

**LIMITAÇÕES LÓGICAS AO MODELO DA FADIGA INDUZIDA PELO ÁCIDO LÁTICO**

**Marco Machado**

Mestre em Motricidade Humana, UCB - RJ  
Laboratório de Fisiologia e Biocinética, UNIG Campus V, Itaperuna, RJ,  
marcomachado1@gmail.com

**Resumo**

Desde que A. V. Hill e colaboradores propuseram o mecanismo de fadiga induzido pela acidose láctica na década de 1920, livros texto de fisiologia (principalmente do exercício) tem disseminado a idéia de que este modelo explica de modo satisfatório o aparecimento da fadiga muscular induzida pelo exercício. O objetivo deste trabalho é mostrar evidências de que o paradigma predominante não se sustenta a partir de dois passos lógicos amparadas pelos dados existentes na literatura.

**Palavras-chave:** lactato, ácido láctico, acidose láctica, fadiga, micro-lesão, LDH

**Introdução**

É bastante comum encontrarmos em livros texto de fisiologia do exercício que a fadiga, que pode ser definida como incapacidade de cumprir uma determinada tarefa com a máxima capacidade, é induzida pelo acúmulo de lactato/ácido láctico. Alguns autores postulam que a fadiga induzida pelo exercício é oriunda da acidose provocada pela dissociação dos íons hidrogênio do ácido láctico produzido pelo metabolismo glicolítico, que em esforços de alta intensidade é a via metabólica predominante na fibra muscular para ressíntese de ATP (MAUGHAN et al., 2000; MCARDLE et al., 2003; POWERS & HOWLEY, 2006). Evidências vêm se acumulando de que esta hipótese não é confirmada pelas observações. Em razão disto, o objetivo deste trabalho é mostrar evidências de que o paradigma predominante não se sustenta cientificamente a partir de dois passos: (a) desmistificar que o ácido láctico é o produto da reação da lactato desidrogenase (LDH); e (b) que o aumento da concentração de lactato no músculo causa prejuízo a sua função ou integridade. Não é objetivo do presente trabalho explicar como ocorre a fadiga.

**Desenvolvimento**

Já foi demonstrado repetidas vezes que o aumento da demanda energética da célula muscular induz aumentos na concentração de íons hidrogênio (redução do pH) e a hipótese de que estes íons eram originados da dissociação do ácido láctico, produzido durante a glicólise, foi proposta por A. V. Hill e colaboradores na década de 1920 em Manchester (Inglaterra). Esta hipótese foi baseada em dados anteriores obtidos em músculo cardíaco em que a isquemia conduzia ao aumento da velocidade da glicólise e conseqüentemente ao aumento da produção de ácido láctico. Uma das principais propriedades de um ácido é sua dissociação pH dependente, liberando o íon hidrogênio. Como esta acidose seria oriunda da dissociação do ácido láctico, sugeriu-se o nome de acidose láctica para este fenômeno (ROBERGS et al., 2004; NOAKES & St CLAIR GIBSON, 2008).

Hill e seus colaboradores partiram da premissa que o déficit de oxigênio causado pelo exercício, em semelhança a isquemia do músculo cardíaco, aceleraria as reações glicolíticas aumentando a produção do ácido láctico e limitando a capacidade contrátil do músculo esquelético através da redução no relaxamento da fibra, reduzindo a eficiência mecânica (ROBERGS et al., 2004; NOAKES & St CLAIR GIBSON, 2008).

Mais a frente no tempo, esta hipótese evoluiu para uma teoria batizada por Edwards como “teoria da catástrofe” (do original *catastrophe theory*) (NOAKES & St CLAIR GIBSON, 2008).

O primeiro passo na presente discussão é desmistificar o conceito de que o ácido láctico é o produto da reação catalisada pela Lactato Desidrogenase (LDH, EC 1.1.1.27). Gladden (2008) descreve como falácia “que ácido láctico é uma espécie envolvida na reação bioquímica” (“that lactic acid (HLA) is the species involved in biochemical reactions”) da LDH. Em outro trabalho, Robergs (2001) demonstra detalhadamente a estequiometria dos íons hidrogênio na via glicolítica somada a reação da LDH. Ao final das reações a mesma concentração de íons hidrogênio liberada é reutilizada, com saldo zero sem alteração do pH (Quadro 1). Neste mesmo trabalho Robergs postula que a acidose é causada pela hidrólise do ATP em consequência da alta atividade das ATPases (como a própria miosina).

Reações	Íons Hidrogênio
Glicose + ATP → Glicose 6-Fosfato + ADP + $H^+$	+1
Frutose 6-Fosfato + ATP → Frutose 1,6-bisfosfato + ADP + $H^+$	+1
Gliceraldeído 3-Fosfato + Pi + $NAD^+$ → 1,3 Bisfosfoglicerato + NADH + $H^+$ (x2)	+2
Fosfoenolpiruvato + ADP + $H^+$ → Piruvato + ATP (x2)	-2
Piruvato + NADH + $H^+$ → Lactato + $NAD^+$ (x2)	-2
<b>SALDO</b>	<b>0</b>

Quadro 1 – Reações da glicólise que envolvem doação ou recepção de íons hidrogênio (adaptado de Robergs, 2001).

Outro aspecto bioquímico a ser considerado é a constante de dissociação (pK). De forma simplificada é o pH em que um ácido e os íons derivados de sua dissociação encontrar-se-iam em concentrações iguais. Esta propriedade bioquímica cria a ambivalência na interpretação da acidose já que o pK do ácido láctico é de 3,87. Ou seja, se o produto final da reação da LDH fosse o ácido láctico, este rapidamente se dissociaria no pH médio da fibra muscular (6,2 a 7,4) acidificando o meio (GLADDEN, 2008). Através da análise das reações da via glicolítica pode-se perceber que para gerar ácido láctico haveria necessidade que o precursor (substrato da LDH) fosse o ácido pirúvico (pK 2,50), que neste caso por ser um ácido mais forte se dissociaria rapidamente antes de ser convertido em ácido láctico (quem acidificaria o meio seria o ácido pirúvico).

Ainda seguindo este raciocínio, para gerar o ácido pirúvico seria necessário que a reação anterior produzisse um ácido também, no caso o fosfoenolpirúvico (pK 3,50) e para gerar este seria necessário produzir o ácido 2-fosfoglicérico e antes o 3-fosfoglicérico (pK 3,42 para ambos) (ROBERGS et al., 2004). Concluindo, para gerar o ácido láctico no final das reações seriam necessários vários passos geradores de ácidos que tenderiam a se dissociar muito rápido não permitindo a reação seguinte no pH médio normalmente encontrado na fibra muscular em repouso ou no exercício.

Uma outra forma para gerar o ácido láctico seria a acepção de um  $H^+$  numa das etapas intermediárias, ou seja, a formação de um ácido a partir da associação de uma base com o  $H^+$ , porém se analisarmos a estequiometria (retira um  $H^+$  do meio e dissocia um ácido) ocorreria saldo zero novamente, sem alteração do pH.

Ainda avaliando as questões bioquímicas associadas a estas reações e raciocinando que é o lactato o produto da redução do piruvato e que este mecanismo ocorre paralelamente a acidose percebe-se que ocorre o inverso do que se imaginou Hill e seus colaboradores. Quanto mais ácido ficar o meio intra-celular e quanto mais lactato for produzido, mais lactato tende a se associar ao próton ( $H^+$ ) formando ácido láctico. Esta reação tende a contribuir na regulação do pH celular removendo um próton do meio. Assim, durante um

esforço em que alguns moles de  $H^+$  são produzidos, certa quantidade está se associando ao lactato formado, funcionando como um “tampão auxiliar” (JUEL, 2008).

Neste mesmo campo, Hashimoto e Brooks (2008) descrevem que o transporte do lactato para o meio extra-celular é uma forma de tamponar os prótons produzidos durante o exercício. O transporte do lactato é realizado por uma proteína transmembranar chamada de transportador de carboxilases (MCT do inglês *monocarboxilase transporters*). Esse transportador realiza um co-transporte, ou seja, ele transporta juntamente com o lactato um  $H^+$ , removendo a cada mol de lactato uma quantidade igual de prótons. Com o co-transporte há diminuição da concentração de íons de  $H^+$  intra-celular, contribuindo assim com o tamponamento da acidose induzida pelo exercício (GLADDEN, 2008).

Reunindo todas estas condições propor que o ácido láctico é o produto da reação da LDH se torna difícil de ser defendida, não há bases bioquímicas para que haja a formação deste ácido no final da via glicolítica. Neste ponto entende-se a falácia descrita por Gladden (2008), como um ácido que não é produzido (pelo menos em concentrações significativas) pode ser nocivo através da dissociação do  $H^+$ ?

Em 1978, J. S. Zilva já questionava se o aparecimento da acidose era originária da hiperlactatemia, desde então outros autores (WILKIE, 1979; DENNIS et al., 1991) passaram a questionar a origem dos prótons ( $H^+$ ) que não a glicólise. Em 2001, George Brooks publicou um artigo intitulado “O lactato necessariamente não causa fadiga: por que você está surpreso?” (do original “*Lactate doesn't necessarily cause fatigue: why are we surprised?*”), acompanhando uma tendência que vinha de pelo menos 20 anos à época.

Com o paradigma do ácido láctico posto em dúvida, diversos grupos começaram a verificar o efeito da hiperlactatemia sobre os tecidos biológicos. Entre estes trabalhos podemos citar os dois artigos de A. Maran (MARAN et al., 1994; MARAN et al., 2000) mostrando efeito neuroprotetor do lactato em estados de hipoglicemia. Também Miller e colaboradores (2002) mostrando que a infusão de lactato não causava prejuízos ao metabolismo. ONAY-BESIKCI (2007) verificou que o trabalho do músculo cardíaco não é afetado pela hiperlactatemia.

O aumento no número de trabalhos experimentais com modelos de hiperlactatemia mostrando que esta não causava prejuízos as funções fisiológicas gerou artigos de revisão e de opinião (BROOKS, 2001; ROBERGS et al., 2004; ALLEN & WESTERBLAD, 2004; CAIRNS, 2006). Independente das evidencias de que o lactato não era o responsável pela fadiga o próprio modelo de que a acidose era a causadora da fadiga estava sendo duramente questionado por pesquisadores de diversos centros independentes (WESTERBLAD & ALLEN, 2003; NOAKES & St CLAIR GIBSON, 2004; LAMBERT et al., 2005; ALLEN et al., 2008a; ALLEN et al., 2008b). Fatores como acúmulo de cálcio ( $Ca^{+2}$ ), de fosfato inorgânico (Pi), desequilíbrio iônico do potássio ( $K^+$ ) entre diversos outros fatores acumulavam evidencias em detrimento da acidose como responsável (pelo menos o único responsável) pelo aparecimento da fadiga (NOAKES & St CLAIR GIBSON, 2004; DUARTE et al., 2008).

Estes argumentos levaram Allen & Westerblad (2004) e Cairns (2006) a sugerir que o lactato seria ergogênico para o desporto. Baseado nas evidencias encontradas até então, inclusive em alguns trabalhos que mostravam melhora da performance em indivíduos suplementados oralmente com lactato de sódio, Simeon Cairns (2006) publica um artigo de opinião com o descontraído título “Ácido láctico e performance no exercício: Culpado ou amigo?” (do original “*Lactic Acid and Exercise Performance Culprit or Friend?*”). Cairns seguiu a tendência levantada por D. Allen e H. Westerblad dois anos antes dele em um trabalho publicado no importante periódico Science (ALLEN & WESTERBLAD, 2004): “Ácido láctico: A mais recente droga ergogênica” (do original: “*Lactic acid - the latest performance-enhancing drug*”).

O lactato produzido durante o exercício em um determinado sítio serve como esqueletos de carbono para a oxidação e a gliconeogênese, este mecanismo vem sendo descrito como hipótese CCLS (Cell-to-Cell Lactate Shuttle, transporte de lactato entre células). O coração, o fígado e as fibras oxidativas (tipo I ou vermelha) são os sítios mais descritos como consumidores de lactato durante e após o exercício. Hashimoto e Brooks (2008) postulam que o músculo esquelético é o maior sítio consumidor de lactato durante o exercício. Esse mecanismo é possível, pois o músculo esquelético apresenta uma grande quantidade de MCT e os resultados dos estudos envolvendo este transportador vêm confirmando que as fibras do tipo I são grandes consumidores de lactato no repouso e principalmente durante o exercício (BERGMAN et al., 1999; HASHIMOTO & BROOKS, 2008). O transporte do lactato do meio extra para o intra-celular (e do  $H^+$  conforme descrito anteriormente) seriam potencialmente prejudiciais para os tecidos, no caso da hipótese do

ácido láctico como causador da fadiga. O aumento da concentração de lactato nas fibras do tipo I causado pelo mecanismo de CCLS abreviariam o tempo para instalação da fadiga nestas fibras.

## Conclusão

Distante de querer encerrar uma discussão acadêmica, este breve trabalho mostra que o paradigma criado para explicar a fadiga atribuída ao ácido láctico/lactato e a acidose é no mínimo discutível. A própria síntese do ácido láctico pela LDH é questionada pelas evidências disponíveis e pelas modelos bioquímicos conforme apresentado. Além disso, outros estudos citados mostram que a hiperlactatemia não causa alterações de performance (inclusive sendo postulado um efeito ergogênico desta). Desta forma este estudo cumpre o objetivo de questionar através dos dois passos propostos o modelo vigente da fadiga induzida pelo ácido láctico durante o exercício.

## Agradecimentos

A Felipe Sampaio Jorge, Maria das Graças Freire. A Paulo Azevedo pela revisão.

## Referências

ALLEN, D. G.; LAMB, G. D.; WESTERBLAD, H. Impaired calcium release during fatigue. *J Appl Physiol*, v. 104, p. 296-305, 2008a.

ALLEN, D. G.; LAMB, G. D.; WESTERBLAD, H. Skeletal Muscle Fatigue: Cellular Mechanisms. *Physiol Rev*, v. 88, p. 287-332, 2008b.

ALLEN, D.; WESTERBLAD, H. Lactic acid—the latest performance-enhancing drug. *Science* v. 305, p. 1112-1113, 2004.

BERGMAN, B. C.; WOLFEL, E. E.; BUTTERFIELD G. E.; LOPASCHUK, G. D.; CASAZZA, G. A.; HORNING, M. A.; BROOKS, G. A. Active muscle and whole body lactate kinetics after endurance training in men. *J Appl Physiol*. 1999;87:1684-1996.

BROOKS, G. A. Lactate doesn't necessarily cause fatigue: why are we surprised? *J. Physiol*, v. 536, p. 1-, 2001.

CAIRNS, S. P. Lactic Acid and Exercise Performance Culprit or Friend? *Sports Méd*, v. 36, p. 279-291, 2006.

DENNIS, S. C.; GEVERS, W.; OPIE, L. H. Protons in ischemia: where do they come from; where do they go to? *J Mol Cell Cardiol* v. 23, p. 1077-1086, 1991.

DUARTE, V. L.; DIAS, D. S.; MELO, H. C. S. Molecular mechanisms of fatigue. *Brazilian Journal of Biomotricity*, v. 2, p. 139-159, 2008.

GLADDEN, L. B. A “Lactatic” Perspective on Metabolism. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 40, p. 477-485, 2008.

HASHIMOTO, T.; BROOKS, G. A. Mitochondrial Lactate Oxidation Complex and an Adaptive Role for Lactate Production. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 40, p. 486-494, 2008.

JUEL, C. Muscle fatigue and reactive oxygen species. *J. Physiol.*, v. 576, p. 1-, 2006.

JUEL, C. Regulation of pH in human skeletal muscle: adaptations to physical activity. *Acta Physiol* v. 193, p. 17-24, 2008.

LAMBERT, E. V.; St CLAIR GIBSON, A.; NOAKES, T. D. Complex systems model of fatigue: integrative homeostatic control of peripheral physiological systems during exercise in humans. *Br. J. Sports Med.*, v. 39, p. 52-62, 2005.

- MARAN, A.; CREPALDI, C.; TRUPIANI, S.; LUCCA, T.; JORI, E.; MACDONALD, I. A.; TIENGO, A.; AVOGARO, A.; DEL PRATO, S. Brain function rescue effect of lactate following hypoglycaemia is not an adaptation process both in normal and type 1 diabetic individuals. *Diabetologia*, v. 43, p. 733-741, 2000.
- MARAN, A.; CRANSTON, I.; LOMAS, J.; MACDONALD, I.; AMIEL, S. A. Protection by lactate of cerebral function during hypoglycaemia. *Lancet.*, v. 343, p. 16-20, 1994.
- MAUGHAN, R.; GLEESON, M.; GREENHAFF, P. L. *Bioquímica do Exercício do treinamento*. Rio de Janeiro: Manole, 2000.
- MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. *Fundamentos de Fisiologia do Exercício*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- MILLER, B. F.; FATTOR, J. A.; JACOBS, K. A.; HORNING, M. A.; NAVAZIO, F.; LINDINGER, M. I.; BROOKS, G. A. Lactate and glucose interactions during rest and exercise in men: effect of exogenous lactate infusion. *Journal of Physiology*, v. 544, p. 963-975, 2002.
- NOAKES, T. D.; St CLAIR GIBSON, A. Logical limitations to the ‘catastrophe’ models of fatigue during exercise. *Br. J. Sports Med.*, v. 38, p. 648-649, 2004.
- ONAY-BESIKCI, A. Impact of lactate in the perfusate on function and metabolic parameters of isolated working rat heart. *Molecular and Cellular Biochemistry* v.296, p. 121-127, 2007.
- POWERS, S. K.; HOWLEY, E. T. *Fisiologia do exercício: teoria e aplicação ao condicionamento e ao desempenho*. São Paulo: Manole, 2006.
- ROBERGS, R. A. Exercise-Induced Metabolic Acidosis: Where do the protons come from? *Sportscience* v. 5, 2001 [sports.org/jour/0102/rar.htm](http://sports.org/jour/0102/rar.htm)
- ROBERGS, R. A.; GHIASVAND, F.; PARKER, D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, v. 287, p. R502-R516, 2004.
- WESTERBLAD, H.; ALLEN, D. G. Cellular mechanisms of skeletal muscle fatigue. *Adv Exp Med Biol*, v. 538, p. 563-570, 2003.
- WILKIE, D. R. Generation of protons by metabolic process other than glycolysis in muscle cells: a critical view. *J Mol Cell Cardiol* v. 11, p. 325-330, 1979.
- ZILVA, J. F. The origin of acidosis in hyperlactacidemia. *Ann Clin Biochem* v. 15, p. 40-43, 1978.