

REVISÃO

Mecanismos bioquímicos da contração muscular promovida pela câibra *Biochemical mechanisms of muscle contraction promoted by cramp*

Rafael Zagnoli Marra Braga*, Alexandre Lopes Evangelista*, Solival José de Almeida Santos Filho**, Elke Lima Trigo***, Luiz Carlos Carnevali Júnior****

*Universidade Estácio de Sá, **Faculdade Anhanguera de Taboão da Serra, ***Universidade Estácio de Sá, Faculdade Anhanguera de Taboão da Serra, ****Grupo de Biologia Molecular da Célula, Instituto de Ciências Biomédicas I, Universidade de São Paulo/SP, Faculdade Anhanguera de Taboão da Serra, Centro Universitário Ítalo Brasileiro – Unítalo

Resumo

A atividade física em alguns momentos pode elevar os níveis de esforço do ser humano devido às exigências no momento de execução, o que leva a um aumento da carga de trabalho exercida na musculatura esquelética que pode ocasionar as câibras musculares. O presente estudo fez uma revisão da literatura corrente sobre os mecanismos bioquímicos da contração muscular promovido pela câibra, considerando a degradação incompleta de nutrientes no organismo humano, possíveis desvios metabólicos de suas respectivas vias e uma diminuição das especificidades enzimáticas durante os exercícios de alta intensidade. As teorias mais aceitáveis sobre as ocorrências das contrações espasmódicas dolorosas involuntárias seguidas de isometria sustentada na musculatura esquelética (câibras) apontam como os principais precursores: a fadiga muscular, o desequilíbrio hidroeletrólítico, a temperatura ambiente, o metabolismo e a desidratação. Desta forma, levando em consideração todos esses fatores primários, acredita-se serem eles os possíveis desencadeantes deste fenômeno.

Palavras-chave: câibras, exercício, fadiga, bioquímica.

Abstract

Physical activity can, sometimes, demand a higher level of effort from human beings, due to the energy requirements at run time, what leads to an increasing of the workload exerted on the skeletal muscle and can cause muscle cramps. This study has reviewed the current literature on the biochemical mechanisms of muscle contraction yielded by cramp, considering the incomplete degradation of nutrients in the human body, possible deviations from their respective metabolic pathways and a decrease in enzymatic specificities during high-intensity exercise. The most acceptable theories regarding occurrences of painful involuntary spasmodic contractions followed by sustained isometric skeletal muscle (cramp), indicate the following as the main precursors: muscle fatigue, hydro-electrolyte imbalance, room temperature, metabolism and dehydration. Taking into account these primary factors we are led to believe that their sum generates a likely triggering of this phenomenon.

Key-words: cramp, exercise, fatigue, biochemical.

Recebido em 15 de agosto de 2014; aceito em 28 de agosto de 2014.

Endereço para correspondência: Luiz Carlos Carnevali Junior, Grupo de Biologia Molecular da Célula, Instituto de Ciências Biomédicas I, Universidade de São Paulo SP, Avenida Professor Lineu Prestes, 1524 Cidade Universitária 05508-900 São Paulo SP, E-mail: luocarjr78@hotmail.com

Introdução

No momento em que pessoas praticam atividade física, podem haver ocorrências de fadigas e posteriormente câibras musculares devido à vigorosidade que se está praticando a atividade escolhida. Estes eventos culminam a partir do momento em que se chega ao limite da contração muscular de um músculo específico, que, conseqüentemente, durante este processo, são liberadas enzimas tanto no músculo quanto na corrente sanguínea, tornando o sangue mais ácido e dificultando a oxigenação muscular [1].

A presença de oxigênio na recuperação da atividade física está associada a uma diminuição na quantidade de lactato, aumento da quantidade de glicogênio e restabelecimento da função contrátil [1]. Porém, estudos mais recentes nos mostram que, em temperaturas normais, a diminuição do pH não interfere no funcionamento da musculatura [2-4].

Um estudo de Nielsen [5] foi simulado através da incubação de músculos de ratos 11mM de K⁺ e obteve-se uma redução de 75% em sua força muscular, mostrando que o acúmulo de K⁺ interfere negativamente em sua função contrátil. A diminuição da força provocada pelo acúmulo de K⁺ pode ser possivelmente relacionada à despolarização das fibras musculares, gerando um declínio na amplitude dos potenciais de ação [6,7], contudo, a acidificação recupera os níveis de excitabilidade muscular, o que pode acarretar alterações na função dos canais de Na⁺ [5].

Corroborando a hipótese de Nielsen, Pedersen [8] defende em estudo recentemente publicado que a acidose muscular pode preservar a excitabilidade quando os músculos tornam-se despolarizados, permitindo os potenciais de ação se propagarem.

Não existem evidências consistentes sobre uma “inibição competitiva” do lactato, nem dos íons H⁺ com o Ca⁺. Na realidade, as análises de estudos sobre o tema traz apenas relatos de uma inibição que parece ser causada por mudanças da propriedade da troponina C [9].

Após os estudos de Solaro [9], foi citado que, ao invés de ser o lactato, os íons de hidrogênio são grandes culpados pela fadiga muscular. Porém, surgiu a especulação que o lactato auxilie no desempenho muscular por ocasionar o efeito de tamponamento dos íons H⁺ e entrar no metabolismo energético, fornecendo substratos para a ressíntese do ATP.

Esta revisão teve como objetivo apontar os possíveis mecanismos bioquímicos provenientes da contração muscular promovida por uma contração espasmódica dolorosa involuntária seguida de isometria sustentada na musculatura esquelética, popularmente conhecida como câibra.

Mecanismos da contração muscular

A musculatura esquelética é composta por numerosas fibras, com diâmetros variando entre 10 e 80 µm [10,11].

As miofibrilas, ou seja, os filamentos de actina e miosina são grandes moléculas poliméricas, responsáveis pela contração muscular. A actina e a miosina se localizam dentro do sarcômero (unidade contrátil do músculo), dispostos paralelamente formando as miofibrilas, sendo assim o local onde ocorrem as pontes cruzadas. Este evento pode ser descrito pela interação da cabeça da miosina se ligando no sítio do filamento de actina, acontecendo assim o encurtamento deste sarcômero e, conseqüentemente, do músculo [13].

O potencial de ação (estímulo para que ocorra a contração muscular) percorre os axônios

Tabela I - Características das fibras musculares.

propriedades	Tipo I	Tipo IIA	Tipo IIB
Velocidade de contração	lenta	rápida	rápida
Capacidade glicolítica	baixa	moderada	alta
Capacidade oxidativa	alta	moderada	baixa
Estoque de glicogênio	moderado	moderado	alto
Estoque de triglicérides	alto	moderado	baixo
Capilaridade do tecido	elevada	moderada	reduzida

Fonte: Provesan RF et al. [12].

motores até suas terminações nervosas nas fibras musculares, em cada terminação há uma secreção de pequena quantidade da substância neurotransmissora, chamada acetilcolina. A acetilcolina atua sobre a área localizada da membrana na fibra muscular esquelética, permitindo a abertura de numerosos canais proteicos acetilcolina-dependentes. Esses canais acetilcolina-dependentes permitem o influxo de grandes quantidades dos íons de sódio para o meio interno da membrana plasmática da fibra muscular, no ponto da terminação nervosa. Dessa forma, produzindo o potencial de ação [14].

O potencial de ação se propaga ao longo da membrana da fibra muscular do mesmo modo como ocorre nas membranas neurais, despolarizando a membrana e também penetrando profundamente no interior dessa fibra. Fazendo-se com que o retículo sarcoplasmático libere para as miofibrilas grandes quantias de íons Ca^{+} , que são armazenadas em seu interior, com isso ocasionando forças atrativas entre os filamentos de actina e de miosina, tendo como consequência um deslizamento entre estas fibras, o que constitui o processo contrátil [14].

Cãibra

De acordo com Miller e Layzer [15], as câibras são contrações involuntárias intensas ocasionadas pela grande ativação das unidades motoras com uma alta frequência de disparos. Esses eventos podem ocorrer em um músculo isolado ou em um agrupamento muscular [16]. Normalmente ocorrem após exercícios físicos extenuantes e sua duração em geral é de alguns segundos, podendo-se observar o enrijecimento do grupo muscular onde atuam. Na maioria das vezes elas aparecem

subitamente. De acordo com estes autores, os músculos mais afetados são os gastrocnêmios, os isquiotibiais, os abdominais, os músculos plantares e os do quadríceps [15,16].

Na tabela II, observamos experimento feito em ratos de laboratório para verificar a atividade enzimática da piruvato carboxilase nos grupos treinados e destreinados em condições de repouso e em prática de natação por 1 hora e exaustão [12].

Várias são as teorias que tentam explicar a ocorrência de uma contração muscular involuntária intensa. Algumas das principais serão apresentadas a seguir.

A teoria associada à fadiga faz relação entre o exercício, em especial o exercício intenso e o surgimento de câibras. A atividade física de alta intensidade e alta duração podem levar a alterações no estado excitatório da fibra, com o aumento da ativação dos fusos musculares (proprioceptores musculares que estimulam as contrações musculares) assim inibindo os órgãos tendinosos de Golgi (proprioceptores musculares responsáveis por impedir que ações muito intensas possam provocar lesões). Portanto, os mecanismos que são responsáveis por inibir contrações musculares intensas e potencialmente lesivas são desativados ao mesmo tempo em que os indutores das contrações são ativados, por vezes de forma exacerbada, gerando contrações involuntárias e de alta intensidade. Normalmente isso ocorre quando o músculo encontra-se na posição encurtada, pois desta forma a despolarização da placa motora terminal dos motoneurônios encontra-se alterada e a atividade inibitória do órgão tendinoso de Golgi é reduzida [17,18].

A chamada teoria metabólica sustenta-se na explicação de que as câibras são ocasionadas devido à "intoxicação" muscular por metabólitos

Tabela II - Experimento feito em ratos de laboratório para verificar a atividade enzimática da piruvato carboxilase.

Grupos e condições sedentários	Músculo cardíaco	Músculo gastrocnêmio	Músculo sóleo
Em repouso	0,147 ± 0,030	0,060 ± 0,030	0,050 ± 0,030
Natação uma hora	0,778 ± 0,330	0,160 ± 0,110	0,620 ± 0,220
Natação exaustão	1,343 ± 0,530	0,102 ± 0,002	0,450 ± 0,030
Treinados			
Em repouso	0,669 ± 0,261	0,050 ± 0,010	0,070 ± 0,030
Natação uma hora	0,248 ± 0,073	0,160 ± 0,050	0,220 ± 0,070
Natação exaustão	0,845 ± 0,372	0,180 ± 0,100	0,250 ± 0,100

provenientes da atividade contrátil. Dentre as várias substâncias tóxicas ao músculo, uma delas é a amônia, que é produzida durante a oxidação das proteínas. Normalmente são degradadas por diversas vias metabólicas e conduzidas ao fígado sob a forma de aminoácidos glutamina e alanina e, neste órgão, são convertidas em ureia, a qual é transportada pela corrente sanguínea até chegar aos rins, onde é filtrada e excretada. Entretanto, durante a atividade física, o fígado tem como característica sua atividade reduzida, tendo como consequência a transformação de amônia em ureia em menor quantidade do que em condições de repouso. Com isso, é observado um maior acúmulo de amônia na região extracelular próxima as fibras musculares, devido a sua toxicidade, que pode levar ao estabelecimento de câibras musculares.

Outra substância tóxica ao músculo é o ácido láctico. Esta é uma substância proveniente da glicólise anaeróbia, a qual tem como objetivo liberar energia que, por meio de reações acopladas, é utilizada para a ressíntese do ATP. Este processo ocorre no meio intracelular das fibras musculares, ou seja, o ácido láctico vai sendo produzido no interior das células. Depois de produzido, o ácido láctico é liberado para o meio extracelular e é rapidamente convertido a lactato que irá aumentar de forma significativa o nível de acidez deste meio, podendo acarretar uma disfunção na contração das fibras musculares e causar, entre outros distúrbios, as câibras musculares [19].

A teoria eletrolítica, intimamente relacionada à teoria da desidratação, é sustentada pela afirmação de que, juntamente com a água perdida, durante o exercício físico, é perdida, também, uma quantidade de eletrólitos necessários para o nosso organismo. Nas câibras provocadas pelo desequilíbrio hidroeletrolítico comumente existe uma perda considerável de eletrólitos e água causada por uma sudorese acentuada, especialmente sódio e cloreto. Apesar da quantidade associada à câibra ainda não ser bem definida, estima-se que uma perda de 20% - 30% do sódio cambiável possa levar a câibras severas [20].

Os principais eletrólitos que, em deficiência, levam ao aparecimento das câibras musculares são o sódio e o potássio. A explicação fisiológica plausível para que isso ocorra encontra-se no fato de que a diferença de concentração destes

íons entre os meios extra e intracelular é que se pode ocasionar o início dos potenciais de ação que ocorrem nas fibras musculares e nervosas e são estes potenciais de ação os responsáveis pelo controle da contração muscular e pela transmissão dos impulsos nervosos [14].

Reações bioquímicas da contração muscular tendo como consequência a câibra

As fibras musculares são inervadas por fibras mielínicas espessas, originadas nos grandes motoneurônios na face anterior da medula espinal. Cada uma dessas fibras nervosas em geral ramifica-se extensamente e estimula cerca de três a várias centenas de fibras musculares esqueléticas. As terminações nervosas formam uma junção, essa, chamada de placa motora (junção neuromuscular), onde o potencial de ação se propaga na fibra muscular em suas duas direções, dirigindo-se para as suas extremidades [14].

Na terminação nervosa existem muitas mitocôndrias que fornecem energia, principalmente para a síntese do transmissor excitatório acetilcolina que, por sua vez, excita a fibra muscular. A acetilcolina é sintetizada no citoplasma da terminação, sendo rapidamente absorvida para o interior de numerosas e pequenas vesículas sinápticas. Quando um impulso nervoso invade a junção neuromuscular, cerca de 300 vesículas de acetilcolina são liberadas pelas terminações axônicas na goteira sináptica [14].

O potencial de ação se propaga por toda a terminação. Os canais de cálcio voltagem-dependentes estão localizados na superfície interna da membrana neural como barras densas lineares, e em cada lado dessas barras encontram-se partículas proteicas que atravessam toda a membrana que se abrem, permitindo a difusão de grande quantidade de cálcio para o interior da terminação. Por sua vez, os íons cálcio exercem influencia atrativa sobre as vesículas de acetilcolina, puxando-as para a membrana neural adjacente às barras densas. Na membrana muscular existem vários receptores para acetilcolina. Esses receptores, na realidade, são canais iônicos acetilcolina-dependentes, que em sua quase totalidade estão localizados próximo às entradas das pregas subneurais, que podem ser

encontradas imediatamente abaixo da área das barras densas, local onde a acetilcolina é liberada na fenda sináptica. Esse canal permanece contraído até que a acetilcolina se fixe a uma de suas subunidades. Isso provoca alteração conformacional, abrindo o canal. Quando aberto, o canal de acetilcolina permite a passagem de todos os íons positivos importantes, sódio (Na⁺), potássio (K⁺) e cálcio (Ca⁺⁺) com muita facilidade. Por outro lado, os íons negativos, como os íons cloreto, não passam por ele [14].

Quando um potencial de ação se propaga pela membrana de uma fibra muscular, também se propaga por meio dos túbulos T, para a profundidade interior da fibra muscular. As correntes do potencial de ação em torno desses túbulos T induzem a contração muscular. Quando o túbulo T adjacente é excitado, são liberados íons cálcio que estão contidos em grandes quantidades dentro do retículo sarcoplasmático. Uma vez tendo ocorrido a liberação de íons cálcio pelo retículo sarcoplasmático e sua difusão até as miofibrilas onde vão se fixar fortemente a troponina C, a contração muscular vai ocorrer enquanto os íons cálcio permanecerem em concentração elevada no líquido sarcoplasmático. Todavia, uma bomba de cálcio continuamente ativa situada nas paredes do retículo sarcoplasmático bombeia os íons cálcio do líquido sarcoplasmático para o interior dos túbulos sarcoplasmáticos [14].

As miofibrilas com diâmetro de 1 a 2 µm, orientadas no sentido longitudinal da fibra muscular e que preenchem completamente seu interior são formadas por um agrupamento ordenado de filamentos grossos e finos que se encontram paralelos e sua distribuição ao longo da miofibrila é responsável pela formação de bandas de ancoragem. São nestas bandas os locais onde os eventos de contração e de relaxamento dos músculos ocorrem e possuem a denominação sarcômeros. Os filamentos grossos se compõem quase que exclusivamente da proteína miosina e os filamentos finos que se compõem basicamente da proteína actina. Os filamentos de actina se interdigitam com os filamentos de miosina, desta forma, contraindo a musculatura estriada esquelética [21].

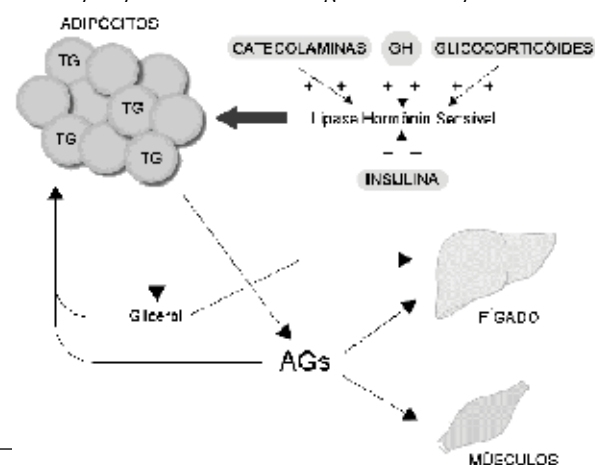
O efeito dominante da intensidade sobre a quantidade disponível de substrato energético parece exercer o papel central na escolha do carboidrato

como substrato preferencial para o músculo esquelético, durante contrações intensas, assim aumentando a eficiência da contração [22].

A elevação das concentrações de acetyl-CoA/CoA-SH como consequência de uma alta oxidação de lipídeos é seguida por um aumento no conteúdo intracelular de citrato e glicose-6-P (G6-P). O aumento das taxas de acetyl-CoA inibe a enzima piruvato desidrogenase (PDH), pela ativação da PDH quinase, a enzima que é responsável pela fosforilação e desativação do complexo PDH, diminuindo as taxas de piruvato (glicose) como substrato oxidativo. Devido às ações simultâneas, as taxas elevadas de citrato inibem a enzima reguladora da via glicolítica fosfofrutoquinase (PFK). Esse efeito aumenta a quantidade de G6-P/F1,6-bifosfato inibindo a exoquinase, a enzima que é responsável pela fosforilação da glicose, e conseqüentemente levando a uma redução da disponibilidade intracelular de glicose como substrato [23].

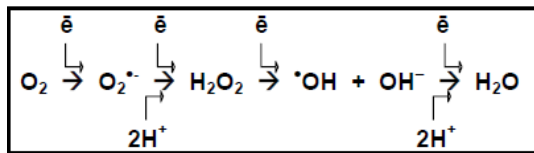
De acordo com Newsholme [24], o efeito de inibição dos ácidos graxos na oxidação dos carboidratos, que foi descrito pelo ciclo glicose-ácido graxo que é mediado pelo acúmulo de citrato, diminui o fluxo pela via glicolítica pela inibição alostérica da enzima PFK. É exercido esse efeito do citrato em combinação com ATP, um potente inibidor da PFK. Porém, durante as contrações musculares intensas, uma elevação no conteúdo de AMP, ADP, NH⁺ e Pi é sempre observado. Esses metabolitos são potentes ativadores da PFK (favorecem o fluxo glicolítico), ao contrário do ATP.

Figura 1 - Mobilização de ácidos graxos proveniente do tecido adiposo pela hidrólise de triacilgliceróis nos adipócitos.



De acordo com Silveira [26], durante a contração muscular intensa, a produção de EROs (Espécies reativas de oxigênio) é substancialmente elevada na musculatura esquelética, um efeito mediado pelo elevado consumo de oxigênio mitocondrial [27].

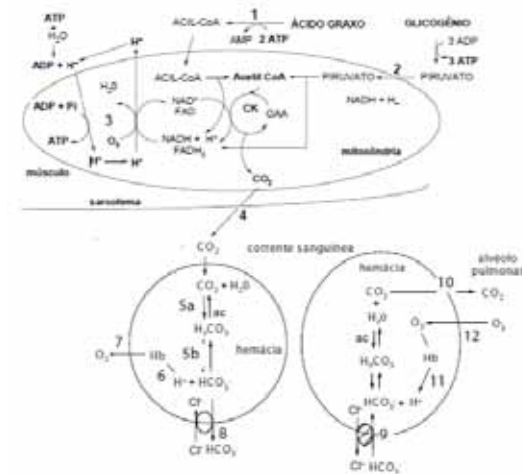
Figura 2 - Formação de EROs durante a redução do oxigênio até água.



Fonte: Tretter L [28].

A mitocôndria, uma importante organela geradora de EROs durante a atividade muscular, também pode ser vulnerável às ações dessas espécies [29].

Figura 3 - Esquema metabólico do destino dos gases durante uma atividade física de alta intensidade.



Fonte: Parisi L [30].

Andersson [31] publicou em um de seus trabalhos que em situações onde a produção de EROs é elevada, o superóxido vem sendo descrito, ao longo dos últimos tempos, como um potente agente inibidor da aconitase, por um mecanismo envolvendo a oxidação do ferro, importante cofator da enzima.

Tabela III - Principais espécies reativas de oxigênio e nitrogênio nas formas radicalares e não radicalares.

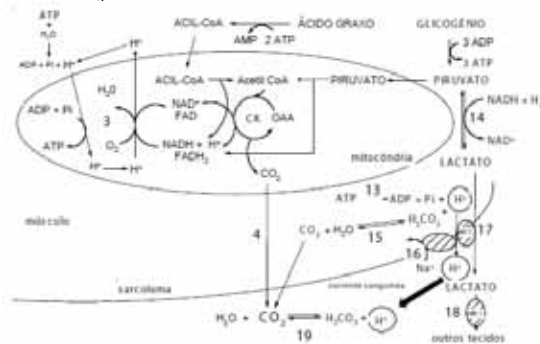
Espécies reativas de oxigênio (EROs)	
Radicais	Não radicais
Ânion superóxido	Peróxido do hidrogênio
Hidroxil	Ácido hipocloroso
Peroxil	Ácido hipobromoso
Alcoxil	Ozônio
Hidroperoxil	Oxigênio singleto
Espécies reativas de nitrogênio (EROs)	
Radicais	Não radicais
Óxido nítrico	Peroxinitrito
Dióxido de nitrogênio	Alquil peroxinitrito

Fonte: Tretter L [28].

Mesmo que a aconitase não venha a ser uma enzima reguladora do ciclo de Krebs (ΔG^+), a baixa atividade dessa enzima pode levar a um menor fluxo de substratos [32]. A baixa atividade do ciclo de Krebs diminui a disponibilidade de agentes redutores, NADH e FADH², na cadeia de transporte de elétrons mitocondrial, desta forma comprometendo a síntese de ATP. Esse mecanismo pode auxiliar na atividade glicolítica aumentando a produção de lactato/H⁺ e consequentemente reduzindo a oxidação de ácidos graxos. Estes que são importantes ao efeito superóxido, outras espécies incluindo o H₂O₂, óxido nítrico e peroxinitrito podem também inibir a atividade da aconitase [31]. Um aumento nas concentrações de H₂O₂ também pode diminuir a atividade de uma das várias principais enzimas que auxiliam no funcionamento do ciclo de Krebs, o -cetoglutarato desidrogenase (ΔG), tendo como consequência um menor potencial de membrana ($\Delta \psi$), e um resultado da menor disponibilidade de NADH gerado pela diminuição da atividade do ciclo de Krebs [33].

A concentração de intermediários bem como a dos isocitratos do ciclo de Krebs é mantida pela acetil-CoA e oxaloacetato, produtos da oxidação de ácidos graxos e glicose. A principal ação do ciclo de Krebs na musculatura esquelética é a oxidação do acetil-CoA produzindo NADH⁺ e FADH² para a oxidação de ATP mitocondrial, além de gerir intermediários para a síntese de outras moléculas.

Figura 4 - Reações metabólicas provenientes de uma atividade física de alta intensidade.



Fontes: Parisi L [30].

No tecido músculo esquelético, a oxidação de glutatona extrapola a capacidade intracelular de reoxidação, ocasionando em aumento na razão glutatona oxidada/ glutatona reduzida. Nessas ocasiões, o fígado aumenta a taxa de liberação de glutatona para o sangue, aumentando a captação e a capacidade antioxidante do tecido muscular no processo de contração. A glutatona é predominantemente ressintetizada no fígado e músculo esquelético à custa de NADPH+ (nicotinamida adenina dinucleotídeo), um dos produtos das vias pentoses. NADPH+ é utilizado como substrato pela enzima glutatona redutase, gerando como produto glutatona, que é o principal substrato para o sistema glutatona peroxidase. Contudo, é importante frisar que esta via é regulada pelas taxas de glicose 6-P, um processo intermediário da via glicolítica, cuja concentração é mantida à custa da degradação de glicogênio. Com base nesse mecanismo, pode-se dizer que com uma depleção nos estoques endógenos de glicogênio durante a atividade prolongada de exercício levaria a uma conseqüente redução nas concentrações de glicose-6-fosfato, reduzindo a disponibilidade de substrato para a via das pentoses, com isso comprometendo a regeneração de glutatona. Dessa forma, ocorrendo um mecanismo metabólico adicional, pela elevação da produção de EROS, aceleraria os processos de fadiga durante contrações musculares intensas [34].

Portanto, o aumento das concentrações dos intermediários do ciclo de Krebs é dependente das várias reações anapleróticas incluindo-se o piruvato como o substrato principal. Porém,

durante o exercício prolongado, a quantidade de glicogênio muscular é reduzido, seguido de uma diminuição gradual do conteúdo dos intermediários do ciclo de Krebs, o que poderia levar a um comprometimento do fluxo de substratos pelo ciclo e da geração de ATP mitocondrial. Existem evidências de que a menor disponibilidade de substrato para o ciclo de Krebs reduz a síntese de ATP mitocondrial e conseqüentemente a performance [34].

Conclusão

Após a revisão bibliográfica, pôde-se verificar a origem multifatorial das contrações espasmódicas involuntárias e dolorosas conhecidas como câibras. Viu-se que não há uma teoria que de forma isolada determine as causas das câibras. As reações bioquímicas adversas para a ocorrência das mesmas são das mais variadas possíveis dentro de cada teoria, citadas neste presente trabalho, as quais esclarecem alguns dos vários questionamentos pertinentes à ocorrência deste fenômeno. Pode-se então dizer que as reações bioquímicas provenientes da contração muscular na ocorrência da câibra estão diretamente relacionadas com o desequilíbrio hidroeletrolítico. Sabe-se que este ocasiona a perda de sais e minerais importantes para a contração muscular, a qual está diretamente relacionada com a temperatura corpórea pelo fato de que quanto mais aquecido o corpo humano fica devido à atividade física intensa, mais líquido ele libera na superfície da pele para que se mantenha na temperatura adequada de 36°C a 37,5°C. Com a temperatura elevada as contrações musculares podem tornar-se descoordinadas, fator este que juntamente com uma intensidade elevada da atividade física libera metabólitos como os íons de hidrogênio que se instalam próximos à musculatura tornando-a intoxicada, com isso levando a alterações fisiológicas ocasionando uma degradação incompleta de alguns nutrientes. Estes são responsáveis por gerir energia para a contração muscular adequada dentre outros fatores desencadeantes mais minuciosos para a ocorrência do fenômeno denominado câibra, tornando este trabalho relevante para um melhor entendimento existente por trás das várias alterações bioquímicas deste evento.

Referências

1. Brooks GA. Lactate doesn't necessarily cause fatigue: why are we surprised? *J Physiol* 2001;536:1.
2. Westerblad H, Bruton JD, Lännergren J. The effect of intracellular pH on contractile function of intact, single fibres of mouse muscle declines with increasing temperature. *J Physiol* 1997;500:193-204.
3. Westerblad H, Allen DG, Lännergren J. Muscle fatigue: Lactic acid or inorganic phosphate the major cause? *News Physiol Sci* 2002;17:17-21.
4. Nielsen OB, De Paoli F, Overgaard K. Protective effects of lactic acid on force production in rat skeletal muscle. *J Physiol* 2001;536:161-6.
5. Phillips SK, Wiseman RW, Woledge RC, Kushmerick MJ. The effect of metabolic fuel on force production in resting inorganic phosphate levels in mouse skeletal muscle. *J Physiol* 1993;462:135-46.
6. Sejersted OM, Sjogaard G. Dynamics and consequences of potassium shifts in skeletal muscle and heart during exercise. *Physiol Rev* 2000;80:1411-81.
7. Pedersen TH, Nielsen OB, Lamb GD, Stephenson DG. Intracellular acidosis enhances the excitability of working muscle. *Science* 2004;305:1144-7.
8. Solaro RJ, El-Saleh SC, Kentish J. Ca⁺, pH and the regulation of cardiac myofilament force and ATPase activity. *Moll Cell Biochem* 1989;89:163-7.
9. Berne RM, Levy MN, Koepfen BM, Stanton BA. *Fisiologia*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Mosby-Elsevier; 2004.
10. Junqueira LC, Carneiro J. *Biologia celular e molecular*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
11. Junior AHL. Papel da geração de oxaloacetato no exercício físico moderado em ratos: Consequências da suplementação de aspartato, asparagina e carnitina [Tese]. São Paulo: USP; 1993.
12. Piovesan RF, Martins MD, Fernandes KPS, Bussadori SK, Selistre-de-Araújo HS, Mesquita-Ferrari RA. Uma revisão sobre a plasticidade do músculo esquelético: expressão de isoformas de cadeia pesada de miosina e correlação funcional. *Fisioter Mov* 2009;22:211-20.
13. Guyton AC. *Tratado de Fisiologia Medica*. 10ª ed. Rio de Janeiro: Interamericana; 2001.
14. Miller KC, Knight KL. Electrical stimulation cramp threshold frequency correlates well with the occurrence the skeletal muscle cramps, muscle e nerve. *Muscle Nerve* 2009;39(3):364-8.
15. Gonçalves AC. Bases anatomo-fisiológicas do controle neural sobre a musculatura estriada esquelética: coordenação motora, engramas e resposta do mecanismo ao treinamento [Monografia]. Viçosa: Universidade Federal de Viçosa (UFV); 2003.
16. Guimarães JL, Adell EAA. *Estrutura e bioquímica do músculo* [Monografia]. Campinas: Unicamp; 1995.
17. Silveira LR, Hirabara SM, Alberici LC, Lambertucci RH, Peres CM, Takahashi H, et al. Effect of lipid infusion on metabolism and force of rat skeletal muscles during intense contraction. *Cell Physiol Biochem* 2007a;20:213-26.
18. Silveira LR, Pinheiro CHJ, Zoppi CC, Hirabara SM, Kaio FV, Bassit RA et al. Regulação do metabolismo de glicose e ácido graxo no músculo esquelético durante exercício físico. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011;55:303-13.
19. Newsholme EA. An introduction to the roles of glucose-fatty acid cycle in sustained exercise. *Biochemistry of exercise IX*. Champaign: Human Kinetics; 1996. P.119-25.
20. Prestes J, Bucci M, Urtado CB, Caruso FG, Pereira M, Cavaglieri CR. Metabolismo lipídico: suplementação e performance humana. *Saúde Rev* 2006;8:49-54.
21. Silveira LR, Pereira-da-Silva L, Juel C, Hellsten Y. Formation of hydrogen peroxide and nitric oxide in rat skeletal muscle cells during contractions. *Free Rad Biol Med* 2003;35:455-65.
22. Silveira LR. Considerações, críticas e metodológicas na determinação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio em células musculares durante as contrações. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;48:812-22.
23. Ferreira AE. Avaliação do potencial antioxidante e hipotrigliceridêmico de análogos sintéticos da acetofenona [Dissertação]. Florianópolis: UFSC; 2005.
24. Jackson MJ, Pye D, Palomero J. The production of reactive oxygen and nitrogen species by skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2007;102:1664-70.
25. Lourenço TE, Tessutti LS, Macedo DV. Interpretação metabólica dos parâmetros ventilatórios obtidos durante um teste de esforço máximo e sua aplicabilidade no esporte. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2007;9:303-10.
26. Andersson U, Leighton B, Young ME, Blomstrand E, Newsholme EA. Inactivation of aconitase and oxoglutarate dehydrogenase in skeletal muscle in vitro by superoxide anions and/or nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;249:512-6.
27. Newsholme EA, Leech AR. *Biochemistry for the medical sciences*. Toronto: Wiley; 1983. p. 623-7.
28. Tretter L, Adam-Vizi V. Inhibition of Krebs cycle enzymes by hydrogen peroxide: a key role of (alpha)-Ketoglutarate dehydrogenase in limiting NADH production under oxidative stress. *J Neurosci* 2000;20:8972-9.
29. Silveira LR, Hirabara SM, Lambertucci RH, Fiamoncini J, Pinheiro CHJ, et al. Regulação metabólica e produção de espécies reativas de oxigênio durante a contração muscular: Efeito do glicogênio na manutenção do estado redox intracelular. *Rev Bras Med Esporte* 2008;14(1):57-63.
30. Parisi L, Amabile G, Valente G, Calandriello E, Fattapposta F, Rossi P, et al. Muscular Cramps: proposal a new classification. *Acta Neurol Scand* 2003;107: 176-86.