

FISIOLOGIA DA FADIGA MUSCULAR: QUEBRANDO PARADIGMAS

Emanuelle Santos*
José Blanco**

RESUMO

A musculatura estriada esquelética possui a capacidade de produzir níveis elevados de força quando ativada. A incapacidade de manter o rendimento durante o exercício físico moderado e prolongado é denominada fadiga muscular. Devido à prática crescente de exercícios físicos, a conceitualização da fadiga muscular tem atraído o interesse dos investigadores há mais de um século. Contudo, ainda existe uma série de lacunas não preenchidas dentro da fisiologia como, por exemplo, as possíveis causas da incapacidade geradora de força. O objetivo desta revisão é conceituar a fadiga muscular, levando em consideração suas hipóteses de causa ou mecanismos indutores de origem central e, principalmente, periféricos, levando em consideração os níveis de concentração dos substratos energéticos necessários para a síntese de ATP e a variação das concentrações intracelulares de substâncias como o lactato e o ácido láctico. Em relação à fadiga periférica, as evidências experimentais têm demonstrado que as alterações nas concentrações de lactato, ADP ou ATP, embora influenciem a produção de força pelas fibras musculares, não parecem apresentar-se como fatores determinantes da fadiga.

Palavras-Chave: Fadiga muscular. Lactato. Ácido láctico. Glicólise anaeróbica.

*Aluna do grupo de estudo do limiar anaeróbio.

** Professor coordenador do grupo de estudo do limiar anaeróbio.

Introdução

A fadiga muscular tem-se revelado como um dos tópicos centrais na investigação em fisiologia do exercício (Ascensão et al., 2003). Efetivamente, 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 (Green, 1995; McLester, 1997).

Uma das principais características do sistema neuromuscular é a sua capacidade adaptativa crônica, 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. Da mesma forma, consegue adaptar-se a alterações agudas, tais como as associadas ao exercício prolongado ou intenso (Enoka e Stuart, 1992).

A incapacidade do músculo esquelético gerar elevados níveis de força muscular ou manter esses níveis no tempo designa-se por fadiga neuromuscular (Enoka e Stuart, 1992; Green, 1997 e Green S, 1995).

A fadiga muscular, definida como qualquer redução na capacidade do sistema neuromuscular de gerar força (Woledge, 1998), é um fenómeno comum em esportes de resistência e é uma experiência usual nas atividades diárias (Yeung, Au e Chow, 1999). O início da atividade muscular voluntária envolve muitos processos que começam com o controle cortical no cérebro e terminam com a formação das pontes cruzadas dentro da fibra muscular. A fadiga muscular pode, portanto, ocorrer como resultado da falha de qualquer um dos processos envolvidos na contração muscular (Silva et al., 2006).

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 fato, alguns autores têm associado o termo “fadiga” a inúmeras manifestações de incapacidade funcional evidenciadas quer durante o exercício (máximo ou submáximo), quer com caráter retardado relativamente à realização do mesmo (Ascensão et al., 2003).

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 (Allen, Lännergren e Westerblad, 1995).

A fadiga tem sido, igualmente, sugerida como um mecanismo de proteção contra possíveis efeitos deletérios da integridade da fibra muscular esquelética (Williams e Klug, 1995).

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 (Sahlin, 1992), outros estudos de fadiga têm sido realizados no âmbito da recuperação funcional de sujeitos com patologias ou lesões em determinadas estruturas do sistema nervoso (Svantesson et al., 1997) e em sujeitos com patologias neuromusculares (Pagala et al., 1993). Alguns estudos relacionaram as alterações de parâmetros cinemáticos induzidas pela fadiga na identificação de fatores de risco para ocorrência de lesões de sobrecarga (Ascensão et al., 2003).

Apesar do interesse de mais de um século por parte dos investigadores, os agentes definitivos indutores de fadiga encontram-se ainda por identificar. De fato, a fadiga muscular pode resultar de alterações da homeostasia no próprio músculo esquelético, 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, normalmente denominada de fadiga com origem predominantemente central (Davis e Bailey, 1997).

Assim, os fatores potenciais envolvidos no desenvolvimento da fadiga dividem-se em duas categorias: fatores centrais, os quais devem causar a fadiga pelo distúrbio na transmissão neuromuscular entre o Sistema Nervoso Central e a membrana muscular, e fatores periféricos, que levariam a uma alteração dentro do músculo (Silva et al., 2006). Outra característica da fadiga é o fato dela ser dependente da tarefa, isto é, variam bastante suas causas e seu comportamento de acordo com a forma pela qual é induzida (Gandevia, 1998).

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 (Fitts e Metzger, 1988). 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, Pi, amônia), a perda da homeostasia do íon Ca^{2+} , o papel da cinética de alguns íons nos meios intra e extracelulares nomeadamente, o K^+ , Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} , a lesão muscular, principalmente a induzida pelo exercício com predominância de contrações excêntricas e o stress oxidativo têm sido algumas das causas sugeridas para a fadiga muscular (Ascensão et al., 2003).

Deste modo, além de evidenciar os principais conceitos da fadiga muscular, o objetivo deste trabalho é abordar alguns dos fatores relacionados com as áreas de ativação centrais e, principalmente, periféricas em função desse mecanismo gerador de força, além de destacar algumas novas abordagens nos estudos fisiológicos, como por exemplo, o ácido láctico e o lactato (estruturas divergentes) como não causadores da fadiga muscular.

Mecanismos da fadiga muscular

De acordo com ROSSI e TIRAPEGUI (1999), os mecanismos da fadiga periférica encontram suporte mais bem embasados cientificamente. Tem-se primariamente focado fatores que resultam em disfunção no processo de contração, como impedimentos na transmissão neuromuscular no retículo sarcoplasmático, entre outros (Allen, Westerblad, Lee e Lännergren, 1992; Appell, Soares e Duarte, 1992; Gandevia, 1992; McKenna, 1992; McLester Junior, 1997; Sahlin, 1992). Para a fadiga central, muitas vezes referida como “fatores psicológicos”, (Davis e Bailey, 1997; Pensgaard e Ursin, 1998) possíveis de afetar negativamente o desempenho, duas hipóteses centrais são aventadas para o seu desenvolvimento. As que baseiam-se primeiro, na incapacidade de explicar a disfunção muscular, mesmo após oferta de combustível para a utilização das reservas energéticas (Coyle, 1992; Costill e Hargreaves, 1992; Hargreaves, 1996). Alguns autores discordam desta visão, afirmando que a concentração de glicose sanguínea, o glicogênio muscular e hepático não são fatores limitantes do rendimento, sendo o mecanismo central que exerce um

papel chave até a exaustão (Abdelmalki, Merino, Bonneau, Bigard e Guezennec, 1997). Uma outra hipótese diz respeito as situações de fadiga conseqüentes de infecções ou recuperações pós-cirúrgicas (Yamamoto, Castell, Botella, Powell, Hall, Young e Newsholme, 1997), diversas desordens mentais e a Síndrome da Fadiga Crônica. Essa última não possui relação com a fadiga periférica muscular e, provavelmente, reside em um componente do sistema nervoso central. (Davis e Bailey, 1997).

Fatores metabólicos da fadiga periférica

Segundo ROSSI e TIRAPEGUI (1999), a fadiga periférica, consiste numa diminuição no rendimento esportivo esperado, estabelecida respectivamente ao nível da contração muscular, cujo complexo processo, pode ser abordado de diversas maneiras, como por exemplo: tipo de contração (isométrica - isotônica; intermitente - sustentada), frequência, intensidade, duração, tipo de músculo e características das fibras musculares (Sahlin, 1992).

Assim, temos que, de acordo com a duração e intensidade do exercício, há ativação de sistemas energéticos e metabólicos específicos (Lancha Junior, 1996). Durante exercício físico intenso e prolongado, a fadiga se relaciona, principalmente com a hipoglicemia, pois, tanto a glicose como a proporção da oxidação de carboidratos diminui (Snyder, 1998; Tsintzas e Williams, 1998).

Uma hipótese bastante aceita para explicar a fadiga periférica, envolve a deficiência de energia para o trabalho muscular, conhecida também como “Hipótese da Depleção de Glicogênio” (Snyder, 1998). A energia, proveniente de nossa alimentação, é armazenada nas moléculas de ATP (adenosina trifosfato). Essa representa o reservatório de energia potencial, que poderá ser usado nos diversos trabalhos biológicos do organismo que necessitem energia, como por exemplo, a contração muscular (McArdle, Katch e Katch, 1992).

No trabalho mecânico de contração muscular, a quebra do ATP em ADP (adenosina difosfato), e sua refosforilação a ATP, constitui o chamado ciclo ATP-ADP. A formação de ATP se dá principalmente através de processos aeróbicos (oxidativos), mas também durante exercícios de alta intensidade (anaeróbicos). Neste último há conseqüente formação de lactato e quebra de fosfocreatina (McArdle et al., 1992).

Outro fator a ser considerado, é o acúmulo de lactato durante o exercício intenso e prolongado. O mesmo ocasiona no músculo uma diminuição do pH, fato associado com a inibição da enzima PFK (fosfofrutoquinase), e redução na glicólise. Nesse mecanismo de inibição da glicólise, pelo decréscimo do pH, previne-se a acidez dentro da célula, que pode ser letal para a mesma ou contribuir com o processo de fadiga precoce (Sahlin, 1992).

A amônia, produzida pelas reações celulares durante o exercício, vem sendo associada tanto com a fadiga central, quanto a periférica (Banister e Cameron, 1990; Banister, Rajendra e Mutch, 1985; Guezennec, Abdelmalki, Serrurier, Merino, Bigard, Berthelot, Pierard e Peres, 1998). Entre os fatores que influenciam a taxa de produção de amônia no músculo, durante o exercício podemos citar a composição relativa das fibras musculares; a intensidade e duração do exercício (Banister e Cameron, 1990).

O acúmulo de ácido láctico é também associado à diminuição na geração máxima de força, e é considerado um dos principais agentes fatigantes (McArdle et al., 1992). Já a acidose prejudica o processo

de contração muscular através de alguns mecanismos pelo aumento na concentração de íons hidrogênio, que interferem no suprimento de energia, afetando uma ou diversas etapas do processo de contração.

Outra hipótese seria o aumento na concentração de íons hidrogênio, interferindo diretamente no processo de contração, ou no processo acoplado de excitação e contração (Sahlin, 1992). A avaliação do lactato plasmático, é uma das ferramentas utilizadas para avaliar a transição do trabalho aeróbio para o anaeróbio, e a percepção da fadiga (Bianchi et al., 1997).

E mais, segundo as investigações, nos últimos anos, concentradas no efeito do exercício, tem renovado-se o interesse na tendência de que o exercício afeta o metabolismo de proteínas/aminoácidos, e que esses contribuem, com parcela significativa no rendimento durante o exercício prolongado (Applegate e Grivetti, 1997; Banister e Cameron, 1990; Dohm, Beecher, Warren e Williams, 1981; Lancha Junior, 1996; Marquesi e Lancha Junior, 1997; Wu, 1998).

O mecanismo intracelular responsável pela fadiga que, provavelmente, menos contestação tem sofrido na literatura é, de fato, a diminuição da libertação de Ca^{2+} e, conseqüentemente, o decréscimo da concentração intracelular ou mioplasmática de Ca^{2+} . Efetivamente, tem sido demonstrado que, durante o exercício intenso e de curta duração, reduções na libertação de Ca^{2+} comprometem a tensão desenvolvida pelas fibras musculares (ROSSI e TIRAPGUI, 1999)

Outro dos fatores 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 (Ascensão et al., 2003).

A maioria dos efeitos do ácido láctico no desenvolvimento da fadiga muscular resulta do aumento da concentração de íons H^+ e conseqüente 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 direta entre a diminuição do pH intracelular e a diminuição da força muscular, assim como na fadiga muscular (Ascensão et al., 2003).

Fadiga muscular e o ácido láctico

Segundo Ernesto et al. (2003), por vários anos, através de pesquisas fundamentadas realizadas por estudiosos de alto reconhecimento na área da Fisiologia, entendeu-se que o ácido láctico teria a mesma denominação que lactato, e que, por sua vez, seria o responsável direto (vilão) pela acidose ocorrida nos músculos quando expostos a atividades de grande intensidade.

Desde a descoberta do ácido láctico em 1780, um ácido carboxílico, quando o mesmo foi isolado do soro do leite azedo, daí o nome láctico do latim “lac” = leite, o associaram com a fadiga muscular. Tal associação foi feita em virtude de sua presença estar supostamente aumentada durante a realização de exercícios de alta intensidade ou exercícios anaeróbios, ou seja, em condição de hipóxia ou isquemia.

Muitos estudiosos, desde 1807, quando Berzelius começou a estudar a contração muscular e observou a presença de “ácido láctico”, relatam em suas pesquisas que o mesmo estaria presente na glicólise como uma substância oriunda do ácido pirúvico (Mcardle, 1997; Powers, 2001), mas tal fato também não procede e, além disso, utilizam indiscriminadamente os termos lactato e ácido láctico como sendo a mesma substância.

Possivelmente, os principais responsáveis pela sedimentação do mito da produção de ácido láctico em função do metabolismo anaeróbio foram Archibald V. Hill e Otto F. Meyerhoff. Em 1922, foi concedido a esta dupla o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina, pelos estudos referentes à descoberta da produção de calor no músculo entregue a Hill e pela descoberta do consumo de oxigênio e a produção de ácido láctico no músculo concedido a Meyerhoff, porém não existiam evidências de que a forma ácida do lactato, conhecida como ácido láctico, era produzida, ou que os prótons liberados pelo ácido láctico causariam a acidose (Robergs, 2001), isto porque, à época, não se tinha conhecimento sobre como ocorria a interação química “ácidobase” (Ernesto et al., 2003).

O processo de formação do ácido láctico foi chamado de fermentação láctica e, até hoje, os livros de bioquímica se referem a esse processo desta forma, bem como fermentação anaeróbia, associaram, então, a provável acidose muscular com a formação do ácido láctico.

A demanda energética é quem determina a necessidade de energia para a realização da contração muscular. Em exercícios de alta intensidade, a necessidade de energia aumenta, incrementando assim a velocidade da glicólise, logo, é formada grande quantidade de piruvato como produto final. Dependendo da capacidade mitocondrial de sustentar a demanda exigida, o piruvato segue para a mitocôndria, onde é oxidada. A outra alternativa de destino do piruvato é a formação de lactato. Durante o exercício, o lactato é o combustível predominante para o coração (Brooks, 2001).

Acreditava-se que o ácido láctico era o culpado pela interrupção do exercício (Brooks, 1991), mas o que veremos a seguir é que o mesmo não tem culpa por não ser produzido em grandes quantidades.

Porém, quando se trata de detalhar o processo glicolítico com ênfase na via anaeróbia, o produto final é o lactato e não o ácido láctico. Isso passou a gerar certa confusão entre o lactato e o ácido láctico, sendo que muitos acreditam que as duas substâncias sejam a mesma coisa (Brooks, 2000), mesmo sabendo que lactato e piruvato são sais dos ácidos, mas lactato e ácido láctico são substâncias parecidas, porém diferentes (Voet, 1999; Robergs, 2001).

Segundo Marzocco (1990), ácidos são substâncias capazes de doar prótons, e bases são substâncias capazes de recebê-los. Conforme a classificação bioquímica, para que se forme um ácido, a substância deve necessariamente conter na sua estrutura $\text{COO} + \text{OH}$, o que não é observado na molécula do lactato, porém podemos observar a veracidade da regra na estrutura do ácido láctico (Ernesto et al., 2003).

O Ácido perde prótons ficando com a carga negativa, ligando-se a um íon carga positiva (Na ou K), sal do ácido. Adiciona-se então o sufixo “ato” (Robergs, 2001), ou seja, inicialmente temos o ácido láctico, que logo se associa ao íon formando o lactato.

Observando o resultado obtido através da equação de Henderson-Hasselbalch, encontramos a proporção entre ácido láctico e lactato no pH de 7,0. Para cada molécula de ácido láctico produzida, temos 1380 moléculas de lactato.

Num pH como o do corpo humano, mesmo que o ácido láctico fosse produzido, o que não é verdade, seria quase que instantaneamente dissociado em lactato (Ernesto et al., 2003).

Assim sendo, o ácido láctico não é o responsável pela fadiga (Brooks, 2000) nem pela acidose, tampouco o lactato. Então quem seria o responsável pela acidose?

Observando a Glicólise percebemos que, em momento algum, ocorre a presença do ácido láctico, mas sim do lactato.

O produto final da glicólise é o piruvato, sal do ácido ou base conjugada, e não o ácido pirúvico, assim como a sua redução pelas isoenzimas lactato desidrogenase (LDH) levam à formação do lactato e não do ácido láctico.

O piruvato, após ser reduzido a lactato, é transportado para a corrente sanguínea através de transportadores, que por sua vez transportam concomitantemente um íon H^+ , inibindo a acidose no músculo, que durante o exercício pode chegar a valores entre 6,0 a 6,4 (Madden et al. 1991, Robergs 2003). Contudo, a acidose é transferida para o sangue ou outros tecidos, onde poderá ser tamponada ou metabolizada (Maughan, 2000).

O lactato é formado a partir da molécula de Piruvato associado ao íon H^+ carregado pela $NADH+H^+$, ou seja, a formação do lactato faz com que a acidose seja adiada, atuando então como forma de tamponador (Ernesto et al., 2003).

A acidose que é encontrada durante o exercício não pode estar relacionada ao ácido láctico e tampouco ao lactato, porém podemos observar que, quando uma molécula de ATP é convertida a ADP + Pi, o grupo fosfato oriundo do ATP, para se formar em fosfato inorgânico, se associa ao grupo hidroxil proveniente da molécula de H_2O , ocorrendo então a liberação de um íon H^+ , que por sua vez acidifica o meio.

Ainda de acordo com o mesmo autor, Assim como o ácido láctico, o ácido pirúvico é formado em quantidades reduzidas. O pK do ácido pirúvico é de 2,5, mas, caso fosse formado a ponto de acidificar o meio, deveríamos então responsabilizá-lo pela acidose e não o ácido láctico.

Para cada molécula de ácido pirúvico com o valor do pH sanguíneo de 7,0, necessariamente encontraríamos 31.623 moléculas de piruvato. Pensando como pesquisadores e difusores do conhecimento da ciência e não através do bom senso que nos foi imposto, desde 1922, pelos estudos de Hill e Meyerhoff, culpando o ácido láctico pela acidose e possível fadiga a ponto de interrupção do exercício, atualmente não podemos mais nos curvar a tais definições sem termos provas concretas referente à questão mencionada.

Considerações finais

Em vista do exposto, a fadiga muscular pode ser compreendida como a incapacidade de gerar determinados níveis de força em função de seus mecanismos indutores de origem central ou periférico. Deve-se levar em consideração as divergências entre os estudos de hipótese, evidenciando os níveis de concentração das substâncias intracelulares e dos substratos energéticos necessários para realizar a glicólise anaeróbica ou síntese de ATP. O ácido láctico diferencia-se do lactato: Não pode-se atribuir ao ácido láctico a culpabilidade da acidose produzida durante o exercício intenso pois o mesmo não é produzido a ponto de conseguir causá-la, da mesma forma como o lactato não pode sê-lo, levando em consideração sua participação no sistema de tamponamento. Assim, o mais condizente com os últimos estudos é o índice elevado de H^+ , produzido durante a glicólise, como causador da acidose e, possivelmente, da fadiga muscular.

Referências Bibliográficas

1. ABDELMALKI, A.; MERINO, D.; BONNEAU, D.; BIGARD, A.X.; GUEZENNEC, C.Y. (1997), "Administration of a GABAB agonist Baclofen before running to exhaustion in the rat: effects on performance and on some indicators of fatigue". *International Journal of Sports Medicine*, 2: 75-78.
2. ALLEN D, LÄNNERGREN J, WESTERBLAD H (1995), "Muscle cell function during prolonged activity: cellular mechanisms of fatigue". *Experimental humPhysiology*, 80: 497-527.
3. ALLEN, D.G.; WESTERBLAD, H.; LEE, J.A.; LÄNNERGREN, J. (1992), "Role of excitation-contraction coupling in muscle fatigue". *Sports Medicine*, 13: 116-126.
4. APPELL, H.J.; SOARES, J.M.C.; DUARTE, J.A.R. (1992), "Exercise, muscle damage and fatigue". *Sports Medicine*, 13: 108-115.
5. APPLGATE, E.A.; GRIVETTI, L.E. (1997), "Search for the competitive edge: a history of dietary fads and supplements". *Journal of Nutrition*, 127: 869S-873S.
6. ASCENSÃO A, MAGALHÃES J, OLIVEIRA J, DUARTE J, SOARES J. (2003), "Fisiologia da fadiga muscular. Delimitação conceptual, modelos de estudo e mecanismos de fadiga de origem central e periférica". *Rev Port Ciênc Des*.
7. BANISTER, E.W.; CAMERON, B.J.C. (1990), "Exercise induced hyperammonemia: peripheral and central effects". *International Journal of Sports Medicine*, 11: S129-142.
8. BANISTER, E.W.; RAJENDRA, W.; MUTCH, B.J.C. (1985), "Ammonia as an indicator of exercise stress implications of recent findings to sports medicine". *Sports Medicine*, 2: 34-46.
9. BIANCHI, G.P.; GROSSI, G.; BARGOSSO, A.M. (1997), "May peripheral and central fatigue be correlated? Can we monitor them by means of clinical laboratory tools?" *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 37: 194-199.
10. BROOKS, G.A. (1991), "Current concepts in lactate exchange". *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 23: 895-906.
11. BROOKS, G. A. et al.. (2000), "Exercise Physiology. Human Bioenergetics and Its Application". *Health and Human Performance*.
12. BROOKS, G.A. (2001), "Lactate doesn't necessarily cause fatigue: Why are we surprised?" *Journal of physiology*, 1: 536.
13. COSTILL, D.L.; HARGREAVES, M. (1992), "Carbohydrate nutrition and fatigue". *Sports Medicine*, 13: 86-92.
14. COYLE, E.F. (1992), "Carbohydrate supplementation during exercise". *Journal of Nutrition*, 122: 788-95.
15. DAVIS, J.M.; BAILEY, S.P. (1997), "Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise". *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 29: 45-57.
16. DOHM, G.L.; BEECHER, G.R.; WARREN, R.Q.; WILLIAMS, R.T. (1981), "Influence of exercise on free amino acid concentrations in rat tissues". *Journal of Applied Physiology*, 50:41-44.
17. ENOKA R, STUART D (1992), "Neurobiology of muscle fatigue". *J Appl Physiol*, 72 : 1631-1648.
18. ERNESTO, C. ; MATHIAS, A. P. ; SIQUEIRA, T. T. S. ; SOUSA, W. L. S. . (2003), "Ácido Láctico: Fato ou Ficção?". *Revista Digital Vida & Saúde*, 02:10 .

19. FITTS R, METZGER J. (1988), "Mechanisms of muscular fatigue". In J Poortmans, *Principals of Exercise Biochemistry*. 212-229.
20. GANDEVIA SC. (1998), "Neural control in human muscle fatigue: changes in muscle afferents, motoneurons and motor cortical drive". *Acta Physiol Scand*,162:275- 283.
21. GREEN S. (1995), "Measurement of anaerobic work capacities in humans". *Sports Med* ,19 : 32-42.
22. GREEN. H. (1995), "Metabolic determinants of activity induced muscular fatigue". *Human Kinetics*, 221-256.
23. GREEN. H. (1997), "Mechanisms of muscle fatigue in intense exercise". *J Sports Sci*, 15: 247-256.
24. GUEZENNEC, C.Y.; ABDELMALKI, A.; SERRURIER, B.; MERINO, D.; BIGARD, X.; BERTHELOT, M.; PIERARD, C.; PERES, M. (1998), "Effects of prolonged exercise on brain ammonia and amino acids". *International Journal of Sports Medicine*, 19: 323-327.
25. HARGREAVES, M. (1996), "Carbohydrates and exercise performance". *Nutrition Reviews*, 54: S136-139.
26. LANCHA JUNIOR, A.H. (1996), "Atividade física, suplementação nutricional de aminoácidos e resistência periférica à insulina". *Revista Paulista de Educação Física*, 10: 68-75.
27. McARDLE, W.D.; KATCH, F.I.; KATCH, V.L. (1992), "Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano". 3.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.
28. McKENNA, M.J. (1992), "The roles of ionic processes in muscular fatigue during intense exercise". *Sports Medicine*,13: 134-45.
29. McLESTER JUNIOR, J.R. (1997), "Muscle contraction and fatigue: the role of adenosine 5'-diphosphate and inorganic phosphate". *Sports Medicine*, 23: 287-305.
30. MADDEN, A. et al. (1991), "A quantitative analysis of the accuracy of in vivo pH measurements with 31P NMR spectroscopy: assessment of pH measurement methodology". *Journal applied physiology* 70:2095-2103.
31. MARQUESI, M.L.; LANCHA JUNIOR, A.H. (1997), "Possível efeito da suplementação de aminoácidos de cadeia ramificada, aspartato e asparagina sobre o limiar aeróbico". *Revista Paulista de Educação Física*, 11: 90-101.
32. MARZOCCO, A., TORRES B. B. (1990), "Bioquímica básica". 1ª ed. Rio de Janeiro, Ed Guanabara.
33. MAUGHAN, R., GLEESON, M., GREENHAFF, P. L. (2000), "Bioquímica do exercício e do treinamento". 1ª ed. São Paulo Ed Manole.
34. PAGALA M et al. (1993), "Mechanisms of fatigue in normal intercostal muscle and muscle from patients with myasthenia gravis". *Muscle and Nerve* ,16: 911-921.
35. PENSGAARD, A.M.; URSIN, H. (1998), "Stress, control and coping in elite athletes". *Scandinavia Journal of Medicine and Science in Sports*, 8: 183-189.
36. POWERS, S. K., HOWLEY, E. T. (2000), "Fisiologia do Exercício: Teoria e Aplicação ao Condicionamento Físico. São Paulo, Manole, 3ª ed.
37. ROBERGS, R.A. (2001), "The biochemistry of metabolic acidosis: Where do the protons come from?" *Sporticiense*, 5.
38. ROSSI, Luciana; TIRAPGUI, Júlio. (1999), "Aspectos atuais sobre exercício físico, fadiga e nutrição". *Rev. paul. Educ. Fís*, 13: 67-82.

39. SAHLIN K. (1992) "Metabolic factors in fatigue". *Sports Méd.*, 13 : 99-107.
40. SILVA, Bruno A; MARTINEZ, Flávia G; PACHECO, Adriana M e PACHECO, Ivan. (2006), "Efeitos da fadiga muscular induzida por exercícios no tempo de reação muscular dos fibulares em indivíduos saudáveis". *Rev Bras Med Esporte* , 12.
41. SNYDER, A.C. (1998), "Overtraining and glycogen depletion hypothesis". *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 30: 1146-1150.
42. TSINTZAS, K.; WILLIAMS, C. (1998), "Human muscle glycogen metabolism during exercise: effect of carbohydrate supplementation". *Sports Medicine*, 25: 7-23.
43. SVANTESSON U et al. (1999), "Development of fatigue during repeated eccentricconcentric muscle contractions of plantar flexors in patients with stroke". *Act. Phis. Scand*, 80: 1247-1252
44. WILLIAMS J, KLUG G. (1995), "Calcium exchange hypotesis of skeletal muscle fatigue: a brief review". *Muscle and Nerve* 18: 421-434.
45. WOLEDGE RC. (1998), "Possible effects of fatigue on muscle efficiency". *Acta Physiol Scand* ,162:267-73.
46. YAMAMOTO, T.; CASTELL, L.M.; BOTELLA, J.; POWELL, H.; HALL, G.M.; YOUNG, A.; NEWSHOLME, E.A. (1997), "Changes in the albumin binding of tryptophan during postoperative recovery: a possible link with central fatigue?" *Brain Research Bulletin*, 43: 43-6.
47. Yeung SS, Au AL, Chow CC. (1999), "Effects of fatigue on the temporal neuromuscular control of vastus medialis muscle in humans". *Eur J Appl Physiol* , 80:379-85.