

## Lactato como substrato energético e a atividade carcinogênica: uma revisão

### Lactate as an energy substrate and its role in carcinogenesis: a review

Dayana Pimentel de Souza<sup>1</sup> , Marvyn de Santana do Sacramento<sup>1,2,3</sup> ,  
Pedro Henrique Silva Santos<sup>1,4</sup> , Giulliano Gardenghi<sup>1,5,6,7,8</sup> .

1. Faculdade do Centro Oeste Paulista, Bauru, São Paulo, Brasil.

2. Centro Universitário do Instituto Social da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

3. ACTUS CORDIOS Reabilitação Cardiovascular, Respiratória e Metabólica, Salvador, Bahia, Brasil.

4. Fundação Estatal de Saúde da Família (FESF), Bahia, Brasil.

5. Hospital ENCORE, Aparecida de Goiânia, Goiás, Brasil.

6. Centro de Estudos Avançados e Formação Integrada, Goiânia, Goiás, Brasil.

7. Lifecare / HUGOL - Unidade de Terapia Intensiva em Queimados, Goiânia, Goiás, Brasil.

8. Hospital e Maternidade São Cristóvão, São Paulo, São Paulo, Brasil.

### RESUMO

**Introdução:** O lactato é o produto final da degradação do piruvato produzido no citoplasma. Durante muito tempo acreditou-se que o mesmo era produzido apenas na presença de hipóxia. Diversos estudos demonstraram que a produção do lactato depende de vários fatores, não sendo apenas influenciado pelo sistema anaeróbio láctico. Além disto, grandes concentrações de lactato estão presentes em células neoplásicas, mesmo em repouso, fenômeno conhecido como Efeito Warburg, que pode ocorrer por uma alta taxa metabólica das células tumorais.

**Objetivo:** Este estudo objetivou discutir a respeito dos aspectos fisiológicos envolvidos na produção, metabolismo e sinalização do lactato, bem como, demonstrar os novos resultados terapêuticos relacionados à clínica do câncer. **Métodos:** Trata-se de um estudo de revisão da literatura. Foram selecionados artigos nos idiomas: português, inglês e espanhol, publicados entre 2000 e 2019, nas bases de dados: MEDline via Pubmed, Scientific Electronic Library Online (Scielo). A literatura cinzenta foi verificada por meio do Google acadêmico e lista de referências dos artigos selecionados. **Resultados:** Foram incluídos 43 artigos relacionados ao lactato. As buscas foram realizadas entre Julho e Dezembro de 2019. **Conclusão:** O lactato é um substrato produzido no meio aeróbio e anaeróbio, em diferentes intensidades de exercício. Pode ser utilizado como fonte de energia durante e após o exercício físico, além de atuar em sinalizações anabólicas. Por outro lado, pode contribuir para manutenção de um ambiente favorecedor à proliferação carcinogênica. Este pensamento tem permitido a criação de novas terapias na tentativa de diminuir a agressão ao tecido e erradicar células malignas.

**Palavras-chave:** Ácido Láctico, Neoplasia, Metabolismo.

### ABSTRACT

**Introduction:** Lactate is the end product of the degradation of pyruvate produced in the cytoplasm. For a long time it was believed that it was produced only in the presence of hypoxia. Several studies have shown that lactate production depends on several factors, and is not only influenced by the lactic anaerobic system. In addition, large concentrations of lactate are present in neoplastic cells, even at rest, a phenomenon known as the Warburg Effect, which can occur due to a high metabolic rate of tumor cells. **Objective:** This study aimed to discuss the physiological aspects involved in the production, metabolism and signaling of lactate, as well as to demonstrate the new therapeutic results related to the cancer clinic. **Methods:** This

Recebido em: 28 de outubro de 2019. Aceito em: 17 de janeiro de 2020.

Correspondência: Dayana Pimentel de Souza, Rua São Félix, 88, Centro, 48790-000, Tucano, Bahia, Brasil. E-mail: [dayk16@hotmail.com](mailto:dayk16@hotmail.com)

is a literature review study. Articles were selected in the languages: Portuguese, English and Spanish, published between 2000 and 2019, in the databases: MEDline via Pubmed, Scientific Electronic Library Online (SciELO). The gray literature was verified using Google academic and reference list of selected articles. **Results:** 43 articles related to lactate were included. The searches were carried out between July and December 2019. **Conclusion:** Lactate is a substrate produced in aerobic and anaerobic environments, in different exercise intensities. It can be used as an energy source during and after physical exercise, in addition to acting on anabolic signals. On the other hand, it can contribute to the maintenance of an environment that favors carcinogenic proliferation. This thinking has allowed the creation of new therapies in an attempt to decrease tissue damage and eradicate malignant cells.

**Key-words:** Lactic Acid, Neoplasm, Metabolism.

## Introdução

O lactato é o produto da degradação do piruvato produzido no citoplasma. O piruvato pode ser metabolizado tanto no citoplasma como na mitocôndria [1]. Durante muito tempo acreditou-se que o lactato era produzido apenas na presença de hipóxia. Contudo, essa teoria tem sido modificada [2]. Um dos estudos a contestar essa hipótese foi elaborado por Loenneke *et al.* [3] demonstrando que a oclusão arterial em 50 e 60% não trouxe aumento na produção de lactato em comparação a uma oclusão de 40%.

A formação do lactato é proporcional a intensidade do esforço. Uma das respostas para tal adaptação fisiológica consiste no aumento das concentrações de piruvato durante o exercício físico mais vigoroso, assim como maiores concentrações de catecolaminas, que dentre outras funções, estimulam a atividade da enzima glicogênio fosforilase e das enzimas regulatórias da via glicolítica. Quando a capacidade de piruvato liberado no citoplasma excede a capacidade do sistema de transporte ativo para o meio mitocondrial, aumenta assim a formação de lactato independente da presença de oxigênio [1].

O acúmulo de lactato também segue um limiar de resposta onde há um equilíbrio dinâmico entre sua produção e oxidação, quando o exercício está abaixo do limiar de anaerobiose, um aumento considerável com tamponamento por bicarbonato e uma elevação exponencial a partir do ponto de compensação respiratória, levando a um acúmulo deste metabólico tanto no interior da fibra muscular, quanto na corrente sanguínea. Isto ocorre tanto pela perda da capacidade de tamponamento, quanto pela saturação dos transportadores de monocarboxilatos (MCT), que fazem o transporte de lactato e o maior recrutamento de unidades motoras glicolítica [4].

O lactato é utilizado para gerar adenosina trifosfato (ATP) em órgãos específicos, tais como, músculo cardíaco, fígado, rim, cérebro, tecido adiposo e musculatura esquelética [5]. Além disto, grandes concentrações de lactato estão presentes em células neoplásicas, mesmo em repouso, fenômeno conhecido como Efeito Warburg, que pode ocorrer por uma alta taxa metabólica das células tumorais, que são glicolíticas. O lactato está presente em todas as etapas relacionadas à carcinogênese, desde a fase de angiogênese até a auto-suficiência de células cancerígenas, sendo de fundamental importância para a compreensão deste processo patogênico [6].

Apesar de muitos estudos já confirmarem a utilização do lactato como fonte de energia em alguns órgãos, alguns mitos em relação a sua função ainda permeiam à prática clínica. Portanto, o objetivo desse artigo é revisar a literatu-

ra a respeito dos aspectos fisiológicos envolvidos na produção, metabolismo e sinalização do lactato, bem como, demonstrar os novos resultados relacionados à clínica do câncer.

## Métodos

Trata-se de uma revisão da literatura. As buscas foram realizadas entre julho e dezembro de 2019, com última verificação em 15 de dezembro de 2019. Foram selecionados artigos nos idiomas: português, inglês e espanhol, publicados entre 2000 e 2019, nas bases de dados: MEDline via Pubmed, Scientific Electronic Library Online (SciELO). A literatura cinzenta foi verificada por meio do Google acadêmico e lista de referências dos artigos selecionados.

### Estratégia de busca

Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) ou Medical Subject Headings (MeSH) de acordo com a linguagem específica da base de dados: Lactate AND Exercise AND Neoplasm, junto com os sinônimos de cada descritor.

## Metabolismos energéticos e produção de lactato

Os sistemas energéticos atuam de forma simultânea, independente da intensidade do exercício. Apesar de não haver ordenação entre os sistemas energéticos, tem-se uma predominância do sistema oxidativo em relação aos demais, fato que pode ser explicado por uma melhor oxidação dos macronutrientes e um saldo energético superior em relação a quantidade de ATP produzida. Apesar dessa predominância aeróbica, quando há necessidade de uma ressíntese mais veloz de ATP, a contribuição anaeróbia tende a aumentar. Estas vias metabólicas são estimuladas pela quantidade de difosfato de adenosina (ADP), fosfato inorgânico (Pi) e pelo pH do meio, bem como a biodisponibilidade de substratos energéticos [1].

Os três sistemas energéticos são:

- 1- Sistema dos fosfagênios ou ATP/CP - Anaeróbio alático, substrato energético utilizado: fosfato-creatina;
- 2- Sistema de glicólise anaeróbia (Citosol) - Anaeróbio lático, substrato energético utilizado: glicose;
- 3- Sistema Oxidativo (Mitocôndria) - Aeróbio, substratos energéticos utilizados: glicose, ácidos graxos, proteínas [7].

Em termos práticos, a quebra da glicose para a formação de ATP e lactato ocorre em dez reações bioquímicas. Essa via pode ser didaticamente dividida em três fases: fase de investimento, fase de quebra e fase de oxirredução. Na fase de investimento, como o próprio nome diz, é onde ocorre a investimento de duas moléculas de ATP. A segunda fase é onde a hexose vai ser clivada, formando duas trioses. Na última fase, o saldo energético é recuperado, pois é produzido quatro moléculas de ATP, e quando analisado a diferença do que foi investido, obtém-se um saldo positivo de 2 ATPs. Além do saldo positivo de ATPs, há também a produção de duas moléculas de água (H<sub>2</sub>O), duas moléculas de nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida (NADH+H<sup>+</sup>) e duas moléculas de piru-

vato. Em condições de exercício, por exemplo, onde a produção de ATP precisa ser suplementada pela glicólise anaeróbia, a enzima lactato desidrogenase citoplasmática (LDHc) catalisa a oxidação do  $\text{NADH}+\text{H}^+$ , reduzindo as moléculas de piruvato, que, quando aceitam os dois átomos e hidrogênio, transformam-se em lactato. Este lactato, como já dito pode servir como substrato energético intracelular ou pode ser lançado para o meio extracelular [8].

Pelarigo *et al.* [9] realizaram um estudo em dez nadadoras para avaliar o consumo máximo de oxigênio ( $\text{VO}_{2\text{máx}}$ ), a predominância do metabolismo energético em torno de intensidades de 97,5, 100 e 102,5% no estado estacionário máximo de lactato (MLSS). Inicialmente, foram submetidas a um protocolo incremental intermitente até a exaustão para determinar a velocidade correspondente ao limiar anaeróbico individual. Posteriormente, cada participante realizou três a cinco sessões de natação em ritmos de velocidades impostas com base no protocolo incremental para atingir o (MLSS). Foi observado dominância do sistema aeróbio com crescente contribuição do sistema anaeróbio, além de uma ascendência na produção de lactato à medida que a intensidade se elevava.

## Exercício físico e fadiga muscular

Atualmente sabemos que o lactato não é indutor de fadiga muscular. Os mecanismos fisiológicos envolvidos durante e após o exercício englobam uma série de fatores neuromusculares, bioquímicos e metabólicos na qual serão abordados logo adiante [10,11].

Em 2002, Westerblad *et al.* [12] levantaram o questionamento sobre o acúmulo de lactato ou fosfato inorgânico ser o principal fator que pode levar a fadiga. Acontece que no meio acidificado, causado pela concentração do substrato energético no interior da célula diminuem a capacidade contração muscular, pois as enzimas atuantes diminuem sua atividade, e todo esse processo resulta na insuficiência de manter o esforço físico.

Em 2015, outra explicação foi levada em consideração para alguns casos especiais de fadiga muscular durante o esforço físico. A exaustão pode estar associada a defeitos dos transportadores de monocarboxilatos. Essa deficiência resulta em uma extração tardia no carreamento do lactato sobre os íons de hidrogênios durante os exercícios de alta intensidade [13].

O lactato é um marcador de acidose metabólica causada pelo acúmulo de íons de hidrogênio. Sendo estes íons, os verdadeiros causadores da fadiga. Uma vez que o organismo está diante de uma acidose metabólica, o hidrogênio inibe o cálcio que se liga a troponina C, as enzimas que fornecem energia trabalham de forma reduzida, a contração muscular diminui podendo chegar à exaustão e até interrupção do exercício a depender do nível de intensidade mantida. A fim de combater este evento, o lactato transporta para fora do músculo os íons de hidrogênio ou transporta para dentro da mitocôndria onde ocorre a ressíntese de ATP [14].

Outro ponto a se enfatizar, é sobre a dor muscular tardia, acreditavam-se que o acúmulo do metabólito (lactato) seria considerado o fator principal relacionado à dor que se desenvolve durante dias subsequentes após o exercício físico de alta intensidade [15]. Os mecanismos que permeiam a geração da dor estão associados ao processo inflamatório, onde há migração de macrófagos, liberação de histaminas e quininas, bem como ativação dos receptores da dor pelo edema local. Esse processo agudo é decorrente das microlesões geradas por

um aumento do volume de treino em concomitância com uma série de sinalizações que resultam em reparo do dano muscular [16].

Olhando por outro ângulo, o acúmulo desse metabólito pode ser benéfico para o músculo esquelético, pois contribui para a ativação do alvo do receptor de rapamicina de mamíferos (mTOR). A mTOR, está intimamente ligada a uma via de sinalização anabólica, na qual regula, entre outras coisas, a síntese proteica, deflagrada pelo exercício [3-10]. Esse processo anabólico pós exercício neuromuscular está associado a ativação de células satélites, que, após serem ativadas, geram células percussoras que promovem a síntese de componentes musculares, aumento nos elementos contráteis de actina e miosina, além de espessamento das miofibrilas e formação de novos sarcômeros [17].

Oishi *et al.* [18] observaram que o lactato promove aumentos significativos nos níveis miogênicos da proteína folistatina, da proteína de mTOR e P70S6K, enquanto diminuía os níveis de miostatina. A folistatina é encontrada em diferentes tecidos do corpo e atua como antagonista da miostatina, contribuindo no processo de regeneração e hipertrofia do músculo esquelético. Em controvérsia, a miostatina está envolvida no processo de atrofia e inibição da regeneração muscular [19].

## Transportadores de monocarboxilatos (proteínas MCT)

Os monocarboxilatos são transportadores de membrana do lactato em muitos tecidos, incluindo, músculo esquelético, músculo cardíaco, fígado, rim e cérebro. Cada órgão possui um transportador específico que depende do pH para atravessar o substrato pela membrana plasmática. No músculo cardíaco é encontrado o MCT1, enquanto no músculo esquelético existem o MCT1 e MCT4 [20]. A literatura demonstra a existência de 14 isoformas de monocarboxilatos, algumas já bem descritas como MCT1 e MCT4 [21]. As etapas de transporte são demonstradas na Figura 1.

O MCT2 é expresso em fígado, rim, cérebro, intestino e testículo. A expressão tecidual desta proteína é extremamente baixa no corpo humano em comparação a expressão do MCT1 [22].

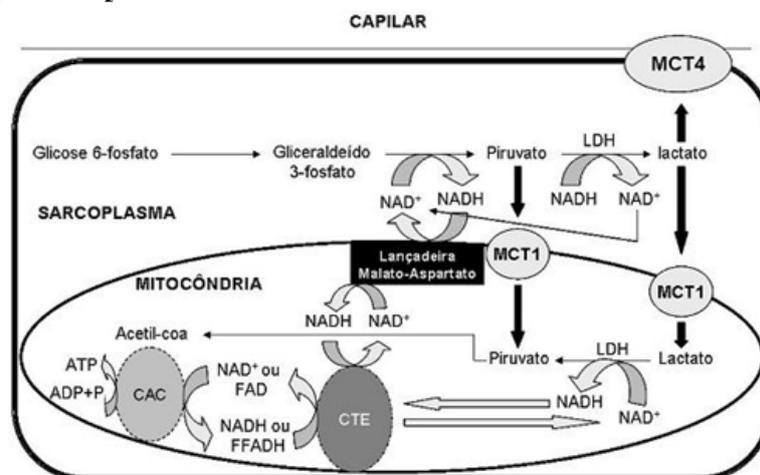


Figura 1. Ilustração das principais etapas do transporte e da degradação do lactato e do piruvato na fibra tipo II (adaptado de Gladden, 2004). Hipoteticamente, esses metabólitos poderiam ser transportados para a mitocôndria por meio dos MCT1. Em seguida o lactato seria convertido em piruvato por meio da LDH. Assim, haveria a redução da NAD e da FAD via LDH e do ciclo do ácido cítrico (CAC), as quais seriam posteriormente oxidadas na cadeia de transporte de elétrons (CTE) para a ressíntese da ATP [2].

O MCT1 é adequado para o transporte de lactato para dentro das células oxidativas e MCT4 para a exportação de lactato de células glicolíticas para o meio extracelular, embora a direção do transporte seja obviamente determinada pela força motriz do lactato e  $H^+$  [23].

Estudos ainda divergem quanto aos efeitos agudos do exercício sobre as proteínas transportadoras [21,24]. Mas, o trabalho conduzido por McGinley & Bishop [25] demonstraram aumento das proteínas de transporte ácido-base: MCT1, MCT4, após 4 semanas de exercício intervalado de alta intensidade (HIIT).

## Utilização do lactato por diferentes órgãos

O lactato é utilizado como fonte de energia em vários órgãos, inclusive, o músculo esquelético, cujas fibras são predominantemente oxidativas é um grande consumidor. Durante o exercício físico, os principais destinos do lactato são: músculo esquelético e cardíaco para sua oxidação, e fígado, onde ocorre o processo de gliconeogênese pelo ciclo de Cori [26].

Podemos considerar que este substrato é produzido em grandes quantidades em fibras glicolíticas e consumido em fibras oxidativas, resultando em um equilíbrio dinâmico entre sua produção e sua oxidação. Esta utilização do lactato como substrato energético no músculo esquelético oxidativo, é uma das hipóteses a justificar o retardo da fadiga muscular em exercícios de longa duração [27].

O músculo cardíaco não exporta lactato, apenas absorve e produz para o próprio consumo. O MCT1 faz a reabsorção do meio extracelular para intracelular. Após a captação, o lactato é convertido em piruvato novamente pela enzima LDHc que catalisa essa reação inversa, e segue para o ciclo de Krebs para produção de ATP. No coração há uma quantidade elevada de MCT1, mais do que em qualquer músculo esquelético. Portanto, podemos considerar que há um influxo grande do metabólito presente neste órgão, assim como a sua utilização como substrato energético no exercício [5].

O cérebro é um órgão altamente oxidativo. Ele utiliza como substratos energéticos a glicose, como fonte primária, o lactato e corpos cetônicos como fontes alternativas, também transportados pelos MCTs. No exercício essa fonte de energia alternativa pode ser representada por 33% de utilização no sistema nervoso central, e, uma vez que a utilização do lactato pelas células nervosas aumenta, a de glicose é reduzida em 25% [28].

O sistema neural desempenha um papel importante no equilíbrio do meio intra e extracelular. Os astrócitos produzem o lactato pela glicólise anaeróbia e o transporte é realizado pela lançadeira de lactato astrócito-neurônio. Em caso de acúmulo deste substrato no meio intracelular, ocorre extrusão para a corrente sanguínea para que sejam reabsorvidos pelos neurônios para produção de energia [28].

Quanto ao sistema renal, este participa do processo de homeostase da glicose, possuindo a capacidade de produzir e utiliza-la. Essa produção é denominada de gliconeogênese e acontece durante períodos de jejum no túbulo renal proximal, a partir de substratos precursores, como o lactato, a glutamina e o glicerol. Para que a gliconeogênese aconteça depende de dois fatores: a disponibilidade destes substratos precursores circulantes e a atividade enzimática intra-tubular. Para que haja a disponibilidade dos substratos circulantes, acon-

tece uma ativação neuro hormonal pelo glucagon, essa sinalização permite que catecolaminas aumentem as suas concentrações para ser reabsorvidos pelo rim e sejam metabolizados no ciclo de Cori para produção de glicose [29].

A respeito do tecido adiposo, o estudo experimental publicado na Nature aponta que mesmo em condições aeróbicas, os adipócitos brancos podem produzir e liberar grandes quantidades de lactato. O lactato produzido é liberado na corrente sanguínea e segue para outros tecidos, inclusive para o fígado, onde é empregado para a gliconeogênese. O tecido adiposo branco absorve a glicose quando se encontra em concentrações elevadas no sangue, para tanto, há suposição de que essa absorção seja transformada em lactato para equilibrar a hiperglicemia [30].

O fígado é o principal órgão a fazer gliconeogênese e glicogenólise. A gliconeogênese acontece de forma simultânea à glicogenólise, porém, ocorre em velocidade lenta inicialmente, à medida que as concentrações de glicogênio se tornam escassas no fígado, ela entra em ação de forma rápida. Esses dois processos são estimulados pelo hormônio glucagon sempre que há uma diminuição da glicose no sangue. Glucagon é antagonista da insulina, e esses dois hormônios regulam o metabolismo anabólico e catabólico. O processo metabólico em que os substratos precursores são transformados em glicose acontecem no ciclo de Cori, e evitam que o organismo sofra com uma hipoglicemia, seja no repouso ou durante o exercício físico [31,32].

## Novas descobertas e implicações clínicas

### Lactato e câncer

As células cancerígenas são altamente multiplicáveis e possuem uma alta plasticidade metabólica. São nutridas pela glicose e outras fontes alternativas, como, glutamina, lactato, ácido graxo, de forma que todos esses substratos contribuem para a sua mitose [33].

Embora, as células normais dependam principalmente da fosforilação oxidativa para sua permanência, as células neoplásicas sobrevivem, proliferam e se disseminam em qualquer ambiente, elas criam mecanismos de forma que o meio seja adequado para a sua sobrevivência [34].

Essas células possuem um alto potencial para hiperplasias e para manter esse crescimento desordenado necessitam de vias rápidas de fonte de energia. Em 1920, Otto Warburg descobriu que as células mutadas produzem o lactato mesmo na presença de oxigênio, esse processo ficou conhecido como glicólise aeróbia ou Efeito Warburg, e para tentar explicar esse fenômeno, o cientista levantou a hipótese de que essas células possuíam um defeito na mitocôndria, o que levaria uma diminuição da respiração aeróbia e uma dependência da glicólise. Porém estudos recentes descobriram que não são todas as mitocôndrias que possuem defeito, além disso as células tumorais utilizam a fosforilação oxidativa como complemento. Logo, deve-se levar em consideração outra explicação, porém no cenário atual ainda é utilizada [35].

Keenan & Chi [36] trazem o lactato como uma fonte alternativa de sobrevivência em células cancerígenas que estão privadas de glicose em diferentes tecidos. Essa fonte alternativa de suprimento é determinada pela captação do substrato do meio extracelular pelo MCT1 para as células oxidativas. Nas mitocôndrias o lactato é transformado em piruvato, em seguida, esse piruvato é levado para o ciclo de Krebs para formação de ATP. Altos níveis de lactato estão

associados a um mau prognóstico e a proliferação destas células, com invasão de novos tecidos, o que configura a instalação de metástase.

As células tumorais se nutrem de glicose em alta velocidade e o lactato formado é transportado para o meio extracelular através do MCT4, em seguida é absorvido para o meio oxidativo pelo MCT1, na qual se repete o processo já descrito acima [37].

O lactato produzido pelas células cancerígenas ativa o fator induzido por hipóxia HIF-1 $\alpha$ , e este, na presença de macrófagos M2, estimulará a secreção de arginase (ARG1). ARG1 é uma enzima que promove a síntese de poliaminas, que possuem papel importante na proliferação celular, contribuindo nesse caso para o crescimento tumoral. Outra contribuição negativa do lactato é que ao ativar o HIF-1 $\alpha$ , o mesmo influenciará na secreção do VEGFa promovendo a angiogênese. Na presença de novos vasos, as células neoplásicas manterão de forma contínua a sua nutrição, beneficiando seu crescimento e migração para novos tecidos, além de nutrir células distantes na ausência de oxigênio [38]. Com base nisso, evidências recentes atribuem o lactato como um fator de evasão do tumor ao sistema imune, sendo essa evasão uma das marcas do câncer (*hallmarks*) [39].

Pérez-Escuredo *et al.* [40] descrevem os MCTs como benéfico para o metabolismo cancerígeno, pois contribui para a ressintetização do lactato, através da facilidade em transportá-lo. Desta forma, as células malignas criam mecanismos de sobrevivência e adaptação a situações diversas. O meio ácido gerado pelos acúmulo de H<sup>+</sup> contribuem para o desenvolvimento de metástase, por causa da diminuição da atividade enzimática, logo, a facilidade de evadir novos tecidos é alta.

A inibição dos transportadores de monocarboxilatos é uma das novas terapêuticas em análise para o combate ao câncer. Os MCTs estão presentes em células tumorais, principalmente a isoforma MCT1 que está relacionada com a manutenção do tumor, enquanto que MCT4 está relacionada com a progressão. Essa terapia direcionada tem o objetivo de bloquear o transporte de lactato através de fármacos para inibir essa fonte alternativa [41].

Ainda falando sobre a inibição dos monocarboxilatos, foi identificado em vários tipos de câncer de mama que o bloqueio desses transportadores diminuía a agressividade tumoral [42]. Em contrapartida, no estudo de Guan, Bryniarski e Morris [43], onde avaliaram a inibição do MCT1 em câncer de mama murino 4T1, foi observada uma ineficácia nesse tipo específico de carcinoma.

## Conclusão

O lactato é um substrato produzido no meio aeróbio e anaeróbio, em diferentes intensidades de exercício. Pode ser utilizado como fonte de energia durante e após o exercício físico, além de atuar em sinalizações anabólicas. Por outro lado, pode contribuir para manutenção de um ambiente favorecedor à proliferação carcinogênica. Este pensamento tem permitido a criação de novas terapias na tentativa de diminuir a agressão ao tecido e erradicar células malignas, inclusive pela inibição da ação dos monocarboxilatos, porém estes dados não estão consolidados para todos os tipos de câncer.

### Vinculação acadêmica

Este estudo resultou no trabalho de conclusão de curso de Dayana Pimentel de Souza pela Es-

pecialização em Fisiologia do Exercício Aplicada a Reabilitação da Faculdade do Centro Oeste Paulista, Bauru, SP, Brasil, orientado pelo Professor Doutor Giuliano Gardenghi.

## Referências

1. Benetti M, Santos RT, Carvalho T. Cinética de lactato em diferentes intensidades de exercícios e concentrações de oxigênio. *Rev Bras Med Esporte* 2000;6(2):50-6. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922000000200004>
2. Bertuzzi RCM, Silva AEL, Abad CCC, Pires FO. Metabolismo do lactato: uma revisão sobre a bioenergética e a fadiga muscular. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2009;11(2):226-34. <https://doi.org/10.5007/1980-0037.2009v11n2p226>
3. Loenneke JP, Kim D, Fahs CA, Thiebaud RS, Abe T, Larson RD et al. The influence of exercise load with and without different levels of blood flow restriction on acute changes in muscle thickness and lactate. *Clin Physiol Funct Imaging* 2016;37(6):734-40. <https://doi.org/10.1111/cpf.12367>
4. Astorino TA, DeRevere JL, Anderson T, Kellogg E, Holstrom P, Ring S et al. Blood lactate concentration is not related to the increase in cardiorespiratory fitness induced by high intensity interval training. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(16):1-8. <https://doi.org/10.3390/ijerph16162845>
5. Filho RM, Machado TS. Transportadores de monocarboxilato (proteínas MCT): funções orgânicas durante a prática de exercícios aeróbicos e anaeróbicos. *Efdeportes* 2011;16(160). <https://www.efdeportes.com/efd160/transportadores-de-monocarboxilato-proteinas-mct.htm>
6. San-Millán I, Brooks GA. Reexamining cancer metabolism: Lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg effect. *Carcinogenesis* 2017;38(2):119-33. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgw127>
7. Furlan JP, Depieri ALV, Pedrosa MMD. Metabolismo do lactato e avaliação de desempenho: dois lados do mesmo processo. *Rev Saúde e Pesquisa* 2017;10(1):171-9. <https://doi.org/10.177651/1983-1870.2017v10n1p171-179>
8. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. 5th ed. New York: WH Freeman; 2002.
9. Pelarigo JG, Machado L, Fernandes RF, Greco CC, Vilas-Boas JP. Oxygen uptake kinetics and energy system's contribution around maximal lactate steady state swimming intensity. *Plos One* 2017;12(2):1-12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167263>
10. Junior NKM. Mecanismos fisiológicos da fadiga. *Rev Bras Presc Fisiol Exerc* 2015;9(56):671-720.
11. Voltarelli FA, Montrezol P, Santos F, Garcia A, Coelho CF, Fett CA. Cinética de lactato sanguíneo durante sessões contínuas de lutas simuladas de karatê: predominância aeróbia ou anaeróbia? *Rev Bras Presc Fisiol Exerc* 2009;3(18):566-571.
12. Westerblad H, Allen DG, Lännergren J. Muscle fatigue: Lactic acid or inorganic phosphate the major cause? *News Physiol Sci* 2002;17(1):17-21. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.2002.17.1.17>
13. Massidda M, Eynon N, Bachis V, Corrias L, Culigione C, Piras F, et al. Influence of the MCT1 rs1049434 on Indirect Muscle Disorders/Injuries in Elite Football Players. *Sports Medic*. 2015;1(1):1-6. <https://doi.org/10.1186/s40798-015-0033-9>
14. Santos GB. Lactato: de vilão a mocinho. *Rev Bras Nutr Func* 2019;42(77):23-30. <https://doi.org/10.32809/2176-4522.42.77.04>
15. Hall MM, Rajasekaran S, Thomsen TW, Peterson AR. Lactate: Friend or Foe. *Advanced Sports Medicine Concepts and Controversies* 2016;8(3S):S8-S15. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2015.10.018>
16. Sobral MCC, Rocha AC. Resposta do lactato sanguíneo e da dor muscular de início tardio pós dois métodos distintos de treinamento de força. *Rev Bras Presc Fisiol do Exerc* 2017;11(66):284-92.
17. Schoenfeld BJ. Does exercise-induced muscle damage play a role in skeletal muscle hypertrophy? *Cond Res* 2012;26(5):1441-53. <https://doi.org/10.1519/JSC.ob013e31824f207e>
18. Oishi Y, Tsukamoto H, Yokowaka T, Hirotsu K, Shimazu M, Uchida K, et al. Mixed lactate and

- caffeine compound increases satellite cell activity and anabolic signals for muscle hypertrophy. *J Appl Physiol* 2015;118(6):742-9. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00054.2014>
19. Guizoni DM, Lima ARR, Martinez PF, Damatto RL, Cezar MDM, Bonomo C, et al. Miostatina e redução da massa muscular em doenças crônicas. *Rev Bras Clin Med* 2010;8(3):266-71.
  20. Bonen A. The expression of lactate transporters (MCT1 and MCT4) in heart and muscle. *Eur J Appl Physiol* 2001;86(1):6-11. <https://doi.org/10.1007/s004210100516>
  21. Frollini AB, Dias R, Prestes J, Baganha RJ, Cereja DMP, Gomes LPR, et al. Exercício físico e regulação do lactato: Papel dos transportadores de monocarboxilato (Proteínas MCT). *Rev Edu Físic* 2008;19(3):453-63. <https://doi.org/10.4025/reveducfis.v19i3.6007>
  22. Halestrap AP. Monocarboxylic acid transport. *Compr Physiol* 2013;3(4):1611-43. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130008>
  23. Petersen C, Nielsen MD, Andersen ES, Basse AL, Isidor MS, Markussen LK, et al. MCT1 and MCT4 expression and lactate flux activity increase during white and brown adipogenesis and impact adipocyte metabolism. *Sci Rep* 2017;7(1):1-29. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13298-z>
  24. Bishop D, Edge J, Thomas C, Mercier J. High-intensity exercise acutely decreases the membrane content of MCT1 and MCT4 and buffer capacity in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2007;102(2):616-21. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00590.2006>
  25. McGinley C, Bishop DJ. Influence of training intensity on adaptations in acid/base transport proteins, muscle buffer capacity, and repeated-sprint ability in active men. *J Appl Physiol* 2016;121(6):1290-305. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00630.2016>
  26. Cupeiro R, Pérez-Prieto R, Amigo T, Gortázar P, Redondo C, González-Lamuño D. Role of the monocarboxylate transporter MCT1 in the uptake of lactate during active recovery. *Eur J Appl Physiol* 2016;116(5):1005-10. <https://doi.org/10.1007/s00421-016-3365-3>
  27. Neto AP, Junior AJS. Cinética da remoção do lactato sanguíneo durante exercício prolongado em 70% e 100% do limiar de lactato. *Rev Bras Presc Fisiol do Exerc.* 2009;3(17):436-43.
  28. Takimoto M, Hamada T. Acute exercise increases brain region-specific expression of MCT1, MCT2, MCT4, GLUT1, and COX IV proteins. *J Appl Physiol.* 2014;116(9):1238-50. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01288.2013>
  29. Cerosimo E. A importância do rim na manutenção da homeostase da glicose: aspectos teóricos e práticos do controle da glicemia em pacientes diabéticos portadores de insuficiência renal. *J Bras Nefrol* 2004;26(1):29-39.
  30. Sabater D, Arriarán S, Romero M, Agnelli S, Remesar X, Fernández-López JA, et al. Cultured 3T3L1 adipocytes dispose of excess medium glucose as lactate under abundant oxygen availability. *Sci Rep* 2015;4:3663 <https://doi.org/10.1038/srep03663>
  31. Malheiros SVP. Integração metabólica nos períodos pós-prandial e jejum - um resumo. *Rev Ensi Bioquí* 2006;4(1):C1-C7. <https://doi.org/10.16923/reb.v4i1.20>
  32. Murray B, Rosenbloom C. Fundamentals of glycogen metabolism for coaches and athletes. *Nutri Rev* 2018;76(4):243-259. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy001>
  33. Pérez-Escuredo J, Dadhich RK, Dhup S, Cacace A, Van Hée FV, Saedeleer CJ, et al. Lactate promotes glutamine uptake and metabolism in oxidative cancer cells. *Cell Cycle.* 2016;15(1):72-83. <https://doi.org/10.1080/15384101.2015.1120930>
  34. Fouad YA, Aanei C. Revisiting the hallmarks of câncer. *Am J Cancer Res* 2017;7(5):1016-36.
  35. Weyandt JD, Thompson CB, Giaccia AJ, Rathmell WK. Metabolic alterations in cancer and their potential as therapeutic targets. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017;37:825-32. [https://doi.org/10.14694/EDBK\\_175561](https://doi.org/10.14694/EDBK_175561)
  36. Keenan MM, Chi JT. Alternative fuels for cancer cells. *Cancer J* 2015;21(2):49-55. <https://doi.org/10.1097/PPO.000000000000104>
  37. Ippolito L, Morandi A, Giannoni E, Chiarugi P. A metabolic driver in the tumour landscape. *Trends Biochem Sci* 2019;44(2):153-66. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.10.011>
  38. Nenu I, Gafencu GA, Popescu T, Kacso G. A new frontier in the immunology and therapy of prostate cancer. *J Cancer Res Ther* 2017;13(3):406-11. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.163692>.
  39. Renner K, Singer K, Koehl GE, Geissler EK, Peter K, Siska PJ, et al. Metabolic hallmarks of tumor and immune cells in the tumor microenvironment. *Front Immunol* 2017;8:248. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00248>

40. Pérez-Escuredo J, Van Hée VF, Sboarina M, Falces J, Payen VL, Pellerin L, et al. Monocarboxylate transporters in the brain and in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2016;1863(10):2481-97. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.03.013>
41. Pucino V, Cucchi D, Mauro C. Lactate transporters as therapeutic targets in cancer and inflammatory disease. *Expert Opin Ther Targets* 2018;22(9):735-43. <https://doi.org/10.1080/14728222.2018.1511706>
42. Amorim MO, Vieira MM, Gonçalves IV, Rhana P, Rodrigues ALP. Câncer de mama: Reprogramação do metabolismo tumoral. *Rev Med Minas Gerais* 2018;28 e-1937:1-9. <https://doi.org/10.5935/2238-3182.20180078>
43. Guan X, Bryniarski MA, Morris ME. In vitro and in vivo efficacy of the monocarboxylate transporter 1 inhibitor AR-C155858 in the Murine 4T1 breast cancer tumor model. *AAPS J* 2018;21(1):3. <https://doi.org/10.1208/s12248-018-0261-2>