UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Regulação cerebral e percepção de esforço durante exercício incremental

Henrique Bortolotti

São Paulo
2016

HENRIQUE BORTOLOTTI

Regulação cerebral e percepção de esforço durante exercício incremental

Tese apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Estudos Biodinâmicos da Educação Física e Esporte

Orientadora: Profa. Dra. Maria Augusta Peduti Dal’Molin Kiss

São Paulo

2016

Catálogo da Publicação
Serviço de Biblioteca
Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo

Bortolotti, Henrique
Regulação cerebral e percepção de esforço durante
exercício incremental / Henrique Bortolotti. – São
Paulo : [s.n.], 2016.
85p.

Tese (Doutorado) - Escola de Educação Física e
Esporte da Universidade de São Paulo.
Orientadora: Profa. Dra. Maria Augusta Peduti
Dal'Molin Kiss.

1. Fisiologia do esforço 2. Fadiga 3. Ressonância
magnética 4. Ciclismo I. Título.

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: BORTOLOTTI, Henrique

Título: Regulação cerebral e percepção de esforço durante exercício incremental

Tese apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dra.: Maria Augusta Peduti Dal'Molin Kiss

Instituição: Universidade de São Paulo (USP)

Julgamento: _____

Prof. Dr.: Adriano Eduardo Lima da Silva

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Julgamento: _____

Prof. Dr.: Eduardo Bodnariuc Fontes

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) Julgamento: _____

Prof. Dr.: Emerson Franchini

Instituição: Universidade de São Paulo (USP)

Julgamento: _____

Prof. Dr.: Alexandre Hideki Okano

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) Julgamento: _____

RESUMO

BORTOLOTTI, H. Regulação cerebral e percepção de esforço durante exercício incremental. 2016. 104 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2016.

A percepção de esforço (PSE) e a fadiga tem grande participação do cérebro durante o exercício físico, no entanto, pouco se sabe quanto às áreas associadas a essas respostas. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo identificar e comparar as áreas cerebrais associadas à percepção de esforço durante exercício de ciclismo em diferentes intensidades e níveis de treinamento. Participaram do estudo 24 sujeitos adultos; 12 ciclistas ($75,6 \pm 8,4$ kg; $175 \pm 5,3$ cm; $24,4 \pm 7,1$ anos; atividade física $5,4 \pm 1,5$ vezes por semana) e 12 não ciclistas (treinados) ($79,7 \pm 10,5$ kg; $177 \pm 9,1$ cm; $27,4 \pm 4,8$ anos; atividade física $2,3 \pm 1,3$ vezes por semana). Os sujeitos foram posicionados ao ergômetro de ciclismo acoplado a ressonância magnética e realizaram um teste intervalado de carga incremental constituído por blocos de 30 s intervalados por 30 s de repouso. Ao término de cada bloco a percepção de esforço foi reportada. As análises comparativas das imagens foram todas geradas no Matlab através dos softwares SPM e NCA. Foi considerado para análise das imagens o período de 4 s imediatamente ao final de cada bloco de exercício com o objetivo de verificar as áreas relacionadas com o processamento da PSE. As seguintes áreas relacionadas à percepção de esforço foram ativadas: giro cingulado, giro pré-central, giro pós-central, giro frontal superior, giro frontal superior, lóbulo superior parietal, giro lingual, giro temporal médio, giro frontal médio, precuneus, cuneus e cerebelo. De forma complementar, as áreas inibidas foram: giro angular, giro temporal superior, giro temporal médio, giro pré-central, giro temporal superior, giro frontal médio, giro occipital médio, giro lingual, lóbulo paracentral, precuneus e tálamo. Essas áreas ativadas e inibidas estão associadas a uma resposta cognitiva, ou seja, o momento que o indivíduo reportava a percepção de esforço diante de um protocolo de exercício incremental, considerando todas as intensidades. Em intensidades baixas houve ativação do cerebelo e giro pós-central, e inibição do giro frontal médio e giro temporal superior. Em intensidades altas, houve uma ativação do giro cingulado e inibição do giro angular e precuneus. Na comparação entre as intensidades podemos destacar que em intensidades baixas houve maior ativação do lóbulo parietal superior. Por outro lado, em intensidades altas houve maior inibição do giro angular, cingulado posterior, lóbulo parietal inferior e precuneus. Quando comparados indivíduos ciclistas e saudáveis houve uma maior ativação do giro pré-central e maior inibição do giro pré-central, giro temporal inferior e cerebelo nos ciclistas considerando todas as intensidades. Por fim, na comparação entre ciclistas e treinados, nas intensidades altas houve maior inibição do giro temporal médio (giro fusiforme) nos ciclistas. As áreas cerebrais, ativadas e inibidas, associadas à percepção de esforço estão relacionadas à área motora, pré-motora, motor suplementar somatossensoriais, controle emocional, processamento de atenção, linguagem, auditivas, integração de informação, gerenciamento de memória, planejamento e resolução de problemas e cognitiva. Em intensidades baixas, áreas motoras e somatossensoriais foram ativadas e houve inibição de área pré-frontal e auditiva. Por outro lado, em intensidades altas, foram ativadas áreas relacionadas com o controle de emoções e foram inibidas áreas relacionadas ao processamento de linguagem e memória episódica. Entre ciclistas e não ciclistas, houve maior ativação de área motora e maior inibição de área somatossensorial, processamento de atenção e motora.

Palavras-chave: fadiga; percepção de esforço; ressonância magnética funcional; ciclismo.

ABSTRACT

BORTOLOTTI, H. Brain regulation and perceived exertion during incremental exercise. 2016. 104 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2016.

Perception of effort and fatigue are widely represented in the brain during exercise, however, the information is not clear about the areas associated with these responses. Thus, this study aimed to identify and compare the brain areas associated with perception of effort during cycling exercise at different intensities and levels of training. This study included 24 adult subjects; 12 cyclists (75.6 ± 8.4 kg, height $175 \text{ cm} \pm 5.3$, 24.4 ± 7.1 years; physical activity 5.4 ± 1.5 times per week) and 12 non-cyclists (trained) (79.7 ± 10.5 kg; $177 \text{ cm} \pm 9.1$, 27.4 ± 4.8 years; physical activity 2.3 ± 1.3 times per week). Subjects were positioned to cycling ergometer coupled to magnetic resonance equipment and performed an incremental load interval test comprising blocks 30 s intervals for 30 s rest. At the end of each block, the perception of effort was reported. Comparative analysis of the images was all generated in Matlab using the SPM and NCA software. The following areas related to perceived exertion were activated: cingulate gyrus, precentral gyrus, post-central gyrus, superior frontal gyrus, superior frontal gyrus, parietal upper lobe, gyrus lingual, middle temporal gyrus, middle frontal gyrus, precuneus, cuneus and cerebellum. Complementarily, these were inhibited areas: angular gyrus, superior temporal gyrus, middle temporal gyrus, precentral gyrus, superior temporal gyrus, middle frontal gyrus, middle occipital gyrus, gyrus lingual, paracentral lobule, precuneus and thalamus. These activated and inhibited areas are related to cognitive response, when the individual reported the perceived exertion on an incremental exercise protocol, considering all intensities. At low intensities, there was activation of the cerebellum and post-central gyrus, and inhibition of the middle frontal gyrus and superior temporal gyrus. At high intensities, there was an activation of the cingulate gyrus and inhibition of angular and precuneus spin. Comparing the intensities, there was greater activation in the superior parietal lobe at low intensities. On the other hand, high intensity demonstrated greater inhibition of the angular gyrus, posterior cingulate, inferior parietal lobule and precuneus. Compared trained and healthy individuals there was a greater activation of the precentral gyrus and greater inhibition of pre-central gyrus, inferior temporal gyrus and cerebellum in trained subjects considering all intensities. Finally, comparing trained healthy subjects at high intensities there was greater inhibition of medial temporal gyrus (fusiform gyrus) in trained individuals. The brain areas, activated and inhibited, associated with the perception of effort are related to motor, pre-motor, somatosensory supplemental motor, emotional control, attention processing, language, auditory, information integration, memory management, planning and resolution problems and cognitive. At low intensities, motor and somatosensory areas were activated and there was inhibition of the prefrontal and auditory area. On the other hand, at high intensities, areas related to the control of emotions were activated and areas related to language processing and episodic memory were inhibited. Between cyclists and non-cyclists, there was greater activation of motor area and greater inhibition of somatosensory area, attention and motor processing

Keywords: fatigue; perceived exertion; functional magnetic resonance imaging; cycling.

SUMÁRIO

RESUMO.....	5
1 INTRODUÇÃO	8
2 JUSTIFICATIVA	11
3 OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo Geral.....	13
2.2 Objetivos Específicos.....	13
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	14
4.1 Controle dos movimentos voluntários e representação das áreas motoras	14
4.1.1 Áreas motoras do córtex cerebral	14
4.1.2 Controle fino dos movimentos pelo alto comando motor.....	17
4.1.2.1 Cerebelo	18
4.1.2.2 Núcleos da base.....	21
4.2 Ressonância Magnética Funcional.....	24
4.3 Percepção de esforço.....	26
4.3.1 Mecanismos de controle da PSE.....	27
4.4 Fadiga.....	30
4.4.1 Alterações centrais provocadas pela fadiga	31
4.5 Alterações centrais promovidas pelo exercício.....	37
5 MATERIAIS E MÉTODOS.....	39
5.1 Participantes	39
5.2 Desenho experimental.....	39
5.3 Sessão experimental.....	40
5.4 Ergômetro adaptado para ressonância magnética funcional	41
5.5 Ressonância magnética por imagem funcional	42
6 RESULTADOS	45
7 DISCUSSÃO	61
8 CONCLUSÃO.....	71
9 REFERÊNCIAS	73

1 INTRODUÇÃO

Em 1881, Angelo Mosso sugeriu em seu livro “La Fatiga”: “fadiga cerebral diminui a força para os músculos” (MOSSO, 1915). Mosso dedicou capítulos de seu livro falando de fadiga central e mental e sua interação com fadiga periférica e muscular. Em 1924, Archibald Vivian Hill (ganhador do prêmio Nobel) e colaboradores, também destacam uma possível participação do cérebro na regulação do exercício, sugerindo que um “governador” no coração ou no sistema nervoso controlaria o exercício (HILL et al., 1924). Curiosamente, no entanto, durante o século 20 a maioria dos pesquisadores de fisiologia do exercício não considerou a importância do cérebro em suas investigações, ocasionando vários questionamentos em relação ao exercício e fadiga (NOAKES, 1997).

O esquecido conceito de “governador” durante o exercício foi levantado novamente por Noakes (1998) e desde então tem chamado atenção da comunidade científica sobre o importante papel do cérebro sobre a regulação do exercício (NOAKES et al., 2005; NOAKES; MARINO, 2007; SWART et al., 2009; BARON et al., 2011; FONTES et al., 2010). Esse conceito “contemporâneo” questiona os modelos tradicionais de exercício e fadiga que baseiam suas hipóteses na falha catastrófica de um ou mais sistemas corporais pela falta da oferta de oxigenação aos músculos (NOAKES, 1997), o que vem acarretando em diversas discussões sobre os fatores limitantes do exercício (BASSET; HOWLEY, 1997; WEIR et al., 2006; MARINO, 2010; MARCORA, 2008).

Nas últimas décadas, muitos estudos têm tentado relacionar fadiga às respostas cerebrais e um aumento no interesse dessa relação tem emergido (KAYSER, 2003; HAMPSON et al., 2001; NOAKES et al., 2005). No entanto, a maioria dessas investigações tem estudado a função cerebral por técnicas de neuroimagem (ex: espectroscopia por infravermelho e eletro-encefalograma) que acessam apenas áreas superficiais do cérebro (SUBUDHI et al., 2009; PERREY, 2009; SHIBUYA; KUBOYAMA, 2010). Assim, o papel do cérebro durante o exercício e a fadiga ainda continua incerto.

A percepção subjetiva de esforço (PSE) é uma variável psicofisiológica considerada como a resposta consciente da intensidade de esforço do indivíduo frente ao exercício físico (St CLAIR GIBSON et al., 2006). Esse parâmetro, que pode ser acessado por uma simples escala analógica (BORG, 1982), tem sido usado para monitorar e prescrever diferentes tipos de exercício em adultos saudáveis (BORG, 1982; COUTTS et al., 2003; DAY et al., 2004), crianças e idosos (GROSLAMBERT; MAHON, 2006), obesos (McGUIGAN et al., 2008) e doentes (ESTON; CONNOLLY, 1996). A PSE é relacionada a variáveis fisiológicas como

frequência cardíaca, consumo de oxigênio, concentração de lactato e recrutamento muscular (BORG, 1998; COUTTS et al., 2009; LAGALLY et al., 2002; FONTES et al., 2010). Além disso, diversos estudos apresentam uma resposta linear da PSE durante exercícios de carga constante exaustiva (NAKAMURA et al 2008, SIMÕES et al., 2010; FONTES et al., 2010), mesmo sobre depleção de glicogênio muscular (NOAKES, 2008) e hipóxia (FONTES et al., 2010). A PSE tem sido ainda utilizada para estimar limiares metabólicos (NAKAMURA et al., 2008) e demonstrou, recentemente, que é melhor preditor de desempenho físico do que a atividade muscular durante o ciclismo de alta intensidade (FONTES et al., 2010).

Apesar de ampla aplicação prática desse parâmetro e forte associação com respostas periféricas do organismo, sua formação ainda não é clara, já que mecanismos cerebrais podem estar associados.

Existe uma grande discussão acerca das regiões anatômicas do cérebro que modulam a sensação de esforço e da fadiga frente ao exercício. Aparentemente, as regiões do córtex insular e do córtex anterior cingulado têm participação expressiva no mecanismo de regulação de tomada de decisões e controle/assimilação de sensações (CRAIG, 2002; CRAIG, 2009) e assim podem também ser ativadas durante o exercício físico. Um estudo indicou a ativação do córtex insular durante exercício dinâmico (WILLIAMSON et al., 1997). Essa região cerebral tem sido também relacionada às respostas hemodinâmicas e cardiovasculares, no entanto, não foram apresentadas as respostas de percepção de esforço, e nem analisado o efeito sobre a fadiga.

Recentemente, Shibuya e Kuboyama (2010) demonstraram que a ativação do córtex motor primário em exercício fatigante de preensão manual está associada ao nível de treinamento dos sujeitos, contudo, não foram analisadas áreas cerebrais profundas e associações à percepção de esforço e fadiga. Dessa forma, poderíamos especular que durante esforços com elevada intensidade e fadiga, essas áreas (córtex insular, córtex insular cingulado e córtex motor primário) também possam estar associadas às alterações da percepção de esforço e mediar as respostas conscientes do exercício físico. A hipótese que a ativação cerebral esteja associada ao nível de treinamento parece uma questão importante para compreensão dos benefícios do exercício na função do cérebro. Possivelmente, indivíduos de níveis diferentes de treinamento e/ou modalidades apresentam uma possível “adaptação” e/ou “eficiência” na regulação cerebral (BABILONI et al., 2010; NAITO; HIROSE, 2014). Assim, parece desafiador o entendimento da conexão entre as respostas fisiológicas e perceptuais durante o exercício físico e relacioná-lo com o nível de treinamento (ciclistas e treinados).

Devido aos expressivos desenvolvimentos tecnológicos durante as duas últimas décadas, novos métodos estão disponíveis para investigar a função cerebral. A Ressonância Magnética Funcional (fMRI) emergiu no início dos anos 90 e tem gradualmente se estabelecido como o “padrão-ouro” nas pesquisas do cérebro. A técnica mensura as alterações hemodinâmicas após o aumento da atividade neural (HEEGER; RESS, 2002) e oferece aos pesquisadores as áreas do cérebro ativadas durante diferentes tarefas. O fMRI é atualmente o melhor método para avaliar a atividade em áreas profundas do cérebro. No entanto, seu uso é dificultado em exercício dinâmico, já que a posição do sujeito e o pouco espaço dentro do equipamento limitam a execução adequada de algum movimento.

Enquanto existem algumas investigações na área esportiva cognitiva (YARROW et al., 2009), apenas alguns estudos utilizaram fMRI para monitorar o cérebro durante o exercício para uma visão fisiológica. Os estudos existentes são restritos a pequenos grupos musculares durante preensão manual (DAI et al., 2001; BENWELL et al., 2007; LIU et al., 2007). Por outro lado, exercícios que envolvem grandes grupos musculares, como por exemplo, no ciclismo, parecem ser mais atrativos para investigar o papel da regulação cerebral durante o exercício, já que esta forma de exercício é conhecida por estimular grande parte do organismo, sendo que diversas respostas fisiológicas são observadas (FRANKE et al., 2000; CALBET et al., 2009) e possivelmente cerebrais.

Alguns estudos utilizaram a fMRI para analisar a função cardíaca durante o exercício (ROEST et al., 2004; TOPS et al., 2005), no entanto, nenhum deles investigou a função cerebral durante este tipo de esforço que envolve grandes grupos musculares.

Neste sentido, o avanço no conhecimento sobre a participação cerebral frente a exercício fatigante e associações as respostas de PSE, aliado a técnica de ressonância magnética funcional, pode ser um importante passo para no futuro auxiliar áreas de estudos relacionadas ao exercício, incluindo medicina, fisioterapia, psicologia e educação física.

2 JUSTIFICATIVA

Estudos têm demonstrado que a prática crônica de exercícios físicos parece ser um fator determinante para promover adaptações positivas na função e estrutura cerebral, agindo como um mecanismo protetor contra possíveis agentes deletérios como o envelhecimento e algumas doenças neurodegenerativas. Embora já se saiba que o exercício tem um papel determinante sobre a saúde cerebral, melhorar a compreensão sobre os mecanismos intervenientes a regulação cerebral durante o exercício pode auxiliar no tratamento e diagnóstico de algumas patologias. Nos últimos séculos, a complexidade dos mecanismos envolvidos no processo de fadiga e suas implicações para as patologias e o desempenho físico foram amplamente investigadas. Quando nos referimos à fadiga, de imediato, imagina-se atletas de alto nível, medalhas olímpicas, competições, entre outros. No entanto, a fadiga é um processo que está inserido na nossa sociedade e se constitui num problema de saúde pública (McKENNA; HARGREAVES, 2008). Nas doenças crônicas como o câncer ou em indivíduos incapacitados, a fadiga e a limitação ao esforço podem restringir a realização das tarefas diárias prejudicando a qualidade de vida do paciente (JOHANSEN et al., 2005; KALKMAN et al., 2007; SCHILLINGS et al., 2007; ZWARTS et al., 2008).

Recentemente, foi desenvolvido um protótipo para realização de exercício físico durante a aquisição de dados no scanner de ressonância magnética (FONTES et al., 2015). Basicamente, foi construído um sistema para pedalar que transfere o torque para uma bicicleta acoplada a um ciclossimulador fora da sala de MRI, conforme Figura 1. Além disso, a escala de PSE (BORG, 1982) foi inserida no monitor interno da cápsula da MRI, permitindo a coleta dessa variável através de contato por microfone e fones de ouvido compatíveis com o equipamento durante a realização do exercício físico. Com esse protótipo, é possível investigarmos as respostas cerebrais associadas à percepção de esforço durante a realização do exercício físico e, não somente nos períodos pré e pós-exercício. O protótipo pode ser visto com maiores detalhes na página <http://www.youtube.com/watch?v=L8SghDfyo-8>.

Figura 1. Imagem do ergômetro de ciclismo adaptado para ressonância magnética funcional.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Demonstrar as áreas cerebrais (ativação e inibição) relacionadas ao processamento da percepção de esforço em intensidades diferentes de exercício em ciclistas e não ciclistas e comparar essas áreas cerebrais significativas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Demonstrar a ativação e inibição das áreas cerebrais relacionadas ao processamento da percepção de esforço em relação ao repouso, considerando todas as intensidades.

Demonstrar as áreas cerebrais ativadas e inibidas nas diferentes intensidades, “LOW” e “HIGH”, comparados a condição repouso.

Comparar áreas cerebrais ativadas e inibidas nas diferentes intensidades, “LOW” vs “HIGH”.

Comparar as áreas cerebrais ativadas e inibidas nos ciclistas e não ciclistas.

Comparar as áreas cerebrais ativadas e inibidas nos ciclistas e não ciclistas nas diferentes intensidades “HIGH” e “LOW”.

4 REVISÃO DE LITERATURA

A relação entre a percepção de esforço e desempenho esportivo não é recente. Não muito recente também é o conhecimento da participação do sistema nervoso central na regulação dos movimentos voluntários e percepção de esforço. Porém, ainda é pouco claro o mecanismo pelo qual ocorrem as regulações da percepção de esforço durante o exercício.

Dessa forma, na presente revisão serão abordados os principais aspectos relacionados ao histórico da percepção de esforço e seus mecanismos associados, fadiga e alterações centrais promovidas pelo exercício, controle dos movimentos voluntários e representação das áreas motoras, ressonância magnética funcional e alterações centrais promovidas pelo exercício.

4.1 CONTROLE DOS MOVIMENTOS VOLUNTÁRIOS E REPRESENTAÇÃO DAS ÁREAS MOTORAS

4.1.1 ÁREAS MOTORAS DO CÓRTEX CEREBRAL

A participação do córtex cerebral no comando dos movimentos é conhecida desde o século 19, quando os cientistas alemães Eduard Hitzig (1838-1907) e Gustav Fritsch (1837-1927) pela primeira vez aplicaram pequenos estímulos elétricos na superfície cortical de um cão, obtendo movimentos discretos ao estimular pontos específicos do lobo frontal (LENT, 2010). Por muito tempo, o principal método de estudo do cérebro foi a partir de lesão experimental e/ou condições patológicas. Mesmo assim, embora as deficiências provocadas pela lesão fossem visualmente percebidas, nem sempre era possível concluir a função da área lesada. Por exemplo, uma ausência de movimentos após uma lesão no córtex: seria a região lesada exclusivamente motora? Ou seria sensorial? Ou ambas (sensoriomotora)? Algumas dessas respostas só foram possíveis a partir da aplicação de estímulos elétricos (minúsculas correntes elétricas) diretamente sob o córtex de pacientes.

No século 19, a microestimulação elétrica do córtex começou a gerar resultados interessantes. Hitzig havia observado que correntes elétricas aplicadas à nuca ou às orelhas frequentemente causavam movimentos oculares nos homens. Fritsch, por sua vez, notara, ao servir durante a guerra entre Prússia e Dinamarca, que ao limpar feridas no crânio dos soldados, a irritação acidental do cérebro exposto causava tremores do lado oposto do corpo (KOEHLER, 2012). Após o período de guerra os dois juntaram-se para determinar se

correntes aplicadas sob o cérebro podiam “irritá-lo” e promover movimentos. Prevendo que a eletricidade se espalharia pelo córtex, o que poderia confundir os resultados dos experimentos, os pesquisadores precisavam usar o mínimo de eletricidade possível – eles determinavam isso experimentando em suas próprias línguas. Em seguida, estimulavam diferentes áreas do córtex de cães em busca de algum movimento. Depois de algumas tentativas observaram uma área que promovia movimentos das patas, focinho e pescoço do lado oposto do corpo. O artigo foi publicado em 1870, e nele os autores defendiam que não só os movimentos, mas certamente algumas funções psicológicas precisam de centros corticais (LENT, 2010).

Isso instigou outros cientistas a replicarem o experimento. O médico escocês David Ferrier (1843-1928), através da mesma técnica, queria testar a teoria de John Hughlings Jackson de que ataques epiléticos teriam início no córtex cerebral. Para isso estudou coelhos, gatos, cachorros e macacos. Ferrier estendeu as observações de Fritsch e Hitzig delimitando uma área motora no cérebro, demonstrando que ataques epiléticos severos podiam ser provocados aumentando a intensidade elétrica aplicada sobre o córtex cerebral (LAZAR, 2009).

Enquanto Fritsch e Hitzig acreditavam que essas áreas corticais eram somestésicas, por outro lado, Ferrier acreditava que essas eram especificamente motoras, o córtex somestésico ficaria no lobo temporal (LAZAR, 2009). Essa questão só pode ser resolvida mais tarde com experimentos utilizando a microestimulação elétrica no córtex de humanos. Com os experimentos e observações de Ferrier foi possível prever, por meio dos sintomas, a localização de abscessos e tumores e removê-los cirurgicamente. Na época, somente abscessos visíveis no crânio eram operados e removidos. Na Figura 2, o desenho de Ferrier propõe os pontos motores do cérebro humano (numerados de 2 a 12) por meio de extrapolações em experimentos realizados em macacos.

No início do século 20, o neurocirurgião americano Harvey Cushing (1891-1976) determinou que enquanto a estimulação da zona motora de fato provoca movimentos, a faixa imediatamente posterior (situada no córtex parietal e no lobo temporal) resulta em sensações de tato sem provocar movimentos (GREENBLATT, 2003). Apenas em 1940 o neurocirurgião canadense Wilder Penfield (1891-1976) conseguiu, a partir das mesmas técnicas, mapear detalhadamente o córtex motor e somestésico no ser humano, esclarecendo que existem representações motoras e sensoriais independentes localizadas em áreas distintas (TODMAN, 2008). Esses experimentos eram realizados com os pacientes sob anestesia local. Seus

experimentos permitiram identificar o giro pré-central como a principal área motora, pois nela os menores estímulos elétricos já eram suficientes para gerar movimentos.

Figura 2. Representação da divisão proposta por Ferrier. Segundo o autor, os pontos motores do cérebro humano seriam os numerados de 2 a 12. Adaptado de Lent (2010).

Podem-se considerar quatro grandes áreas motoras no córtex cerebral: 1) área motora primária (M1), que ocupa o giro pré-central do lobo frontal e tem relação com o comando dos movimentos voluntários; 2) área motora suplementar (MS), que se localiza rostral e dorsalmente a M1; 3) área pré-motora (PM), que se localiza rostral e lateralmente a M1; e a área motora cingulada (MC), posicionada na face medial do córtex, logo acima do corpo caloso. MS e PM seriam relacionadas com o planejamento dos movimentos voluntários e MC parece ter participação nos movimentos que tem conotação emocional. Essas áreas são densamente conectadas e têm conexões com outras regiões do córtex em ambos os hemisférios, por exemplo, área somestésica primária (S1) e áreas associativas dos lobos parietal e frontal. Existem também projeções para áreas motoras subcorticais e M1 é a que possui maior densidade de neurônios com vias descendentes para essas regiões subcorticais. Por conta disso, a área M1 foi indicada como a sede do “alto comando motor”, região onde surgem os comandos para os movimentos voluntários.

Na superfície do córtex, os músculos e movimentos estão representados de maneira ordenada. Essa característica de organização topográfica recebe o nome de somatotopia. John Hughlings Jackson, citado acima, o qual acreditava que ataques epiléticos teriam início no córtex cerebral, observou que certos pacientes epiléticos cujas convulsões tinham início em uma parte do corpo (exemplo: o braço) passavam sucessivamente para outras regiões

adjacentes (antebraço, ombros, tronco, etc). Para ele era como se a “crise” estivesse migrando na superfície cortical. Mais tarde, experimentos que utilizaram a estimulação elétrica puderam comprovar essa suposição de Jackson (GILLETT; FRANZ, 2013).

Por meio do estudo da somatotopia cria-se a caricatura do “homúnculo” desenhado sobre o giro pré-central de forma que as regiões da cabeça são representadas mais lateralmente em M1, e as mãos, braços, antebraço e tronco são apresentadas mais dorsalmente e os membros inferiores estariam na face medial do hemisfério (Figura 3). Nesse sentido, as mãos e a face apresentariam a maior representação cortical, comparado a outras regiões corporais (SHIEBER, 2001). Isso ratifica o fato dessas regiões corporais apresentarem maior número de terminações nervosas e, consequentemente, maior sensibilidade. A somatotopia motora revela algumas características de M1, mas está longe de esclarecer de que modo os neurônios comandam os movimentos voluntários.

Figura 3. A somatotopia é um importante princípio de organização de M1. A estimulação elétrica de partes do giro pré-central permite idealizar um homúnculo que representaria o mapa motor do corpo humano na superfície cortical. Adaptado de Lent (2010).

4.1.2 CONTROLE FINO DOS MOVIMENTOS PELO ALTO COMANDO MOTOR

A complexidade, velocidade e precisão dos movimentos que produzimos exige um alto grau de sofisticação de controle que seja capaz de verificar, permanentemente, se cada movimento se inicia no momento correto, se é executado de acordo com a necessidade ou intenção e se termina no momento adequado. Nessa função destacam-se como fundamentais o cerebelo e os núcleos da base (ENGELHADRT; MADEIRA, 2009; FREUND, 2002). Essas são estruturas controladoras e não ordenadoras, pois não participam diretamente do comando motor, mas sim da preparação para o movimento e do controle da harmonia de combinação

dos múltiplos movimentos que são executados ao mesmo tempo e em sequência pelo sujeito. Ambos têm como característica não possuir acesso direto aos motoneurônios, mesmo apresentando conexões com praticamente todas as regiões motoras. Apesar de funcionarem de forma independente, já que não tem conexões mútuas, ambos têm um circuito básico de retroação (*feedback*), ou seja, integram as informações e projetam de volta ao córtex através do tálamo. Tudo indica que por meio dessa “conversa” de mão dupla se estabelece o controle motor, isto é, assim o sistema nervoso se assegura de que os movimentos estão sendo produzidos de acordo com o planejado.

4.1.2.1 CEREBELO

O cerebelo ou “pequeno cérebro” ocupa aproximadamente um quarto do volume craniano no homem, e representa cerca de 80 % do total de neurônios do cérebro, o que revela sua importância funcional. Do ponto de vista da evolução, o cerebelo teve a maior taxa de crescimento dentre as regiões cerebrais, embora o córtex cerebral seja a região que mais cresceu em volume, o cerebelo foi a que mais cresceu em número de neurônios. É uma estrutura globosa com dois hemisférios que apresentam dobraduras paralelas transversais (folhas), separadas por fissuras. Foi dividido anatomicamente em três lobos: lobo anterior, lobo posterior e lobo floclonodular (ENGELHADRT; MADEIRA, 2009).

De um ponto de vista microscópico, o cerebelo apresenta uma superfície formada por um córtex em três camadas e uma substância branca dividida em quatro núcleos profundos em cada hemisfério: núcleo fastigial, interpostos (globoso e emboiforme) e núcleo dentado. Mais tarde, com base nas relações conectivas com os núcleos, foi proposto um novo zoneamento do cerebelo, que seria formado por quatro regiões de cada lado: o lobo floclonodular, o verme, o hemisfério intermédio e o hemisfério lateral. Ainda do ponto de vista evolutivo, quando comparado a outras espécies animais, foi possível concluir que o cerebelo parece ter expandido mediolateralmente. Esse trajeto evolutivo de tamanho e forma do cerebelo também foi acompanhado pela sua função: as regiões mediais são envolvidas no controle de reflexos somáticos e autonômicos, e movimentos compostos como a locomoção; o hemisfério intermédio é envolvido ao controle dos movimentos voluntários; e o hemisfério lateral participa de funções cognitivas complexas como a linguagem, sendo muito desenvolvido nos humanos (THACH et al., 1993; ENGELHADRT; MADEIRA, 2009).

Do ponto de vista funcional, os fisiologistas verificaram que os circuitos do córtex cerebelar são homogêneos em todas as partes do cerebelo. Observaram que o lobo

floculonodular não só projeta e também recebe aferentes dos núcleos vestibulares, e que quando há uma lesão (restrita a região) o indivíduo apresenta distúrbios de equilíbrio e postura antigravitária. O lobo floculonodular foi então chamado de vestibulocerebelo. Nesse sentido, sua função foi relacionada à manutenção do equilíbrio e da postura. O verme e a zona intermédia, de outra forma, recebem forte inervação proveniente da medula através dos feixes espinocerebelares, sendo reunidos no espinocerebelo. Esse envia fibras eferentes para o tronco encefálico e mesencéfalo através do núcleo fastigial e dos interpostos, innervando respectivamente os núcleos do sistema descendente medial (núcleos vestibulares, formação reticular e colículo superior) e do sistema lateral (núcleo rubro) (ENGELHADRT; MADEIRA, 2009; APPS; GARWICZ, 2005).

Quando o espinocerebelo é atingido por lesões o indivíduo apresenta erros de execução motora, pois deixa de contar com a informação proprioceptiva carregada pelos feixes espinocerebelares, e não é capaz de influenciar o comando motor veiculado pelas vias descendentes. Finalmente, os hemisférios laterais recebem aferentes de núcleos situados na base da ponte, que por sua vez dispõem de uma extensa inervação do córtex cerebral. Essa inervação cortical tem origem no córtex parietal (regiões somestésicas e associativas) e no córtex occipital (especialmente V5, a área responsável pela percepção visual de estímulos em movimento). Já os núcleos denteados emitem fibras eferentes que terminam nos núcleos ventrolateral e ventroanterior do tálamo, de onde emergem axônios para o córtex motor, pré-motor e pré-frontal. Por isso os hemisférios laterais são denominados cerebrocerebelo. Em função de suas extensas ligações com o córtex cerebral, pode-se imaginar que ele participa da coordenação dos movimentos mais complexos, integrando as informações sensoriais com os comandos de origem mental (cognitiva e emocional). Dessa forma, quando há lesões na via cerebrocerebelo os indivíduos apresentam distúrbios de planejamento motor que alteram os movimentos voluntários e os movimentos automáticos aprendidos (TRACH, 1998; APPS; GARWICZ, 2005).

O circuito básico do cerebelo representa uma unidade ou módulo funcional chamado microcomplexo. Os microcomplexos do cerebelo começam com as fibras que trazem informação de fora. Estas constituem dois tipos: musgosas e as trepadeiras, assim denominadas em função da sua morfologia fina (Figura 4). As fibras musgosas provêm de neurônios de diversos núcleos do tronco encefálico (menos o núcleo olivar inferior), e são o principal sistema de entrada de informações do cerebelo. São fibras excitatórias que empregam o glutamato como neurotransmissor e que terminam no córtex cerebelar, emitindo colaterais para os núcleos profundos logo ao entrar no cerebelo. As fibras trepadeiras, por

outro lado, originam-se especificamente no núcleo olivar inferior, situado no bulbo. São também excitatórias, terminando exclusivamente no córtex (MIDDLETON; STRICK, 2000; APPS; GARWICZ, 2005).

Figura 4. Representação esquemática do circuito básico do cerebelo. Notar que as fibras que saem do cerebelo a partir dos núcleos profundos são excitatórias, mas as fibras de Purkinje que sobre elas incidem são fortemente inibitórias. As fibras aferentes que chegam ao cerebelo do tronco encefálico e da medula são excitatórias. Adaptado de Lent (2010).

No córtex cerebelar, as fibras musgosas ramificam-se e estabelecem sinapses na camada granular. A organização dessas sinapses com células granulares é complexa, formando estruturas chamadas glomérulos que incluem terminais musgosos, terminais inibitórios das células de Golgi e dendritos das células granulares, tudo isso circundado por um envoltório de células gliais. O glomérulo permite uma alta eficiência na transmissão sináptica em face do isolamento propiciado pelas células gliais envolventes. Nesse ambiente isolado, os neurotransmissores têm ação na fenda sináptica, mas também se difundem para fora dela influenciando as sinapses vizinhas dentro do glomérulo. A informação aferente, assim, ativa fortemente as células granulares. Ocorre que estas projetam seus axônios para a camada suprajacente (a camada molecular), onde eles se bifurcam em dois ramos antípodos formando um sistema de fibras paralelas que ao longo do caminho terminam sobre os dendritos de outro tipo neuronal característico do córtex cerebelar, a célula de Purkinje. Mas as células de Purkinje não são influenciadas apenas pelas fibras paralelas. Um forte efeito

ativador sobre elas tem as fibras trepadeiras, que vêm dos núcleos olivares inferiores e enovelam-se em torno do soma, formando múltiplas sinapses excitatórias (ITO, 2006; APPS; GARWICZ, 2005).

A célula de Purkinje, assim, recebe forte ativação excitatória de ambos os aferentes: diretamente de uma fibra trepadeira e indiretamente das fibras musgosas, através dos axônios das células granulares. Cada célula de Purkinje é ativada por uma fibra trepadeira única que com ela estabelece milhares de sinapses. Além disso, a mesma célula de Purkinje recebe uma sinapse de cada uma das cerca de 180 mil fibras paralelas que passam por seus dendritos no cerebelo humano. Apesar da forte ativação excitatória que recebem de seus aferentes, as células de Purkinje são na verdade inibitórias, tendo o GABA como neurotransmissor. Seus axônios projetam para os núcleos profundos (e os núcleos vestibulares, no caso do lobo floclunodular), constituindo a saída final do córtex cerebelar para os núcleos, assim, é inibitória (LENT, 2010).

4.1.2.2 NÚCLEOS DA BASE

Os núcleos da base ou gânglios da base não tem uma estrutura constituída como o cerebelo. Na verdade, é um conjunto de núcleos situados em diferentes partes do sistema nervoso, que têm conexões entre si e participação no mesmo sistema funcional de controle motor. Alguns desses são telencefálicos, como o corpo estriado e o globo pálido; outros são diencefálicos, como é o caso do núcleo subtalâmico, e outros ainda são mesencefálicos, como a substância negra. Existem algumas diferenças em relação ao cerebelo: recebem aferentes corticais (praticamente não há aferentes sensoriais ou de regiões motoras subcorticais, como é o caso do cerebelo), emitem eferentes de saída exclusivamente para o tálamo e o mesencéfalo e esses eferentes são inibitórios (e não excitatórios, como o cerebelo) (MIDDLETON; STRICK, 2000; GRAYBIEL, 2005).

O corpo estriado, como o nome diz, deve-se ao fato de que as fibras da cápsula interna o atravessam, conferindo-lhe um aspecto rajado. As relações com a cápsula interna (principal feixe de fibras que comunica o córtex cerebral com as regiões subcorticais) são importantes porque é esse feixe que separa o núcleo caudado do putâmen (LENT, 2010). A participação do corpo estriado no controle dos movimentos é conhecida desde o início do século 20, depois que o médico americano George Huntington (1850-1916) descreveu, em 1872, a doença que levou seu nome (doença de Huntington), e que se caracteriza pela ocorrência de movimentos anormais incontroláveis que o indivíduo realiza sem parar. Pacientes com esse tipo de

patologia revelam uma forte degeneração de neurônios do estriado, que as vezes atinge também algumas regiões do córtex cerebral. O corpo estriado é a porta de entrada dos núcleos da base, o influxo de informação que vem de inúmeras regiões do cérebro. Do estriado emergem axônios que projetam aos demais núcleos da base, para o processamento que possibilitará o controle dos movimentos e demais funções (GRILLNER et al., 2005; KREITZER, 2009).

O globo pálido, que recebe esse nome pela tonalidade mais clara que apresentam em relação aos outros núcleos vizinhos, situa-se em posição ventromedial ao corpo estriado e subdivide-se em dois núcleos: externo e interno. Esses representam o estágio final de processamento da informação que os núcleos da base realizam, pois deles partem os axônios aferentes em direção ao tálamo (GRILLNER et al., 2005).

Localizado em uma região diencefálica ventral ao tálamo e considerado um núcleo de entrada (como o corpo estriado) o núcleo subtalâmico recebe amplas projeções do córtex cerebral (HOSHI; TANJI, 2007). E por fim, a substância negra subdividida em duas partes (compacta e reticulada), comunica-se reciprocamente com o estriado e projeta eferentes ao colículo superior do mesencéfalo.

Praticamente todas as regiões corticais emitem fibras destinadas ao corpo estriado, as que chegam ao caudado são provenientes das regiões associativas, enquanto as que terminam no putâmen são geralmente originadas das regiões sensoriais e motoras. Todas as fibras são excitatórias (glutamatérgicas) e estabelecem sinapses com a célula espinhosa média. Esses neurônios representam importantes sítios de processamento de informação, o que é atestado pelos distúrbios que ocorrem quando esses degeneram nos pacientes com doença de Huntington, que provoca movimentos anormais incontrolláveis e gradativamente deteriora a vida cognitiva do indivíduo até a morte por demência ou incapacidade funcional.

Na outra ponta da via, os axônios de saída dos núcleos da base emergem neurônios inibitórios (GABAérgicos) do núcleo interno do globo pálido e da substância negra reticulada. Esses projetam a certos núcleos do tálamo e colículo superior do mesencéfalo. O tálamo completa o circuito projetando a diversas regiões do córtex motor e o colículo superior faz o mesmo projetando para os núcleos de comando dos músculos do olho. Isso permite influenciar os movimentos corporais (via palidotálâmica) e os movimentos oculares (via nigrotectal) (PIERROT-DESEILLGNY et al., 2000).

Os núcleos da base auxiliam o controle de movimentos através de duas vias: a indireta e a direta. Essas duas vias têm funções diferentes. A indireta está envolvida com a iniciação

e/ou com a finalização de movimentos e a direta, além da iniciação, é responsável pela manutenção do programa motor durante a ação (GRILLNER et al., 2005).

Embora o início e o desfecho dessas vias sejam bem descritos o “meio do caminho” ainda é obscuro. Entre a entrada e a saída, o que fazem os circuitos internos dos núcleos da base? A função dos núcleos da base, bem como a participação específica de cada um deles, tem sido tradicionalmente inferida a partir de casos de pacientes com lesões nesses núcleos. Disso resultou a concepção prevalente de que os núcleos da base são iniciadores e terminadores dos movimentos: o disparo inibitório de seus axônios de saída para o tálamo seria um “freio” permanente de movimentos indesejados. A necessidade de realizar um movimento interromperia esse disparo tônico frenador e “liberaria” os comandos motores corticais para os ordenadores subcorticais. O oposto ocorreria no final do movimento. Como os circuitos dos núcleos da base extrapolam o sistema motor, atualmente se considera que exercem a mesma ação inibidora/terminadora sobre comportamentos complexos também (De LONG; WICHMANN, 2007). Dessa forma, quando a ação frenadora é excessiva, mover-se fica difícil e o sujeito apresenta poucos movimentos (acinesia) e movimentos lentos (bradicinesia), porém quando é deficiente ocorrem movimentos anormais incontroláveis (hipercinesia). Essas alterações explicam o envolvimento dos núcleos da base em doenças psiquiátricas como o transtorno obsessivo-compulsivo que leva o paciente a perder a capacidade de inibir certos comportamentos e executá-los repetida e exaustivamente.

A doença de Parkinson é associada a degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra parte compacta. Esta degeneração provoca um desequilíbrio da atividade inibitória e/ou excitatória do córtex motor, levando a diversos comprometimentos motores. A acinesia e a bradicinesia são sintomas de pacientes com Parkinson. Esses pacientes têm dificuldade para iniciar um movimento e para pará-los a fim de começar um novo (troca de movimentos) e uma grande dificuldade para gerar pulsos neuromotores que mantenham o andamento do movimento desejado durante a ação (GOBBI et al, 2006). Na doença de Parkinson, as duas vias de controle dos núcleos da base, direta e indireta, estão hiperinibidas em função da redução de dopamina estriatal, pois esta regula a atividade excitatória (através do glutamato) e inibitória (através do GABA), deixando a via inibitória hiper-ativa (GRILLNER et al., 2005).

Estudos utilizando técnicas de neuroimagem mostram que os núcleos da base são ativados quando os indivíduos devem selecionar movimentos, especialmente relacionada aos músculos apropriados (componente motor eferente). Entretanto, não há alteração no fluxo sanguíneo nos núcleos da base quando movimentos são conduzidos por feedback sensorial e

em movimentos passivos (componente sensorial aferente) (JUEPTNER; WEILLER, 1998). Em vista disso, a função dos núcleos da base permanece um enigma por ser resolvido. Sua participação no controle motor está estabelecida, mas sua exata função não está esclarecida em bases sólidas.

4.2 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (fMRI)

As técnicas de neuroimagem têm como objetivo obter e integrar informações funcionais e estruturais, possibilitando o estudo não invasivo do sistema nervoso central. Dentre os métodos possíveis, a ressonância magnética ganha destaque pela flexibilidade, rapidez e resolução espacial.

A glicose é o único substrato consumido pelo cérebro, mesmo assim, o cérebro não é capaz de armazenar glicose. Partindo dessa premissa, quando pensamos em mensurar as alterações hemodinâmicas no cérebro, podemos inferir que um maior fluxo sanguíneo significa maior disponibilidade de glicose e oxigênio. Nesse sentido, pode-se dizer ainda que maior fluxo sanguíneo representaria aumento da atividade elétrica nos neurônios. Essas alterações no sangue, devido a utilização de glicose e consumo de oxigênio, promovem mudanças nas propriedades magnéticas do sangue (aumento da desoxi-hemoglobina) modificando o sinal de fMRI. Assim, seria possível dizer que mudanças no fluxo sanguíneo ocorrem por alterações vasculares simultaneamente a atividade neuronal. Porém já se sabe que há um atraso da resposta hemodinâmica em relação a atividade neuronal (~ 1 a 2 s), provavelmente porque o sistema vascular leva um tempo para responder a necessidade de oferta de substrato (HEEGER; RESS, 2002). Essa cadeia de eventos parece ocorrer da seguinte maneira: liberação (pelos neurônios ativos) de mediadores neurovasculares de ação local que levam a redução da resistência vascular periférica (vasodilatação) e consequentemente, aumento da oferta de sangue arterial. Curiosamente, esse aumento na quantidade de sangue arterial com alta oxigenação não é acompanhado necessariamente de aumento proporcional da extração de oxigênio pelo tecido. O resultado final é uma elevação relativa da concentração de oxi-hemoglobina e redução da desoxi-hemoglobina.

O sinal fundamental pelo contraste dependente do nível de oxigenação do sangue (BOLD) da fMRI vem de átomos de hidrogênio, que são abundantes nas moléculas de água no cérebro. Na presença de campo magnético, esses átomos de hidrogênio absorvem a energia que é aplicada. Essa energia é uma frequência de rádio, aproximadamente 64 MHz (padrão para um scanner fMRI de 1,5 Tesla). Após esse passo de aplicação de energia de excitação, os

átomos de hidrogênio emitem radiofrequência, até que gradualmente retornam ao seu estado de equilíbrio. O scanner então mede a soma total da energia emitida. Esse sinal decai ao longo do tempo por diversos fatores, incluindo a presença de heterogeneidades no campo magnético. Técnicas de BOLD por fMRI são concebidas para medir alterações na falta de homogeneidade do campo magnético, dentro de cada pequeno volume de tecido, que resultam de alterações na oxigenação do sangue (HEEGER; RESS, 2002). Assim, desoxi-hemoglobina e oxi-hemoglobina tem diferentes propriedades magnéticas, desoxi-hemoglobina é paramagnética e causa distorções locais no campo magnético e consequente redução do sinal, enquanto a oxi-hemoglobina é magneticamente inerte (diamagnética) e tem pouco efeito. Esse fenômeno é conhecido como contraste dependente do nível de oxigenação do sangue ou BOLD. Dessa forma, aumento na concentração de desoxi-hemoglobina causaria diminuição na intensidade da imagem, e diminuição de desoxi-hemoglobina causaria um aumento na intensidade de imagem.

Então, a geração do sinal de ressonância magnética ocorre da seguinte forma: o sujeito é submetido a um campo magnético homogêneo e de alta intensidade. Os núcleos dos átomos comportam-se como pequenos magnetos e seus *spins* (relacionados a propriedade conhecida como magnética) alinham-se em uma direção paralela ao campo magnético gerado pelo aparelho. A aplicação de um pulso de ondas de radiofrequência fornece energia, que ao ser absorvida faz com que esses núcleos ampliem o ângulo com que eles giram em torno do campo. Quando o pulso de radiofrequência é interrompido, os núcleos retornam à sua posição original de menor energia, devolvendo a energia ao meio sob a forma de ondas de rádio. Essa energia pode então ser captada por sensores especiais, constituindo o sinal de ressonância magnética. Através das manipulações complexas deste sinal por meio de ferramentas computacionais, imagens anatômicas de alta resolução são formadas.

Nesse sentido, podemos dizer que as regiões do cérebro mais ativas durante a realização de uma determinada tarefa (por exemplo, a movimentação dos dedos da mão) apresentarão um relativo aumento de sinal em certas regiões do córtex em comparação com uma “condição controle” (repouso). Pelo fato desta diferença de sinal relativo da área ativada ser muito pequena (~ 1 a 5 %), para a geração dos mapas estatísticos de ativação, torna-se necessária a aquisição de imagens durante várias fases da tarefa e controle. Dessa forma, os dados de fMRI consistem em vários conjuntos de cortes (volumes) através do cérebro, obtidos ao longo do tempo. Cada corte tem espessura de alguns milímetros e é constituído por uma matriz de elementos formadores de imagem denominados *voxels* (*volume elements*). Durante cada experimento são adquiridos diversos volumes sequencialmente. Assim, o sinal de cada

voxel é medido em vários pontos ao mesmo tempo, resultando então em uma série temporal. Técnicas estatísticas são então empregadas para testar, em cada *voxel*, a possibilidade de que o sinal esteja correlacionado com a tarefa experimental. Por fim, de acordo com os resultados desta análise, mapas coloridos representando o grau de ativação de cada *voxel* são gerados e superpostos às imagens anatômicas.

A fMRI revolucionou a área de neurociência cognitiva na última década. A técnica trouxe vantagens por fornecer uma medida indireta do aumento local da atividade neuronal em resposta a estímulos sensoriais ou durante a realização de tarefas motoras e mentais. É possível dizer que aumentos na atividade sináptica de uma região estão relacionados com aumentos do fluxo sanguíneo cerebral. São providas respostas da atividade neuronal e hemodinâmica (controle local do fluxo sanguíneo e oxigenação) ao mesmo tempo. Além disso, é possível combinar informações anatômicas de alta resolução com dados de ativação neuronal das diversas áreas cerebrais. A fMRI apesar de já ter alcançado uma posição fundamental no campo da neurociência básica e clínica, certamente ainda evoluirá muito em sua capacidade de ajudar na compreensão do funcionamento do cérebro humano.

4.3 PERCEPÇÃO DE ESFORÇO

A percepção subjetiva de esforço é definida como a percepção da sensação de esforço (BORG, 1970; BORG, 1982), uma medida subjetiva da quantidade de esforço realizado em uma determinada tarefa (BORG, 1982). A percepção subjetiva de esforço é uma medida psicofisiológica muito utilizada na área de esportes, reabilitação e pesquisas de campo. Sua aplicação envolve, por exemplo, monitoramento do estresse físico durante testes, prescrição de intensidade de exercício, monitoração de cargas de treinamento crônicas ou agudas e prescrição da capacidade máxima de exercício (NOBLE, 1982; ROBERTSON; NOBILE, 1997; ROBERTSON; GOSS; METZ, 1998; ESTON, 2012). A mensuração da percepção de esforço é realizada por meio de uma escala categórica construída por Borg (1982), denominada de escala de percepção subjetiva de esforço.

Nesse sentido, a percepção de esforço apresenta uma forte relação com o desempenho esportivo. Além disso, estudos têm demonstrado que a percepção de esforço é uma característica fundamental não só para a estratégia de corrida (*pacing*), mas também para tolerância ao exercício (SMIRMAUL, 2010).

4.3.1 MECANISMOS DE CONTROLE DA PSE

Segundo Borg (1982), a percepção de esforço expressa uma medida subjetiva de esforço físico, ou seja, a maneira como o indivíduo percebe a tarefa realizada. A origem da percepção de esforço adviria das aferências de articulações, dos músculos, de sistemas fisiológicos e em parte do sistema nervoso central (BORG, 1970; BORG, 1982). Esse modelo é sustentado por estudos que mostraram altas correlações da percepção de esforço com o funcionamento do sistema cardiovascular e o acúmulo de lactato, o que fez dessas aferências as mais importantes na concepção da percepção de esforço (BORG, 1982).

Ainda na década de 80 surge outra forma de explicar a concepção da percepção de esforço, que atraiu a atenção de um número considerável de pesquisadores. Essa explicação considerava que a percepção de esforço era gerada pelo cérebro com pouca ou nenhuma participação de feedbacks aferentes com informações dos sistemas periféricos (JONES, 1986; GANDEVIA; McCLOSKEY, 1978; GANDEVIA; McCLOSKEY 1977). Esse modelo, conhecido como “descarga corolária” (ou cópia eferente), propôs que a percepção de esforço seria gerada pelo comando motor enviado do cérebro aos músculos com uma “cópia” ou “irradiação” sendo enviada concomitantemente para áreas sensoriais do cérebro, isso resultaria na percepção de esforço.

O mecanismo pelo qual a percepção de esforço é originada continua causando discussões entre importantes pesquisadores com visões divergentes (MARCORA et al., 2009). Na concepção de Borg (1982), a participação de feedbacks aferentes na resposta da percepção subjetiva de esforço é suportada por altos valores de correlações entre a percepção de esforço e frequência cardíaca e consumo de oxigênio. Porém, a despeito das fortes correlações entre as variáveis citadas acima, outros autores acreditam que essas relações são casuais e não explicam totalmente o fenômeno. Por exemplo, uma relação positiva e significativa entre percepção de esforço e frequência cardíaca não necessariamente indica que um aumento na frequência cardíaca causaria aumento na percepção de esforço. Não existe evidência experimental que confirme a hipótese de que feedbacks aferentes tem participação na percepção de esforço.

No período de 1982 a 2008, apenas três estudos de revisão reconheceram a possibilidade do modelo de descargas corolárias (PEREIRA et al., 2014), e a maioria dos trabalhos publicados nesse período adotava o modelo de feedbacks aferentes ou modelo similar para explicar os mecanismos de concepção da percepção de esforço (PEREIRA et al.,

2014). Isso sugere que o possível mecanismo proposto por Borg (1982) influenciou fortemente seus autores contemporâneos.

Recentemente, o modelo de descargas corolárias voltou as discussões sobre os mecanismos da percepção de esforço. Segundo Marcora (2009), os feedbacks aferentes originados dos sistemas musculares, respiratórios e cardiovasculares não estão associados à concepção da percepção subjetiva de esforço, sugerindo que o mecanismo adotado pela maioria dos autores deriva de uma concepção equivocada da percepção subjetiva de esforço. Alguns estudos demonstraram que a percepção se dissocia das respostas fisiológicas durante o exercício (GREEN et al., 2006; GREEN et al., 2005; SGUERZA et al., 2002), tem demonstrado e defendido a origem central da percepção de esforço (SMIRMAUL, 2010; MARCORA, 2008; ENOKA; STUART, 1992; JONES, 1986), originada de cópias do comando motor (MARCORA, 2009; ENOKA; STUART, 1992) e independente das aferências proporcionada pelo exercício (MARCORA, 2009).

Nas teorias por trás da sensação de esforço (originalmente chamadas de sensação de inervação) apresentadas no início do século 19 por fisiologistas como Helmholtz e Wundt (ROSS; BISCHOF, 1981), eles acreditavam que ações voluntárias poderiam produzir sensações no cérebro, independente de informações aferentes derivadas da musculatura ativa. Além disso, embora seja muito debatido, o conceito original do termo sensação de esforço nem sempre é aplicado corretamente, causando interpretações diferentes. Por exemplo, em contraste com o conceito original, a sensação de esforço tem sido usada para descrever a integração das sensações originadas dos órgãos periféricos (TUCKER, 2009; HAMPSON et al., 2001).

Essa confusão, segundo Smirmaul (2010), provavelmente tem origem no conceito proposto por Borg (1970), onde ele propõe uma escala chamada de “Percepção Subjetiva de Esforço” (atualizada em 1985) para quantificar uma sensação subjetiva que poderia representar a sensação originada da soma de todos os sistemas corporais durante o exercício. Como mostramos acima, esse conceito foi bastante aplicado na fisiologia do exercício e no esporte nos últimos 40 anos. O termo “percepção de esforço” foi amplamente interpretado de acordo com o conceito de Borg: “...integra várias informações, incluindo muitos sinais oriundos da musculatura periférica e articulações ativas, das funções cardiovasculares centrais e funções respiratórias e do sistema nervoso central” (BORG, 1982). Isso possivelmente levou alguns pesquisadores a descrever essa sensação baseada na informação sensorial aferente, e o conceito original de sensação de esforço de uma sensação gerada centralmente foi esquecido (SMIRMAUL, 2010).

Há mais de 150 anos, pesquisadores acreditavam que as áreas motoras no cérebro poderiam influenciar diretamente áreas sensoriais, produzindo sensações independentes de feedbacks sensoriais aferentes (ROSS; BISCHOF, 1981). Um mecanismo similar pelo qual cada comando motor poderia prover informação para áreas sensórias relacionado ao consequente movimento foi também proposto para explicar os experimentos de Sperry (SPERRY, 1950) e von Hoslt e Mittelstaedt (FEINBERG, 1978) em 1950. Esse mecanismo proposto pelos autores acima, conhecido como descargas corolárias ou cópia eferente, tem sido utilizado para descrever o comando motor durante movimentos voluntários e a interação entre comando motor e sinais sensoriais em animais e humanos (TAUB; PERRELA; BARRO, 1973; WOLPERT; GRAHRAMANI, 2000; HAGGARD, 2005; BLAKEMORE; WOLPERT; FRITH, 1998).

Mantendo o foco na relação entre comando central e a geração da sensação de esforço tem se tornado possíveis, principalmente por estudos que envolvem percepção de peso (JONES, 1986). Gandevia e McCloskey (1978) mostraram que, embora a percepção (discriminação) do peso necessite de sinais periféricos, a “sensação de peso” é influenciada principalmente pela sensação de esforço gerada centralmente (GANDEVIA; MCCLOSKEY, 1977). Além disso, o bloqueio da atividade das vias sensoriais aferentes dos membros inferiores durante o ciclismo produziu maior sensação de esforço, quando se esperava que fosse menor, durante contrarrelógio de 5 km quando comparado ao controle (AMANN et al., 2009). Isso ocorreu mesmo ambos tendo produzido a mesma potência média. Mais recentemente, estudos mostraram ainda que a sensação de esforço pode mudar a despeito de alterações/estresse metabólico (MARCORA; BOSIO; MORREE, 2008; MARCORA; STAIANO; MANNING, 2009). Mesmo assim, o debate quanto a geração da sensação de esforço, se é gerado somente pelo comando motor merece mais investigações.

Estudos recentes têm avançado nossa compreensão dos mecanismos envolvidos neste modelo em movimentos voluntários. Christensen et al. (2007) concluíram que o córtex pré-motor modula o córtex somatossensorial primário via cópia eferente, independente de feedback sensorial. Usando estimulação elétrica direta no cérebro, Desmurget et al. (2009, ver também HAGGARD, 2009) encontraram que a área motora suplementar é intimamente relacionada aos comandos motores, enquanto o córtex parietal está envolvido nas previsões sensoriais dos movimentos. Nesse sentido, Wolpert et al. (2007) mostraram que lesões no córtex parietal prejudicam ambos os sistemas sensoriais e motores, fortalecendo a hipótese que o córtex parietal é crucial para o modelo acima durante movimentos voluntários, pois existe uma íntima comunicação entre essas áreas.

Durante os anos, vários tipos de informações fisiológicas transmitidas por vias aferentes foram propostas para dar origem à percepção subjetiva de esforço, dor, fadiga, estresse muscular, lactato, glicogênio, frequência cardíaca e ventilação, entre outros.

4.4 FADIGA

Fadiga tem sido considerado um tema bastante discutido em fisiologia do exercício (ABBISS; LAURSEN, 2005) e apesar de ser um fenômeno estudado há mais de 100 anos (ex. Mosso, 1906), ainda não existe consenso sobre sua definição. Uma definição bastante adotada diz que fadiga é a diminuição na força ou potência muscular acompanhada por um aumento na percepção subjetiva de esforço. Esta definição leva em consideração alterações ocorrendo em níveis periféricos e/ou centrais (ABBISS; LAURSEN, 2005; BARRY; ENOKA, 2007; ENOKA; STUART, 1992).

Assim como para a definição, ainda está longe de um consenso sobre quais são as causas da fadiga. Existem vários modelos tentando explicar o que leva ao desenvolvimento da fadiga (ABBISS; LAURSEN, 2005) e alguns mais novos tentando explicar a tolerância ao exercício, porém nenhum deles tem se consolidado como uma teoria (Quadro 1). Os modelos utilizados são: Anaeróbio/cardiovascular, modelo de suprimento e de depleção energética, modelo de fadiga neuromuscular, modelo de trauma muscular, modelo psicológico motivacional, modelo biomecânico, modelo termorregulatório, modelo de governador central, modelo de sistemas complexos (ABBISS; LAURSEN, 2005) e mais recentemente o modelo psicobiológico motivacional (MARCORA, 2008).

Quadro 1. Modelos teóricos para explicar a fadiga e tolerância ao exercício (ABBISS; LAURSEN, 2005; MARCORA, 2008)

Modelo	Definição
Modelo anaeróbio/cardiovascular	<i>Fadiga ocorre quando o coração não é mais capaz de fornecer oxigênio para o trabalho muscular e remover os resíduos dos músculos ativos durante o exercício.</i>
Modelo de suprimento e de depleção energética	<i>Fadiga é uma consequência direta do suprimento insuficiente de ATP pelas diferentes vias metabólicas (fosfogênios, glicólise lipólise).</i>
Modelo de fadiga neuromuscular	<i>Fadiga neuromuscular refere-se a uma redução na produção de força ou potência de um músculo a despeito de um aumento na percepção de esforço.</i>
Modelo de trauma muscular	<i>Lesões musculares resultantes de exercício prolongado podem influenciar em uma redução na capacidade de produção de energia dos músculos ativos.</i>
Modelo biomecânico	<i>É baseado na ideia de que uma maior eficiência de movimento resulta em uma melhor economia. Assim, menos demanda é colocada em outros mecanismos fisiológicos que podem ser responsáveis por fadiga.</i>
Modelo termorregulatório	<i>Sugere que existe uma temperatura corporal crítica. Quando esta temperatura é atingida o exercício é diminuído ou terminado.</i>
Modelo de governador central	<i>Neste modelo, alterações na intensidade do esforço são controladas por um sistema de realimentação contínua onde os sinais que contêm informações sobre a força, o tempo de deslocamento e metabolismo muscular são alimentados de volta para um controlador central através de vias aferentes somatossensoriais. Assim a ativação central é limitada a fim de proteger a homeostase de todos os sistemas fisiológicos.</i>
Modelo de sistemas complexos	<i>Feedbacks periféricos originando de vários sistemas lineares (como dos modelos explicados anteriormente) são integrados no cérebro junto com sensações localizadas centralmente (como a memória) para limitar o desempenho.</i>
Modelo psicobiológico motivacional	<i>O desempenho em um exercício é determinado pelo nível de motivação inicial do indivíduo (potencial motivacional).</i>

4.4.1 ALTERAÇÕES CENTRAIS PROVOCADAS PELA FADIGA

Originalmente, a fadiga foi atribuída exclusivamente a causas periféricas, como fatores musculares e cardiovasculares. Apesar disso, há muito tempo já existem sugestões de que fatores centrais também podem estar envolvidos no desenvolvimento da fadiga (MOSSO, 1906). A figura 5 A e B trazem uma observação realizada pelo fisiologista Angelo Mosso em

abril de 1890. Mosso fez uma avaliação com um de seus colegas de trabalho em um dia que não seria ministrado aula e refez a avaliação no outro dia após este mesmo sujeito ministrar uma palestra. O autor verificou que no segundo dia, onde se acreditou que o sujeito estava com fadiga “intelectual”, ele teve o desempenho pior na mesma tarefa motora (MOSSO, 1906). Recentemente esta mesma observação realizada por Mosso, foi confirmada (Figura 5 C) por outro estudo, que demonstrou que indivíduos submetidos a uma tarefa prévia, que exigia alto esforço cognitivo, toleraram menos o exercício e tiveram maior percepção subjetiva de esforço inicial quando comparado ao exercício realizado em uma situação controle (MARCORA; STAIANO; MANNING, 2009).

Figura 5. Evidências para alterações na atividade cerebral e desempenho. O traço indica a distância percorrida pelo dedo médio ao levantar um peso de 3 kg a cada 2 s. O primeiro é um traçado normal de fadiga (A) e o outro foi obtido 24 h mais tarde, depois de ministrar uma palestra (B). Em (C), 16 sujeitos pedalaram em 80% da potência pico até a exaustão em duas condições: após fazer 90 min de uma tarefa cognitiva desgastante (Fadiga mental) e após assistir 90 min de documentário considerado emocionalmente neutro (controle). A e B modificadas de Mosso (1906) e C modificada de Marcora, et al (2009) (MARCORA; STAIANO; MANNING, 2009).

Além das observações de Mosso, dados de outro estudo clássico sugeriu que alterações centrais poderiam afetar a força muscular (Figura 6A). Ikai e Steinhaus (1961) fizeram uma série de experimentos tentando alterar funções centrais através de hipnose, ingestão de álcool,

anfetamina, adrenalina e barulho causado por um tiro de revólver ou pelo grito do próprio sujeito. Os autores sugeriram que indivíduos treinados têm menor nível de inibição central possibilitando-os a desenvolver mais força. Essa hipótese foi reforçada por outro estudo mais atual (Figura 6B), onde foi mostrado existir relação entre facilitação central medida com estimulação magnética transcraniana e número de flexões realizadas na barra (TERGAU et al., 2000).

Alguns problemas têm atrasado o estabelecimento dos fatores centrais que contribuem para fadiga: 1) muitas “evidências” na fisiologia do exercício vêm de estudos usando preparação de músculos isolados desprovido de qualquer controle neural; 2) a falta de rigor técnico nos métodos de avaliação do sistema nervoso central tem sido facilmente criticada (GANDEVIA; HERBERT; LEEPER, 2001); 3) os métodos de neuroimagem utilizados até o momento não permitem avaliar mudanças neurais em tempo real, além do mais, é necessário que o indivíduo fique com a cabeça imóvel durante a atividade, fazendo com que essas técnicas sejam difíceis de serem utilizadas durante exercícios.

Apesar dessas dificuldades nas últimas décadas têm sido obtidos dados mais objetivos de que a fadiga pode também ocorrer por alterações corticais. Por exemplo, estudos utilizando estimulação magnética transcraniana durante e após a realização de exercícios fatigantes revelaram que podem ocorrer mudanças na excitabilidade do córtex motor provocadas pelo exercício (GANDEVIA; HERBERT; LEEPER, 2001). Essas mudanças parecem depender do tipo e intensidade do exercício realizado (HOLLGE et al., 1997).

Durante o exercício, a resposta muscular induzida mensurado pelo potencial motor evocado (MEP) é aumentada – indicando um aumento na excitabilidade cortical – porém, ao exercício ser cessado esta resposta muscular é reduzida, sugerindo haver uma diminuição na excitabilidade do córtex motor após o exercício (BRASIL-NETO et al., 1993; BRASIL-NETO; COHEN; HALLETT, 1994; GANDEVIA; HERBERT; LEEPER, 2001; GANDEVIA et al., 1999). Este comportamento foi também observado de forma direta com utilização de eletrodos inseridos no espaço entre a dura-máter e as paredes do canal vertebral (DI LAZZARO et al., 2003).

Brasil-Neto et al. (1993 e 1994) foram os primeiros a demonstrar que exercício realizado até a fadiga poderia diminuir a amplitude dos potenciais motores evocados. Nos dois experimentos também foram realizadas outras medidas, tais como, a onda M e o Reflexo de Hoffmann. Esses parâmetros não foram alterados com o exercício, indicando que as mudanças observadas ocorreram no córtex motor.

Estudos posteriores confirmaram que ocorriam mudanças na excitabilidade do córtex motor com a fadiga (GANDEVIA et al., 1996; GIESEBRECHT et al., 2010; HOLLGE et al., 1997; SIDHU; BENTLEY; CARROLL, 2009; TAYLOR et al., 1996; TERGAU et al., 2000). Além disso, foi demonstrado que exercício de força provocou maior redução na excitabilidade cortical quando comparado a exercício aeróbio (HOLLGE et al., 1997). Outro achado interessante foi que indivíduos com maior facilitação intracortical realizam mais trabalho em exercícios de flexão de cotovelo na barra (TERGAU et al., 2000). Tergau et al. (2000) ainda sugeriram que talvez indivíduos com *overtraining* poderiam apresentar menor excitabilidade cortical.

Evidências adicionais que a atividade do córtex motor pode estar diminuída no decorrer do exercício vêm de estudos utilizando uma adaptação da técnica de *twitch interpolation*. Inicialmente, esta técnica foi desenvolvida aplicando um estímulo supra-máximo no nervo motor e medindo alterações na força gerada em uma célula de carga (MERTON, 1954). Posteriormente, foi adaptada para aplicação do estímulo sobre o córtex motor (GANDEVIA et al., 1996; TAYLOR et al., 1996).

Figura 6. (A) contrações voluntárias máximas de flexão do cotovelo em situação normal (○), onde um tiro era disparado atrás do sujeito alguns segundos antes de executar a contração (●). A estrela representa quando o sujeito dava grito forte antes de executar a contração [Adaptada de Gandevia (2001)]. (B) Relação entre facilitação intracortical medida antes do exercício e taxa de trabalho calculada através do número de flexões feitas na barra [Adaptada de Tergau, et al., (2000)] .

Taylor et al. (1996) fizeram uma série de experimentos para avaliar mudanças no córtex motor durante o exercício utilizando estimulação magnética transcraniana, estimulação elétrica transmastóidea (na junção cervico medular), vibração do tendão para aumentar a ação dos fusos musculares e oclusão do fluxo sanguíneo para aumentar a atividade dos aferentes musculares do tipo III e IV (Figura 7). Tanto o MEP quanto o período de silêncio (que parece refletir a inibição do córtex motor) aumentaram ao longo de uma contração voluntária

máxima sustentada por dois minutos quando o estímulo foi aplicado ao córtex motor, porém o mesmo comportamento não ocorreu quando foi aplicado o estímulo transmastóideo. Além do mais, as respostas para alterações corticais não sofreram influência quando o fluxo sanguíneo foi ocluído ou aplicada vibração no tendão. Dessa forma, como o estímulo transmastóideo mede excitabilidade de neurônios corticoespinhais e este sofreu pouca alteração durante a contração sustentada, parece que as alterações causadas pelo exercício ocorrem no córtex motor e não podem não sofrer influências das aferências musculares.

Complementando os achados de Taylor et al. (1996), outro estudo do mesmo grupo de pesquisadores (GANDEVIA et al., 1996), mostrou que a ativação voluntária máxima (medida pela *twitch interpolation*) diminuiu ao longo da contração sustentada. Os autores sugerem que a ativação dos motoneurônios a partir do córtex motor (*output* motor) torna-se “sub-ótima” com o desenvolvimento da fadiga, no entanto, este fenômeno pode ser dissociado e ocorrer independente das alterações na excitabilidade do córtex motor, pois ao término do exercício os potenciais motores evocados voltaram aos valores de repouso, enquanto a ativação voluntária permaneceu reduzida.

Figura 7. Esquema experimental para avaliação do potencial motor evocado, período de silêncio e *twitch interpolation* modificado. O manguito é utilizado para ocluir o fluxo sanguíneo e aumentar a atividade dos aferentes musculares do tipo III e IV. Modificado de Taylor et al., (1996).

Posteriormente, foi demonstrado que essas alterações podem ocorrer em outras formas de exercício. Por exemplo, em exercício submáximo (TAYLOR et al., 2003), em contrações intermitentes (TAYLOR et al., 2000) e em exercícios envolvendo músculos locomotores, como o ciclismo (SIDHU; BENTLEY; CARROLL, 2009) e a maratona (ROSS et al., 2007). Quando exercícios envolvendo grande massa muscular foi realizado, tal como o ciclismo e a maratona, a ativação voluntária cortical e o potencial motor evocado ficaram diminuídos por um longo período após o exercício ter sido cessado.

A diminuição na ativação voluntária cortical tem sido considerada uma medida de fadiga central, ou mais especificamente, de fadiga supra-espinhal (GANDEVIA; HERBERT; LEEPER, 2001). Durante a fadiga supra-espinhal é considerado que o output do córtex motor é “sub-ótimo” para produção de força máxima, existindo assim uma reserva que pode ser revelada através da estimulação magnética transcraniana. É considerado que o output “sub-ótimo” do córtex motor seja responsável pela fadiga supra-espinhal. Então, quais mecanismos neurofisiológicos estão por trás deste output diminuído? Infelizmente, esta pergunta ainda não pode ser respondida claramente. Ainda assim, Taylor et al. (2006), sugerem que duas categorias de mecanismos podem ser postuladas: 1) mecanismos que reduzem output descendente a partir do córtex motor, e 2) mecanismos que reduzem a eficácia do output a partir do córtex motor em gerar força. A primeira categoria pode incluir mudanças nas propriedades de neurônios corticoespinhais ou de input para esses neurônios, sejam eles periféricos ou centrais. A segunda categoria pode incluir alterações no comportamento do motoneurônio. Esses se tornam menos responsivos a input descendente e alterações nas propriedades contráteis do músculo, fazendo com que seja necessário aumentar a taxa de disparo das unidades motoras necessárias para manter a contração (TAYLOR et al., 2006).

Além disso, Brasil-Neto et al. (1994) sugeriram que a facilitação ou inibição cortical vista durante e após o exercício poderiam ocorrer por alterações no conteúdo de neurotransmissores e ou nos mecanismos liberadores de neurotransmissores. Realmente, estudos mais atuais sugerem que alterações no conteúdo de neurotransmissores parecem afetar o início da fadiga (ROELANDS; MEEUSEN, 2010), no entanto, não existem estudos que tentaram manipular o conteúdo de neurotransmissores e avaliaram mudanças na excitabilidade do córtex motor ou na ativação voluntária cortical.

Até o presente momento, não é possível identificar quais os mecanismos estão por trás do desenvolvimento da fadiga de forma geral. Embora os mecanismos de fadiga sejam considerados de forma separada como centrais e periféricos, este tipo de denominação não esclareceu totalmente nosso entendimento sobre os fatores determinantes da fadiga e tolerância ao exercício (BARRY; ENOKA, 2007). A tecnologia existente até o momento para o estudo de alterações centrais durante o exercício, seja ele até a fadiga ou não, é bastante incipiente não permitindo chegar a conclusões definitivas. Ainda assim, o avanço neste campo não pode ser negado e essas visões reducionistas (divisão central e periférico) fazem parte do desenvolvimento natural de qualquer ciência (ENOKA; GANDEVIA, 2006).

A utilização de novas tecnologias de neuromodulação, assim como a Estimulação Elétrica por Corrente Contínua (ETCC), tem sido utilizada também como ferramenta para

aumentar nosso entendimento de como o cérebro determina o momento de parar o exercício e como esse ponto final pode ser manipulado para auxiliar no desempenho esportivo - seja de forma aguda ou como um método de recuperação entre sessões - bem como para pacientes sofrendo com doenças que induzem fadiga. Além disso, talvez a ETCC possa ajudar na recuperação de atletas sofrendo de síndrome de *overtraining* ou *overreaching* não funcional, pois, uma interessante hipótese postula que o *overtraining* pode compartilhar vias similares à depressão (ARMSTRONG; VANHEEST, 2002) e a ETCC tem sido sugerida como uma intervenção bem-sucedida no auxílio de pessoas com depressão (BOGGIO et al., 2008).

Por meio de expressivos desenvolvimentos tecnológicos durante as duas últimas décadas, novos métodos estão disponíveis para investigar a função cerebral, como por exemplo, a espectroscopia por infravermelho (NIRS) e EEG, que permitiram importantes estudos preliminares sobre o papel de diferentes regiões do cérebro na regulação do exercício dinâmico. Apesar disso, algumas dessas técnicas são limitadas a investigação apenas de áreas cerebrais superficiais.

A Ressonância Magnética Funcional (fMRI) emergiu no início dos anos 90 e tem gradualmente se estabelecido como o “padrão-ouro” nas pesquisas do cérebro. A técnica mensura as alterações hemodinâmicas após o aumento da atividade neural (HEEGER; RESS, 2002) e oferece aos pesquisadores as áreas do cérebro ativadas durante diferentes tarefas. O fMRI é atualmente o melhor método para avaliar a atividade em áreas profundas do cérebro. No entanto, seu uso é dificultado em exercício dinâmico, já que a posição do sujeito e o pouco espaço dentro do equipamento limitam a execução de alguns movimentos.

4.5 ALTERAÇÕES CENTRAIS PROMOVIDAS PELO EXERCÍCIO

Independente do modelo adotado para explicar a sensação de esforço e, indiretamente, os fatores que limitam o exercício físico, existe sim uma convergência quanto à participação do sistema nervoso central e especificamente do cérebro na regulação do exercício.

Nesse sentido, vários estudos têm investigado a atividade cerebral (ao longo do tempo) durante contrações musculares submáximas e máximas, intermitentes ou sustentadas, e mostraram um aumento na atividade do córtex sensório-motor contralateral para os músculos fadigados (BENWEL et al., 2007; LIU et al., 2003; POST et al., 2009; van DUINEM et al., 2007; HILTY, 2011).

O córtex insular é visto como uma importante região cortical de controle cardiovascular. Através da técnica de estimulação elétrica, a estimulação direta sobre a área

da insula mostrou ser capaz de promover mudanças na frequência cardíaca e pressão arterial de primatas e humanos (WILLIAMSON et al., 1997). Quando a região posterior da insula esquerda era estimulada eletricamente os sujeitos apresentavam bradicardia e quando a insula direita era estimulada a resposta inversa (taquicardia) era observada (OPPENHEIMER et al., 1992). Porém, até o momento não era conhecido se a região da insula seria ativada durante exercícios dinâmicos voluntários. Nesse sentido, Williamson et al. (1997) demonstrou a ativação do córtex insular durante exercício dinâmico.

Na tentativa de demonstrar como o cérebro percebe a fadiga e modula esses sinais para os músculos fadigados, Liu et al. (2002) mensuraram a ativação cerebral (através da fMRI) em 14 sujeitos durante uma contração máxima (*handgrip*) sustentada por 2 min e simultaneamente mediram força de punho por meio de um transdutor e atividade elétrica dos músculos flexor superficial dos dedos, flexor profundo dos dedos e extensor dos dedos no braço direito e flexor superficial dos dedos no braço esquerdo utilizando a técnica de eletromiografia de superfície. O sistema para medir força e atividade elétrica foi adaptado ao meio eletromagnético da ressonância. Enquanto os sinais de força de preensão manual e eletromiografia de superfície diminuem gradativamente ao longo do tempo (apesar do esforço máximo), os dados de fMRI demonstraram aumento durante o primeiro minuto da contração seguido por uma diminuição até níveis semelhantes à fase inicial (LIU et al., 2002). A diminuição do sinal da fMRI durante o último minuto da contração pode indicar aumento na inibição por aferentes III e IV que são relacionadas às respostas sensoriais (exemplo: dor). Esse comportamento ocorreu nas áreas sensório-motoras primárias, secundárias e córtex associativo (área motora suplementar, pré-frontal e cíngulo). Essas respostas dos sinais de fMRI podem refletir um ajuste prévio fortalecendo o comando motor na tentativa de compensar a perda de força e subsequente inibição por *feedbacks* sensoriais (LIU et al., 2002). A estreita associação no padrão de ativação entre as regiões corticais sugere um processamento integrado de informações no cérebro.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 PARTICIPANTES

Participaram do estudo 24 sujeitos adultos; 12 ciclistas ($75,6 \pm 8,4$ kg; estatura $175 \pm 5,3$ cm; $24,4 \pm 7,1$ anos; atividade física $5,4 \pm 1,5$ vezes por semana) e 12 não ciclistas ou treinados ($79,7 \pm 10,5$ kg; $177 \pm 9,1$ cm; $27,4 \pm 4,8$ anos; atividade física $2,3 \pm 1,3$ vezes por semana). Todos os participantes após serem informados adequadamente dos objetivos e procedimentos a que serão submetidos, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo CEP/UNICAMP (número do protocolo 766-2010), porém podendo desistir da sua participação em qualquer momento. Para serem aceitos, os voluntários apresentaram atestado médico para a prática de atividades físicas extenuante, não consumir álcool e substâncias cafeinadas nas 24 horas precedentes aos testes. Sujeitos claustrofóbicos foram excluídos da amostra devido ao limitado espaço do equipamento.

Conforme o funcionamento do aparelho de ressonância magnética, materiais magnéticos não eram aceitos no interior da sala. Assim, antes dos testes, os participantes foram questionados pela presença de qualquer pino, prótese, ou qualquer outro material magnético em seus corpos. A presença desse tipo de material foi um critério de exclusão.

5.2 DESENHO EXPERIMENTAL

Os participantes foram devidamente familiarizados aos equipamentos e procedimentos e realizaram testes no cicloergômetro anexado à cama da ressonância magnética. Todos os testes foram executados a 60 rpm controlados por sinal sonoro e a PSE foi aferida pela escala de Borg (1982) a cada minuto de forma sincronizada ao protocolo. As informações e comandos para os sujeitos foram apresentadas através de um visor acoplado ao equipamento de ressonância magnética funcional do cérebro.

Os dados do presente estudo foram integralmente analisados no Laboratório de NeuroImagem da FCM / UNICAMP, utilizando-se do software *Statistical Parametric Mapping* versão 2008 (SPM8, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) executado sobre a plataforma Matlab 7.7 (The MathWorks, Natick, EUA).

5.3 SESSÃO EXPERIMENTAL

Durante a sessão, os voluntários foram novamente informados dos objetivos e procedimentos deste estudo, assim como dos riscos e benefícios associados à ele. Após o esclarecimento de qualquer dúvida, os participantes foram posicionados adequadamente à cama e ao ergômetro. Para maior acurácia das respostas de PSE, os sujeitos foram também familiarizados à escala de Borg (1982) de 15 pontos (6-20). Foram apresentadas também ancoragens aos extremos da escala da seguinte forma: “7 representa pedalar extremamente leve, como o mínimo de esforço em uma descida” e “19 representa o máximo de esforço exaustivo, como o pedalar ao final de uma subida”.

O teste incremental máximo (CIM) tinha início com 50W, e aumentos de 25 W.min⁻². Os participantes permaneceram pedalando até a exaustão voluntária máxima e foi registrado o pico de potência alcançado (Figura 8). Antes dos testes, os participantes realizaram um aquecimento já na posição de teste por três minutos com cadência e carga livre. Em todos os testes, os voluntários foram solicitados a manter cadência constante de 60 rpm e a exaustão foi apontada quando o participante não conseguia sustentar a cadência proposta por mais de cinco segundos. Com intuito de minimizar o movimento da cabeça e tronco do indivíduo ao pedalar durante os testes, almofadas infláveis e cintas de fixação foram cuidadosamente utilizadas ao redor desses segmentos corporais. A carga final alcançada durante o teste incremental intervalado pelos sujeitos foi 150 ± 28 W. Quatro sujeitos repetiram um novo teste a fim de garantir qualidade de sinal da ressonância funcional com movimento da cabeça menor que 3 mm durante todo o protocolo.

Figura 8. Descrição esquemática do protocolo de teste incremental intervalado realizado durante os testes de ciclismo na ressonância magnética. A cada quatro blocos de 30 s de exercício a carga é incrementada em 25 W a cada dois minutos. Os intervalos entre os blocos são de 30 s. A percepção subjetiva de esforço é aferida ao término de cada bloco indicado pelas setas.

5.4 ERGÔMETRO ADAPTADO PARA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

Recentemente, foi construído um sistema para pedalar no interior da ressonância que pode ser visualizado na Figura 9. O equipamento proporciona ao sujeito pedalar na posição supina sendo posicionado no interior da sala onde é realizada a captura de imagens (Foto 1) por ressonância magnética funcional que transmite, por meio de um cardam (Foto 2), o torque para movimentar o pé-de-vela do ciclossimulador (Computrainer, Racemate, Inc., USA) localizado em outra sala (Foto 3), é medido juntamente com o computador onde são armazenadas as imagens (Foto 4). O sistema oferece ainda um manete posicionado paralelamente ao corpo para auto-sustentação por parte do sujeito durante o pedalar.

Figura 9. Imagens do sistema de pedalar compatível a ressonância magnética.

5.5 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA POR IMAGEM FUNCIONAL

Os voluntários foram escaneados no Laboratório de NeuroImagem do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Para fMRI, a coleta de dados foi realizada em um scanner de ressonância magnética 3.0 T Philips Achieva. O protocolo para aquisição de imagens consiste em: (a) sagital T1 spin-echo, espessura de 6 mm (TR=430, TE=12) para orientação ótima das imagens subsequentes; (b) coronal T1 recuperação invertida (IR), 3 mm de espessura (ângulo de rotação=200°; TR=2700, TE=14, TI=840, matriz=130 × 256, FOV=16 × 18 cm); (c) coronal T2-pesado “fast spin-echo” (FSE), 3-4mm de espessura (ângulo de rotação=120°, TR=4800, TE=129, matriz=252 × 320, FOV=18 × 18 cm); (d) Imagens paralelas em axial ao longo do eixo do hipocampo; T1 gradiente eco (GRE), 3 mm espesso (ângulo de rotação=70°, TR=200, TE=5, matriz=180 × 232, FOV=22 × 22 cm); (e) axial T2 FSE, 4 mm espesso (ângulo de rotação=120°, TR=6800, TE=129, matriz=252 × 328, FOV=21 × 23 cm); (f) volumétrico (3D) T1 GRE, adquirido no plano sagital para construção multiplanar, 1 mm de espessura (ângulo de rotação=35°, TR=22, TE=9, matriz=256 × 220, FOV=23 × 25 cm).

Com relação ao tratamento dos dados, inicialmente foi realizado um alinhamento das imagens, estabelecendo como ponto de referência a comissura anterior. Essa correção foi

aplicada para todas as imagens ao longo do tempo. A determinação da comissura anterior foi realizada utilizando o software SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) executado sobre a plataforma Matlab 7.7 (The MathWorks, Natick, EUA). Como a duração dos testes incrementais era diferente, consequentemente o número de imagens (dinâmicos) também era diferente. Como o tempo final era desconhecido antes dos testes, no momento da captura das imagens era necessário programar a ressonância com um tempo maior, para que a captura não terminasse antes do teste. Então, no tratamento dos dados foi realizada outra correção para excluir o período após o teste, onde não haviam imagens pois o teste já havia finalizado. Assim, por meio do software ImageJ identificamos o último dinâmico capturado para posteriormente corrigir o arquivo (correção do *header*) na interface gráfica NeuroImage Computer Analysis - NCA (Campinas, Brasil) executada dentro da plataforma Matlab 7.7 (The MathWorks, Natick, EUA).

O paradigma com as informações a serem analisadas posteriormente pelo NCA foi feito através da ferramenta Excel. Nesse momento indicamos quais informações queremos rotular e em que momento no tempo esses desfechos devem ser analisados. No presente estudo rotulamos e classificamos os dois desfechos “LOW” e “HIGH” e mostramos em qual janela temporal esses desfechos deveriam ser analisados para que num segundo momento fosse possível realizar as análises estatísticas. Após isso, esse paradigma foi executado no software NCA. Nesse momento também estabelecemos o tempo de *delay* (atraso) para análise dos dados. No presente estudo adotamos o valor de 4 s. Esse valor foi estabelecido levando em consideração o atraso das respostas fisiológicas e consequentemente da distribuição de sangue, que indiretamente é medida na ressonância. Como nosso objetivo era visualizar uma resposta cognitiva nós consideramos que esse seria um *delay* adequado para que os dados não fossem “poluídos” pela tarefa anterior (motora). Todo o processo descrito acima foi repetido para cada sujeito.

Análises de *motion correction* foram aplicadas sobre as imagens. Movimentos da cabeça maiores que 3 mm resultariam em exclusão dos dados da amostra e o sujeito seria solicitado à realização de nova sessão de teste.

Após essa análise e pré-processamento dos dados individuais, a estatística dos dados de imagem foi realizada no software SPM8. Para comparação dos dados de ativação e desativação das áreas cerebrais no momento em que a PSE era reportada em comparação ao repouso quando considerada todas as intensidades (LOW+HIGH), a intensidade baixa (“LOW”) e intensidade alta (“HIGH”) foi utilizada a análise “*one sample t test*”. Para comparação entre as intensidades “LOW” vs “HIGH” foi realizada análise “*paired t test*”. Por

fim, para comparação entre ciclistas e não ciclistas foi realizada análise “*two sample t test*”. Foi estabelecido o nível de significância *Family-wise error* (correção para comparações múltiplas) $P < 0,05$, considerada mais rigorosa. Quando não encontrada diferença foi utilizado o valor de $P < 0,001$.

6 RESULTADOS

Os resultados das análises das imagens de fMRI são apresentados na forma de figuras e tabelas, representando as respostas significativas. Para facilitar a compreensão os resultados serão apresentados em diferentes tópicos de acordo com o tipo de análise.

6.1 Análise agrupando todas as respostas de PSE

A Figura 10 representa as áreas ativadas e inibidas dos sujeitos durante o protocolo experimental considerando na mesma análise todas as intensidades e níveis de treinamento quando comparados à condição repouso. A Tabela 10 demonstra de forma detalhada as regiões anatômicas onde houve diferenças significativas no momento da formação da percepção de esforço. Podemos destacar a ativação de áreas associadas ao controle dos movimentos (córtex motor), sensitivas, visuais, auditivas e estruturas límbicas, como por exemplo, córtex motor primário, córtex somatossensorial primário, cerebelo, precuneus, giro fusiforme, giro lingual e giro do cíngulo. Entre as áreas inibidas, podemos observar estruturas localizadas no lobo occipital, córtex pré-frontal e tálamo, entre essas áreas podemos apontar o giro angular, área de Wernicke, córtex auditivo primário, córtex visual associativo e córtex pré-motor e motor suplementar.

Figura 10. Representação da ativação e inibição das áreas cerebrais no momento em que a percepção subjetiva de esforço (PSE) era reportada. Essa figura representa uma resposta global considerando todas as intensidades (LOW+HIGH) e todos os sujeitos (ciclistas e não ciclistas). (n=24)

Tabela 1. Áreas anatômicas onde foram demonstradas diferenças significativas quando comparado à condição repouso. Essa análise representa uma resposta global considerando todas as intensidades (LOW+HIGH) e todos os sujeitos (ciclistas e não ciclistas). (n=24)

LOW + HIGH ativação (<i>Extent threshold k = 10 voxels</i>); FWE < 0,05										
Cluster-level	Peak-level		Coordenadas			AB Área anatômica				
pFWE-corr	KE	pFWE-corr	T	ZE	x (mm)	y (mm)	z (mm)			
0,000	2972	0,000	7,70	6,16	9	-7	46	24	giro cingulado direito	
		0,000	7,62	6,12	45	-22	46	2	giro pós-central direito (córtex somatossensorial primário)	
		0,000	7,26	5,91	39	-22	64	4	giro pré-central direito (córtex motor primário)	
0,000	414	0,000	7,31	5,94	0	-46	-2		cúlmén esquerdo	
		0,000	7,31	5,94	-6	-61	-5		cúlmén esquerdo	
		0,000	7,21	5,89	3	-70	-11		vermis direito	
0,000	47	0,001	6,45	5,43	39	47	25	10	giro frontal superior direito (córtex pré-frontal anterior)	
		0,014	5,61	4,88	30	56	22	09	giro frontal superior direito (córtex dorsolateral pré-frontal)	
		0,014	5,60	4,88	18	56	31	09	giro frontal superior direito (córtex dorsolateral pré-frontal)	
0,000	37	0,001	6,37	5,38	9	-67	55	07	lóbulo superior parietal direito (córtex de associação somatossensorial)	
		0,028	5,37	4,72	18	-64	61	07	lóbulo superior parietal direito (córtex de associação somatossensorial)	
		0,030	5,33	4,69	12	-55	58	07	precuneus direito (córtex de associação somatossensorial)	
0,000	33	0,002	6,21	5,28	0	-79	1		giro lingual direito	
		0,003	6,12	5,22	-3	-82	-11		declive esquerdo (cerebelo)	
0,000	23	0,003	6,08	5,19	39	26	40	08	giro frontal médio direito (campos oculares)	
0,000	19	0,005	5,98	5,13	54	-52	-8	37	giro temporal médio direito (giro fusiforme)	
		0,015	5,58	4,86	63	-49	-5	21	giro temporal médio direito	
0,000	21	0,006	5,89	5,07	-27	-58	37	39	giro angular esquerdo	
0,000	46	0,007	5,84	5,04	9	-85	25	18	cuneus direito (córtex visual secundário)	
		0,007	5,83	5,03	6	-70	19	18	cuneus direito (córtex visual secundário)	
		0,021	5,47	4,79	-6	-85	25	18	cuneus esquerdo (córtex visual secundário)	
0,002	10	0,008	5,79	5,01	45	-37	-5		giro temporal médio direito	
0,001	13	0,012	5,66	4,92	-21	26	4		claustrum esquerdo	
0,001	11	0,014	5,59	4,87	51	-22	-11	21	giro temporal médio direito	
0,000	16	0,016	5,55	4,84	24	23	4		claustrum direito	
		0,027	5,37	4,72	6	20	7		caudado direito	
LOW + HIGH inibição (<i>Extent threshold k = 10 voxels</i>); FWE < 0,05										
0,000	6512	0,000	8,03	6,34	-45	-67	31	39	giro angular esquerdo	
		0,000	7,60	6,11	-51	-58	16	22	giro temporal superior esquerdo	
		0,000	7,52	6,06	-6	-28	7		tálamo esquerdo	
0,000	364	0,000	6,94	5,73	48	-67	7	37	giro temporal médio direito (giro fusiforme)	
		0,000	6,77	5,63	45	-70	31	39	giro angular direito	
		0,001	6,48	5,45	39	-79	10	19	giro occipital médio direito (córtex visual associativo)	
0,000	18	0,003	6,17	5,26	48	-4	52	06	giro pré-central direito (córtex pré-motor e motor complementar)	
		0,015	5,62	4,89	39	11	52	06	giro frontal médio direito (córtex pré-motor e motor suplementar)	
0,000	29	0,004	6,04	5,17	-30	-79	-11	19	giro fusiforme esquerdo (córtex visual associativo)	
		0,007	5,88	5,06	-21	-85	-11	18	giro fusiforme esquerdo (córtex visual secundário)	
0,000	73	0,006	5,96	5,12	51	23	34	09	giro frontal médio direito (córtex dorsolateral pré-frontal)	
		0,008	5,86	5,05	42	17	25	46	giro frontal médio direito (córtex pré-frontal dorsolateral)	
		0,008	5,85	5,05	51	11	34	09	giro frontal médio direito (córtex dorsolateral pré-frontal)	
0,000	21	0,006	5,93	5,10	6	-28	61	06	lóbulo paracentral direito (córtex pré-motor e motor suplementar)	
		0,017	5,59	4,87	0	-37	61	04	lóbulo paracentral esquerdo (córtex motor primário)	
0,000	20	0,007	5,89	5,07	-6	-40	55	05	lóbulo paracentral esquerdo (córtex de associação somatossensorial)	
		0,026	5,44	4,77	-3	-52	55	07	precuneus esquerdo (córtex de associação somatossensorial)	
0,000	14	0,009	5,82	5,03	-12	-79	1	18	giro lingual esquerdo (córtex visual secundário)	
		0,014	5,65	4,91	-18	-73	-2	18	giro lingual esquerdo (córtex visual secundário)	

KE = tamanho do cluster em voxels; T = valor do T no pico local; ZE = score Z; AB = área Brodmann.

6.2 Análise das intensidades fMRI

A Figura 11 e 12 representa as áreas ativadas e inibidas dos sujeitos durante o protocolo experimental nas diferentes intensidades, LOW e HIGH, comparados à condição repouso. A Tabela 2 demonstra de forma detalhada as regiões anatômicas onde houve diferenças significativas nas intensidades LOW e HIGH no momento da formação da percepção subjetiva de esforço. Na intensidade LOW, observamos a ativação significativa do cerebelo e córtex de associação somatossensorial. Quando olhamos para a inibição destacamos uma área pré-frontal e giro temporal superior (área auditiva primária). Na intensidade HIGH, foi observamos a ativação do giro do cíngulo e inibição do giro angular.

Figura 11. Representação da ativação e inibição das áreas cerebrais nas intensidades LOW no momento em que a percepção subjetiva de esforço (PSE) era reportada. (n=24)

Figura 12. Representação da ativação e inibição das áreas cerebrais na intensidade HIGH no momento em que a percepção subjetiva de esforço (PSE) era reportada. (n=24)

Tabela 2. Áreas anatômicas e picos locais onde foram demonstradas diferenças significativas quando comparado à condição repouso. Essa análise representa a resposta das intensidades LOW e HIGH (ciclistas e não ciclistas). (n=24)

LOW ativação (<i>Extent threshold k = 0 voxels</i>); FWE < 0,05									
Cluster-level		Peak-level			Coordenadas			AB	Área anatômica
pFWE-corr	K^E	pFWE-corr	T	Z_T	x (mm)	y (mm)	z (mm)		
0,006	3	0,018	6,63	4,91	3	-52	-2		cúlmén direito (cerebelo)
0,004	4	0,019	6,61	4,90	27	-43	58	05	giro pós-central direito (córtex de associação somatossensorial)
0,001	7	0,025	6,46	4,83	-9	-58	-5		cúlmén esquerdo (cerebelo)
LOW inibição (<i>Extent threshold k = 0 voxels</i>); FWE < 0,05									
0,000	9	0,010	6,90	5,03	-24	38	-11	11	giro frontal médio esquerdo (área órbita frontal)
		0,015	6,71	4,94	-33	35	-14	11	giro frontal médio esquerdo (área órbita frontal)
0,003	4	0,015	6,70	4,94	57	-25	7	22	giro temporal superior direito (área de Wernicke)
0,017	1	0,034	6,33	4,77	48	-10	4	22	giro temporal superior direito (área de Wernicke)
0,017	1	0,043	6,21	4,71	-21	44	43	08	giro frontal superior esquerdo (campos oculares frontais)
HIGH ativação (<i>Extent threshold k = 0 voxels</i>); FWE < 0,05									
0,006	3	0,022	6,53	4,86	18	-4	43	24	giro cingulado direito (córtex ventral cingulado anterior)
HIGH inibição (<i>Extent threshold k = 0 voxels</i>); FWE < 0,05									
0,000	18	0,007	7,02	5,08	-45	-70	31	39	giro angular esquerdo (área de Wernicke)
		0,014	6,74	4,96	-45	-61	25	39	giro temporal médio esquerdo
0,015	1	0,015	6,72	4,95	-45	-10	55	04	giro pré-central esquerdo (córtex motor primário)
0,015	1	0,022	6,56	4,88	-63	-46	10	22	giro temporal superior esquerdo
0,004	3	0,023	6,53	4,86	-15	-67	25	31	precuneus esquerdo (córtex dorsal cingulado posterior)
0,015	1	0,041	6,28	4,75	-57	-1	-14	21	giro temporal médio esquerdo
0,015	1	0,050	6,19	4,70	-42	-4	55	06	giro pré-central esquerdo (córtex pré-motor e motor suplementar)

K^E = tamanho do cluster em voxels; T = valor do T no pico local; Z_E = score Z; AB = área Brodmann.

6.3 Análise LOW vs HIGH fMRI

A Figura 13 representa as áreas ativadas e inibidas dos sujeitos durante o protocolo experimental nas diferentes intensidades, LOW vs HIGH, comparados entre si. A Tabela 3 demonstra de forma detalhada as regiões anatômicas onde houve diferenças significativas nas intensidades LOW vs HIGH no momento em que a percepção de esforço era processada. A intensidade LOW mostrou maior ativação do córtex de associação somatossensorial e maior inibição do giro pré-frontal, quando comparado à intensidade HIGH. Por outro lado, a intensidade HIGH demonstrou maior inibição do giro supramarginal, giro do cíngulo e giro angular.

Figura 13. Comparação entre as intensidades LOW e HIGH. Representação da ativação e inibição das áreas que são diferentes entre as condições. (n=24)

Tabela 3. Áreas anatômicas e picos locais onde foram demonstradas diferenças significativas entre as intensidades LOW e HIGH (ciclistas e ciclistas). (n=24)

LOW > HIGH ativação (Extent threshold k=0 voxels); P< 0,001										
Cluster-level		Peak-level				Coordenadas			AB Área anatômica	
pFWE-corr	K ^E	pFWE-corr	T	Z _E	P	x (mm)	y (mm)	z (mm)		
0,928	5	0,978	3,92	3,39	0,000	21	-40	58	05	lóbulo parietal superior esquerdo (córtex de associação somatossensorial)
0,987	2	0,991	3,80	3,31	0,000	21	-28	58	03	giro pós-central direito (córtex somatossensorial primário)
0,996	1	0,993	3,76	3,29	0,001	39	-16	55	04	giro pré-central direito (córtex motor primário)
0,996	1	0,995	3,72	3,26	0,001	12	-28	58	06	giro frontal medial direito (córtex pré-motor e motor suplementar)
0,973	3	0,996	3,70	3,24	0,001	57	-28	37	40	lóbulo parietal inferior direito (giro supra-marginal)
0,996	1	0,998	3,63	3,20	0,001	6	-19	-8		núcleo vermelho direito (mesencéfalo)
0,987	2	0,998	3,61	3,18	0,001	42	-28	55	03	giro pós-central direito (córtex somatossensorial primário)
0,987	2	0,999	3,54	3,13	0,001	51	5	34	09	giro frontal médio direito (córtex dorsolateral pré-frontal)
0,996	1	1,000	3,50	3,10	0,001	3	-58	58	07	precuneus direito (córtex de associação somatossensorial)
LOW > HIGH inibição (Extent threshold k=0 voxels); P< 0,001										
0,980	3	1,000	3,60	3,18	0,001	-24	35	-2	47	giro frontal inferior esquerdo (giro pré-frontal inferior)
0,998	1	1,000	3,52	3,12	0,001	-21	41	-2	10	giro frontal medial esquerdo (córtex pré-frontal anterior)
LOW < HIGH inibição (Extent threshold k=0 voxels); P< 0,001										
0,998	1	0,840	4,43	3,73	0,000	-24	-76	43	07	precuneus esquerdo (córtex de associação somatossensorial)
0,858	7	0,867	4,38	3,70	0,000	51	-28	22	40	lóbulo parietal inferior direito (giro supramarginal)
		1,000	3,56	3,15	0,001	60	-34	25	40	lóbulo parietal inferior direito (giro supramarginal)
0,858	7	0,879	4,35	3,68	0,000	36	-37	55	40	lóbulo parietal inferior direito (giro supramarginal)
		0,955	4,14	3,54	0,000	27	-37	55	40	sub-gyral direito (giro supramarginal)
0,624	12	0,913	4,27	3,63	0,000	-6	-46	25	23	cingulado posterior esquerdo (córtex ventral cingulado posterior)
0,578	13	0,955	4,14	3,54	0,000	45	-67	31	39	giro angular direito
0,992	2	0,974	4,05	3,48	0,000	-45	-61	25	39	giro temporal médio (giro angular)
0,960	4	0,978	4,03	3,47	0,000	30	-43	-23		cúmen direito (cerebelo)
0,932	5	0,985	3,98	3,43	0,000	30	-70	25	31	precuneus direito (córtex dorsal cingulado posterior)
0,992	2	0,994	3,87	3,36	0,000	3	-28	22	23	cingulado posterior direito (córtex ventral cingulado posterior)
0,998	1	0,996	3,82	3,33	0,000	6	62	10	10	giro frontal medial direito (córtex pré-frontal anterior)
0,992	2	0,997	3,79	3,31	0,000	6	-34	22	23	cingulado posterior direito (córtex ventral cingulado posterior)
0,998	1	0,999	3,72	3,26	0,001	54	-25	40	02	giro pós-central direito (córtex somatossensorial primário)
0,992	2	0,999	3,71	3,25	0,001	54	-55	28	40	giro supramarginal direito
0,998	1	0,999	3,66	3,21	0,001	-39	-22	61	04	giro pré-central esquerdo (córtex motor primário)
0,998	1	0,999	3,66	3,21	0,001	-36	-19	58	04	giro pré-central esquerdo (córtex motor primário)
0,998	1	1,000	3,58	3,16	0,001	27	-61	28	07	precuneus direito (córtex de associação somatossensorial)
0,998	1	1,000	3,57	3,15	0,001	21	-61	52	07	precuneus direito (córtex de associação somatossensorial)
0,998	1	1,000	3,52	3,12	0,001	6	-46	28	31	giro cingulado direito (córtex dorsal cingulado posterior)
0,998	1	1,000	3,52	3,11	0,001	51	-1	37	06	giro pré-central direito (córtex pré-motor e motor suplementar)
0,998	1	1,000	3,52	3,11	0,001	6	65	4	10	giro frontal medial direito (córtex pré-frontal anterior)
0,998	1	1,000	3,51	3,11	0,001	33	-52	-23		cúmen direito (cerebelo)
0,998	1	1,000	3,51	3,11	0,001	-3	-25	22	23	cingulado posterior esquerdo (córtex ventral cingulado posterior)

K^E = tamanho do cluster em voxels; T = valor do T no pico local; Z_E = score Z; AB = área Brodmann.

6.4 Análise ciclistas vs não ciclistas fMRI

A Figura 14 representa as áreas ativadas e inibidas durante o protocolo experimental comparando indivíduos ciclistas e não ciclistas, comparados entre si. A Tabela 4 demonstra de forma detalhada as regiões anatômicas onde houve diferenças significativas entre indivíduos ciclistas e não ciclistas (treinados) no momento da formação da percepção subjetiva de esforço. Os ciclistas mostraram maior ativação do córtex motor primário, por outro lado, sujeitos saudáveis mostraram maior ativação do giro parahipocampal e caudado. Além disso, ciclistas mostraram maior inibição do córtex somatossensorial primário, cerebelo e giro fusiforme.

Figura 14. Comparação entre sujeitos ciclistas (n=12) e não ciclistas (n=12). Representação da ativação e inibição das áreas que são diferentes entre as condições.

Tabela 4. Áreas anatômicas e picos locais onde foram demonstradas diferenças significativas entre ciclistas e não ciclistas (LOW + HIGH). (n=24)

ciclistas > não ciclistas positivo, LOW + HIGH (Extent threshold k = 0 voxels); $P < 0,001$										
Cluster-level		Peak-level				MNI coordinate			BA	Anatomic area
pFWE-corr	K^E	pFWE-corr	T	Z_E	P	x (mm)	y (mm)	z (mm)		
0,729	11	0,779	3,89	3,60	0,000	-48	-10	46	04	giro pré-central esquerdo (córtex motor primário)
0,986	1	0,911	3,68	3,43	0,000	-54	-16	31	03	giro pós-central esquerdo (córtex somatossensorial primário)
0,986	1	0,990	3,39	3,19	0,001	-48	-52	34	40	giro supramarginal esquerdo
ciclistas < não ciclistas positivo, LOW + HIGH (Extent threshold k = 0 voxels); $P < 0,001$										
0,824	8	0,849	3,79	3,52	0,000	33	-13	-14		giro parahipocampal direito
0,986	1	0,860	3,78	3,50	0,000	21	17	-11	47	giro subcalosal direito (giro pré-frontal inferior)
0,854	7	0,877	3,75	3,48	0,000	3	17	4		caudado esquerdo
0,955	3	0,922	3,66	3,41	0,000	0	-34	-11		cúlmén esquerdo
0,986	1	0,997	3,28	3,09	0,001	-21	8	-14	47	giro frontal inferior esquerdo (giro pré-frontal inferior)
ciclistas > não ciclistas negativo, LOW + HIGH (Extent threshold k = 0 voxels); FWE < 0,05										
0,003	8	0,010	5,74	4,96	0,000	42	-25	49	03	giro pós-central direito (córtex somatossensorial primário)
0,003	7	0,012	5,66	4,90	0,000	18	-58	-17		declive direito (cerebelo)
0,011	3	0,015	5,58	4,85	0,000	0	-49	-2		cúlmén esquerdo (cerebelo)
0,011	3	0,024	5,41	4,74	0,000	3	-70	-11		vermis direito (cerebelo)
0,005	6	0,027	5,38	4,71	0,000	-48	-67	-2	37	giro temporal inferior esquerdo (giro fusiforme)
0,024	1	0,039	5,25	4,62	0,000	21	-7	46	06	giro frontal médio direito (córtex pré-motor e motor suplementar)
0,016	2	0,040	5,23	4,61	0,000	-30	-34	46	03	giro pós-central esquerdo (córtex somatossensorial primário)
0,024	1	0,048	5,17	4,57	0,000	15	-1	43	24	giro cingulado direito (córtex ventral cingulado anterior)

K^E = tamanho do cluster em voxels; T = valor do T no pico local; Z_E = score Z; AB = área Brodmann.

6.5 Análise ciclistas vs não ciclistas em diferentes intensidades fMRI

A Figura 15 representa as áreas ativadas e inibidas durante o protocolo experimental comparando ciclistas e não ciclistas, comparados entre si, nas diferentes intensidades (HIGH e LOW). A Tabela 5 demonstra de forma detalhada as regiões anatômicas onde houve diferenças significativas entre ciclistas e não ciclistas nas intensidades LOW e HIGH no momento da formação da percepção subjetiva de esforço. Na intensidade LOW, os indivíduos saudáveis mostraram maior inibição do giro temporal superior, caudado e ínsula esquerda. Na intensidade HIGH, os saudáveis mostraram maior ativação do caudado. Os ciclistas mostraram maior inibição do giro fusiforme, córtex cingulado e córtex visual associativo.

Tabela 5. Áreas anatômicas e picos locais onde foram demonstradas diferenças significativas entre ciclistas e não ciclistas nas intensidades LOW e HIGH. (n=24)

ciclistas < não ciclistas negativo LOW (Extent threshold k = 0 voxels); P < 0,001										
Cluster-level		Peak-level				MNI coordinate			BA	Anatomic area
pFWE-corr	K^E	pFWE-corr	T	Z_E	P	x (mm)	y (mm)	z (mm)		
0,967	3	0,980	3,86	3,34	0,000	-51	-7	-8	22	giro temporal superior esquerdo
0,983	2	0,982	3,85	3,33	0,000	12	-25	25		caudado direito
0,983	2	0,995	3,69	3,22	0,001	21	-34	22		caudado direito
0,983	2	0,998	3,60	3,16	0,001	-39	-7	25	13	insula esquerda (córtex insular)
ciclistas < não ciclistas positivo HIGH (Extent threshold k = 0 voxels); P < 0,001										
0,981	2	0,986	3,79	3,29	0,000	-33	-31	-2		caudado esquerdo
0,992	1	0,998	3,58	3,14	0,001	12	26	1		caudado direito
ciclistas > não ciclistas negativo HIGH (Extent threshold k = 0 voxels); P < 0,001										
0,954	4	0,983	3,91	3,37	0,000	6	-37	7	30	giro parahipocampal direito (córtex cingulado)
0,974	3	0,986	3,89	3,36	0,000	-45	-73	1	19	giro temporal inferior esquerdo (córtex visual associativo)
0,661	12	0,987	3,88	3,35	0,000	-48	-61	1	37	giro temporal médio esquerdo (giro fusiforme)
		0,998	3,66	3,20	0,001	-54	-55	1	37	giro temporal médio esquerdo (giro fusiforme)
0,996	1	0,999	3,55	3,12	0,001	33	-7	4		claustrum direito
0,996	1	1,000	3,53	3,10	0,001	36	-64	-17		declive
ciclistas < não ciclistas negativo HIGH (Extent threshold k = 0 voxels); P < 0,001										
0,996	1	0,998	3,64	3,18	0,001	-45	-64	19	39	giro temporal médio esquerdo (giro angular)

K^E = tamanho do cluster em voxels; T = valor do T no pico local; Z_E = score Z; AB = área Brodmann.

7 DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo foram áreas cerebrais envolvidas na regulação do exercício físico de baixa (LOW) e alta intensidade (HIGH), indicando ativações de regiões associadas ao controle motor e inibição de diversas áreas conhecidas por exercer funções cognitivas. Essas áreas cerebrais podem estar envolvidas no processamento da PSE durante o exercício físico de baixa e alta intensidade indicando ativações de regiões associadas ao controle motor (córtex motor primário e cerebelo), sensoriais (córtex somatossensorial e córtex de associação somatossensorial) e inibição de diversas áreas do córtex pré-frontal conhecidas por exercer funções cognitivas, permitindo avaliar a ativação e inibição das áreas cerebrais envolvidas na formação da PSE.

Na primeira análise dos resultados desse estudo, foram consideradas todas as imagens relacionadas às intensidades durante a sessão experimental de forma a alcançar as respectivas modificações na regulação cerebral associada à formação da percepção subjetiva de esforço demonstrando a ativação e inibição das áreas associadas a todas as intensidades. A Figura 10 demonstra essas áreas significativamente ativadas e inibidas. Da mesma forma, a tabela 1 mostra os mesmos resultados de maneira numérica. No presente estudo, nossos resultados demonstraram que as seguintes áreas estão relacionadas à PSE foram ativadas: giro cingulado, giro pré-central (córtex motor primário), giro pós-central (córtex somatossensorial primário), giro frontal superior (córtex pré-frontal e córtex dorsolateral pré-frontal), giro frontal superior, lóbulo superior parietal (córtex de associação somatossensorial), giro lingual (córtex de associação somatossensorial), giro temporal médio (giro fusiforme), giro frontal médio (campos oculares), precuneus (córtex de associação somatossensorial), cuneus (córtex visual secundário) e cerebelo. De forma complementar, as áreas inibidas foram: giro angular, giro temporal superior, giro temporal médio, giro pré-central (córtex pré-motor e motor suplementar), giro temporal superior (giro fusiforme), giro frontal médio (córtex pré-motor e motor suplementar; córtex pré-frontal dorsolateral), giro occipital médio (córtex visual associativo), giro lingual (córtex visual secundário), lóbulo paracentral (córtex motor primário; córtex pré-motor e motor suplementar; córtex de associação somatossensorial), precuneus (córtex de associação somatossensorial) e tálamo. Analisando de forma global, os resultados encontrados aqui demonstram principalmente uma ativação de áreas associadas ao controle motor, áreas sensitivas e associadas ao reconhecimento de linguagem e inibição principalmente de estruturas do lobo occipital e córtex pré-frontal.

Nas figuras 11 e 12 estão demonstradas as áreas ativadas e inibidas nas intensidades LOW e HIGH. Quando analisamos a intensidade LOW podemos destacar a ativação do cerebelo e córtex de associação somatossensorial (associadas a funções motoras e sensoriais) e inibição de áreas relacionadas à interpretação de informações como a área de Wernicke e áreas visuais. Na intensidade HIGH, destacamos a ativação do giro do cíngulo, que está associado ao sistema límbico, responsável pelas emoções e comportamento; e a inibição da área de Wernicke. Vale lembrar que esses resultados demonstram as alterações na ativação e inibição dessas áreas em relação à condição de repouso. Embora algumas dessas respostas não representem uma área grande (número grande de voxel), essas análises iniciais assumiram um rigor estatístico alto e foram significantes por análise de FWE. Essas informações também são apresentadas na tabela 3.

A integração multissensorial no cérebro está relacionada com o processamento de informações das diferentes modalidades sensoriais, como a visão, audição, tato, olfato e paladar (CAMPOS et al., 2012). Além disso, também se ocupa com a interação de várias modalidades sensoriais e como cada modalidade sensorial influencia outros processamentos (STEIN et al., 2014). Durante o exercício intenso isso poderia se tornar ainda mais complicado, pois existem perturbações consideráveis para a homeostase fisiológica, criando a necessidade de um “aumento” considerável na “comunicação” e “cálculos” dentro do cérebro. Dessa forma, as percepções podem refletir como o cérebro integra e categoriza os sinais de entrada (*inputs*) resultantes de vários estímulos diferentes. A percepção de esforço parece ser resultado de um processo neuronal de sinais sensoriais, influenciada por muitos fatores psicológicos e sociológicos (NOBLE; ROBERTSON, 1996) e parece estar estreitamente relacionada com a atividade de várias áreas do córtex motor, incluindo a área pré-motora e áreas motoras primárias (de MORREE et al., 2012). Podemos observar que em diferentes análises abordadas no presente estudo essas áreas sensoriais aparecem como estruturas significativamente ativadas e/ou inibidas. Além disso, olhando para os resultados também podemos ver a participação do tálamo, uma estrutura de integração de informações e importante na cognição.

A figura 13 apresenta os resultados da comparação entre as duas intensidades citadas acima, LOW vs HIGH. Analisando os dados podemos destacar as seguintes informações: a ativação do lóbulo parietal superior (córtex de associação somatossensorial) é maior na intensidade LOW. Outras áreas também mostraram diferenças significativas, porém apresentaram um valor de cluster mínimo e não mostraram significância pelo método mais

rígido (FWE). Dentre essas regiões estão algumas áreas motoras (córtex motor primário e córtex pré-motor). Quando observamos o que foi mais inibido no HIGH, podemos destacar o giro angular, giro do cíngulo posterior e giro supramarginal. Essas são regiões muito interessantes, o giro angular, por exemplo, parece estar relacionado a linguagem, processamento de números, cognição espacial, resgate de memórias, atenção e a teoria da mente, e quando estimulado pode causar uma impressão de que se está fora do próprio corpo, aparentando ser uma viagem astral (BLANKE et al., 2004). O giro cingulado posterior é altamente conectado e uma das regiões mais metabolicamente ativo no cérebro, mas não há consenso quanto ao seu papel cognitivo. (PEARSON et al., 2011; LEECH; SHARP, 2014). O córtex cingulado posterior também tem alta conectividade funcional, com extensas redes de conectividade intrínsecas, redes de regiões do cérebro envolvidas em uma série de tarefas que compartilham padrões espaço-temporais (LEECH; SHARP, 2014). O córtex cingulado posterior é ainda bilateralmente ativado por estímulos emocionais, independentemente da valência (positiva ou negativa). Isto está em contraste com outras estruturas do sistema límbico, tal como a amígdala, que respondem de forma desproporcionada a estímulos negativos. Estes resultados suportam a hipótese de que o córtex cingulado posterior medeia as interações entre emoção e memória (MADDOCK et al., 2001). O grande desafio é interpretar como e por que essas alterações na atividade dessas regiões podem explicar e de certa forma até modular nossa percepção de esforço. Essas regiões embora ainda não sejam completamente entendidas, parecem estar intimamente relacionadas a processos cognitivos e são mais inibidas em intensidades mais altas.

Sob uma perspectiva evolutiva o córtex pré-frontal (PFC) é uma região recente e mais desenvolvida nos seres humanos, responsável por funções cognitivas complexas (pensamento abstrato, flexibilidade cognitiva, planejamento, auto-reflexão, tomada de decisão, memória de trabalho, controle inibitório, etc) considerada como uma área integradora de processamento de informações no cérebro (KANE; ENGLE, 2002). Nesse sentido, o córtex pré-frontal parece exercer um papel fundamental para tolerância e controle do exercício físico através do processamento e integração de informações de alterações fisiológicas (homeostase muscular e cardiopulmonar) com aspectos psicológicos (motivação, afeto e percepção de esforço) (ROBERTSON; MARINO, 2016). Da mesma forma, a hipótese do marcador somático de Antonio Damásio propõe que a tomada de decisão ocorre pelo duplo processamento de informações racionais e emocionais (DAMASIO, 1996). As áreas ventro medial (VM) e dorsolateral (DL) do PFC são as áreas responsáveis por processar as informações oriundas do

sistema límbico (emoções) (DAMASIO, 1996). Nesse modelo, a tomada de decisão de aumentar ou diminuir a intensidade pode ser baseada em alterações da homeostase periférica durante o exercício, como por exemplo, a diminuição de pH intramuscular, concentração de glicogênio e cardiovasculares (PO_2 , PCO_2 , frequência cardíaca e pressão arterial) que são emoções enviadas ao encéfalo (*bottom-up*) que quando processadas (*top-down*) pelo PFC geram a PSE (St CLAIR GIBSON et al., 2006; TAYLOR et al., 2010). Este modelo considera apenas atividade do PFC, porém nossos resultados apontam para inibição do PFC durante o exercício. Isso levanta o questionamento de como se encontra o processamento destas informações durante o exercício e como a PSE é formada. Mesmo durante um período de hipofrontalidade o cérebro ainda é capaz de “calcular” a percepção subjetiva de esforço, o que pode sugerir uma possível adaptação ou mecanismo de proteção para garantir a integridade física. Porém, parece razoável sugerir que essas regiões do cérebro podem ser responsáveis pela integração de sinais aferentes fisiológicos da periferia para promover o controle emocional e consciente da percepção de estresse durante o exercício.

Por outro lado, estudos mostraram ainda que a sensação de esforço pode mudar a despeito de alterações/estresse metabólico (MARCORA; BOSIO; MORREE, 2008; MARCORA; STAIANO; MANNING, 2009). Nas teorias por trás da sensação de esforço (originalmente chamadas de sensação de inervação) apresentadas no início do século 19 por fisiologistas como Helmholtz e Wundt (ROSS; BISCHOF, 1981), eles acreditavam que ações voluntárias poderiam produzir sensações no cérebro, independentemente de informações aferentes derivadas da musculatura ativa.

Além disso, embora seja muito debatido, o conceito original do termo sensação de esforço nem sempre é aplicado corretamente causando interpretações diferentes. Por exemplo, em contraste com o conceito original, a sensação de esforço tem sido usada para descrever a integração das sensações originadas dos órgãos periféricos (TUCKER, 2009; HAMPSON et al., 2001). A teoria de descargas corolárias propõe que uma cópia eferente do comando motor é enviada diretamente do córtex motor para as áreas sensoriais do cérebro, de modo a auxiliar na geração de percepções associados com o comando do motor (*output*) (BUBIC et al., 2010; CHRISTENSEN et al., 2007; POULET et al., 2007; ENOKA; STUART, 1992). Nesse sentido, existe uma forte relação entre a percepção de esforço e atividade muscular (eletromiografia) durante o exercício, e essa relação parece ser fortemente influenciada por um mecanismo neurofisiológico de *feed-forward*, onde um maior recrutamento de unidades motoras e aumento da frequência de disparo promoveriam também um aumento do número de cópias eferentes recebido por regiões sensoriais dentro do cérebro (de MORREE et al., 2012,

DUNCAN et al., 2006; LAGALLY et al., 2002). Esta teoria é apoiada pela relação entre a percepção de esforço e o aumento do *drive* central, necessário para se manter em exercício em intensidades mais altas e/ou durante períodos de enfraquecimento muscular causados por fadiga periférica (OVERTON et al., 2013) ou paralisia parcial (LUU et al., 2011; GANDEVIA; MCCLOSKEY, 1977).

Luu et al. (2011) demonstraram que, reduzindo a força muscular usando um bloqueio neuromuscular, sensações de peso foram reduzidas, provavelmente devido ao *feedback* periférico reduzido associado à paralisia das fibras intrafusais do fuso muscular. Nesse sentido, foi proposto que a dor induzida pelo exercício é um fator importante na regulação da intensidade do exercício (MAUGER, 2014). Além disso, o bloqueio da atividade das vias sensoriais aferentes dos membros inferiores durante o ciclismo produziu maior sensação de esforço, quando se esperava que fosse menor, durante contrarrelógio de 5 km quando comparado ao controle (AMANN et al., 2009). Isso ocorreu mesmo ambos tendo produzido a mesma potência média. Nesse sentido, a percepção de esforço pode ser regulada não só pela discrepância ou equilíbrio entre *feedback* sensorial previsto e real, mas também outros fatores psicológicos complexos, tais como memória/experiência prévia de exercício (St CLAIR GIBSON et al., 2006), motivação (ABBISS; LAURSEN, 2005), afeto positivo e negativo (RENFREE et al., 2012) e consciência (St CLAIR GIBSON et al., 2006).

Estudos têm avançado nossa compreensão dos mecanismos envolvidos neste modelo em movimentos voluntários. Christensen et al. (2007) sugerem que o córtex pré-motor parece modular o córtex somatossensorial primário via cópia eferente, independente de *feedback* sensorial. Usando estimulação elétrica direta no cérebro, Desmurget et al. (2009) (ver também HAGGARD, 2009) demonstraram que a área motora suplementar é intimamente relacionada aos comandos motores, enquanto o córtex parietal está envolvido nas previsões sensoriais dos movimentos. Da mesma forma, Wolpert et al. (2007) mostraram que lesões no córtex parietal prejudicam ambos os sistemas sensoriais e motores, fortalecendo a hipótese que o córtex parietal é crucial para o modelo acima durante movimentos voluntários pois existe uma íntima comunicação entre essas áreas.

Em estudo anterior, Overton et al. (2013) demonstraram que a fadiga periférica elevada e um aumento concomitante no *drive* central parecem estar associados com aumento na percepção de esforço durante a carga constante de alta intensidade no ciclismo. Além disso, de Morree et al. (2012) também observaram associação entre o esforço percebido e a amplitude do potencial cortical relacionadas com o movimento, refletindo em um aumento de atividade nas áreas pré-motoras e motoras do cérebro (SHIBASAKI; HALLET, 2006). Com

base nisso, os autores sugerem que a percepção de esforço seria formada a partir do córtex motor primário (de Morree et al., 2012). No entanto, os autores não descartam a possibilidade de a percepção de esforço estar associada com outras áreas do córtex motor (de MORREE et al., 2012; CARSON et al., 2002). Nesse sentido, nossos resultados também demonstraram uma associação entre a percepção de esforço e áreas motoras e sensoriais, inclusive áreas subcorticais. Além disso, podemos destacar a ativação de áreas do sistema límbico (ex. giro do cíngulo) e inibição de áreas relacionadas a cognição e linguagem (ex. giro angular).

Devido ao seu envolvimento no controle homeostático, consciência (VOGT; LAUREYS, 2005), emoção, detecção de erros, motivação e dor (SARTER et al., 2006), outras áreas do cérebro, como o córtex insular e o córtex cingulado também podem desempenhar um papel extremamente importante nas percepções que estão associadas com atividade física (FONTES et al., 2015; CRAIG, 2002; CRAIG, 2009). Nesse sentido, Fontes et al. (2015) observaram associação entre o aumento da atividade neuronal no giro cingulado posterior e precuneus com a percepção de esforço durante o ciclismo. Além disso, um aumento da ativação do córtex insular anterior direito tem sido demonstrado juntamente com o aumento do esforço percebido durante o exercício dinâmico (WILLIAMSON et al., 2003; WILLIAMSON et al., 1999). Interessantemente, também se verificou que os aumentos na ativação de regiões do córtex insular e córtex cingulado anterior podem ser o resultado direto de comando central, independente de ativação metaboreflexo muscular ou alterações na pressão sanguínea (WILLIAMSON et al., 2003).

Corroborando com os resultados encontrados, outros estudos têm apresentado prejuízo na cognição (DIETRICH; SPARLING, 2004; MARCORA et al., 2009; MARTIN et al., 2016) e diminuição da oxigenação e atividade elétrica do PFC durante exercício em intensidades elevadas (ROBERTSON; MARINO, 2016; ROOKS et al., 2010). A intensidade parece exercer papel fundamental no prejuízo de atividade complexas pelo PFC (WANG et al., 2013). No entanto, a PSE não parece ser prejudicada visto que em nosso estudo os indivíduos foram capazes de reportar a PSE mesmo apresentando áreas do PFC inibidas. Na teoria do duplo modo proposta por Ekkekakis (PARFITT et al., 2006), indivíduos sedentários apresentam aspectos cognitivos de auto-eficácia em intensidade moderadas abaixo do limiar ventilatório, enquanto em intensidade acima do limiar ventilatório são valorizados aspectos cognitivos relacionadas às alterações de homeostase periféricas. Desta forma, a inibição do PFC dependente do aumento de intensidade corrobora com o prejuízo na cognição de funções complexas durante o exercício intenso, mas questiona o processamento das informações de

homeostasia para geração da PSE. Mesmo com inibição do PFC as informações de alterações homeostáticas continuam sendo processadas (alostasia) para gerar a PSE. Nesse sentido, Pires et al. (2016) procuraram mostrar as respostas cerebrais promovidas por dois tipos de exercícios aeróbios máximos: um protocolo incremental máximo e um contrarrelógio de 4 km. Além das medidas de oxigenação realizadas no córtex pré-frontal e músculo vasto lateral também foram analisadas medidas de EEG, percepção de esforço, potência e variáveis cardiopulmonares. Os resultados mostraram que a despeito de diferenças na desoxigenação do córtex pré-frontal nos estágios finais das sessões, o córtex motor primário se mantém preservado (PIRES et al., 2016). Isso vai de encontro aos nossos resultados onde também podemos sugerir que o exercício físico pode promover inibição do córtex pré-frontal, provavelmente mais acentuada em intensidades mais elevadas.

Além disso, outros estudos discutem que a diminuição de fluxo sanguíneo cerebral para o encéfalo durante o exercício se relaciona com a produção da fadiga (OGO; AINSLIE, 2009). A redistribuição de fluxo sanguíneo cerebral durante o exercício parece ser um ponto chave, visto que a mensuração através do sinal BOLD (*blood level dependency*) da fMRI mensura a dinâmica (ativação ou inibição) de acordo com o maior/menor fluxo sanguíneo cerebral para as áreas cerebrais. Nesse sentido, a inibição de uma área não significa ausência de atividade, mas uma diminuição de atividade (ou do fluxo sanguíneo cerebral) comparado a situação de repouso (*resting state*), que justificaria o prejuízo de execução de tarefas complexas durante o exercício pela inibição do PFC, mas não a formação da PSE. No entanto, a dinâmica do fluxo sanguíneo cerebral no exercício ainda não é consensual, pois estudos anteriores consideravam que o fluxo sanguíneo e metabolismo global no encéfalo se mantinha constante durante a atividade (IDE; SECHER, 2000) e outros apresentam aumento e/ou diminuição mas sem riscos ao funcionamento do encéfalo (QUERIDO; SHEEL, 2007).

A manutenção da atividade do encéfalo independente do fluxo sanguíneo cerebral tem lógica evolutiva para preservação do organismo e apresenta relação com a teoria do governador central, sugerindo que o encéfalo controla a intensidade do esforço para evitar uma catástrofe fisiológica regulando o recrutamento de unidades motoras baseado nas alterações homeostáticas produzidas durante o exercício (NOAKES, 2011). Nesse sentido, a PSE é fundamental para esse modelo, e considerando que o PFC tem papel na formação da PSE, os resultados apresentados sugerem que a inibição é dependente da intensidade (aumento da PSE) seja um mecanismo de alerta para deixar de processar informações

complexas, prejudicando a cognição e prestar atenção apenas nas alterações fisiológicas que podem levar risco ao organismo.

No contexto da saúde mental, as regiões VM e DL do PFC parecem estar relacionadas com transtornos mentais como depressão e ansiedade através de uma diferença de alta atividade do VM e baixa atividade do DL, favorecendo pensamentos relativos ao transtorno mental (KOENIGS et al., 2008). Os benefícios do exercício físico têm sido demonstrados nestes transtornos como evidência para sua hipótese da hipofrontalidade transiente que ocorre devido a uma redistribuição do fluxo sanguíneo cerebral durante o exercício físico, principalmente em exercícios cíclicos e automatizados, a ativação do córtex motor, somatosensorial e cerebelo sobrepõe a ativação do córtex pré-frontal (DIETRICH, 2006). Os resultados do presente estudo estão alinhados à hipótese de hipofrontalidade, demonstrando inibição de diversas áreas do córtex pré-frontal durante o exercício físico. Dessa forma, hipoteticamente, os benefícios para tratamento de transtornos mentais promovidos pelo exercício podem ser decorrentes desta inibição do PFC durante o exercício físico. Estudos anteriores já demonstraram uma “melhora” da atividade no PFC e cognição por alterações em neuroplasticidade promovidas pelo efeito crônico do exercício físico (HILLMAN et al., 2008), que podem favorecer o melhor processamento cognitivo do PFC e controle das emoções que produzem estados de depressão e ansiedade.

A ativação do córtex motor e cerebelo confirmam o que outros estudos que também encontraram ativação nestas áreas durante exercício dinâmico (FONTES et al., 2015; LOTZE et al., 1999). Esses resultados correspondem a característica do protocolo executado com necessidade da ativação do córtex motor recrutamento de unidade motoras e coordenação dos movimentos realizado pelo cerebelo.

A fadiga mental parece interferir no desempenho (MARCORA et al., 2009). Dessa forma, é possível que ciclistas tenham diferenças no padrão de atividade e inibição do PFC para melhor processamento de alterações fisiológicas ou maior diminuição de atividade que também parece se relacionar com melhor eficiência de execução dos movimentos no exercício físico (NAITO; HIROSE, 2014). Recentemente, Martin et al. (2016) compararam o desempenho ciclistas profissionais e indivíduos que praticavam exercícios recreacionais em tarefas cognitivas após um contrarrelógio de 20 min. Os autores mostraram que ciclistas profissionais tiveram desempenho superior no teste de Stroop que é indicativo de controle inibitório mais forte. Os ciclistas profissionais também demonstraram maior resistência aos

efeitos negativos da fadiga mental, pois não houveram diferenças significativas na percepção de esforço e no desempenho entre as condições controle e fadiga mental (MARTIN et al., 2016). Estes achados sugerem que o controle inibitório e resistência à fadiga mental podem contribuir para o sucesso do desempenho de ciclismo de estrada. Estas características psicobiológicas pode ser tanto genética e/ou desenvolvidas através de treinamento e estilo de vida dos ciclistas profissionais (MARTIN et al., 2016).

As comparações entre os sujeitos, ciclistas vs não ciclistas (treinados), foram demonstradas na figura 14 e na tabela 4. Nessa primeira comparação foram consideradas todas as intensidades na mesma análise. Os ciclistas apresentaram mais ativação em áreas motoras (córtex motor) comparados aos saudáveis. Por outro lado, os saudáveis demonstraram maior ativação do giro parahipocampal (relacionado ao reconhecimento e codificação de ambientes) e do núcleo caudado (papel importante no sistema de aprendizado e memória do cérebro e controle de movimentos grosseiros do corpo). Os ciclistas demonstraram maior inibição de áreas do cerebelo e córtex somatossensorial primário comparado aos treinados.

Na sequência, foi realizada a comparação entre os indivíduos ciclistas e não ciclistas nas intensidades LOW e HIGH. Esses resultados foram descritos na figura 15 e na tabela 5. Assim, na intensidade LOW os saudáveis demonstraram maior inibição do núcleo caudado, giro temporal superior e insula esquerda. Na intensidade HIGH, os sujeitos saudáveis apresentaram maior ativação do caudado e maior inibição do giro angular. Ainda na intensidade HIGH, os ciclistas apresentaram maior inibição do giro fusiforme (parece estar envolvido no reconhecimento de faces e corpos, processamento da informação sobre cores e reconhecimento de palavras) e córtex cingulado. Como já mencionamos acima, algumas dessas respostas, embora significativas, representam áreas muito pequenas, muitas vezes apresentando valor mínimo de voxel.

Entre as áreas significativamente ativadas e inibidas podemos ver a presença de muitas áreas relacionadas a linguagem, reconhecimento e interpretação de informações. Essas áreas nem sempre aparecem relacionadas as questões investigadas no presente estudo. Nos estudos prévios essas regiões não foram citadas ou relacionadas a percepção subjetiva de esforço. De acordo com o delineamento experimental adotado aqui, o momento em que as respostas dos valores de percepção eram colhidas correspondia ao momento imediatamente após o término da tarefa motora. Dessa forma, o objetivo dessa análise foi isolar uma resposta cognitiva e

descrever as áreas envolvidas apenas na formação da percepção subjetiva de esforço. Nesse sentido, essas respostas relacionadas a processos de linguagem, reconhecimento e interpretação de imagens se tornam mais perceptíveis. Além disso, no momento em que as respostas eram colhidas a escala de percepção de esforço era apresentada para os sujeitos. Provavelmente há um processo de reconhecimento e interpretação da escala para adequação a resposta que ele dará perante aquela carga imposta pelo exercício.

Uma limitação deste estudo é tamanho da amostra reduzido que sofre interferência de uma limitação de nosso modelo onde precisamos excluir voluntários que produzem elevados movimentos da cabeça que, mesmo com correção estatística, prejudicam a aquisição do sinal. Este problema pode ser corrigido com familiarização dos indivíduos e instrução para mínimos movimentos da cabeça, bem como realizar coleta com números maiores de indivíduos para que a natural exclusão de alguns indivíduos não interfira no número final da amostra.

8 CONCLUSÃO

No presente estudo, nossos resultados demonstraram que as seguintes áreas relacionadas a percepção subjetiva de esforço foram ativadas: giro cingulado, giro pré-central (córtex motor primário), giro pós-central (córtex somatossensorial primário), giro frontal superior (córtex pré-frontal e córtex dorsolateral pré-frontal), giro frontal superior, lóbulo superior parietal (córtex de associação somatossensorial), giro lingual (córtex de associação somatossensorial), giro temporal médio (giro fusiforme), giro frontal médio (campos oculares), precuneus (córtex de associação somatossensorial), cuneus (córtex visual secundário) e cerebelo. De forma complementar, essas foram as áreas inibidas: giro angular, giro temporal superior, giro temporal médio, giro pré-central (córtex pré-motor e motor suplementar), giro temporal superior (giro fusiforme), giro frontal médio (córtex pré-motor e motor suplementar; córtex pré-frontal dorsolateral), giro occipital médio (córtex visual associativo), giro lingual (córtex visual secundário), lóbulo paracentral (córtex motor primário; córtex pré-motor e motor suplementar; córtex de associação somatossensorial), precuneus (córtex de associação somatossensorial) e tálamo. Essas áreas ativadas e inibidas estão relacionadas a resposta cognitiva, momento que o indivíduo reportava a percepção subjetiva de esforço diante de um protocolo de exercício incremental, considerando todas as intensidades.

Em intensidades baixas (LOW) houve ativação do cerebelo e giro pós-central (córtex de associação somatossensorial), e inibição do giro frontal médio (área orbito frontal) e giro temporal superior (área de Wernicke). Em intensidades altas (HIGH), os dados apontam para ativação do giro cingulado (córtex ventral cingulado anterior) e inibição do giro angular (área de Wernicke) e precuneus (córtex dorsal cingulado posterior). Esses resultados estão relacionados à PSE nas duas intensidades separadamente comparadas à condição de repouso.

Na comparação entre as intensidades podemos destacar que em intensidades baixas houve maior ativação do lóbulo parietal superior (córtex de associação somatossensorial), comparado as intensidades altas (HIGH). Por outro lado, em intensidades altas houve maior inibição do giro angular, cingulado posterior (córtex ventral cingulado posterior), lóbulo parietal inferior (giro supramarginal) e precuneus (córtex dorsal cingulado posterior).

Quando comparados ciclistas e treinados destacamos que houve uma maior ativação do giro pré-central (córtex motor primário) e maior inibição do giro pré-central (córtex

somatossensorial primário), giro temporal inferior (giro fusiforme) e cerebelo nos ciclistas considerando todas as intensidades.

Por fim, na comparação entre ciclistas e treinados nas intensidades LOW e HIGH houve maior inibição do giro temporal médio (giro fusiforme) nos ciclistas.

As áreas cerebrais, ativadas e inibidas, associadas a percepção de esforço estão relacionadas a áreas motora, pré-motora, motor suplementar somatossensoriais, controle emocional, processamento de atenção, linguagem, auditivas, integração de informação, gerenciamento de memória, planejamento e resolução de problemas e cognitiva. Em intensidades baixas, áreas motoras e somatossensoriais foram ativadas e houve inibição de área pré-frontal e auditiva. Por outro lado, em intensidades altas, foram ativadas áreas relacionadas com o controle de emoções e foram inibidas áreas relacionadas ao processamento de linguagem e memória episódica. Entre treinados e saudáveis, houve maior ativação de área motora e maior inibição de área somatossensorial, processamento de atenção e motora.

9 REFERÊNCIAS

- ABBISS, C. R.; LAURSEN, P. B. Models to explain fatigue during prolonged endurance cycling. **Sports Medicine**, v.35, n.10, p.865-98, 2005.
- AMANN, M.; PROCTOR, L. T.; SEBRANEK, J. J.; et al. Opioid-mediated muscle afferents inhibit central motor drive and limit peripheral muscle fatigue development in humans. **Journal of Physiology**, v.587, p.271-83, 2009.
- APPS, R.; GARWICZ, M. Anatomical and physiological foundations of cerebellar information processing. **Nature Reviews**, v.6, n.4, p.297-311, 2005.
- ARMSTRONG, L. E.; VANHEEST, J. L. The unknown mechanism of the overtraining syndrome: clues from depression and psychoneuroimmunology. **Sports Medicine**, v.32, n.3, p.185-209, 2002.
- BARON, B.; MOULLAN, F.; DERUELLE, F.; NOAKES, T. D. The role of emotions on pacing strategies and performance in middle and long duration sport events. **British Journal of Sports Medicine**, v.45, n.6, p.511-7, 2010.
- BARRY, B. K.; ENOKA, R. M. The neurobiology of muscle fatigue: 15 years later. **Integrative and comparative biology**, v.47, n.4, p.465-473, 2007.
- BASSET, D. R. Jr.; HOWLEY, E. T. Maximal oxygen uptake: "classical" versus "contemporary" viewpoints. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.29, n.5, p.591-603, 1997.
- BENWELL, N. M.; MASTAGLIA, F. L.; THICKBROOM, G. W. Changes in the functional MR signal in motor and non-motor areas during intermittent fatiguing hand exercise. **Experimental Brain Research**, v.182, n.1, p.93-7, 2007.
- BLAKEMORE, S. J.; WOLPERT, D. M.; FRITH, C. D. Central cancellation of self-produced tickle sensation. **Nature Neuroscience**, v.1, n.7, p.635-40, 1998.
- BLANKE, O.; LANDIS, T.; SPINELLI, L.; SEECK, M. Out-of-body experience and autoscapy of neurological origin. **Brain**. v.127(Pt 2), p.243-58, 2004.
- BOGGIO, P. S.; RIGONATTI, S. P.; RIBEIRO, R. B.; et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.11, n.2, p.249-254, 2008.
- BORG, G. A. V. **Borg's perceived exertion and pain scales**. Champaign, IL: Human Kinetics, 1998.
- BORG, G. A. V. Perceived exertion as a indicator of somatic stress. **Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine**, v.2, n.2, p.92-8, 1970.

BORG, G. A. V. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.14, n.5, p.377-81, 1982.

BRASIL-NETO, J. P.; COHEN, L. G.; HALLETT, M. Central fatigue as revealed by postexercise decrement of motor evoked potentials. **Muscle and Nerve**, v.17, n.7, p.713-9, 1994.

BRASIL-NETO, J. P.; PASCUAL-LEONE, A.; VALLS-SOLÉ, J.; et al. Postexercise depression of motor evoked potentials: a measure of central nervous system fatigue. **Experimental Brain Research**, v.93, n.1, p.181-4, 1993.

BUBIC, A.; von CRAMON, D. Y.; SCHUBOTZ, R. I. Prediction, cognition and the brain. **Frontiers in Human Neuroscience**, v.4, p.25, 2010.

CALBET, J. A.; RADEGRAN, G.; BOUSHEL, R.; SALTIN, B. On the mechanisms that limit oxygen uptake during exercise in acute and chronic hypoxia: role of muscle mass. **Journal of Physiology**, v.587, Pt2, p.477-90, 2009

CAMPOS, J. L.; BUTLER, J. S.; BULTHOFF, H. H. Multisensory integration in the estimation of walked distances. **Experimental Brain Research**, v.218, p.551-65, 2012.

CARSON, R. G.; RIEK, S.; SHAHBAZPOUR, N. Central and peripheral mediation of human force sensation following eccentric or concentric contractions. **Journal of Physiology**, v.539, p.913-25, 2002.

CHRISTENSEN, M. S.; LOUNDBYE-JENSEN, J.; GEERTSEN, S. S., et al. Premotor cortex modulates somatosensory cortex during voluntary movements without proprioceptive feedback. **Nature Neuroscience**, v.10, n.4, p.417-9, 2007.

COUTTS, A. J.; RAMPININI, E.; MARCORA, S. M.; CASTAGNA, C.; IMPELLIZZERI, F. M. Heart rate and blood lactate correlates of perceived exertion during small-sided soccer games. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v.12, n.1, p.79-84, 2009.

COUTTS, A. J.; REABURN, P. R. J.; MURPHY, A. J.; PINE, M. J.; IMPELLIZZERI, F. M. Validity of the session-RPE method for determining training load in team sport athletes. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v.6, p.525, 2003.

CRAIG, A.D. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. **Nature Reviews Neuroscience**, v.3, p.655-66, 2002.

CRAIG, A.D. How do you feel-now? The anterior insula and human awareness. **Nature Reviews Neuroscience**, v.10, p.59-70, 2009.

DAI, T. H.; LIU, J. Z.; SAHGAL, V.; BROWN, R. W.; YUE, G. H. Relationship between muscle output and functional MRI-measured brain activation. **Experimental Brain Research**, v.140, n.3, p.290-300, 2001.

DAMASIO, A. R. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos. Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, v.351, n.1346, p.1413-20, 1996.

- DAY, M. L.; MCGUIGAN, M. R.; BRICE, G.; FOSTER, C. Monitoring exercise intensity during resistance training using session RPE scale. **Journal of Strength & Conditioning Research**, v.18, n.2, p.353-8, 2004.
- de LONG, M. R.; WICHMANN, T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. **Archives of Neurology**, v.64, n.1, p.20-4, 2007.
- de MORREE, H. M.; KLEIN, C.; MARCORA, S. M. Perception of effort reflects central motor command during movement execution. **Psychophysiology**, v.49, p.1242-53, 2012.
- DESMURGET, M.; REILLY, K. T.; RICHARD, N.; et al. Movement intention after parietal cortex stimulation in humans. **Science**, v.324, n.5928, p.811-3, 2009.
- DIETRICH, A. Transient hypofrontality as a mechanism for the psychological effects of exercise. **Psychiatry Research**, v.145, p.79-83, 2006.
- DI LAZZARO, V.; OLIVIERO, O; TONALI, P. A.; et al. Direct demonstration of reduction of the output of the human motor cortex induced by a fatiguing muscle contraction. **Experimental Brain Research**, v.149, n.4, p.535-8, 2003.
- DUNCAN, M. J.; AL-NAKEEB, Y.; SCURR, J. Perceived exertion is related to muscle activity during leg extension exercise. **Research in Sports Medicine**, v.14, n.3, p.179-89, 2006.
- ENGELHARDT, E.; MOREIRA, D. M. O cerebelo e suas principais conexões: estudo com tensor de difusão. **Revista Brasileira de Neurologia**, v.45, n.3, p.17-27, 2009.
- ENOKA, R. M.; GANDEVIA, S. C. Neural Changes Associated with Training. **Journal of Applied Physiology**, v.101, n.4, p.1009-10, 2006.
- ENOKA, R. M.; STUART, D. G. Neurobiology of muscle fatigue. **Journal of Applied Physiology**, v.72, n.5, p.1631-48, 1992.
- ESTON, R. Use of ratings of perceived exertion in sports. **Internatinoal Journal of Sports Physiology and Performance**, v.7, n.2, p.175-82, 2012.
- ESTON, R.; CONNOLY, D. The use of ratings of perceived exertion for exercise prescription in patients receiving beta-blocker therapy. **Sports Medicine**, v.21, n.3, p.176-90, 1996.
- FEINBERG, I. Efference copy and corollary discharge: implications for thinking and its disorders. **Schizophrenia Bulletin**, v.4, n.4, p.636-40, 1978.
- FONTES, E. B.; SMIRMAUL, B. P. C.; NAKAMURA, F. Y.; et al. The relationship between rating of perceived exertion and muscle activity during exhaustive constant-load cycling. **International Journal of Sports Medicine**, v.31, n.10, p.683-8, 2010.
- FONTES, E. B.; SMIRMAUL, B.; ROOS, A.; et al. The relationship between perceived exertion versus muscle and cerebral oxygenation during fatiguing exercise performed at normoxia and hypoxia. 15th Congress of European College of Sports Science, Antalya (Turquia) Abstract CD, 2010.

- FONTES, E. B.; OKANO, A. H.; de GUIO, F.; et al. Brain activity and perceived exertion during cycling exercise: an fMRI study. **British Journal of Sports Medicine**, v.49, p.556-60, 2015.
- FRANKE, W. D.; BOETTGER, C. F.; McLEAN, S. P. Effects of varying central command and muscle mass on the cardiovascular responses to isometric exercise. **Clinical Physiology**, v.20, n.5, p.380-7, 2000.
- FREUND, H. J. Mechanisms of voluntary movements. **Parkinsonism & Related Disorders**, v.9, n.1, p.55-59, 2002.
- GANDEVIA, S. C.; HERBERT, R. D.; LEEPER, J. B. Spinal and Supraspinal Factors in Human Muscle Fatigue. **Physiological Reviews**, v.81, n.4, p.1725-89, 2001.
- GANDEVIA, S. C.; McCLOSKEY, D. I. Effects of related sensory inputs on motor performances in man studied through changes in perceived heaviness. **Sports Medicine**, v.272, n.3, p.653-72, 1977.
- GANDEVIA, S. C.; McCLOSKEY, D. I. Interpretation of perceived motor commands by reference to afferent signals. **Journal of Physiology**, v.283, p.193-9, 1978.
- GANDEVIA, S.; ALLEN, G. M.; BUTLER, J. E.; TAYLOR, J. L. Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex. **Journal of Physiology**, v.490, Pt 2, p.529-36, 1996.
- GANDEVIA, S.; PETERSEN, N.; BUTLER, J. E.; TAYLOR, J. L. Impaired response of human motoneurons to corticospinal stimulation after voluntary exercise. **Journal of Physiology**, v.521, Pt3, p.749-59, 1999.
- GAYBRIEL, A. M. The basal ganglia: learning new tricks and loving it. **Current Opinion in Neurobiology**, v.15, n.6, p.638-44, 2005.
- GIESEBRECHT, S.; MARTIN, P. G.; GANDEVIA, S. C.; TAYLOR, J. L. Facilitation and inhibition of tibialis anterior responses to corticospinal stimulation after maximal voluntary contractions. **Journal of Neurophysiology**, v.103, n.3, p.1350-6, 2010.
- GILLET, G.; FRANZ, E. John Hughlings Jackson: bridging theory and clinical observation. **Lancet**, v.381, n.9866, p.528-9, 2013.
- GOBBI, L. T. B.; PIERUCCINI-FARIA, F.; SILVEIRA, C. R. A.; CAETANO, M. J. D. Núcleos da base e controle locomotor: aspectos neurofisiológicos e evidências experimentais. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v.20, p.97-101, 2006.
- GREEN J. M.; McLESTER, J. R.; CREWS, T. R.; et al. RPE association with lactate and heart rate during high-intensity interval cycling. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.38, n.1, p.167-72, 2006.
- GREEN J. M.; McLESTER, J. R.; CREWS, T. R.; et al. RPE-lactate dissociation during extended cycling. **European Journal of Applied Physiology**, v.94, n.1-2, p.145-50, 2005.

GREENBLATT, S. H. Harvey Cushing's paradigmatic contribution to neurosurgery and the evolution of his thoughts about specialization. **Bulletin of the History of Medicine**, v.77, n.4, p.789-822, 2003.

GRILLNER S.; HELLGREN J.; MÉNARD A.; SAITOH K.; WIKSTRÖM M.A. Mechanisms for selection of basic motor programs - roles for the striatum and pallidum. **Trends in Neuroscience**, v.28, n.7, p.364-70, 2005.

GROSLAMBERT, A.; MAHON, A. D. Perceived exertion: influence of age and cognitive development. **Sports Medicine**, v.36, n.11, p.911-928, 2006.

HAGGARD, P. Conscious intention and motor cognition. **Trends Cognitive Sciences**, v.9, n.6, p.290-5, 2005.

HAGGARD, P. Neuroscience: The sources of human volition. **Science**, v.324, n.5928, p.731-3, 2009.

HAMPSON, D. B.; St CLAIR GIBSON, A.; LAMBERT, M. I.; NOAKES, T. D. The influence of sensory cues on the perception of exertion during exercise and central regulation of exercise performance. **Sports Medicine**, v.31, n.13, p.935-52, 2001.

HEEGER, D. J.; RESS, D. What does fMRI tell us about neuronal activity? **Nature Reviews Neuroscience**, v.3, n.2, p.142-51, 2002.

HILL, A. V.; LONG, C. H. N.; LUPTON, H. Muscular exercise, lactic acid and the supply and utilization of oxygen: parts VII–VIII. **Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character**, v. 97, n. 681, p. 155-76, 1924.

HILLMAN, C. H.; ERICKSON, K. I.; KRAMER, A. F. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. **Nature Reviews Neuroscience**, v.9, p.58-65, 2008.

HOLLGE, J.; KUNKEL, M.; ZIEMANN, U. et al. Central fatigue in sports and daily exercises. A magnetic stimulation study. **International Journal of Sports Medicine**, v.18, n.8, p.614-7, 1997.

HOSHI, F.; TANJI, J. The dorsal and ventral premotor areas: anatomical connectivity and functional properties. **Current Opinion in Neurobiology**, v.17, n.2, p.234-42, 2007.

IDE, K.; SECHER, N. H. Cerebral blood flow and metabolism during exercise. **Progress in Neurobiology**, v.61, p.397-414, 2000.

IKAI, M.; STEINHAUS, A. H. Some factors modifying the expression of human strength. **Journal of Applied Physiology**, v.16, n.1, p.157-63, 1961.

ITO, M. Cerebellar circuitry as a neuronal machine. **Progress in Neurobiology**, v.78, n.3-5, p.272-303, 2006.

JOHANSEN, K. L.; DOYLE, J.; SAKKAS, G. K.; KENT-BRAUN, J. A. Neural and metabolic mechanisms of excessive muscle fatigue in maintenance hemodialysis patients.

American Journal of Physiology: Regulatory Integrative and Comparative Physiology, v.289, n.3, p.805-13, 2005.

JONES, L. A. Perception of force and weight: theory and research. **Psychological Bulletin**, v.100, n.1, p.29-42, 1986.

JOYNER, M. J.; SALTIN, B. Exercise physiology and human performance: systems biology before systems biology! **Journal of Physiology**, v.586, Pt1, p.9, 2008.

JUEPTNER M.; WEILLER C. A review of differences between basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies. **Brain**, v.121, Pt8, p.1437-49, 1998

KALKMAN, J. S.; SCHILLINGS, M. L.; ZWARTS, M. J.; VAN ENGELEN, B. G.; BLEIJENBERG, G. The development of a model of fatigue in neuromuscular disorders: a longitudinal study. **Journal of Psychosomatic Research**, v.62, n.5, p.571-9, 2007.

KANE, M. J.; ENGLE, R. W. The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: an individual-differences perspective. **Psychonomic Bulletin and Review**, v.9, p.637-71, 2002.

KAYSER, B. Exercise starts and ends in the brain. **European Journal of Applied Physiology**, v.90, n.3-4, p.411-9, 2003.

KOEHLER, P. J. Eduard Hitzig's experiences in the Franco-Prussian War (1870-1871): the case of Joseph Mousseau. **Journal of the History of the Neurosciences**, v.21, n.3, p.250-62, 2012.

KOENIGS, M.; HUEY, E. D.; CALAMIA, M.; RAYMONT, V.; TRANEL, D.; GRAFMAN, J. Distinct Regions of Prefrontal Cortex Mediate Resistance and Vulnerability to Depression. **Journal of Neuroscience**, v.28, p.12341-8, 2008.

KREITZER, A. C. Physiology and pharmacology of striatal neurons. **Annual Reviews of Neuroscience**, v.32, p.127-47, 2009.

LAGALLY, K. M.; ROBERTSON, R. J.; GALLAGHER, K. I.; GEARHART, R.; GOSS, F. L. Ratings of perceived exertion during low- and high-intensity resistance exercise by young adults. **Perceptual Motor Skills**, v.94, n.3 Pt1, p.723-31, 2002.

LAZAR J. W. Diffusion of electrical current in the experiments of Fritsch and Hitzig and Ferrier failed to negate their conclusion of the existence of cerebral motor centers. **Journal of the History of the Neuroscience**, v.18, n.4, p.366-76, 2009.

LENT, R. O alto comando motor: Estrutura e função dos sistemas supramedulares de comando e controle da motricidade. In: _____. (Org.). **Cem bilhões de neurônios?: conceitos fundamentais de neurociência**. São Paulo: Atheneu, 2010. p. 421-64.

LEECH, R.; SHARP, D. J. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease **Brain**, v.37, n.1, p.12-32, 2014.

LIU, J. Z.; LEWANDOWSKI, B.; KARAKASIS, C.; et al. Shifting of activation center in the brain during muscle fatigue: an explanation of minimal central fatigue? **Neuroimage**, v.35, n.1, p.299-307, 2007.

LOTZE, M.; MONTROYA, P.; ERB, M.; et al. Activation of cortical and cerebellar motor areas during executed and imagined hand movements: an fMRI study. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v.11, p.491-501, 1999.

LUU, B. L.; DAY, B. L.; COLE, J. D.; et al. The fusimotor and reafferent origin of the sense of force and weight. **Journal of Physiology**, v. 589, p. 3135-47, 2011.

MADDOCK, R. J.; GARRETT, A. S.; BUONOCORE M. H. Remembering Familiar People: The Posterior Cingulate Cortex and Autobiographical Memory Retrieval. **Neuroscience**, v.104, n.3, p.667-76, 2001.

MARCORA S. M. Do we really need a central governor to explain brain regulation of exercise performance? **European Journal of Applied Physiology**, v.104, n.5, p. 929-31, 2008.

MARCORA, S. M. Perception of effort during exercise is independent of afferent feedback from skeletal muscle, heart, and lungs. **Journal of Applied Physiology**, v.106, n.6, p.2060-2, 2009.

MARCORA, S. M.; BOSIO, A.; de MORREE, H. M. Locomotor muscle fatigue increases cardiorespiratory responses and reduces limit performance during intense cycling exercise independently from metabolic stress. **American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v.294, n.3, p.874-83, 2008.

MARCORA, S. M.; STAIANO, W.; MANNING, V. Mental fatigue impairs physical performance in humans. **Journal of Applied Physiology**, v.106, n.3, p.857-864, 2009.

MARINO, F. E. Is it time to retire the 'central Governor'? A philosophical and evolutionary perspective. **Sports Medicine**, v.40, n.3, p265-8, 2010.

MARTIN, K.; STAIANO, W.; MENASPÀ, P.; et al. Superior Inhibitory Control and Resistance to mental fatigue in professional road cyclists. **PLoS One**, v.11, n.7, 2016.

MAUGER, A. R. Factors affecting the regulation of pacing: current perspectives. **Journal of Open Access Journal of Sports Medicine**, v.5, p.209–14, 2014.

McGUIGAN, M. R.; AL DAYEL, A.; TOD, D.; et al. Use of session rating of perceived exertion for monitoring resistance exercise in children who are overweight or obese. **Pediatric Exercise Science**, v.20, n.3, p.333-41, 2008.

McKENNA, M. J.; HARGREAVES, M. Resolving fatigue mechanisms determining exercise performance: integrative physiology at its finest! **Journal of Applied Physiology**, v.104, n.1, p.286-7, 2008.

MERTON, P. Voluntary strength and fatigue. **Journal of Physiology**, v.123, n.3, p.553-564, 1954.

MIDDLETON, F. A.; STRICK, P. L. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. **Brain Research**, v.31, n.2-3, p.236-50, 2000.

MOSSO, A. Fatigue. 1915. 3rd ed. Translated by: Drummond M and Drummond. London: George Allen & Unwin LTD.

MOSSO, A. Fatigue. London: Swan Sonnenschein. 1906

NAITO, E.; HIROSE, S. Efficient foot motor control by Neymar's brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, v.8, n.594, 2014.

NAKAMURA, F. Y.; OKUNO, N. M.; PERANDINI, L. A.; et al. Critical power can be estimated from nonexhaustive tests based on rating of perceived exertion responses. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v.22, n.3, p.937-43, 2008.

NOAKES, T. D. 1996 J.B. Wolffe Memorial Lecture. Challenging beliefs: ex Africa semper aliquid novi. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.29, n.5, p.571-90, 1997.

NOAKES, T. D. Maximal oxygen uptake: "classical" versus "contemporary" viewpoints: a rebuttal. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.30, n.9, p.1381-98, 1998.

NOAKES, T. D. Rating of perceived exertion as a predictor of the duration of exercise that remains until exhaustion. **British Journal of Sports Medicine**, v.42, n.7, p.623-4, 2008.

NOAKES, T. D.; MARINO, F. E. Arterial oxygenation, central motor output and exercise performance in humans. **Journal of Physiology**, v.585, Pt3, p.919-21, 2007.

NOAKES, T. D.; St CLAIR GIBSON, A.; LAMBERT, E. V. From catastrophe to complexity: a novel model of integrative central neural regulation of effort and fatigue during exercise in humans: summary and conclusions. **British Journal of Sports Medicine**, v.39, n.2, p.120-4, 2005.

NOAKES, T. D. Time to move beyond a brainless exercise physiology: the evidence for complex regulation of human exercise performance. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v.36, p.23-35, 2011.

NOBLE, B. J. Application of perceived exertion. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.14, n.5, p.406-11, 1982.

NOBLE, B. J.; ROBERTSON, R. J. **Perceived exertion**. Champaign: Human Kinetics, 1996.

OGOH, S.; AINSLIE, P. N. Cerebral blood flow during exercise: mechanisms of regulation. **Journal of Applied Physiology**, v.107, p.1370-80, 2009.

OPPENHEIMER, W.; GIRVIN, HACHINSKI. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. **Neurology**, v.42, n.9, p.1727-32, 1992.

OVERTON, A. J. **Neuromuscular fatigue and biomechanical alterations during high-intensity, constant-load cycling**. Western Australia: Edith Cowan University, 2013. 184 f.

Tese (Doctor of Philosophy) - School of Exercise and Health Science, Edith Cowan University, 2013.

PARFITT, G.; ROSE, E. A.; BURGESS, W. M. The psychological and physiological responses of sedentary individuals to prescribed and preferred intensity exercise. **British Journal of Health Psychology**, v.11, p.39-53, 2006.

PEARSON, J. M.; HEILBRONNER, S. R.; BARACK, D. L.; et al. Posterior cingulate cortex: adapting behavior to a changing world. **Trends in Cognitive Sciences**, v.15, n.4, p.143-51, 2011.

PEREIRA, G.; SOUZA, D. M.; REICHERT, F. F.; SMIRMAUL, B. P. C. Evolution of perceived exertion concepts and mechanisms: a literature review. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, v.16, n.5, p.579-87, 2014.

PERREY, S. Decrease in cerebral oxygenation influences central motor output in humans. **Acta Physiologica**, v.196, n.3, p.279-81, 2009.

PIERROT-DESEILLGNY, C.; MURI, R. M.; PLONER, C. J.; GAYMARD, B.; RIVAUD-PECHOUX, S. Cortical control of ocular saccades in humans: a model for motricity. **Progress in Brain Research**, v.142, p. 3-17, 2003

PIRES, F. O.; Dos ANJOS, C. A.; COVOLAN, R. J.; et al. Cerebral Regulation in Different Maximal Aerobic Exercise Modes. **Frontiers in Physiology**, v.7, n.253, 2016.

POULET, J. F.; HEDWIG, B. New insights into corollary discharges mediated by identified neural pathways. **Trends in Neurosciences**, v. 30, p. 14-21, 2007.

QUERIDO, J. S.; SHEEL, A. W. Regulation of cerebral blood flow during exercise. **Sports Medicine**, v.37, p.765-82, 2007.

RENFREE, A.; WEST, J.; CORBETT, M.; et al. Complex interplay between determinants of pacing and performance during 20-km cycle time trials. **International Journal of Sports Physiology and Performance**, v.7, p.121-9, 2012.

ROBERTSON, R. J.; GOSS, F. L.; METZ, K. F. Perception of physical exertion during dynamic exercise: a tribute to professor Gunnar A. V. Borg. **Perceptual and Motor Skills**, v.86, n.1, p.183-91, 1998.

ROBERTSON, R. J.; NOBLE, B. J. Perception of physical exertion: methods, mediators, and applications. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v.25, p.407-52, 1997.

ROBERTSON, C. V.; MARINO, F. E. A role for the prefrontal cortex in exercise tolerance and termination. **Journal of Applied Physiology**, v.120, p.464-66, 2016.

ROELANDS, B.; MEEUSEN, R. Alterations in central fatigue by pharmacological manipulations of neurotransmitters in normal and high ambient temperature. **Sports Medicine**, v.40, n.3, p.229-246, 2010.

ROEST, A. A.; LAMB, H. J.; van der WALL, E. E.; et al. Cardiovascular response to physical exercise in adult patients after atrial correction for transposition of the great arteries assessed with magnetic resonance imaging. **Heart**, v.90, n.6, p.678-84, 2004.

ROOKS, C. R.; THOM, N. J.; McCULLY, K. K.; DISHMAN, R. K. Effects of incremental exercise on cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: a systematic review. **Progress in Neurobiology**, v.92, p.134-50, 2010.

ROSS, H. E.; BISCHOF, K. Wundt's views on sensations of innervation: a reevaluation. **Perception**, v.10, n.3, p.319-29, 1981.

ROSS, E. Z.; MIDDLETON, N.; SHAVE, R.; GEROG, K.; NOWICKY, A. Corticomotor excitability contributes to neuromuscular fatigue following marathon running in man. **Experimental Physiology**, v.92, n.2, p.417-426, 2007.

ROSS, H. E.; BISCHOF, K. Wundt's views on sensations of innervation: a reevaluation. **Perception**, v.10, n.3, p.319-29, 2009.

SARTER, M.; GEHRING, W. J.; KOZAK, R. More attention must be paid: the neurobiology of attentional effort. **Brain Research Reviews**, v.51, p.145-60, 2006.

SCHIEBER, M. H. Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. **Journal of Neurophysiology**, v.86, n.5, p.2125-43, 2001.

SCHILLINGS, M. L.; KALKMAN, J. S.; JANSSEN, H. M.; et al. Experienced and physiological fatigue in neuromuscular disorders. **Clinical Neurophysiology**, v.118, n.2, p.292-300, 2007.

SGUERZA, A. L.; AXEN, K; FAIN, R.; et al. Effect of naloxone on perceived exertion and exercise capacity during maximal cycle ergometry. **Journal of Applied Physiology**, v.93, n.6, p.2023-8, 2002.

SHIBASAKI, H.; HALLETT, M. What is the Bereitschaftspotential? **Clinical Neurophysiology**, v.117, p.2341-56, 2006.

SHIBUYA, K.; KUBOYAMA, N. Decreased activation in the primary motor cortex area during middle-intensity hand grip exercise to exhaustion in athlete and nonathlete participants. **Perceptual and Motor Skills**, v.111, n.1, p.19-30, 2010.

SIDHU, S. K.; BENTLEY, D. J.; CARROLL, T. J. Locomotor exercise induces long-lasting impairments in the capacity of the human motor cortex to voluntarily activate knee extensor muscles. **Journal of Applied Physiology**, v.106, n.2, p.556-65, 2009.

SIMÕES, H. G.; HIYANE, W. C.; BENFORD, R. E.; et al. Lactate threshold prediction by blood glucose and rating of perceived exertion in people with type 2 diabetes. **Perceptual and Motor Skills**, v.111, n.2, p.365-78, 2010.

SMIRMAUL, B. P. C. Sense of effort and other unpleasant sensations during exercise: Clarifying concepts and mechanisms. **British Journal of Sports Medicine**, v.46, n.5, p.308-11, 2012.

SPERRY, R. W. Neural basis of spontaneous optokinetic response produced by visual inversion. **Journal of Comparative and Physiological Psychology**, v.43, n.6, p.482-9, 1950.

St CLAIR GIBSON, A.; LAMBERT, E. V.; RAUCH, L. H.; et al. The role of information processing between the brain and peripheral physiological systems in pacing and perception of effort. **Sports Medicine**, v.36, n.8, p.705-22, 2006.

STEIN, B. E.; STANFORD, T. R.; ROWLAND, B. A. Development of multisensory integration from the perspective of the individual neuron. *Nature Reviews Neuroscience*, v.15, p. 520-35, 2014.

SUDUBHI, A. W.; MIRAMON, B. R.; GRANGER, M. E.; ROACH, R. C. Frontal and motor cortex oxygenation during maximal exercise in normoxia and hypoxia. **Journal of Applied Physiology**, v.106, n.4, p.1153-8, 2009.

SWART, J.; LAMBERTS, R. P.; LAMBERT, M. I.; et al. Exercising with reserve: Exercise regulation by perceived exertion in relation to duration of exercise and knowledge of endpoint. **British Journal of Sports Medicine**, v.43, n.10, p.775-81, 2009.

TAUB, E.; PERRELA, P.; BARRO, G. Behavioral development after forelimb deafferentation on day of birth in monkeys with and without blinding. **Science**, v.181, n.4103, p.959-60, 1973.

TAYLOR, J. L.; ALLEN, G. M.; BUTLER, J. E.; GANDEVIA, S. C. Supraspinal fatigue during intermittent maximal voluntary contractions of the human elbow flexors. **Journal of Applied Physiology**, v.89, n.1, p.305-13, 2000.

TAYLOR, J. L.; BUTLER, J. E.; ALLEN, G. M.; GANDEVIA, S. C. Changes in motor cortical excitability during human muscle fatigue. **Journal of Physiology**, v.490, Pt2, p.519-528, 1996.

TAYLOR, J. L.; SØGAARD, K.; PETERSEN, N. T.; TODD, G.; GANDEVIA, S. C. Central fatigue during prolonged weak voluntary contractions. **Proceedings of the Australian Society for Medical Research 42nd National Scientific Conference**. 2003; p.58.

TAYLOR, J. L.; TODD, G.; GANDEVIA, S. C. Evidence for a supraspinal contribution to human muscle fatigue. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v.33, n.4, p.400-5, 2006.

TAYLOR, A. G.; GOEHLER, L. E.; GALPER, D. I.; INNES, K. E.; BOURGUIGNON, C. Top-down and bottom-up mechanisms in mind-body medicine: development of an integrative framework for psychophysiological research. **Explore**, v.6, n.1, p.29-41, 2010.

TERGAU, F.; GEESE, R.; BAUER, A.; et al. Motor cortex fatigue in sports measured by transcranial magnetic double stimulation. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.32, n.11, p.1942-8, 2000.

THACH, W. T. A role for the cerebellum in learning movement coordination. **Neurobiology of Learning and Memory**, v.70, n.1-2, p.177-88, 1998.

THACH, W. T.; PERRY, J. G.; KANE, S. A.; GOODWIN, H. P. Cerebellar nuclei: rapid alternating movement, motor somatotopy, and a mechanism for the control of muscle synergy. **Revue de Neurologique**, v.149, n.11, p.733-41, 1993.

TODMAN, D. Wilder Penfield (1891-1976). **Journal of Neurology**, v.255, n.7, p.1104-5, 2008.

TOPS, L. F.; ROEST, A. A.; LAMB, H. J.; et al. Intraatrial repair of transposition of the great arteries: use of MR imaging after exercise to evaluate regional systemic right ventricular function. **Radiology**, v.237, n.3, p.861-7, 2005.

TUCKER, R. The anticipatory regulation of performance: the physiological basis for pacing strategies and the development of a perception-based model for exercise performance. **British Journal of Sports Medicine**, v.43, n.6, p.392-400, 2009.

VOGT, B. A.; LAUREYS, S. Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. **Progress in Brain Research**, v.150, p.205-17, 2005.

WANG, C. -C.; CHU, C. -H.; CHU, I. -H.; CHAN, K. -H.; CHANG, Y. -K. Executive function during acute exercise: the role of exercise intensity. **Journal of Sport and Exercise Psychology**, v.35, p.358-67, 2013.

WEIR, J. P.; BECK, T. W.; CRAMER, J. T.; HOUSH, T. J. Is fatigue all in your head? A critical review of the central governor model. **British Journal of Sports Medicine**, v.40, n.7, p.573-86, 2006.

WILLIAMSON, J. W.; NOBREGA, A. C.; MCCOLL, R.; et al. Activation of the insular cortex during dynamic exercise in humans. **Journal of Physiology**, v.503, Pt2, p.277-83, 1997.

WILLIAMSON, J. W.; MCCOLL, R.; MATHEWS, D.; GINSBURG, M.; MITCHELL, J. H. Activation of the insular cortex is affected by the intensity of exercise. **Journal of Applied Physiology**, v.87, p.1213-9, 1999.

WILLIAMSON, J. W.; MCCOLL, R.; MATHEWS, D. Evidence for central command activation of the human insular cortex during exercise. **Journal of Applied Physiology**, v.94, p.1726-34, 2003.

WOLPERT, D. M.; GHARAMANI, Z. Computational principles of movement neuroscience. **Nature Neuroscience**, v.3, p.1212-17, 2000.

WOLPERT, D. M.; GOODBODY, S. J.; HUSAIN, M. Maintaining internal representations: the role of the human superior parietal lobe. **Nature Neuroscience**, v.1, n.6, p.529-33, 2007.

YARROW, K.; BROWN, P.; KRAKAUER, J. W. Inside the brain of an elite athlete: the neural processes that support high achievement in sports. **Nature Reviews Neuroscience**, v.10, n.8, p.585-96, 2009.

ZWARTS, M. J.; BLEIJENBERG, G.; Van ENGELN, B. G. Clinical neurophysiology of fatigue. **Clinical Neurophysiology**, v.119, n.1, p.2-10, 2008.