

# LACTATO NA MEDICINA VETERINÁRIA - ATUALIZAÇÃO CONCEITUAL\*

Paulo de Tarso Landgraf Botteon<sup>1</sup>

**ABSTRACT.** Botteon P. de T.L. [Lactate in veterinary medicine - Conceptual update]. Lactato na Medicina Veterinária - Atualização conceitual. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária* 34(4):283-287, 2012. Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária, Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, BR 465, km 7, Seropédica, RJ 23851-970, Brasil. E-mail: pbotteon@ufrj.br

In recent years, research on the metabolism of lactate evidenced new facts that changed our understanding of the metabolism of lactate and his systemic function. Lactate classically understood as a residue of glycolytic metabolism, is now regarded an important component of energetic metabolism, and help in healing and angiogenesis. This review aims to bring into discussion the use of lactate, considering the latest concepts listed by scientific research.

**KEY WORDS.** Lactate, Veterinary Medicine, update.

**RESUMO.** Nos últimos anos, pesquisas sobre o metabolismo do lactato evidenciaram novos fatos que alteraram a compreensão sobre o metabolismo do lactato e suas funções no organismo. O lactato classicamente compreendido como um resíduo do metabolismo glicolítico, passa a ser considerado um importante componente do metabolismo energético, além de auxiliar na cicatrização e na angiogênese. Esta revisão tem por objetivo trazer à discussão o emprego do lactato, considerando-se os mais recentes conceitos enunciados pela pesquisa científica.

**PALAVRAS-CHAVE.** Lactato, Medicina Veterinária, atualização.

## INTRODUÇÃO

Por décadas entendeu-se que o ácido láctico e o lactato seriam sinônimos, e que, este seria o responsável direto pela acidose ocorrida nos músculos quando expostos à atividades de grande intensidade. Desde a descoberta do ácido láctico, em 1780, quando foi isolado do soro do leite azedo, daí o nome láctico do latim *lac* = leite, o lactato foi identificado como produto final do metabolismo glicolítico anaeróbico, sendo associado à fadiga muscular.

Posteriormente, o aumento do lactato plasmático foi correlacionado ao agravamento de enfermidades ou lesões teciduais importantes, associando-se este aumento à hipóxia tecidual, decorrente de alterações circulatórias graves. Na Medicina Veterinária, tem sido empregado como indicador da severidade de doenças como diarréias, cólicas, septicemia neonatal, desidratação, etc. Na Medicina Desportiva, o lactato é empregado como indicador de desempenho em animais atletas, especialmente o equino. Nos últimos anos, pesquisas sobre o metabolismo do lactato trouxeram à luz novos conhecimentos que alteraram a compreensão sobre o metabolismo do lactato e suas funções no organismo. Esta revisão tem por objetivo trazer à discussão o emprego do lactato, frente aos mais recentes conceitos enunciados pela pesquisa científica.

## REVISÃO

Ácido láctico e lactato não são sinônimos: ácido láctico,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ , é um ácido forte que, em pH fisiológico, é quase completamente ionizado para lactato,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$  e  $\text{H}^+$ .

A elevação da concentração de lactato sanguí-

\*Recebido em 13 de fevereiro de 2012.

Aceito para publicação em 13 de agosto de 2012.

<sup>1</sup> Médico-veterinário, *Dr. CsVs*, Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária, Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, BR 465, km 7, Seropédica, RJ 23890-000, Brasil. E-mail: pbotteon@ufrj.br

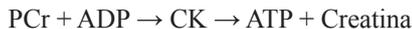
neo é denominada hiperlactatemia, no entanto, esta pode ou não estar associada com acidemia (ph arterial menor que 7,35), dependendo das reservas do sistema tampão e da ocorrência simultânea de distúrbios ácido/bases.

A acidose láctica é uma situação onde a produção de lactato excede a depuração e ocorrem, simultaneamente, acidemia e hiperlactatemia. A concentração plasmática de lactato estará acima de 5 mmol/L.

### Energética celular

A energia celular é gerada na forma de compostos fosfatados de alta energia (ATP) através de 3 processos:

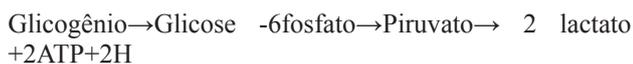
**O Sistema ATP-Fosfocreatina:** nesta modalidade a ressíntese do ATP, origina-se da reserva muscular fosfocreatina (PCr), catalisada pela enzima creatinoquinase (CK), que tem capacidade de resintetizar ATP de forma muito rápida, embora em quantidade limitada de energia (cerca de 3 mmol de ATP por mmol de glicosil), a PCr pode ser rapidamente utilizada ou rearmazenada para posterior utilização, tendo a função de um tampão energético, extremamente sensível às concentrações de ADP e ATP (Jones et al. 1985).



**Glicolise aeróbica.** Embora seja mais lenta que as demais, fornece uma grande quantidade de energia, proporcionando um maior rendimento (38 mmol ATP/mmol unidade glicosil), sendo a via privilegiada nos esforços das provas de enduro por exemplo.



**Glicólise anaeróbia ou sistema lactato:** Consiste numa outra via de produção de ATP onde não se utiliza  $\text{O}_2$ , mas pode ocorrer na presença de oxigênio, não sendo a anaerobiose uma condição para sua ocorrência. Envolve dez reações químicas, onde a quebra parcial de glicose ou do glicogênio muscular proporciona a formação de ATP de forma rápida, produzindo também o lactato.



Dessa maneira, esta via fornece ATP rapidamente com baixa energia (2 mmol de ATP por mmol

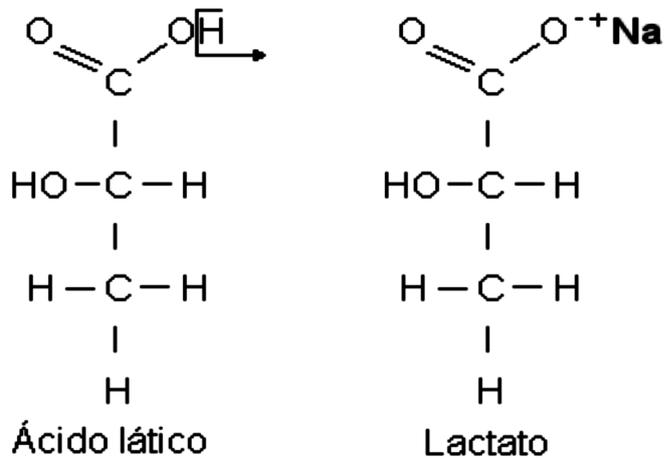


Figura 1. Estrutura química do ácido láctico e do lactato. Quando o próton se dissocia do seu grupo funcional ( $\text{COOH}^- + \text{H}^+$ ) um cátion (nesse caso o sódio,  $\text{Na}^+$ ) interage com a negatividade do átomo de oxigênio do grupo carboxílico (adaptado de Robergs et al. 2004).

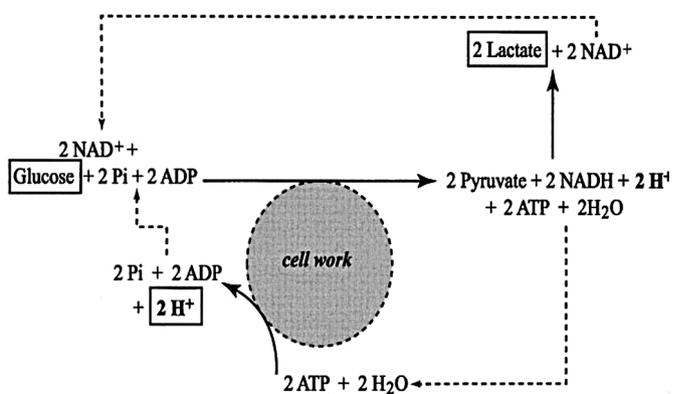


Figura 2 Regeneração glicolítico de ATP acoplada à hidrólise de ATP como ocorre durante a contração muscular sem a contribuição de ATP mitocondrial durante a respiração. (Roberg et al. 2004).

de unidade glicosil). O sistema lactato, no entanto, continua muito mais rápido do que a produção de energia aeróbica e compensa o menor rendimento de energia molar.

O sistema lactato também produz piruvato e consome nicotinamida adenina (NADH). Realimentando o sistema de produção aeróbia de energia para que possa continuar, a célula dispõe de piruvato em excesso e regenera  $\text{NAD}^+$  pela conversão de piruvato a lactato (Figura 2). (Roberg et al. 2004)

### Metabolismo do lactato

Lactato é produzido no citosol pelo ramo fermentativo da via glicolítica, através da redução de piruvato com a oxidação concomitante de NADH para  $\text{NAD}^+$ , uma reação catalisada pela enzima lactato desidrogenase (LDH).

Esta enzima é composta de quatro subunidades de dois tipos distintos chamados H e M por causa de

sua expressão predominante no coração e músculo (do inglês Heart e Muscle), respectivamente. Cada tipo de subunidade está sob controle genético separado, resultando em cinco diferentes isoenzimas: LDH-1 (H4), LDH-2 (H3M1), LDH-3 (H2M2), LDH-4 (H1M3) e LDH-5 (M4), (Drent et al. 1996).

O lactato é transportado através da membrana com o auxílio de transportadores monocarboxilatos (TCM), que funcionam como *symporters* (transportador unidirecional) que move quantidades equimolares de monocarboxilatos, como piruvato, lactato e butirato, e H<sup>+</sup> (Halestrap & Meredith 2004).

Diversas células e tecidos, como células do fígado, células germinativas e neurônios, metabolizam lactato convertendo-o para piruvato através de LDH e depois convertendo o piruvato em glicogênio (no fígado) ou CO<sub>2</sub> (outros tecidos) (Gladden 2004).

O lactato formado em fibras musculares ativas pode atingir fibras adjacentes altamente oxidativas, onde será utilizado como combustível e pode ser oxidado em CO<sub>2</sub>. Por outro lado, o lactato que provém de fibras ativas pode ser transportado para os capilares e em seguida, entrar na circulação e ser reconvertido a glicogênio no fígado. (Stanley et al. 1985).

No passado, o lactato/ácido láctico foi considerado exclusivamente o produto final da degradação parcial da glicose/glicogênio devido à redução do oxigênio mitocondrial (Brooks 1991). A partir da década de 1980, muitos achados contribuíram para o reposicionamento do lactato no que se refere a sua relação com a acidose intramuscular (Gladden 2004).

A conversão em glicose no fígado e nos rins é responsável por aproximadamente 25% da eliminação de lactato durante o exercício (Donavan & Brooks 1983). Assim, o lactato passa a ser considerado como um importante combustível oxidante, tanto durante o repouso, como para o exercício. Este processo só pode ser identificado devido à utilização de isótopos como marcadores do metabolismo do lactato (Brooks & Gaesser 1980, Newgard et al. 1983, Stanley et al. 1985).

A principal desvantagem da produção de lactato é a produção indireta de íons H na célula. Lactato é então transportado para outros tecidos onde será reconvertido a piruvato, com consumo de H, e oxidado através do ciclo do ácido cítrico ou utilizado para gliconeogênese no fígado e nos rins. A acidez gerada inicialmente será neutralizada pelo consumo do lactato em outros tecidos (Connett 1984, Brooks 1986).

Diversos fatores podem promover a elevação dos níveis de lactato no sangue, por exemplo, os níveis de lactato no sangue sobem com a alimentação, porém há um aumento muito maior durante um treinamento extenuante. Com o início do exercício, há uma enorme aceleração na velocidade de quebra do glicogênio do músculo (glicogenólise), na absorção de glicose e na quebra de glicose (glicólise) (Brooks & Fahey 1984). O aumento da glicólise muscular gera um acúmulo de lactato, que por sua vez será liberado para o sangue. Embora o nível de lactato durante o exercício dependa de vários fatores, a duração e a intensidade do exercício são os determinantes principais. Grande parte da demanda do aumento de energia no início do exercício será suprida por fontes de energia não oxidativas, basicamente glicogenólise e glicólise.

O lactato contrastando com a glicose e outras substâncias orgânicas combustíveis é um substrato menor e mais prontamente substituível, locomovendo-se através da membrana celular por transporte facilitado e seu movimento não exige a presença de co-fatores, tais como a insulina. Além disso, o lactato pode ser formado rapidamente no músculo em grandes quantidades e liberado na circulação geral. Por outro lado, as células musculares com grandes reservas de glicogênio não podem liberar quantidades significativas dessa fonte potencial de energia em forma de glicose, já que o músculo não contém uma enzima importante necessária para a produção de glicose livre que pode ser liberada no sangue (Glasser 2004).

Pesquisas recentes com isótopo em seres humanos e em outras espécies mamíferas e não mamíferas, demonstram que os índices elevados de produção e eliminação de lactato são mantidos a 300-500% dos índices em repouso, embora o consumo de oxigênio tenha se estabilizado a níveis submáximos (Brooks & Gaesser 1980, Mazzeo et al. 1986, Stanley et al. 1985). Níveis estáveis de lactato são mantidos durante exercício prolongado apesar do aumento de produção de lactato, uma vez que os mecanismos de eliminação são adequados para que este se iguale à produção.

Embora dados relativos à cinética de lactato em equinos sejam escassos na literatura, Weber et al. (1987) demonstraram que em cavalos de raça Puro Sangue Inglês, o aproveitamento do lactato sanguíneo é sete vezes maior quando comparada aos valores encontrados por Chin et al. (1991) para capacidade de transformação de lactato em ratos, e três

vezes maior quando comparado aos valores obtidos para atletas humanos por Bassett et al. (1991).

### O lactato e sua ação em lesões tissulares

Lesões tissulares, septcemia, quadros hemorrágicos sabidamente cursam com a elevação dos níveis de lactato circulante. Por muitos anos, a concentração elevada de lactato em feridas foi considerada apenas como um reflexo da hipóxia. Uma análise mais aprofundada, no entanto, revela que a concentração de lactato não sobe ou desce com a manipulação das tensões de oxigênio Sheikh et al. (2000). Segundo Hunt et al. (1978) o lactato em feridas é gerado apenas marginalmente por hipoxemia. Buscando o entendimento do papel que o lactato desempenha neste processo, diversos autores passaram a investigá-lo. Já em 1964, Greem & Goldber relataram que a síntese de colágeno quase dobra quando os níveis de lactato sobem para 15 mM em fibroblastos cultivados. Corroborando estes estudos (Hunt et al. 1978) relataram que o aumento do lactato contribui significativamente para a cura feridas. Segundo os autores, o lactato além de ser o subproduto da glicólise, deve ter um papel regulador no processo de cicatrização. Posteriormente evidenciou-se que a produção e o acúmulo de lactato em concentrações entre 10 e 15 mM promove a cura de feridas (Gibson et al. 1997). Posteriormente, Constante et al. (2000) e Trabold et al. (2003), evidenciaram que a elevação da concentração de lactato melhora a deposição de colágeno e a angiogênese. Níveis elevados de lactato podem ainda promover cicatrização de feridas por aumento da oferta O<sub>2</sub> para feridas uma vez que lactato é um vasodilatador independente de pH (Mori et al. 1998, Trabold et al. 2003).

### Uso clínico do lactato

Na Medicina Veterinária, a concentração de lactato tem sido empregada com um indicador da gravidade de doenças. Foi inversamente correlacionada com a sobrevivência de equinos com cólica (Moore 1976) e posteriormente utilizada como um indicador de gravidade da cólica para cavalos (Furr et al. 1995). Estudos realizados em cães utilizaram a concentração de lactato sanguíneos para identificar hipoperfusão subjacente e avaliar a resposta para tratamento (Lagutchik et al. 1998, de Papp et al. 1999). Lactatemia elevada geralmente está associada a cães criticamente doentes ou feridos, e pode ser empregada como um indicador da gravidade da doença e dos resultados do tratamento.

A explicação clássica para a elevação sanguínea de lactato (hiperlactatemia) tem sido a glicólise anaeróbia devido à oferta insuficiente O<sub>2</sub> (Mizock & Falk 1992). Recentemente, James et al. (1996, 1999) apresentaram evidências de que a hiperlactatemia após lesão e sepse pode, na verdade, ser o resultado de uma onda de adrenalina que estimula a atividade sarcolemal da bomba de Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase e acoplamento glicólise aeróbica.

Hiperlactatemia persistente em face da estabilidade hemodinâmica pode refletir que a via da glicólise aeróbica foi estimulada pela adrenalina ao invés de hipóxia tecidual (James et al. 1999). Adrenalina plasmática pode ser elevada por períodos prolongados em pacientes que estão em estado de choque devido à sepse, trauma ou hemorragia. A elevação dos níveis de lactato pode ser inibida através de bloqueadores da bomba Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase (James et al. 1996). Finalmente, em um estudo recente (Bundgaard et al. 2003), induziram endotoxemia em um grupo de seres humanos saudáveis. Em resposta, aumentaram a lactatemia, sem que houvesse hipoperfusão ou hipóxia.

Esta ação adrenérgica também foi identificada em hemorragias (McCarter et al. 2001, Luchette et al. 2002). Hipoperfusão tecidual, hipóxia e resultante Glicólise anaeróbia provavelmente não são somente causas do aumento da produção lactato durante choque.

### CONCLUSÃO

Na maioria dos estudos, enfatiza-se a praticidade do uso do lactato como indicador da gravidade de uma grande variedade de afecções, estes resultados não devem ser desprezados, em geral estes estudos apresentam correlações valiosas para o trabalho clínico. Porém não há nestes casos uma relação entre causa e efeito. Segundo as evidências mais recentes, a hiperlactatemia em indivíduos gravemente doentes não se deve a hipóxia tissular exclusivamente, mas principalmente ao estímulo adrenérgico a que estes indivíduos estão sujeitos.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bassett Jr., D.R., Nagle P.W.M., Agre F.J., Nagle J.C. & Sampedro R. Rate of decline in blood lactate after cycling exercise in endurance-trained and untrained subjects. *J. Appl. Physiol.*, 70:1816-1820, 1991.
- Brooks G.A. Current concepts in lactate exchange. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 23:895-906, 1991.
- Brooks G.A. Lactate production under fully aerobic conditions: The lactate shuttle during rest and exercise. *Fed. Proc.* 45:2924-2929, 1986.

- Brooks G.A. & Fahey T.D. *Exercise physiology: human bioenergetics and its applications*. Macmillan, New York, 1984. p.189-215, 701-712.
- Brooks G.A. & Gaesser G.A. End points of lactate and glucose metabolism after exhausting exercise. *J. Appl. Physiol.*, 49:1057-1069, 1980.
- Chin E.R., Lindinger M.I. & Heigenhauser G.J. Lactate metabolism in inactive skeletal muscle during lactacidosis. *Am. J. Physiol.*, 261:98-105, 1991.
- Connett R.J., Gaueski T.E.J. & Honig G.R. Lactate accumulation in fully aerobic, working dog gracilis muscle. *Am. J. Physiol.*, 246:120-128, 1984.
- Constant J.S., Feng J.J., Zabel D.D., Yuan H., Suh D.Y., Scheuenstuhl H., Hunt T.K. & Hussain M.Z. Lactate elicits vascular endothelial growth factor from macrophages: a possible alternative to hypoxia. *Wound Repair Regen.* 8:353-60, 2000.
- de Papp E., Drobatz K.J., Hughes D. Plasma lactate concentration as a predictor of gastric necrosis and survival among dogs with gastric dilatation-volvulus: 102 cases (1995-1998). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2:49-52, 1999.
- Donavan C.M. & Brooks G.A. Training affects lactate clearance, not lactate production. *Am. J. Physiol.*, 244:83-92, 1983.
- Drent M., Cobben N.A.M., Henderson R.F., Wouters E.F.M. & Van Dieijen-Visser M. Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation. *Eur. Respir. J.*, 9:1736-1742, 1996
- Furr M., Lessard P. & White N. Development of a colic severity score for predicting the outcome of equine colic. *Vet. Surg.*, 24:97-101, 1995.
- Gibson D.R., Angeles A.P. & Hunt T.K. Increased oxygen tension on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg Forum.* 48:696-699, 1997.
- Gladden L.B. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J. Physiol.*, 558:5-30, 2004.
- Green H. & Goldberg B. Collagen and cell protein synthesis by an established mammalian fibroblast line. *Nature*, 204:347-9, 1964
- Halestrap A.P. & Meredith D. The SLC16 gene family from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond. *Pflugers Arch.*, 447:619-628, 2004.
- Hunt T.K., Conolly W.B., Aronson S.B. & Goldstein P. Anaerobic metabolism and wound healing: an hypothesis for the initiation and cessation of collagen synthesis in wounds. *Am. J. Surg.*, 135:328-32, 1978.
- Jones N.L., MacCartney N., Graham T., Spriet L.L., Kowatchuk J.M., Heigenhauser G.J.F. & Sutton J.R. Muscle performance and metabolism in maximal isokinetic cycling at slow and fast speeds. *J. Appl. Physiol.*, 59:132-136, 1985.
- Lagutchnik M.S., Ogilvie G.K., Hackett T.B. & Wingfield W.E. Increased lactate concentrations. in III and injured dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 8:117-127, 1998.
- Mazzeo R.S., Brooks G.A., Schoeller D.A. & Budinger T.F. Disposal of blood [1-13C] lactate in humans during rest and exercise. *J. Appl. Physiol.*, 60:232-241, 1986.
- Moore J.N., Owen R.A.R. & Lumsden, J.H. Clinical Evaluation of Blood Lactate Levels in Equine Colic. *Equine Vet. J.*, 8:49-54, 1976.
- Mori K., Nakaya Y., Sakamoto S., Hayabuchi Y., Matsuoka S., Kuroda Y, Lactate-Induced Vascular Relaxation in Porcine Coronary Arteries is Mediated by Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup>Channels, *J. Mol. Cell Card.*, 30:349-356, 1998.
- Newgard C.B., Hirsch L.J., Foster D.W. & McGarry J.D. Studies on the mechanism by which exogenous glucose is converted into liver glycogen in the rat. A direct or indirect pathway. *J. Biol. Chem.*, 258:8046-8052, 1983.
- Robergs R.A., Ghiasvand F. & Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 287:502-516, 2004.
- Sheikh A.Y., Gibson J.J., Rollins M.D., Hopf H.W., Hussain Z. & Hunt T.K. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch. Surg.*, 135:1293-1297, 2000.
- Stanley W.C., Gertz E.W., Wisneski J.A., Morris D.L., Neese R.A. & Brooks G.A. Systemic lactate kinetics during graded exercise in man. *Am. J. Physiol.*, 249:E595-E602, 1985.
- Stanley W.C., Gertz E.W., Wisneski J.A., Neese R.A., Morris D.L. & Brooks G.A. Lactate extraction during net lactate release by the exercising legs of man. *J. Appl. Physiol.*, 60:1116-1120, 1986.
- Trabold O., Wagner S., Wicke C., Scheuenstuhl H., Hussain M.Z., Rosen N., Seremetiev A., Becker H.D. & Hunt T.K. Lactate and oxygen constitute a fundamental regulatory mechanism in wound healing. *Wound Rep. Regen.*, 11:504-509, 2003.
- Weber J.M., Parkhouse W.S., Dobson G.P., Harman J.C., Snow D.H. & Hochachka P.W. Lactate kinetics in exercising Thoroughbred horses: regulation of turnover rate in plasma. *Am. J. Phys.*, 253:896-903, 1987.