

Provável reserva neurofisiológica na execução de exercícios aeróbios máximos

Probable reserves neurophysiological in the execution of maximum aerobic exercises

SILVA-JUNIOR, F L; PINHEIRO, F A; SILVA, R A S; RYKER, B; VIANA, B F; GEMELLI, A M; UGRINOWITSCH, C; PIRES, F de O. Provável reserva neurofisiológica na execução de exercícios aeróbios máximos. *R. Bras. Ci. e Mov.* 2014; 22(1): 174-180

RESUMO: O modelo tradicional de fisiologia do exercício assume que existe um limite periférico (muscular) em todo exercício aeróbio máximo, devido à hipóxia severa causada pela oferta inadequada de oxigênio ao músculo esquelético. Este evento seria coincidente com o recrutamento de todas as unidades motoras disponíveis no músculo ativo, no mesmo instante. Entretanto, evidências recentes não se ajustam a estas previsões. Pelo contrário, um modelo de regulação central do esforço defende a existência de reserva neurofisiológica em todo exercício aeróbio máximo. Nessa nova interpretação, o sistema nervoso central (SNC) modularia o recrutamento muscular para impedir a ativação de todas as unidades motoras ao mesmo tempo, e evitar o excesso de dano à matriz celular. Tal modulação realizada pelo SNC seria um mecanismo natural de defesa do organismo contra a falha catastrófica e o rigor mortis. Alguns resultados obtidos pelo Grupo de Estudo em Psicofisiologia do Exercício poderiam ser interpretados de acordo com a presença de uma reserva neurofisiológica, pois a potência mecânica máxima (WMAX) num teste incremental máximo foi aumentada após ingestão de caféina e placebo percebido como caféina, porém, sem alteração no consumo máximo de oxigênio (VO2MAX), sugerindo não haver limitação periférica. Entretanto, estudos devem ser desenhados para responder essa questão de forma mais consistente, incluindo medidas metabólicas e de excitabilidade dos músculos esqueléticos, mas também do SNC, durante exercício.

Palavras-chave: Consumo Máximo de Oxigênio; Anóxia; Sistema Nervoso Central.

ABSTRACT: The traditional model of exercise physiology assumes that there would be a peripheral (muscular) limit in maximal aerobic exercises due to severe hypoxia derived from inadequate oxygen supply to the skeletal muscles. This event is to be coincident with the total recruitment of available motor units in the active muscles. However, recent evidence does not agree with these predictions. Rather, a centrally-regulated effort model argues that there is a neurophysiological reserve in all maximal aerobic exercises. In this new interpretation the central nervous system (CNS) would modulate the muscle recruitment to prevent the recruitment of all available motor units at the same time in order to avoid excessive harm in cellular matrixes. Such modulation performed by the CNS would be a natural mechanism to defend the body against catastrophic failure and rigor mortis. Some results obtained by the Exercise Psychophysiology Research Group may be interpreted according to this neurophysiological reserve as the peak power output (WPEAK) in a maximum incremental test was increased after caffeine and placebo perceived as caffeine ingestion, but without change in maximal oxygen consumption (VO2MAX), suggesting no peripheral limitation. Yet, studies including measures of metabolic and skeletal muscle excitability in addition to the CNS function during exercise may answer this question closer.

Key Words: Maximal Oxygen Consumption; Anoxia; Central Nervous System.

Fernando Lopes e Silva-Junior^{1,2}
Fabiano Aparecido Pinheiro^{2,3}
Renato André Sousa da Silva^{1,2}
Bruno Ryker^{1,2}
Bruno Ferreira Viana^{2,4}
Andressa Magda Gemelli^{1,2}
Carlos Ugrinowitsch³
Flávio de Oliveira Pires^{2,3,5}

¹ Universidade Católica de Brasília

² Grupo de Estudos em Psicofisiologia do Exercício (GEPsE)

³ Escola de Educação Física e Esportes, Universidade de São Paulo

⁴ Universidade Gama Filho

⁵ Escola de Artes, Ciências e Humanidades (EACH) - Universidade de São Paulo

Recebido: 03/04/2013

Aceito: 06/09/2013

Introdução

O modelo Cardiovascular/Anaeróbico/Catastrófico (CAC) original¹ afirma que o término de todo e qualquer exercício aeróbico máximo é marcado pelo alcance do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2MÁX}$), indicando o início de hipóxia muscular severa. Ambas seriam causadas pela oferta inadequada de oxigênio (O_2) aos músculos ativos, devido ao débito cardíaco limitado. Além disso, o alcance do $VO_{2MÁX}$ deveria ocorrer em paralelo ao início do recrutamento de todas as unidades motoras disponíveis nos músculos ativos². Estes eventos fisiológicos suportam a noção de que o alcance do $VO_{2MÁX}$ indicaria a presença de um limite neurofisiológico durante exercício aeróbico máximo^{3,4}.

Por exemplo, num exercício aeróbico máximo com potência mecânica incremental, padrão para a determinação do $VO_{2MÁX}$ ⁵, a presença de um platô no consumo de oxigênio (VO_2) indicaria o início de uma marcante hipóxia muscular¹, e seria coincidente com o início do recrutamento total de unidades motoras disponíveis no músculo ativo². O ponto central desta predição deve ser enfatizado: o alcance do $VO_{2MÁX}$ indicaria que o exercício é limitado periféricamente, devido à incapacidade da oferta de O_2 muscular atender a demanda do exercício². A oferta inadequada de O_2 ao músculo ativo elevaria a acidose metabólica, resultando numa elevação das concentrações de lactato muscular¹, o que geraria uma redução na eficiência dos mecanismos de contração muscular. De fato, a redução da produção de potência muscular em condições de baixa oferta de O_2 , tratada aqui como hipóxia, está associada à queda da amplitude e frequência do potencial de ação nas membranas dos túbulos T e do retículo sarcoplasmático⁶. A hipóxia também parece reduzir a regeneração de adenosina trifosfato (ATP), devido à inibição causada sobre as enzimas do sistema glicolítico⁷. Portanto, de acordo com este modelo fisiológico tradicional (CAC), os mecanismos limitantes de um exercício aeróbico máximo têm ação periférica.

Alguns resultados foram interpretados como evidências de um possível limite neurofisiológico. Resultados de Brink-Elfegoun *et al.*^{8,9} deram suporte a este modelo fisiológico, uma vez que o $VO_{2MÁX}$ presente em todos os sujeitos, e a atividade eletromiográfica (EMG) dos músculos ativos no ponto de exaustão de um teste incremental, não mudaram quando diferentes sobrecargas foram adicionadas à carga do $VO_{2MÁX}$. Ou seja, a adição de mais sobrecarga à carga do $VO_{2MÁX}$ não modificou o VO_2 ou o recrutamento muscular, uma vez que estes já eram máximos. Esses dados indicariam que um estado de hipóxia muscular ocorreu quando do alcance do $VO_{2MÁX}$, e coincidiu com o total recrutamento das unidades motoras disponíveis.

Contudo, resultados recentes não se ajustam às predições do modelo tradicional de fisiologia do exercício, o modelo CAC, o qual sugere a existência de um limite neurofisiológico quando do alcance do $VO_{2MÁX}$. Por exemplo, utilizando um protocolo incremental com potência mecânica variável, Mauger e Sculthorpe¹⁰ encontraram maiores valores de VO_2 e potência mecânica

máxima ($W_{MÁX}$) quando comparados aos valores de $VO_{2MÁX}$ e $W_{MÁX}$ obtidos num teste incremental padrão. Em adição, Beltrami *et al.*¹¹ demonstraram que é possível gerar maiores valores de $VO_{2MÁX}$ durante exercício com decrementos de potência mecânica. Tais resultados não são compatíveis com a hipótese de que um limite neurofisiológico é demarcado pelo alcance do $VO_{2MÁX}$. Neste caso, o modelo CAC parece não responder adequadamente dois pontos cruciais: (i) como é possível gerar valores de $VO_{2MÁX}$ maiores que os valores de $VO_{2MÁX}$ obtidos num teste padrão¹¹?; (ii) como é possível gerar maiores valores de $VO_{2MÁX}$ quando a potência mecânica é submáxima¹¹? Este desalinhamento entre teoria e evidências experimentais requer uma reflexão crítica sobre o tema, com uma análise dos aspectos metodológicos necessários para responder esta questão. Desta forma, os objetivos deste ponto de vista foram apresentar os pontos centrais desta predição feita pelo modelo CAC e uma interpretação alternativa sobre este fenômeno fisiológico. Os aspectos metodológicos necessários para responder estas questões foram apresentados.

A provável Reserva Neurofisiológica

De acordo com o modelo CAC, o alcance do $VO_{2MÁX}$ deveria ser acompanhado pela presença de hipóxia muscular severa, com total recrutamento das unidades motoras disponíveis, evidenciando a presença de um limite neurofisiológico que induziria ao término do exercício¹⁻³. Por ser uma premissa básica deste modelo fisiológico, os eventos que indicam a presença de um limite neurofisiológico deveriam estar presentes em quaisquer exercícios aeróbicos máximos^{2,4}. Entretanto, algumas são as limitações para suportar esta sugestão, pois: 1) o platô no VO_2 durante teste incremental máximo, padrão para essa medida, não é observado em todos os sujeitos avaliados^{2,12}; 2) há evidências de que o nível de recrutamento muscular no ponto de exaustão de um teste de potência incremental não é máximo¹³; 3) como o sugerido por alguns autores, o término de um exercício aeróbico máximo ocorre na presença de níveis suficientes de oxigênio muscular¹⁴.

Desta forma, evidências não suportam, totalmente, a sugestão de que o término de um exercício aeróbico máximo ocorre devido ao alcance de um limite neurofisiológico localizado no músculo periférico. Ao invés de limite neurofisiológico, é possível que o esforço seja regulado para garantir a presença de uma reserva neurofisiológica durante o exercício^{4,15}. Assumindo um modelo de regulação central, no qual o esforço físico é regulado a partir das ações do sistema nervoso central (SNC), a presença de uma reserva neurofisiológica seria resultado da modulação do recrutamento neuromuscular. O SNC modularia a ativação dos músculos esqueléticos, revezando as unidades motoras recrutadas para impedir que ocorra recrutamento de todas as unidades motoras ao mesmo tempo^{4,16}. Através de sinais aferentes dos músculos ativos, enviados às estruturas subcorticais tais tálamo, córtex insular, hipotálamo e giro cingulado anterior¹⁷, o SNC modularia o recrutamento das unidades motoras de acordo com o limite fisiológico

tolerável^{2,4,15}. Esta modulação faria parte de um mecanismo de proteção, que evita o excesso de dano à estrutura celular durante o esforço físico.

Evidências que poderiam ser utilizadas para sustentar esta interpretação são derivadas de exercícios com potência mecânica variável e ponto final conhecido, conhecidos como “*self-paced exercise*”. Nestes exercícios, mesmo quando são alcançados valores de VO_{2MAX} , pode haver elevação da EMG dos músculos ativos quando as condições metabólicas do músculo esquelético atingem os níveis mais desfavoráveis, tais como os mais baixos níveis de O_2 ¹⁸⁻²⁰. Por exemplo, Amann *et al.*²¹ demonstraram que a EMG de músculos ativados durante um teste de ciclismo de 5km atingiu os maiores valores no início (10% iniciais) e no final (10% finais) do teste, e foi coincidente com os momentos de maior potência mecânica produzida. Os valores de potência gerada ao final do teste foram coincidentes com os níveis mais baixos de saturação arterial de O_2 , sugerindo que a capacidade de contração muscular não foi limitada pela oferta de O_2 ao músculo ativo. Estes achados não poderiam ser interpretados de acordo com o modelo CAC, pois indicam que os sujeitos aumentaram o recrutamento muscular e elevaram a potência mecânica gerada, exatamente durante os níveis mais críticos de O_2 e pH musculares.

Resultados de Amann *et al.*²¹ e outros¹⁸⁻²⁰ poderiam ser interpretados como evidência de que o SNC regularia o esforço físico, permitindo a execução do exercício dentro de limites toleráveis, mesmo que as condições metabólicas do músculo ativo estejam desfavoráveis^{4,16}. No caso de um exercício “*self-paced*”, essa regulação do esforço ocorreria em antecipação ao início do exercício, com ajustes contínuos à medida que o exercício progride¹⁶. Portanto, a presença de reserva neurofisiológica, se existente, ocorreria centralmente, nas ações executadas pelo SNC.

Desenhos experimentais para verificar uma provável reserva neurofisiológica

O ponto central que limita uma afirmação mais categórica, tanto para sugerir a presença de limite neurofisiológico, quanto para supor a existência de reserva neurofisiológica, é a ausência de estudos que tenham abordado pontos essenciais sobre este fenômeno. Um desenho experimental que incluía medidas de oxigenação e excitabilidade, musculares e cerebrais, durante diferentes tipos de exercícios aeróbios máximos, poderia útil para responder a questão do limite/reserva neurofisiológica.

Por exemplo, embora desenhados para sustentar a noção de um limite neurofisiológico, estudos de Brink-Elfegoun *et al.*^{8,9} não incluíram, em seu modelo experimental, medidas do estado metabólico e da excitabilidade dos músculos periféricos e do SNC, durante diferentes tipos de exercícios máximos. Eles apenas verificaram os efeitos de diferentes sobrecargas sobre o VO_{2MAX} e a EMG num exercício incremental máximo. A realização concomitante de medidas dos músculos periféricos e SNC, durante um exercício máximo, podem ser vitais para compreender melhor a

hipótese da existência de um limite neurofisiológico. Tal limite, se existente, estaria localizado nos músculos periféricos, e seria dependente da oferta muscular de O_2 ¹¹⁻¹³.

De outro lado, os estudos utilizados para suportar a proposta de reserva neurofisiológica^{18,19,21} também não incluíram medidas da atividade do SNC durante diferentes exercícios aeróbios máximos. No geral, tais estudos investigaram a EMG de músculos ativados, junto das respostas metabólicas, cardiopulmonares e de potência mecânica gerada, durante exercícios máximos do tipo “*self-paced*”. A ausência de medidas diretas do metabolismo e da excitabilidade muscular e do SNC limitam uma inferência mais consistente para suportar a presença de uma reserva neurofisiológica, decorrente das ações do SNC.

Evidências diretas de reserva neurofisiológica poderiam ser obtidas, comparando a oxigenação e a excitabilidade dos músculos periféricos e do SNC, durante a execução de um exercício aeróbio máximo de características idênticas. Em adição, se existente, uma reserva neurofisiológica deveria estar presente em diferentes tipos de exercícios aeróbios máximos. Por exemplo, uma reserva neurofisiológica deveria ser observada, não apenas em exercícios com potência mecânica de sobrecarga constante e ponto final desconhecido, mas também em exercícios com potência mecânica variável e ponto final conhecido (“*self-paced*”). Mesmo com algumas diferenças entre esses modelos de exercício, a presença de uma provável reserva neurofisiológica deveria estar presente em ambos.

Evidências de uma possível reserva neurofisiológica poderiam ser obtidas com a manipulação de agentes ergogênicos, como a cafeína. Estudos bem controlados demonstram que a cafeína pode aumentar o tempo de exaustão num mesmo exercício sem ponto final estabelecido^{22,23}, aumentar o trabalho mecânico²⁴ e/ou reduzir o tempo de realização de um exercício “*self-paced*”²⁵. O ponto atraente do uso da cafeína está em relação ao seu local de atuação. Em humanos, a cafeína reduz a inibição causada pela adenosina sobre os receptores dopaminérgicos, aumentando a excitabilidade cortical^{26,27}. Além disso, a cafeína também parece aumentar a excitabilidade espinhal, devido a uma maior facilitação dos motoneurônios alfa (α)^{27,28}. Embora sua ação no músculo periférico não possa ser descartada²⁹, o SNC parece ser o principal sítio da ação da cafeína em humanos²⁶⁻²⁸.

Uma reserva neurofisiológica ligada à ação do SNC, se presente, deveria se manifestar com um aumento do desempenho muscular causado por uma maior excitabilidade no SNC, sem a presença de mecanismos periféricos limitantes^{4,16}. O contrário, a ausência de resposta dos músculos periféricos ao aumento no sinal provido pelo SNC, após uso de estimulante com ação central, seria uma evidência da ausência de reserva neurofisiológica e indicaria a presença de um limite localizado periféricamente. Portanto, a existência de uma reserva neurofisiológica poderia ser verificada com a manipulação de cafeína durante diferentes tipos de exercício aeróbio máximo. Neste caso, medidas do

estado metabólico e de excitabilidade do SNC, tanto quanto dos músculos periféricos, deveriam ser obtidas.

Entretanto, por argumento lógico derivado do modelo de regulação central do esforço, também deveria ser possível acessar uma suposta reserva sem a ação de estimulante (efeito placebo do percebido como cafeína), uma vez que seria um mecanismo fisiológico natural de proteção da integridade celular^{4,15}. Resultados recentes do Grupo de Estudos em Psico-fisiologia do Exercício (GEPsE) estão alinhados a essa sugestão. Utilizando um teste de esforço máximo com incrementos de $25\text{W}\cdot\text{min}^{-1}$, similar ao utilizado por estudos que investigaram respostas cerebrais e musculares ao teste progressivo^{30,31}, verificamos que indivíduos saudáveis, fisicamente ativos, aumentaram a \dot{W}_{MAX} no teste incremental ($p < 0,05$) uma hora depois da ingestão de 6 mg de cafeína para cada kg de massa corporal. Fortalecendo a hipótese de uma reserva neurofisiológica como mecanismo natural de proteção à integridade celular,

também observamos incremento na \dot{W}_{MAX} depois da ingestão de 6 mg de sacarina (placebo) para cada kg de massa corporal, quando essa substância placebo foi percebida como cafeína (Figura 1). Curiosamente, valores de $\text{VO}_{2\text{MAX}}$ (Figura 2) não foram diferentes entre as três condições ($p > 0,05$).

Neste estudo realizado por nosso grupo, três pontos merecem destaque: 1) para testar o efeito do placebo percebido como cafeína, aos sujeitos foi dito que o estudo investigava a reprodutibilidade da ação da cafeína como um agente que promove melhoras no desempenho e metabolismo durante o exercício. Os sujeitos tomaram conhecimento da presença de substância placebo apenas ao final do estudo; 2) a sacarina foi usada como substância placebo, uma vez que estudo recente demonstrou que a sacarina apresenta menor ação central quando comparada a substância tradicionalmente utilizadas como placebo, a glicose e a maltodextrina³²; 3) para que esta intervenção tivesse efeito, cápsulas de cores opacas, idênticas em relação à textura, cor e sabor foram utilizadas.

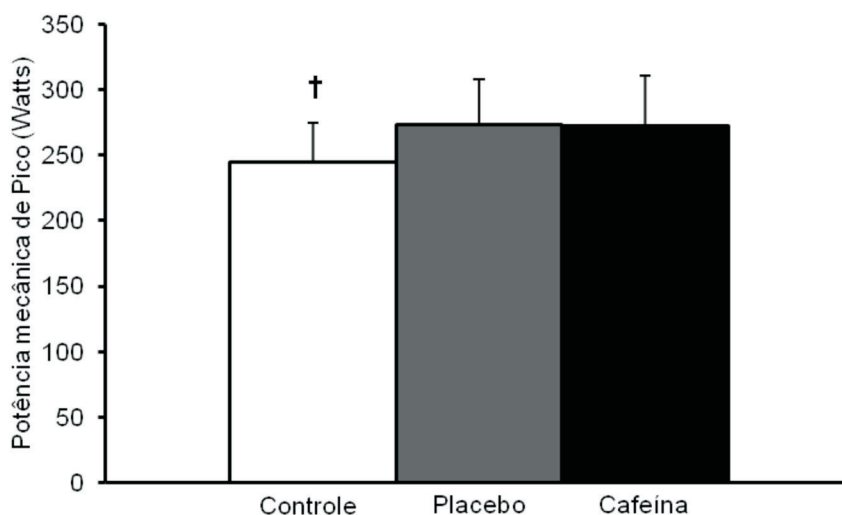


Figura 1. Potência mecânica máxima (\dot{W}_{MAX}) obtida em teste incremental máximo na condição controle, ou após uma hora da ingestão de 6 mg de cafeína ou 6 mg de sacarina (placebo) para cada kg de massa corporal.

† $p < 0,05$ em comparação às condições cafeína e placebo percebido como cafeína

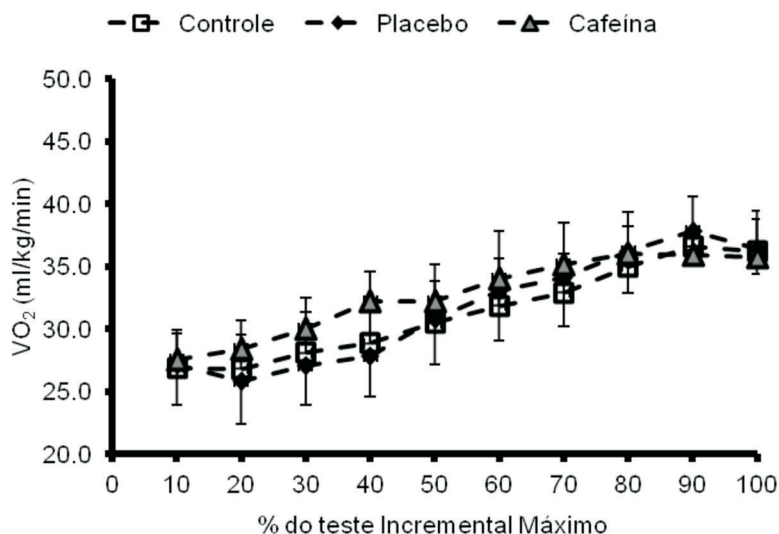


Figura 2. Consumo Máximo de O₂ (VO₂max) obtido em teste incremental máximo na condição controle, ou após uma hora da ingestão de 6 mg de cafeína ou 6 mg de sacarina (placebo percebido como cafeína) para cada kg de massa corporal

Esses resultados poderiam ser interpretados de acordo com um modelo de regulação central do esforço, sugerindo que a manipulação de cafeína, mas também a manipulação de placebo percebido como cafeína, foram capazes de demonstrar a presença de uma reserva neurofisiológica, a qual não foi utilizada na condição controle. No caso do aumento no desempenho físico nas condições experimentais, é possível que diferentes mecanismos de reserva tenham sido acessados por meio da cafeína e do placebo percebido como cafeína. Por exemplo, é possível que a cafeína tenha elevado o desempenho por meio de uma reserva baseada em mecanismos fisiológicos - uma maior atividade cortical ou maior eficiência do SNC pode ter ocorrido como resultado de uma maior excitabilidade neural causada pela cafeína. De outro lado, o placebo percebido como cafeína pode ter induzido melhoras no desempenho por meio de uma reserva psicológica - um aumento na motivação ou no desejo de alcançar melhores resultados no teste de VO₂max pode ter ocorrido devido à crença de que haveria um efeito positivo quando da ingestão da substância percebida como cafeína.

Um ponto relevante é que as alterações no desempenho físico poderiam não ser explicadas por uma eventual redução drástica na oferta de O₂ muscular causada pelo exercício, uma vez que o VO₂max não foi diferente entre as condições. Contudo, como destacado anteriormente, medidas de excitabilidade e metabolismo cerebral e muscular seriam necessárias para responder, de forma consistente, a existência de uma possível reserva neurofisiológica. Por enquanto, esses resultados transmitem apenas a hipótese de haver, de fato, uma provável reserva neurofisiológica,

baseada em mecanismos fisiológicos e, provavelmente psicológicos, durante exercícios aeróbios máximos. Estudos que abordem questões levantadas até aqui, ainda são requeridos para responder essa questão.

Conclusões

Os fatores limitantes em exercícios aeróbios máximos sempre foram objeto de interesse na área da fisiologia do exercício e desempenho físico. Historicamente, o fator limitante em exercícios aeróbios máximos tem sido relacionado ao alcance do VO₂max. Neste caso, é necessário assumir que o músculo perde a capacidade de contração, como consequência da baixa disponibilidade de O₂ e aumento da acidose metabólica, quando do alcance do VO₂max. Contudo, resultados experimentais não se ajustam a estas predições, e um modelo que defende que o esforço é regulado centralmente, sugere a presença de reserva neurofisiológica em qualquer exercício aeróbio máximo. Neste ponto de vista, apresentamos alguns argumentos que suportariam tal sugestão. Contudo, estudos com medidas diretas do estado metabólico e de excitabilidade dos músculos periféricos e do SNC ainda são necessários para estabelecer de forma consistente, a presença de uma provável reserva neurofisiológica durante o exercício.

Referências

1. Hill AV, Lupton H. Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen. *Quart J Med* 1923;16:135-171.
2. Noakes TD, St Clair Gibson A. Logical limitations in the “catastrophe” models of fatigue during exercise in humans. *Br J Sports Med* 2004;38(5):648-649.
3. Noakes TD. Implications of exercise testing for prediction of athletic performance: a contemporary perspective. *Med Sci Sports Exerc* 1988;20(4):319-323.
4. Noakes TD, St Clair Gibson A, Lambert EV. From catastrophe to complexity: a novel model of integrative central neural regulation of effort and fatigue during exercise in humans. *Br J Sports Med* 2004;38(4):511-514.
5. Shephard R.J. Tests of maximum Oxygen intake a critical review. *Sports Med* 1984;1(2):99-124.
6. Ward CW, Spangenburg EE, Diss LM, Williams JH. Effects of varied fatigue protocols on sarcoplasmic reticulum calcium uptake and release rates. *Am J Physiol* 1998;275(1 Pt 2):R99-R104.
7. Parolin ML, Spriet LL, Hultman E, Matsos MP, Hollidge-Hovart MG, Jones NL et al. Effects of PDH activation by dichloroacetate in human skeletal muscle during exercise in hypoxia. *Am J Physiol* 2000;279(4):E752-E761.
8. Brink-Elfegoun T, Holmberg HC, Ekblom MN, Ekblom B. Neuromuscular and circulatory adaptation during combined arm and leg exercise with different maximal workloads. *Eur J Appl Physiol* 2007;101(5):603-611.
9. Brink-Elfegoun T, Kaijser L, Gustafsson T, Ekblom B. Maximal oxygen is not limited by a central nervous system governor. *J Appl Physiol* 2007;102(2): 781-786.
10. Mager AR.; Sculthorpe N. A new VO_{2MAX} protocol allowing self-pacing in maximal incremental exercise. *Br J Sports Med* 2012;46(1):59-63.
11. Beltrami FG, Froyd C, Mager AR, Metcalfe AJ, Marino F, Noakes TD. Conventional testing methods produce submaximal values of maximum oxygen consumption. *Br J Sports Med* 2012;46(1):23-9.
12. Doherty M, Nobbs L, Noakes TD. Low frequency of the “plateau phenomenon” during maximal exercise in elite British athletes. *Eur J Appl Physiol*, 2003;89(6):619-623.
13. Sloniger MA, Cureton KJ, Prior BM, Evans EM. Anaerobic capacity and muscle activation during horizontal and uphill running. *J Appl Physiol* 1997;83(1):262-269.
14. Hochachka PW. The metabolic implications of intracellular circulation. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96(22):233-239.
15. Lambert EV, St Clair Gibson A, Noakes TD. Complex system of fatigue: integrative homeostatic control of peripheral physiological systems during exercise in humans. *Br J Sports Med* 2005;39(1):52-62.
16. St Clair Gibson A, Lambert MI, Noakes TD. Neural control of force output during maximal and submaximal exercise. *Sports Med* 2001;31(9):635-650.
17. Noakes TD. Fatigue is a brain-derived emotion that regulates the exercise behavior to ensure the protection of whole body homeostasis. *Front Physiol* 2012; 82(3):1-13.
18. Hettaing FJ, De KoningJJ, Broersen FT, Van Geffen P, Foster C. Pacing strategy and the occurrence of fatigue in 4000-m cycling time trials. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38(8):1484-1491.
19. Palmer GD, Jones AM, Kennedy GJ, Cotter JD. Effects of prior heavy exercise on energy supply and 4000-m cycling performance. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41(1):221-229.
20. Mager Ar, Jones Am, Williams CA. Influence of feedback and prior experience on pacing during a 4-km cycle time trial. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41(2): 451-458.

21. Amann, Eldridge MW, Lovering AT, Stickland MK, Pegelow DF, Dempsey JA. Arterial oxygenation influence central motor output and exercise performance via effects on peripheral locomotor muscle fatigue in humans. *J Physiol* 2006; 575(Pt 3):937-52.
22. Bell DG, Jacobs I, Ellerington K. Effect of caffeine and ephedrine ingestion on anaerobic exercise performance. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(8):1999-1403.
23. Hogervorst E, Bandelow S, Schmitt J, Jentjens R, Oliveira M, Allgrove CT et al. Caffeine Improves Physical and Cognitive Performance during Exhaustive Exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40(10):1841-1851.
24. Schneoker KT, Bishop D, Dawson B, Hackett LP. Effects of Caffeine on Prolonged Intermittent-Sprint Ability in Team-Sport Athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38(3); 578-585.
25. Hulston CJ; Jeukendrup AE. Substrate metabolism and exercise performance with caffeine and carbohydrate intake. *Med Sci Sports Exerc*, 40(12); 2096-2104, 2008.
26. Kalmar JM, Cafarelli E. Caffeine: A Valuable Tool to Study Central Fatigue in Humans? *Exerc. Sport Sci. Rev* 2004;32(4):143-147.
27. Kalmar JM. The Influence of Caffeine on Voluntary Muscle Activation. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37(12):2113-2119.
28. Tarnopolsky NA. Effect of caffeine on the neuromuscular system – potential as an ergogenic aid. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33(6):1284-1289.
29. Cureton KJ.; Warren GL; Millard-Stafford ML; Wingo JE.; Trilk J.; Buyckx M. Caffeinated sports drink: ergogenic effects and possible mechanisms. *Int J Sport Nutri Exerc Metab.* 2007;17: 35-55.
30. Subudhi AW; Dimmen AC; Roach RC. Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol* 2007; 103(1):177-183.
31. Subudhi AW; Lorenz MC; Fulco CS; Roach RC. Cerebrovascular responses to incremental exercise during hypobaric hypoxia: effect of oxygenation on maximal performance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294(1):H164-171.
32. Chambers ES; Bridge MW; Jones DA. Carbohydrate sensing in the human mouth: effects on exercise performance and brain activity. *J Physiol* 2009;587(pt 8):1779-1794.