

A ESTRATÉGIA DE *MACHINE LEARNING* EM MEDICINA ESPORTIVA PARA AVALIAÇÃO DO LACTATO COMO CHAVE DO IMUNOMETABOLISMO

Gabriel Marcos Sur Franco¹

Eric Dornelles Vieira²

Márcio Vinícius de Abreu Verli³

Aníbal Monteiro de Magalhães Neto⁴

Luis Carlos Oliveira Gonçalves⁵

RESUMO

O exercício físico é uma importante ferramenta para as regulações imunometabólicas. O exercício físico pode gerar adaptações nulas, positivas ou negativas em virtude da relação dose/efeito. Entre o grupo de biomarcadores sanguíneos comumente mensurados nos esportes podemos destacar o lactato que, desde a sua descoberta em 1780, tem sido erroneamente classificado como somente um resíduo metabólico e causador de fadiga, sendo muitas vezes confundido com o ácido láctico e associado ao estado de oxigenação. Porém, o Lactato proveniente do exercício é uma miocina e exercina que age como condutor e sinal potente que modula o metabolismo. Neste sentido, o lactato é visto atualmente como uma chave essencial para a modulação imunometabólica do organismo humano, capaz de modificar o sistema imune. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi, através de uma revisão de literatura, buscar a história e o papel do lactato no imunometabolismo.

Palavras-chave: Bioquímica do exercício; Metabolismo; Imunologia.

ABSTRACT

Physical exercise is an important tool for immunometabolic regulation. Physical exercise can generate null, positive or negative adaptations due to the dose/effect relationship. Among the group of blood biomarkers commonly measured in sports, we can highlight lactate, which, since its discovery in 1780, has been wrongly classified as merely a metabolic residue and causer of fatigue, often being confused with lactic acid and associated with the state of oxygenation. However, lactate from exercise is a myokine and exercisin that acts as a powerful conductor and signal that modulates metabolism. In this sense, lactate is currently seen as an essential key for the immunometabolic modulation of the human organism, capable of modifying the immune system. Thus, the objective of the present study was, through a literature review, to seek the history and role of lactate in immunometabolism.

Keywords: Exercise Biochemistry; Metabolism; Immunology.

1. INTRODUÇÃO

Desde sua descoberta em 1780, o lactato foi muitas vezes erroneamente considerado um resíduo metabólico com efeitos nocivos sob condições hipóxicas e associado à falta de oxigênio (LI, 2022). Atualmente, o lactato não é

mais visto como um simples resíduo metabólico ou causador de fadiga muscular. A visão contemporânea reconhece seus papéis no metabolismo, incluindo a detecção e sinalização em condições normais e patológicas. O lactato está presente em concentrações milimolares no

¹ Mestrando no Programa de Pós Graduação em Educação Física - UFMT. Email- gabrieel.franco97@gmail.com

² Graduado em Educação Física – Centro Universitário Metodista. Email- proferic@gmail.com

³ Mestre em Ciências da Saúde - UFMT. Mestre em Educação Física - UFMT. Email- marcioaverli@gmail.com

⁴ Programa de Pós Graduação em Educação Física – UFMT. Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Básicas e Aplicadas – UFMT. Email - professoranibal@yahoo.com.br

⁵ Programa de Pós Graduação em Educação Física – UFMT. Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Básicas e Aplicadas – UFMT. Email- luisogoncalves@yahoo.com.br

músculo, no sangue e em outros tecidos, podendo aumentar significativamente devido à produção elevada e às limitações de depuração (BROOKS, 1985).

A contração muscular provocada pelo exercício físico gera múltiplas miocinas, que desempenham um papel importante na ativação de células do sistema imunológico inato, como macrófagos e monócitos. Essas miocinas também têm efeitos anti-inflamatórios, participando da remodelação tecidual e ativação de células satélites, essenciais para a hipertrofia e regeneração muscular (JUNIOR *et al.*, 2022). No entanto, a discussão sobre a relação entre exercício físico, metabolismo energético e resposta inflamatória é recente. Nesse contexto, as mudanças em ambos os sistemas trabalham juntas para otimizar a disponibilidade de substratos energéticos, mantendo a contração muscular e retardando a fadiga (FABRE, 2015).

As reações metabólicas que gerenciam a energia necessária para cada função biológica são vitais para a manutenção da vida. Além disso, o desenvolvimento do sistema imunológico foi crucial para a defesa contra agressões ambientais e para a sobrevivência da espécie. Dessa forma, o metabolismo e a imunidade estão interligados há bilhões de anos, desde o início da vida (De FREITAS *et al.*, 2022). Dessa interconexão surgiu o termo Imunometabolismo, que se refere ao constante diálogo entre o sistema imunológico e o metabolismo celular (ANTUNES *et al.*, 2017).

Agora, o lactato é reconhecido como uma molécula sinalizadora pleiotrópica, capaz de regular a resposta imune-inflamatória, angiogênese e fibrose. Seus efeitos dependem do contexto e podem ser influenciados por fatores como a concentração de lactato, acidez e níveis de outros nutrientes no microambiente onde o lactato está presente. Estudos recentes identificaram mecanismos de detecção de lactato, por meio de transportadores e, mais recentemente, receptores (CERTO *et al.*, 2022).

Com isso, o objetivo do presente estudo foi, através de uma revisão de literatura, buscar a história e o papel do lactato no imunometabolismo.

2. UMA REVISÃO HISTÓRICA SOBRE O LACTATO

Durante muito tempo, o lactato foi considerado o principal responsável pela fadiga durante o exercício físico e usado apenas como um indicador da intensidade do exercício (KHAN; SWAMI, 1966; SAHLIN, 1986; SAHLIN, 1998; ROBERGS, 2001; ROBERGS *et al.*, 2004; PEDERSEN *et al.*, 2004; ROBERGS *et al.*, 2005; PAOLI *et al.*, 2007; BROADBENT *et al.*, 2014; COCO *et al.*, 2019; DOMINGUEZ *et al.*, 2018; BANGSBO; HOSTRUP, 2019; MICHALIK *et al.*, 2019) ou como um marcador de hipóxia tecidual (NOLT *et al.*, 2018).

Historicamente visto apenas como um subproduto do metabolismo anaeróbico, agora

sabemos que o lactato é continuamente produzido sob condições aeróbicas, desempenhando pelo menos três funções principais: (1) fonte de energia, (2) principal precursor gliconeogênico e (3) molécula sinalizadora (Brooks, 2018). No entanto, com a teoria do transporte de lactato em mente, alguns médicos agora consideram a lactatemia como um biomarcador de "tensão" em vez de "estresse". Estudos clínicos estão utilizando o lactato para tratar condições pró-inflamatórias e fornecer o combustível ideal para o trabalho muscular na medicina esportiva (BROOKS, 2018).

A produção de lactato aumenta quando a demanda por ATP e oxigênio excede a oferta, como em exercícios intensos e isquemia. O acúmulo de lactato em músculos sob estresse e tecidos isquêmicos levou à reputação do lactato como um subproduto prejudicial (RABINOWITZ; ENERBACK, 2020). A glicose e a alanina produzem piruvato, que é reduzido a lactato pela lactato desidrogenase no citoplasma sem consumo de oxigênio (ADEVA-ANDANY *et al.*, 2014). Evidências recentes e novas linhas de pesquisa agora sugerem que o lactato é um metabólito ativo, capaz de se mover entre células, tecidos e órgãos, onde pode ser oxidado como fonte de energia ou reconvertido em piruvato ou glicose (PHILIP *et al.*, 2005).

A maior parte (75% ou mais) do lactato produzido durante o exercício é removida por oxidação durante o próprio exercício, e apenas

uma pequena fração (entre 15% e 20%) é convertida novamente em glicose pelo Ciclo de Cori (BROOKS, 1986; HOFFER, 1990). Recentemente, esse biomarcador tem sido associado ao funcionamento do sistema imunológico, podendo ter um efeito imunossupressor local em casos de sepse (NOLT, *et al.*, 2018). Além disso, como molécula sinalizadora, desempenha papéis importantes na regulação das vias metabólicas, na resposta imune, na comunicação célula a célula no microambiente tumoral e no comportamento de células malignas e não malignas, afetando múltiplos processos biológicos durante a progressão do tumor (IPPOLITO *et al.*, 2019).

Mais de duzentos anos após sua descoberta, o lactato continua a ser uma molécula intrigante, reconhecida como um combustível para o sistema nervoso. A descoberta recente de um receptor específico levou a uma reconsideração de seu papel como uma espécie de hormônio, envolvido em processos como a formação da memória e a neuroproteção (PROIA *et al.*, 2016). Atualmente, o lactato é utilizado como indicador no diagnóstico de doenças como o câncer e possui potencial terapêutico em doenças onde o metabolismo energético está alterado, além de atuar como neuroprotetor contra danos cerebrais (WU *et al.*, 2023).

3. O IMUNOMETABOLISMO

A imunidade e o metabolismo são sistemas biológicos distintos que, historicamente, têm sido analisados separadamente. Contudo, pesquisas recentes revelam que esses processos estão interconectados na fisiologia animal, dando origem a uma área de estudo fascinante denominada imunometabolismo (LI *et al.*, 2023). A saúde do organismo é constantemente mantida pela interação fundamental entre o sistema imunológico e os processos metabólicos, onde as células imunológicas desempenham um papel crucial na defesa contra agentes estressores. Durante a resposta imunológica, ocorrem significativas alterações no metabolismo celular para restaurar a homeostase corporal. Esse conjunto de interações é denominado Imunometabolismo, definido como a comunicação contínua entre o sistema imunológico e o metabolismo celular (ANTUNES *et al.*, 2017).

Embora a compreensão do imunometabolismo tenha avançado rapidamente na última década, em parte devido a informações valiosas obtidas de células cultivadas, ainda há muito a aprender sobre as contribuições do imunometabolismo *in vivo* e especificamente no miocárdio (DEBERGE *et al.*, 2023). Portanto, estudar o imunometabolismo é crucial para aprimorar nosso entendimento da função das células imunitárias e como esse conhecimento

pode ser utilizado no tratamento de doenças humanas (KAYMAK *et al.*, 2021).

O termo imunometabolismo é usado para descrever a estreita relação entre a regulação metabólica e a funcionalidade imunológica (LIU *et al.*, 2021). Estudos atuais indicam que o metabolismo celular está intrinsecamente ligado à resposta imunológica (JHA *et al.*, 2015; INFANTINO *et al.*, 2011).

O imunometabolismo emergiu como um regulador essencial da homeostase, ativação, proliferação e diferenciação de diferentes subtipos de células imunes inatas e adaptativas, que são fundamentais para a imunidade (MAKOWISK *et al.*, 2020). Nos últimos anos, houve um grande número de descobertas na área do imunometabolismo, referindo-se às mudanças nas vias metabólicas intracelulares das células imunes que alteram sua função (O'NEILL *et al.*, 2016).

Abordagens multiômicas revelaram que o metabolismo e a imunidade estão funcionalmente acoplados, levando ao desenvolvimento de uma nova área de pesquisa chamada imunometabolismo (NIEMAN *et al.*, 2020). Não é surpreendente, portanto, que as conexões entre metabolismo e imunidade tenham se tornado evidentes nas últimas duas décadas. De fato, sabe-se agora que a inflamação está presente em muitas das patologias da síndrome metabólica (MAKOWISK *et al.*, 2020).

Diversas evidências, que vão desde mecanismos básicos até a transformação clínica, gradualmente colocaram o imunometabolismo no centro da imunomodulação inata e adaptativa (DANG *et al.*, 2024). O emergente campo do imunometabolismo, que inclui tanto anabolismo quanto catabolismo, exerce um enorme impacto nas células do sistema imunológico, desde seu desenvolvimento até sua função, avançando significativamente nossa compreensão sobre a imunorregulação. Evidências crescentes indicam que o efeito final do metabolismo intracelular nas funções das células imunológicas é influenciado não apenas pelos estímulos externos, mas também pelo equilíbrio entre diferentes vias metabólicas (FU *et al.*, 2022).

Nos últimos 10 anos, o campo do imunometabolismo avançou consideravelmente, revelando o papel crucial do metabolismo intracelular na regulação da função das células imunológicas (LERCHER *et al.*, 2020). Mais recentemente, o imunometabolismo ganhou novos significados com vários componentes: as contribuições de vias metabólicas chave para o desenvolvimento, destino e comportamento das células imunológicas; as alterações nas vias metabólicas intracelulares que modificam a função das células do sistema imunológico; e a reprogramação metabólica dessas células (TABAS *et al.*, 2020).

Para realizar seus diversos programas imunológicos, os macrófagos alteram seu

metabolismo energético, um processo conhecido como imunometabolismo. Esse processo envolve o acúmulo de intermediários do ciclo do ácido tricarboxílico (TCA), que atuam como moléculas sinalizadoras e mediam as vias de ativação imunológica dos macrófagos, sendo assim considerados imunometabólitos (BEN-AROSH *et al.*, 2023).

O imunometabolismo trouxe novos insights sobre como os metabólitos influenciam a função imunológica e muitos outros aspectos da fisiologia e fisiopatologia normais (NIEMAN *et al.*, 2020). No entanto, a relação entre mudanças no metabolismo de todo o corpo e no imunometabolismo ainda é uma área amplamente inexplorada, necessitando de mais estudos e integração com outros tipos de regulação da resposta imune (MAN *et al.*, 2017; ACUNA, 2023).

4. O LACTATO E O IMUNOMETABOLISMO

O papel do lactato como regulador de resposta metabólica e molecular de sinalização diversa está começando a ganhar novos olhares no campo da imunologia (CASLIN *et al.*, 2021). Apesar da descoberta inovadora de Otto Heinrich Warburg na década de 1920 sobre o sistema imunológico, o papel do lactato foi ignorado por muito tempo. Contudo, com o avanço e a compreensão mais detalhada do imunometabolismo, a importância reguladora do lactato está sendo cada vez mais reconhecida (HORTOVÁ-KOHOUTKOVÁ *et al.*, 2022).

Estudos recentes e em andamento têm explorado os potenciais efeitos imunomoduladores do lactato em células imunes inatas (NOLT *et al.*, 2018).

Há pouco tempo, acreditava-se que o lactato era somente um resíduo do metabolismo. Todavia, tornou-se cada vez mais evidente que o lactato tem participação relevante na distribuição do metabolismo celular. (KIRAN *et al.*, 2021) traço comum em todas essas condições patológicas é o papel do lactato na modulação da função dos macrófagos e nas respostas inflamatórias associadas. É importante destacar que a concentração de lactato no microambiente determina o impacto na função dos macrófagos (TAO *et al.*, 2023).

Em 1985, a teoria do transporte de lactato célula a célula trouxe o pressuposto de que o lactato pode ser fabricado em um tipo de célula [tecido muscular] e consumido em outro tipo (BROOKS, 1985; BROOKS 2009). Pesquisas recentes mostram que o lactato opera como uma molécula imunomoduladora complexa que comanda as funções efectoras das células imunes inatas e adaptativas. Dessa forma, Novos avanços nas pesquisas indicam para o lactato como uma molécula de sinalização necessária que molda as respostas imunes inatas e adaptativas no sistema digestivo e em locais sistematizados (MANOHARAN *et al.*, 2021; HORTOVÁ-KOHOUTKOVÁ *et al.*, 2022).

Descobertas recentes indicam que o lactato derivado de tumores possui um papel

imunossupressor significativo no ambiente local em que é produzido. Essa evidência complementa os avanços no campo do imunometabolismo, destacando a relevância do metabolismo e dos intermediários metabólicos na modulação das respostas imunes e inflamatórias, particularmente na sepse (NOLT *et al.*, 2018). Altas concentrações de lactato sérico estão fortemente associadas à morbidade e mortalidade em pacientes sépticos, enquanto níveis elevados de HMGB1 sérico também demonstram um brilho positivo com o aumento da mortalidade em estágios tardios da sepse (YANG, 2022). O lactato desempenha um papel essencial no mecanismo de escape imunológico, afetando diversas células do sistema imunológico, como monócitos, células T e células natural killer (NK). Em relação aos monócitos, que são células altamente móveis e precursores de macrófagos associados a tumores, o lactato tem um efeito inibitório, reduzindo sua migração e suprimindo a liberação de citocinas como TNF e IL-6 (BROOKS, 2018).

O lactato tem o potencial de ajustar a complexidade da patologia da doença, tornando-se um imuno regulador das interações imunológicas e da ligação intercelular, reprogramando as células imunológicas mediada pelo lactato e desenvolvendo um crescimento da plasticidade celular, auxiliando as condições de imunidade específico da doença (HORTOVÁ-KOHOUTKOVÁ *et al.*, 2022). É importante destacar que evidências crescentes apontam que o lactato extracelular exerce um papel regulador significativo em diversas situações de células imunes (NOLT *et al.*, 2018).

Pesquisas recentes indicam uma ligação intrínseca entre o lactato e a ação antitumoral, bem como na imunidade, independentemente do efeito do

pH do ácido láctico, sugerindo uma resposta imunológica avançada contra o câncer (FENG *et al.*, 2022). Evidências atuais apontam para um papel emergente do lactato nos campos da inflamação, autoimunidade e câncer (MANOHARAN *et al.*, 2021). Além disso, os achados sobre o papel imunorregulador do lactato no microambiente tumoral são promissores para aplicação no contexto da tuberculose (KIRAN *et al.*, 2021). O lactato sérico é amplamente utilizado como parâmetro para avaliar a gravidade da doença, monitorar a resposta ao tratamento e estimar o prognóstico clínico (NOLT *et al.*, 2018).

O lactato, enquanto molécula de sinalização, exerce uma função crucial na modulação da resposta imunológica das células tumorais, influenciando tanto a vigilância imunológica quanto os mecanismos relacionados à evasão imune (CHEN *et al.*, 2022). No microambiente tumoral, concentrações elevadas de lactato podem, em determinadas condições, ser utilizadas como fonte de combustível metabólico. Além de atuar como a principal fonte de carbono para o ciclo do TCA em células cancerígenas, pesquisas anteriores indicam que o lactato está associado à reprogramação celular no microambiente tumoral (TME), contribuindo para sua adaptação e sobrevivência (MU *et al.*, 2018).

O sistema imunológico é crucial não apenas para prevenir ou combater infecções, mas também para a reparação de lesões, a proliferação e a biossíntese de células, além da atividade secretora (CALDER *et al.*, 2007). Neutrófilos, linfócitos e monócitos/macrófagos desempenham papéis importantes na resposta imune e na inflamação, tanto aguda quanto crônica (ANTUNES *et al.*, 2017).

A função do lactato na modulação da bioenergética das células imunes e no fenótipo celular sugere que ele desempenha mais do que apenas um papel como intermediário metabólico, destacando sua importância na sinalização entre células (KIRAN *et al.*, 2021). Ademais, durante o desenvolvimento dos processos inflamatórios, ocorrem várias alterações no metabolismo celular, e nesse contexto, a presença do lactato pode amplificar ou interferir na resposta imune, dependendo do contexto patológico específico (MANOSALVA *et al.*, 2022).

Nas últimas duas décadas, as diretrizes de lactato reforçaram um papel cada vez mais relevante no contexto das definições de sepse, sendo amplamente incorporadas em protocolos de triagem, diretrizes de manejo e indicadores de qualidade (WEINBERGER *et al.*, 2021). O estado hiperadrenérgico, característico da sepse, promove continuamente a glicólise, a produção de lactato e a utilização de energia aeróbica. Essa condição resulta em uma adaptação metabólica que pode exceder a capacidade das mitocôndrias de metabolizar o piruvato, levando, conforme a lei da ação das massas, ao acúmulo de lactato (DARTIGUELOUNGUE, 2024). O lactato sérico, por sua vez, consolidou-se como um importante biomarcador prognóstico na sepse, com níveis elevados correlacionando-se diretamente à maior mortalidade relacionada à doença (YANG *et al.*, 2022; DARTIGUELOUNGUE, 2024; NOLT *et*

al., 2018). Adicionalmente, aspectos fisiopatológicos como a disfunção mitocondrial, frequentemente observada na sepse, relacionadas ao desenvolvimento de hiperlactatemia, que podem ocorrer independentemente da presença de hipoperfusão tecidual (DARTIGUELOUNGUE, 2024).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo deste estudo, analisamos a evolução do conhecimento sobre o lactato, que passou de um simples subproduto metabólico a uma molécula sinalizadora multifuncional com papéis essenciais na fisiologia humana. Evidências recentes indicam que o lactato não apenas participa do metabolismo energético, mas também desempenha funções determinantes na resposta imunometabólica e na comunicação celular, influenciando tanto processos normais quanto patológicos.

A relação entre lactato e imunometabolismo revelou-se um campo promissor, demonstrando como essa molécula atua na regulação da atividade celular e inflamatória. Observamos que o lactato modula a função de células imunológicas, como macrófagos e linfócitos, além de exercer um papel imunossupressor em determinadas condições patológicas, incluindo o microambiente tumoral e a sepse. Essas inovações descobertas trazem uma compreensão mais abrangente de sua dinâmica metabólica e imunológica, reforçando a importância de

abordagens interdisciplinares na investigação dos mecanismos reguladores e suas aplicações clínicas e esportivas.

Dessa forma, o lactato se consolida como uma molécula de alta relevância biológica, cuja complexidade continua a ser desvendada. As descobertas mais recentes indicam que há um vasto campo a ser explorado na interface entre imunometabolismo e terapêutica, abrindo novas perspectivas para avanços na medicina, no esporte e nas ciências da saúde.

Por fim, a análise da interação entre o lactato e o sistema imunológico abre novas possibilidades para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas e estratégias de treinamento voltadas para explorar o potencial imunomodulador associado ao exercício físico, contribuindo para avanços significativos nas áreas de saúde e desempenho físico.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

ACUNA, S. M. **MicroRNAs e imunometabolismo em macrófagos e células dendríticas em resposta à infecção com *Leishmania* spp.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2023.

ADEVA-ANDANY, M. et al. "Comprehensive review on lactate metabolism in human health." **Mitochondrion**, v. 17, p. 76-100, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mito.2014.05.007>.

AGGARWAL, C. C. et al. **Mineração de dados: o livro didático**. Nova York: springer, 2015.

ANTUNES, B. M. et al. Imunometabolismo e Exercício Físico: Uma nova fronteira do conhecimento. **Motricidade**, v. 13, n. 1, p. 85-98, 2017.

BANGSBO, J.; HOSTRUP, M. Lactate production contributes to development of fatigue during intense exercise in humans. *Ugeskr Laeguer*, v. 181, n. 8, p. 10180669, 2019.

BASSINI, A. et al. Sportomics method to assess acute phase proteins in Olympic level athletes using dried blood spots and multiplex assay. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, p. 19824, 2022.

BEN-AROSH, H.; AVRAHAM R. Tissue-specific macrophage immunometabolism. *Curr Opin Immunol*, v. 438, n. 3, p. 102369, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2023.102369>.

BROADBENT, J. R.; OBERG, T. S.; HUGHES, J. E.; WARD, R. E.; BRINGTON, C.; WELKER, D. L. STEELE, J. L. Influence of polysorbate 80 and cyclopropane fatty acid synthase activity on lactic acid production by *Lactobacillus casei* ATCC 334 at low pH. *J Ind Microbiol Biotechnol*, v. 41, n. 3, p. 545-553, 2014.

BROOKS, G. A. “Lactate:glycolytic end product and oxidative substrate during sustained exercise in mammals — **The “lactate shuttle,” in Circulation, Respiration, and Metabolism.** Proceedings in Life Sciences. ed. R. Gilles (Berlin, Heidelberg: Springer), 208–218, 1985.

BROOKS, G. A. The lactate shuttle during exercise and recovery. *Med Sci Sports Exerc*, v.18, n. 3, p. 360-368, 1986.

BROOKS, G. A. Cell–cell and intracellular lactate shuttles. *J. Physiol*, v. 587, p. 5591–5600, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.178350>

CAMERINO, S. R.; LIMA R. C.; FRANÇA T. C.; HERCULANO, E. A.; RODRIGUES, D. S.; GOUVEIA, M. G.; CAMERON, L. C.; PRADO, E. S. Keto analogue and amino acid supplementation and its effects on ammonemia and performance under thermoneutral conditions. *Food Funct*, v. 7, n. 2, p. 872-80, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1039/c5fo01054c>.

CAMERON, A. B. et al. **AVALIAÇÃO EM CICLISTA PELO MÉTODO ESPORTÔMICA.** In: XX Congresso Brasileiro de Ciências do Esporte e VII Congresso Internacional de Ciências do Esporte. 2017.

CASLIN, H. L.; ABEBAYEHU, D.; PINETTE, J. A.; RYAN, J. J. Lactate Is a Metabolic Mediator That Shapes Immune Cell Fate and Function. *Front Physiol*, v. 12, p. 688485, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.688485>.

CERTO, M. et al. Understanding lactate sensing and signalling. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, v. 33, n. 10, p. 722-35, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.07.004>

COCO, M.; CORRADO, D. D.; RAMACI, T.; NUOVO, S. D.; PERCIAVALLE, V.; PUGLISI, A.; CAVALLARI, P.; BELLOMO, M.; BUSCEMI, A. Role of lactic acid on cognitive functions. *Phys Sportsmed*, v. 47, n. 3, p. 329-325, 2019.

DANG, Q.; LI, B.; JIN, B.; et al. Cancer immunometabolism: advent, challenges, and perspective. *Mol Cancer*, v. 23, n. 1, p. 72, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-024-01981-5>

DARTIGUELONGUE, J. B. Biological significance and clinical utility of lactate in sepsis. *Arch Argent Pediatr*, v. 122, n. 2, p. e202310149, 2024. DOI: <https://doi.org/10.5546/aap.2023-10149.eng>.

DEBERGE, M.; CHAUDHARY, R.; SCHROTH, S.; THORP, E. B. Immunometabolism at the Heart of Cardiovascular Disease. *JACC Basic Transl Sci*, v. 8, n. 7, p. 884-904, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.12.010>.

DOMINGUEZ, R.; MATE-MUNOZ, J. L.; SERRA-PAYA, N.; GARNACHO-CASTANO, M. V. Lactate threshold as a measure of aerobic metabolism in resistance exercise. *Int J Sports Med*, v. 39, n. 3, p. 163-172, 2018.

EGGER, R.; YU, J. **Ciência de dados e interdisciplinaridade**. Ciência de dados aplicada ao turismo: abordagens, metodologias e aplicações interdisciplinares, p. 35-49, 2022.

FABRE, L. C. **Ajustes imunometabólicos após sequência de lutas de judô**. Trabalho de Conclusão de Curso de Bacharelado em Educação Física. Universidade do Extremo Sul Catarinense, 2015.

FU, Y.; WANG, L.; YU, B.; XU, D.; CHU, Y. Immunometabolism shapes B cell fate and functions. **Immunology**, v. 166, n. 4, p. 444-457, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.13499>.

GONÇALVES, L. C. O.; BESSA, A.; FREITAS-DIAS, R.; LUZES, R.; WERNECK-DE CASTRO, J. P. S.; BASSINI, A.; CAMERON, L. C. A sportomics strategy to analyze the ability arginine to modulate both ammonia and lymphocyte levels in blood after high-intensity exercise. **Journal of International Society of Sports Nutrition**, v. 9, n. 30, p. 1-9, 2012.

HOFFER, L. J. Cori cycle contribution to plasma glucose appearance in man. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 14, n. 6, p. 646-648, 1990.

HORTOVÁ-KOHOUTKOVÁ, M.; FILEP, J. G.; FRIČ, J. Lactate metabolism and regulation of the immune response. **Front Immunol**, v. 13, p. 1103379, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1103379>.

INFANTINO, V.; CONVERTINI, P.; CUCCI, L.; PANARO, M.A.; di NOIA, M. A.; CALVELLO, R.; PALMIERI, F.; IACOBAZZI, V. The mitochondrial citrate carrier: a new player in inflammation. **Biochem J**, v. 438, n. 3, p. 433-6, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1042/BJ20111275>.

IPPOLITO, L.; MORANDI, A.; GIANNONI, E.; CHIARUGI, P. Lactate: a metabolic driver in the tumour landscape. **Trends Biochem Sci**, v. 44, n. 2, p. 153-166, 2019.

JHA, A. K.; HUANG, S. C.; SERGUSHICHEV, A.; LAMPROPOULOU, V.; IVANOVA, Y.; LOGINICHEVA, E.; CHMIELEWSKI, K.; STEWART, K. M.; ASHALL, J.; EVERTS, B.; PEARCE, E. J.; DRIGGERS, E. M.; ARTYOMOV, M. N. Network integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization. **Immunity**, v. 42, n. 3, p. 419-30, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.005>.

JÚNIOR, R. L. P. S. et al. Imunometabolismo e a aterosclerose: influência do exercício físico. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 10, p. e11152-e11152, 2022.

KAYMAK, I.; WILLIAMS, K. S.; CANTOR, J. R.; JONES, R. G. Immunometabolic Interplay in the Tumor Microenvironment. **Cancer Cell**, v. 39, n. 1, p. 28-37, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.09.004>.

KHAN, L. A.; SWAMI, K. S. Fatigue effects of lactic acid on gastrocnemius muscle of rat in relation to ascorbic acid. **Indian J Exp Biol**, v. 4, n. 2, p. 101-104, 1966.

KIRAN, D.; BASARABA, R. J. Lactate Metabolism and Signaling in Tuberculosis and Cancer: A Comparative Review. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 11, p. 624607, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.624607>.

LERCHER, A.; BAAZIM, H.; BERGTHALER, A. Systemic Immunometabolism: Challenges and Opportunities. **Immunity**, v. 53, n. 3, p. 496-509, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.08.012>.

LI, S.; WANG, J.; TIAN, X.; TOUFEEQ, S.; HUANG, W. Immunometabolic regulation during the presence of microorganisms and parasitoids in insects. **Front Immunol**, v. 14, p. 905467, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.905467>

LI, X. et al. Lactate metabolism in human health and disease. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 7, n. 1, p. 305, 2022.

LIU, Z.; LE, Y.; CHEN, H.; ZHU, J.; LU, D. Role of PKM2-Mediated Immunometabolic Reprogramming on Development of Cytokine Storm. **Front Immunol**, v. 12, p. 748573, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.748573>.

MAKOWISK, L.; CHAIB, M.; RATHMELL, J. C. Immunometabolism: From basic mechanisms to translation. **Immunol Rev**, v. 295, n. 1, p. 5-14, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12858>.

MAN, K.; KUTYAVIN, V. I.; CHAWLA, A. Tissue Immunometabolism: Development, Physiology, and Pathobiology. **Cell Metab**, v. 25, n. 1, p. 11-26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.016>.

MANOHARAN, I.; PRASAD, P. D.; THANGARAJU, M.; MANICASSAMY, S. Lactate-Dependent Regulation of Immune Responses by Dendritic Cells and Macrophages. **Front Immunol**, v. 12, p. 691134, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.691134>.

MICHALIK, K.; KORTA, K.; DANEK, N.; SMOLAREK, M.; ZATON, M. Influence of intensity RAMP incremental test on peak power, post-exercise blood lactate, and Heart rate recovery in males: cross-over study. **Int J Environ Res Public Health**, v. 16, n. 20, p. 1-8, 2019.

NIEMAN D. C.; PENCE, B. D. Exercise immunology: Future directions. **J Sport Health Sci**, v. 9, n. 5, p. 432-445, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.12.003>.

NOLT, B.; TU, F.; WANG, X.; HA, T.; WINTER, R.; WILLIAMS, D. L.; LI, C. Lactate and Immunosuppression in Sepsis. **Shock**, v. 49, n. 2, p. 120-125, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000958>.

O'NEILL L. A.; KISHTON, R. J.; RATHMELL, J. A guide to immunometabolism for immunologists. **Nat Rev Immunol**, v. 16, n. 9,

p. 553-65, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.70>.

PAOLI, F. V.; OVERGAARD, K.; PEDERSEN, T. H.; NIELSEN, O. B. Additive protective effects of the addition of lactic acid and adrenaline on excitability and force in isolated rat skeletal muscle depressed by elevated extracellular K⁺. **J Physiol**, v. 581, n. 2, p. 829-839, 2007.

PHILIP, A.; MACDONALD, A. L.; WATT, P. W. Lactate--a signal coordinating cell and systemic function. **J Exp Biol**, v. 208, n. 24, p. 4561-75, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1242/jeb.01961>.

PROIA, P.; LIEGRO, C. M.; SCHIERA, G.; FRICANO, A.; LIEGRO, I. Lactate as a Metabolite and a Regulator in the Central Nervous System. **Int J Mol Sci**, v. 17, n. 9, p. 1450, 2016.

RABINOWITZ, J. D.; ENERBÄCK, S. Lactate: the ugly duckling of energy metabolism. **Nat Metab**, v. 2, n. 7, p. 566-571, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0243-4>.

ROBERGS, R. A. Exercise-induced metabolic acidosis: where do the protons come from? **Sportscience**, v. 5, n. 2, 2001.

ROBERGS, R. A.; GHIASVAND, F.; PARKER, D. Biochemistry of exercise induced metabolic acidosis. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 287, n. 3, p. 502-516, 2004.

ROBERGS, R.; HUTCHINSON, K.; HENDEE, S.; MADDEN, S.; SIEGLER, J. Influence of pre-exercise acidosis and alkalosis on the kinetics of acid-base recovery following intense exercise. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 15, n. 1, p. 59-74, 2005.

SAHLIN, K. Muscle fatigue and lactic acid accumulation. **Acta Physiol Scand Suppl**, v. 556, p. 83-91, 1986.

SAHLIN, K.; TONKONOGLI, M.; SODERLUND, K. Energy supply and muscle

fatigue in humans. **Acta Physiol Scand**, v. 162, n. 3, p. 261-266, 1998.

TABAS, I.; BORNFELDT, K. E. Intracellular and Intercellular Aspects of Macrophage Immunometabolism in Atherosclerosis. **Circ Res**, v. 126, n. 9, p. 1209-1227, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315939>.

TAO, H.; ZHONG, X.; ZENG, A.; SONG, L. Unveiling the veil of lactate in tumor-associated macrophages: a successful strategy for immunometabolic therapy. **Front Immunol**, v. 14, p. 1208870, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1208870>.

WU, A.; LEE, D.; XIONG, W. C. Lactate Metabolism, Signaling, and Function in Brain Development, Synaptic Plasticity, Angiogenesis, and Neurodegenerative Diseases. **Int J Mol Sci**, v. 24, n. 17, p. 13398, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241713398>.

YANG, K.; FAN, M.; WANG, X.; XU, J.; WANG, Y.; TU, F.; GILL, P.S.; HA.; LIU, L.; WILLIAMS, D.L.; LI, C. Lactate promotes macrophage HMGB1 lactylation, acetylation, and exosomal release in polymicrobial sepsis. **Cell Death Differ**, v. 29, n. 1, p. 133-146, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00841-9>.