

Ácido láctico: Fato ou Ficção?

Lactic Acid: Fiction or Fact?

Alexandre Pereira Mathias

Carlos Ernesto Santos Ferreira

Tacius Tadeu Silva Siqueira

Wellington Luiz da Silva Sousa

Endereço para correspondência:

Carlos Ernesto S. Ferreira
Laboratório de Avaliação Física e Treinamento – LAFIT - UCB
Endereço: QS 07 Lote 01 EPCT Bairro Águas Claras
71966-700 Taguatinga – Brasília, DF
Tel: (61) 356 9044

RESUMO

Objetivamos neste artigo, informar através de revisão da literatura existente, a diferença entre lactato e o ácido láctico e suas reais funções. O exercício intenso promove um aumento da acidose celular e sanguínea. Tal fato, para muitos cientistas ainda está associado com a produção de ácido láctico, e parece que, para grande parte dos cientistas escritores e profissionais da área, lactato é a mesma substância que o ácido láctico. Como podemos observar nesta revisão foi criado um mito em função do acúmulo de ácido láctico, que por sua vez também chamado lactato, durante o exercício. Inicialmente parecia que o ácido láctico produzido era liberado na corrente sanguínea, onde era tamponado pelo sistema do bicarbonato. Posteriormente acreditou-se que liberava um próton e retornava a lactato sendo tamponado pelo sistema do bicarbonato. Novas pesquisas têm demonstrado que de fato não há nenhuma produção de ácido láctico e que o produto final da via anaeróbia é o lactato, que não é um ácido e não produz acidose, além de atuar como um tampão aumentando também o potencial redox da glicólise. Concluímos que o ácido láctico atualmente permanece como um mito devido às condições históricas que foram impostas.

Palavras Chaves: Ácido Láctico, Lactato, NADH, H⁺ e Acidose.

Lactic Acid: Fiction or Fact?

ABSTRACT

The purpose of this article is to highlight through revision of existing literature the difference between lactate and lactic acid and their real functions. Intense exercise promotes an increase in cellular and blood acidosis. Such fact, for many scientists is still associated with lactic acid production, and it seems that for a great deal of researches writers and professionals of exercise, lactate and lactic acid are the same. As we can observe in this review, a myth was created around lactic acid accumulation. In the beginning it seems that it was thought that lactic acid was produced and released in to the blood stream where it would be buffered by the bicarbonate system. Later it was believed to release a proton and turn into lactate with subsequent buffering by the bicarbonate system. New researches have found that in fact there is no production of lactic acid and the end product of the anaerobic intermediary pathway is lactate which is not an acid nor produces acidosis and in addition works as a buffer and increases the glycolytic redox potential. We conclude that nowadays lactic acid survives as a myth because of the historical conditions and which it was found.

Key words: Lactic acid, Lactate, NADH, H⁺, and Acidosis.

Introdução

Por vários anos, através de pesquisas fundamentadas realizadas por estudiosos de alto reconhecimento na área da Fisiologia, entendeu-se que o ácido láctico teria a mesma denominação que lactato, e que, por sua vez, seria o responsável direto (vilão) pela acidose ocorrida nos músculos quando expostos a atividades de grande intensidade.

Desde a descoberta do ácido láctico em 1780, um ácido carboxílico, quando o mesmo foi isolado do soro do leite azedo, daí o nome láctico do latim “lac” = leite, o associaram com a fadiga muscular. Tal associação foi feita em virtude de sua presença estar supostamente aumentada durante a realização de exercícios de alta intensidade ou exercícios anaeróbios, ou seja, em condição de hipóxia ou isquemia.

Portanto, este estudo pretende fazer uma revisão na literatura existente em Fisiologia do Exercício, com o objetivo de informar a diferença entre ácido láctico e lactato e possível associação com a acidose e fadiga durante exercícios de alta intensidade, bem como ser instrumento de auxílio às demais pessoas que possuem interesse em pesquisas sobre o metabolismo.

Revisão da Literatura

Em 1891, Araki (apud Karlsson, 1971) demonstrou elevados níveis de ácido láctico no sangue e urina de uma variedade de animais submetidos a hipóxia.

Acreditava-se que, quando o oxigênio estava ausente na glicólise, havia produção de ácido láctico denominado como "Efeito Pasteur" (Brooks, 1991), nome dado por ter sido descoberto através de antigos estudos de um dos precursores da bioquímica, Luís Pasteur, porém, como iremos abordar mais adiante, esta afirmação carece de qualquer tipo de comprovação.

Muitos estudiosos, desde 1807, quando Berzelius começou a estudar a contração muscular e observou a presença de "ácido láctico", relatam em suas pesquisas que o mesmo estaria presente na glicólise como uma substância oriunda do ácido pirúvico (MCARDLE 1997, POWERS 2001), mas tal fato também não procede e, além disso, utilizam indiscriminadamente os termos lactato e ácido láctico como sendo a mesma substância.

Possivelmente, os principais responsáveis pela sedimentação do mito da produção de ácido láctico em função do metabolismo anaeróbico foram Archibald V. Hill e Otto F. Meyerhoff. Em 1922, foi concedido a esta dupla o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina, pelos estudos referentes à descoberta da produção de calor no músculo entregue a Hill e pela descoberta do consumo de oxigênio e a produção de ácido láctico no músculo concedido a Meyerhoff, porém não existiam evidências de que a forma ácida do lactato, conhecida como ácido láctico, era produzida, ou que os prótons liberados pelo ácido láctico causariam a acidose (Robergs, 2001), isto porque, à época, não se tinha conhecimento sobre como ocorria a interação química "ácido-base".

O processo de formação do ácido láctico foi chamado de fermentação láctica e, até hoje, os livros de bioquímica se referem a esse processo desta forma, bem como fermentação anaeróbia, associaram, então, a provável acidose muscular com a formação do ácido láctico. Porém, para Voet, ocorre um processo chamado de fermentação homoláctica.

Estudos mais recentes demonstram que a produção e o acúmulo de lactato muscular e sanguíneo em exercícios submáximos são atribuídos a um desequilíbrio entre a quantidade de O_2 consumido e a quantidade exigida pela demanda energética nos músculos atuantes durante o

exercício, ou seja, nos músculos em hipóxia ou isquemia é controverso (BROOKS 1991, GLADDEN 2001, KATZ 1988).

A demanda energética é quem determina a necessidade de energia para a realização da contração muscular. Em exercícios de alta intensidade, a necessidade de energia aumenta, incrementando assim a velocidade da glicólise, logo, é formada grande quantidade de piruvato como produto final. Dependendo da capacidade mitocondrial de sustentar a demanda exigida, o piruvato segue para a mitocôndria, onde é oxidada a Acetil-CoA, sendo então degradado no Ciclo do Ácido Tricarboxílico (TCA). A outra alternativa de destino do piruvato é a formação de lactato, caso a demanda seja maior que a oferta energética pela via da fosforilação oxidativa, uma vez que o acúmulo de NADH^+ diminui a velocidade da glicólise. Durante o exercício, o lactato é o combustível predominante para o coração (BROOKS, 2001).

Acreditava-se que o ácido láctico era o culpado pela interrupção do exercício (BROOKS 1991), mas o que veremos a seguir é que o mesmo não tem culpa por não ser produzido em grandes quantidades.

Porém, quando se trata de detalhar o processo glicolítico com ênfase na via anaeróbia, o produto final é o lactato e não o ácido láctico. Isso passou a gerar certa confusão entre o lactato e o ácido láctico, sendo que muitos acreditam que as duas substâncias sejam a mesma coisa (BROOKS, 2000), mesmo sabendo que lactato e piruvato são sais dos ácidos, mas lactato e ácido láctico são substâncias parecidas, porém diferentes (VOET 1999, ROBERGS 2001).

Primeiramente, devemos diferenciar o ácido láctico do lactato.

Segundo Brønsted (apud MARZZOCO 1990), ácidos são substâncias capazes de doar prótons, e bases são substâncias capazes de recebê-los.

Conforme a classificação bioquímica, para que se forme um ácido, a substância deve necessariamente conter na sua estrutura $\text{COO} + \text{OH}$, o que não é observado na molécula do lactato, porém podemos observar a veracidade da regra na estrutura do ácido láctico (Figura 1).

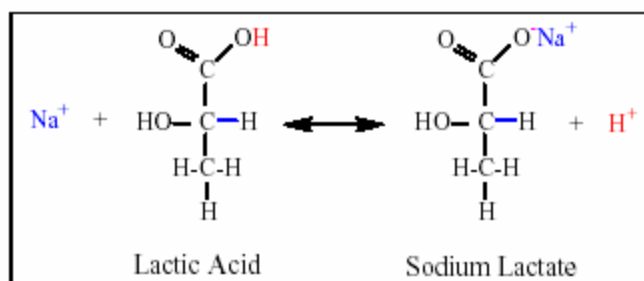


Figura 1: Principal diferença entre o ácido láctico e o lactato, observa-se a falta do H⁺ no Lactato (adaptado de Robergs, 2001).

O Ácido perde prótons ficando com a carga negativa, ligando-se a um íon carga positiva (Na ou K), sal do ácido. Adiciona-se então o sufixo “ato” (ROBERGS, 2001), ou seja, inicialmente temos o ácido láctico, que logo se associa ao íon formando o lactato.

Partindo do princípio que existe diferença estrutural entre ácido láctico e lactato, conforme explícito na figura acima, devemos então, para uma maior compreensão, abordar outra diferença que vai além da estrutural. Para tanto, devemos lembrar os trabalhos Henderson e Hasselbach, onde referida diferença seria então o que chamamos de pK:

O trabalho de Henderson e Hasselbach quantifica a inter-relação do pH, pK e concentração do tampão.

O pK, segundo Lehninger, é a constante de dissociação (K), ou seja, é o valor do pH (pH é a sigla para potencial hidrogeniônico, é o log negativo de base 10 da concentração molar de íons hidrogênio “H⁺” sendo definida por $-\log [H^+]$), no qual as moléculas do ácido, bem como as moléculas de sua base, estão em constante equilíbrio, sendo 50% para o ácido e 50% para a base. É nesse ponto que ocorrem as maiores concentrações possíveis de um ácido e sua base conjugada (MARZZOCO 1990).

O pH é o logaritmo negativo da concentração de íons hidrogênio, isto é:

$$\text{se } \text{pH} = -\log [H^+]$$

$$\text{então } [H^+] = \text{antilog} (-\text{pH}) = 10^{-7,4} \text{ M}$$

Portanto, a concentração de íons hidrogênio de uma solução no pH fisiológico (7,4) é $10^{-7,4}$, que é igual a $3,98 \times 10^{-8}$ M. Podemos arredondar para 4×10^{-8} M. Para se determinar a quantidade de ácido e a quantidade de base de uma substância, é necessário resolver a fórmula a seguir, descrita como concentrações dos reagentes sendo divididas pelas concentrações dos produtos, definida através da fórmula:

$$K = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[AH][H_2O]}$$

Sendo:

A - Base

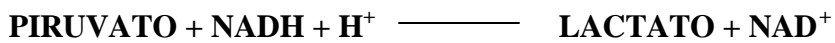
AH = Ácido

O ácido láctico possui um pK de 3,86 (LEHNINGER 1995).

Um ácido reage com uma base, formando um sal mais forte e um ácido mais fraco. O fosfato de creatina e a hemoglobina tiram o H^+ de circulação, deixando-o eletricamente neutro (COSTILL 2001), não alterando o pH. Só o bicarbonato realmente altera o pH. O fosfato de creatina e a hemoglobina só inativam o próton H^+ .

Existem divergências também quanto ao tipo de ácido. Segundo Lehninger, o ácido láctico seria classificado como um ácido fraco, já Brooks, o classifica como um ácido forte. Pelo simples fato de ser um ácido, este é capaz de liberar íons hidrogênio “prótons H^+ ” e, quando produzido no organismo, logo se oxida. Isso propicia interpretações equivocadas, dando ao lactato o sentido de vilão na história, pois seria o produto da dissociação do ácido láctico em lactato com liberação de um íon H^+ no citossol, porém o que ocorre é a redução do piruvato em lactato e não do ácido pirúvico em ácido láctico.

Lactato desidrogenase



Na redução do piruvato com formação de lactato pela reação da LDH, são captados dois íons H^+ , um oriundo do $NADH^+$ resultando na oxidação do NAD^+ , e outro, um Hidrogênio livre do citoplasma, oriundo de uma das três reações de oxidação que liberam íons H^+ na glicólise.

Através da equação de Henderson-Hasselbalch, é permitido calcular prontamente a relação entre as concentrações das moléculas doadoras eceptoras de prótons em qualquer pH, para um ácido de pK conhecido (MARZZOCO 1990).

$$PH = pK + \log \frac{[-A^-]}{[AH]}$$

No exemplo do ácido láctico, comparado com lactato, utilizando a equação de Henderson-Hasselbalch, estimando o valor de pH sanguíneo no corpo humano mais baixo encontrado, sendo em torno de 7,0 (Sete), encontraríamos os seguintes valores:

$$7 = 3,86 + \log \frac{[-A^-]}{[AH]}$$

$$3,14 = \log \frac{[-A^-]}{[AH]}$$

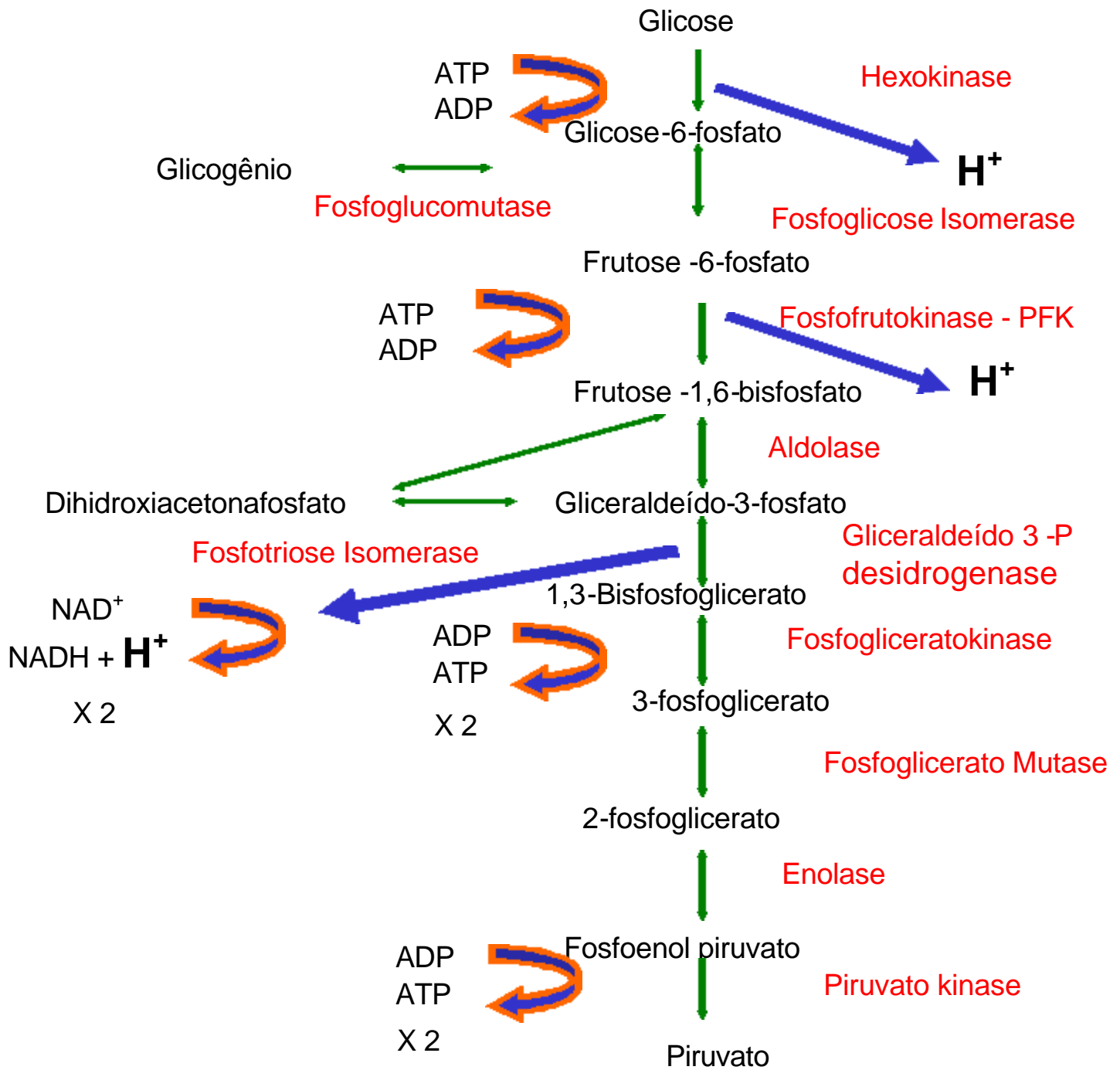
$$10^{3,14} = 1.380$$

Observando o resultado obtido através da equação de Henderson-Hasselbalch, encontramos a proporção entre ácido láctico e lactato no pH de 7,0. Para cada molécula de ácido láctico produzida, temos 1380 moléculas de lactato.

Num pH como o do corpo humano, mesmo que o ácido láctico fosse produzido, o que não é verdade, seria quase que instantaneamente dissociado em lactato.

Assim sendo, o ácido láctico não é o responsável pela fadiga (BROOKS, 2000) nem pela acidose, tampouco o lactato, o que então observamos é pura ficção. Então quem seria o responsável pela acidose?

Para que possamos entender melhor, vejamos a glicólise.



(Figura 2) Glicólise durante as 02 fases. Observe a liberação de prótons.

Observe que, em momento algum, ocorre a presença do ácido láctico, mas sim do lactato. Segundo Brooks, a quantidade de lactato em repouso é dez ou mais vezes maior que a quantidade de piruvato.

É facilmente notável que, durante a fase dois (2) da glicólise, na primeira reação (gliceraldeído 3 fosfato + Pi + NAD⁺) para a formação de 1,3 bisfosfoglicerato, há uma liberação de H⁺ para manter-se em equilíbrio com o meio, em função do pK ser de 2,4. As moléculas se apresentam desde então desprovidas de prótons, chamadas de sal do ácido, e não na forma ácida como ácido fosfoglicérico por dissociação do H⁺. Conseqüentemente, todos os outros ácidos carboxílicos subseqüentes da glicólise aparecem na forma de sal do ácido, que, por sua vez, não são ácidos e sim as bases conjugadas desses. Portanto, o produto final da glicólise é o piruvato, sal do ácido ou base conjugada, e não o ácido pirúvico, assim como a sua redução pelas isoenzimas lactato desidrogenase (LDH) levam à formação do lactato e não do ácido láctico. Por conseguinte, é impossível a liberação de prótons pelo lactato, pois não existem prótons para serem liberados. O pH do meio impede a associação de prótons ao piruvato com a finalidade de formar ácido pirúvico, o precursor do ácido láctico.

Assim sendo, a formação de ácido láctico ocorreria contra o gradiente provocado pelo pH em função do pK desses ácidos, o que é impossível de acontecer, pois, em um pH mais básico do que o pK, o gradiente segue o sentido da perda de prótons e não de associação.

Para que haja continuidade na glicólise, há necessidade da oxidação da NADH⁺ a NAD, para que o potencial redox da glicólise não se altere e para que o fluxo glicolítico seja mantido. O piruvato, após ser reduzido a lactato, é transportado para a corrente sanguínea através dos transportadores monocarboxilato (MCT), que por sua vez transportam concomitantemente um íon H⁺, inibindo a acidose no músculo, que durante o exercício pode chegar a valores entre 6,0 a 6,4 (MADDEN et al. 1991, ROBERGS 2003). Contudo, a acidose é transferida para o sangue ou outros tecidos, onde poderá ser tamponada ou metabolizada (MAUGHAN, 2000).

Se observarmos bem a glicólise, perceberemos que a mesma produz 02 prótons na fase 01 de sua via, durante a fosforilação da glicose propriamente dita, resultando em glicose 6 fosfato, assim como na reação da fosfofrutoquinase, que transforma frutose 6 fosfato em frutose 1,6 bisfosfato. Durante a fase 02 da glicólise, mais 01 próton é produzido para cada reação de gliceraldeído 3 fosfato em 1,3 bisfosfoglicerato pela gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase, todavia é sabido que, durante a fase 02, a glicólise ocorre em duas vias idênticas, ou seja, se é

produzido um próton na fase 02, deve-se multiplicá-lo por 2, resultando assim em 02 prótons na fase 01, e 02 prótons na fase 02.

Até então, observamos somente a liberação dos prótons que seriam os responsáveis por acidificar o meio, mas devemos nos ater para o entendimento de toda a via da glicólise. Durante a fase 01 da glicólise, observa-se na figura 2 somente a liberação de prótons, sem um tamponamento dos mesmos. Já na fase 02, destacamos também a formação de 02 prótons, entretanto, quando observamos a atuação da enzima Piruvato quinase, responsável pela reação do fosfoenolpiruvato em piruvato e a adição de mais um grupo fosfato no ADP, transformando-o em ATP, percebemos que nesta reação é consumido um próton, mas, como foi dito anteriormente que nesta fase ocorre uma duplicidade, conseqüentemente são retirados 02 prótons do meio.

Resumindo, são liberados no meio 04 prótons responsáveis pela acidose, no entanto, na reação da Piruvato quinase, 02 prótons são “consumidos”. Temos então, para cada molécula de glicose, a formação de 02 moléculas de piruvato, lembrando que, durante a glicólise, restam ainda 02 prótons acidificando o meio, que estão sendo carreados por duas NADH^+ reduzidas ($\text{NADH}+\text{H}^+$). Para que a glicólise não pare, é necessário que $\text{NADH}+\text{H}^+$ seja novamente oxidada e retorne a via glicolítica para dar prosseguimento à glicólise, senão a mesma pára e então é necessário diminuir a intensidade do exercício. Para que possamos entender toda a glicólise e não mais caiamos no erro de referenciar a culpa da acidose a quem não é devido, explicaremos agora a formação do lactato.

O lactato é formado a partir da molécula de Piruvato associado ao íon H^+ carreado pela $\text{NADH}+\text{H}^+$, ou seja, a formação do lactato faz com que a acidose seja adiada, atuando então como forma de tamponador.

A acidose que é encontrada durante o exercício não pode estar relacionada ao ácido láctico e tampouco ao lactato, porém podemos observar que, quando uma molécula de ATP é convertida a $\text{ADP} + \text{Pi}$, o grupo fosfato oriundo do ATP, para se formar em fosfato inorgânico, se associa ao grupo hidroxil proveniente da molécula de H_2O , ocorrendo então a liberação de um íon H^+ , que por sua vez acidifica o meio.

Assim como o ácido láctico, o ácido pirúvico é formado em quantidades reduzidas. O pK do ácido pirúvico é de 2,5, mas, caso fosse formado a ponto de acidificar o meio, deveríamos então responsabilizá-lo pela acidose e não o ácido láctico. Calculando a relação das concentrações de ácido pirúvico e piruvato, encontramos:

$$7 = 2,5 + \log [-A^-] / [AH]$$

$$4,5 = \log [-A^-] / [AH]$$

$$10^{4,5} = 31.623$$

Isto é, para cada molécula de ácido pirúvico com o valor do pH sanguíneo de 7,0, necessariamente encontraríamos 31.623 moléculas de piruvato. Pensando como pesquisadores e difusores do conhecimento da ciência e não através do bom senso que nos foi imposto, desde 1922, pelos estudos de Hill e Meyerhoff, culpando o ácido láctico pela acidose e possível fadiga a ponto de interrupção do exercício, atualmente não podemos mais nos curvar a tais definições sem termos provas concretas referente à questão mencionada.

Conclusão

Concluimos então, através desta revisão, que o ácido láctico se diferencia do lactato na sua estrutura, bem como pelos valores apresentados acima. Não podemos atribuir ao ácido láctico a culpa pela acidose durante o exercício intenso, pois o mesmo não é produzido a ponto de conseguir causá-la, assim como o lactato não pode sê-lo simplesmente pelo fato de não ser um sal e sua atuação na glicólise serve como um tampão para dar continuidade nesta via. Portanto, o fato de culpar o ácido láctico pela acidose é pura ficção, oriunda de estudos remotos, nos quais a bioquímica andava pouco enriquecida nos seus conhecimentos, em comparação aos dias atuais.

BIBLIOGRAFIA

- BROOKS, G.A. *Current concepts in lactate exchange*. Medicine and Science in Sports and Exercise **23**, 895-906, 1991.
- BROOKS, G. A. et al.. *Exercise Physiology. Human Bioenergetics and Its Application*. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill Health and Human Performance, 2000.
- BROOKS, G.A. *Lactate doesn't necessarily cause fatigue: Why are we surprised?* Journal of physiology 536.1, 2001.
- GLADDEN, B. L. *Lactic acid: New roles in a new millennium*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America; 98: 395-397, 2001.
- KARLSSON, J. KARLSSON, J. *Lactate and phosphagen concentrations in working muscle of man*. Acta Physiol. Scand., suppl., p. 358:4-73, 1971.
- KATZ, A., SAHLIN, K. *Regulation of lactic acid production during exercise*. Journal Applied Physiology. 65: 509-518, 1988.
- LEHNINGER, A. L., NELSON, D. L., COX, M. M. *Princípios de bioquímica*. 2ed. 1995.
- MAUGHAN, R., GLEESON, M., GREENHAFF, P. L. *Bioquímica do exercício e do treinamento*. 1^a ed. São Paulo Ed Manole, 2000.
- MADDEN, A. et al. *A quantitative analysis of the accuracy of in vivo pH measurements with 31P NMR spectroscopy: assessment of pH measurement methodology*. Journal applied physiology 70(5):2095-2103, 1991.

- MARZOCCO, A., TORRES B. B. *Bioquímica básica*. 1ª ed. Rio de Janeiro, Ed Guanabara, 1990.
- McARDLE, W.D., KATCH, F.I. E KATCH, V.L. *Exercise Physiology: energy, nutrition and human performance*. Baltimore, Ed. Williams & Wilkins, 1997.
- POWERS, S. K., HOWLEY, E. T., *Fisiologia do Exercício: Teoria e Aplicação ao Condicionamento Físico*. São Paulo, Manole, 3ª ed. 2000.
- ROBERGS, R.A. *The biochemistry of metabolic acidosis: Where do the protons come from?* Sporticiense (5)2, 2001. www.sportsci.org/jour/0102/rar.htm
- ROBERGS, R.A. *Recommendations and resources for teaching metabolic acidosis to the undergraduate student in exercise physiology*. Vol 4 No 11 2001.
- ROBERGS, R.A.; KETAYIAN, S. J. *Exercise Physiology: Exercise, performance and clinical applications*. Boston, USA, Ed. WCB McGraw-Hill, Mosby-Year Book, 2nd ed., 2003.
- VOET, D., VOET, J. PRATT, C. *Fundamentals of Biochemistry*. John Wiley & Sons. 1999.
- WILMORE, J.H.; & COSTILL, D.L. *Fisiologia do Esporte e do Exercício*. São Paulo, Manole, 2002.