MODELOS TRADICIONAIS DE FADIGA E DESEMPENHO FÍSICO

TRADITIONAL MODELS OF FATIGUE AND PHYSICAL PERFORMANCE

Felipe de Russi de Lima¹, Cayque Brietzke¹, Paulo Estevão Franco-Alvarenga¹, Ricardo Yukio Asano¹
Bruno Ferreira Viana^{1,2,3}, Tony Meireles Santos^{1,4} e Flávio Oliveira Pires¹

¹Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil.

²Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

³Centro Universitário Augusto Motta, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

⁴Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE, Brasil.

RESUMO

A etiologia da fadiga tem sido objeto de estudo em pesquisas relacionadas ao desempenho esportivo em função da necessidade de esclarecer os mecanismos que reduzem a capacidade de manutenção do desempenho em intensidades elevadas de esforço. A concepção tradicional de fadiga assume que os mecanismos possam ser desencadeados em sítios de ação central ou periférica. A fadiga periférica é compreendida como uma oferta inadequada de oxigênio tecidual, acúmulo de metabólitos e depleção de substrato energético acelerando a acidose muscular. A fadiga central, por sua vez, oriunda do sistema nervoso central (SNC), apresenta alterações nos neurotransmissores, podendo alterar o perfil metabólico e temperatura do SNC. Desta forma, a presente revisão tem como intuito abordar os mecanismos de fadiga central e periférica, norteando futuras interpretações sobre o fenômeno.

Palavras-chave: Oxigênio. Glicogênio muscular. Limitação do exercício

ABSTRACT

The etiology of fatigue has been studied by related researches to sports performance, due of need to clarify the mechanism that decrease performance maintenance at high intensity effort. In exercise sciences because of the need to clarify the mechanisms to maintain the intensity of the high exercise without loss in performance. The traditional conception of fatigue assumes that the mechanisms can be triggered centrally or peripherally. Peripheral fatigue is understood as an inadequate supply of tissue oxygen, accumulation of metabolities accelerating muscle acidosis and energy substrate depletion. The central fatigue coming from the central nervous system (CNS) shows changes in neurotransmitters, may change the metabolic profile and CNS temperature. Thus, this review has the intention to address the mechanisms of central and peripheral fatigue, guiding future interpretations of the phenomenon.

Keywords: Oxygen supply. Muscle glycogen. Limitation exercise.

Introdução

A capacidade de manutenção de uma elevada intensidade de exercício (potência mecânica ou velocidade) por períodos prolongados sem ocorrência de fadiga é objeto de estudo dentro das ciências do exercício e desempenho esportivo. Os mecanismos da fadiga são amplamente discutidos na comunidade científica, com grupos de pesquisa destacando diferentes possíveis mecanismos desse fenômeno^{1,2}.

De acordo com a concepção tradicional, multilinear/catastrófica de fadiga, assume-se que tais mecanismos possam ser desencadeados no sistema nervoso central (SNC), ou periféricamente, no músculo esquelético^{1,3}. Assim, ambas são nomeadas como “fadiga”, porém uma recebe o qualificador “central” enquanto a outra, “periférica”.

A fadiga central é definida como a “diminuição da ativação muscular ou da força de contração voluntária máxima causada pelo exercício”⁴. Esta definição implica em aceitar a existência de diminuição na ativação voluntária desempenhada por regiões corticais

envolvidas no recrutamento de músculos esqueléticos. Entretanto, alterações ocorridas não apenas em regiões do córtex motor, mas também em regiões supra espinhais e espinhais têm papel importante na fadiga central^{2,4,5}. Neste caso, a desativação destas regiões tem sido associada à: 1) queda do fluxo sanguíneo cerebral⁶; 2) elevação na temperatura hipotalâmica⁷; 3) alteração na razão metabólica O₂/glicose⁸; 4) alteração no metabolismo de neurotransmissores.

De outro lado, os mecanismos da fadiga periférica estão relacionados a eventos musculares a partir da placa motora terminal, e podem ocorrer devido à: 1) redução na eficiência da transmissão do potencial de ação pelo sarcolema; 2) alterações no processo de excitação-contração; 3) redução da concentração intramuscular dos fosfatos de alta energia; 4) acúmulo dos produtos finais do metabolismo muscular⁹⁻¹². Do ponto de vista operacional, “fadiga periférica” é frequentemente definida como a “queda” de uma potência mecânica produzida, relacionada a tarefas “tempo-dependente”¹³.

Devido às divergências conceituais entre as duas teorias no que diz respeito ao(s) sítio(s) do desencadeamento da fadiga, a presente revisão apresenta os mecanismos propostos como causadores de fadiga central e periférica. Entretanto, como o fenômeno da “fadiga e desempenho” tem sido extensivamente revisitado nos últimos anos, com uma inclinação recente em direção à interpretação de que o fenômeno seja parte de uma resposta integrada entre SNC, órgãos e musculatura periférica¹⁴, a presente revisão também discutirá a fadiga sob a interpretação do modelo integrado. Desta forma, a contribuição do presente estudo para a literatura nacional atual é a apresentação e discussão de um modelo integrado de fadiga juntamente com os tradicionais, um tema que não é contemplado nas revisões existentes em língua portuguesa e tem crescente visibilidade e aceitação perante a comunidade científica internacional. Desta forma, a presente revisão abordará de maneira narrativa os mecanismos de fadiga central (1) e periférica (2), fornecendo por último, direções para futuras interpretações do fenômeno (3).

Métodos

A busca por artigos foi realizada no PubMed utilizando os termos “Fatigue”, “Peripheral Fatigue”, “Central Fatigue” e “Integrative models of fatigue”. Ademais, alguns artigos clássicos foram incluídos de maneira intencional, dada sua importância na construção do conhecimento da área.

Mecanismos de Fadiga Muscular Periférica

Apesar de uma abordagem céfalo-caudal parece fazer mais sentido no processo de revisão dos mecanismos da fadiga, o presente trabalho inicia revisitando os mecanismos periféricos, ou mais pontualmente, a fadiga muscular periférica. Essa escolha está baseada na evolução histórica do conceito de fadiga, o qual foi inicialmente definido na década de 1920, em estudo clássico de Hill e Lupton¹⁵. Naquela ocasião suportada por achados anteriores de Fletcher & Hopkins¹⁶, que afirmavam que a suspensão da oferta de O₂ tecidual levaria à anaerobiose, assim, Hill e Lupton sugeriram que a capacidade do músculo esquelético em gerar trabalho era limitada pela elevação na produção de lactato, derivado de uma inadequada oferta de O₂ tecidual¹⁵. Nessa explicação, assume-se que a fadiga ocorra na medida em que o organismo perde a capacidade de atender a demanda muscular por O₂, assim como de remover produtos “tóxicos” derivados do metabolismo muscular¹⁷. Uma oferta inadequada de O₂ tecidual aceleraria a produção de produtos do metabolismo e acidose muscular, os quais estão associados a alterações como: 1) potencial de ação pela membrana do sarcolema e dos

túbulos T¹⁸; 2) liberação e resgate de Ca²⁺ pelo retículo sarcoplasmático (RS)¹⁹; 3) atividade enzimática^{20,21}.

Esse modelo de fadiga recebeu o nome de “cardiovascular-catastrófico”, uma vez que a incapacidade de elevar o débito cardíaco (DC) na mesma magnitude de elevação do trabalho muscular ocasionaria redução na oferta muscular de O₂ e, conseqüentemente, elevação na produção de lactato muscular. Evidências de que elevações no DC e oxigenação tecidual por meio de manipulações experimentais estão associadas à maior capacidade de trabalho muscular, devido à menor acidose, foram utilizadas para suportar esse modelo^{1,21}. Em consequência natural dessa proposta, surgiram três principais novos mecanismos de fadiga muscular periférica: Potencial de ação pela membrana do sarcolema e túbulos T; Alterações metabólicas; Liberação e resgate de Ca²⁺.

Potencial de ação pela membrana do sarcolema e túbulos T: Conforme há um incremento na intensidade do exercício, há uma alteração no movimento de K⁺, Na⁺ e Cl⁻ entre os compartimentos intra e extracelular, com concentrações de K⁺ e Na⁺ que podem atingir 130 e 24 mM no meio intracelular respectivamente, ou 11-13 e 140-130 mM nos compartimentos extracelulares no momento da fadiga¹⁸. Com relação ao movimento de Cl⁻, aparentemente há pouca alteração no valor final de concentração em músculos esqueléticos de humanos durante o exercício, seja no meio intra ou extra celular¹⁸.

Os efeitos negativos desses íons sobre os mecanismos de contração muscular são mais evidentes quando há aumento nas concentrações de K⁺ e diminuição de Na⁺ no meio extracelular, simultaneamente ao aumento nas concentrações de Na⁺ no meio intracelular¹⁸. Em decorrência dessas alterações, ocorrem modificações no potencial de repouso da membrana celular causadas pelo movimento de K⁺, tanto quanto a diminuição da amplitude de propagação do potencial de ação provocada pelo movimento de Na⁺. Embora menos evidente, o aumento na condutância do Cl⁻ também parece interferir no potencial de repouso da membrana celular, principalmente quando há alguma elevação em suas concentrações intracelulares¹⁸.

As consequências destas modificações são a queda da amplitude e frequência do sinal elétrico da célula muscular, com conseqüente redução da força mecânica¹⁸. Neste ponto, um aspecto merece destaque, alguns íons parecem ter efeito protetor sobre a fadiga causada pelas alterações de K⁺, Na⁺ e Cl⁻. Por exemplo, a elevação da acidose metabólica devido à queda do pH, tanto quanto a queda da condutância celular de Cl⁻, preservam a excitabilidade da membrana celular e possibilitam a condução do potencial de ação pelo sarcolema e túbulos T, mesmo com alta concentração de K⁺ extracelular²².

Liberação e resgate de Ca²⁺: A instalação da fadiga devido à queda da eficiência dos mecanismos de liberação e resgate do Ca²⁺ pelo RS envolve, basicamente, o balanço de K⁺, Mg²⁺ e Pi (fosfato inorgânico)¹⁹. Primeiramente, há uma inativação dos canais de dihidropiridina e ryanodina, devido à redução do potencial de repouso da membrana tubular e reticular causada pelo aumento de K⁺, fazendo com que haja diminuição da passagem de Ca²⁺ pelos canais de ryanodina¹⁹. Semelhante ao observado quando da redução do potencial de repouso, quando o Mg²⁺ liberado durante a hidrólise do ATP se eleva no citosol, há uma redução na responsividade dos canais de ryanodina, principalmente em fibras de contração rápida¹⁹. Com relação ao balanço de Pi, além do seu acúmulo provocar diminuição da responsividade dos canais de ryanodina, sua elevada concentração citosólica aumenta a precipitação de Ca²⁺Pi, reduzindo a quantidade de Ca²⁺ livre no RS^{19,21}.

Por outro lado, um mecanismo protetor deve ser destacado. Como o potencial de repouso da membrana tubular e reticular é mantido próximo ao potencial de equilíbrio do Cl⁻, a redução na condutância do Cl⁻ mantém a excitabilidade da membrana destas estruturas, prevenindo-as contra os efeitos deletérios que o K⁺ promove sobre o potencial de repouso da

membrana¹⁹. Neste mecanismo protetor, o pH possui importante função, uma vez que a sua redução durante a contração muscular pode promover queda na condutância do Cl⁻ em até duas vezes os valores de repouso¹⁹.

Alterações metabólicas: A instalação da acidose metabólica, causada pelas diferentes vias que geram queda do pH, tem sido sugerida como provável via indutora da fadiga muscular^{20,21}. Recentemente, a reação de hidrólise do ATP ganhou destaque como principal origem da acidificação do ambiente celular²⁰. Durante a quebra da molécula de ATP na presença H₂O, há a formação de ADP, Pi e H⁺. Quando o Pi está em quantidade suficiente, em sua forma HPO₄²⁻, há a conversão desta para H₂PO₄¹⁻, causando a formação de H⁺ livre²⁰. Contudo, como o Pi participa de reações glicolíticas e glicogenolíticas de ressíntese do ATP, seu acúmulo não é estequiométrico ao ATP hidrolisado, e desta forma, seu efeito tampão sobre os íons H⁺ livres se torna limitado à medida que a intensidade do exercício aumenta²⁰.

Outra possível origem de H⁺ provém da reação da gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase, a qual controla o fluxo de NADH + H⁺. Desta forma, há um aumento considerável das concentrações de H⁺ em qualquer condição celular na qual o fluxo glicolítico exceda a taxa mitocondrial de consumo de prótons e elétrons, como por exemplo, em exercícios de domínio pesado e severo²⁰.

Com relação à ação do Lac⁻, um agente tradicionalmente associado à acidificação do ambiente celular, diversos estudos têm questionado sua verdadeira contribuição para a instalação da acidose metabólica^{20,23}. Contudo, ainda que a formação de Lac⁻ possa não ser a causa da queda do pH durante o exercício, ele permanece como um importante sinalizador celular através dos transportadores de Lac⁻ monocarboxilatos²⁴, tanto quanto um marcador das concentrações de H⁺ livre²³. Neste caso, vale ressaltar que as alterações relacionadas à acidose metabólica, caracterizada por queda marcante do pH, pode inibir a ação de enzimas importantes no metabolismo energético tais como a glicogênio fosforilase e a adenilato ciclase²¹, contribuindo assim para a fadiga muscular periférica. Além do Lac⁻ e H⁺ livre, co-produtos metabólicos como ADP, fósforo inorgânico (Pi), amônia (NH³), Mg²⁺ e espécies reativas de oxigênio também têm papel relevante sobre os mecanismos de fadiga periférica¹¹.

Por último, a limitação da disponibilidade de substrato energético, notadamente as concentrações musculares de PCr e glicogênio, ou concentrações de glicose sanguínea, os quais estão envolvidos na ressíntese de ATP durante o exercício, também pode comprometer a função do músculo esquelético. Neste caso, sabendo que enzimas chave do processo de contração muscular têm sua atividade regulada na presença de ATP, e que sua concentração intramuscular é limitada em torno de 20-25 mmol de ATP por kg de peso seco, aqui haveria um outro possível sítio de limitação da atividade muscular^{25,26}.

Fadiga de baixa frequência

A fadiga de baixa frequência caracteriza-se por uma seletiva diminuição da força relativa quando as fibras são estimuladas por baixas frequências. A recuperação da força é lenta e os sinais de fadiga persistem mesmo sem distúrbios metabólicos ou elétricos significantes, podendo demorar até mesmo dias para ser reestabelecida, sendo por isso também chamada de fadiga de longa duração²⁷.

Diferentes tipos de exercício podem originar a fadiga de baixa frequência e as evidências apontam que sua origem decorre de uma falha no processo do acoplamento excitação-contração^{27,28}. O primeiro estudo a descrever que este tipo de fadiga era identificado quando baixas frequências de estimulação são aplicadas foi o de Edwards e colaboradores²⁷ que analisaram os músculos adutores do polegar com fadiga induzida por contrações voluntárias em condição de isquemia e os músculos do quadríceps com fadiga induzida por

contrações isométricas voluntárias e por exercício dinâmico, observou-se que o desenvolvimento de tensão era prejudicado quando estímulos de baixa frequência eram aplicados, o que não ocorria com a aplicação de estímulos de alta frequência²⁹. Além disso, a recuperação da força aos estímulos de baixa frequência após o término do exercício demorava horas para ocorrer, mesmo com a recuperação do conteúdo de fosfagênicos praticamente completa e a manutenção das propriedades elétricas do músculo. Dessa forma, foi sugerido que a origem da fadiga por baixas frequências não é mesma que de altas frequências, e que o prejuízo era decorrente de uma falha no processo de acoplamento excitação-contração. O acoplamento excitação-contração envolve todos os estágios desde o potencial de ação até a ligação do Ca^{2+} à troponina e também ao retorno do Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático³⁰.

Em fibras isoladas do músculo de camundongos, Westerblad, Duty e Allen examinaram o desenvolvimento de tensão e a concentração intracelular de Ca^{2+} (por indicadores fluorescentes) pré e pós-indução de fadiga por estímulos tetânicos intermitentes³⁰. Nestas fibras, a tensão diminuiu quando os estímulos eram aplicados a 30 e 50 Hz, mas permanecia praticamente inalterada a 100 Hz, sendo que a concentração intracelular de Ca^{2+} estava reduzida para todas as frequências de estimulação, indicando que algum mecanismo a nível muscular relacionado ao Ca^{2+} estava sendo afetado. A provável causa dessa concentração de Ca^{2+} diminuída seria por uma redução na liberação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático³⁰. A medida direta do Ca^{2+} em fibras isoladas de camundongos na presença de fadiga de baixa frequência foi demonstrada³¹, corroborando com a hipótese de que a redução na liberação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático a cada potencial de ação está envolvida na fadiga de baixa frequência^{30,32}.

Fadiga de alta frequência

A fadiga de alta frequência caracteriza-se pela diminuição da força evocada por estímulos de frequência elevada, sendo rapidamente reversível quando a frequência de estimulação diminui. A diminuição da força é atribuída ao acúmulo de K^+ extracelular³³. Quando a frequência de estímulos é alta, instala-se uma incapacidade de gerar potenciais de ação, pois a repolarização da membrana sarcoplasmática fica comprometida se os íons de K^+ não forem recuperados para dentro da célula e os de Na^+ não forem expelidos, bloqueando ou causando falha na entrada em um impulso elétrico subsequente para o interior da fibra³⁴. A redução da onda-M e do pico de força evocada por estímulos de alta frequência e o aumento no tempo de contração são parâmetros utilizados para mensurar indiretamente estes processos celulares^{33,35}. Fowles e colaboradores³⁵ demonstraram que após um protocolo de contrações isométricas dos extensores do joelho a 60% da contração voluntária máxima (CVM) por 30 minutos (5 segundos de contração e 5 de pausa) houve uma diferença de 38% na atividade da bomba de Na^+ e K^+ no membro exercitado comparado ao membro controle. Além disso, a redução na amplitude e na área da onda-M foi observada, demonstrando que o comprometimento da excitabilidade do sarcolema contribui para fadiga observada ao final do protocolo. Foi observada também uma recuperação rápida da onda-M e da atividade da bomba de Na^+ e K^+ ³⁵.

Bigland-Ritchie, Jones e Woods³³ compararam as alterações na EMG durante uma CVM do músculo adutor do polegar sustentada até a exaustão com períodos de estimulação máxima em diferentes frequências e observaram que durante estímulos contínuos de alta frequência (50 e 80 Hz) a fadiga ocorria por uma falha na propagação elétrica. West e colaboradores³⁶ investigaram as alterações na concentração de K^+ e na onda-M durante a recuperação após um protocolo de fadiga por contração isométrica do quadríceps. A concentração de K^+ no plasma femoral aumentou expressivamente ($4,0 \pm 0,1 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ durante o repouso para $5,0 \pm 0,2 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ durante a contração), mas a amplitude da onda-M

não foi afetada, o que sugere que o efeito inibitório do K^+ ocorre distalmente à propagação do potencial de ação pela membrana provavelmente nos túbulos T. Nos túbulos T ainda é possível observar maior razão área-volume, menor difusão e menor densidade de bombas Na^+ e K^+ , inibindo o mecanismo de acoplamento excitação-contração³⁶. Com esses achados, sugere-se que a fadiga de alta frequência ocorre próximo ao acoplamento excitação-contração, com o acúmulo de K^+ nos túbulos T, causando falha na propagação do estímulo.

Mecanismos de Fadiga Central

Várias décadas depois do modelo cardiovascular/catastrófico, surgido na década de 1920, diferentes grupos de pesquisa iniciaram investigações para entender como o SNC participava no processo de geração de força e trabalho físico. Os primeiros estudos a sugerirem que alterações localizadas no SNC estariam envolvidas com o desempenho em exercícios de longa duração datam da década de 1970. Romanowski & Grabiec³⁷ e Asmussen & Mazin³⁸ verificaram que o perfil metabólico no SNC, principalmente as alterações relativas às concentrações de neurotransmissores, poderiam impactar na tolerância de realizar exercício de longa duração.

Dentre as publicações de grande relevância para a compreensão do fenômeno da fadiga central, estão as contribuições feitas pelo grupo dos Professores Simon Gandevia e Janet Taylor, a partir da década de 1990. O conjunto de publicações providas por esse grupo possibilitou o fortalecimento de um modelo de fadiga que independe dos eventos ocorridos no músculo periférico, conhecido, até hoje, como modelo de fadiga central⁸. A partir desse momento foram ensaiados mecanismos de fadiga central como: Perfil metabólico; Fluxo sanguíneo; e Temperatura:

Perfil metabólico: diversas substâncias que transpassam a barreira hematoencefálica são sugeridas como potenciais desencadeadoras dos mecanismos de fadiga central, principalmente as ligadas ao metabolismo de alguns neurotransmissores e proteínas, como por exemplo, os aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA)⁸. De um lado, o aumento da razão triptofano/BCAA, devido à utilização de proteínas como fonte de energia em eventos de longa duração, parece favorecer o aumento dos níveis de serotonina, substância associada à fadiga central^{8,39}. Um dos mecanismos bioquímicos responsáveis pelo desencadeamento da fadiga central parece estar relacionado à alterações das concentrações de serotonina [5-hidroxitriptamina (5-HT)], uma vez que o 5-HT tem efeitos inibitórios na atividade cerebral que podem induzir à indisposição, sonolência e falta de atenção⁴⁰.

O 5-HT é secretado em neurônios serotoninérgicos tendo o triptofano, um aminoácido, como precursor. Apesar de uma fração do triptofano circulante no plasma sanguíneo ocorrer ligado à albumina, outra fração encontra-se em sua forma livre, sendo capaz de atravessar a barreira hematoencefálica⁴¹. Quando da execução de exercícios prolongados, observa-se um incremento nas concentrações de triptofano livre no sangue, com conseqüente elevação das concentrações cerebrais de 5-HT⁴¹. Este efeito pode ser potencializado em exercícios com elevada oxidação de lipídeos, uma vez que ocorre aumento nas concentrações de ácidos graxos livres que podem se ligar à albumina. Essa reação diminui a ligação triptofano/albumina aumentando a disponibilidade de triptofano livre para a formação de 5-HT.

A maior depleção muscular de aminoácidos durante exercícios prolongados pode contribuir para a formação de 5-HT. Isto porque tanto aminoácidos de cadeia ramificada (i.e., BCAA), quanto triptofano, são transportados através do mesmo sistema transportador na barreira hematoencefálica. Desta forma, quando da redução nas concentrações de BCAA devido à maior depleção protéica em exercícios prolongados, há maior carreamento e entrada de triptofano no cérebro durante exercício. Como conseqüência, há aumento do triptofano livre e maior síntese e

liberação de 5-HT, contribuindo assim, para a instalação da fadiga central⁴². Estudos com suplementação de BCAA e com suplementação de carboidratos para diminuir a oxidação de lipídeos durante o exercício têm suportado esta hipótese, ainda que algumas controvérsias persistam⁴¹. Outras alterações no metabolismo cerebral tais como alterações nas concentrações de dopamina ou interleucina-6 também podem estar relacionadas ao desencadeamento da fadiga central, embora seus mecanismos sejam menos conhecidos⁸.

Fluxo sanguíneo: durante o exercício físico há uma elevação no fluxo sanguíneo cerebral, controlado pela pressão arterial de CO₂ (PaCO₂) e pela pressão arterial média⁶. Em cargas de domínio pesado e severo, onde ocorre a queda da PaCO₂ devido à hiperventilação, há uma redução da tensão mitocondrial de O₂ que pode atingir níveis críticos à medida que o consumo cerebral de O₂ aumenta, uma vez que a rede capilar cerebral, diferentemente da muscular, não sofre ação mecânica e é recoberta pela barreira hematoencefálica. Estes efeitos parecem ser mais atuantes em motoneurônios de fibras de contração lenta⁶.

Por outro lado, a ativação cerebral promovida pelo exercício também está associada a uma redução na razão metabólica cerebral definida como a proporção entre O₂/glicose⁶. Como a capacidade do SNC em prover energia a partir do metabolismo anaeróbico é limitada, esta parece ser uma importante via de desencadeamento de fadiga central em eventos de longa duração, quando reduções nos níveis de glicose circulante ocorrem. Em adição, a queda da razão O₂/glicose para níveis críticos, é acompanhada pela elevação dos níveis da citocina interleucina-6, triptofano e serotonina⁶.

Temperatura: o hipotálamo recebe informações aferentes térmicas da periferia, consequentemente promove ações importantes no controle na temperatura central. Por exemplo, o hipotálamo pode alterar a dissipação de calor, alterando a sudorese e fluxo sanguíneo periférico por meio de ajustes no comando central e estimulação simpática periférica¹⁷.

A proposta de que a temperatura central seja um mecanismo capaz de induzir a fadiga central ganhou força com estudo de Nielsen e colaboradores⁴³. Nesse estudo, os autores observaram que sujeitos treinados, quando completaram um teste de carga constante até a exaustão em elevadas temperaturas ambientes (40-42 °C), entraram em exaustão quando a temperatura central alcançou valores próximos a 39,5 °C. Como nenhuma redução significativa foi observada nas concentrações de metabólitos musculares ou concentração de substrato foi sugerido que a elevação na temperatura central poderia ter sido o agente causador da perda de desempenho⁴⁴.

Os mecanismos de fadiga desencadeados pelo aumento de temperatura no SNC, especificamente no hipotálamo, apresentam dependência da intensidade e duração do exercício⁷. Durante exercícios de domínio pesado com duração maior a 60 minutos, a temperatura central pode sair de níveis entre 37° (repouso) e 38° C (exercício moderado) até atingir valores próximos à 40° C. Aumentos desta magnitude estão associados à queda no drive neural, com subsequente redução na atividade eletromiográfica e na produção de força de membros inferiores⁷. Por outro lado, embora a sua maior influência seja central, as alterações na temperatura periférica também estão associadas à queda da oferta de O₂ aos músculos ativos e SNC, devido à redistribuição de sangue para a dissipação de calor na periferia, ainda que a sua contribuição deva ser mais relevante em cargas de domínio muito pesado⁷.

Nova Interpretação do Fenômeno e Direções de Estudos Futuros

Os componentes centrais e periféricos, e suas respectivas vias de atuação, parecem possuir justificativas convincentes para a sua participação sobre a instalação da fadiga, contudo não sendo capazes de determinar o término do exercício, caracterizando o fenômeno

como multifatorial. Portanto, algumas questões surgem neste ponto: 1) de que maneira estes mecanismos interagem um com o outro, no desencadeamento do fenômeno?; 2) no processo de desencadeamento da fadiga, existe relação de predominância ou hierarquia entre os mecanismos?

O conhecimento sobre os fenômenos dentro das Ciências do Exercício é conceitualmente linear, pois atribuem relações causais a partir da verificação da associação entre uma variável manipulada (ou causadora) e uma variável resposta. As contribuições centrais e periféricas sobre o fenômeno da fadiga foram baseadas nas alterações anatomicamente localizadas nos sítios escolhidos para análise^{8,45,46}. A razão para esta segmentação deveu-se, inicialmente, à necessidade de controle da validade interna e possibilidade de operacionalização experimental. Desta forma, muitos experimentos foram realizados em fibras musculares isoladas, ou preparações *in vitro* de músculos inteiros ou anestesiadas *in situ*. Mesmo quando os experimentos foram conduzidos em humanos, durante o exercício dinâmico multiarticular, empregou-se avaliação de tecidos isolados obtidos por biópsia e em ambiente laboratorial que não reproduzia o gesto ou condições da prática. Como resultado da experimentação fragmentada do fenômeno, houve a criação de uma dicotomia entre fadiga central vs fadiga periférica, a qual tem dificuldades de explicar resultados obtidos em humanos, em situações reais.

Na tentativa de oferecer uma explicação consistente a essas questões e às limitações do tradicional modelo catastrófico^{15,47}, diversos estudos atualmente visam a integração de ambos os aspectos (periféricos e centrais), dentro de um mesmo modelo^{48,49}. Essas limitações lógicas dos modelos tradicionais surgem a partir de achados que levantam contrapontos ao modelo. A ideia tradicional de que a limitação ao exercício é proveniente da oferta inadequada de oxigênio ao músculo esquelético¹⁵ demonstra limitações por utilizar tecido *in vitro*, o que impede qualquer tipo de retroalimentação ou resposta do SNC. Outras proposições do modelo periférico, como a redução do débito cardíaco em esforços máximos¹⁵ e o completo recrutamento das unidades motoras próximo à exaustão, têm sido contestados, uma vez que estudos demonstraram não haver “platô” no débito cardíaco (ou $VO_{2MÁX}$) em teste incremental em diferentes populações^{50,51}, nem o recrutamento < 100% das unidades motoras no momento de exaustão^{52,53}. Nesse sentido, a comunidade científica tem feito, recentemente, um movimento em direção à incorporação de um modelo integrado de fadiga¹⁴, o qual contemple os mecanismos centrais e periféricos dentro de uma dinâmica complexa/integrada^{48,54,55}.

Na perspectiva de um modelo integrado, fadiga é considerada como um fenômeno único, decorrente da integração de fatores fisiológicos (periféricos e centrais), a fatores psicológicos^{47,54,56}. Diferentemente do modelo dicotômico tradicional, o qual compartimentaliza fadiga em termos físicos, de acordo com seu sítio de ocorrência³, fadiga é interpretada em termos de sensação de esforço ou emoção no modelo integrado; ela seria resultado de uma complexa regulação exercida pelo SNC, quando da integração de aferentes periféricos oriundos das alterações em órgãos e músculos esqueléticos, os quais são convertidos em emoções em regiões interoceptivas do cérebro, necessárias para a tomada de decisão do exercício⁵⁷.

No modelo complexo-integrado, diferentes respostas periféricas seriam importantes sinalizadoras ao SNC, a respeito das condições na periferia do corpo. Desta forma, respostas tradicionalmente associadas aos mecanismos de fadiga periférica, tais como, acúmulo de metabólitos (lactato, potássio e pH muscular), alterações cardiopulmonares (FC e VO_2), queda de substrato (glicogênio, creatina fosfato, ATP) ou oxigenação tecidual, seriam importantes sinalizadores. Entretanto, tais respostas não seriam capazes de determinar o término do exercício. Do mesmo modo, alterações no metabolismo ou temperatura dentro do próprio

SNC não seriam capazes determinar o término do exercício^{58,59}, mas seriam importantes sinais considerados no processo de regulação do exercício.

Não se conhece, ao certo, quais estruturas cerebrais teriam papel de destaque na regulação do exercício, porém é possível que a conexão entre áreas corticais como orbitofrontal, pré-frontal e cíngulo anterior, subcorticais como tálamo, amígdala, e tronco cerebral, esteja envolvida^{49,60}. Condições de órgãos e músculos periféricos, sinalizadas por nervos aferentes do grupo III e IV, alcançariam regiões do tronco cerebral e, posteriormente, regiões interoceptivas do córtex ou subcórtex, as quais têm envolvimento com planejamento motor e tomada de decisão. Especialmente, regiões do córtex frontal (córtex do cíngulo anterior, córtex orbitofrontal e pré-frontal) teriam papel chave, pois tais áreas possuem projeção direta a áreas executoras (córtex motor primário). Assim, quando alterações do perfil metabólico dentro do próprio SNC são informadas às regiões interoceptivas, há a geração de emoções relevantes para a conscientização de tais alterações. Uma delas é a sensação de esforço. Todo esse processo de integração de sinais fisiológicos na geração de emoções é utilizado para regular o recrutamento muscular, momento a momento, durante o exercício.

Nesse modelo, o ritmo empregado numa dada tarefa é selecionado de forma antecipada, a partir de memórias armazenadas sobre eventos de mesma natureza. Assim, informações como a experiência prévia na tarefa, duração, distância e carga de trabalho a ser executada, são importantes para esse ajuste antecipado^{54,61}. Durante o exercício, os ajustes sobre o ritmo empregado são executados com base em informações do perfil metabólico provenientes de sinalizadores periféricos^{62,63}; segmentos corticais frontais enviam sinais às regiões executoras, as quais, por sua vez, enviam eferentes para a execução da tarefa, causando alterações iniciais no padrão de recrutamento muscular e perfil metabólico^{47,54}. Por retroalimentação, as informações das alterações periféricas iniciais são captadas por sensores metabólicos e mecânicos que emitem sinais aferentes ao SNC, via nervos do grupo III e IV^{27,63,64}, sendo integradas e codificadas para possibilitar os ajustes do ritmo⁶⁵.

Periféricamente, três fatores teriam importante papel sinalizador ao SNC: 1) os processos de propagação do impulso nervoso pelo sarcolema e túbulos T; 2) os mecanismos de liberação e resgate do Ca^{2+} pelo RS; 3) alterações metabólicas envolvendo a degradação de glicogênio para a ressíntese de ATP^{48,54}. Entretanto, centralmente, menos é conhecido sobre o impacto ou a interação das respostas do SNC na instalação da fadiga. Talvez essa seja a área de investigação que receba grande quantidade de estudos futuros.

A literatura recente tem enfatizado que os níveis de oxigenação cerebral (COX) medido em regiões corticais de planejamento e execução motora, seja uma variável vital a ser regulada. Tal afirmação encontra suporte em estudos que verificaram queda na COX coincidente com a perda de tolerância a um determinado exercício^{59,66}. Aparentemente, principalmente em condições de baixa oferta de O_2 ambiente (hipóxia), as respostas de COX parecem ser determinantes. Entretanto, as respostas de COX parecem não ser determinantes ao desempenho em exercícios de grande massa muscular, em ambientes com normóxia. Neste caso, outras regiões cerebrais, corticais ou do sub-córtex, poderiam ter atuação relevante para o desempenho.

Por exemplo, estudo recente de Fontes e colaboradores⁶⁷, com tecnologia de ressonância magnética funcional (RMf), observaram que a região do vermis cerebelar era ativada durante teste em cicloergômetro, e que a sensação de esforço mais intensa estava associada à ativação do giro do cíngulo posterior. Esses dados demonstram a complexidade das ações dentro do SNC, quando da realização de exercício, abrindo perspectivas de áreas para futuras investigações sobre os mecanismos determinantes ou de regulação do desempenho físico.

Conclusões

Na perspectiva de fadiga tradicional, o desempenho físico é determinado por eventos localizados em sítios periféricos, no músculo periférico, ou centrais, no SNC. Do ponto de vista periférico, alterações como a queda na oferta de O₂ ou substratos energéticos, e as alterações nas concentrações de metabólitos importantes como Ca²⁺, Na²⁺ e K⁺, além da elevação da acidose metabólica devido a queda do pH estariam associados com a perda de capacidade do sistema de excitação/acoplamento muscular. Do ponto de vista da fadiga central, a elevação de temperatura e a queda na razão O₂/glicose, seriam os prováveis causadores da perda de capacidade de ativação muscular. Recentemente, a concepção de fadiga integrada entre periferia e SNC, ganhou força dentro de um modelo que atribui à complexa relação entre periferia e SNC, adicionada a fatores psicológicos, o fenômeno da regulação do exercício e desempenho físico. Estudos que agreguem novas tecnologias capazes de medir a ativação do SNC, juntamente à ativação do músculo periférico, durante exercício, são necessários para avançar na compreensão desta nova interpretação de fadiga.

Referências

1. McKenna MJ, Hargreaves M. Resolving fatigue mechanisms determining exercise performance: integrative physiology at its finest! *J Appl Physiol* 2008;104(1):286-7. DOI: 10.1152/jappphysiol.01139.2007
2. Amann M, Hopkins WG, Marcora SM. Similar sensitivity of time to exhaustion and time-trial time to changes in endurance. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40(3):574-8. DOI: 10.1249/MSS.0b013e31815e728f
3. Gibson H, Edwards RH. Muscular exercise and fatigue. *Sports Med* 1985;2(2):120-32. DOI: 10.2165/00007256-198502020-00004
4. Taylor JL, Gandevia SC. A comparison of central aspects of fatigue in submaximal and maximal voluntary contractions. *J Appl Physiol* 2008;104(2):542-50. DOI: 10.1152/jappphysiol.01053.2007
5. Amann M, Sidhu SK, Weavil JC, Mangum TS, Venturelli M. Autonomic responses to exercise: group III/IV muscle afferents and fatigue. *Auton Neurosci* 2015;188:19-23. DOI: 10.1016/j.autnu.2014.10.018
6. Secher NH, Seifert T, Van Lieshout JJ. Cerebral blood flow and metabolism during exercise: implications for fatigue. *J Appl Physiol* 2008;104(1):306-14. DOI: 10.1152/jappphysiol.00853.2007
7. Nybo L, Rasmussen P. Inadequate cerebral oxygen delivery and central fatigue during strenuous exercise. *Exerc Sport Sci Rev* 2007;35(3):110-8. DOI: 10.1097/jes.0b013e3180a031ec
8. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev.* 2001;81(4):1725-89. DOI: 10.1152/physrev.2001.81.4.1725
9. Enoka RM, Stuart DG. Neurobiology of muscle fatigue. *J Appl Physiol* 1992;72(5):1631-48. DOI: 10.1152/jappl.1992.72.5.1631
10. Fitts RH. Cellular mechanisms of muscle fatigue. *Physiol Rev* 1994;74(1):49-94. DOI: 10.1152/physrev.1994.74.1.49
11. Allen DG, Lamb GD, Westerblad H. Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiol Rev* 2008;88(1):287-332. DOI: 10.1152/physrev.00015.2007
12. O'Leary TJ, Morris MG, Collett J, Howells K. Central and peripheral fatigue following non-exhaustive and exhaustive exercise of disparate metabolic demands. *Scand J Med Sci Sports* 2016;26(11):1287-1300. DOI: 10.1111/sms.12582
13. Bouclin R, Charbonneau E, Renaud JM. Na⁺ and K⁺ effect on contractility of frog sartorius muscle: implication for the mechanism of fatigue. *Am J Physiol* 1995;268(6 Pt 1):C1528-36. DOI: 10.1152/ajpcell.1995.268.6.C1528
14. Pires FO, de Oliveira Pires F. Thomas Kuhn's 'Structure of Scientific Revolutions' applied to exercise science paradigm shifts: example including the Central Governor Model. *Br J Sports Med* 2013;47(11):721-2. DOI: 10.1136/bjsports-2012-091333
15. Hill AV, Lupton H. Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen. *Proceedings of the royal society* 1924;97(682):135-71. DOI: 10.1098/rspb.1924.0048
16. Fletcher WM. Lactic acid in amphibian muscle. *J Physiol* 1907;35(4):247-309. DOI: 10.1113/jphysiol.1907.sp001194

17. Abbiss CR, Laursen PB. Models to explain fatigue during prolonged endurance cycling. *Sports Med* 2005;35(10):865-98. DOI: 10.2165/00007256-200535100-00004
18. McKenna MJ, Bangsbo J, Renaud JM. Muscle K⁺, Na⁺, and Cl⁻ disturbances and Na⁺-K⁺ pump inactivation: implications for fatigue. *J Appl Physiol* 2008;104(1):288-95. DOI: 10.1152/jappphysiol.01037.2007
19. Allen DG, Lamb GD, Westerblad H. Impaired calcium release during fatigue. *J Appl Physiol* 2008;104(1):296-305. DOI: 10.1152/jappphysiol.00908.2007
20. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287(3):R502-16. DOI: 10.1152/ajprequ.00114.2004
21. Fitts RH. The cross-bridge cycle and skeletal muscle fatigue. *J Appl Physiol* 2008;104(2):551-8. DOI: 10.1152/jappphysiol.01200.2007
22. Pedersen TH, Nielsen OB, Lamb GD, Stephenson DG. Intracellular acidosis enhances the excitability of working muscle. *Science* 2004;305(5687):1144-7. DOI: 10.1126/science.1101141
23. Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 2004;558(Pt 1):5-30. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.058701
24. Philp A, Macdonald AL, Watt PW. Lactate--a signal coordinating cell and systemic function. *J Exp Biol* 2005;208(Pt 24):4561-75. DOI: 10.1241/jeb.01961
25. Hargreaves M. Fatigue mechanisms determining exercise performance: integrative physiology is systems biology. *J Appl Physiol* 2008;104(5):1541-2. DOI: 10.1152/jappphysiol.00088.2008
26. MacIntosh BR, Shahi MR. A peripheral governor regulates muscle contraction. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011;36(1):1-11. DOI: 10.1139/H10-073
27. Edwards RH, Hill DK, Jones DA, Merton PA. Fatigue of long duration in human skeletal muscle after exercise. *J Physiol* 1977;272(3):769-78. DOI: 10.1113/jphysiol.1977.sp012072
28. Favero TG. Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release and muscle fatigue. *J Appl Physiol* 1999;87(2):471-83. DOI: 10.1152/jappl.1999.87.2.471
29. Siegler JC, Marshall P. The effect of metabolic alkalosis on central and peripheral mechanisms associated with exercise-induced muscle fatigue in humans. *Exp Physiol* 2015;100(5):519-30. DOI: 10.1113/EP085054
30. Westerblad H, Duty S, Allen DG. Intracellular calcium concentration during low-frequency fatigue in isolated single fibers of mouse skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1993;75(1):382-8. DOI: 10.1152/jappl.1993.75.1.382
31. Chin ER, Balnave CD, Allen DG. Role of intracellular calcium and metabolites in low-frequency fatigue of mouse skeletal muscle. *Am J Physiol* 1997;272(2 Pt 1):C550-9. DOI: 10.1152/ajpcell.1997.272.2.C550
32. Jones DA. High-and low-frequency fatigue revisited. *Acta Physiol Scand* 1996;156(3):265-70. DOI: 10.1046/j.1365-201X.1996.192000.x
33. Bigland-Ritchie B, Jones DA, Woods JJ. Excitation frequency and muscle fatigue: electrical responses during human voluntary and stimulated contractions. *Exp Neurol* 1979;64(2):414-27. DOI: 10.1016/0014-4886(79)90280-2
34. Clausen T. Na⁺-K⁺ pump regulation and skeletal muscle contractility. *Physiol Rev* 2003;83(4):1269-324. DOI: 10.1152/physrev.00011.2003
35. Fowles JR, Green HJ, Tupling R, O'Brien S, Roy BD. Human neuromuscular fatigue is associated with altered Na⁺-K⁺-ATPase activity following isometric exercise. *J Appl Physiol* 2002;92(4):1585-93. DOI: 10.1152/jappphysiol.00668.2001
36. West W, Hicks A, McKelvie R, O'Brien J. The relationship between plasma potassium, muscle membrane excitability and force following quadriceps fatigue. *Pflugers Arch* 1996;432(1):43-9. DOI: 10.1007/s004240050103
37. Romanowski W, Grabiec S. The role of serotonin in the mechanism of central fatigue. *Acta Physiol Pol* 1974;25(2):127-34. PMID: 4830711
38. Asmussen E, Mazin B. A central nervous component in local muscular fatigue. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1978;38(1):9-15. DOI: 10.1007/BF00436748
39. Banister EW, Rajendra W, Mutch BJ. Ammonia as an indicator of exercise stress implications of recent findings to sports medicine. *Sports Med* 1985;2(1):34-46. DOI: 10.2165/00007256-198502010-00004
40. Davis JM, Bailey SP. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29(1):45-57. DOI: 10.1097/00005768-199701000-00008
41. Davis JM, Alderson NL, Welsh RS. Serotonin and central nervous system fatigue: nutritional considerations. *Am J Clin Nutr* 2000;72(2 Suppl):573S-8S. PMID: 10919962
42. Newsholme EA, Blomstrand E. Branched-chain amino acids and central fatigue. *J Nutr* 2006;136(1 Suppl):274S-6S. DOI: 10.1093/jn/136.1.274S

43. Nielsen B, Hales JR, Strange S, Christensen NJ, Warberg J, Saltin B. Human circulatory and thermoregulatory adaptations with heat acclimation and exercise in a hot, dry environment. *J Physiol* 1993;460:467-85. DOI: 10.1113/jphysiol.1993.sp019482
44. Lloyd A, Hodder S, Havenith G. The interaction between peripheral and central fatigue at different muscle temperatures during sustained isometric contractions. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015;309(4):R410-20. DOI: 10.1152/ajpregu.00061.2015
45. Bigland-Ritchie B, Woods JJ. Changes in muscle contractile properties and neural control during human muscular fatigue. *Muscle Nerve* 1984;7(9):691-9. DOI: 10.1002/mus.880070902
46. Vøllestad NK. Measurement of human muscle fatigue. *J Neurosci Methods*. 1997;74(2):219-27. DOI: 10.1016/S0165-0270(97)02251-6
47. Noakes TD, St Clair Gibson A. Logical limitations to the "catastrophe" models of fatigue during exercise in humans. *Br J Sports Med* 2004;38(5):648-9. DOI: 10.1136/bjism.2003.009761
48. Noakes TD, St Clair Gibson A, Lambert EV. From catastrophe to complexity: a novel model of integrative central neural regulation of effort and fatigue during exercise in humans: summary and conclusions. *Br J Sports Med* 2005;39(2):120-4. DOI: 10.1136/bjism.2003.010330
49. Robertson CV, Marino FE. A role for the prefrontal cortex in exercise tolerance and termination. *J Appl Physiol* 2016;120(4):464-6. DOI: 10.1152/jappphysiol.00363.2015
50. Zhou B, Conlee RK, Jensen R, Fellingham GW, George JD, Fisher AG. Stroke volume does not plateau during graded exercise in elite male distance runners. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(11):1849-54. DOI: 10.1097/00005768-200105001-00610
51. Krip B, Gledhill N, Jamnik V, Warburton D. Effect of alterations in blood volume on cardiac function during maximal exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29(11):1469-76. DOI: 10.1097/00005768-199711000-00013
52. Sloniger MA, Cureton KJ, Prior BM, Evans EM. Anaerobic capacity and muscle activation during horizontal and uphill running. *J Appl Physiol* 1997;83(1):262-9. DOI: 10.1152/jappl.1997.83.1.262
53. Sloniger MA, Cureton KJ, Prior BM, Evans EM. Lower extremity muscle activation during horizontal and uphill running. *J Appl Physiol* 1997;83(6):2073-9. DOI: 10.1152/jappl.1997.83.6.2073
54. Lambert EV, St Clair Gibson A, Noakes TD. Complex systems model of fatigue: integrative homeostatic control of peripheral physiological systems during exercise in humans. *Br J Sports Med*. 2005;39(1):52-62. DOI: 10.1136/bjism.2003.011247
55. Froyd C, Beltrami FG, Millet GY, Noakes TD. Central Regulation and Neuromuscular Fatigue during Exercise of Different Durations. *Med Sci Sports Exerc* 2016;48(6):1024-32. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000867
56. Pageaux B, Marcora SM, Rozand V, Lepers R. Mental fatigue induced by prolonged self-regulation does not exacerbate central fatigue during subsequent whole-body endurance exercise. *Front Hum Neurosci* 2015;9:67. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00067
57. Noakes TD. Fatigue is a Brain-Derived Emotion that Regulates the Exercise Behavior to Ensure the Protection of Whole Body Homeostasis. *Front Physiol* 2012;3:82. DOI: 10.3389/fphys.2012.00082
58. Subudhi AW, Dimmen AC, Roach RC. Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol* 2007;103(1):177-83. DOI: 10.1152/jappphysiol.01460.2006
59. Subudhi AW, Lorenz MC, Fulco CS, Roach RC. Cerebrovascular responses to incremental exercise during hypobaric hypoxia: effect of oxygenation on maximal performance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294(1):H164-71. DOI: 10.1152/jappphysiol.01104.2007
60. Pires FO, Dos Anjos CA, Covolan RJ, Pinheiro FA, St Clair Gibson A, Noakes TD, et al. Cerebral Regulation in Different Maximal Aerobic Exercise Modes. *Front Physiol* 2016;5(7):253. DOI: 10.3389/fphys.2016.00253
61. Ulmer HV. Concept of an extracellular regulation of muscular metabolic rate during heavy exercise in humans by psychophysiological feedback. *Experientia* 1996;52(5):416-20. DOI: 10.1007/BF01919309
62. Mense S, Meyer H. Different types of slowly conducting afferent units in cat skeletal muscle and tendon. *J Physiol* 1985;363:403-17. DOI: 10.1113/jphysiol.1985.sp015718
63. Rotto DM, Kaufman MP. Effect of metabolic products of muscular contraction on discharge of group III and IV afferents. *J Appl Physiol* 1988;64(6):2306-13. DOI: 10.1152/jappl.1988.64.6.2306
64. Lloyd AR, Gandevia SC, Hales JP. Muscle performance, voluntary activation, twitch properties and perceived effort in normal subjects and patients with the chronic fatigue syndrome. *Brain* 1991;114 (Pt 1A):85-98. DOI: 10.1093/oxfordjournals.brain.a101869
65. St Clair Gibson A, Lambert EV, Rauch LH, Tucker R, Baden DA, Foster C, et al. The role of information processing between the brain and peripheral physiological systems in pacing and perception of effort. *Sports Med* 2006;36(8):705-22. DOI: 10.2165/00007256-200636080-00006

66. Rupp T, Thomas R, Perrey S, Stephane P. Prefrontal cortex oxygenation and neuromuscular responses to exhaustive exercise. *Eur J Appl Physiol* 2008;102(2):153-63. DOI: 10.1007/s00421-007-0568-7
67. Palhano-Fontes F, Andrade KC, Tofoli LF, Santos AC, Crippa JA, Hallak JE, et al. The psychedelic state induced by ayahuasca modulates the activity and connectivity of the default mode network. *PLoS One* 2015;10(2):e0118143. DOI: 10.1371/journal.pone.0118143

Recebido em 18/11/16.

Revisado em 03/06/17.

Aceito em 13/06/17.

Endereço para correspondência: Flávio Oliveira Pires. Av. Arlindo Bétio, 1000, Ermelino Matarazzo, São Paulo, SP, CEP 03828-000. E-mail: piresfo@usp.br