

## ASPECTOS ATUAIS SOBRE EXERCÍCIO FÍSICO, FADIGA E NUTRIÇÃO

Luciana ROSSI\*  
Júlio TIRAPEGUI\*

---

### RESUMO

A fadiga, ou incapacidade de manter o rendimento durante exercício físico moderado e prolongado, tem sido tradicionalmente atribuída à inibições nos mecanismos de contração do músculo esquelético: a denominada fadiga periférica. Diversos trabalhos, recentemente, têm apontado que a fadiga durante o exercício de resistência pode ser atribuída à atividades serotoninérgicas cerebrais (fadiga central), bem como ao papel de certos aminoácidos, principalmente os de cadeia ramificada e os aromáticos, cujos substratos para o metabolismo intermediário são precursores de neurotransmissores do cérebro. Há agora convincentes evidências de que a indução pelo exercício nas alterações da razão triptofano livre ( $\text{Trp}_L$ )/aminoácidos neutros (AAN) está associada com aumento da concentração de serotonina cerebral e desenvolvimento de fadiga. A influência da manipulação nutricional na proporção  $\text{Trp}_L$ /AAN no desempenho é ainda menos conhecida. O objetivo desta revisão é avaliar os prováveis mecanismos da fadiga central e periférica e as prováveis relações entre elas.

UNITERMOS: Nutrição; Suplementação de aminoácidos; Fadiga.

---

### INTRODUÇÃO

A fadiga pode ser inicialmente definida como o conjunto de manifestações produzidas por trabalho, ou exercício prolongado, tendo como consequência a diminuição da capacidade funcional de manter, ou continuar o rendimento esperado. Fisiologicamente, o termo fadiga vem sendo definido, em inúmeros trabalhos da área, como a “incapacidade para manter o poder de rendimento” tanto em exercícios de resistência, como em estados de hiper treinamento (Davis, 1995a; Jakeman, 1998; Lehmann, Foster, Dickhuth & Gastmann, 1998; Parry-Billings,

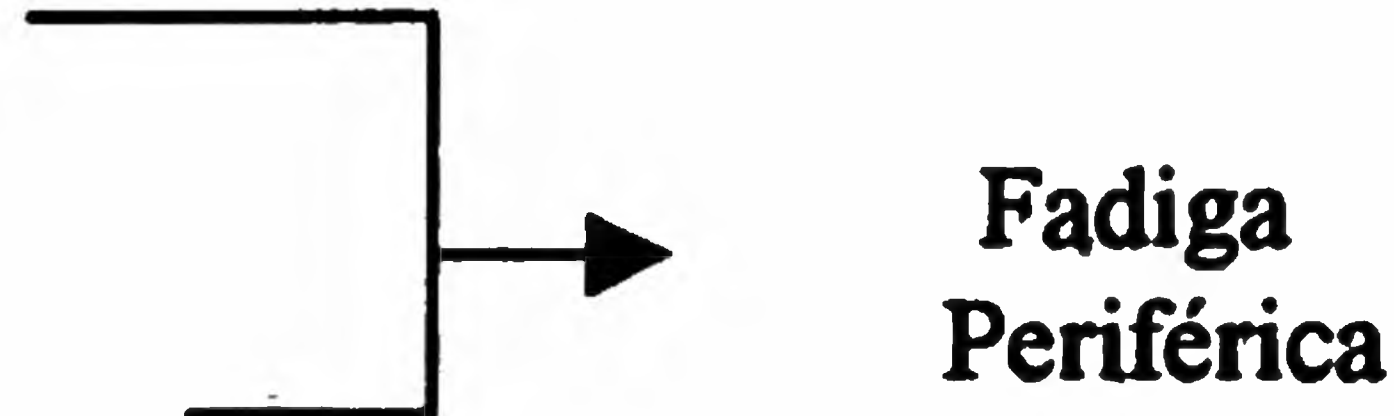
Blomstrand, McAndrew & Newsholme, 1990; Williams, 1985).

Sua etiologia tem despertado grande interesse, principalmente devido ao fato de seu caráter multifatorial, podendo ser dividida em dois componentes: fadiga periférica e fadiga central (FIGURA 1). Essa divisão leva em conta fatores metabólicos interativos, que afetam os músculos (fadiga periférica), e o cérebro (fadiga central), durante a realização de trabalho físico intenso em atletas e outros indivíduos (Lehmann, Foster & Keul, 1993). Segundo Parry-Billings et alii, (1990), os fatores a serem considerados são:

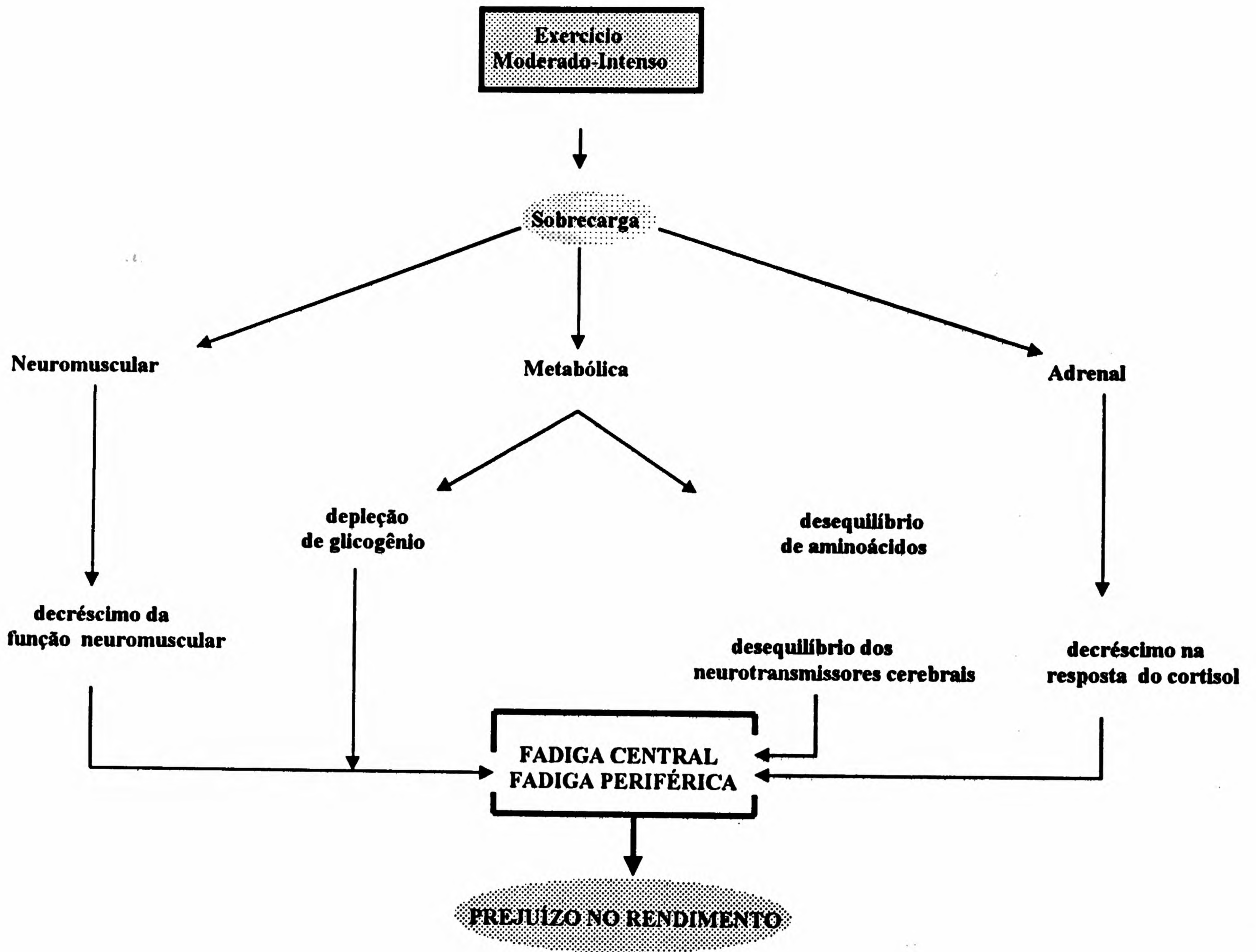
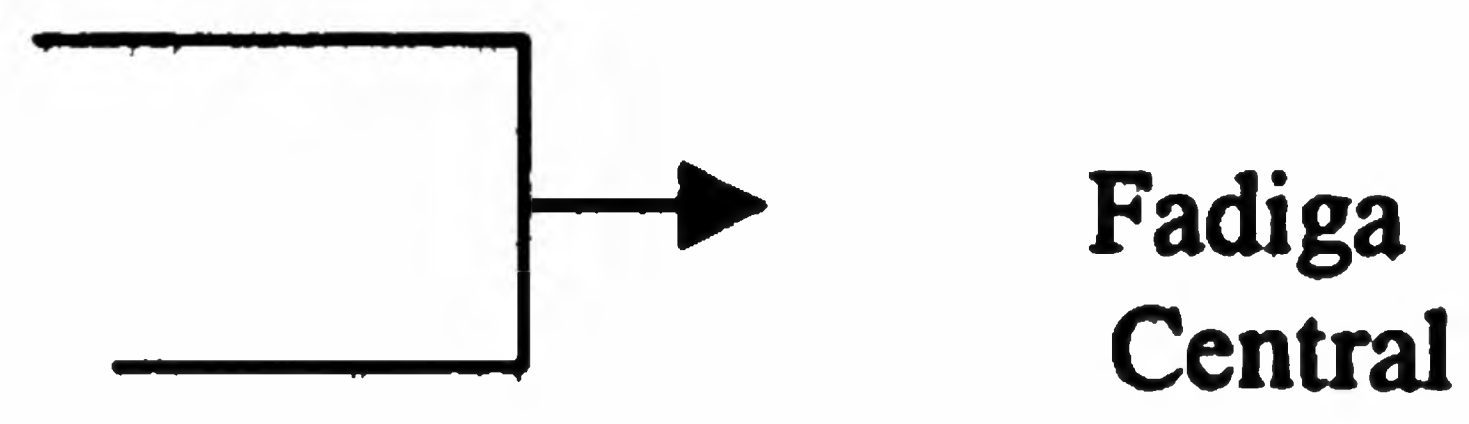
---

\* Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

- ① depleção de fosfocreatina no músculo;
- ② acúmulo de prótons no músculo;
- ③ depleção de glicogênio no músculo;



- ④ decréscimo da concentração da glicose sangüínea; e
- ⑤ aumento na proporção de concentração triptofano para os aminoácidos neutros (cadeira ramificada) no sangue.



**FIGURA 1** - Fatores relacionados com a fadiga central e periférica (Adaptado de Lehmann et alii, 1998).

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 & Lännergren, 1992; Appell, Soares & Duarte, 1992; Gandevia, 1992; McKenna, 1992; McLester Junior, 1997; Sahlin, 1992). Para a fadiga central, muitas vezes referida como “fatores psicológicos”, (Davis & Bailey, 1997; Pensgaard & Ursin, 1998) possíveis de afetar negativamente o desempenho, duas hipóteses centrais são aventadas para o seu desenvolvimento. As que baseia-se primeiro, na incapacidade de explicar a disfunção muscular, mesmo após oferta de combustível para a utilização das reservas energéticas (Coyle, 1992; Costill & 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 & Guezennec, 1997). Uma outra hipótese diz respeito as situações de fadiga conseqüentes de infecções, recuperações pós-cirúrgicas ou injúrias (Yamamoto, Castell, Botella, Powell, Hall, Young & Newsholme, 1997), diversas desordens mentais e a Síndrome da Fadiga Crônica (SFC). Essa última não possui relação com a fadiga periférica muscular e, provavelmente, reside em um componente do sistema nervoso central (SNC). Reforçando essa visão, é interessante observar, que no caso da SFC, onde há fadiga debilitante como principal sintoma, alguns indivíduos mostram pequenas alterações na habilidade para exercer força quando altamente motivados (Davis & Bailey, 1997).

Dentre os fatores citados para discussão do desenvolvimento da fadiga central, o papel dos aminoácidos, e em particular dos precursores das monoaminas cerebrais, é o que desperta maior interesse. Alguns experimentos, tanto em animais como em humanos, têm contribuído para destacar a função dos aminoácidos, dos quais se destacam os de cadeia ramificada (AACR), leucina, isoleucina e valina; os aromáticos (AAA), tirosina e fenilalanina, que são precursores das monoaminas do cérebro (Fernstrom, 1994); e finalmente, a razão entre eles (AACR/AAA) (Okamura, Matsubara, Yoshioka, Kikuchi, Kikuchi & Kohri, 1987), ou mesmo de um aminoácido individual (TRP<sub>1</sub>/AAN).

Assim, esta revisão tem como objetivo fazer uma análise crítica dos diferentes fatores responsáveis pela fadiga decorrente da atividade física.

#### Fatores metabólicos da fadiga periférica

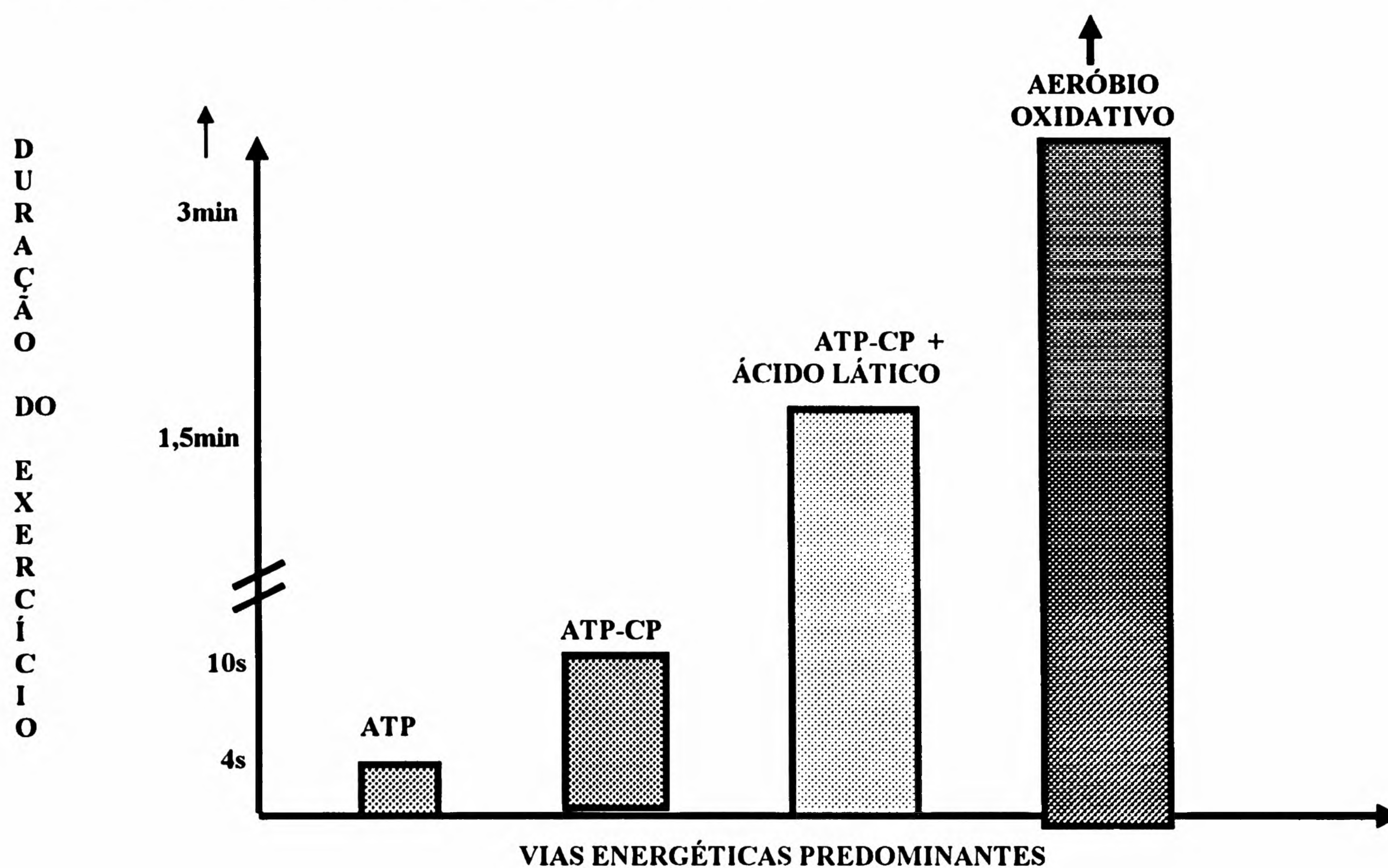
A distinção entre fadiga central e periférica, consiste numa diminuição no rendimento esportivo esperado, estabelecida respectivamente ao nível do SNC, e aqueles localizados nos nervos periféricos, ou na contração muscular, cujo complexo processo, pode ser abordado de diversas maneiras, como por exemplo: modo de estimulação (voluntária - elétrica), tipo de contração (isométrica - isotônica; intermitente - sustentada), frequência, intensidade, duração, tipo de músculo e características das fibras musculares (QUADRO 1) (Sahlin, 1992). Somando-se a isto, a padronização para comparação dos protocolos, e condições experimentais utilizadas nas investigações são também fatores relevantes para o estudo da fadiga periférica.

**QUADRO 1** - Tipos e características das fibras musculares (Adaptado de McArdle et alli, 1992).

Tipo	Velocidade de Contração	Características
Tipo I	Lenta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• baixa capacidade glicolítica e alta oxidativa</li> <li>• baixo nível de atividade da miosina ATPase</li> <li>• alto fluxo sanguíneo</li> <li>• mitocôndrias volumosas e numerosas</li> <li>• ativas durante exercício aeróbico prolongado</li> </ul>
Tipo IIa	Intermediária	<ul style="list-style-type: none"> <li>• moderada capacidade glicolítica e baixa oxidativa</li> <li>• moderado fluxo sanguíneo</li> </ul>
Tipo IIb	Rápida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alta capacidade glicolítica e baixa oxidativa</li> <li>• alto nível de atividade de miosina ATPase</li> <li>• baixo fluxo sanguíneo</li> <li>• ativas nas atividades explosivas e rápidas, assim como atividade com paradas, arranques e mudança de ritmo</li> </ul>
Tipo IIc	Rápida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fibra muscular rara e indiferenciada</li> <li>• pode participar na reinervação ou transformação das unidades motoras</li> </ul>

Dentro das alterações metabólicas ocorridas durante o exercício físico contínuo, a intensidade no qual o treinamento é realizado, assume importância para a sua discussão. Uma medida quantitativa da capacidade individual de sustentar um exercício aeróbico é dada pelo consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2máx}$ ). Assim, o  $VO_{2máx}$ , tanto se refere à captação máxima de oxigênio quanto a potência máxima de oxigênio. Nos experimentos que investigam a fadiga proveniente de exercício físico, a intensidade no qual ele é realizado, se situa na faixa de 60-90%  $VO_{2máx}$ , durante um período de tempo determinado (curto ou longo). Assim, temos que, de acordo com a duração e intensidade do exercício, há ativação de sistemas energéticos e metabólicos específicos (Lancha Junior, 1996)(FIGURA 2). 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.

Ocorre a manutenção de altos níveis de oxidação de carboidratos quando esse é ingerido durante o exercício; levando à hipótese de que apenas indivíduos que demonstram queda na glicose sanguínea beneficiam-se da ingestão de bebidas com carboidratos. Outro fator de destaque, é a relação entre depleção de estoques de glicogênio muscular e hepático, e a resistência ao exercício, correlacionados em nível de glicogênio pré-exercício. (Snyder, 1998; Tsintzas & Williams, 1998). Em intensidades de exercício mais altas e de curta duração (90% do  $VO_{2máx}$ ), parte da energia exigida para a atividade física destinar-se-á a produção de metabólitos (lactato,  $H^+$ , Pi, ADP), cujo acúmulo no organismo irá gerar diminuição no rendimento. É importante, ainda, observar que nestas condições, há depleção de fosfatos de alta energia no músculo, com preservação do glicogênio (McLester Junior, 1997).

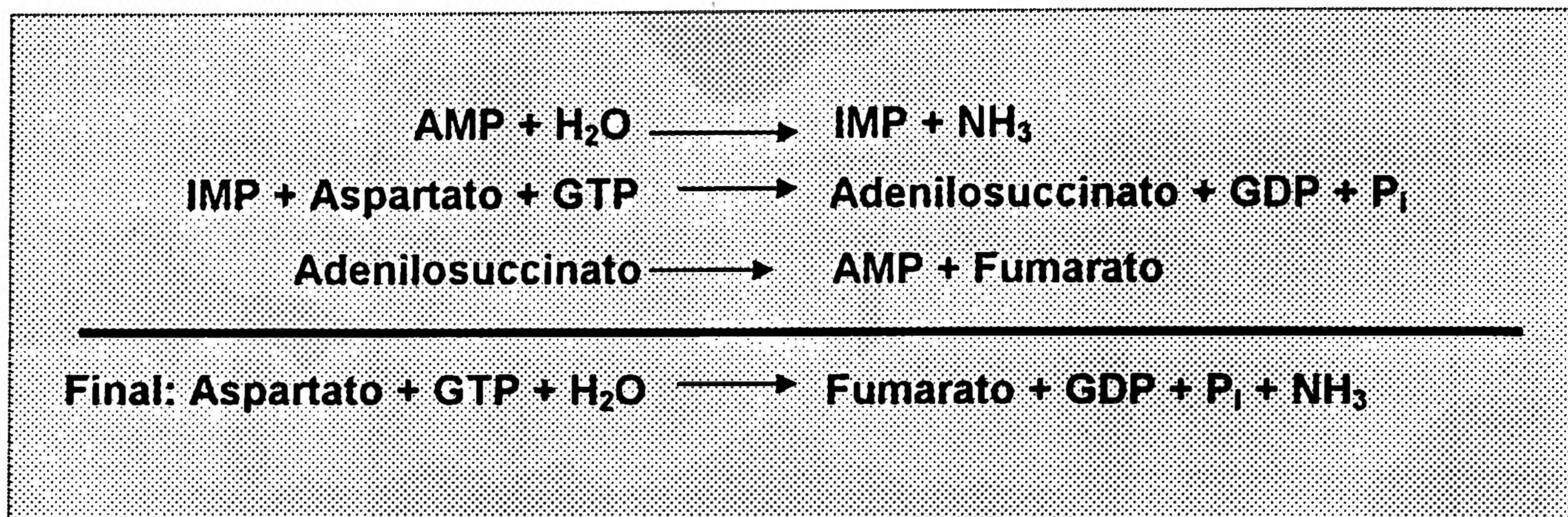


**FIGURA 2** - Participação dos sistemas energéticos durante exercício máximo em diferentes durações (Adaptado de McArdle et alii, 1992).

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, contração muscular; síntese de moléculas celulares ou transporte de substâncias através da membrana da célula (McArdle, Katch & 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 alii, 1992). A proporção de restauração ADP/ATP é cada 2 ADP rendendo

1 ATP e 1 AMP; quando não há uma taxa adequada de refosforilação do ADP para o ATP, aumenta no músculo a concentração de ADP e AMP (adenosina monofosfato). O AMP é quebrado a IMP (inosina monofosfato), e eventualmente convertido em ácido úrico (Kuipers, 1998). Durante o exercício moderado, o músculo esquelético ativo se torna a principal fonte de amônia pela deaminação do AMP a IMP, em um processo cíclico denominado Ciclo Nucleotídeo Adenina (Lowenstein & Goodman, 1978) (FIGURA 3). Esse ciclo é ativo também no cérebro e em outros órgãos. A amônia, produzida pelas reações celulares durante o exercício, vem sendo associada tanto com a fadiga central, quanto a periférica (Banister & Cameron, 1990; Banister, Rajendra & Mutch, 1985; Guezennec, Abdelmalki, Serrurier, Merino, Bigard, Berthelot, Pierard & 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 & Cameron, 1990).



**FIGURA 3** - Reações do ciclo nucleotídeo adenina.

O exercício intenso e prolongado, leva então, a uma diminuição intramuscular do conteúdo de glicogênio, que está associado com o aumento do IMP e amônia através da enzima AMP deaminase. Esta formação de IMP, inversamente relacionada com o nível de glicogênio, parece estar ligada com o estresse metabólico, desde que o nível de IMP também foi relacionado ao lactato muscular e ao decréscimo de PCr (fosfocreatina) (Bianchi, Grossi & Bargossi, 1997; Sahlin, 1992). Assim, o exercício prolongado até a depleção do glicogênio muscular, está associado à deficiência energética ao nível do nucleotídeo de adenina.

Outro fator, a ser considerado, é o acúmulo de lactato durante o exercício intenso e prolongado. O acúmulo de lactato ocasiona no músculo uma diminuição do pH, fato associado com à 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).

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 alii, 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. Mas a avaliação do lactato plasmático isoladamente, apresenta uma perda de especificidade na avaliação da aproximação da fadiga periférica (Bianchi et alii, 1997).

Vale salientar que a diferenciação entre os efeitos diretos e indiretos nos processos energéticos, são difíceis de distinguir, devido ao fato de que uma pH baixo (altos níveis de lactato), está relacionada com diminuição na concentração de PCr.

Assim, temos que os fatores metabólicos apresentados, exercem papel relevante na fadiga muscular ou periférica, embora haja situações práticas onde estas alterações durante atividade física não sejam aplicáveis (Bianchi et alii, 1997), mas tais situações exigem maiores investigações dentro do processo da contração muscular.

### **Aminoácidos e a fadiga central**

Durante muito tempo o papel da proteína, e dos aminoácidos na atividade física, foi relegado a um segundo plano. As investigações, nos últimos 30 anos, concentraram-se no efeito do exercício no metabolismo de carboidratos e gorduras, e as proteínas foram amplamente

ignoradas (Lemon, 1995). É a partir dos anos 70 e 80, 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 & Grivetti, 1997; Banister & Cameron, 1990; Dohm, Beecher, Warren & Williams, 1981; Lancha Junior, 1996; Marquesi & Lancha Junior, 1997; Wu, 1998).

Em especial, para a chamada “Hipótese da Fadiga Central”, destaca-se o papel dos aminoácidos que são precursores de certos neurotransmissores cerebrais (Chaouloff, 1997; Dishman, 1997). Supõem-se que sob condições de exercício físico intenso e prolongado, estas aminas ou neurotransmissores, influem nos sistemas monoaminérgicos e no desenvolvimento da fadiga. Ainda muito pouco se sabe a respeito dos mecanismos que envolvem este processo (mecanismo de “caixa preta”) (Bailey, Davis & Ahlborn, 1992; Davis & Bailey, 1997).

As aminas biogênicas são compostos que possuem grupos funcionais amina e regulam o metabolismo dos mamíferos, são formados na sua maioria a partir da descarboxilação dos aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina e triptofano), histidina e seus derivados (Lehninger,

1989). Assim, temos a serotonina (5 hidroxitriptamina: 5-HT), derivada do triptofano; a histamina derivada da histidina e as catecolaminas - dopamina, norepinefrina e epinefrina- derivadas da tirosina. A dopamina foi o primeiro neurotransmissor a ser estudado em relação à fadiga central. Sua relação com controle na função motora levou alguns praticantes de esporte a ingerir drogas (anfetaminas), a fim de aumentar a função dopaminérgica do cérebro, para melhorar seu desempenho (Bhagat & Wheeler, 1973; Clarkson & Thompson, 1997; Wellman, 1992). Foi utilizado ainda para perda de peso, atuando como agente anorético, na supressão do apetite (Wellman, 1992). Outro mediador envolvido na locomoção e relacionado com o desenvolvimento da fadiga é o GABA (ácido  $\gamma$  aminobutírico). Estudos com ratos demonstraram que, a administração de Baclofen (GABA<sub>B</sub> agonista), retarda o aparecimento da fadiga central (Abdelmalki et alii, 1997).

A partir da ação destes compostos, os neurônios monoaminérgicos regulam uma ampla extensão de funções no sistema nervoso central (QUADRO 2).

#### QUADRO 2 - Atuação dos neurônios monoaminérgicos no sistema nervoso central.

neurônios	Função
noradrenérgicos	função cardiovascular, sono e respostas analgésicas
Dopaminérgicos	relacionados com função motora
Serotonérgicos	associados com dor, ansiedade, fadiga, apetite e sono

De interesse na investigação do desenvolvimento da fadiga central, está o papel da serotonina no comportamento, atuando na formação da memória, na letargia, no sono, no humor (Lieberman et alii, 1985), na supressão do apetite (Blundell, 1992; Lyons & Truswell, 1988; Wellman, 1992; Weltzin, Fernstrom, McConaha & Kaye, 1994) e nas alterações na percepção do esforço (Cunliffe, Obeid & Powell-Tuck, 1998). Este não é o único neurotransmissor relacionado com a percepção/desenvolvimento da fadiga, mas é o que vem sendo estudado (Chaouloff, 1989;

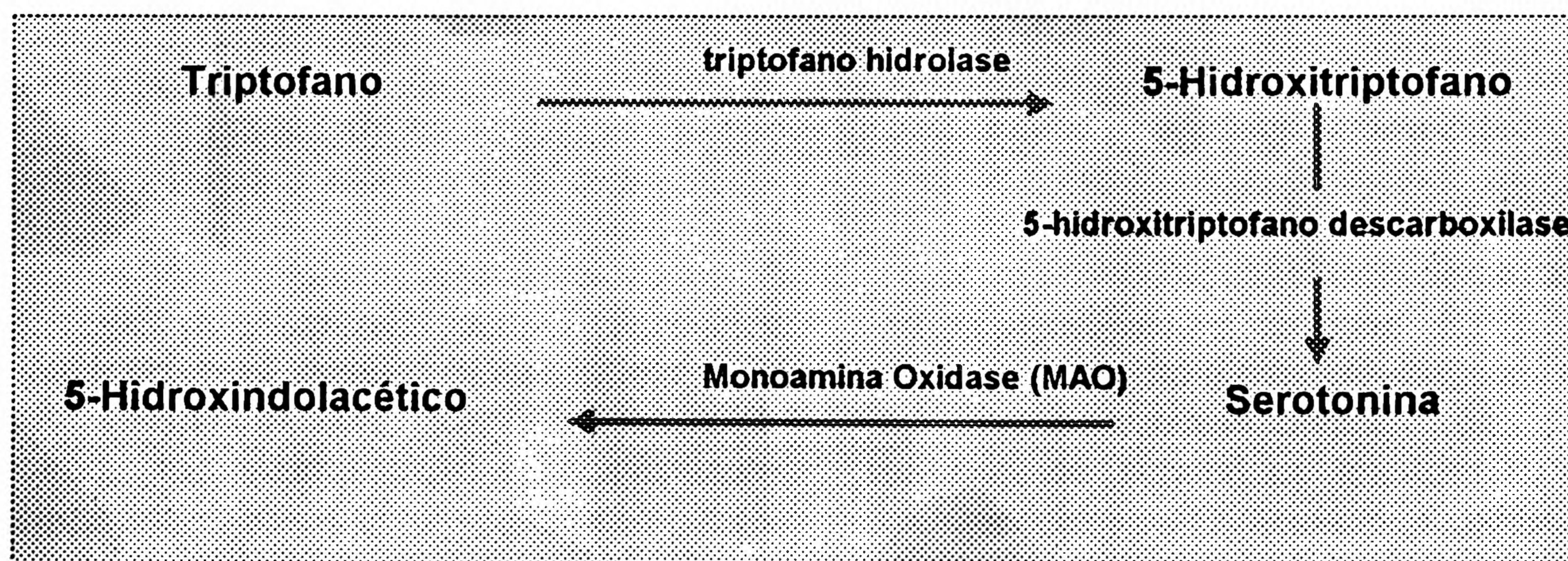
Chaouloff, Elghozi, Guezennec & Laude, 1985; Chauloff, Laude & Elghozi, 1989; Newsholme & Blonstrand, 1996). No entanto, a grande discrepância existente entre os protocolos experimentais dificultam a análise dos resultados. Ainda assim, existem evidências concretas do papel de destaque da serotonina na “performance” durante o exercício prolongado.

### Serotonina e a hipótese da fadiga central

Trabalhos de diferentes autores constataram que, um aumento na concentração de serotonina (5-HT) no cérebro, durante exercício físico intenso e prolongado, está diretamente relacionado a um prejuízo na função do SNC. Com correspondente desenvolvimento da fadiga, e conseqüente diminuição do desempenho (Bailey et alii, 1992; Davis, 1995a; Newsholme & Blomstrand, 1996).

O triptofano (Trp) é o precursor da serotonina no cérebro, e ele é o único aminoácido que circula ligado à albumina pela corrente sanguínea  $50\mu\text{M}$  (90%) (Bailey, Davis & Ahlborn, 1993; Chaouloff, 1989; Fernstrom, 1994), embora também haja uma pequena proporção  $5\mu\text{M}$  (10%), que circule na forma livre (Trp<sub>L</sub>), que é a captada para a produção de serotonina. Os processos que aumentam sua concentração na corrente sanguínea (Lyons & Truswell, 1988), e seu influxo para o cérebro, são os que estão relacionados à diminuição no rendimento físico (fadiga central). Ainda, o transporte do Trp<sub>L</sub>, pela barreira

hematoencefálica, se faz através de um mecanismo específico de transportadores de aminoácidos neutros. O triptofano compartilha esse transportador com outros cinco aminoácidos: tirosina, fenilalanina e os aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina). Este transporte é regulado por competição, e a afinidade do transportador pelo aminoácido, é determinada pelas concentrações relativas dos demais aminoácidos. Isto reflete, portanto, a porcentagem relativa de transporte para o cérebro de um aminoácido individual (Fernstrom, 1994). É aceito, como regra geral, que as reações de síntese da serotonina (5-HT), não sofrem saturação. Estudos com ratos sugerem que pelo menos duas partes do cérebro (córtex e cerebelo), a 5 monooxigenase triptofano possa sofrer saturação, e, portanto, não aumentar a produção de serotonina, apesar da oferta do substrato (Trp) (Blomstrand, Perrett, Parry-Billings & Newsholme, 1989). Assim, o triptofano que é hidrolisado pela enzima triptofano hidrolase, sofre logo em seguida uma descarboxilação por uma descarboxilase de aminoácidos aromáticos. Finalmente, é metabolizada pela aldeído desidrogenase e monoamina oxidase, para seu principal metabólito, o ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) (Davis, 1995a; Meeusen & De Meirleir, 1995) (FIGURA 4).



**FIGURA 4** - Reações bioquímicas da formação do triptofano em 5-HIAA (ácido 5-hidroxiindolacético).

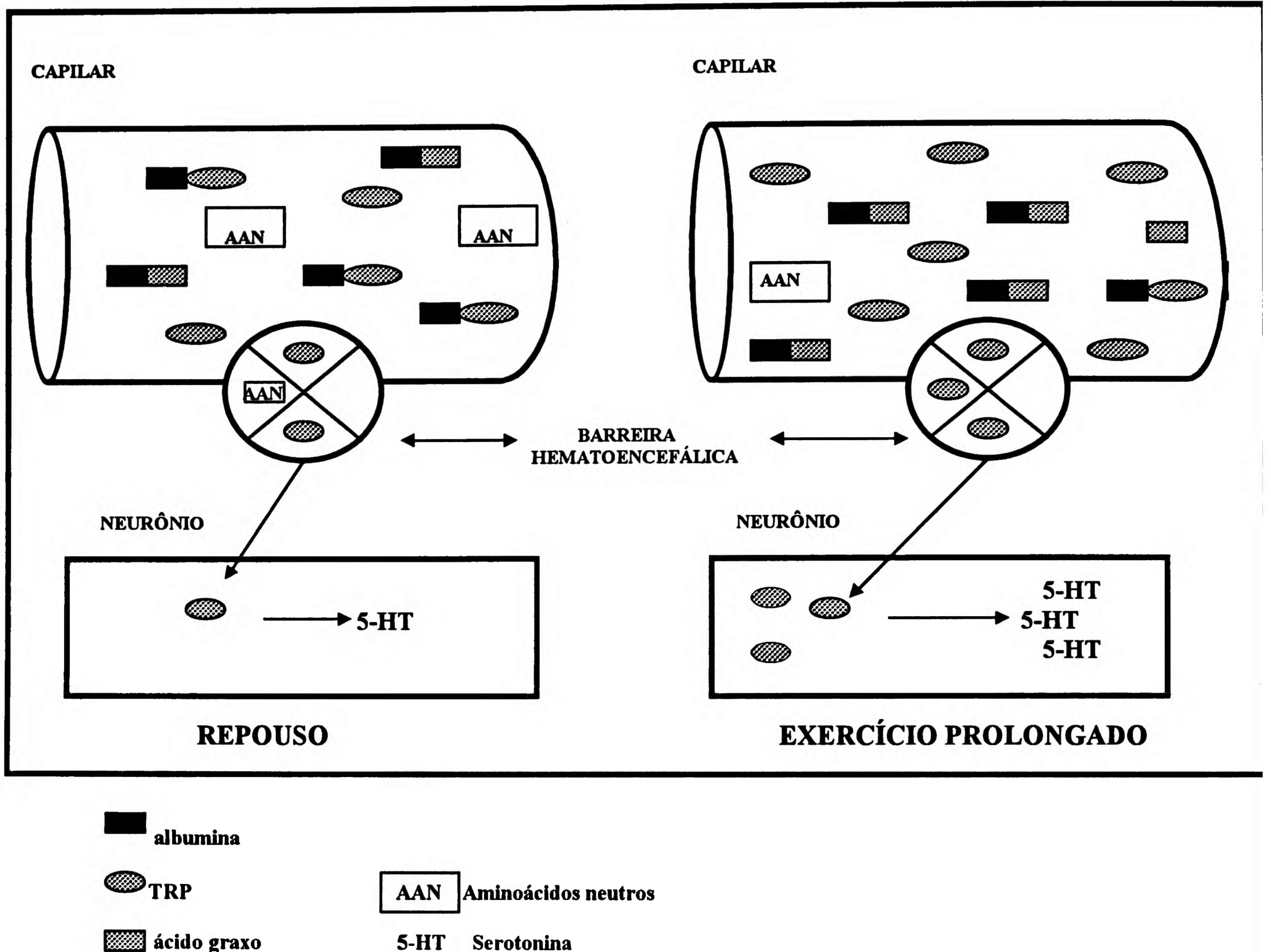


Assim, um aumento na razão  $\text{Trp}_L/\text{AAN}$  como resultado da maior oferta de  $\text{Trp}_L$ , irá também aumentar a produção de 5-HT, levando a uma diminuição no desempenho durante o exercício prolongado. Estes conhecimentos são relevantes no estudo da manipulação da razão  $\text{Trp}_L/\text{AAN}$ . Isto pode ser realizado tanto através da dieta (suplementação) (Anderson, Tews & Harper, 1990; Cunliffe, Obeid & Powell-Tuck, 1997; Wurtaman & Fernstrom, 1975;), como no emprego de fármacos, (agonistas e antagonistas da 5-HT) (Bailey et alii, 1993; Pannier, Bouchkaert & Lefebvre, 1995).

No caso específico do triptofano, durante o exercício prolongado, é necessário considerar, que primeiro, os aminoácidos de cadeia ramificada (AACR), são captados pelos músculos esqueléticos e oxidados para fins energéticos (Dohm et alii, 1981; Wagenmakers, Beckers, Brouns, Kuipers, Soeters, Van Der Vusse & Saris, 1991). Este fato diminuiria a concentração dos mesmos no plasma, e “promoveria” o aumento na proporção de  $\text{Trp}_L$  no plasma sanguíneo (Parry-Billings et alii, 1990). Segundo, o aumento plasmático de ácidos graxos livres, que competiriam com o triptofano pelos

sítios de ligação com a albumina, gerando, por este aumento de competição, uma maior quantidade de  $\text{Trp}_L$  (Jakeman, 1998).

Estes dois efeitos, na vigência do exercício prolongado (FIGURA 5), teriam como resultado, um influxo aumentado de triptofano para o cérebro, (devido a maior oferta de  $\text{Trp}_L$ ). Conseqüente ao aumento na produção de serotonina haveria o desenvolvimento da fadiga (cansaço e sono), mediada por componentes do SNC (fadiga central) (Newsholme & Blomstrand, 1996). Os estudos, com determinações dos níveis cerebrais de  $\text{Trp}$ , até agora foram realizados, na sua grande maioria, em animais, isto devido a limitações experimentais (Höllge, Kunkel, Ziemann, Tergau, Geese & Reimers, 1997) e a razões éticas. Em ratos, os estudos apresentam maior uniformidade (Gastmann & Lehmann, 1998). Os dados obtidos destes estudos, dão respaldo à hipótese delineada acima, de que o aumento na produção de 5-HT no cérebro, e de seu principal metabólito (5-HIAA), tem relação direta com a realização de exercício prolongado (Blomstrand et alii, 1989; Davis & Bailey, 1997), e o aparecimento de sinais de fadiga, bem como seu desenvolvimento precoce ou não.



**FIGURA 5** - Mudanças na produção de 5-HT (serotonina) durante o repouso e exercício (Adaptado de Davis & Bailey, 1997).

### Considerações nutricionais

Com relação aos aminoácidos neutros, o grupo dos aminoácidos aromáticos e dos de cadeia ramificadas, destacam-se por terem, através da ingestão dietética de alimentos ou suplementos, influência direta nas funções cerebrais, principalmente aquelas relacionadas com funções monoaminérgicas. Os AACR, durante o exercício físico prolongado, alterariam a razão  $Trp_I/AAN$ , pela sua captação e utilização pelos músculos esqueléticos. Assim, a composição

aminoacídica da refeição, influenciaria a captação dos aminoácidos aromáticos, entre eles o triptofano. Este passaria através da barreira hematoencefálica para o cérebro e resultaria em alteração na conversão de seu respectivo neurotransmissor (serotonina). Isso reportado à atividade física pode resultar em alterações no desempenho esportivo (Soares et alii, 1994).

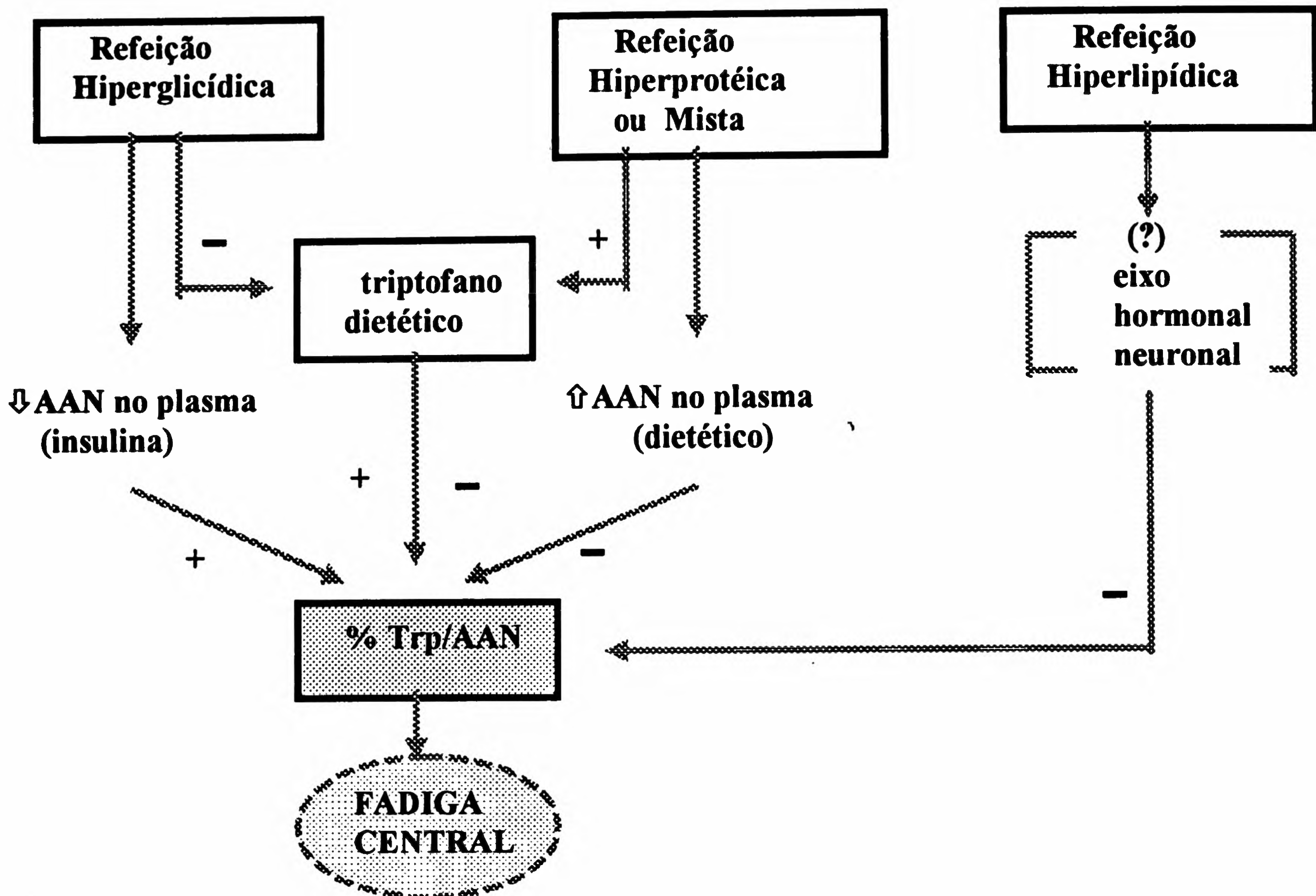
Por razões éticas os estudos sobre os efeitos da fadiga central, utilizam como modelo experimental ratos, principalmente quando são empregados fármacos, antagonista e/ou agonistas

para investigação da função serotoninérgica cerebral. Em seres humanos, os estudos têm focalizado as manipulações nutricionais possíveis de afetar a razão  $\text{Trp}_L/\text{AAN}$ , a oferta de triptofano para o cérebro, e conseqüentemente a produção de serotonina (Weltzin et alii, 1994).

Duas estratégias na manipulação nutricional, tem sido investigadas como possíveis de diminuir, teoricamente, a oferta de  $\text{Trp}_L$  para o cérebro e com isto aumentar o tempo até o desenvolvimento da fadiga central. Elas estão relacionadas à suplementação com AACR. Nesta abordagem, o objetivo é diminuir a oferta de triptofano para o cérebro, através de sua redução no plasma sanguíneo ou mantendo-o ligado, em sua maior parte, à albumina. Ambos efeitos afetariam a produção de serotonina por um menor influxo de triptofano pela barreira hematoencefálica. Como resultado global, aumentaria o tempo de exercício até o aparecimento de sinais de fadiga, que podem ser atenuados, mas não evitados. Estas manipulações nutricionais acarretam alguns problemas experimentais em seres humanos. Entre eles não palatibilidade da mistura proporcional ao aumento da quantidade de aminoácidos; altas doses de AACR diminuem a absorção de água no

estômago, causando desconforto intestinal (Davis, 1995a). Também em relação a altas doses de AACR há a produção de alterações fisiológicas importantes, (aumento da amônia no plasma que é tóxica para o cérebro), como perda da coordenação e do controle motor e/ou produção de sintoma severo de fadiga central (Banister & Cameron, 1990; Davis, 1995b; Jakeman, 1998). Ainda assim, o foco dos estudos concentra-se principalmente no controle da concentração do triptofano livre no plasma, mais do que dos aminoácidos neutros, e com isto tentar manipular a proporção  $\text{Trp}_L/\text{AAN}$ , para aumentar o tempo até o desenvolvimento da fadiga.

Cunliffe et alii (1998), em um estudo recente com humanos, investigou o efeito quando ingeridas duas bebidas: uma placebo e outra com 30 mg/kg de l-triptofano na fadiga central e subjetiva (cansaço, letargia, perda da capacidade de concentração e raciocínio). Encontrou-se que, em relação a bebida suplementada com triptofano, havia mais do que no placebo, aumento nos sintomas de fadiga (FIGURA 6). Ainda, nesta área, os estudos tanto em humanos como em ratos, são controversos, exigindo mais investigações.



**FIGURA 6** - Resumo das alterações produzidas na razão Trp (triptofano)/AAN (aminoácidos neutros) através da manipulação dietética (Adaptado de Lyons & Truswell, 1988; Cunliffe et alii, 1997, 1998).

Com relação à suplementação com carboidratos durante o exercício físico prolongado, temos que este atua diminuindo a mobilização de ácidos graxos livres, que competiram, nesta condição, pelos sítios de ligação na albumina com o  $\text{Trp}_L$ . Assim, o fornecimento de carboidratos reduz a concentração de  $\text{Trp}_L$  no plasma, e portanto, a razão  $\text{Trp}_L/\text{AAN}$ , inibidora da captação de triptofano para o cérebro e diminuidora da produção de serotonina. Como efeito global, teríamos retardamento dos sintomas da fadiga central, e estes efeitos devem ser somados aos benefícios bem conhecidos da suplementação de carboidratos aos mecanismos periféricos da fadiga (Costill & Hargreaves, 1992; Hargreaves, 1996; Hawley & Burke, 1997). Esta última estratégia de manipulação dietética apresenta melhores resultados, por também suprimir diversos problemas causados pela

administração de altas doses de AACR (Meeusen & De Meirleir, 1995).

Ainda, em relação à suplementação com carboidratos, Lyons & Truswell (1988), estudaram o efeito, em humanos, de refeições isoenergéticas, oferecidas em dois períodos do dia. As refeições eram à base de sacarose, amido e gordura + proteína. Foi observado aumento de 34% (sacarose) e 20% (amido), e diminuição de 45% (gordura + proteína) na proporção  $\text{Trp}/\text{AAN}$ . Os autores concluíram que a insulina exerce papel fundamental na elevação da proporção  $\text{Trp}/\text{AAN}$  após refeições à base de carboidratos, e este aumento estaria diretamente relacionado ao índice glicêmico do alimento. Ainda, concluiu-se que o período do dia em que as refeições eram administradas não interferiam na proporção aminoacídica do plasma. Baseados neste tipo de estudo, atualmente, alguns pesquisadores tentam relacionar o índice glicêmico do alimento com

sintomas de fadiga durante exercício físico intenso (Burke, Collier & Hargraves, 1998).

Em um segundo estudo Cunliffe et alii (1997), analisaram em um protocolo semelhante as mudanças plasmáticas na proporção Trp<sub>L</sub>/AAN, e sua relação com a fadiga central. Foram oferecidas três refeições isoenergéticas (400 kcal), que consistiam em uma mistura nutricionalmente balanceada (carboidrato, gordura e proteína), carboidrato puro (maltodextrina) e gordura pura. Os resultados demonstraram que a refeição à base de carboidrato aumentou a razão Trp/AAN. No entanto, a razão diminuiu nas refeições balanceada e à base de gordura. Novamente, na refeição hiperglicídica, destaca-se o papel da insulina na captação dos aminoácidos de cadeia ramificada. Em relação à dieta balanceada, levando-se em conta que o triptofano é o aminoácido em menor proporção na dieta, uma refeição mesmo que balanceada, fornece muito menos triptofano em relação aos outros aminoácidos, explicando assim a alteração na razão Trp/AAN (Jakeman 1998; Wurtman & Fernstrom, 1975). O fato mais relevante para se destacar foi a diminuição da razão Trp/AAN na refeição hiperlipídica. Os resultados sugerem que as mudanças na proporção dos aminoácidos plasmáticos não sejam a única explicação para a origem da fadiga relacionada aos aspectos nutricionais. Aqui, fatores mais complexos, relacionados ao eixo de respostas hormonais e neuronais, devem ser investigados (FIGURA 6).

### **Perspectivas de pesquisa e conclusão**

A investigação da fadiga resultante de exercício físico prolongado tem mudado de abordagens que enfocam processos de contração muscular (fadiga periférica), para aqueles que investigam o papel do SNC no rendimento durante o exercício, designados de Hipótese da

Fadiga Central. Dentre os possíveis mecanismos para a Hipótese da Fadiga Central, alguns apresentados nesta revisão, a maioria, senão todos, encontram-se pouco explorados, gerando ampla perspectiva no campo da pesquisa experimental, para se delinear futuramente seus mecanismos.

Ainda, os estudos utilizando animais (ratos), apresentam melhor alternativa para investigação dos processo do desenvolvimento da fadiga central, utilizando tanto a suplementação alimentar de alguns nutrientes (AACR, Trp, carboidratos, etc.), como fármacos (agonistas e antagonistas). Os trabalhos com animais em condições padronizadas apresentam as vantagens de melhor controle da ingestão alimentar e de fluídos; de ambiente do estudo; de protocolo de treinamento físico e sua intensidade, e de obtenção de amostras de sangue e outros para análise. Além de menor variabilidade interindividual, e utilização de diferentes protocolos (natação ou corrida) de investigação, com resultados comparáveis para análise e discussão.

É importante destacar também que a extrapolação dos resultados para seres humanos não conseguiu encontrar a mesma uniformidade, isto tanto em estudos de campo, como experiências laboratorialmente controladas.

A relação fadiga, exercício físico e nutrição ainda precisa ser mais bem esclarecida. Acreditamos que novas pesquisas enfocando tanto o metabolismo de aminoácidos, seu transporte e regulação da passagem através da barreira hematoencefálica, as funções monoaminérgicas do cérebro e seus aminoácidos precursores são necessárias. Finalmente, a interrelação entre nutrição e o exercício como agentes modificadores destas funções, nos fornecerão subsídios para a real compreensão do problema.

---

## **ABSTRACT**

### **CURRENTS CONCEPTS ABOUT PHYSICAL EXERCISE, FATIGUE AND NUTRITION**

The fatigue, or inability to maintain power output during prolonged moderated physical exercise has traditionally been attributed to inhibition of the skeletal muscle contractile mechanisms, named peripheral fatigue. Several papers over the past few years have hypothesized that fatigue during endurance

exercise may be influenced by the activity of the brain serotonergic system (Central Fatigue Hypothesis), and the role of certain amino acids as substrate for intermediary metabolism and precursors of brain neurotransmitters, ie, there is now convincing evidence that exercise induced changes in the plasma free tryptophan ( $\text{Trp}_F$ )/neutral amino acids (AAN) ratio are associated with the increasing of the brain serotonin and the onset of fatigue. The influence of nutritional manipulation of  $\text{Trp}_F$ /AAN on performance is less well established. The focus of the present review is to discuss possible mechanisms involved in the central and peripheral fatigue and plausible relations between them.

UNITERMS: Nutrition; Amino acids supplementation; Fatigue.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDELMALKI, A.; MERINO, D.; BONNEAU, D.; BIGARD, A.X.; GUEZENNEC, C.Y. Administration of a GABA<sub>B</sub> agonist Baclofen before running to exhaustion in the rat: effects on performance and on some indicators of fatigue. *International Journal of Sports Medicine*, v.18, n.2, p.75-8, 1997.
- ALLEN, D.G.; WESTERBLAD, H.; LEE, J.A.; LÄNNERGRÉN, J. Role of excitation-contraction coupling in muscle fatigue. *Sports Medicine*, v.13, n.2, p.116-26, 1992.
- ANDERSON, S.A.; TEWS, J.K.; HARPER, A.E. Dietary branched-chain amino acids and protein selection by rats. *Journal of Nutrition*, v.120, p.52-63, 1990.
- APPELL, H.J.; SOARES, J.M.C.; DUARTE, J.A.R. Exercise, muscle damage and fatigue. *Sports Medicine*, v.13, n.2, p.108-15, 1992.
- APPLEGATE, E.A.; GRIVETTI, L.E. Search for the competitive edge: a history of dietary fads and supplements. *Journal of Nutrition*; v.127, n.5, p.869S-73S, 1997.
- BAILEY, S.P.; DAVIS, J.M.; AHLBORN, E.N. Effect of increased brain serotonergic activity on endurance performance in the rat. *Acta Physiologica Scandinavica*, v.145, p.75-6, 1992.
- \_\_\_\_\_. Serotonergic agonists and antagonists affect endurance performance in the rat. *International Journal of Sports Medicine*, v.14, n.6, p.330-3, 1993.
- BANISTER, E.W.; CAMERON, B.J.C. Exercise-induced hyperammonemia: peripheral and central effects. *International Journal of Sports Medicine*, v.11, n.2, p.S129-42, 1990.
- BANISTER, E.W.; RAJENDRA, W.; MUTCH, B.J.C. Ammonia as an indicator of exercise stress implications of recent findings to sports medicine. *Sports Medicine*, v.2, n.1, p.34-46, 1985.
- BHAGAT, B.; WHEELER, N. Effect of amphetamine on the swimming endurance of rats. *Neuropharmacology*; v.12, p.711-3, 1973.
- BIANCHI, G.P.; GROSSI, G.; BARGOSSO, A.M. May peripheral and central fatigue be correlated? Can we monitor them by means of clinical laboratory tools? *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, v.37, p.194-9, 1997.
- BLOMSTRAND, E.; PERRETT, D.; PARRY-BILLINGS, M.; NEWSHOLME, E.A. Effect of sustained exercise on plasma amino acid concentrations and on 5-hydroxytryptamine metabolism in six different brain regions in the rat. *Acta Physiologica Scandinavica*, v.136, p.473-81, 1989.
- BLUNDELL, J.E. Serotonin and the biology of feeding. *American Journal of Clinical Nutrition*, v.55, p.155S-9S, 1992.
- BURKE, L.M.; COLLIER, G.R.; HARGREAVES, M. Glycemic index: a new tool in sport nutrition? *International Journal of Sport Nutrition*, v.8, n.401-15, 1998.
- CHAOULOFF, F. Effects of acute physical exercise on central serotonergic systems. *Medicine and Science Sports and Exercise*, v.29, n.1, p.58-62, 1997.
- \_\_\_\_\_. Physical exercise and brain monoamines: a review. *Acta Physiologica Scandinavica*, v.137, p.1-13, 1989.
- CHAOULOFF, F.; ELGHOZI, J.L.; GUEZENNEC, Y.; LAUDE, D. Effects of conditioned running on plasma, liver and brain tryptophan and on brain 5-hydroxytryptamine metabolism of the rat. *British Journal of Pharmacology*, v.86, p.33-41, 1985.
- CHAOULOFF, F.; LAUDE, D.; ELGHOZI, J.L. Physical exercise: evidence for differential consequences of tryptophan on 5-HT synthesis and metabolism in central serotonergic cell bodies and terminals. *Journal Neural Transmission*, v.78, p.121-30, 1989.
- CLARKSON, P.M.; THOMPSON, H.S. Drugs and sport: research findings and limitations. *Sports Medicine*, v.24, n.6, p.366-84, 1997.
- COSTILL, D.L.; HARGREAVES, M. Carbohydrate nutrition and fatigue. *Sports Medicine*, v.13, n.2, p.86-92, 1992.

- COYLE, E.F. Carbohydrate supplementation during exercise. **Journal of Nutrition**, v.122, p.788-95, 1992.
- CUNLIFFE, A.; OBEID, O.A.; POWELL-TUCK, J. A placebo controlled investigation of the effects of tryptophan or placebo on subjective and objective measures of fatigue. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.52, p.425-30, 1998.
- \_\_\_\_\_. Post-prandial changes in measures of fatigue: effect of a mixed or a pure carbohydrate ou pure fat meal. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.51, p.831-38, 1997.
- DAVIS, J.M. Carbohydrates, branched-chain amino acids, and endurance: the central fatigue hypothesis. **International Journal of Sport Nutrition**, v.5, p.S29-38, 1995a.
- \_\_\_\_\_. Central and peripheral factors in fatigue. **Journal of Sports Sciences**, v.13, p.S49-53, 1995b.
- DAVIS, J.M.; BAILEY, S.P. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.29, n.1, p.45-57, 1997.
- DISHMAN, R.K. Brain monoamines, exercise and behavioral stress: animal models. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.29, n.1, p.63-74, 1997.
- DOHM, G.L.; BEECHER, G.R.; WARREN, R.Q.; WILLIAMS, R.T. Influence of exercise on free amino acid concentrations in rat tissues. **Journal of Applied Physiology**, v.50, n.1, p.41-4, 1981.
- FERNSTROM, J.D. Dietary amino acids and brain function. **Journal of American Dietetic Association**, v.94, p.71-7, 1994.
- GANDEVIA, S.C. Some central and peripheral factors affecting human motoneuronal output in neuromuscular fatigue. **Sports Medicine**, v.13, n.2, p.93-8, 1992.
- GASTMANN, U.A.L.; LEHMANN, M.J. Overtraining and BCAA hypothesis. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.30, n.7, p.1173-8, 1998.
- GUEZENEC, C.Y.; ABDELMALKI, A.; SERRURIER, B.; MERINO, D.; BIGARD, X.; BERTHELOT, M.; PIERARD, C.; PERES, M. Effects of prolonged exercise on brain ammonia and amino acids. **International Journal of Sports Medicine**, v.19, p.323-7, 1998.
- HARGREAVES, M. Carbohydrates and exercise performance. **Nutrition Reviews**, v.54, n.4, p.S136-9, 1996.
- HAWLEY, J.A.; BURKE, L.M. Effect of meal frequency and timing on physical performance. **British Journal of Nutrition**, v.77, n.1, p.S91-103, 1997.
- HÖLLGE, J.; KUNKEL, M.; ZIEMANN, U.; TERGAU, F.; GEESE, R.; REIMERS, C.D. Central fatigue in sports and daily exercises: a magnetic stimulation study. **International Journal of Sports Medicine**, v.18, p.614-7, 1997.
- JAKEMAN, P.M. Amino acid metabolism, branched-chain amino acid feeding and brain monoamine function. **Proceedings of the Nutrition Society**, v.57, p.35-41, 1998.
- KUIPERS, H. Training and overtraining: an introduction. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.30, n.7, p.1137-9, 1998.
- LANCHA JUNIOR, A.H. Atividade física, suplementação nutricional de aminoácidos e resistência periférica à insulina. **Revista Paulista de Educação Física**, v.10, n.1, p.68-75, 1996.
- LEHMANN, M.; FOSTER, C.; DICKHUTH, H.H.; GASTMANN, U. Autonomic imbalance hypothesis and overtraining syndrome. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.30, n.7, p.1140-5, 1998.
- LEHMANN, M.; FOSTER, C.; KEUL, J. Overtraining in endurance athletes: a brief review. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.25, n.7, p.854-62, 1993.
- LEHNINGER, A.L. **Princípios de bioquímica**. 5.ed. São Paulo, Sarvier, 1989.
- LEMON, P.W.R. Do athletes need more dietary protein an amino acids? **International Journal of Sport Nutrition**, v.5, p.S39-61, 1995.
- LIEBERMAN, H.R.; CORKIN, S.; SPRING, B.J.; WURTMAN, R.J.; GROWDON, J.H. The effects of dietary neurotransmitter precursors on human behavior. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.42, p.336-70, 1985.
- LOWESNTEIN, J.M.; GOODMAN, M.N. The purine nucleotide cycle in skeletal muscle. **Federation Proceedings**, v.37, p.2308-12, 1978.
- LYONS, P.M.; TRUSWELL, A.S. Serotonin precursor influenced by type of carbohydrate meal in healthy adults. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.47, p.433-9, 1988.
- MARQUESI, M.L.; LANCHI JUNIOR, A.H. Possível efeito da suplementação de aminoácidos de cadeia ramificada, aspartato e asparagina sobre o limiar aeróbico. **Revista Paulista de Educação Física**, v.11, n.1, p.90-101, 1997.
- McARDLE, W.D.; KATCH, F.I.; KATCH, V.L. **Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano**. 3.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1992.
- McKENNA, M.J. The roles of ionic processes in muscular fatigue during intense exercise. **Sports Medicine**, n.13, v.2, p.134-45, 1992.

- McLESTER JUNIOR, J.R. Muscle contraction and fatigue: the role of adenosine 5'-diphosphate and inorganic phosphate. *Sports Medicine*, v.23, n.5, p.287-305, 1997.
- MEEUSEN, R.; De MEIRLEIR, K. Exercise and brain neurotransmission. *Sports Medicine*, v.20, n.3, p.160-88, 1995.
- NEWSHOLME, E.A.; BLOMSTRAND, E. The plasma level of some amino acids and physical and mental fatigue. *Experientia*, v.52, p.413-5, 1996.
- OKAMURA, K.; MATSUBARA, F.; YOSHIOKA, Y.; KIKUCHI, N.; KIKUCHI, Y.; KOHRI, H. Exercise-induced changes in branched chain amino acid/aromatic amino acid ratio in the rat brain and plasma. *Japan Journal of Pharmacology*, v.45, p.243-8, 1987.
- PANNIER, J.L.; BOUCHKAERT, J.J.; LEFEBVRE, R.A. The antiserotonin agent pizotifen does not increase endurance performance in humans. *European Journal of Applied Physiology*, v.72, p.175-8, 1995.
- PARRY-BILLINGS, M.; BLOMSTRAND, E.; McANDREW, N.; NEWSHOLME, E.A. A communicational link between skeletal muscle, brain, and cells of the immune system. *International Journal of Sports Medicine*, v.11, n.2, p.S122-8, 1990.
- PENSGAARD, A.M.; URSIN, H. Stress, control and coping in elite athletes. *Scandinavia Journal of Medicine and Science in Sports*, v.8, p.183-9, 1998.
- SAHLIN, K. Metabolic factors in fatigue. *Sports Medicine*, v.13, n.2, p.99-107, 1992.
- SALTER, M.; KNOWLES, R.G.; POGSON, C.I. How does displacement of albumin-bound tryptofan cause sustained increases in the free tryptofan concentration in plasma and 5-hydroxytryptamine synthesis in brain? *Biochemistry Journal*, v.262, p.365-8, 1989.
- SNYDER, A.C. Overtraining and glycogen depletion hypothesis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v.30, n.7, p.1146-50, 1998.
- SOARES, J.; NAFFAH-MAZZACORATTI, M.G.; CAVALHEIRO, E.A. Increased serotonin levels in physically trained men. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.27, p.1635-8, 1994.
- TSINTZAS, K.; WILLIAMS, C. Human muscle glycogen metabolism during exercise: effect of carbohydrate supplementation. *Sports Medicine*, v.25, n.1, p.7-23, 1998.
- WAGENMAKERS, A.J.M.; BECKERS, E. J.; BROUNS, F.; KUIPERS, H.; SOETERS, P.B.; VAN DER VUSSE, G.J.; SARIS, W.H.M. Carbohydrate supplementation, glycogen depletion, and amino acid metabolism during exercise. *American Journal of Physiology*, v.260, p.883-90, 1991.
- WELLMAN, P.J. Overview of adrenergic anorectic agents. *American Journal of Clinical Nutrition*, v.55, p.193S-8S, 1992.
- WELTZIN, T.E.; FERNSTROM, J.D.; McCONAHA, C.; KAYE, W.H. Acute tryptophan depletion in bulimia: effects on large neutral amino acids. *Biological Psychiatry*, v.14, n.35, p.388-97, 1994.
- WILLIAMS, C. Nutritional aspects of exercise-induced fatigue. *Proceedings of the Nutrition Society*, v.44, p.245-56, 1985.
- WU, G. Intestinal mucosal amino acid catabolism. *Journal of Nutrition*, v.128, n.8, p.1249-52, 1998.
- WURTMAN, R.J.; FERNSTROM, J.D. Control of brain monoamine synthesis by diet and plasma amino acids. *American Journal of Clinical Nutrition*, v.28, p.638-47, 1975.
- YAMAMOTO, T.; CASTELL, L.M.; BOTELLA, J.; POWELL, H.; HALL, G.M.; YOUNG, A.; NEWSHOLME, E.A. Changes in the albumin binding of tryptophan during postoperative recovery: a possible link with central fatigue? *Brain Research Bulletin*, v.43, n.1, p.43-6, 1997.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à FAPESP, CNPQ e CAPES pelos auxílios e bolsas outorgados e também ao Sr. Dárcio Rossi pela cuidadosa e competente revisão gramatical do texto.

Recebido para publicação em: 13 abr. 1999

Revisado em: 27 ago. 1999

Aceito em: 18 out. 1999

ENDEREÇO: Júlio Tirapegui  
Laboratório de Nutrição  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP  
Av. Lineu Prestes, 580  
05508-900 - São Paulo - SP - BRASIL