

LACTATO DE ONTEM, HOJE E PERSPECTIVAS FUTURAS PARA AS CIÊNCIAS DA SAÚDE

Priscila Lima da Silva¹

Nayara Lopes de Castro Matta¹

Márcio Vinícius de Abreu Verli^{2*}

Luis Carlos Oliveira Gonçalves^{2,3}

Aníbal Monteiro de Magalhães Neto^{2,3}

RESUMO:

A via glicolítica é uma importante ferramenta do metabolismo que leva a conversão da glicose absorvida na alimentação em piruvato, posteriormente sendo reduzido a lactato. A anos atrás abordava-se o lactato como sendo apenas resíduo do metabolismo anaeróbico, porém estudos mais recentes mostram que sua produção não cessa em condições aeróbicas e tornou-se fundamental para fornecer energia e na oxidação de reações. O lactato se destaca em pelo menos 3 funções: Fonte de energia celular, precursor gliconeogênico e molécula sinalizadora. Além disso, a literatura mostra um aumento significativo da produção de lactato em decorrência de exercício físico, sendo o lactato utilizado como combustível muscular em atividades da medicina esportiva e tratamento de doenças pró-inflamatórias. Desta forma, o presente estudo teve como objetivo destacar, através de uma revisão da literatura, a importância do lactato como protagonista nas diversidades metabólicas da fisiologia humana. Foi possível identificar o foco das pesquisas na atuação do enfermeiro à gestante com sífilis, suas principais contribuições e as lacunas no conhecimento, proveniente do processo de formação profissional.

Palavras-chave: Lactato; Metabolismo; Doenças.

LACTATE OF YESTERDAY, TODAY AND FUTURE PROSPECTS FOR THE HEALTH SCIENCES

ABSTRACT:

The glycolytic pathway is an important tool of metabolism that leads to the conversion of glucose absorbed in food into pyruvate, later being reduced to lactate. Years ago, lactate was considered to be just a residue of anaerobic metabolism, but more recent studies show that its production does not cease under aerobic conditions and has become essential for providing energy and in the oxidation of reactions. Lactate excels in at least 3 functions: Cellular energy source, gluconeogenic precursor and signaling molecule. In addition, the literature shows a significant increase in lactate production as a result of physical exercise, with lactate being used as muscle fuel in sports medicine activities and in the treatment of pro-inflammatory diseases. Thus, the present study aimed to highlight, through a literature review, the importance of lactate as a protagonist in the metabolic diversities of human physiology.

Keywords: Lactate; Metabolism; Disease

¹ Centro Universitário do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ - Brasil.

² Programa de Pós-Graduação em Educação Física (PPGEF) - UFMT – Cuiabá - Brasil.

³ Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Básicas e Aplicadas (PPGIP) – UFMT - Barra do Garças - Brasil.

* Autor Correspondente.

1. INTRODUCTION

A via glicolítica é uma importante ferramenta do metabolismo que ocorre no citosol, em uma série de 10 reações químicas que converte a glicose absorvida da dieta em piruvato, que posteriormente será reduzido a lactato para a manutenção do pH celular, sendo convertido em acetilcoenzima A para dar sequência ao ciclo de Krebs ou direcionado para a fermentação alcoólica (Wardi et al., 2020).

A anos atrás se abordava o lactato como sendo apenas resíduo do metabolismo anaeróbico (Brooks, 2018), porém estudos mais recentes mostram que sua produção não cessa em condições aeróbicas e tornou-se fundamental para fornecer energia e na oxidação/redução de reações (Wardi et al., 2020).

Há pelo menos 3 funções nas quais o lactato se destaca: Fonte de energia celular, precursor gliconeogênico e molécula sinalizadora (Brooks, 2018). Além disso, segundo Brooks (2018) o lactato é utilizado como combustível muscular em atividades da medicina esportiva e tratamento de doenças pró-inflamatórias (Brooks, 2018).

O lactato é identificado como um marcador de hipoperfusão tissular quando seus níveis ultrapassam 1,0mmol/L (Dellinger et al., 2013). Quando o déficit de oxigênio nos tecidos encontra-se acentuado, os níveis de lactato elevam-se devido à disóxia tissular (Cecconi et al., 2014) e sua identificação é comumente

obtida através do plasma ou da urina, a partir da reação com o cofator NAD⁺ (Ewaschuk et al., 2002).

A literatura mostra um aumento significativo da produção de lactato em decorrência de exercício físico. O lactato cerebral é liberado após atividade física, enquanto o lactato arterial diminui, equilibrando o lactato cerebral após exercícios de longa duração (Rasmussen et al., 2011). A máxima fase estável de lactato, que ocorre quando o exercício atinge sua maior intensidade, tornou-se alvo de estudos pelos pesquisadores, onde a conduta de consumo do oxigênio e a frequência cardíaca são analisados (Lajoie et al., 2000; Baron et al., 2008).

Um dos maiores desafios de saúde pública de forma global tem sido a sepse (Silva et al., 2004; Dellinger et al., 2013). Neste contexto, a utilização de lactato sérico vem se evidenciando como a melhor forma de estratificá-la (Dellinger et al., 2013; Machado et al., 2013). A utilização de lactato como identificador de neoplasias também tem contribuído de forma eficaz para a ciência. Harris e colaboradores (2015), apresentam grande eficácia na medição do lactato em tumores.

Desta forma, o presente estudo teve como objetivo destacar, através de uma revisão da literatura, a importância do lactato como

protagonista nas diversidades metabólicas da fisiologia humana.

2. METABOLISMO DO LACTATO

O metabolismo do lactato funciona através de vias metabólicas fundamentais para a compreensão da resposta do corpo humano às atividades físicas e a evolução de doenças crônicas, por exemplo. Pesquisas vem sendo realizadas para que a identificação e o tratamento de tais doenças através do estudo de transportadores de monocarboxilato (Adeva-Andany et al., 2014), incluindo a terapia e o tratamento do câncer, silenciando uma combinação das proteínas MCT1 (Transportadores de monocarboxilato 1) e MCT4 (Transportadores de monocarboxilatos 4), e como consequência ocorre a diminuição do fluxo da glicose e do tumor (Gerlinger et al., 2012). A proteína MCT4 é fundamental para a liberação de lactato proveniente da glicose e ao silenciá-la, promover a acidose no meio intracelular e retrair a progressão tumoral (Le Floch et al., 2011; Gerlinger et al., 2012).

O lactato surge a partir da redução do piruvato, que por sua vez é produzido pela glicose e a anina, sem a presença de oxigênio neste processo. O lactato é removido quando sofre oxidação, transformando-o em piruvato. Este é transformado em energia ou glicose, ao ser oxidado em dióxido de carbono (Adeva-

Andany et al., 2014; Le et al., 2010; Lemire et al., 2008).

Alterações no organismo, como a hipóxia tecidual, podem ocasionar o acúmulo de lactato. Tais mudanças no DNA mitocondrial têm sido associadas à casos de câncer e a diabetes, ficando evidente a associação do mal funcionamento do metabolismo do lactato à essas doenças (Adeva-Andany et al., 2014).

O CICLO DE CORI

O processo conhecido como ciclo de Cori consiste na transformação de glicose em lactato em condições ausentes de oxigênio, gerado em tecidos musculares, e na sequência, este lactato transforma-se em glicose no fígado, etapa conhecida como gliconeogênese (Akram, 2013). Esse mecanismo é vital para o funcionamento de todo o corpo. Centenas de reações metabólicas ocorrem de forma simultânea no interior da célula (Judge & Dodd, 2020).

Em casos que exigem uma demanda alta de energia, nem sempre os tecidos musculares recebem a oxigenação necessária para oxidar o piruvato, transformando-o em ATP (adenosina trifosfato), principal fonte de energia celular. Quando isso ocorre, há a conversão de glicose em piruvato, e na sequência, em lactato pelo processo de fermentação láctica (Akram, 2013).

Ao entrar na corrente sanguínea, o lactato é transformado em glicose no fígado

(processo da gliconeogênese). Posteriormente, essa glicose tomará forma de glicogênio, que será usado para a produção de ATP (Akram, 2013). No caso de uma disfunção metabólica, o organismo está sujeito ao desenvolvimento de patologias que podem prejudicar seu funcionamento, como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e câncer (Pi-Sunyer, 2009). Foram desenvolvidos, nas últimas duas décadas, estudos que comprovaram benefícios no controle metabólico para tratamento do envelhecimento e de doenças do metabolismo (Verdin, 2015). Através de exercícios e uma dieta balanceada foram verificadas melhorias nas reações metabólicas e conseqüentemente, na qualidade de vida (Fukuwatari et al., 2001; Cantó et al., 2009; Mitchell et al., 2016).

LACTATO E IMUNOMODULAÇÃO

Quando se trata de modulação do sistema imune, observa-se que muitos estudos buscam entender os tratamentos de saúde e melhoria da qualidade de vida humana. A mutação do gene *Alkbh5* associada ao lactato em ambiente tumoral por exemplo, mostrou-se uma ferramenta eficaz no tratamento contra o câncer. O *Alkbh5* atua na modulação do lactato no tumor, aumentando a eficácia da imunoterapia (Li et al., 2020).

Em pacientes com suspeita de meningite bacteriana (MB), a concentração de lactato no LCR (cerebrospinal fluido) é analisada,

utilizando deste artifício como forma de confirmar a doença ou descartar essa hipótese. Pacientes com MB apresentam lactato em quantidade de 3,9mmol/ L, o que torna o lactato um sinalizador fundamental (Sakushima et al., 2011).

Em inflamações, como a sinovite na artrite reumatóide, o acúmulo de lactato é responsável em parte por manter o ambiente ácido. Estudos recentes relatam que as células T reconhecem o lactato através da expressão por transportadores específicos, fazendo com que a motilidade seja inibida (Pucino et al., 2017). De acordo com o grau da inflamação, os níveis de lactato aumentam. A concentração normal de lactato no sangue é de 1,5-3 mM. Contudo, em patologias inflamatórias esses valores podem se alterar em até 10 mM, e nos casos de câncer pode chegar até 30-40 mM (Haas et al., 2015; Colegio et al., 2014; Hirschhaeuser, 2011).

Ao promover a troca de células TCD4+ para o subconjunto IL-17+, e diminuir a capacidade citolítica de CD8+ células T, ocorre a formação de linfoides ectópicos e produção de anticorpos em locais inflamatórios. Isso faz do lactato um protagonista fundamental na modulação da resposta imune no processo inflamatório (Pucino et al., 2017).

3. LACTATO E CÂNCER

Estudos mostram que pacientes com neoplasia apresentam números elevados de lactato. Contudo, para quantificar e diferenciar o lactato intracelular do extracelular in vitro não há variedade de métodos (Heiden et al., 2009; Rato et al., 2012).

Boa parte da glicose é convertida em lactato por células acometidas pelo câncer, tornando-se uma marca metabólica conhecida como efeito Warburg (Warburg, 1956; Hanahan & Weinberg, 2011).

Segundo pesquisadores, a união entre lactato e próton atua na prevenção da morte de células cancerosas por privação de glicose (Hui et al., 2017). Ademais, a alcalinização de pH de forma sistemática pode retardar a evolução cancerígena, inibindo a invasão tumoral e a metástase (Silva et al., 2009).

As pesquisas indicam também uma preferência significativa nas células de pacientes com câncer por lactato e menos por glicose. As células desses pacientes convertem 80% da glicose em lactato e utiliza apenas 5% para as atividades metabólicas (Deberardinis et al., 2008; Warburg, 1956).

4. LACTATO E SEPSE

Quando se trata de lactato pode-se dizer que ele é um importante marcador de hipoperfusão tissular. Para pacientes com níveis de lactato acima de 4,0mmol/L recomenda-se a ressuscitação hídrica agressiva (Carseely et al.,

2015; Dellinger et al., 2013). Existem medidas a serem tomadas quando os níveis de lactato estão acima e quando são feitas de imediato, provocando a melhoria da saturação arterial, da oxigenação e dos níveis de hemoglobina, tendo como resposta uma taxa de até 20% de sobrevivência (Jansen et al., 2010).

A sepse pode aumentar os níveis de lactato, fornecendo a este paciente um quadro inadequado de oxigênio (Bakker et al., 2013). O paciente com sepse inicia com o tratamento da hiperlactatemia para melhor fornecimento de oxigênio no tecido (Jansen et al., 2010).

5. LACTATO E FADIGA

A glicose e o glicogênio são decompostos, em condições de baixo oxigênio, transformando-se em piruvato e metabólitos. Um dos produtos desta ação é o ácido láctico, que é produzido em pequena escala durante o descanso corporal. Contudo, se o corpo for submetido à uma atividade física de alto impacto, o lactato aumenta significativamente sua produção, tornando tecidos e sangue ácidos, e causando a fadiga muscular (Kellum et al., 1997).

Em estudo de Marek e colaboradores (2010), foi analisada a quantidade de lactato exalada no ar em repouso e após atividade física. Revelou-se que em repouso a quantidade liberada foi de 11,5 mol/min, em perfusão nos vasos pulmonares. Entretanto, após o exercício,

notou-se um aumento de 4,2 vezes do lactato liberado no ar, enquanto no sangue seu aumento representou quase 10 vezes mais que na situação anterior. Esses resultados favorecem que uso de medição de lactato no ar pode ser uma opção não invasiva para a sua medição.

A repetição de vários exercícios de alto impacto se faz necessária para o melhor desempenho em diversos esportes. Porém, à medida que são realizadas essas repetições, o organismo entra em estado de fadiga, afetando os músculos esqueléticos, diminuindo sua força (Green, 1997). Assim como a ação de fadiga acontece durante exercícios intensos, quando há acúmulo de lactato no músculo e sua redução juntamente com o pH intracelular foram apontados como causa para a ocorrência da fadiga muscular, segundo estudos (Bangsbo & Juel, 2006).

6. SUPLEMENTAÇÃO COM LACTATO

Nos últimos anos, fórmulas combinadas aos lactatos foram estudadas em organismos saudáveis, em pacientes com traumatismo cranioencefálico grave, e com insuficiência cardíaca, provando que o papel do lactato vai além do que um substrato energético (Annoni et al., 2021).

Estudos indicam que o lactato provou ser um importante aliado de pacientes dependentes de insulina e por manter a função cerebral em

pacientes saudáveis com hipoglicemia. Além disso, em pacientes saudáveis quando estado de descanso ou em atividade física, o lactato exógeno pode ser oxidado e absorvido pelo cérebro, segundo experimentos com a administração de soluções associadas ao lactato (Maran et al., 1994; King et al., 1998; Van Hall et al., 2009).

Em testes com roedores, o lactato foi usado como suplemento, evitando a morte cerebral quando na ausência de oxigênio e glicose *in vitro* e através de administração intraventricular pós reperfusão cerebral em artéria, notou-se a melhora no resultado neurológico, quando administrada 1 hora após e redução do infarto administrando imediatamente (Berthet et al., 2009). Outro teste realizado verificando antes ou após a ligadura cerebral média, associando a suplementação com lactato a anestésicos isoflurano não fenobarbital, provou ser um benéfico neuro protetor (Horn & Klein, 2013).

Nota-se que ao administrar compostos contendo lactato, entre alguns dos benefícios podemos apontar: Na melhoria do metabolismo cerebral, no controle da acidose metabólica, estabilização de edema cerebral e melhora da perfusão, sendo, portanto, uma opção eficiente para realização de planos terapêuticos (Annoni et al., 2021).

7. NOVAS DESCOBERTAS SOBRE LACTATO

Apesar de comumente associarmos a produção de lactato ao déficit de oxigênio nos organismos, sua produção também ocorre na ausência dessas condições. As células de mamíferos quando cultivadas, quase que em sua totalidade, apresentam produção de lactato em grande escala mesmo na ausência de oxigenação. Essa fermentação ocorre inclusive em células cancerosas ou sem crescimento, como no caso dos fibroblastos quiescentes (Warburg et al., 1927; Rathmell et al., 2000; Lemons et al., 2010).

A literatura mostra que o lactato é um importante combustível no ciclo do ácido tricarboxílico (TCA), marcando-o em todos os tecidos corporais, inclusive tumores. Em jejum, o primeiro caminho pelo qual a glicose sinaliza o ciclo de TCA nos principais órgãos é através de lactato circulante. Contudo, na comunidade científica é um desafio o estudo de traçadores de isótopos, por ocorrer conversão de lactato em glicose e glicose em lactato, fazendo deles marcadores um do outro (Hui et al., 2017; Faubert et al., 2017).

Há um questionamento entre os estudiosos sobre a produção de lactato, na maior parte, em leitos vasculares. Há duas hipóteses: A do piruvato ser substituído por lactato circulante rapidamente, porém apresentado um fluxo líquido de 3 Carbonos; ou de maneira mais

radical, onde a captação de glicose a nível celular desvincule-se da queima de carboidratos, utilizando o lactato como combustível universal para estes carboidratos (Halestrap, 2012).

Quando a fonte de energia primária circulante de carboidrato é o lactato, nota-se um valioso acúmulo de glicose para sistemas vitais e quando em funções bioquímicas outros substratos não conseguem atender a demanda prontamente. Por outro lado, há a troca rápida de lactato em todo o organismo, diminuindo o risco de acúmulo local. Quando o lactato acumula pode ocasionar uma patologia como uma inflamação aguda (Macintyre et al., 2014; Pucino et al., 2019; Zhang et al., 2020).

Portanto, o lactato tendo protagonismo como combustível universal oferece importante papel na reformulação do entendimento sobre o metabolismo dos mamíferos e a terapêutica de enfermidades (Rabinowitz & Enerbäck, 2020).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O lactato vem sendo bastante estudado ao longo dos anos, mostrando que é muito mais do que apenas resíduo do metabolismo anaeróbico. Sua importância parece estar associada não só apenas como aporte energético, mas no tratamento e na identificação de doenças. Mais estudos sobre o tema são necessários para desmistificar sua aplicabilidade e funções.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADEVA-ANDANY, M; LÓPEZ-OJÉN, M; FUNCASTA-CALDERÓN, R; AMENEIROS-RODRÍGUEZ, E; DONAPETRY-GARCÍA, C; VILA-ALTESOR, M; RODRÍGUEZ-SEIJAS, J. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. **Mitochondrion**. v. 17, p. 76-100, 2014. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567724914000816>

AKRAM, M. Mini-review on glycolysis and cancer. **J Cancer Educ**. v. 28, n. 3, p. 454-457, 2013. <https://link.springer.com/article/10.1007/s13187-013-0486-9>

ANNONI, F; PELUSO, L; BOGOSSIAN, EG; CRETEUR, J; ZANIER, ER; TACCONE, FS. BRAIN Protection after Anoxic Brain Injury: Is Lactate Supplementation Helpful? **Cells**. v. 610, n. 7, p. 1714, 2021. <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/7/1714>

BAKKER, J; NIJSTEN, MW; JANSEN, TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. **An Intensive Care**. v. 3, n. 1, p. 12, 2013. <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/2110-5820-3-12>

BANGSBO, J; JUEL, C. Contraponto: o acúmulo de ácido láctico é uma doença vantagem durante a atividade muscular. **J Appl Physiol** (1985). v. 100, n. 4, p. 1412–3, 2006.

BARON, B; NOAKES, TD; DEKERLE, J; MOULLAN, F; ROBIN, S; MATRAN, R; PELAYO, P. Why does exercise terminate at the maximal lactate steady state intensity? **Br J Sports Med**. v. 42, n. 10, p. 828-33, 2008. <https://bjsm.bmj.com/content/42/10/828.short>

BERTHET, C; LEI, H; THEVENET, J; GRUETTER, R; MAGISTRETTI, PJ.; HIRT, L. Papel neuroprotetor do lactato após isquemia cerebral. **J. Cérebro Fluxo Sanguíneo Metab**. v. 29, p. 1780-1789, 2009.

BROOKS, GA. The Science and Translation of Lactate Shuttle Theory. **Cell Metabolism**. v. 27, n. 4, p. 757-785, 2018. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413118301864>

CANTÓ, C; GERHART-HINES, Z; FEIGE, JN; LAGOUGE, M; NORIEGA, L; MILNE, JC; ELLIOTT, PJ; PUIGSERVER, P; AUWERX, J. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. **Nature**. v. 458, n. 7241, p. 1056-60, 2009. <https://www.nature.com/articles/nature07813>

CARSEELY, B; PHILIPS, GS; SCHORR, C; DELLINGER, RP. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion. **Crit Care Med**. v. 43, n. 3, p. 567-573, 2015. https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2015/03000/Lactate_Measurements_in_Sepsis_Induced_Tissue.8.aspx

CECCONI, M; DE BACKER, D; ANTONELLI, M; BEALE, R; BAKKER, J; HOFER, C; JAESCHKE, R; MEBAZAA, A; PINSKY, MR.; TEBOUL, JL.; VINCENT, JL.; RHODES, A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. **Intensive Care Med**. v. 40, n. 12, p. 1795-815, 2014. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-014-3525-z>

COLEGIO, OR; CHU, NQ.; SZABO, AL.; CHU, T; RHEBERGEN, AM; JAIRAM, V; CYRUS, N; BROKOWSKI, CE; et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. **Nature**. v. 513, n. 7519, p. 559-63, 2014. <https://www.nature.com/articles/nature13490>

DEBERARDINIS, RJ.; LUM, JJ.; HATZIVASSILIOU, G; THOMPSON, CB. The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. **Cell Metab**. v. 7, p. 11–20, 2008.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413107002951>

DELLINGER, RP; LEVY, MM.; RHODES, A; ANNANE, D; GERLACH, H; OPAL, SM.; SEVRANSKY, JE.; SPRUNG, CL.; et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. **Crit Care Med.** v. 41, n. 2, p. 580-637, 2013.

EWASCHUK, JB.; ZELLO, GA.; NAYLOR, JA.; BROCKS, DR. Metabolic acidosis: separation methods and biological relevance of organic acids and lactic acid enantiomers. **Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences.** v. 781, p. 39–56, 2002. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1570023202005007>

FAUBERT, B; LI, KY; CAI, L; HENSLEY, CT.; KIM, J; ZACHARIAS, LG; YANG, C; DO, QN; DOUCETTE, S; BURGUETE, D; et al. Lactate metabolism in human lung tumors. **Cell.** v. 171, p. 358–371, 2017. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867417310681>

FUKUWATARI, T; SHIBATA, K; ISHIHARA, K; FUSHIKI, T; SUGIMOTO, E. Elevação do nível de NAD no sangue após exercício moderado em mulheres jovens e camundongos. **J. Nutr. Sci. Vitaminol.** v. 47, p. 177-179, 2001.

GERLINGER, M; SANTOS, CR; SPENCER-DENE, B; MARTINEZ, P; ENDESFELDER, D; BURRELL, RA.; et al. A análise de interferência de RNA de todo o genoma de reguladores de sobrevivência de carcinoma renal identifica MCT4 como alvo metabólico do efeito Warburg. **J. Pathol.** v. 227, n. 2, p. 146-156, 2012.

GREEN, HJ. Mecanismos de fadiga muscular em exercícios intensos. **J Sports Sci.** v. 15, n. 3, p. 247–56, 1997.

HAAS, R; SMITH, J; ROCHER-ROS, V; NADKARNI, S; MONTERO-MELENDEZ, T; D'ACQUISTO, F; BLAND, EJ; BOMBARDIERI, M; PITZALIS, C; PERRETTI, M; MARELLI-BERG, FM; MAURO, C. Lactate Regulates Metabolic and Pro-inflammatory Circuits in Control of T Cell Migration and Effector Functions. **PLoS Biol.** v. 13, n. 7, p. e1002202, 2015. <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1002202>

HALESTRAP, AP. Te monocarboxylate transporter family: structure and functional characterization. **IUBMB Life.** v. 64, p. 1–9, 2012. <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/iub.573>

HANAHAN, D; WEINBERG, RA. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell.** v.144, p.646–74, 2011. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867411001279>

HARRIS, LM.; TUNARIU, N; MESSIOU, C; HUGHES, J; WALLACE, T; DE SOUZA, NM; LEACH, MO; PAYNE, GS. Evaluation of lactate detection using selective multiple quantum coherence in phantoms and brain tumours. **NMR Biomed.** v. 28, n. 3, p. 338-43, 2015. <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/nbm.3255>

HEIDEN, MG; CANTLEY, LC; THOMPSON, CB. Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. **Science.** v. 324, p. 1029-1033, 2009. <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1160809>

HIRSCHHAEUSER, F; SATTLER, UG; MUELLER-KLIESER, W. Lactate: a metabolic key player in cancer. **Cancer Res.** v. 71, p. 6921–6925, 2011. <https://aacrjournals.org/cancerres/article/71/22/>

6921/569447/Lactate-A-Metabolic-Key-Player-in-CancerLactate-in

HORN, T; KLEIN, J. Efeito neuroprotetor do lactato na isquemia cerebral: Dependência de drogas anestésicas. **Neuroquímica. Int.** v. 62, p. 251-257, 2013.

HUI, S; GHERGUROVICH, JM; MORSCHER, RJ.; JANG, C; TENG, X; LU, W; ESPARZA, LA; REYA, T; LE, Z; GUO, JY; WHITE, E; RABINOWITZ, JD. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate. **Nature.** v. 551, p.115–118, 2017.
<https://www.nature.com/articles/nature24057?sf124392467=1>

JANSEN, TC; BOMMEL, JV; SCHOONDERBEEK, FJ; VISSER, SJS; KLOOSTER, JMVD; LIMA, AP; WILLEMSEN, SP; BAKKER, J. Lactate study group: Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. **Am J Resp Crit Care Med.** v. 182, p. 752-761, 2010.
<https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200912-1918oc>

JUDGE, A; DODD, MS. Metabolism. **Essays Biochem.** v. 64, n. 4, p. 607-647, 2020.

KELLUM, JA; KRAMER, DJ; MANKAD, S; BELLOMO, R; LEE, K; PINSKY, MR. Release of lactate by the lung in acute lung injury. **Adv Exp Med Biol.** v. 111, p. 1301-1305, 1997.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001236921546965X>

KING, P; KONG, MF.; PARKIN, H; MACDONALD, I; BARBER, C; TATTERSALL, RB. Lactato intravenoso previne disfunção cerebral durante a hipoglicemia no diabetes mellitus insulino-dependente. **Clin. Sci.** v. 94, p. 157-163, 1998.

LAJOIE, C; LAURENCELLE, L; TRUDEAU, F. Physiological responses to cycling for 60 minutes at maximal lactate steady state. **Can J**

Appl Physiol. v. 25, n. 4, p. 250-61, 2000.
<https://cdnscepub.com/doi/abs/10.1139/h00-019>

LE, A; COOPER, CR; GOUW, AM; DINAVAH, R; MAITRA, A; DECK, LM.; ROYER, RE.; VANDER JAGT, DL.; SEMENZA, GL.; DANG, CV. Inibição da lactato desidrogenase A induz estresse oxidativo e inibe a progressão do tumor. **Proc. Nacional Acad. Sci. EUA.** v. 107, n. 5, p. 2037–2042, 2010.

LE FLOCH, R; CHICHE, J; MARCHIQ, I; NAIKEN, T; ILC, K; MURRAY, CM; CRITCHLOW, SE.; ROUX, D; SIMON, MP.; Pouyssegur, J. A subunidade CD147 dos simportadores de lactato/H⁺ MCT1 e MCT4 induzível por hipóxia é crítica para a energia e o crescimento de tumores glicolíticos. **Proc. Nacional Acad. Sci. EUA.** v. 108, n. 40, p. 16663–16668, 2011.

LEMIRE, J; MAILLOUX, RJ.; APPANNA, VD. A lactato desidrogenase mitocondrial está envolvida no metabolismo da energia oxidativa em células de astrocitoma humano (CCF-STTG1). **IPLoS One.** v. 3, n. 2, p. e1550, 2008.

LEMONS, JM.; FENG, XJ.; BENNETT, BD.; LEGESSE-MILLER, A; JOHNSON, EL.; RAITMAN, I; POLLINA, EA; RABITZ, HA; RABINOWITZ, JD; COLLIER, HA. Quiescent fibroblasts exhibit high metabolic activity. **PLoS Biol.** v. 8, p. e1000514, 2010.
<https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1000514>

LI, N; KANG, Y; WANG, L; HUFF, S; TANG, R; HUI, H; AGRAWAL, K; GONZALEZ, GM; WANG, Y; PATEL, SP.; RANA, TM. ALKBH5 regulates anti-PD-1 therapy response by modulating lactate and suppressive immune cell accumulation in tumor microenvironment. **Proc Natl Acad Sci U S A.** v. 117, n. 33, p. 20159-20170, 2020.
<https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1918986117>

MACHADO, FR.; SALOMÃO, R; RIGATO, O; FERREIRA, EM; SCHETTINO, G; MOHOVIC, T; SILVA, C; CASTRO, I; SILVA, E. Late recognition and illness severity are determinants of early death in severe septic patients. **Clinics** (Sao Paulo). v. 68, n. 5, p. 586-91, 2013.

<https://www.scielo.br/j/clin/a/TgGM7m4NcNbGRpyVDN93VP/abstract/?lang=en>

MACINTYRE, AN; GERRIETS, VA; NICHOLS, AG; MICHALEK, RD; RUDOLPH, MC; DE OLIVEIRA, D; ANDERSON, SM; ABEL, ED; CHEN, BJ; HALE, LP; RATHMELL, JC. The glucose transporter Glut1 is selectively essential for CD4 T cell activation and effector function. **Cell Metab.** v. 20, p. 61–72, 2014.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413114002125>

MARAN, A; CRANSTON, L; LOMAS, J; MACDONALD, I; AMIEL, SA. Proteção pelo lactato da função cerebral durante a hipoglicemia. **Lancet.** v. 343, p. 16-20, 1994.

MAREK, EM.; VOLKE, J; HAWENER, I; PLATEN, P; MÜCKENHOFF, K; MAREK, W. Measurements of lactate in exhaled breath condensate at rest and after maximal exercise in young and healthy subjects. **J Breath Res.** v. 4, n. 1, p. 017105, 2010.

<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1752-7155/4/1/017105/meta>

MITCHELL, SJ; MADRIGAL-MATUTE, J; SCHEIBYE-KNUDSEN, M; FANG, E; AON, M; GONZÁLEZ-REYES, JA; et al. Effects of Sex, Strain, and Energy Intake on Hallmarks of Aging in Mice. **Cell Metab.** v. 23, n. 6, p. 1093-1112, 2016.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413116302492>

PI-SUNYER, X. Os riscos médicos da obesidade. Pós-graduação. **Med.** v. 121, p. 21-33, 2009.

PUCINO, V; BOMBARDIERI, M; PITZALIS, C; MAURO, C. Lactate at the crossroads of metabolism, inflammation, and autoimmunity. **European Journal of Immunology.** v. 47, p. 14-21, 2017.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/eji.201646477>

PUCINO, V; CERTO, M; BULUSU, V; CUCCHI, D; GOLDMANN, K; PONTARINI, E; HAAS, R; SMITH, J; HEADLAND, SE. et al. Lactate buildup at the site of chronic inflammation promotes disease by inducing CD4+ T cell metabolic rewiring. **Cell Metab.** v. 30, p. 1055–1074. P. e8, 2019.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413119305595>

RABINOWITZ, JD; ENERBÄCK, S. Lactate: the ugly duckling of energy metabolism. **Nat Metab.** v. 2, p. 566–571, 2020.

<https://www.nature.com/articles/s42255-020-0243-4>

RASMUSSEN, P; WYSS, MT; LUNDBY, C. Cerebral glucose and lactate consumption during cerebral activation by physical activity in humans. **FASEB J.** v. 25, n. 9, p. 2865-73, 2011.

<https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fj.11-183822>

RATHMELL, JC; VANDER HEIDEN, MG; HARRIS, MH; FRAUWIRTH, KA; TOMPSON, CB. In the absence of extrinsic signals, nutrient utilization by lymphocytes is insufficient to maintain either cell size or viability. **Mol. Cell.** v. 6, p. 683–692, 2000.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1097276500000666>

RATO, L; ALVES, MG; SOCORRO, S; CARVALHO, R.; CAVACO, JE.; OLIVEIRA, PF. Metabolic modulation induced by oestradiol and DHT in immature rat Sertoli cells cultured in vitro. **Biosci Rep.** v. 32, n. 1, p. 61-69, 2012.

<https://portlandpress.com/bioscirep/article->

abstract/32/1/61/55992/Metabolic-modulation-induced-by-oestradiol-and-DHT

SAKUSHIMA, K; HAYASHINO, Y; KAWAGUCHI, T; JACKSON, JL.; FUKUHARA, S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. **J Infect.** v. 62, p. 255–262, 2011. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163445311000612>

SILVA, E; PEDRO, MA; SOGAYAR, AC; MOHOVIC, T; SILVA, CL; JANISZEWSKI, M; CAL, RG. et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). **Critical Care.** v. 8, n. 4, p. 251-60, 2004. <https://link.springer.com/article/10.1186/cc2892>

SILVA, AS; YUNES, JA; GILLIES, RJ; GATENBY, RA. The potential role of systemic buffers in reducing intratumoral extracellular pH and acid-mediated invasion. **Cancer Res.** v. 69, p. 2677–2684, 2009. <https://aacrjournals.org/cancerres/article/69/6/2677/553337/The-Potential-Role-of-Systemic-Buffers-in-Reducing>

VAN HALL, G; STROMSTAD, M; RASMUSSEN, P; JANS, O; ZAAR, M; GAM, C; QUISTORFF, B; SECHER, NH; NIELSEN, HB. O lactato sanguíneo é uma importante fonte de energia para o cérebro humano. **J. Cereb. Fluxo Sanguíneo Metab.** v. 29, p. 1121-1129, 2009.

VERDIN, E. NAD⁺ no envelhecimento, metabolismo e neurodegeneração. *Ciência* v. 350, p. 1208-1213, 2015.

WARBURG, O; WIND, F; NEGELEIN, E. The metabolism of tumors in the body. **J. Gen. Physiol.** v. 8, p. 519–530, 1927. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2140820/>

WARBURG, O. On the origin of cancer cells. **Science.** v. 123, p. 309–314, 1956. <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.123.3191.309>

WARDI, G; BRICE, J; CORREIA, M; LIU, D; SELF, M; TAINTER, C; Demystifying Lactate in the Emergency Department. **Ann Emerg Med.** v. 75, n. 4, p. 557, 2020. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0196064419305372>

WU, H; DING, Z; HU, D; SUN, F; DAI, C; XIE, J; HU, X. Central role of lactic acidosis in cancer cell resistance to glucose deprivation-induced cell death. **Journal of pathology.** v. 227, p. 189–99, 2012. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/path.3978>

ZHANG, J; MURI, J; FITZGERALD, G; GORSKI, T; GIANNI-BARRERA, R; MASSCHELEIN, E; D'HULST, G; et al. Endothelial lactate controls muscle regeneration from ischemia by inducing M2-like macrophage polarization. **Cell Metab.** v. 31, p. 1136–1153, p. e7, 2020. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413120302436>