27, 60, 87, 109). Alguns estudos ^(76, 77, 78, 79, 93, 116) relacionaram as alterações de parâmetros cinemáticos induzidas pela fadiga na identificação de factores de risco para ocorrência de lesões de sobrecarga. O papel da fadiga neuromuscular na variação da proprioceptividade ^(2, 47, 81) e do controlo motor ^(54, 81) tem sido, também, a par da influência da idade ⁽⁸⁹⁾, do sexo dos sujeitos ^(52, 91, 92, 103) e da manifestação dos padrões de activação ^(9, 90, 93) e coactivação ^(49, 59, 118) de alguns grupos musculares, objectivo de alguns trabalhos neste domínio.

Apesar do interesse de mais de um século por parte dos investigadores, os agentes definitivos indutores de fadiga encontram-se ainda por identificar. De facto, a fadiga muscular pode resultar de alterações da homeostasia no próprio músculo esquelético, ou seja, o resultado do decréscimo da força contráctil independentemente da velocidade de condução do impulso neural, habitualmente designada de fadiga com origem predominantemente periférica. Pode também ser o resultado de alterações do *input* neural que chega ao músculo, traduzida por uma redução progressiva da velocidade e frequência de condução do impulso voluntário aos motoneurónios durante o exercício, normalmente denominada de fadiga com origem predominantemente central ^(22, 23, 39).

Adicionalmente, importa salientar que a fadiga muscular depende do tipo, duração e intensidade do exercício, da tipologia de fibras musculares recrutadas, do nível de treino do sujeito e das condições ambientais de realização do exercício ^(24, 30, 39, 97).

As alterações do pH, da temperatura e do fluxo sanguíneo, a acumulação de produtos do metabolismo

celular, particularmente dos resultantes da hidrólise do ATP (ADP, AMP, IMP, P_i , amónia), a perda da homeostasia do ião Ca^{2+} , o papel da cinética de alguns iões nos meios intra e extra-celulares nomeadamente, o K^+ , Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} , a lesão muscular, principalmente a induzida pelo exercício com predominância de contracções excêntricas e o *stress* oxidativo têm sido algumas das causas sugeridas para a fadiga muscular.

Deste modo, para além de tentar clarificar as diferentes perspectivas em torno da definição e do conceito de fadiga muscular, os objectivos deste trabalho são: (i) analisar os modelos experimentais frequentemente utilizados para o seu estudo, com enfoque particular na electromiografia; (ii) abordar alguns dos factores relacionados com a fadiga de origem central, destacando a relação desta com as variações descritas em alguns neurotransmissores e aminoácidos de cadeia ramificada; (iii) caracterizar os principais tipos fadiga periférica e (iv) analisar os mecanismos indutores de fadiga com origem predominantemente periférica que mais frequentemente são referidos pela literatura.

2. MODELOS DE ESTUDO

Um vasto conjunto de modelos experimentais, desde estudos *in vitro* a estudos *in vivo*, tem sido utilizado para compreender as razões pelas quais o sistema neuromuscular é incapaz de sustentar no tempo um determinado nível critério de performance. Apesar de muitos destes modelos poderem ser considerados “não fisiológicos”, apresentam-se essenciais para relacionar a organização e a composição do meio intracelular com a funcionalidade muscular.

Habitualmente, os estudos *in vitro* simulam diferentes condições intracelulares e utilizam centrifugação diferencial para enriquecer a amostra de um determinado organelo específico ⁽⁴³⁾. Estas preparações têm sido utilizadas para estudar quer alterações da funcionalidade de algumas estruturas celulares específicas, tais como o sarcolema, o RS, mitocôndrias ou o aparelho miofibrilar, quer questões de natureza metabólica, manipulando concentrações de ATP, ADP, P_i , pH, Ca^{2+} , entre outros metabolitos associados à etiologia da fadiga muscular. Neste tipo de estudos pretende-se comparar fibras musculares não fatigadas com fibras fatigadas e identificar potenciais

alterações induzidas pelo exercício. Deste modo, as trocas iónicas em torno do sarcolema, a libertação de Ca^{2+} pelo RS e a actividade das ATPases envolvidas nos processos de excitação e contracção musculares, nomeadamente a Na^+-K^+ ATPase, Ca^{2+} ATPase e ATPase actomiosínica, têm sido alguns dos alvos em estudos sobre fadiga realizados *in vitro*.

O tecido muscular pode igualmente, através de técnicas *in vitro*, ser estudado directamente sem disrupções. Um grupo de fibras ou uma fibra muscular individual isolada é colocada num determinado meio fisiológico, sujeita a diferentes protocolos de estimulação eléctrica e num transdutor de força, obtendo-se a relação entre a variação das condições do meio e a tensão gerada pelas fibras. As fibras individuais podem ser estudadas com o sarcolema intacto ou removido, neste último caso com a vantagem de permitir a manipulação directa do meio intracelular. Das experimentações *in vitro*, as realizadas em fibras intactas, i.e. com membrana plasmática preservada, possuem características mais próximas da realidade devido à possibilidade da manutenção, presumivelmente inalterada, do meio intracelular. Contudo, este protocolo de activação não possui a plasticidade e adaptabilidade inerentes aos sistemas neuromusculares dos estudos *in vivo*, particularmente pela capacidade que os últimos têm utilizar uma estratégia “flexível” de recrutamento das fibras musculares, como mecanismo de protecção e defesa perante a fadiga ^(para refs. ver 43).

Tem sido igualmente possível o estudo *in situ* de unidades motoras isoladas, por estimulação do nível do nervo motor de animais anestesiados. Este modelo experimental, à semelhança dos estudos *in vitro*, não permite qualquer recrutamento selectivo das fibras de acordo com o seu estado de fadiga.

Os trabalhos *in vivo* realizados em animais e em humanos têm-se constituído como uma referência fundamental no estudo da fadiga, uma vez que a diminuição da tensão muscular gerada reflecte uma acção orgânica e sistémica do sujeito durante o exercício e a recuperação. Durante a realização de exercício torna-se difícil ter acesso e, assim, estudar o tecido muscular antes de ocorrerem alterações induzidas pelo exercício e pela recuperação. Contudo, a realização de biópsias musculares de forma rápida, durante e imediatamente após o final do exercício, assim

como os recentes progressos na utilização de procedimentos de ressonância magnética nuclear ($^{31}\text{P-NMR}$), têm tornado possível uma análise mais precisa das alterações metabólicas musculares induzidas pelo exercício. Adicionalmente a utilização de técnicas electromiográficas tem-se constituído como uma das metodologias mais valiosas no estudos na identificação de algumas manifestações de fadiga neuromuscular a partir da análise de alguns dos seus indicadores. Dadas as limitações inerentes a cada um dos modelos experimentais existentes, tem sido recomendado algum cuidado na interpretação dos resultados e, conseqüentemente, na identificação dos mecanismos e locais definitivos da fadiga muscular.

2.1. Uso da electromiografia (EMG) no estudo da fadiga muscular

O estudo da função muscular através da análise do sinal eléctrico emitido pelo músculo esquelético designa-se, habitualmente, por EMG ⁽⁸⁾. O desenvolvimento da tecnologia de registo electromiográfico na detecção dos potenciais eléctricos produzidos durante a actividade muscular dinâmica e estática, assim como os procedimentos de armazenamento, processamento e quantificação do sinal, têm permitido o uso, cada vez mais massivo da EMG em diferentes áreas, das quais se destacam a neurologia, a neurofisiologia, a neurocirurgia, a ortopedia, a reabilitação, a ergonomia, a biomecânica e a medicina desportiva ⁽¹⁸⁾.

A análise das curvas do sinal electromiográfico em exercício possibilita o estudo *in vivo* da manifestação da fadiga de um determinado músculo. Contudo, é sugerido que o uso da EMG como instrumento de estudo da fadiga muscular, seja encarado com o conhecimento das limitações impostas pelo equipamento e pela sua utilização. De facto, as técnicas de EMG de superfície apresentam bastante utilidade, embora devam ser implementadas com o conhecimento dos mecanismos fisiológicos e biomecânicos subjacentes à geração e propagação do sinal eléctrico correspondente ao potencial de acção ⁽⁷⁵⁾. Estes autores destacam dois tipos distintos de factores associados a uma, por vezes, incorrecta aquisição e interpretação do sinal EMG: (i) aqueles que designaram por geométricos e anatómicos, tais como (a) a forma e tamanho dos eléctrodos; (b) a distância entre eléctrodos;

(c) a localização dos eléctrodos relativamente às zonas de inervação muscular e à junção miotendínea; (d) a espessura da pele e da camada subcutânea; (e) o alinhamento incorrecto entre as fibras musculares e os eléctrodos e, por outro lado, (ii) os factores de natureza fisiológica, nos quais incluíram (a) a velocidade de condução média das fibras musculares; (b) a distribuição das fibras musculares; (c) o número de unidades motoras, o tamanho e as características histológicas de cada unidade motora; (d) o fluxo sanguíneo e a temperatura musculares, (e) a taxa de produção de metabolitos, o pH intramuscular, a cinética de alguns iões em torno da membrana celular e (f) os níveis e o tipo de contracção (voluntária, induzida por electroestimulação, concêntrica e excêntrica). Um outro fenómeno sugerido como indutor de possíveis alterações no sinal adquirido por EMG de superfície é o, habitualmente referido, *crosstalk*, ou seja, a captação de sinais oriundos de músculos vizinhos daquele de que se pretende obter informação, que podem causar uma incorrecta interpretação dos dados. No entanto, alguns trabalhos têm evidenciado um efeito negligenciável do *crosstalk* em EMG de superfície ^(para refs. ver 104, 124).

A maioria dos estudos que utilizam parâmetros electromiográficos como medida critério para estudar a fadiga muscular em situações *in vivo*, induzida por qualquer tipo de exercício, têm sido realizados em condições isométricas.

Regra geral, durante um exercício submáximo com predominância de contracções isométricas verifica-se um aumento dos componentes do sinal EMG no domínio do tempo, enquanto as características no domínio da frequência do sinal se deslocam para zonas de baixa frequência ^(para refs. ver 69, 75, 95, 119). Tem sido proposto que a resposta dos músculos à fadiga, durante um exercício submáximo, se traduz num aumento do número de unidades motoras recrutadas e/ou na sua sincronização, de forma a compensar a redução da capacidade de gerar força pelas unidades motoras e que esta resposta é responsável pelo aumento da amplitude do sinal EMG ^(para refs. ver 95, 119), normalmente expressa pelos parâmetros Integral EMG (IEMG) (mV.seg) e RMS (mV). A compressão do espectro EMG, ou seja, o desvio da frequência de mediana e de média (Hz) para as zonas de baixa frequência durante a fadiga muscular, parece ser

influenciado, predominantemente, pela diminuição da velocidade de condução do potencial de acção ^(para refs. ver 95, 119), em consequência, pelo menos em parte, do aumento da concentrações de ácido láctico durante o exercício e consequente diminuição do pH ⁽⁷¹⁾.

Embora a determinação dos componentes do sinal electromiográfico no domínio da frequência seja, habitualmente, efectuada durante a realização de contracções isométricas, diversos estudos têm, recentemente, tentado avaliar estes componentes, assim como os do domínio do tempo, em exercícios dinâmicos, normalmente, realizados em dinamómetros isocinéticos, quer no modo concêntrico, quer excêntrico ^(62, 68, 71, 95). Alguns autores ^(68, 71, 95) verificaram uma diminuição da velocidade de condução do impulso com consequente diminuição da frequência de mediana e um aumento da amplitude média do potencial de acção durante os dois tipos de contracção (dinâmica e isométrica), a par de um natural decréscimo da força muscular. A diminuição mais acentuada da mediana de frequência e da velocidade de condução do impulso, verificada durante o exercício isométrico comparativamente ao exercício dinâmico, foi justificada por Masuda et al., ⁽⁷¹⁾ pelo efeito do fluxo sanguíneo nas alterações do pH intracelular e nas concentrações de K⁺. De facto, a isquemia induzida pela realização de contracções isométricas influencia os mecanismos de *clearance* de ácido láctico e dos iões K⁺ condicionando a recuperação da velocidade de condução do impulso nervoso nas fibras musculares, o que não acontece de forma tão exuberante durante contracções dinâmicas ^(para refs. ver 71).

Os componentes do sinal electromiográfico expressos no domínio do tempo têm também permitido determinar a magnitude da diminuição do *input* neural aos músculos após a realização de exercícios de longa duração, ou seja, a contribuição da falência do sistema nervoso central para a diminuição da capacidade dos sujeitos. Efectivamente, após a realização de exercícios prolongados têm sido registados decréscimos do IEMG e RMS médios e máximos ^(65, 83, 86), o que é demonstrativo da diminuição da capacidade de recrutamento de unidades motoras após a realização de um exercício indutor de fadiga, comparativamente com a situação de controlo. Nicol et al., ⁽⁸³⁾ verificaram, em 7 atletas, uma diminuição de 36% e 42% do IEMG máximo dos músculos vasto medial e

vasto lateral, respectivamente, após a realização de uma maratona. Segundo os autores, a diminuição do *input* neural aos referidos músculos tem como consequência um insuficiente recrutamento de unidades motoras e uma diminuição do torque máximo isométrico. Resultados de conteúdo semelhante foram encontrados por Paavolainen et al., ⁽⁸⁶⁾ e por Lepers et al., ⁽⁶⁵⁾ após uma corrida de 10 kms e 2 horas de exercício em cicloergómetro a uma intensidade correspondente a 65%VO_{2máx} respectivamente.

3. FADIGA DE ORIGEM CENTRAL

A fadiga de origem central traduz-se numa falha voluntária ou involuntária na condução do impulso que promove (i) uma redução do número de unidades motoras activas e (ii) uma diminuição da frequência de disparo dos motoneurónios ^(para refs. ver 106, 109). O possível papel do sistema nervoso central (SNC) na origem da fadiga é, habitualmente, estudado com recurso a técnicas designadas por contracções interpoladas ^(para refs. ver 3, 106). Nestes estudos, a força máxima que o sujeito consegue gerar voluntariamente é comparada com a força produzida supramaximalmente por electroestimulação exógena do nervo motor ou do próprio músculo ^(3, 24). Inicialmente, os resultados de alguns desses estudos pareciam demonstrar que, em sujeitos treinados e motivados, a superimposição de um estímulo eléctrico supramáximo não se traduzia, habitualmente, num aumento da força em músculos isolados durante a fadiga ^(para refs. ver 23). Esta premissa foi muitas vezes utilizada para concluir que o decréscimo da actividade nervosa na condução dos impulsos e, por isso, do sistema nervoso, não representava um factor conducente à instalação de fadiga muscular. Contudo, estudos mais recentes parecem evidenciar a existência de um *feedback* sensorial que inibe a taxa de descarga dos motoneurónios durante a fadiga, justificando a importância dos mecanismos centrais na manutenção de um determinado nível de força ^(para refs. ver 23, 24, 40). Esta inibição poderá resultar de um mecanismo de *feedback* reflexo proveniente dos mecanorreceptores, nomeadamente dos fusos neuromusculares e/ou dos órgãos tendinosos de Golgi, ou das terminações nervosas do tipo III e IV, que parecem ser sensíveis à acumulação de alguns metabólitos a nível muscular durante o exercício ^(para refs. ver 23, 40).

No entanto, não parece ser de excluir a importante contribuição do défice na condução do impulso a partir das regiões superiores do cérebro como causa da fadiga. Técnicas recentes utilizando estimulação magnética transcraniana têm, igualmente, fornecido evidências acerca do papel dos mecanismos superiores do SNC na fadiga, particularmente na diminuição da actividade cortical, na condução corticoespinal do impulso nervoso, bem como na activação de áreas cerebrais conducentes à maior produção de dopamina (para refs. ver 23, 24, 40, 112). Efectivamente, num trabalho com o objectivo de estudar as evidências da existência de um *output* sub-óptimo do córtex motor utilizando um protocolo de contracções máximas voluntárias indutoras de fadiga durante 3 minutos, Gandevia et al. (41) verificaram que, quando os níveis de activação comecem a ser insuficientes, a força gerada pelos músculos flexores do cotovelo pode ser incrementada através da estimulação do córtex motor ou do nervo motor, o que sugere um envolvimento das referidas estruturas na génese dos mecanismos associados de fadiga com origem central.

Adicionalmente, têm sido realizados diversos trabalhos (21, 23, 40, 108) sobre a relação entre o tempo de exercício até à exaustão e a variação da síntese e libertação cerebral de alguns neurotransmissores, normalmente associados a estados/factores de natureza psicológica como a motivação, a atenção, o humor e a depressão e também à coordenação neuromuscular. Deste modo, têm sido estudadas (i) as alterações da razão serotonina/dopamina (108), (ii) o papel da cafeína enquanto bloqueador dos receptores de adenosina (potente inibidor dos mecanismos de excitação do SNC) (21) em exercícios de longa duração e (iii) as consequências da administração de diferentes dosagens de alguns aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) (leucina, isoleucina e valina), quer enquanto inibidores do aumento da síntese cerebral de serotonina (5-hidroxitriptamina (5-HT) – o metabolito mais frequente) devido ao aumento das concentrações plasmáticas e cerebrais de triptofano (TRP) (13, 22, 63, 82, 114), quer no aumento da toxicidade cerebral induzida pelo aumento das concentrações de amónia plasmática (22).

Efectivamente, existem duas formas sob as quais o TRP se encontra em equilíbrio no plasma - uma forma livre e uma ligada à albumina. Durante a reali-

zação de exercícios prolongados este equilíbrio parece ser alterado a favor da forma livre, uma vez que, por estimulação da lipólise, quando a concentração plasmática de ácidos gordos aumenta acima de 1 mM, estes ligam-se à albumina, contribuindo para o aumento das concentrações de TPF livre, forma sob a qual este aminoácido é transportado através da barreira hemato/encefálica (para refs. ver 13, 63, 82). Este aumento conduz ao incremento da concentração de TPF cerebral e, conseqüentemente, da síntese de serotonina. Deste modo, e uma vez que os AACR e o TPF concorrem pela entrada no cérebro pela mesma via, a suplementação ergogénica com este tipo de aminoácidos é referida por alguns autores como benéfica no atraso da fadiga em exercícios de longa duração (para refs. ver 63, 82).

A influência da ingestão de dietas ricas em hidratos de carbono na diminuição da razão TRP livre/AACR (13, 22) e o eventual papel dos níveis plasmáticos de colina na síntese de acetilcolina (105) têm sido igualmente objecto de alguns trabalhos no âmbito da fadiga com origem central (para refs. ver 22, 23). De acordo com estes estudos, a ingestão de suplementos dietéticos enriquecidos em hidratos de carbono parece atrasar a manifestação da fadiga de origem central, uma vez que poderá promover, durante o exercício prolongado, um aumento dos níveis de glicose plasmática com uma conseqüente redução relativa das concentrações de ácidos gordos plasmáticos ligados à albumina. Esta alteração parece favorecer um incremento das concentrações de TPF ligado à albumina e, deste modo, uma diminuição das concentrações de TPF livre, com conseqüente diminuição da razão TPF livre/AACR e da produção de 5-HT (para refs. ver 23).

Farris et al. (32) confirmaram a acção do TPF enquanto potente agente de fadiga com origem central ao verificarem que infusões deste precursor e estimulador da síntese cerebral de serotonina promoveram reduções na performance de resistência em cavalos, e por isso, se apresentam consistentes com a hipótese de fadiga de origem central.

Outro neurotransmissor normalmente relacionado com a produção de força muscular é a acetilcolina. A taxa de síntese de acetilcolina é determinada pela disponibilidade do seu precursor, a colina. Embora não seja definitiva a sua associação à fadiga de origem central ou periférica, as reduções nas concentrações

plasmáticas de colina têm sido recentemente relacionadas com o início da fadiga em exercícios de longa duração ^(para refs. ver 23). Contudo, num estudo conduzido por Spector et al., ⁽¹⁰⁵⁾ a suplementação oral de bitartrato de colina (2.43g, 1 hora antes do exercício em cicloergómetro) não induziu incrementos, quer no tempo de exercício até à exaustão (70 e 150% $VO_{2máx}$), quer nos níveis plasmáticos de colina.

4. FADIGA DE ORIGEM PERIFÉRICA

4.1. Tipos de fadiga periférica

Independentemente de alguma conflitualidade terminológica relativamente a alguns tipos de fadiga periférica ⁽¹⁰²⁾, particularmente entre fadiga de baixa frequência (FBF) e fadiga de alta frequência (FAF), é evidente um quadro de particularidades que as diferencia. Assim, a FBF caracteriza-se: (i) por uma acentuada diminuição da força relativa gerada pelas fibras, quando estimuladas a baixa frequência (10-30 Hz), comparativamente com frequências de estimulação elevadas (100Hz); (ii) por uma recuperação lenta da força e (iii) pela persistência de sinais de fadiga (expressa na diminuição de cerca de 15-20% da tensão máxima gerada pela fibra a partir da primeira hora de recuperação) na ausência de significativos distúrbios eléctricos ou metabólicos ^(para refs. ver 10, 17, 35, 102). Importa salientar, no entanto, que este tipo de fadiga não é causado apenas pela realização de exercícios com baixas frequências de estimulação ⁽¹⁰⁾. Efectivamente, a FBF é, fundamentalmente, caracterizada pela duração da sua manifestação (horas ou dias), sendo a designação “*long lasting fatigue*” a alternativa terminológica sugerida ⁽¹⁷⁾.

A recuperação da FBF está, provavelmente, relacionada com a taxa de *turnover* proteico necessário para a regeneração e reparação das estruturas proteicas musculares lesadas durante e após o exercício. Alguns autores sugerem que a perda de homeostasia celular ao ião Ca^{2+} , particularmente o seu aumento citoplasmático, parece ser uma das causas mais prováveis da FBF ^(para refs. ver 10, 15, 102). Chin et al. ⁽¹⁷⁾ verificaram que o papel do ião Ca^{2+} na fadiga tem, pelo menos, duas componentes: (i) uma componente metabólica que, na presença de glucose, é atenuada durante a primeira hora de recuperação e (ii) uma componente dependente da elevação das concentrações intracelulares

($[Ca^{2+}]_i$), cuja recuperação é mais lenta. Assim, após o exercício, a dificuldade de recaptação do Ca^{2+}_i , pode conduzir em repouso a uma elevação das concentrações no citoplasma deste ião, contribuindo para o acentuar das alterações funcionais do RS ⁽¹²³⁾. Estes autores verificaram uma diminuição da captação do Ca^{2+}_i e da actividade das ATPases do RS de 46 e 21%, respectivamente, em fibras musculares desmembradas fatigadas, o que conduz ao aumento das $[Ca^{2+}]_i$. Lamb e Cellini ⁽⁶⁴⁾ verificaram uma diminuição da funcionalidade do RS de fibras musculares desmembradas quando as $[Ca^{2+}]_i$ eram elevadas, referindo que estes resultados poderão ser relevantes na compreensão das bases da FBF.

Esta acumulação intracelular de Ca^{2+} , normalmente designada por Ca^{2+} *overload*, estimula a actividade de enzimas proteolíticas (p.e. enzimas lisossómicas) e a fosfolipase A_2 , contribuindo para a degradação das proteínas e dos fosfolípidos de membrana. Da mesma forma, promove o *swelling* mitocondrial e contribui para a disrupção dos túbulos T e do RS ^(para refs. ver 110, 121, 123). Adicionalmente, os níveis elevados de Ca^{2+} , conjuntamente com os períodos prolongados de exposição a períodos de isquemia/reperfusão decorrentes do exercício, activam a produção acrescida de espécies reactivas de oxigénio, que se apresentam associadas aos mecanismos indutores de lesão muscular esquelética, através da sua acção sobre algumas estruturas celulares ^(para refs. ver 96, 110, 121). Essing e Nosek ⁽³¹⁾ referem ainda que o *stress* oxidativo decorrente do exercício se apresenta como uma das causas da diminuição da capacidade de gerar força pelas fibras musculares, particularmente a associada à FBF. Desta forma, os factores responsáveis pela FBF estão relacionados com alguns mecanismos subjacentes à lesão muscular esquelética induzida pelo exercício. Por outro lado, a FAF é caracterizada (i) por diminuição da força durante períodos de estimulação de alta frequência (50-100 Hz), e que é reversível quando a frequência de estimulação diminui; (ii) pela diminuição da força, acompanhada pela diminuição da amplitude e duração do potencial de acção e (iii) pela diminuição da força, acentuada pelo aumento das concentrações de Na^+ intracelulares e K^+ extracelulares, encontrando-se a recuperação dependente do rápido reestabelecimento da homeostasia iónica ^(para refs. ver 55, 102). De facto, o aumento das concentrações

intersticiais de K^+ , em consequência do seu movimento para o exterior da célula durante o potencial de acção, tem sido referido por inúmeros autores como um importante factor no desenvolvimento da fadiga durante o exercício intenso de curta duração ^(6, 7, 57, 58, 102). Este aumento poderá resultar da incapacidade de manter o gradiente iónico em torno da membrana sarcoplasmática das fibras musculares esqueléticas, por falência conjunta ou isolada das bombas de membrana de Na^+/K^+ responsáveis pela recaptação do K^+ do espaço extracelular para o interior da célula. Consequentemente, verifica-se uma diminuição progressiva da amplitude do potencial de acção, da excitação do sarcolema e dos túbulos T, bem como uma redução da libertação de Ca^{2+} para o citoplasma e da força produzida ^(para refs. ver 72, 102).

As concentrações intersticiais de K^+ podem aumentar de 5mM em repouso para aproximadamente 13mM durante a fadiga ⁽⁵⁸⁾ comprometendo, assim, a tensão gerada pelas fibras musculares isoladas em 10-20% (8mM), 25-75% (10mM) e 60-100% (12.5mM) ^(para refs. ver 58).

Um dos hipotéticos mecanismos sugeridos por Bangsbo ⁽⁶⁾ para explicar a relação entre a acumulação intersticial de K^+ e o desenvolvimento da fadiga é a estimulação das fibras nervosas sensitivas do grupo III e IV pelo K^+ . Efectivamente, a estimulação destas fibras nervosas parece promover uma inibição ao nível cortical e dos nervos motores na espinal medula, impossibilitando a manutenção de uma determinada intensidade de exercício.

Adicionalmente, a par do efluxo de K^+ das fibras durante a fadiga, ocorre um influxo desregulado de Na^+ e água para o interior das fibras, acentuando a disfunção dos processos associados à despolarização da membrana e túbulos T, prolongando o potencial de acção e reduzindo a taxa de libertação de Ca^{2+} para o citoplasma ^(para refs. ver 72).

4. 2. Causas da fadiga muscular de origem periférica

Depleção energética e fadiga muscular

A diminuição da disponibilidade de substratos energéticos ao músculo esquelético activo durante o exercício é a hipótese clássica colocada por alguns autores para justificar a fadiga ^(24, 39, 98, 99, 100, 101). De facto, a influência dos níveis de alguns substratos energéticos na cinética de alguns iões e a actividade

de algumas enzimas específicas, designadas habitualmente por ATPases de Na^+/K^+ , de Ca^{2+} e miofibrilares, têm sido amplamente estudadas ^(para refs. ver 39, 44, 97).

O movimento iónico sistemático subjacente aos processos de E-C ocorre, habitualmente, por mecanismos de difusão simples, a favor do gradiente de concentração, e por transporte activo ATP dependente, contra o gradiente de concentração. Os processos de transporte activo responsáveis pelo reestabelecimento do ambiente electroquímico celular e extra-celular, parecem ser largamente influenciados, entre outros factores, pela funcionalidade de algumas bombas de membrana ATP dependentes, nomeadamente as situadas ao nível do sarcolema e do RS (designadas de bombas de Na^+/K^+ e bombas de Ca^{2+} , respectivamente). Deste modo, a disponibilidade de substratos energéticos, nomeadamente, de fosfocreatina, de glicose sanguínea e de glicogénio, para a síntese de ATP enquanto substrato para as ATPases específicas, quer as localizadas nas membranas plasmática e do RS, quer as miofibrilares, tem sido discutida como um dos factores predisponentes para a ocorrência de fadiga muscular. Contudo, os resultados da literatura apresentam alguma controvérsia, uma vez que não é claro, por exemplo, que a depleção de ATP e fosfocreatina (PC) musculares seja, por si só, determinante para a fatigabilidade das fibras musculares ⁽¹¹³⁾. De facto, a relação de causa-efeito entre a diminuição das concentrações de ATP e PC musculares e a diminuição da força não é evidente, devido à falta de coincidência temporal entre, por exemplo, a ressíntese dos referidos substratos e a recuperação da força ^(para refs. ver 39, 97, 98, 99, 100, 113).

As reservas intra-musculares de ATP e PC nunca são completamente deplecionadas, sendo sugerido que este mecanismo funciona com o sentido de proteger e manter a integridade celular. Após exercício exaustivo foram encontrados valores mínimos de 70% e de 10% do valor de repouso para o ATP e PC, respectivamente ^(para refs. ver 97). Contudo, apesar da reduzida depleção de ATP, os produtos da hidrólise do ATP (ADP, AMP e P_i), hipoteticamente inibidores dos processos de E-C, podem registar um aumento relativo considerável, sugerindo que as concentrações de ATP [ATP] celulares não se constituem, *per se*, factor determinante para a fadiga muscular ^(98, 99, 101).

Contudo, os resultados de um estudo realizado por Blazev e Lamb ⁽¹²⁾ mostram que, em fibras musculares, a despolarização-indutora da libertação de Ca^{2+} é modelada pelas [ATP] e de Mg^{2+} [Mg^{2+}]. Os autores verificaram que após o exercício prolongado, a diminuição da libertação de Ca^{2+} resulta do aumento das [Mg^{2+}] e da diminuição das [ATP] nas zonas próximas dos canais de Ca^{2+} do RS. Verificaram, igualmente, que o aumento das concentrações de AMP e IMP potenciava o referido efeito de diminuição da libertação de Ca^{2+} . No entanto, num outro estudo, os mesmos autores ⁽¹¹⁾ sugerem que o aumento das concentrações de IMP, *per se*, não se constitui como factor inibidor dos processos de E-C, pois no músculo normal as concentrações de adenosina resultantes da desaminação do AMP parecem ter um papel inibidor desses processos.

Em condições de défice energético (depleção de CP, glicogénio), a taxa máxima de refosforilação do ADP diminui, verificando-se um aumento das concentrações de ADP e AMP. Estas concentrações musculares de ADP parecem interferir nos processos de contracção ⁽⁹⁸⁾. Soluções adicionadas com ADP inibem a dissociação actomiosínica, promovendo um aumento da tensão gerada pelas fibras como resultado da inibição da taxa de dissociação actomiosínica ^(para refs. ver 74). Esta acção do ADP parece manifestar-se apenas em exercícios de longa duração, já que em exercícios de curta duração e intensidade elevada a ressíntese de ATP a partir de 2 moléculas de ADP forma AMP, que é desaminado em IMP e amónia. Este mecanismo, o principal sistema utilizado pelo músculo esquelético no catabolismo da *pool* de nucleótidos de adenina, promove uma diminuição das concentrações de ADP. O tipo de fibras musculares deve, igualmente, ser considerado, uma vez que a razão ATP/ADP nas fibras rápidas é superior à das lentas. Deste modo, a taxa de relaxamento das fibras rápidas durante a fadiga é muito superior à das fibras lentas devido às maiores concentrações de ADP das fibras lentas ^(para refs ver 74). No entanto, estudos referidos por Williams e Klug ⁽¹²²⁾ referem um aumento da funcionalidade dos mecanismos de libertação e recaptção de Ca^{2+} pelo RS em soluções adicionadas com ADP e P_i . A acção destes metabolitos ao nível do RS não parece estar de acordo com o papel que, genericamente, lhes é atribuído quando associados ao decréscimo da força.

As alterações no gradiente dos iões Na^+ e K^+ , ou seja, o aumento das concentrações de Na^+ intracelular e de K^+ extracelular, têm sido associadas às alterações do potencial de membrana durante a fadiga muscular ⁽¹⁰²⁾. Estes factores parecem ser largamente influenciados pela diminuição da disponibilidade de energia que ocorre durante a fadiga. A diminuição das [ATP] pode activar os canais de K^+ (*ATP sensitive K^+ channels*), aumentando a condutância do referido ião para o espaço extracelular, com consequências na diminuição da taxa de activação da membrana celular ^(para refs. ver 98). De igual modo, a capacidade de recaptção de Ca^{2+} pelo RS, considerada um processo fundamental nos mecanismos de relaxamento muscular, nomeadamente, na dissociação actomiosínica, é sugerida por alguns autores como sendo condicionada pelo défice energético ^(para refs. ver 98).

Apesar de Madsen et al., ⁽⁷⁰⁾ não terem encontrado diferenças na performance de resistência (100 kms) em ciclistas treinados após ingestão de uma solução glicosada, comparativamente com a ingestão de placebo, no exercício prolongado de baixa intensidade parece existir, regra geral, alguma unanimidade relativamente à importância das reservas de glicogénio e dos níveis de glicose sanguíneos na manifestação mais ou menos prematura da fadiga ^(para refs. ver 20, 26, 36, 61, 97, 101). Efectivamente, a elevada taxa de degradação do glicogénio comparativamente à dos lípidos realça a importância do primeiro como o substrato energético fundamental durante o exercício prolongado. A depleção das suas reservas poderá favorecer o aparecimento precoce da fadiga, aqui entendida como a incapacidade de suportar uma intensidade de exercício submáxima com consequente exaustão. No exercício de curta duração e alta intensidade e/ou intermitente, a opinião dos investigadores não é tão consensual, particularmente no que diz respeito à disponibilidade de fosfocreatina. Estudos realizados com objectivo de clarificar o efeito da suplementação ergogénica, nomeadamente da ingestão de suplementos de creatina ^(1, 37, 42, 73) e bicarbonato de sódio ⁽¹¹⁵⁾, na performance e no atraso da fadiga, apresentaram resultados contraditórios. Enquanto alguns autores não encontraram qualquer efeito da suplementação de creatina no aparecimento retardado da fadiga ou na melhoria da performance, ⁽¹⁾ outros sugerem que, apesar do aumento da *pool*

muscular de creatina total e de PC, o efeito ergogénico na melhoria da performance não foi evidente, quer em exercícios de força máxima realizados em dinamómetro isocinético ⁽⁴²⁾ quer em exercícios do tipo intermitente em cicloergómetro ^(37, 73).

O efeito do suprimento de fosfocreatina nos processos de regulação do ião Ca^{2+} pelo RS tem sido igualmente estudado como factor responsável pela diminuição da capacidade de gerar força ⁽²⁸⁾. Os referidos autores sugerem que a regulação do Ca^{2+} pelo RS é fortemente dependente da disponibilidade de ATP e que a depleção de fosfocreatina muscular contribui para a ineficácia da regulação do Ca^{2+} , que se sabe ocorrer durante a fadiga.

Cálcio e fadiga muscular

O mecanismo intracelular responsável pela fadiga que, provavelmente, menos contestação tem sofrido na literatura é, de facto, a diminuição da libertação de Ca^{2+} pelo RS e, conseqüentemente, o decréscimo da concentração intracelular ou mioplasmática de Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_i$). Efectivamente, tem sido demonstrado que, durante o exercício intenso e de curta duração, reduções na libertação de Ca^{2+} pelo RS comprometem a tensão desenvolvida pelas fibras musculares (para refs. ver 3, 36, 85, 122).

Apesar das $[\text{Ca}^{2+}]_i$ nas fibras musculares esqueléticas poderem ser influenciadas pelas alterações deste ião ao nível do sarcolema, elas são reguladas, principalmente, pelo RS. O papel principal do RS é libertar e recaptar Ca^{2+} durante os sucessivos ciclos de contracção-relaxamento, regulando os níveis de activação do aparelho contráctil. Quando o potencial de acção percorre o sarcolema e se propaga através do sistema T, os sensores moleculares de voltagem localizados na membrana dos túbulos T, normalmente designados de receptores de dihidropiridina (DHPr), permitem a libertação de Ca^{2+} a partir das cisternas terminais do RS. Os iões Ca^{2+} difundem-se, então, até às miofibrilas adjacentes, ligam-se à troponina C permitindo a interdigitação entre as cabeças de miosina e os locais activos da actina e, conseqüentemente, o desenvolvimento de tensão. Durante o relaxamento o Ca^{2+} dissocia-se da troponina C, sendo captado para a porção longitudinal do RS pela acção de bombas intramembranares (Ca^{2+} ATPase).

Assim, devido ao facto de a funcionalidade do RS estar claramente associada quer com os processos de contracção, quer com os de relaxamento, as alterações na capacidade de libertação e/ou de captação de Ca^{2+} são apontadas como factores que afectam, de forma marcante, o desenvolvimento de tensão pelas fibras musculares. Deste modo, alterações nas propriedades funcionais do RS podem estar na génese da fadiga muscular (para refs. ver 85, 122).

Em repouso, a $[\text{Ca}^{2+}]_i$ de cerca de 50 nM não é suficiente para que se registre qualquer tensão gerada pelo aparelho contráctil. Contudo, durante uma contracção tetânica a $[\text{Ca}^{2+}]_i$ aumenta rapidamente para cerca de 5–10 μM saturando os locais de ligação à troponina ⁽¹²²⁾.

A evidência clara de que as $[\text{Ca}^{2+}]_i$ são um factor determinante na manutenção de um determinado nível de força provem dos resultados de alguns estudos, nos quais a diminuição da força, em consequência da fadiga, é atenuada pela administração de cafeína, um agente estimulador da libertação de Ca^{2+} pelo RS através da activação dos canais de Ca^{2+} (para refs. ver 33, 122). Esses trabalhos demonstraram que as alterações induzidas na funcionalidade do RS durante a fadiga, através da administração de cafeína, resultam numa capacidade acrescida do aparelho contráctil em gerar força, uma vez que a quantidade de Ca^{2+} libertada pelo RS é incrementada.

Resultados semelhantes foram, igualmente, encontrados em fibras individuais isoladas, como resultado da administração de paraxantina, um metabolito da cafeína ⁽⁵¹⁾. Nestes trabalhos, foi concluído que baixas concentrações farmacológicas, ou mesmo concentrações fisiológicas deste metabolito, induzem um aumento das $[\text{Ca}^{2+}]_i$ de repouso ⁽⁵⁰⁾, bem como do influxo de K^+ a partir do espaço intersticial, por aumento da actividade das ATPases Na^+/K^+ ⁽⁵¹⁾.

A importância do papel do $[\text{Ca}^{2+}]_i$ na fadiga parece reforçada pelos resultados de estudos, que utilizando dantroleno de sódio, uma substância inibidora da libertação de Ca^{2+} pelo RS, revelaram efeitos muito semelhantes aos induzidos pela fadiga ⁽⁸⁰⁾, ou seja, uma diminuição das $[\text{Ca}^{2+}]_i$, da força tetânica de contracção, bem como um aumento da taxa de relaxamento das fibras (para refs. ver 122). Alguns trabalhos da equipa do professor David Allen (para refs. ver 3) realizados em fibras musculares intactas isoladas, tornam claro

que durante a fadiga se verifica uma acentuada diminuição do $[Ca^{2+}]_i$, com consequente diminuição da força, bem como uma evolução paralela da força e das $[Ca^{2+}]_i$, durante a recuperação.

Ingalls et al. ⁽⁵³⁾ atribuem à falência dos processos de E-C, que culminam com a libertação de Ca^{2+} a partir do RS, a principal causa da diminuição da força máxima de contracção isométrica no músculo *extensor digitorum longus* (EDL) após a realização de um protocolo de exercício indutor de lesão muscular que consistiu na realização de 150 contracções no modo excêntrico. Os processos de E-C parecem ser responsáveis pela fadiga (diminuição da força máxima isométrica), não só durante e imediatamente após o final do exercício, como também durante os vários dias de recuperação da lesão muscular, ou seja, pela fadiga de baixa frequência ⁽⁵³⁾.

Os mecanismos sugeridos para a diminuição das $[Ca^{2+}]_i$ durante a fadiga parecem estar relacionados com (i) as alterações nos processos de tamponamento mioplasmático de Ca^{2+} (troponina e parvalbumina); (ii) a diminuição da eficácia da ligação do complexo DHPr-canais de Ca^{2+} , por aumento das concentrações de Mg^{2+} , dificultando a libertação do íon em causa para o mioplasma e (iii) a disrupção da propagação do potencial de acção ao longo do sarcolema e para o interior da fibra, devido à acumulação de Ca^{2+} e/ou K^+ nos túbulos T (para refs. ver 33, 122).

pH, fosfato, lactato e fadiga muscular

Outro dos factores habitualmente discutido como possível agente de fadiga é a acidose metabólica induzida pelo exercício, com especial destaque para a resultante do exercício de curta duração e de alta intensidade.

A maioria dos efeitos do ácido láctico no desenvolvimento da fadiga muscular resulta do aumento da concentração de íões H^+ e consequente diminuição do pH, decorrente da rápida dissociação do ácido láctico. Contudo, apesar da fadiga ser muitas vezes associada ao decréscimo do pH, a literatura é controversa relativamente à existência de uma relação directa entre a diminuição do pH intracelular e a diminuição da força muscular, assim como da influência dos íões lactato e H^+ *per se* na fadiga muscular (para refs. ver 97, 99). Efectivamente, têm sido realizados alguns estudos para determinar a influência do

aumento das concentrações, quer de H^+ quer de lactato, na funcionalidade dos diversos processos e estruturas celulares implicadas na contracção muscular e, consequentemente, no desenvolvimento da força ^(4, 16, 29, 34, 94, 107, 113). Balog e Fitts, ⁽⁴⁾ não encontraram uma relação clara de causa-efeito entre os baixos valores de pH intracelulares e a despolarização dos túbulos T durante a fadiga de fibras musculares de anfíbios. Por outro lado, Hargreaves et al. ⁽⁴⁸⁾ atribuíram ao H^+ , entre outros agentes (CP, funcionalidade do retículo), a causa da fadiga muscular num exercício intermitente de intensidade elevada. Bangsbo et al. ⁽⁷⁾ referem que a diminuição do pH não se apresenta como a única causa da fadiga em exercícios de intensidade elevada e curta duração, atribuindo à acumulação de K^+ intersticial um importante papel no desenvolvimento da fadiga. Efectivamente, modelos e metodologias experimentais distintos utilizados nos diferentes estudos parecem justificar a diversidade dos resultados obtidos. Diversos estudos ^(19, 25, 74, 113) referem que a fadiga muscular se correlaciona melhor com a concentração de $H_2PO_4^-$ (forma protonada do P_i) do que com o pH, sendo sugerido que a influência do H^+ no decréscimo da produção de força se poderá dever ao consequente aumento das concentrações de $H_2PO_4^-$ ⁽³⁹⁾. A utilização de técnicas de ressonância magnética nuclear tem permitido estudar *in vivo* a relação entre as alterações metabólicas musculares e o declínio da força durante o exercício, ou seja, a fadiga muscular. Através da utilização das referidas técnicas, Degroot et al. ⁽²⁵⁾ verificaram correlações de 0.76, 0.82, 0.84 entre a força máxima de contracção voluntária e as concentrações musculares de H^+ , P_i e $H_2PO_4^-$, respectivamente. Deste modo, embora considerando o H^+ como um importante mediador da fadiga muscular, os autores atribuíram ao P_i e ao $H_2PO_4^-$ as causas principais da redução da força. Cooke e Pate ⁽¹⁹⁾ verificaram uma diminuição da tensão máxima isométrica das fibras musculares isoladas como resultado do aumento das concentrações de P_i , bem como da variação da forma diprotonada do P_i em função do pH (7.0 e 6.2). Por outro lado, resultados de estudos *in vivo* ⁽⁵⁾ suportam a hipótese de, durante a fadiga, o P_i poder ser um importante modelador endógeno da libertação de Ca^{2+} pelos canais do RS no músculo esquelético.

Num trabalho de revisão sobre os mecanismos celulares responsáveis pela fadiga, Allen et al. ⁽³⁾ referem-se à influência da acidose e do P_i na inibição da actividade das bombas de Ca^{2+} do RS e das ATPases miofibrilares, às suas consequências no aumento do tempo de relaxamento muscular (captação do Ca^{2+} pelo RS) e na taxa de dissociação das pontes transversas, respectivamente. A acção do H^+ como agente indutor de fadiga é corroborada por diversos autores ^(16, 39, 107) que acrescentam, ainda, uma possível e parcial acção do H^+ na inibição da afinidade do Ca^{2+} pela troponina C, inviabilizando a interacção entre as proteínas contrácteis ⁽³⁹⁾. A controvérsia em torno do papel do decréscimo do pH na disrupção dos processos de E-C é analisada por Fitts e Balog ⁽³⁸⁾, referindo trabalhos com resultados antagónicos relativamente à influência do pH na inibição dos canais de Ca^{2+} do RS.

Utilizando um protocolo de estimulação intermitente (contrações máximas repetidas em cada 4 segs induzidas por estímulos eléctricos de 100 Hz) em fibras musculares isoladas e intactas, Wasterblad ⁽¹¹⁷⁾ estudou o efeito do pH e do P_i como agentes de fadiga muscular. Durante o protocolo, a força de contração das fibras apresentou um padrão de declínio característico, com uma rápida redução para 80% da força máxima gerada nas primeiras estimulações (fase 1), seguindo-se um período de alguma estabilidade (fase 2) e, finalmente, uma diminuição rápida da força (para 40%) até ao final da estimulação (fase 3). Enquanto o decréscimo inicial da força gerada (fase 1) é atribuído a uma diminuição da funcionalidade dos elementos contrácteis, a diminuição da força durante a fase 3 é devida à redução da libertação de Ca^{2+} pelo RS. De facto, os níveis de Ca^{2+} mio-plasmáticos durante a fase 1 e 2 mantinham-se elevados, o que já não acontecia durante a fase 3. Foi sugerido que a concentração de P_i e o pH impedem a interdigitação entre proteínas contrácteis e, por isso, devam ser apontados como factores responsáveis pelo declínio da força nas fases 1 e 2 ^(para refs. ver 3).

Wasterblad ⁽¹¹⁷⁾, por seu lado, refere estudos em que o efeito da redução do pH na diminuição da força muscular parece ser atenuado à medida que a temperatura aumenta de 10° C (temperatura a que normalmente são realizados os estudos em fibras musculares individuais) até cerca dos 30° C, ou seja, à medida que se aproxima da temperatura considerada fisiológica. Relativamente aos efeitos do ião lactato, *per se*, na

fadiga, não é evidente uma tendência clara dos resultados dos estudos. Posterino e Fryer ⁽⁹⁴⁾ e Dutka e Lamb ⁽²⁹⁾ encontraram uma relação desprezível entre a acumulação de lactato e os processos de excitação-contracção, particularmente com a libertação e recaptação do Ca^{2+} , sugerindo que o lactato, *per se*, não se constitui como o principal factor na indução de fadiga. Por outro lado, Favero et al. ⁽³⁴⁾ verificaram que, na presença de elevadas concentrações do ião em causa, ocorria uma disrupção dos processos de E-C e, conseqüentemente, uma diminuição do movimento do ião Ca^{2+} , com conseqüente decréscimo da tensão desenvolvida e instalação de fadiga. A presença do ião lactato demonstrou possuir um efeito inibitório, ainda que moderado, na contractibilidade das proteínas contrácteis ⁽⁹⁴⁾. Juel ⁽⁵⁶⁾ refere estudos que evidenciam uma relação do pH e do lactato com a diminuição da função muscular. Essa acção parece manifestar-se a níveis diferentes desde o sarcolema, passando pelos túbulos T, RS, aparelho contráctil até às várias reacções metabólicas. Lindinger et al. ⁽⁶⁷⁾ referem, também, a importância da captação de lactato e K^+ pelos eritrócitos e pelos tecidos não contrácteis, enquanto mecanismo regulador da homeostasia iónica plasmática, intersticial e intracelular durante o exercício, na manutenção da funcionalidade dos músculos activos e no atraso do aparecimento da fadiga, particularmente em exercícios de curta duração e de intensidade elevada.

Adicionalmente, em exercícios em que a taxa glicolítica é elevada, a acumulação de lactato e H^+ tem também um papel inibidor da actividade das enzimas da glicólise, particularmente da fosfofrutoquinase (PFK) e dos mecanismos de activação da fosforilase na glicogenólise, com conseqüente interrupção do suprimento energético ^(para refs. ver 61, 97). A acidose parece também, indirectamente, influenciar o metabolismo de refosforilação do ADP ⁽⁹⁹⁾, alterando alguns processos metabólicos, entre os quais os relacionados com hidrólise da CP ⁽¹⁰¹⁾.

Em suma, os trabalhos experimentais têm demonstrado que reduções nas concentrações intracelulares de cálcio parecem comprometer a tensão gerada pelas fibras durante contrações musculares intensas. As alterações nas concentrações de H^+ , lactato, P_i e ATP, embora influenciem a produção de força pelas fibras musculares, não parecem constituir-se, por si só, como factores determinantes da fadiga.

CORRESPONDÊNCIA

António Ascensão

Faculdade de Ciências do Desporto

e de Educação Física

Universidade do Porto

Rua Dr. Plácido Costa, 91

4200-450 Porto

Portugal

aascensao@fcdef.up.pt

BIBLIOGRAFIA

- 1 Aaserud R, Gramvik P, Olsen S, Jensen J (1998). Creatine supplementation delays onset of fatigue during repeated bouts of sprint running. *Scand J Med Sci Sports* 8 247-251
- 2 Adlerton A, Moritz U (1996). Does calf-muscle fatigue affect standing balance. *Scand J Med Sci Sports* 6 211-215
- 3 Allen D, Lännergren J, Westerblad H (1995). Muscle cell function during prolonged activity: cellular mechanisms of fatigue. *Experimental Physiology* 80 497-527
- 4 Balog E, Fitts R (2001). Effects of depolarization and low intracellular pH on movement currents of frog skeletal muscle fibers. *J Appl Physiol* 90 228-234
- 5 Balog E, Fruen B, Kane P, Louis C (2000). Mechanisms of Pi regulation of the skeletal muscle SR Ca²⁺ release channel. *Am J Physiol Cell Physiol* 278 C601-C611
- 6 Bangsbo J (1997). Physiology of muscle fatigue during intense exercise. In T Reilly, M Orme, *The clinical pharmacology of sport and exercise*, Elsevier Science BV, 123-130
- 7 Bangsbo J, Madsen K, Kiens B, Richter E (1996). Effect of muscle acidity on muscle metabolism and fatigue during intense exercise in man. *J Physiol* 495 (2): 587-596
- 8 Basmajian J, DeLuca C (1985). *Muscles Alive - Their functions revealed by electromyography*, Baltimore: Williams & Wilkins
- 9 Bentley D, Smith P, Davie A, Zhou S (2000). Muscle activation of knee extensors following high intensity endurance exercise in cyclists. *Eur J Appl Physiol* 81 297-302
- 10 Binder-Macleod SA, Russ D (1999). Effects of activation frequency and force on low-frequency fatigue in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 86 (4): 1337-1346
- 11 Blazev R, Lamb G (1999). Adenosine inhibits depolarization-induced Ca²⁺ release in mammalian skeletal muscle. *Muscle and Nerve* 22 1674-1683
- 12 Blazev R, Lamb G (1999). Low [ATP] and elevated [Mg²⁺] reduce depolarisation-induced Ca²⁺ release in rat skinned skeletal muscle fibers. *J Physiol* 520 (1): 203-215
- 13 Blomstrand E (2001). Amino acids and central fatigue. *Amino Acids* 20 25-34
- 14 Castro M, Apple D, Melton-Rogers S, Dudley G (2000). Muscle fiber type-specific myofibrillar Ca²⁺ ATPase activity after spinal cord injury. *Muscle and Nerve* 23 119-121
- 15 Chin E, Allen D (1996). The role of elevations in intracellular Ca²⁺ in the development of low frequency fatigue in mouse single muscle fibers. *J Physiol* 491 (3): 813-824
- 16 Chin E, Allen D (1998). The contribution of pH-dependent mechanisms to fatigue at different intensities in mammalian single muscle fibers. *J Physiol* 512 (3): 831-840
- 17 Chin E, Balnave C, Allen D (1997). Role of intracellular calcium and metabolites in low-frequency fatigue of mouse skeletal muscle. *Am J Physiol* 272 (Cell Physiol 41): C550-C559
- 18 Clarys J, Cabri J (1993). Electromyography and the study of sports movements: A review. *J Sports Sci* 11 379-448
- 19 Cooke R, Pate E (1990). The inhibition of muscle contraction by the products of ATP hydrolysis. In A Taylor, P Gollnick, H Green, C Ianuzzo, E Noble, G Métivier, J Sutton, *Biochemistry of Exercise VII*, Champaign, IL: Human Kinetics, 59-72
- 20 Costill D, Hargreaves M (1992). Carbohydrate nutrition and fatigue. *Sports Med* 13 (2): 86-92
- 21 Davis J, Zhao Z, Hand G, Burghardt P, Stock H, Buggy J (2001). CNS effects of caffeine and adenosine on fatigue in rats during treadmill exercise. *Med Sci Sports Exerc* 33 (5): S43

- 22 Davis M (1995). Central and peripheral factors in fatigue. *J Sports Sciences* 13 S49-S53
- 23 Davis M, Bailey S (1997). Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 29 (1): 45-57
- 24 Davis M, Fitts R (2001). Mechanisms of muscular fatigue. In P Darcey, ACSM 'S resource manual - guidelines for exercise testing and prescription, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 184-190
- 25 Degroot M, Massie M, Boska M, Gober J, Miller R, Weiner M (1991). Dissociation of [H⁺] from fatigue in human muscle detected by high time resolution 31 P-NMR. *Muscle and Nerve* 16 91-98
- 26 Dennis S, Noakes T, Hawley J (1997). Nutritional strategies to minimize fatigue during prolonged exercise: fluid, electrolyte and energy replacement. *J Sports Sci* 305-313
- 27 Drost G, Blok J, Stegman D, van Dick J, van Egelen B, Zwarts M (2001). Propagation disturbance of motor unit action potentials during transient paresis in generalized myotonia - A high-density surface EMG study. *Brain* 124 352-360
- 28 Duke A, Steele D (1999). Effects of creatine phosphate on Ca²⁺ regulation by sarcoplasmic reticulum in mechanically skinned rat skeletal muscle fibers. *J Physiol* 517 (2): 447-458
- 29 Dutka T, Lamb G (2000). Effect of lactate on depolarization-induced Ca²⁺ release in mechanically skinned muscle fibers. *Am J Physiol* 278 C517-C525
- 30 Enoka R, Stuart D (1992). Neurobiology of muscle fatigue. *J Appl Physiol* 72 (5): 1631-1648
- 31 Essing D, Nosek T (1997). Muscle fatigue and induction of stress protein genes: A dual function of reactive oxygen species? *Can. J. Appl. Physiol.* 22 (5): 409-428
- 32 Farris J, Hinchvliiff K, McKeever K, Lamb D, Thompson D (1998). Effect of tryptophan and glucose on exercise capacity of horses. *J Appl Physiol* 85 (3): 807-816
- 33 Favero T (1999). Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release and muscle fatigue. *J Appl Physiol* 87 (2): 471-483
- 34 Favero T, Zable A, Colter D, Abramson J (1997). Lactate inhibits Ca²⁺-activated Ca²⁺ -channel activity from skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *J Appl Physiol* 82 (2): 447-452
- 35 Favero TG (1999). Sarcoplasmic reticulum Ca(2+) release and muscle fatigue. *J Appl Physiol* 87 (2): 471-483
- 36 Febbraio M, Dancy J (1999). Skeletal muscle energy metabolism during prolonged, fatiguing exercise. *J Appl Physiol* 87 (6): 2341-2347
- 37 Finn J, Ebert T, Withers R, Carey M, MacKay M, Phillips J, Febbraio M (2001). Effect of creatine supplementation on metabolism and performance in humans during intermittent sprint cycling. *Eur J Appl Physiol* 84 238-243
- 38 Fitts R, Balog E (1995). Effect of intracellular and extracellular ion changes on E-C coupling and skeletal muscle fatigue. *Acta Scand Physiol* 156 168-181
- 39 Fitts R, Metzger J (1988). Mechanisms of muscular fatigue. In J Poortmans, *Principals of Exercise Biochemistry*, Basel: Krager, 212-229
- 40 Gandevia S (2001). Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 81 (4): 1725-1789
- 41 Gandevia S, Allen G, Butler J, Taylor J (1996). Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from motor cortex. *J Physiol* 490 (2): 529-536
- 42 Gilliam J, Hohzorn C, Martin D, Trimble M (2000). Effect of oral creatine supplementation on isokinetic torque production. *Med Sci Sports Exerc* 32 (5): 993-996
- 43 Green H (1995). Metabolic determinants of activity induced muscular fatigue. In M Hargreaves, *Exercise Metabolism*, Champaign, IL: Human Kinetics, 221-256
- 44 Green H (1997). Mechanisms of muscle fatigue in intense exercise. *J Sports Sci* 15 247-256
- 45 Green S (1995). Measurement of anaerobic work capacities in humans. *Sports Med* 19 (1): 32-42
- 46 Guével A, Hogrel J, Marini J (2000). Fatigue of elbow flexors during repeated flexion-extension cycles: Effect of movement strategy. *Int J Sports Med* 21 492-498
- 47 Gurney B, Milani J, Pedersen M (2000). Role of fatigue on proprioception of the ankle. *J Exerc Physiol* 3 (1): 8-13
- 48 Hargreaves M, McKenna M, Jenkins D, Warmington S, Li J, Snow R, Febbraio M (1998). Muscle metabolites and performance during high-intensity, intermittent exercise. *J Appl Physiol* 84 (5): 1687-1691
- 49 Hautier C, Arsac L, Deghdegh K, Souquet J, Belly A, Lacour J (2000). Influence of fatigue on EMG/force ratio and cocontraction in cycling. *Med Sci Sports Exerc* 32 (4): 839-843
- 50 Hawke T, Allen D, Lindinger M (2000). Paraxanthine, a caffeine metabolite, dose dependently increases [Ca²⁺]i in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 89 2312-2317
- 51 Hawke T, Willmets R, Lindinger M (1999). K⁺ transport in resting rat hind-limb skeletal muscle in response to paraxanthine, a caffeine metabolite. *Can J Physiol Pharmacol* 77 835-843
- 52 Hicks A, Kent-Braun J, Ditor D (2001). Sex differences in human skeletal muscle fatigue. *Exerc Sports Sci Rev* 29 (3): 109-112
- 53 Ingalls C, Warren G, Williams J, Ward C, Armstrong R (1998). E-C coupling failure in mouse EDL muscle after in vivo eccentric contractions. *J Appl Physiol* 85 (1): 58-67
- 54 Johnston III R, Howard M, Cawley G, Losse G (1998). Effect of lower extremity muscular fatigue on motor control performance. *Med Sci Sports Exerc* 30 (12): 1703-1707
- 55 Jones D (1996). High- and low-frequency fatigue revisited. *Acta Physiol Scand* 156 265-270
- 56 Juel C (1997). Lactate-proton cotransport in skeletal muscle. *Physiological Reviews* 77 (2): 321-358
- 57 Juel C, Bangsbo J, Graham T, Saltin B (1990). Lactate and potassium fluxes from human skeletal muscle during and after intense, dynamic, knee extensor exercise. *Acta Physiol Scand* 140 (2): 147-159
- 58 Juel C, Pilegaard H, Nielsen J, Bangsbo J (2000). Interstitial K⁺ in human skeletal muscle during and after dynamic graded exercise determined by microdialysis. *Am J Physiol* 278 R400-R406
- 59 Kellis E (1999). The effect of fatigue on the resultant joint moment, agonist and antagonist electromyographic activity at different angles during dynamic knee extension efforts. *J Electromyogr Kinesiol* 9 191-199
- 60 Kent-Braun J, Miller R (2000). Central fatigue during isometric exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle and Nerve* 23 909-914
- 61 Kirkendall D (1990). Mechanisms of peripheral fatigue. *Med Sci Sports Exerc* 22 (4): 444-449
- 62 Knafitz M, Bonato P (1999). Time-frequency methods applied to muscle fatigue assessment during dynamic contractions. *J Electromyogr Kinesiol* 9 337-350

- 63 Kreider R, Miriel V, Bertun E (1993). Amino acid supplementation and exercise performance - Analysis of proposed ergogenic value. *Sports Med* 16 (3): 190-209
- 64 Lamb GD, Cellini MA (1999). High intracellular [Ca²⁺] alters sarcoplasmic reticulum function in skinned skeletal muscle fibres of the rat. *J Physiol* 519 Pt 3 815-827
- 65 Lepers R, Hausswirth C, Maffiuletti N, Brisswalter J, van Hoecke J (2000). Evidence of neuromuscular fatigue after prolonged cycling exercise. *Med Sci Sports Exerc* 32 (11): 1880-1886
- 66 Lindeman E, Spaans F, Reulen J, Leffers P, Drukker J (1999). Progressive resistance training in neuromuscular patients. Effects on force and surface EMG. *J Electromyogr Kinesiol* 9 (6): 379-384
- 67 Lindinger M, McKelvie R, Heigenhauser G (1995). K⁺ and Lac⁻ distribution during and after high-intensity exercise: role in muscle fatigue attenuation? *J Appl Physiol* 78 (3): 765-777
- 68 Linnamo V, Bottas R, Komi P (2000). Force and EMG power spectrum during and after eccentric and concentric fatigue. *J Electromyogr and Kinesiol* 10 (5): 293-300
- 69 Luttmann A, Jäger M, Laurig W (2000). Electromyographical indication of muscular fatigue in occupational field studies. *Int J Industrial Ergonomics* 25 645-660
- 70 Madsen K, MacLean D, Kiens B, Christensen D (1996). Effects of glucose, glucose plus branched-chain amino acids, or placebo on bike performance over 100 km. *J Appl Physiol* 81 (6): 2644-2650
- 71 Masuda K, Masuda T, Sadoyama T, Inaki M, Katsuta S (1999). Changes in surface EMG parameters during static and dynamic fatiguing contractions. *J Electromyogr Kinesiol* 9 39-46
- 72 McKenna M (1992). The roles of ionic processes in muscular fatigue during intense exercise. *Sports Med* 13 (2): 134-145
- 73 McKenna M, Morton J, Selig S, Snow R (1999). Creatine supplementation increases muscle total creatine but not maximal intermittent exercise performance. *J Appl Physiol* 87 (6): 2244-2252
- 74 McLester Jr J (1997). Muscle contraction and fatigue - the role of adenosine 5'-diphosphate and inorganic phosphate. *Sports Med* 23 (5): 287-305
- 75 Merletti R, Rainoldi A, Farina D (2001). Surface electromyography for noninvasive characterization of muscle. *Exerc Sport Sci Rev* 29 (1): 20-25
- 76 Mizrahi J, Verbitsky O, Isakov E (2000). Fatigue-related loading imbalance on the shank in running: A possible factor in stress fractures. *Annals of Biomedical Engineering* 28: 463-469
- 77 Mizrahi J, Verbitsky O, Isakov E (2000). Shock accelerations and attenuation in downhill and level running. *Clinical Biomechanics* 15: 15-20
- 78 Mizrahi J, Verbitsky O, Isakov E (2001). Fatigue-induced changes in decline running. *Clinical Biomechanics* 16: 207-212
- 79 Mizrahi J, Verbitsky O, Isakov E, Daily D (2000). Effect of fatigue on leg kinematics and impact acceleration in long distance running. *Human Movement Sciences* 19: 139-151
- 80 Moussavi R, Lehman S, Miller R (1992). Dantrolene sodium and fatigue of long duration. *Muscle and Nerve* 15: 384-389
- 81 Myers J, Guskiewics K, Schneider R, Prentice W (1999). Proprioception and neuromuscular control of the shoulder after muscle fatigue. *J Athletic Training* 34 (4): 362-367
- 82 Newsholme E, Blomstrand E, Ekblom B (1992). Physical and mental fatigue: Metabolic mechanisms and importance of plasma amino acids. *Sports Med* 48 (3): 477-495
- 83 Nicol C, Komi P, Marconnet P (1991). Fatigue effects of marathon running on neuromuscular performance, II - Changes in force, integrated electromyographic activity and endurance capacity. *Scand J Med Sci Sports* 1: 18-24
- 84 Noakes TD (2000). Physiological models to understand exercise fatigue and the adaptations that predict or enhance athletic performance. *Scand J Med Sci Sports* 10 (3): 123-145
- 85 Ørtenblad N, Sjøgaard G, Madsen K (2000). Impaired sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release rate after fatiguing stimulation in rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* 89: 210-217
- 86 Paavolainen L, Nummela A, Rusko H, Häkkinen K (1999). Neuromuscular characteristics and fatigue during 10 km running. *Int J Sports Med* 20: 516-521
- 87 Pagala M, Nandakumar N, Venkatachari S, Ravindran K, Amaladevi B, Namba T, Grob D (1993). Mechanisms of fatigue in normal intercostal muscle and muscle from patients with myasthenia gravis. *Muscle and Nerve* 16: 911-921
- 88 Pagala M, Ravindran K, Amaladevi B, Namba T, Grob D (1994). Potassium and caffeine contractures of mouse muscles before and after fatiguing stimulation. *Muscle and Nerve* 17: 852-859
- 89 Pagala M, Ravindran K, Namba T, Grob D (1998). Skeletal muscle fatigue and physical endurance of young and old mice. *Muscle and Nerve* 21: 1729-1739
- 90 Pincivero D, Aldworth C, Dickerson T, Petry C, Shultz T (2000). Quadriceps-hamstrings EMG activity during functional, closed kinetic chain exercise to fatigue. *Eur J Appl Physiol* 81: 504-509
- 91 Pincivero D, Gear W, Sterner R, Karunakara R (2000). Gender differences in the relationship between quadriceps work and fatigue during high-intensity exercise. *J Strength and Conditioning Research* 14 (2): 202-206
- 92 Pincivero D, Green R, Mark J, Campy R (2000). Gender and muscle differences in EMG amplitude and median frequency, and variability during maximal voluntary contractions of the quadriceps femoris. *J Electromyogr Kinesiol* 10: 189-196
- 93 Pinniger G, Steele J, Groeller H (2000). Does fatigue induced by repeated dynamic efforts affect hamstring muscle function? *Med Sci Sports Exerc* 32 (3): 647-653
- 94 Posterino G, Fryer M (2000). Effects of high myoplasmatic L-lactate concentration on E-C coupling in mammalian skeletal muscle. *J Appl Physiol* 89: 517-528
- 95 Potvin J (1997). Effects of kinematics on surface EMG amplitude and frequency during fatiguing dynamic contractions. *J Appl Physiol* 82 (1): 144-151
- 96 Reid M (2000). Muscle fatigue: mechanisms and regulation. In CKSLPeO Hänninen, *Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise*, Amsterdam: Elsevier Science B.V, 599-630
- 97 Roberts D, Smith D (1989). Biochemical aspects of peripheral muscle fatigue - a review. *Sports Med* 7: 125-138
- 98 Sahlin K (1992). Metabolic aspects of fatigue in human skeletal muscle. In P Marconnet, P Komi, B Saltin, O Sejested, *Muscle Fatigue in Exercise and Training*, Basel: Karger, 54-68
- 99 Sahlin K (1992). Metabolic factors in fatigue. *Sports Med*

- 13 (2): 99-107
- 100 Sahlin K (1996). Energy metabolism and muscle fatigue during exercise. In Steinacker, Ward, *The physiology and pathophysiology of exercise tolerance*, New York: Plenum Press, 45-51
- 101 Sahlin K, Tonkonogi M, Söderlund K (1998). Energy supply and muscle fatigue in humans. *Acta Scand Physiol* 162 261-266
- 102 Segersted O, Sjøgaard G (2000). Dynamics and consequences of potassium shifts in skeletal muscle and heart during exercise. *Physiological Reviews* 80 (4): 1411-1481
- 103 Semmler J, Kutzscher D, Enoka R (1999). Gender differences in the fatigability of human skeletal muscle. *J Neurophysiol* 82: 3590-3593
- 104 Solomonow M, Baratta R, Bernardi M, Zhou B, Lu Y, Zhu M, Acierno S (1994). Surface and wire EMG crosstalk in neighbouring muscles. *J Electromyogr and Kinesiol* 4: 131-142
- 105 Spector S, Jackman M, Sabounjian L, Sakkas C, Landers D, Willis W (1995). Effect of choline supplementation on fatigue in trained cyclists. *Med Sci Sports Exerc* 27 (5): 668-673
- 106 Stackhouse S, Dean J, Lee S, Binder-Macload S (2000). Measurement of central activation failure of the quadriceps femoris in healthy adults. *Muscle and Nerve* 23: 1706-1712
- 107 Stienen G, Papp Z, Zaremba R (1999). Influence of inorganic phosphate and pH on sarcoplasmic reticular ATPase in skinned muscle fibers of *Xenopus laevis*. *J Physiol* 518 (3): 735-744
- 108 Struder H, Davis J, Meeusen R, Hand G (2001). Serotonin: implications during exercise and training. *Med Sci Sports Exerc* 33 (5): S 273
- 109 Sunnerhagen K, Carlsson U, Sandberg A, Stålberg E, Hedberg M, Grimby G (2000). Electrophysiologic evaluation of muscle fatigue development and recovery in late polio. *Arch Phys Med Rehabil* 81: 770-776
- 110 Supinsky G, Nethery D, DiMarco A (1999). Extracellular calcium modulates generation of reactive oxygen species by contracting diaphragm. *J Appl Physiol* 87 (6): 2177-2185
- 111 Svantesson U, Sunnerhagen K, Carlsson U, Grimby G (1999). Development of fatigue during repeated eccentric-concentric muscle contractions of plantar flexors in patients with stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 80: 1247-1252
- 112 Taylor J, Allen G, Butler J, Gandevia S (2000). Supraspinal fatigue during intermittent maximal voluntary contractions of human elbow flexors. *J Appl Physiol* 89: 305-313
- 113 Thompson L, Fitts R (1992). Muscle fatigue in the frog semitendinosus: role of the high-energy phosphates and Pi. *Am J Physiol* 263 (Cell Physiol 32): C803-C809
- 114 Varnier M, Sarto P, Martines D, Lora L, Carmignoto F, Leese G, Naccarato R (1994). Effect of infusing branched-chain amino acid during incremental exercise with reduced muscle glycogen content. *Eur J Appl Physiol* 69: 26-31
- 115 Verbitsky O, Mizrahi J, Levin M, Isakov E (1997). Effect of ingested sodium bicarbonate on muscle force, fatigue and recovery. *J Appl Physiol* 83 (2): 333-337
- 116 Voloshin A, Mizrahi J, Verbitsky O, Isakov E (1998). Dynamic loading on human musculoskeletal system - effect of fatigue. *Clinical Biomechanics* 13: 515-520
- 117 Wasterblad H (1999). The role of pH and inorganic phosphate ions in skeletal muscle fatigue. In M Hargreaves, M Thompson, *Biochemistry of exercise*, Champaign, IL: Human Kinetics, 147-154
- 118 Weir J, Keefe D, Eaton J, Augustine R, Tobin D (1998). Effect of fatigue on hamstring coactivation during isokinetic knee extensions. *Eur J Appl Physiol* 78: 555-559
- 119 Weir J, Lloyd B, Tussing A, Green M, Robel J (1998). Reliability of electromyographic fatigue curves. *J of Exerc Physiol online* 1 (3):
- 120 Weir J, Mahoney K, Haan K, Davis A (1999). Influence of electrode orientation on electromyographic fatigue indices of the vastus lateralis. *J of Exerc Physiol* 2 (3): 15-20
- 121 Williams J (1997). Contractil apparatus and sarcoplasmático reticulum function: effects of fatigue, recovery, and elevated Ca²⁺. *J Appl Physiol* 83 (2): 444-450
- 122 Williams J, Klug G (1995). Calcium exchange hypothesis of skeletal muscle fatigue: a brief review. *Muscle and Nerve* 18: 421-434
- 123 Williams J, Ward C, Spangeburg E, Nelson R (1998). Functional aspects of skeletal muscle contractile apparatus and sarcoplasmático reticulum after fatigue. *J Appl Physiol* 85 (2): 619-626
- 124 Winter D, Fuglevand A, Archer S (1994). Crosstalk in surface electromyography: theoretical and practical estimates. *J Electromyogr and Kinesiol* 4 (1): 15-26