

**Artigo revisão**Adriano Eduardo Lima Silva^{1,2}
Fernando Roberto De-Oliveira¹
Monique da Silva Gevaerd¹**MECANISMOS DE FADIGA DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO****FATIGUE MECHANISMS DURING PHYSICAL EXERCISE****RESUMO**

Fadiga pode ser definida como uma incapacidade na manutenção de uma determinada potência, com conseqüente redução no desempenho, podendo ser considerada como crônica ou aguda. Na fadiga aguda, uma subdivisão vem sendo utilizada para maior delimitação dos estudos experimentais. Nesse sentido, fadiga aguda pode ser descrita como central ou periférica. Nós iniciamos o processo de revisão sobre o assunto com uma busca no banco de dados Pubmed, seguido da seleção dos artigos clássicos e mais recentes. Como os mecanismos de fadiga estão intimamente ligados ao metabolismo energético predominante da atividade, a presente revisão destinou-se a levantar as principais teorias sobre fadiga aguda em atividades com diferentes exigências metabólicas. A partir desse apanhado bibliográfico podemos inferir que importantes alterações metabólicas ocorrem durante o exercício, impedindo a atividade celular normal e, diminuindo a velocidade de contração e o reabastecimento de energia. Muitas dessas alterações acabam funcionando como informantes do sistema nervoso central, limitando o tempo de realização do exercício. Teoricamente, a continuidade do exercício, além dos limites biologicamente seguros, pode causar danos consideráveis ao organismo.

Palavras-chave: fadiga periférica, oferta de oxigênio, depleção de glicogênio muscular.

ABSTRACT

Fatigue can be defined as incapacity to maintain the required power output, with concomitant impairment of exercise performance, and it can be divided into chronic or acute. In acute fatigue a subdivision has been used to delimitate experimental studies. Thus, acute fatigue can be central or peripheral. We began the review process with a search on the Pubmed database, followed by selection of classical and more recent articles. As the fatigue mechanisms are linked to the predominant energy metabolism in the activity, the purpose of this paper was to review the main acute fatigue theories in activities with different metabolic demands. From this literature review, it was possible to infer that important metabolic alterations occurring during exercise, impair normal cellular activities, therefore, decreasing the speed of contraction and as well as energy replenishment. Many of those alterations give information to the central nervous system, limiting the time length of exercise. Theoretically, the elongation of exercise beyond biological limits can cause irreversible damages to the organism.

Key words: peripheral fatigue, oxygen supply, muscle glycogen depletion.

¹ Laboratório de Pesquisa Morfo-Funcional – CEFID/UDESC

² Laboratório de Pesquisa em Atividade Física - LAPAF/IELUSC

INTRODUÇÃO

A fadiga induzida pelo exercício tem sido um dos temas mais estudados nas últimas décadas. Dentre as diversas definições existentes, as mais comumente utilizadas referem-se à incapacidade de manutenção em uma determinada potência, causando uma redução no desempenho¹; ou a uma queda aguda no desempenho em determinado exercício, acompanhado por um aumento na sensação do esforço percebido².

Devido à complexidade do tema, uma divisão didática e metodológica tem sido utilizada para delimitar os estudos sobre a fadiga induzida pelo exercício. Assim, podemos classificá-la inicialmente em fadiga crônica ou aguda. A primeira caracteriza-se por um somatório de processos de recuperação incompleto durante um período longo de treinamento intenso, que podem causar alterações prolongadas no humor, personalidade, sistema hormonal e imune, com conseqüente comprometimento da saúde. Os principais sintomas são indisposição, cansaço, gripes e resfriados constantes. Por outro lado, a fadiga aguda está relacionada com a incapacidade em realizar determinada atividade em uma única sessão de treinamento e é causada por alterações fisiológicas que impossibilitam a continuidade do exercício com o intuito de preservar o organismo.

A fadiga aguda pode ainda ser subdividida em central e periférica. A fadiga central refere-se às alterações no funcionamento cerebral, ocasionadas pelo exercício intenso ou prolongado, com conseqüente diminuição no rendimento². Um dos prováveis mecanismos associados à fadiga central está relacionado às alterações na síntese e na atividade de alguns neurotransmissores. Em especial, tem sido observado um aumento significativo nas concentrações de triptofano livre no sangue, o precursor da serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) durante a realização de exercícios de longa duração. Um aumento nas concentrações de 5-HT pode causar indisposição, sonolência e falta de atenção². Nesse tipo de exercício, também tem sido verificada uma diminuição na síntese do neurotransmissor dopamina, o que pode causar falta de coordenação motora, equilíbrio e velocidade^{2,3}. Ainda em relação à fadiga central, a deficiência no fornecimento de oxigênio por parte do coração constitui um dos modelos teóricos sobre fadiga mais elegantes em fisiologia do exercício^{4,5,6}. Pela sua importância, discutiremos mais profundamente esses mecanismos fisiológicos. Quanto à fadiga periférica, esta caracteriza-se pelas alterações decorrentes do exercício relacionadas à liberação e reabsorção da acetilcolina⁷, propagação do potencial elétrico na fibra muscular⁸, liberação e reabsorção de cálcio nas cisternas do retículo sarcoplasmático^{9,10}, acúmulo de metabólitos^{1,7,9} e depleção de glicogênio muscular¹¹ durante o processo

de contração muscular.

O aparecimento desses subtipos de fadiga depende, muitas vezes, do metabolismo predominante durante a realização do exercício. Discutiremos, inicialmente, os mecanismos de fadiga ligados aos exercícios com predominância anaeróbia, seguido daqueles com predominância da potência aeróbia e, finalmente, os exercícios de longa duração, que estão ligados à depleção do glicogênio muscular (capacidade aeróbia). Quanto aos exercícios de predominância anaeróbia, apresentaremos em uma única sessão os mecanismos de fadiga ligados aos sistemas fosfágeno e glicolítico, por entender que a divisão entre os dois ainda é metodologicamente difícil. Optamos, entretanto, em discutir de forma mais aprofundada a fadiga relacionada ao metabolismo aeróbio, por receber maior atenção na literatura recente. Resolvemos não discutir nessa revisão a fadiga central, ocasionada por alterações na síntese e atividade de neurotransmissores, visto que é um fenômeno específico. Aos leitores que se interessarem por esse tema, recomendamos a leitura da revisão de Davis e Bailey². Para efeito de esclarecimentos, o processo de revisão iniciou com uma busca no banco de dados *Pubmed*, seguido por uma seleção dos artigos clássicos e mais recentes. Réplica de estudos não foram citadas para evitar um número excessivo de referências.

Mecanismos de fadiga em atividades com predominância anaeróbia

Em exercícios que exigem um recrutamento rápido das fibras musculares, como ocorre naqueles com predominância anaeróbia, a incapacidade em manter potenciais de ação em altas frequências constitui um importante fator desencadeador da fadiga. A manutenção desse potencial depende da capacidade em recapturar os íons de potássio (K^+) para dentro da célula e em expelir os íons de sódio (Na^+), a fim de repolarizar a membrana sarcoplasmática e permitir a entrada de um novo impulso elétrico⁸. Com uma redução na frequência de despolarização da membrana, ocorre uma diminuição da ativação dos receptores sensíveis à voltagem (receptores dihidropiridínicos), com conseqüente redução da liberação de Ca^{2+} das cisternas do retículo sarcoplasmático. Essas alterações acabam prejudicando o processo de contração muscular^{1,8}.

Apesar de interessante, esse mecanismo não parece ser o principal para justificar a diminuição da geração de força pela fibra muscular^{1,12}. Analisando o trabalho de Balog et al.¹², pudemos observar que o potencial da membrana em repouso e o pico do potencial de ação (*overshoot*) diminuem significativamente após estimulação elétrica, por cinco minutos (estímulos a cada 100 ms, 150 Hz, 1/s), mas essas mudanças não parecem estar relacionadas à queda da força muscular, impossibilitando estabelecer

relações de causa e efeito entre despolarização da membrana e fadiga.

Aparentemente, a fadiga associada aos mecanismos de liberação de Ca^{2+} parece estar relacionada às alterações bioquímicas que independem do potencial de ação. Nesse sentido, a quantidade de Ca^{2+} e o sistema de liberação-reabsorção desse íon passam a ser considerados como os principais sítios de fadiga. Nesse contexto, a fadiga desenvolve-se principalmente pela diminuição dos níveis de ATP, que acaba prejudicando o funcionamento das bombas de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático¹³. Mesmo que dificilmente os níveis de ATP diminuam mais do que 30-50% dos valores de repouso na célula como um todo, as concentrações de glicogênio e ATP na região próxima ao retículo sarcoplasmático podem diminuir muito mais¹³. Isso pode ser evidenciado pela localização dos depósitos de glicogênio dentro da célula muscular. Esses depósitos ficam próximos a banda I, que por sua vez localiza-se ao lado das cisternas do retículo sarcoplasmático^{8,13}. Durante o exercício intenso, o glicogênio dessa região é preferencialmente depletado¹⁴, diminuindo a ressíntese de ATP e, conseqüentemente, a liberação de Ca^{2+} .

Westerblad et al.⁹ reestruturaram recentemente o modelo apresentado acima, com base no trabalho clássico desenvolvido por Fryer et al.¹⁰. Nesse estudo, foi proposto que o decréscimo na liberação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático deve-se não pela redução total desse íon, mas pela redução da sua forma livre. Isso ocorre porque, durante o exercício intenso com deficiência na reposição de ATP, uma grande quantidade de P_i acumula-se nessa região, ocasionando um fenômeno chamado precipitação do Ca^{2+} , que ocorre dentro do lúmen do retículo sarcoplasmático. Assim, o P_i liga-se ao Ca^{2+} formando CaHPO_4 e diminui a quantidade livre de Ca^{2+} para ser utilizada no processo de contração muscular. Apesar disso, a precipitação de Ca^{2+} não é totalmente prejudicial para o mecanismo contrátil, porque estimula a reabsorção do cálcio para dentro do retículo sarcoplasmático, auxiliando as bombas dependentes de ATP. O aumento da quantidade livre de Ca^{2+} no lúmen do retículo sarcoplasmático, caso P_i estivesse ausente, poderia diminuir a reabsorção deste íon da zona de ligação entre actina e miosina, aumentando o risco de toxicidade intracelular¹⁰.

Obviamente, as explicações descritas acima são insuficientes e explicam apenas parcialmente a fadiga em exercícios intensos com exigência do metabolismo anaeróbio. Outro ponto bastante discutido refere-se ao envolvimento da hidrólise da fosfocreatina (CP) no processo de fadiga. Sucintamente, alguns segundos após o início do exercício, o ATP começa a ser ressintetizado a partir da hidrólise da CP, formando creatina + fosfato inorgânico ($\text{CP} \rightarrow \text{Cr} + \text{P}_i$). Grande parte da ressíntese

de ATP no início do exercício deve-se a esse processo, sendo constatada diminuição significativa da concentração muscular de CP em exercícios com duração entre 30 e 60 segundos, chegando a aproximar-se de 20% dos valores de repouso¹⁵. Uma concentração relativamente baixa de CP induziria uma ressíntese de ATP menor e mais lenta, diminuindo inevitavelmente a intensidade do exercício realizado.

Alguns estudos, porém, sustentam apenas uma ligação indireta entre fadiga e a diminuição das concentrações de CP¹⁶. O mecanismo mais provável parece estar relacionado com o acúmulo de ADP durante o processo de contração muscular, ocasionado indiretamente pela depleção de CP e conseqüente diminuição na velocidade de ressíntese de ATP. O aumento das concentrações deste nucleotídeo dificulta o “desprendimento” da cabeça da miosina dos sítios ativos da actina e, conseqüentemente, diminui a velocidade de contração⁷. Na figura 1, pode-se observar que a liberação de ADP é um ponto crítico no processo de contração muscular. Conjuntamente, o aumento das concentrações de íons H^+ e diminuição do pH dificulta a ressíntese de ATP, facilitando os mecanismos descritos acima¹. O aumento acentuado nas concentrações de H^+ é devido, ao menos em parte, pela depleção de CP, visto sua importante ação como agente tamponante na reação: $\text{ADP} + \text{CP} + \text{H}^+ \rightarrow \text{ATP} + \text{Cr}$.

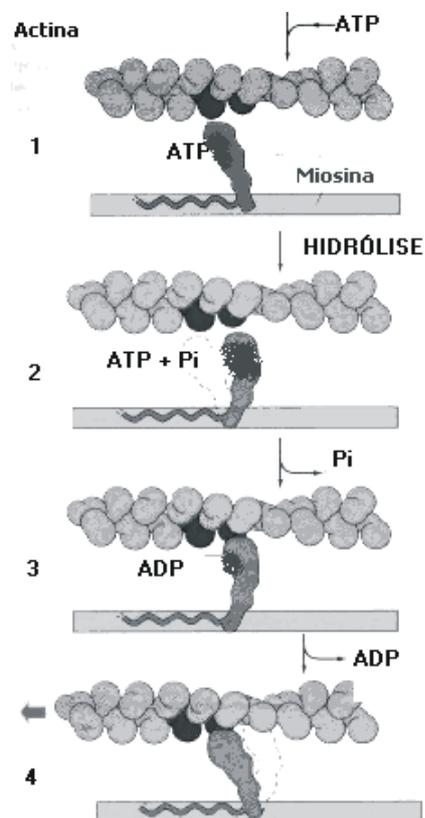


Figura 1. Modelo esquemático da ligação actina e miosina. Na primeira etapa, a molécula de ATP está ligada à cabeça da miosina, impedindo o contato com a

actina. Na segunda etapa, ATP dissocia-se a $ADP + P_i$, mudando a conformação da cabeça da miosina. Na terceira etapa, P_i é liberado e a união entre actina e miosina passa do estágio de baixa energia para o estágio de alta energia. Na quarta e última etapa, ADP é liberado causando o encurtamento do sarcômero (Esquema adaptado de Fitts¹).

Mecanismos fisiológicos alternativos são acionados a fim de evitar o acúmulo de ADP. Caso a velocidade de ressíntese de ATP seja inferior à demanda, duas moléculas de ADP podem auxiliar na reposição, a partir da seguinte reação: $ADP + ADP \rightarrow ATP + AMP$. Posteriormente, AMP (adenosina monofosfato) pode sofrer deaminação e formar inosinamofosfato (IMP) e amônia (NH_3), sendo considerado o principal sistema para o catabolismo de adenina nucleotídeo no músculo esquelético. Esse mecanismo pode retardar o aumento de ADP por alguns segundos, prolongando o tempo de exercício⁷.

O acúmulo de P_i também parece estar ligado à fadiga do mecanismo contrátil. Entretanto, a explicação fisiológica ainda não está totalmente esclarecida. A hipótese mais sustentável, até então, é que o aumento das concentrações de P_i na região de contração muscular inibe a liberação do P_i da reação $ATP \rightarrow ADP + P_i$, que é essencial para passar do estágio de ligação de baixa energia ao de alta energia (figura 1). Conseqüentemente, a energia não é liberada e a ligação entre actina e miosina prejudicada^{1,9}. Um fator agravante é o aumento nas concentrações de íons H^+ . Isso porque P_i encontra-se na célula muscular na forma monoprotonada (HPO_4^-) e/ou diprotonada ($H_2PO_4^-$). Em condições de baixo pH, como nas encontradas em situações de fadiga, a forma diprotonada aumenta significativamente e apresenta forte associação com a diminuição da força muscular¹⁷.

Até aqui, torna-se evidente a relação entre o acúmulo de alguns derivados metabólicos (ADP , P_i , H^+) e a fadiga em exercícios de curta duração. Parte dessa relação é influenciada pelo sistema fosfágeno, isto é, degradação da CP. Contudo, alguns dos derivados metabólicos acabam interferindo negativamente, também, no sistema glicolítico. Os parágrafos seguintes serão destinados à fadiga provocada pela falha nesse sistema, mas salientando-se que as alterações que serão levantadas podem estar ocorrendo simultaneamente com as já mencionadas.

Uma importante enzima ativadora da glicogenólise, a *glicogênio fosforilase*, parece sofrer influência de alguns dos derivados metabólicos citados acima. Em primeira instância, o aumento das concentrações de H^+ com conseqüente diminuição do pH sanguíneo pode inibir a transformação da glicogênio fosforilase *b* (não-fosforilada), para sua forma mais ativa *a* (fosforilada)¹⁸. Em uma segunda situação, o acúmulo de íons H^+ atua como um potente

inibidor da *adenilato ciclase* impedindo, conseqüentemente, a formação de AMPc. A terceira possibilidade considerada por alguns autores como a principal, seria a inibição da glicogênio fosforilase pela disponibilidade de P_i como substrato¹⁹. Isso porque, a glicogênio fosforilase pode ser fosforilada por P_i apenas na sua forma monoprotonada (HPO_4^-). Em situação de fadiga, existe porém uma predominância da forma diprotonada ($H_2PO_4^-$), inibindo assim, a ação dessa enzima (figura 2). O aumento na forma diprotonada é devido ao excesso de H^+ , conforme já descrito anteriormente.

Entretanto, algumas críticas quanto à dependência da glicogenólise e à transformação da glicogênio fosforilase da forma inativa para a ativa valem ser destacadas. Gollnick et al.²⁰ observaram que durante contrações voluntárias máximas estáticas ou dinâmicas, ou estimulação elétrica do músculo, existia pouca transformação da glicogênio fosforilase da forma inativa para ativa, apesar de aumentar consideravelmente a freqüência glicogenolítica. Os autores destacam que são necessárias apenas 5% da glicogênio fosforilase na forma ativa para atingir a produção glicogenolítica máxima, e que além da ativação poder ser realizada pela conversão da forma *b* para a *a*, podem ocorrer também através da ativação alostérica da forma *b*, sendo essa última dependente das concentrações de AMP.

Talvez uns dos mecanismos mais conhecidos e tradicionais sobre fadiga muscular provêm da inibição da atividade da enzima *fosfofrutocinase*, causada pelo acúmulo de H^+ e diminuição do pH muscular¹. A inibição dessa enzima impede a transformação de frutose-6-fosfato em frutose-1,6-difosfato, impossibilitando a degradação da glicose-6-fosfato até piruvato e conseqüente restauração de ATP. Grande parte dos íons de hidrogênio formados durante o exercício é derivada da dissociação do ácido láctico em lactato¹⁹. Entretanto, uma recente revisão de Robergs et al.²¹ indica que a maior parte do H^+ gerado no exercício deriva da degradação do ATP ($ADP + P_i + H^+$), e que a produção de lactato é capaz de retardar a fadiga, ao invés de induzi-la. Assim, o aumento do lactato previne o acúmulo de piruvato e libera NAD^+ para dar continuidade a glicólise, mantendo a regeneração do ATP na mesma velocidade da degradação. A regeneração do ATP pela via glicolítica evita a liberação excessiva de H^+ . Dados de alguns trabalhos corroboram com esse modelo, principalmente porque alguns autores não observaram relação de causa e efeito entre aumento das concentrações de lactato e fadiga muscular^{9,16,22}. Bangsbo et al.²² reportaram que, após a elevação das concentrações de lactato sanguíneo através de exercício prévio com membros superiores, a freqüência de degradação do glicogênio muscular dos membros inferiores não foi afetada, impossibilitando, portanto, atribuir à fadiga muscular unicamente ao excesso de

H⁺. A possível explicação para o desacordo entre os estudos nessa questão é que a fosfofrutocinase apenas pode ser inibida pelo acúmulo de H⁺ de forma significativa, em baixas temperaturas, mas em condições fisiológicas, isto parece pouco provável^{3,9}.

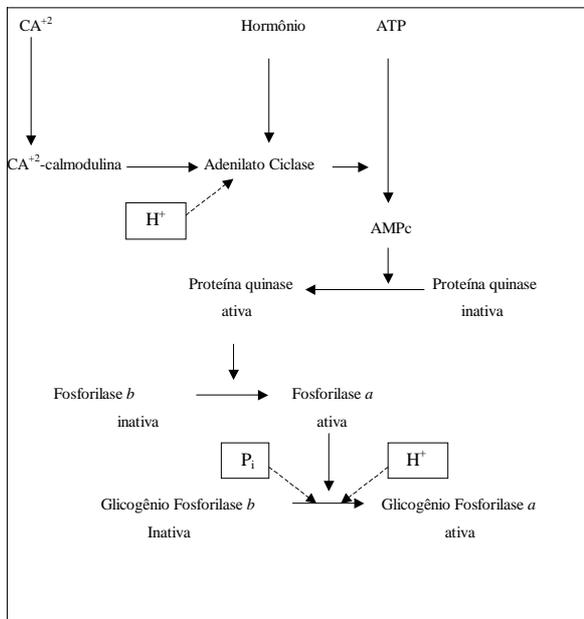


Figura 2. Representação resumida das reações e enzimas envolvidas no processo de degradação do glicogênio muscular. Acúmulo de íons hidrogênio (H⁺) e fosfato inorgânico na forma diprotonada (representado na figura apenas como P_i) interferem negativamente na via de degradação do glicogênio. Setas tracejadas: efeito inibitório; setas cheias: efeito estimulatório.

Mecanismos de fadiga em atividades com predominância da potência aeróbia

A fadiga ocasionada pela deficiência no fornecimento de oxigênio tem como consequência uma elevada produção de lactato e alterações metabólicas descritas anteriormente. Esse modelo clássico e muito conhecido passou a ser criticado mais recentemente, tendo dois argumentos básicos: a produção de lactato pode não ser dependente do oxigênio em condições fisiológicas e a oferta de oxigênio ao músculo ativo pode não ser limitada durante o exercício.

Dependendo da intensidade do exercício, o destino da glicose 6-fosfato, resultante da degradação do glicogênio muscular, será a entrada na mitocôndria como Piruvato, com consequentemente ressíntese de ATP por vias aeróbias. Como mecanismo alternativo, o próprio Piruvato pode aceitar os elétrons de NADH + H⁺ (nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida) sendo reduzido a ácido láctico e posteriormente a lactato. Os mecanismos bioquímicos que controlam a entrada do Piruvato na mitocôndria ou sua redução para ácido láctico e lactato são controversos. Os modelos iniciais sugerem que o lactato é formado

devido a uma deficiência no fornecimento de oxigênio ao músculo ativo, impossibilitando a re-oxidação de NADH pelas mitocôndrias^{4,6}. Modelos da década de oitenta sugerem mecanismos alternativos para explicar o acúmulo de lactato e o desenvolvimento da fadiga²³. A explicação mais provável é que em exercício aeróbio de intensidade elevada, o mecanismo de transporte dos íons H⁺ pelo NAD⁺ estaria sobrecarregado e doaria seus prótons para o Piruvato, mesmo com a presença de oxigênio nas mitocôndrias. Como discutido na sessão anterior, a formação de lactato teria “ação tamponante”, pois receberia os prótons gerados durante a glicólise, o que atrasaria a fadiga muscular²¹. A coenzima NAD⁺ acaba transferindo os íons H⁺ para o piruvato devido à saturação nos sistemas de lançadeiras de glicerol-fosfato, não atendendo a demanda ocasionada pela velocidade de fluxo da via glicolítica²⁴, ou a uma possível inércia das enzimas e reações mitocondriais no início do exercício²⁵. O modelo de deficiência nos mecanismos de lançadeiras, influenciando na formação de lactato, foi desenvolvido em exercício submáximo, mas a extrapolação para exercícios próximos a potência aeróbia máxima parece razoável, uma vez que, nessa situação, a pressão de oxigênio intramitocondrial não atinge níveis críticos (vide abaixo).

As teorias que defendem uma deficiência na oferta de oxigênio como indutor de fadiga assumem uma limitação por parte do coração. O primeiro modelo foi elaborado por Archibald Vivian Hill e Hartley Lupton⁴, ganhadores do prêmio Nobel em 1923. Hill e Lupton⁴ descreveram que próximo a velocidades altas (aproximadamente 260 m.min⁻¹), o coração atinge um platô de contratilidade, limitando o fornecimento de oxigênio ao músculo ativo. Após essa intensidade, o exercício passa a ser sustentado com uma maior participação do sistema anaeróbio, aumentando as concentrações de lactato e levando o indivíduo rapidamente à fadiga. Atualmente, esse modelo é intensamente defendido pelo grupo de pesquisadores compostos por Howley, Bassett e Welch²⁶, que em um dos seus trabalhos concluíram: “*Depois de cautelosa revisão das evidências de ambos os modelos até então propostos, nós concluímos que, o clássico paradigma do VO_{2max} de Hill e Lupton é o mais correto até o momento*”. O outro modelo ao qual Howley et al²⁶ se referem, provém da África do Sul e foi elaborado por Timothy David Noakes^{5,27}. O parágrafo seguinte será destinado à explicação do modelo de fadiga elaborado por Noakes.

Esse modelo contemporâneo sugere que, durante o exercício máximo, o coração não pode ser o responsável pela hipóxia muscular, visto que, seria o próprio coração o primeiro órgão a entrar em isquemia, aumentando o risco de lesão e infarto do miocárdio. A proposta é que um governo central (*central govern*) controle o término do exercício em

intensidades máximas. Assim, “mensagens” via nervos aferentes provindos do coração são enviadas ao sistema nervoso central, informando as condições de oxigenação do músculo cardíaco, antes que uma isquemia aguda desenvolva-se nesse órgão. Reciprocamente, pode ser observada uma queda na estimulação dos nervos eferentes que inervam os músculos esqueléticos ativos, diminuindo a sua contratilidade e limitando o tempo de exercício.

Contudo, esse modelo baseia-se em especulações com poucas evidências experimentais. A base da teoria é sustentada pelos trabalhos realizados em altitude. Nessas circunstâncias, em que a pressão de oxigênio é diminuída, poder-se-ia esperar um maior fornecimento de energia pelo metabolismo anaeróbio, com maior acúmulo de lactato no sangue. Entretanto, isso não acontece. Ao invés disso, uma menor [La] no sangue e uma menor frequência cardíaca máxima durante exercício em altitude sugerem outras limitações, além de única e exclusivamente pela deficiência no fornecimento de O_2 ⁵. Outros indícios da existência de um governador central são as evidências de que nativos do Nepal (Sherpas) apresentam valores de débito cardíaco máximo nas altas altitudes muito similar ao encontrado ao nível do mar, enquanto nos não-nativos, acontece uma diminuição significativa. Esses resultados podem sugerir que, quando são realizados exercícios nas altas altitudes, os Sherpas apresentam uma menor ativação do “governador”, provavelmente pelo maior fluxo sanguíneo coronariano⁵.

Apresentada as duas abordagens até então mais aceitas, algumas críticas podem ser destacadas. Comumente, observa-se que, após o término de um teste com incrementos progressivos na carga de trabalho ou na velocidade de corrida, levando o indivíduo até a exaustão, os avaliados podem apresentar mal estar, enjôos e tonturas. A hipótese é que a interrupção abrupta do exercício ocasiona uma diminuição rápida da pressão arterial, limitando o fluxo de sangue e oxigênio para a região encefálica. Essa constatação sugere que a região encefálica apresenta uma grande sensibilidade a mudanças no fornecimento de oxigênio. Partindo desse pressuposto, qual o órgão que está sendo protegido, a musculatura esquelética, o coração ou o encéfalo? Obviamente, não existe uma resposta simples e direta para tal questão, mas dados de Hochachka et al.²⁸ permitem levantar uma hipótese. Nesse estudo, o metabolismo de vinte e cinco regiões cerebrais de seis marinheiros foi avaliado antes e depois de sessenta e três dias de treinamento em altitude. Um decréscimo significativo no metabolismo de glicose foi observado em cinco regiões após exposição à altitude (três regiões frontais, lóbulo occipital esquerdo e tálamo direito). Em contrapartida, o cerebelo aumentou seu metabolismo. Esses resultados sugerem que o encéfalo responde precisamente aos baixos níveis de oxigênio. Durante

o exercício máximo, mecanismos de feedback localizados na própria região encefálica (por exemplo, o bulbo) podem inibir a contração muscular. Modelos matemáticos indicam que, em alguns capilares, o tempo requerido para liberar o oxigênio aos tecidos é maior do que o tempo de trânsito dos glóbulos vermelhos²⁹. Isso pode ser importante para órgãos como o coração e o encéfalo que dependem quase que exclusivamente do metabolismo aeróbio, sendo menos destacável na musculatura esquelética.

Wagner³⁰, em recente revisão, acrescenta que o nível de aptidão física dos indivíduos pode influenciar na identificação dos fenômenos fisiológicos responsáveis pelo VO_{2max} . Ainda, segundo Wagner³⁰, pessoas destreinadas apresentam pressão de O_2 intracelular adequada (5 – 10 Torr), sugerindo que a limitação não é devido à oferta, mas à utilização de oxigênio pelo músculo ativo. Por outro lado, pessoas treinadas apresentam pressão de O_2 significativamente menor (inferior a 3 Torr), sugerindo uma deficiência no fornecimento de oxigênio. Essa teoria baseia-se no trabalho desenvolvido por Richardson et al.³¹, os quais observaram que, nas situações com maior fornecimento de oxigênio ao músculo ativo (hiperoxia), ocorre um concomitante aumento no VO_{2max} . Entretanto, os níveis críticos de pressão de oxigênio nas mitocôndrias, que poderiam comprometer o ciclo de Krebs e a cadeia respiratória, estão por volta de 0,1 e 0,5 Torr, bem abaixo dos encontrados nos trabalhos supracitados²³.

Mecanismos de fadiga em atividades de longa duração (depleção do glicogênio muscular)

O interesse pelos mecanismos de fadiga por depleção de glicogênio muscular foi reacendido na década de sessenta, através de uma série de trabalhos clássicos publicados pelo grupo de Ahlborg, Bergstrom e Hultman³². Um excelente trabalho feito por Robert K. Conlee¹³ explicita bem a importância desses trabalhos sobre a luz do conhecimento atual no assunto. A fadiga por depleção de glicogênio parece ser mais evidente em atividades prolongadas, que estão mais relacionadas com a capacidade aeróbia.

A hipótese principal, levantada em 1967 por Ahlborg et al.³², de que o tempo para o aparecimento de fadiga durante o exercício prolongado era dependente das concentrações iniciais de glicogênio muscular, continuam sendo bases nas investigações modernas³³. Embora realmente exista uma nítida relação entre essas duas variáveis, a principal questão é: quais são as alterações bioquímicas e fisiológicas que suportam tal teoria? A resposta para essa questão não é fácil e o conhecimento atual não permite uma resposta sustentável.

A primeira hipótese a ser levantada refere-se às situações em que o glicogênio muscular atinge uma concentração muito baixa, inibindo a ação da glicogênio fosforilase. Essa teoria pode ser

questionada, visto que a constante de Michaelis-Menten (K_m), que expressa a quantidade de substrato necessário para ativar uma enzima, é relativamente baixa para essa enzima³⁷. Normalmente, as concentrações de glicogênio muscular em fadiga são superiores a K_m dessa enzima. Vale ressaltar que alguns autores questionam a validade da extrapolação da K_m medida *in vitro* para as situações *in vivo*³⁴. Esse pode ser considerado o primeiro ponto de dificuldade no entendimento do mecanismo descrito.

Ignorando o problema referenciado acima e assumindo que a K_m não é um fator limitante, mais uma vez cabe a pergunta: quais são as alterações bioquímicas e fisiológicas que suportam tal teoria? Estudos conduzidos com indivíduos em estágio de depleção de glicogênio muscular (induzido previamente), fornecem subsídios adicionais para o problema^{35,36}. Nesses estudos, existem aparentemente um consenso de que com baixos estoques de glicogênio muscular, os ácidos graxos livres aumentam seu fornecimento de energia, acompanhados por uma diminuição na produção de lactato sanguíneo. Entretanto, a frequência de degradação do glicogênio muscular mantém-se ou diminui discretamente³³. Se a frequência de degradação do glicogênio é mantida e a produção de lactato é diminuída, pode-se inferir que existe uma maior utilização de forma aeróbia da glicose-6-fosfato, principalmente para manter os carbonos perdidos no ciclo de Krebs em forma de *citrato* e *á-cetoglutarato*, durante a oxidação dos ácidos graxos¹. A reposição desses carbonos é feita através da conversão de piruvato a *oxalacetato*, reação essa catalisada pela enzima *piruvato carboxilase*.

Para finalizar a proposta apresentada acima, em situação de depleção de glicogênio muscular, a frequência de utilização do mesmo não é alterada com o intuito de manter ativa a oxidação dos ácidos graxos. O indivíduo entraria em fadiga precocemente nesta situação porque a quantidade disponível de glicogênio muscular para manter ativa a beta-oxidação é limitada. Duas perguntas podem enfraquecer esse pensamento: Por que a beta-oxidação é interrompida pela deficiência no fornecimento de glicose para recompor o oxalacetato, visto que, alguns aminoácidos e corpos cetônicos também exercem essa função? Por que em situações de fadiga os estoques de glicogênio não são totalmente depletados?¹¹.

Ambas questões são empecilhos para suportar a hipótese levantada. Estudo conduzido por Tsintzas et al.³⁷ encorajam a busca por modelos alternativos. Nesse estudo os autores verificaram os efeitos da ingestão de uma solução com 5,5% de carboidratos (1,7% de glicose; 1,1% de frutose; 0,6% de maltose e 2,1% sacarídeos) sobre o tempo para o desenvolvimento de fadiga em exercícios realizados a 70% do consumo máximo de oxigênio. Os autores observaram que, a suplementação de carboidratos diminui a frequência de degradação do glicogênio

muscular, principalmente nas fibras de contração lenta e prolonga o tempo para o aparecimento da fadiga ($132,4 \pm 12,3$ vs $104,3 \pm 8,6$ minutos). A concentração final de glicogênio muscular, porém, foi similar entre as situações ($31,6 \pm 10,3$ vs $28,1 \pm 7,1$ mmol. kg⁻¹ de peso seco). Essa “reserva” preservada impede a confirmação do modelo apresentado anteriormente, que não consegue explicar a falta de depleção total do glicogênio muscular.

Uma explicação alternativa, mas pouco investigada até então, seria a de que o exercício acaba sendo interrompido pela diminuição dos impulsos elétricos, vindos do sistema nervoso central, para contração muscular; semelhante ao que ocorre em exercícios que geram a potência aeróbia máxima^{5,9,38}. Assim, o encéfalo, após ser informado das condições periféricas pelos nervos aferentes III e IV, diminui os impulsos elétricos eferentes a fim de evitar danos às estruturas musculares, que poderiam ser ocasionadas pelo exercício prolongado. Esse mecanismo de *feedback* parece estar intimamente ligado ao mecanismo de ressíntese de ATP. Vissing et al.³⁹ observaram que, pacientes com deficiência na enzima *miofosforilase* (Síndrome de McArdle), apresentam maiores níveis de glicose, glicerol e ácidos graxos livres circulantes do que seus congêneres, que não possuem a doença. O aumento desses “combustíveis” extracelulares foi causado pelo decréscimo nos níveis de insulina e aumento nos níveis noradrenalina, adrenalina, cortisol, hormônio do crescimento e adrenocorticotropina. Os autores atribuíram essas alterações ao *feedback* neural ocasionado pelo metabolismo do músculo ativo, demonstrando uma importante ligação entre mecanismos periféricos e centrais.

A glicose sanguínea, aparentemente, não diminui além dos níveis seguros durante a fadiga ocasionada pelo exercício prolongado^{11,37}. Uma segunda possibilidade seria que o encéfalo limita a duração do exercício para evitar a queda acentuada da glicose sanguínea, seu principal combustível energético. Isto parece claro em atletas que apresentam maior capacidade volitiva e, conseqüentemente, conseguem “enganar” o encéfalo, prolongando o exercício além dos limites de segurança. Nesse caso, uma diminuição da glicose sanguínea para concentrações abaixo de 3 mmol.l⁻¹, pode ser acompanhada por diminuição do metabolismo cerebral, com concomitante disfunção cognitiva⁴⁰.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos modelos discutidos nas sessões anteriores, fica evidenciada a dificuldade na compreensão dos mecanismos responsáveis pela fadiga muscular aguda. Isso porque, na tentativa de “isolar” os fenômenos biológicos, a integração dos sítios de fadiga em uma teoria única fica

comprometida. Muitas das proposições apresentadas acima foram elaboradas a partir de experimentos em animais; restando, portanto, a confirmação em humanos. Na tentativa de estruturar um mecanismo de fadiga único, podemos inferir que diversas alterações metabólicas e bioquímicas que ocorrem durante o desenvolvimento da fadiga aguda, impedem a atividade celular normal, diminuindo a velocidade de contração e o reabastecimento de energia. Muitas dessas alterações funcionam como importantes sinalizadores para o sistema nervoso central, que, para protegerem órgãos vitais, inibem a continuidade do exercício. A continuidade do exercício, além dos limites biologicamente seguros, pode causar danos irreversíveis ao organismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Fitts RH. Cellular mechanisms of fatigue muscle. *Physiol Rev* 1994;74:49-93.
- Davis JM, Bailey SP. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:45-57.
- Bertuzzi RMC, Franchini E, Kiss MAPDM. Possíveis fatores participantes na fadiga aguda em exercícios físicos de longa duração: uma breve revisão. *Motriz* 2004;10:45-54.
- Hill AV, Lupton H. Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen. *Q J Med* 1923;16:135-171.
- Noakes TD. Physiological models to understand exercise fatigue and the adaptations that predict or enhance athletic performance. *Scand J Med Sci Sports* 2000;10:123-145.
- Bassett DR, Howley ET. Maximal oxygen uptake: "classical" versus "contemporary" viewpoints. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:591-603.
- McLester JR. Muscle contraction and fatigue: The role of adenosine 5'-Diphosphate and inorganic phosphate. *Sports Med* 1997;23:287-305.
- Green HJ. Mechanisms of muscle fatigue in intense exercise. *J Sports Sci* 1997;15:247-256.
- Westerblad H, Allen DG, Lannergren J. Muscle fatigue: lactic acid or inorganic phosphate the major cause? *News Physiol Sci* 2002;17:17-21.
- Fryer MW, Owen VJ, Lamb GD, Stephenson DG. Effects of creatine phosphate and P_i on Ca^{+2} movements and tension development in rat skinned skeletal muscle fibres. *J Physiol (London)* 1995;482:123-140.
- Conlee RK. Muscle glycogen and exercise endurance: A twenty-year perspective. *Exerc Sports Sci Rev* 1987;15:1-28.
- Balog EM, Thompson LV, Fitts RH. Role of sarcolemma action potentials and excitability in muscle fatigue. *J Appl Physiol* 1994;76:2157-2162.
- Chin ER, Allen DG. Effects of reduced muscle glycogen concentration on force, Ca^{2+} release and contractile protein function in intact mouse skeletal muscle. *J Physiol (London)* 1997;498:17-29.
- Fridén J, Seger J, Ekblom B. Topographical localization of muscle glycogen: An ultrahistochemical study in human vastus lateralis. *Acta Physiol Scand* 1989;135: 381-391.
- Casey A, Greenhaff PL. Does dietary creatine supplementation play a role in skeletal muscle metabolism and performance. *Am J Clin Nutr* 2000;72 (suppl):607s- 617s.
- Karlsson J, Saltin B. Lactate ATP, and CP in working muscles during exhaustive in man. *J Appl Physiol* 1970;29:598-602.
- Nosek TM, Fender KY, Godt RE. It is disprotonated inorganic phosphate that depresses force in skinned skeletal muscle fibers. *Science* 1987;236:191-193.
- Chasiotis D, Hultman E, Sahlin K. Acidotic depression of cyclic AMP accumulation and phosphorylase *b* to a transformation in skeletal muscle of man. *J Physiol (London)* 1982;335:197-204.
- Roberts D, Smith DJ. Biochemical aspects of peripheral muscle fatigue: A review. *Sports Med* 1989;7:125-138.
- Gollnick PD, Karlsson J, Piehl K, Saltin B. Phosphorylase *a* in human skeletal muscle during exercise and electrical stimulation. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1978;45:852-857.
- Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:R502-R516.
- Bangsbo J, Madsen K, Kiens B, Richter EA. Effect of muscle acidity on muscle metabolism and fatigue during intense in man. *J Physiol (London)* 1996;495:587-596.
- Brooks GA. Anaerobic threshold: review of the concept and directions for future research. *Med Sci Sports Exerc* 1985;17:22-31.
- Stainsby WN. Biochemical and physiological bases for lactate production. *Med Sci Sports Exerc* 1986;18:341-343.
- Grassi B, Gladden LB, Samaja M, Stary CM, Hogan MC. Faster adjustment of O_2 delivery does not affect VO_2 on-kinetics in isolated in situ canine muscle. *J Appl Physiol* 1998;85:1394-1403.
- Howley ET, Bassett Jr DR, Welch HG. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:1292-1301.
- Lambert EV, St Clair Gibson A, Noakes TD. Complex systems model of fatigue: integrative homeostatic control of peripheral physiological systems during exercise in humans. *Br J Sports Med* 2005;39:52-62.
- Hochachka PW, Clark CM, Matheson GO, Brown WD, Stone CK, Nickles RJ, et al. Effects on regional brain metabolism of high-altitude hypoxia: a study of six US marines. *Am J Physiol: Regul Integr Comp Physiol* 1999;46:R314-R319.
- Honig CR, Gayeski TEJ, Federspiel W, Clark-Jr. A, Clark P. Muscle O_2 gradients from hemoglobin to cytochrome: New concepts, new complexities. *Adv Exp Med Biol* 1984;169:23-28.
- Wagner PD. New ideas on limitations to VO_{2max} . *Exerc Sports Sci Rev* 2000;28:10-14.
- Richardson RS, Tagore K, Haseler LJ, Jordan M, Wagner PD. Increased VO_{2max} with right-shifted Hb- O_2 dissociation curve at a constant O_2 delivery in dog muscle in situ. *J Appl Physiol* 1998;84:995-1002.
- Ahlborg B, Bergstrom J, Ekelund L.-G, Hultman E. Muscle glycogen and muscle electrolytes during prolonged physical exercise. *Acta Physiol Scand* 1967;70:129-142.

33. Ren JM, Broberg S, Sahlin K, Hultman E. Influence of reduced glycogen level on glycogenolysis during short-term stimulation in man. *Acta Physiol Scand* 1990;139: 467-474.
34. Richter EA, Galbo H. High glycogen levels enhance glycogen breakdown in isolated contracting skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1986;61:827-831.
35. Heigenhauser GJF, Sutton JR, Jones NL. Effect of glycogen depletion on the ventilatory response to exercise. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1983;54:470-474.
36. Podolin DA, Munger PA, Mazzeo RS. Plasma catecholamine and lactate response during graded exercise with varied glycogen conditions. *J Appl Physiol* 1991;71:1427-1433.
37. Tsintzas OK, Williams C, Boobis L, Greenhaff P. Carbohydrate ingestion and glycogen utilization in different muscle fibre types in man. *J Physiol (London)* 1995;489:243-250.
38. Gandevia SC. Neural control in human muscle fatigue: changes in muscle afferents, moto neurones and moto cortical drive. *Acta Physiol Scand* 1998;162:275-283.
39. Vissing J, Lewis SF, Galbo H, Haller RG. Effect of deficient muscular glycogenolysis on extramuscular fuel production in exercise. *J Appl Physiol* 1992;72:1773-1779.
40. Nybo L, Moller K, Pedersen BK, Nielsen B, Secher NH. Association between fatigue and failure to preserve cerebral energy turnover during prolonged exercise. *Acta Physiol Scand* 2003;179:67-74.

Agradecimentos

Os autores agradecem o auxílio do professor Ms. Rômulo de Cássio Moraes Bertuzzi pelo fornecimento de parte do material necessário para elaboração do trabalho.

Endereço para correspondência

Adriano Eduardo Lima Silva
Rua Paschoal Simone, nº 358
Laboratório de Fisiologia do Exercício
Coqueiros – Florianópolis – Santa Catarina
CEP: 88080 – 350
Tel: (48) 3244.2324 – ramal 241
e-mail: limasilvae@hotmail.com

Recebido em 30/03/05
Revisado em 19/04/05
Reapresentado em 18/07/05
Aprovado em 18/08/05