

Efeitos da suplementação aguda de aspartato de arginina na fadiga muscular em voluntários treinados

Ricardo Pombo Sales¹, Carlos Eduardo César Miné¹, Andréia Dellú Franco¹, Érika Lima Rodrigues¹, Naira Correia Cusma Pelógia², Renato de Souza e Silva³, José Carlos Cogo¹, Rodrigo A.B. Lopes-Martins¹, Rodrigo Lazo Osorio¹ e Wellington Ribeiro¹

RESUMO

A atividade física influi em mecanismos específicos responsáveis pela redução da produção de força e conseqüentemente à fadiga. A preocupação em melhorar o desempenho físico tem sido proposta; observamos que estudos dão atenção para reduzir acúmulos dos metabólitos que diminuem a fadiga durante o exercício físico intenso, usando aminoácidos conhecidos por induzir mudanças metabólicas, entre eles a arginina. O presente estudo teve como objetivo estudar o efeito da suplementação aguda de aspartato de arginina em indivíduos saudáveis treinados submetidos a um protocolo de exaustão em um cicloergômetro. Foram utilizados 12 indivíduos treinados do sexo masculino, idade de $22,6 \pm 3,5$ anos. Realizaram três testes 90 minutos após a administração em dose única do aspartato de arginina ou solução placebo, em um cicloergômetro, em que incrementos de cargas foram adicionados até a exaustão. Amostras sanguíneas foram obtidas para análises bioquímicas como: creatinina, uréia, glicose e lactato. Diferenças estatísticas não foram encontradas ao comparar os valores de Frequência Cardíaca Máxima, Tempo Máximo e Carga Máxima e também ao comparar os resultados anteriores e posteriores ao teste para uréia, creatinina e glicose. As concentrações de lactato (mmol/l) apresentaram diferença estatística ao comparar os valores pré-teste (Controle: $2,2 \pm 0,14$; Arginina: $2,43 \pm 0,23$; Placebo: $2,26 \pm 0,11$) com valores pós-teste (Controle $10,35 \pm 0,57$; Arginina: $12,07 \pm 0,88$; Placebo: $12,2 \pm 0,96$), $p < 0,001$. Os principais resultados deste estudo indicam que a administração aguda de aspartato de arginina não se mostrou efetiva em aumentar a tolerância à fadiga dos indivíduos avaliados e tratados no protocolo de teste incremental até a exaustão. Assim, podemos concluir que a dose utilizada não foi capaz de aumentar a tolerância à fadiga muscular.

ABSTRACT

Effects of the acute arginine aspartate supplement on the muscular fatigue in trained volunteers

The physical activity influences specific mechanisms responsible by a reduction in the power production, and consequently on the fatigue. It has been proposed premises to improve the physi-

Palavras-chave: Lactato. Aminoácido. Exaustão.

Keywords: Lactate. Aminoacid. Exhaustion.

Palabras-clave: Lactato. Aminoácido. Agotamiento.

cal performance, and we observed that some studies have been focused on the reduction of the metabolites that decrease the fatigue on intense physical exercising, using aminoacids known for their properties to induce to metabolic changes, and among these, it is the arginine. The present study had the purpose to study the effects of the acute arginine aspartate supplement in trained healthy individuals submitted to an exhaustion protocol on ergonomic bicycle. Twelve 22.6 ± 3.5 years old trained individuals were used in the research. After taking a single dose of arginine aspartate or a placebo solution, they performed three 90 minute test on an ergonomic bicycle to which load increments were added up to reaching the exhaustion. The blood samples were obtained through biochemical analysis, such as: creatinine, urea, glycosis, and lactate. It was found no statistical differences upon the comparison of the Maximal Heart Rate, Maximal Time and Load, and also comparing to the previous and later results on the urea, creatinine and glycosis tests. The lactate concentrations (mmol/l) presented statistical differences compared to the pre-test values (Control: 2.2 ± 0.14 ; Arginine: 2.43 ± 0.23 ; Placebo: 2.26 ± 0.11) to the post-test values (Control 10.35 ± 0.57 ; Arginine: 12.07 ± 0.88 ; Placebo: 12.2 ± 0.96), $p < 0.001$. The main results found in this study indicate that the acute administration of the arginine aspartate did not show effective to increase the fatigue tolerance in the individuals evaluated and treated in the incremental test protocol up to the exhaustion. Thus, it can be concluded that the dosage used was not able to increase the muscular fatigue tolerance.

RESUMEN

Efectos de la suplementación aguda de aspartato de arginina en la fatiga muscular en voluntarios entrenados

La actividad física influencia los mecanismos específicos responsables por la reducción de la producción de fuerza y por consiguiente a la fatiga. La preocupación por mejorar la acción física se ha propuesto constantemente; nosotros hemos observamos que los estudios prestan la atención para reducir acumulaciones del metabólitos que reducen la fatiga durante el intenso ejercicio físico, mientras se usan los aminoácidos conocidos que puedan inducir cambios metabólicos, entre ellos la arginina. El estudio presente tiene como objetivo el analizar los estudios del efecto de la suplementación de aspartato del arginina en individuos saludables sometidos a un protocolo de agotamiento en un cicloergómetro. Se usaron 12 individuos especializados de sexo masculino, de edad de $22,6 \pm 3,5$ años. Ellos lograron tres pruebas de 90 minutos después de la administración en una sola dosis del aspartato del

1. Universidade do Vale do Paraíba – IP&D – Laboratório de Fisiologia e Farmacodinâmica – São José dos Campos – São Paulo – Brasil.

2. Universidade de Taubaté – Instituto de Biociências – Taubaté – São Paulo – Brasil.

3. Universidade de Taubaté – Departamento de Educação Física – Taubaté – São Paulo – Brasil.

Recebido em 14/2/05. Versão final recebida em 2/8/05. Aceito em 5/9/05.

Endereço para correspondência: Ricardo Pombo Sales, Rua Irmã Maria Rita de Moura, 230, Independência – 12031-140 – Taubaté, SP. Tel.: (12) 3681-4430. E-mail: ricardofisiologia@hotmail.com

arginina o de solución placebo, en un cicloergómetro donde se incrementaron las cargas hasta el agotamiento. Se obtuvieron las muestras sanguíneas para los análisis bioquímicos como de creatinina, urea, glucosa y lactato. No se encontraron diferencias con las estadísticas al comparar los valores de frecuencia máxima del corazón FMC, Tiempo Máximo y Carga Máxima y también al comparar los resultados anteriores y subsecuentes a la prueba para el urea, creatinina y glucosa. Las concentraciones del lactato (el mmol/l) si, presentaron la diferencia estadística al comparar el pré-prueba de valores (Controles: $2,2 \pm 0,14$; Arginina: $2,43 \pm 0,23$; Placebo: $2,26 \pm 0,11$) con el power-proof de valores (Control $10,35 \pm 0,57$; Arginina: $12,07 \pm 0,88$; Placebo: $12,2 \pm 0,96$), $p < 0,001$. Los resultados principales de este estudio indican que la administración marcada de aspartato del arginina no fue demostrada aumentando la tolerancia a la fatiga de los individuos estimados y tratados en el protocolo de prueba incremental al agotamiento. Así, podemos concluir que la dosis usada no fue capaz de aumentar la tolerancia a la fatiga muscular.

INTRODUÇÃO

Sabe-se que durante o exercício de alta intensidade, as maiores vias de fornecimento de ATP são a quebra da creatina fosfato e a degradação do glicogênio muscular a ácido láctico. Assim, a redução da creatina fosfato e glicogênio contribuem para o declínio da produção anaeróbia de energia e desempenho do exercício⁽¹⁻³⁾. É evidente que o desempenho músculo-esquelético diminui durante a atividade física intensa e este fenômeno é conhecido como fadiga^(4,5). Existe um consenso entre vários pesquisadores de que o termo fadiga é a diminuição da capacidade muscular de manter a geração da força e a velocidade de relaxamento, indução de alterações nas características contráteis do músculo e de alterações das propriedades elétricas que geram disfunções no sistema neuromuscular humano⁽⁵⁻¹³⁾. A fadiga é muito pesquisada, porém os mecanismos exatos que levam às alterações causadas por ela ainda não são esclarecidos⁽¹⁴⁾.

Está evidente que a fadiga é acompanhada por um número de mudanças fisiológicas e metabólicas. Entre elas, fatores indicativos como parâmetros hematológicos e imunológicos, glicemia, nível de lipídios, atividade enzimática, uréia sanguínea, ácido úrico e outros fatores⁽¹⁵⁾. A natureza da atividade física realizada influi em mecanismos específicos responsáveis pela redução na capacidade de produção de força e consequentemente à fadiga^(16,17).

Dois mecanismos principais foram descritos para explicar a fadiga no músculo esquelético isoladamente: (i) declínio na geração de força contrátil no músculo via efeito metabólico nas proteínas contráteis e (ii) diminuição da liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático⁽¹⁸⁾. Afirma-se também que o ponto de fadiga durante o exercício prolongado coincide com a baixa nas reservas de glicogênio muscular^(19,20).

Uma prática dos Laboratórios de Fisiologia do Exercício é a determinação da concentração sanguínea de lactato ($[La]_b$)^(21,22). As concentrações altas de lactato podem favorecer o surgimento da fadiga por aumentarem a concentração de íons H^+ gerada pela dissociação do ácido láctico em lactato e H^+ , diminuindo o pH. O pH diminuído pode ser associado a uma redução da potência produzida por inibição da glicólise, via inibição da enzima fosfofrutoquinase e, consequentemente, interrupção do suprimento energético^(2,7,13). A questão do acúmulo de lactato no músculo e no sangue em cargas de trabalho submáximas está atribuída ao desequilíbrio entre o suprimento e utilização de O_2 no trabalho muscular^(21,23).

Outro fator considerado é retículo sarcoplasmático que atua como um local de armazenamento de Ca^{2+} e ainda controla as concentrações citoplasmáticas de Ca^{2+} , a qual regula a força das contrações musculares. Se for reduzida a função do retículo sarcoplasmático pode iniciar um papel crítico, o surgimento da fadiga.

Especialmente a diminuição da utilização de Ca^{2+} pode ser responsável pela dificuldade no relaxamento bem como pela redução da força durante a fadiga^(14,24-26).

O lactato, por sua vez, inibe significativamente a ativação dos canais de Ca^{2+} . Desta forma o processo de acoplamento contração-excitação e inibição da liberação de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático podem não ser totalmente responsáveis pelo declínio do desempenho, mas o distúrbio desta transição de Ca^{2+} contribui para a fadiga muscular^(18,27).

Estudos recentes indicam que na redução do pH sanguíneo ocorre um aumento do fluxo sanguíneo⁽²⁸⁾. Esta vasodilatação metabólica aumenta o suprimento de oxigênio e nutrientes em resposta à demanda tecidual^(12,29).

Assim, com a preocupação de melhorar o desempenho físico, os mais diversos recursos têm sido propostos nos últimos anos^(30,31). Desta forma, observamos que estudos dão maior atenção para reduzir acúmulos dos metabólitos que diminuem e/ou induzem a fadiga durante o exercício físico, usando suplementação de aminoácidos conhecidos por induzir benéficamente mudanças metabólicas⁽³¹⁻³⁵⁾. Entre estes aminoácidos, a L-arginina, essencial para o crescimento infantil e substrato para diferentes e importantes enzimas, como a arginase, NO sintase (NOS), arginina descarboxilase, etc. Arginase é a enzima clássica catabolizante da arginina no Ciclo da Uréia e a arginina descarboxilase catalisa a transformação da L-arginina à agmatina, um agonista endógeno de α_2 -adrenoceptores que pode ter um papel no efeito anti-hipertensivo da L-arginina. Em humanos saudáveis e em certos animais, a L-arginina é elucidada por induzir a hipotensão que é advinda da estimulação da formação de óxido nítrico (NO) pela via L-arginina-NO^(13,36-42). A bioquímica da arginina é complexa e envolve muitas vias metabólicas e sistemas orgânicos. A arginina tem papel importante na síntese de uréia, proteína, compostos de alta energia (creatina e creatina-fosfato), poliamina e óxido nítrico⁽⁴²⁻⁴⁸⁾.

A vasodilatação de arteríolas músculo-esqueléticas em resposta ao exercício aumentam o fornecimento de nutrientes e oxigênio aos músculos que estão sendo solicitados durante a movimentação. Estudo com camundongos e a ação da suplementação com L-arginina como determinante da capacidade de executar uma atividade física específica mostrou melhoria na capacidade de execução da atividade por causa do aumento sistêmico da produção de óxido nítrico derivado do endotélio⁽⁴⁹⁾. Estudos já ressaltavam que a suplementação de arginina ajudou a reduzir a fadiga fisiológica, mediante a redução da concentração de amônia após algum tempo da administração oral⁽⁵⁰⁾.

O presente estudo teve como objetivo estudar o efeito da suplementação aguda de aspartato de arginina em indivíduos saudáveis treinados submetidos a um protocolo de exaustão em um cicloergómetro.

METODOLOGIA

A seqüência de administração de aspartato de arginina para cada voluntário foi baseada em uma tabela de randomização, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos sob o nº A020/2003/CEP.

Para a realização do estudo foram utilizados comprimidos contendo 1,5g de aspartato de arginina, cujo nome comercial é *Targifor*[®], sendo o mesmo produzido pela empresa Aventispharma, Lote nº 300971, com validade até 02/2006. Os voluntários receberam 4,5g (3 comprimidos) de aspartato de arginina por via oral em dose única diluídos em água mineral (250ml) contendo um corante sem efeito energético. Já o grupo placebo recebeu apenas água mineral (250ml) com corante.

Foram utilizados 12 indivíduos saudáveis do sexo masculino, com a idade de $22,6 \pm 3,5$ anos.

Os voluntários foram submetidos a um protocolo de indução a fadiga organizado da seguinte forma: os voluntários foram avalia-

dos para obtenção de valores de controle. Posteriormente passaram por duas fases (FI e FII) experimentais, descritas abaixo:

FI: Administração de 4,5g de aspartato de arginina para os voluntários I, II, IV, VII, IX e XII.

FII: Administração de 4,5g de aspartato de arginina para os voluntários III, V, VI, VIII, X e XI.

O protocolo de indução à fadiga foi realizado 90 minutos após a administração do aspartato de arginina ou solução placebo, quando os voluntários foram orientados a posicionar-se no cicloergômetro (*LifeFitness*). Pedalando a uma frequência de 60rpm, sendo que após o período de 2 minutos a 38 Watts, foi aumentado a cada 2 minutos, aproximadamente 25 Watts, com exceção do sexto minuto (50 Watts) até a fadiga, utilizando-se ainda de um frequencímetro para registro da frequência cardíaca.

Cada voluntário executou o mesmo protocolo de indução à fadiga quatro vezes (adaptação, controle, arginina e placebo), sempre utilizando os mesmos critérios^(adaptado 13).

Análise Bioquímica: Coleta de sangue, 5ml antes e 5ml após o protocolo para análises bioquímicas como: creatinina, uréia, glicemia e lactato. As análises bioquímicas foram feitas utilizando-se de kits diagnósticos da marca *Laborlab*[®] (Guarulhos/São Paulo) através de metodologia não cinética todos a 37°C em espectrofotômetro *Shimadzu UV-1650 PC*. O lactato plasmático foi analisado antes e após o protocolo de indução à fadiga utilizando-se o equipamento *Accusport*[®] e fitas para análise *BM-Lactate* (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemanha).

Análise estatística: Foi utilizada análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey para amostras independentes. O nível de significância menor que 5% ($p < 0,05$) foi adotado.

RESULTADOS

Os dados a seguir apresentados representam a Média \pm Erro Padrão da Média (EPM). A Frequência Cardíaca Máxima ($FC_{m\acute{a}x}$) foi registrada em batimentos/minuto (bpm) imediatamente após a execução do protocolo de indução da fadiga e comparada entre os três grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa. Controle (185 ± 4) *versus* Arginina (184 ± 3) e Placebo (185 ± 3).

O Tempo Máximo ($T_{m\acute{a}x}$) obtido para o protocolo de indução à fadiga nos diferentes grupos não apresentaram diferença estatística, onde foram verificados o Controle ($17,86 \pm 0,78$) *versus* Arginina ($18,87 \pm 0,71$) e Placebo ($18,31 \pm 0,72$).

Nenhuma diferença estatística pode ser observada em resposta à Carga Máxima (Carga_{máx}) obtida em Watts (W) após a execução do protocolo de indução à fadiga, sendo Controle ($266,08 \pm 9,20$) *versus* Arginina ($285,36 \pm 8,23$) e Placebo ($276,67 \pm 7,94$).

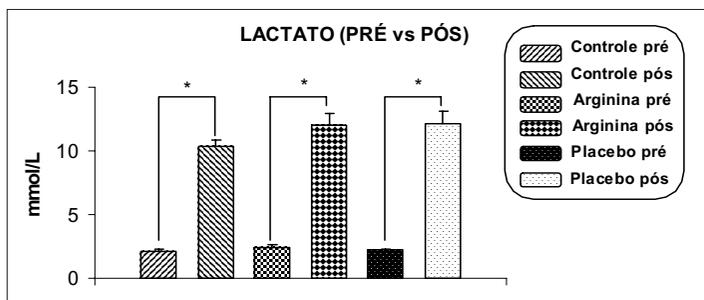


Gráfico 1 – Média da Concentração Plasmática do Lactato obtida em 12 voluntários treinados antes e após a execução do protocolo de indução à fadiga nos diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média \pm EPM, $n = 12$. * $P < 0,001$.

A concentração de Lactato (mmol/L) em voluntários treinados foi determinada previamente e logo após o término da execução do protocolo de indução à fadiga. O gráfico 1 exhibe a concentra-

ção plasmática do Lactato pré-protocolo, em que não podem ser observadas diferenças entre os grupos experimentais: Controle Pré ($2,2 \pm 0,14$) *versus* Arginina Pré ($2,43 \pm 0,23$) e Placebo Pré ($2,26 \pm 0,11$). A concentração plasmática pós-protocolo, Controle Pós ($10,35 \pm 0,57$) *versus* Arginina Pós ($12,07 \pm 0,88$) e Placebo Pós ($12,2 \pm 0,96$), não apresentou diferença estatística. Já ao comparar $[La]_b$ antes e após o protocolo de indução a fadiga nas diferentes fases observamos diferenças estatísticas. Controle Pré ($2,2 \pm 0,14$) *versus* Controle Pós ($10,35 \pm 0,57$); Arginina Pré ($2,43 \pm 0,23$) *versus* Arginina Pós ($12,07 \pm 0,88$); Placebo Pré ($2,26 \pm 0,11$) *versus* Placebo Pós ($12,2 \pm 0,96$), $p < 0,001$.

Nenhuma diferença estatística foi observada em relação às concentrações de Uréia, Creatinina e Glicose. Sendo para Uréia: Controle Pré ($41,67 \pm 3,34$), Arginina Pré ($42,56 \pm 2,58$) e Placebo Pré ($42,54 \pm 3,25$); Controle Pós ($45,06 \pm 3,58$), Arginina Pós ($44,44 \pm 2,59$) e Placebo Pós ($43,08 \pm 2,94$). Para Creatinina: Controle Pré ($1,68 \pm 0,29$), Arginina Pré ($2,19 \pm 0,31$) e Placebo Pré ($2,49 \pm 0,40$); Controle Pós ($2,38 \pm 0,33$), Arginina Pós ($2,55 \pm 0,30$) e Placebo Pós ($2,82 \pm 0,29$) e para Glicose: Controle Pré ($74,48 \pm 4,19$), Arginina Pré ($78,70 \pm 3,91$) e Placebo Pré ($73,60 \pm 4,31$); Controle Pós ($85,53 \pm 5,04$), Arginina Pós ($79,28 \pm 3,95$) e Placebo Pós ($70,83 \pm 4,63$).

DISCUSSÃO

Um grande número de pesquisas tem sido feito para identificar substâncias ergogênicas mais efetivas na melhora do desempenho atlético, sempre focando na energia requerida na variedade de esportes e controlando o consumo dietético⁽³¹⁾. A suplementação oral de L-arginina tem mostrado ambos resultados negativos e positivos. A discrepância entre observações clínicas de que a L-arginina pode, em alguns casos, aumentar a formação de óxido nítrico e a expectativa de que esta deveria ser a base da cinética da L-arginina para a reação do NO é titulada de "paradoxo da arginina". Teorias que dizem respeito ao paradoxo da arginina têm focado a possibilidade de altas doses de L-arginina para a obtenção dos efeitos requeridos⁽⁴²⁾. Pois, se o fluxo sanguíneo aumentar, pode permitir maior liberação de lactato e íons do músculo, promovendo a maior remoção na circulação devido à distribuição sanguínea⁽⁵¹⁾.

A Frequência Cardíaca Máxima ($FC_{m\acute{a}x}$) obtida nos testes durante as fases elucidam a alta intensidade desenvolvida pelos voluntários, observando que a suplementação com aspartato de arginina não modificou o ritmo cardíaco (bpm) dos indivíduos durante o teste após a administração.

Outra característica que não sofreu alteração foi o Tempo Máximo ($T_{m\acute{a}x}$) de execução do protocolo de indução à fadiga nas diferentes etapas, mostrando que o desempenho final não foi alterado pela administração de 4,5g de aspartato de arginina.

Ao avaliarmos a Carga Máxima produzida no cicloergômetro nos dias de indução à fadiga nas diferentes fases de administração as cargas mantiveram-se sem qualquer alteração, o que certamente condiz com o fato de que a suplementação utilizada não exerce efeito na obtenção de maiores cargas de trabalho quando utilizado tal protocolo de indução à fadiga.

A mensuração da concentração de lactato sanguíneo é um procedimento padrão para determinar a intensidade do exercício físico. O valor absoluto da concentração de lactato é usado em certos grupos de sujeitos para objetivamente estimar a intensidade do exercício ou como um critério de exaustão máxima⁽⁵²⁾. Neste estudo, utilizamos-nos de tais conceitos para determinar a intensidade do exercício, que por sua vez ao verificar os valores encontrados no pós-protocolo determinaram que os voluntários chegaram à exaustão máxima, onde consideramos o ponto de fadiga. O acúmulo de lactato durante a execução de um protocolo de exercício de alta intensidade significa que a produção de lactato excede a quantidade de sua remoção. O acúmulo de lactato é indicati-

vo da depleção de glicogênio, fazendo sentido o encontro de altas concentrações de lactato no momento do ponto de fadiga, condizendo com relatos de outros autores^(18-20,51).

Assim, observamos o aumento significativo da $[La]_b$ aos compararmos o pré com o pós-protocolo. Desta forma, podemos afirmar que a elevação da concentração plasmática de lactato existiu pela alta intensidade do exercício proposto, não havendo nenhuma diferenciação devido à presença da suplementação com aspartato de arginina.

Sabe-se que o excesso de aminoácidos é metabolizado dentro do ciclo da uréia e excretado pela urina. O excesso de suplementação pode causar danos renais. Desta forma, analisando a concentração de uréia e creatinina, observam-se efeitos sobre a função renal⁽³⁵⁾. Em estudo realizado em 1994, foi verificado que a administração oral de 20g, aguda, de arginina induziu um aumento da ureiogênese e da concentração celular de ATP⁽⁵⁰⁾. Porém, nossos resultados referentes à concentração da uréia não se modificaram após a administração oral, aguda, de 4,5g de aspartato de arginina, reafirmando que a dose oral sugerida em estudo não foi suficiente para induzir o aumento da ureiogênese⁽¹³⁾.

Por si só, a creatinina tem sido usada para determinar a capacidade e/ou sobrecarga renal após a ingestão de aminoácidos. A arginina, por sua vez, induz a síntese endógena de creatina, gerando uma fonte adicional de creatinina para ser excretada. Com relação a isto, a arginina, junto com glicina e S-adenosilmetionina, é um dos aminoácidos precursores da creatina. O que para nosso estudo poderia ser uma energia adicional para a melhoria da *performance* que de fato não ocorreu. O aumento na síntese de creatina requer um processo complexo que inclui a captação da arginina pelos órgãos sintetizadores de creatina, formar creatina fosfato e desfosforilar a creatina e assim a circulação⁽⁵³⁾.

Os resultados referentes à glicose não alteraram durante os testes nas diferentes etapas, atribuindo ao não aumento do fluxo mediado pela arginina na formação de NO, pois, diversos autores já mostram um papel fundamental da via de formação do NO no músculo esquelético ao tratar de transporte de glicose⁽⁴⁷⁾. Desta forma, destacamos a ineficiência da suplementação utilizada em nossa pesquisa.

Apesar de estudo sugerir que administração oral de 4 a 5g de arginina poderia oferecer benefícios, tais como a redução das concentrações de lactato, amônia e talvez uma melhoria de desempenho, nossos resultados sugerem que estudos com outras doses e com outros períodos de administração sejam realizados para talvez obter um aumento na tolerância à fadiga⁽¹³⁾.

Finalmente, este estudo objetivou avaliar o efeito da suplementação aguda de aspartato de arginina em indivíduos saudáveis treinados submetidos a um protocolo de exaustão em um cicloergômetro. Porém, mediante os resultados apresentados, podemos concluir que a suplementação aguda de aspartato de arginina, na dose de 4,5g, não foi capaz de aumentar o desempenho físico, o que caracteriza que não auxiliou na tolerância à fadiga muscular.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS

- Lucia A, Hoyos J, Pardo J, Chicharro JL. Effects of endurance training on the breathing pattern of professional cyclists. *Jpn J Physiol* 2001;51:133-41.
- Hargreaves M, Mckenna MJ, Jenkins DG, Warmington SA, Li JL, Snow RJ, et al. Muscle metabolites and performance during high-intensity, intermittent exercise. *J Appl Physiol* 1998;84:1687-91.
- Bangsbo J, Krstrup P, Alonso JG, Saltin B. ATP production and efficiency of human skeletal muscle during intense exercise: effect of previous exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:956-64.
- Dahlstedt AJ, Westerblad H. Inhibition of creatine kinase reduces the rate of fatigue-induced decrease in tetanic $[Ca^{2+}]_i$ in mouse skeletal muscle. *J Physiol* 2001;533:639-49.
- Hicks AL, Kent-Braun J, Ditor DS. Sex differences in human skeletal muscle fatigue. *Exerc Sports Sci Rev* 2001;29:109-12.
- Kirkendall DT. Mechanisms of peripheral fatigue. *Med Sci Sports Exerc* 1990;22:444-9.
- Marquezi ML, Lancha Junior AH. Possível efeito da suplementação de aminoácidos de cadeia ramificada, aspartato e asparagina sobre o limiar anaeróbio. *Rev Paul Educ Fis* 1997;11:90-101.
- Green HJ. Cation pumps in skeletal muscle: potential role in muscle fatigue. *Acta Physiol Scand* 1998;162:201-13.
- Harmer AR, Mckenna MJ, Sutton JR, Snow RJ, Ruell PA, Booth J, et al. Skeletal muscle metabolic and ionic adaptations during intense exercise following sprint training in humans. *J Appl Physiol* 2000;89:1793-803.
- Danion F, Latash ML, Li ZM, Zatsiorsky VM. The effect of fatigue on multifinger co-ordination in force tasks in humans. *J Physiol* 2000;523:523-32.
- Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 2001;81:1725-89.
- Santos RS. Estudo do efeito da administração oral de L-arginina na resistência muscular em voluntários saudáveis por meio de dinamometria isocinética 2001; f.62. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade do Vale do Paraíba.
- Schaefer A, Piquard F, Geny B, Doutreleau S, Lampert E, Mettaure B, et al. L-Arginine reduce exercise-induced increase in plasma lactate and ammonia. *Int J Sports Med* 2002;23:403-7.
- Lees SJ, Franks PD, Spangenburg EE, Williams JH. Glycogen and glycogen phosphorylase associated with sarcoplasmic reticulum: effects of fatiguing activity. *J Appl Physiol* 2001;91:1638-44.
- Tsopanakis C, Tsopanakis A. Stress hormonal factors, fatigue, and antioxidant responses to prolonged speed driving. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;60:747-51.
- Rassier DE, Macintosh BR. Coexistence of potentiation and fatigue in skeletal muscle. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:499-508.
- Bilodeau M, Henderson TK, Nolte BE, Pursley PJ, Sandfort GL. Effect of aging on fatigue characteristics of elbow flexor muscle during sustained submaximal contraction. *J Appl Physiol* 2001;91:2654-64.
- Favero TG, Zable AC, Colter D, Abramson JJ. Lactate inhibits Ca^{2+} -activated Ca^{2+} -channel activity from skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *J Appl Physiol* 1997;82:447-52.
- Febbraio MA, Dancy J. Skeletal muscle energy metabolism during prolonged, fatiguing exercise. *J Appl Physiol* 1999;87:2341-7.
- Baldwin J, Snow RJ, Gibala MJ, Garnham A, Howarth K, Febbraio MA. Glycogen availability does not affect the TCA cycle or TAN pools during prolonged, fatiguing exercise. *J Appl Physiol* 2003;94:2181-7.
- Grassi B, Quaresima V, Marconi C, Ferrari M, Cerretelli P. Blood lactate accumulation and muscle deoxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol* 1999;87:348-55.
- Brooks GA, Dubouchaud H, Brown M, Sicurello JP, Butz CE. Role of mitochondrial lactate dehydrogenase and lactate oxidation in the intracellular lactate shuttle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:1129-34.
- Von Grumbkow L, Elsner P, Hellsten Y, Quistorff B, Juel C. Kinetics of lactate and pyruvate transport in cultured rat myotubes. *Biochim Biophys Acta* 1999;1417:267-75.
- Ferrington DA, Reijneveld JC, Bar PR, Bigelow DJ. Activation of the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase induced by exercise. *Biochim Biophys Acta* 1996;1279:203-13.
- Favero TG. Sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release and muscle fatigue. *J Appl Physiol* 1999;87:471-83.
- Kabbara AA, Allen DG. The role of calcium stores in fatigue of isolated single muscle fibres from the cane toad. *J Physiol* 1999;519:169-76.
- Chin ER, Allen DG. The contribution of pH-dependent mechanisms to fatigue at different intensities in mammalian single muscle fibres. *J Physiol* 2000;512:523-32.
- Modin A, Björne H, Herulf M, Aluin K, Weitzbeg E, Lundberg JON. Nitrite-derived nitric oxide: a possible mediator of 'acidic-metabolic' vasodilation. *Acta Physiol Scand* 2001;171:9-16.
- Jacob TL, Segal SS. Attenuation of vasodilatation with skeletal muscle fatigue in hamster retractor. *J Physiol* 2000;524:929-41.
- Barros Neto TL. A controvérsia dos agentes ergogênicos: estamos subestimando os efeitos naturais da atividade física? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001;45:121-2.
- Ohtani M, Maruyama K, Sugita M, Kobayashi K. Amino acid supplementation affects hematological and biochemical parameters in elite rugby players. *Biosci Biotechnol Biochem* 2001;65:1970-6.
- Lemon PWR. Protein and exercise: update 1987. *Med Sci Sports Exerc* 1987;19:179-90.
- Rossi L, Tirapegui J. Aspectos atuais sobre exercício físico, fadiga e nutrição. *Rev Paul Educ Fis* 1999;13:67-82.

34. Stevens BR, Godfrey MD, Kaminski TW, Brainth RW. High-intensity dynamic human muscle performance enhanced by metabolic intervention. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:2102-8.
35. Lawrence ME, Kirby DF. Nutrition and sports supplements. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:299-306.
36. Tricarico D, Casini G, Conte Camerino D. Effects of high energy phosphates and L-arginine on the electrical parameters of ischemic-reperfused rat skeletal muscle fibers. *Eur J Pharmacol* 1995;287:17-25.
37. Marin J, Rodriguez-Martinez A. Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions. *Pharmacol Ther* 1997;75:111-34.
38. Newsholme E, Hardy G. Supplementation of diets with nutritional pharmaceuticals. *Nutrition* 1997;13:837-9.
39. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997;100:2153-7.
40. Hiroaki K. Nitric oxide and hemoglobin interactions in the vasculature. *Biochim Biophys Acta* 1999;1411:370-7.
41. Marareli MRT. Oxido nítrico: un gás contaminante con propiedades biológicas: su importancia en fisiopatología cardiovascular. *Rev Sanid Mil* 2000;54:164-75.
42. Abdelhamed AI, Reis SE, Sane DC, Brosnihan KB, Preli RB, Herrington DM. No effect of an L-arginine-enriched medical food (HeartBars) on endothelial function and platelet aggregation in subjects with hypercholesterolemia. *Am Heart J* 2003; 145:e15.
43. Field CJ, Johnson I, Partt VC. Glutamine and arginine: immunonutrients for improved health. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:5377-88.
44. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Educ Heart* 2001;85:342-50.
45. Koller-Strametz J. Role of nitric oxide in exercise-induced vasodilation in man. *Life Sci* 1998;62:1035-42.
46. Reid MB. Nitric oxide, reactive oxygen species, and skeletal muscle contraction. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:371-6.
47. Kingwell BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J* 2000;14:1685-96.
48. Racké K, Hey C, Mösner J, Hammermann R, Stichnote C, Wessler I. Activation of L-arginine transpot by protein kinase C in rabbit, rat and mouse alveolar macrophages. *J Physiol* 1998;511:813-25.
49. Maxwell AJ, Ho HV, Le CO, Lin PS, Bernstein D, Cooke JP. L-arginine enhances aerobic exercise capacity in association with augmented nitric oxide production. *J Appl Physiol* 2001;90:933-8.
50. Eto B, Peres G, Le Moel G. Effects of an ingested glutamate arginine salt on ammonemia during and after long lasting cycling. *Arch Int Physiol Biochim Biophys* 1994;102:161-2.
51. Billat VL, Sirvent P, Py G, Koralsztein JP, Mercier J. The concept of maximal lactate steady state: a bridge between biochemistry, physiology and sport science. *Sports Med* 2003;33:407-26.
52. Roecker K, Mayer F, Striegel H, Dickhuth HH. Increase characteristics of the cumulated excess-CO₂ and the lactate concentration during exercise. *Int J Sports Med* 2000;21:419-23.
53. Bello E, Caramelo C. Increase of tubular secretion of creatinine by L-arginine: mechanism of practical significance in the assessment of renal function based on creatinine clearance. *Nefrologia* 2000;20:517-22.