

---

## ACIDOSE METABÓLICA INDUZIDA POR CLORETO DE AMÔNIO: MECANISMOS DE AÇÃO, DOSE UTILIZADA E EFEITOS SOBRE O DESEMPENHO ESPORTIVO

### INDUCED METABOLIC ACIDOSIS BY AMMONIUM CHLORIDE: ACTION MECHANISMS, DOSE AND EFFECTS ON ATHLETIC PERFORMANCE

Carlos Rafaell Correia-Oliveira<sup>1</sup> e Maria Augusta Peduti Dal'Molin Kiss<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil.

---

#### RESUMO

A relação entre a acidose metabólica e o desempenho esportivo tem sido investigada ao longo dos anos através de manipulações do pH sanguíneo e muscular. Entre as formas de manipulação do pH, o cloreto de amônio (NH<sub>4</sub>Cl) é o componente químico mais utilizado quando se pretende induzir um estado de acidose sanguínea previamente ao exercício. Entretanto, investigações acerca da ação desse agente sobre o desempenho esportivo ainda podem ser consideradas escassas, quando foram realizados apenas dois estudos nos últimos 15 anos. Dessa forma, serão abordados na presente revisão os principais aspectos envolvidos na ingestão de NH<sub>4</sub>Cl, dando um enfoque aos mecanismos de ação dessa substância, especificações acerca do tipo de dose utilizada e seus efeitos sobre o desempenho esportivo.

**Palavras-chave:** Cloreto de amônio. Desempenho atlético. Acidose.

---

#### ABSTRACT

The relationship between metabolic acidosis and athletic performance has been investigated over the years through manipulation of the blood and muscle pH. Among the pH manipulation manners, the ammonium chloride (NH<sub>4</sub>Cl) is the most widely used chemical component when is intentioned to induce a blood acidosis status prior to exercise. However, there is a lack of studies investigating the action of this substance on athletic performance as only two studies were performed in the last 15 years. Thus, it will be addressed in the present review the main aspects involved in NH<sub>4</sub>Cl ingestion, giving a focus to the action mechanisms of this substance, specifications about the used dose and their effects on athletic performance.

**Keywords:** Ammonium chloride. Athletic performance. Acidosis.

---

#### Introdução

Tem sido proposto que em esforços intensos acima de 75 % do consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub>max) e/ou da potência de pico (Wmax) ocorre um aumento progressivo nas concentrações intramusculares de íons de hidrogênio [H<sup>+</sup>] (ex.: diminuição no pH intramuscular), o qual está associado a fadiga muscular aguda<sup>1</sup>. Acredita-se que essa redução no pH (aumento das [H<sup>+</sup>]) reduz a ação de algumas enzimas relacionadas ao metabolismo anaeróbio, diminuindo a taxa glicolítica e glicogenolítica e, conseqüentemente, atenuando a velocidade de produção de adenosina trifosfato (ATP)<sup>2,3</sup>. Adicionalmente, tem sido demonstrado que as concentrações de lactato [La] sanguíneo são diminuídas em situações de acidose<sup>2,4,5</sup>. Essa resposta também pode ser atribuída à atenuação da atividade glicolítica decorrente dos decréscimos no pH extracelular e intracelular.

Considerando a perturbação do equilíbrio ácido-base ocasionada pelo exercício de alta intensidade, a capacidade de tamponamento extracelular de H<sup>+</sup> tem sido amplamente investigada através de manipulações do pH<sup>6,7</sup>. Tais manipulações podem ser realizadas via ingestão de componentes químicos, entre eles, o cloreto de amônio (NH<sub>4</sub>Cl). Essa substância pode acarretar em uma acidose metabólica, desta forma, podendo promover efeitos ergolíticos durante esforços intensos.

Dessa forma, serão abordados na presente revisão os principais aspectos envolvidos na ingestão de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , dando um enfoque aos mecanismos de ação dessa substância, especificações acerca do tipo de dose utilizada e seus efeitos sobre o desempenho esportivo. Em virtude da escassez de estudos envolvendo a ingestão de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e seus efeitos sobre o desempenho esportivo, foram considerados todos os estudos encontrados em relação ao referido tema. Dentre estes, o desempenho foi avaliado desde uma simples caminhada em um auto-experimento até exercícios contínuos intenso de ciclismo de carga constante (90 a 110 % do  $\text{VO}_2\text{max}$ ) ou incremental realizados até a exaustão, teste contrarrelógio de remo (2 min) e estimulação elétrica ou contrações voluntárias de grupos musculares específicos.

## Métodos

A pesquisa foi conduzida na base de dados PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), sem limite inferior de data de pesquisa dos artigos e artigos publicados até novembro de 2015. Inicialmente foram utilizadas as seguintes palavras-chave: "*ammonium chloride*" (cloreto de amônio), "*NH<sub>4</sub>Cl*" (fórmula molecular do cloreto de amônio), "*ammonium chloride ingestion*" (ingestão de cloreto de amônio), "*acidosis*" (acidose), "*induced metabolic acidosis*" (acidose metabólica induzida), "*pH*", "*exercise*" (exercício), "*exercise performance*" (desempenho em exercício) e "*high-intensity exercise*" (exercício de alta intensidade). A pesquisa resultou em 34 artigos potencialmente elegíveis. As listas de referências de todos os artigos foram completamente e cuidadosamente conferidas. A intenção foi identificar os artigos que atenderam aos seguintes critérios: (a) artigos que demonstraram uma ligação entre a ingestão de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ou acidose metabólica induzida e o desempenho esportivo e (b) pesquisas envolvendo humanos. Um total de 14 estudos que compararam os efeitos da ingestão aguda ou crônica de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  com uma condição controle ou placebo durante o exercício (independente do modo ou tipo de exercício devido à escassez de estudos) foram identificados e incluídos na revisão. Os estudos selecionados foram publicados entre fevereiro de 1931 e março de 2015.

### *NH<sub>4</sub>Cl e mecanismos de ação*

Entre as possíveis causas da acidose metabólica, incluindo a deficiência na excreção de ácidos, perda de base e excesso de produção de ácidos metabólicos, esta pode ser causada através da ingestão de substâncias como a acetazolamida, cloreto de hidrogênio (HCl) e  $\text{NH}_4\text{Cl}$ <sup>6,8,9</sup>. Entre essas substâncias, a administração do  $\text{NH}_4\text{Cl}$  tem sido a mais utilizada quando pretende-se investigar os efeitos da acidose metabólica prévia durante o exercício<sup>2,6,7</sup>. Entretanto, investigações acerca da ação desse agente sobre o desempenho esportivo ainda podem ser consideradas escassas, sendo estas intensificadas nos últimos 15 anos<sup>7,10</sup>.

A primeira vez em que o  $\text{NH}_4\text{Cl}$  foi relacionado a acidose metabólica ocorreu em 1921, quando Haldane<sup>11</sup> sugeriu que após a ingestão de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  o mesmo teria passado rapidamente para a corrente sanguínea e em seguida, no fígado, sendo a porção amônia ( $\text{NH}_3$ ) convertida em ureia e a porção restante de HCl seria a causa da acidose metabólica, reduzindo a reserva alcalina do sangue e demais tecidos.

Embora o  $\text{NH}_4\text{Cl}$  não pode, de fato, ser considerado um ácido, pois o mesmo é um sal constituído por uma base fraca ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) e um ácido forte (HCl), a administração dessa substância promove acidose metabólica devido sua degradação aumentar as  $[\text{H}^+]$  no sangue<sup>6,10</sup>. Conforme visto anteriormente, o HCl (um ácido forte) remanescente da degradação do  $\text{NH}_4\text{Cl}$  é facilmente ionizável em solução ( $\text{H}^+\text{Cl}^-$ ) por ser considerado um ácido forte e o seu cátion  $\text{H}^+$  promove a acidose metabólica. Nessas condições, o  $\text{H}^+$  reage

com as bases tamponantes do fluido corporal, incluindo o  $\text{HCO}_3^-$ , no intuito de atenuar a acidose metabólica<sup>9,12</sup>. Assim, uma diminuição nas  $[\text{HCO}_3^-]$  e pH, além de um aumento nos níveis de íons cloreto, é esperada após a administração de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ <sup>6,10,12</sup>.

Durante o repouso, a diminuição nas  $[\text{HCO}_3^-]$  e pH sanguíneo após a ingestão de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  altera o comportamento de alguns parâmetros respiratórios, visto que o aumento do tamponamento do  $\text{H}^+$  pelo  $\text{HCO}_3^-$  aumenta o  $\text{VCO}_2$ <sup>13,14</sup>, promovendo, dessa forma, um aumento da ventilação e frequência respiratória, no intuito de eliminar o  $\text{CO}_2$  formado e manter a pressão parcial de  $\text{CO}_2$  do sangue arterial (conhecida como  $\text{PaCO}_2$  ou  $\text{PCO}_2$ ) relativamente estável<sup>9,15,16</sup>. Como consequência, tanto a  $\text{PCO}_2$  quanto a pressão parcial de  $\text{CO}_2$  ao final da expiração ( $\text{PetCO}_2$ ) diminuem após esse ajuste ventilatório<sup>4,15</sup>.

A diminuição no pH após a acidose induzida pela ingestão  $\text{NH}_4\text{Cl}$  altera o gradiente intracelular/extracelular de  $\text{H}^+$  ao longo do sarcolema que, durante o exercício, reduz a atividade do transportador monocarboxilato de  $\text{H}^+/\text{La}^-$  e, conseqüentemente, diminui o efluxo de  $\text{H}^+$  do músculo para o sangue<sup>2,6</sup>. Essa redução no efluxo de  $\text{H}^+$  para o sangue acarreta no seu acúmulo intracelularmente e pode reduzir o fluxo glicogenolítico e glicolítico uma vez que a ação das enzimas glicogênio fosforilase e fosfofrutoquinase parece ser inibida em condições nas quais ocorre uma diminuição no pH intracelular<sup>2,17</sup>. Nessas condições (baixo pH intracelular), o aumento na ventilação durante o exercício poderia ajudar a reduzir essa retenção de íons  $\text{H}^+$  no meio intracelular, aumentando o seu efluxo para o sangue e, conseqüentemente, reestabelecendo a atividade glicogenolítica e glicolítica para manutenção da produção de ATP<sup>15</sup>.

Além disso, tem sido reportado previamente que a acidose parece afetar negativamente a taxa de fosforilação oxidativa<sup>6,18</sup>. Entretanto, os mecanismos pelos quais a acidose pode prejudicar o metabolismo aeróbio não são completamente elucidados. Entre os possíveis mecanismos, tem sido sugerida uma diminuição na entrega de substrato derivado do carboidrato para o ciclo do ácido tricarbóxico, uma vez que tem sido demonstrado que uma elevada  $[\text{H}^+]$  inibe a atividade da enzima fosfofrutoquinase, diminuindo a formação de piruvato e atrasando, dessa forma, a taxa de fosforilação oxidativa<sup>6,18</sup>. A acidose também parece reduzir a sensibilidade mitocondrial para a fosforilação oxidativa<sup>6,18</sup>. Dessa forma, esses estudos podem indicar que uma diminuição no pH, seja ela promovida pelo exercício ou pela ingestão de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , parece inibir a capacidade e respiração oxidativa mitocondrial<sup>18-20</sup>.

### *Dosagem utilizada*

O primeiro estudo relacionando o uso do  $\text{NH}_4\text{Cl}$  com um estado de acidose metabólica foi um auto-experimento, no qual Haldane<sup>11</sup> em 1921 conduziu o experimento em si próprio. Nesse estudo, Haldane se submeteu a ingestão de largas quantidades (de 5 a 55 g) de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  em seis ocasiões diferentes. Em dois desses experimentos a duração foi de uma semana cada. Durante os seus experimentos, Haldane<sup>11</sup> relatou que cerca de 13 % do  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ingerido foi excretado como ácido, e a  $\text{NH}_3$ , dessa forma, foi excretada como ureia. Além disso, houve uma elevada frequência respiratória durante o repouso. Haldane também reportou que caminhar a três milhas por hora (mph; ~5 km/h) causou um aumento severo na frequência respiratória e pedalar foi impossível. O autor do manuscrito relatou, portanto, que a ingestão de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  causou uma acidose acentuada e prolongada e os sintomas desse status incluíram um aumento na excreção de ácido e  $\text{NH}_3$ . Desde então, diversos estudos tem utilizado o  $\text{NH}_4\text{Cl}$  quando se deseja promover e investigar os aspectos relacionados à acidose metabólica.

O estudo da acidose metabólica induzida pela ingestão de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  geralmente utilizava protocolos de ingestão crônica de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ <sup>11,21,22</sup>. Entretanto, com o avanço da ciência e tecnologia, além do crescente interesse em busca de uma melhor compreensão acerca dos processos relacionados à acidose durante o exercício sem levar a desconforto gastrointestinal<sup>4</sup>,

tal condição passou a ser manipulada através da ingestão aguda de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ <sup>4,7,10</sup>. Em um dos estudos de uma série de cinco estudos realizados por um grupo canadense da *McMaster University*, Jones et al.<sup>4</sup> reportaram que o uso de uma dose aguda de 0.3 g·kg<sup>-1</sup> de peso corporal (PC) de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , ingeridas ao longo de 180 min, evitaria um desconforto gastrointestinal relacionado a doses mais elevadas desse sal. A partir de então, a ampla maioria dos estudos intencionados a promover um estado de acidose metabólica previamente ao exercício passou a usar esse protocolo de administração<sup>4,5,7</sup>. Essa dosagem tem sido demonstrada ser eficaz em afetar negativamente o meio extracelular, aumentando os níveis de  $\text{H}^+$  sanguíneo e como consequência diminuindo a  $[\text{HCO}_3^-]$  e excesso de base do sangue<sup>5,23,24</sup>.

Entretanto, levando em consideração que essa dosagem de 0.3 g·kg<sup>-1</sup> de MC de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  também pode acarretar em fortes sensações de desconforto gastrointestinal<sup>10</sup>, esforços tem sido realizados com a intenção de encontrar um dose ótima para alterar de maneira significativa o status ácido-base sem promover ou, ao menos, diminuir os efeitos colaterais ocasionados pelo protocolo típico de ingestão de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ <sup>10</sup>. Em seu estudo, Siegler et al.<sup>10</sup> submeteram oito voluntários saudáveis a ingestão de 0,2 g·kg<sup>-1</sup> de MC de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  consumido, em 3 doses iguais, a 90, 60 e 30 min antes do início do exercício. Após a ingestão, esse protocolo resultou em uma redução significativa no pH,  $[\text{HCO}_3^-]$  e excesso de base. Entretanto, os autores não relataram se essa dose (0,2 g·kg<sup>-1</sup> de MC) reduziu as sensações de desconforto gastrointestinal associadas a doses mais elevadas de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , tornando difícil a interpretação da eficácia do protocolo de ingestão de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  usado no referido estudo. Além disso, o desempenho (falha até a exaustão no referido estudo) durante sucessivas flexões plantar não foi alterado após a acidose metabólica.

#### *Desempenho após a ingestão de $\text{NH}_4\text{Cl}$*

O primeiro estudo, de fato, após o estudo inicial de Haldane<sup>11</sup>, a reportar os efeitos da administração de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sobre o desempenho foi realizado por Denning e colaboradores 10 anos mais tarde<sup>22</sup>. Em seu experimento, Denning et al.<sup>22</sup> submeteram um homem saudável a uma condição considerada como normal ("controle") e posteriormente a uma situação de acidose ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) e alcalose (bicarbonato de sódio,  $\text{NaHCO}_3$ ). A acidose metabólica foi induzida pela ingestão de 15 g de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  durante dois dias consecutivos. Em todas as três condições o homem realizou uma corrida a uma intensidade de 9,3 km/h até a exaustão. Sob a condição de acidose metabólica o homem não foi capaz de correr por mais de 15 min e os dados de amostras sanguíneas revelaram uma baixa concentração de ácido láctico. Por outro lado, durante as demais condições ele foi capaz de correr entre 18-20 min e apresentou maiores concentrações de ácido láctico, além de menos "dores" no final da tarefa. Os autores sugeriram que a capacidade para neutralizar o ácido láctico é reduzida quando se inicia o exercício em um estado de acidose e que essa resposta estaria associada a uma redução na quantidade de  $\text{HCO}_3^-$  disponível.

Em contrapartida, em 1948 Asmussen et al.<sup>21</sup> sugeriram que a acidose metabólica induzida pelo  $\text{NH}_4\text{Cl}$  não tem efeito sobre o desempenho de ciclismo e concentração de lactato. Nesse experimento, dois voluntários realizaram diferentes modos de ciclismo: um voluntário realizou um teste de carga constante (2.000 mkg por min) e o outro voluntário foi orientado a realizar uma quantidade de trabalho o mais rápido possível (9.860 mkg). Ambos os testes foram realizados após a ingestão aproximada de 15 g de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  no dia anterior ao teste e aproximadamente 5 g do sal no início da manhã do teste experimental. Embora os autores não conseguiram explicar claramente seus resultados, deve ser reconhecido que a falta de recursos da época não os ajudou em uma melhor compreensão dos seus dados. O próprio protocolo de administração do  $\text{NH}_4\text{Cl}$  usado por Asmussen et al.<sup>21</sup> pode não ter gerado um estado de acidose metabólica suficiente para alterar o desempenho uma vez que,

diferentemente de Haldane<sup>11</sup> e Denning et al.<sup>22</sup> os quais usaram até 55 e 30 g dessa substância, respectivamente, os autores do referido estudo utilizaram um protocolo no qual os voluntários ingeriram no máximo 20 g de NH<sub>4</sub>Cl.

Embora o desempenho não tenha sido o foco principal desse estudo, os primeiros a reportarem os efeitos de um protocolo de ingestão aguda de NH<sub>4</sub>Cl sobre o desempenho foram Sutton et al.<sup>25</sup>. Nesse estudo, a ingestão aguda de 0,3 g·kg<sup>-1</sup> de NH<sub>4</sub>Cl resultou em um estado de acidose metabólica aguda que prejudicou o tempo até a exaustão (acidose: 2,37 ± 0,56 min; placebo: 3,69 ± 1,14 min) no teste de ciclismo de carga constante de alta intensidade (33 e 66 % do VO<sub>2</sub>max durante 20 min em cada intensidade, seguido por exercício à 90 % do VO<sub>2</sub>max até a exaustão) quando comparado a condição placebo. Entretanto, os autores não comentaram esses resultados uma vez que este não foi principal objetivo do estudo, conforme mencionado anteriormente.

No ano seguinte, um estudo realizado pelo mesmo grupo forneceu maiores detalhes acerca da administração aguda de NH<sub>4</sub>Cl e seus efeitos sobre o desempenho<sup>4</sup>. Utilizando o mesmo protocolo de ingestão (0,3 g·kg<sup>-1</sup> de NH<sub>4</sub>Cl ou CaCO<sub>3</sub>) e um protocolo de exercício similar ao usado por Sutton et al. (1976) (33 e 66 % do VO<sub>2</sub>max durante 20 min em cada intensidade, seguido por exercício à 95 % do VO<sub>2</sub>max até a exaustão), Jones et al.<sup>4</sup> constataram que o desempenho no exercício intenso também foi reduzido após a acidose metabólica induzida pela ingestão aguda de NH<sub>4</sub>Cl (160 ± 22 s) em relação à condição placebo (270 ± 13 s). Jones et al.<sup>4</sup> atribuíram os seus resultados a uma diminuição da atividade glicolítica devido a um aumento intramuscular da [H<sup>+</sup>] associada a um aumento da [H<sup>+</sup>] sanguínea após a ingestão do sal. A baixa [La] plasmática em acidose também foi associada a um maior consumo desse íon pelo fígado e outros tecidos ao invés de uma redução na sua produção. Embora os autores não reportaram se seus voluntários tiveram ou não algum tipo de desconforto gastrointestinal, os mesmos justificaram que a utilização de uma dose aguda e da referida quantidade foi o máximo que voluntários saudáveis conseguiram sustentar sem desconforto gastrointestinal em estudos prévios.

No intuito de investigar mais a fundo os mecanismos pelos quais a acidose metabólica prejudica a tolerância ao exercício, o mesmo grupo replicou o experimento realizado por Jones et al.<sup>4</sup>, mas desta vez de forma mais invasiva por meio da técnica de biópsia muscular<sup>26</sup>. Como nos estudos prévios do grupo<sup>4,25</sup>, o desempenho foi prejudicado após a ingestão de NH<sub>4</sub>Cl (acidose: 3,13 ± 0,97 min; 4,56 ± 1,31 min). Além disso, baseado nos resultados das ações de algumas enzimas intermediadoras da glicólise, redução na [La] muscular e menor taxa de depleção de glicogênio muscular na condição de acidose, Sutton et al.<sup>26</sup> sugeriram que tanto a glicólise quanto a glicogenólise são inibidas pela acidose metabólica induzida.

No único estudo verificando os efeitos da ingestão crônica de NH<sub>4</sub>Cl sobre o desempenho esportivo em humanos desde os experimentos realizados entre as décadas de 20 e 40<sup>11,21,22</sup>, Bulbulian et al.<sup>27</sup> dividiram de forma randomizada 11 homens e mulheres saudáveis, mas não treinados, em um grupo placebo (N=5) e experimental (N=6). Os participantes do grupo placebo ingeriram 6 g·dia<sup>-1</sup> de CaCO<sub>3</sub> enquanto que os integrantes do grupo experimental ingeriram 12 g·dia<sup>-1</sup> (0,13 - 0,21 g·kg<sup>-1</sup>·dia<sup>-1</sup>) de NH<sub>4</sub>Cl. Em ambos os grupos foram aplicados um teste incremental máximo (25 W a cada 2 min) e submáximo (40 % Wmax) de ciclismo antes e após 10 dias consecutivos da ingestão das substâncias. O desempenho no teste incremental não foi alterado após a ingestão crônica de NH<sub>4</sub>Cl (pré ingestão: 11,4 ± 2,9 min; pós ingestão: 11,5 ± 2,6 min) em relação ao grupo placebo (pré ingestão: 13,3 ± 4 min; 13,7 ± 4,1 min). Por outro lado, embora o desempenho não tenha sido significativamente alterado, a [La] plasmática foi significativamente reduzida após a acidose induzida cronicamente durante o teste submáximo. Os autores reportaram que os valores de pH similares entre os grupos sugerem uma completa compensação renal acompanhada por

uma depleção da reserva alcalina, embora as  $[\text{HCO}_3^-]$  não tenham sido mensuradas. Os resultados de Bulbulian et al.<sup>27</sup> são tanto surpreendentes uma vez que estudos prévios usando um protocolo de ingestão crônica com menor quantidade de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (no máximo 55 g), quando comparado ao utilizado no presente estudo (~ 120 g), reportaram uma alteração do status ácido-base com posterior prejuízo no desempenho esportivo<sup>11,22</sup>. Nesse caso, vale ressaltar que os próprios autores reconheceram que os seus achados devem ser interpretados com extrema cautela.

No quarto estudo realizado pelo grupo do Canadá<sup>24</sup>, o desempenho de seis homens saudáveis não foi alterado em um teste de 30 s de ciclismo, no qual os mesmos foram requeridos exercerem o seu máximo de força, após a ingestão aguda de  $0,3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  de peso corporal (PC) de placebo ( $\text{CaCO}_3$ ) ou  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Esses resultados não corroboram com os achados dos três primeiros estudos realizados por tal grupo<sup>4,25,26</sup>. Nesse estudo, nem a potência média (acidose:  $957 \pm 88 \text{ W}$ ; placebo:  $972 \pm 92 \text{ W}$ ) e nem o trabalho total realizado (acidose:  $20,4 \pm 3,5 \text{ kJ}$ ; placebo:  $21,5 \pm 3,4 \text{ kJ}$ ) foram alterados pela manipulação. A grande diferença entre o estudo de McCartney et al.<sup>24</sup> e os demais anteriormente mencionado parece estar na duração do exercício, a qual no presente estudo foi de 30 s enquanto que nos outros três estudos da série a duração total do teste foi em torno de 45 min. Tendo em vista que o pH muscular é inalterado pela ingestão de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  durante o repouso, mas que o mesmo é progressivamente e significativamente reduzido durante exercícios prolongados realizados nessas condições, a curta duração do exercício pode não ter sido suficiente para alterar o pH muscular a um ponto de afetar negativamente o desempenho. Essa linha de raciocínio parece ser suportada pelo fato da  $[\text{La}]$  durante o exercício ter sido inalterada após a manipulação.

No último estudo da série de cinco, a influência da ingestão aguda de  $0,3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  de PC de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sobre o desempenho de seis homens saudáveis foi analisada por Kowalchuk et al.<sup>23</sup> através de um teste incremental escalonado ( $100 \text{ kpm}\cdot\text{min}^{-1}$ ) de ciclismo até a exaustão. Os testes foram realizados utilizando um desenho randomizado. O tempo de exaustão e consequentemente a potência de pico foram significativamente prejudicados pela acidose metabólica induzida ( $18,1 \pm 2,4 \text{ min}$  e  $1.717 \pm 95 \text{ kpm}\cdot\text{min}^{-1}$ ) quando comparados à ingestão de placebo ( $19,5 \pm 3 \text{ min}$  e  $1.867 \pm 120 \text{ kpm}\cdot\text{min}^{-1}$ ). Os autores atribuíram a elevação na ventilação à estimulação de quimiorreceptores em virtude da elevada  $[\text{H}^+]$ . A reduzida  $[\text{La}]$  plasmática foi associada a uma inibição da atividade glicolítica ou a um aumento no metabolismo do La, uma vez que, segundo os autores, a  $[\text{La}]$  do plasma representa um equilíbrio entre a produção e o efluxo desse íon, além do seu consumo pelos tecidos que o metabolizam.

Embora uma clara influência da acidose metabólica induzida sobre a glicólise e metabolismo do La (produção e efluxo do músculo) tenha sido progressivamente apresentado por esse grupo de pesquisadores ao longo da série dos cinco estudos, naquele momento o principal fator influenciando o meio intramuscular em termos de  $[\text{H}^+]$  (ex.: pH), atividade glicolítica, produção e efluxo de La durante o exercício, após a ingestão de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , ainda não havia sido completamente demonstrado pelos modelos experimentais da época. Além disso, nenhum estudo da série analisou o pH intramuscular durante o repouso e exercício após a ingestão do  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , inviabilizando uma melhor interpretação e compreensão dos processos ocorrendo no meio intramuscular durante o repouso e exercício realizado em humanos e sob tal condição.

Nesse sentido, Hultman et al.<sup>28</sup> tentaram esclarecer se um estado de acidose metabólica induzida pelo  $\text{NH}_4\text{Cl}$  afetaria o pH intracelular e a força durante a estimulação elétrica do músculo quadríceps. Para isso, o quadríceps de uma das pernas de cinco homens e mulheres saudáveis foi eletricamente estimulado durante 75 s. Foram realizadas biópsias musculares imediatamente antes e após a estimulação. Em seguida, os voluntários ingeriram

0,3 g·kg<sup>-1</sup> de PC de NH<sub>4</sub>Cl ao longo de um período de 3 h. Após esse período (3 h), o mesmo protocolo de estimulação elétrica e biópsia muscular foram repetidos usando a outra perna dos voluntários. A acidificação com NH<sub>4</sub>Cl produziu um declínio significativo no pH e HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> sanguíneo, mas o pH muscular não foi alterado no repouso. Entretanto, após os 75 s de estimulação o pH muscular foi significativamente reduzido em comparação à condição controle. A produção de força foi significativamente reduzida após a acidose metabólica (~ 55,4 %) quando comparada a condição placebo (~ 44,6 %). Embora utilizando um protocolo de estimulação elétrica, o achado de diminuição do pH muscular após a acidose confirma a ideia de que a [H<sup>+</sup>] intramuscular é afetada durante a contração muscular pela elevada [H<sup>+</sup>] extracelular após a ingestão de NH<sub>4</sub>Cl. Entretanto, Hultman et al.<sup>28</sup> assumiram que, uma vez que a produção de H<sup>+</sup> se limita ao espaço intracelular, a diminuição do pH intramuscular durante a estimulação elétrica ocorreu predominantemente devido a mudanças realizadas intracelularmente. Além disso, foi sugerido que parte dessa resposta pode ter sido em virtude de um maior consumo de H<sup>+</sup> do meio extracelular pelo músculo, diminuindo a capacidade de tamponamento. Entretanto, sabe-se atualmente que esse não parece ser o mecanismo responsável pela diminuição do pH intramuscular durante o exercício realizado após um estado de acidose metabólica induzida, mas que isso ocorre devido a uma redução no efluxo de H<sup>+</sup> do músculo para o sangue, acarretando no seu acúmulo intracelularmente<sup>2,17</sup>.

Em um estudo realizado com remadores, Brien e McKenzie<sup>29</sup> testaram os efeitos da acidose induzida artificialmente sobre o desempenho de seis atletas bem treinados. Usando um desenho randomizado e duplo-cego, os remadores ingeriram 0,3 g·kg<sup>-1</sup> de NH<sub>4</sub>Cl (acidose) ou lactulose (controle) por um período de 2 h, iniciando 3 h antes do teste e finalizando a ingestão 1 h antes do teste. Em seguida, os atletas realizaram um teste de remo de seis minutos, dos quais os quatro primeiros minutos foram realizados a 80 % do esforço máximo (não especificado), seguido por dois minutos de esforço máximo. Entretanto, o trabalho realizado (38,3 ± 4,7 vs. 42 ± 2 kJ) e a potência (318,8 ± 39,2 vs. 350 ± 16,7 W) durante o período máximo não foram alterados pela acidose metabólica induzida em comparação a condição controle, respectivamente. A principal argumentação dos autores para o inalterado desempenho após a instauração da acidose pelo NH<sub>4</sub>Cl foi baseada no nível de aptidão física de sua amostra (remadores bem treinados). Essa fundamentação se baseia na ideia de que atletas possuem uma maior capacidade de tamponamento de H<sup>+</sup> associada ao exercício máximo, possibilitando-os sustentar o esforço máximo por um tempo prolongado antes de uma perda no desempenho esportivo. Vale salientar, que tamanho da amostra, relativamente pequeno (N = 6), também pode ter contribuído para esses achados, pois o poder estatístico também foi reduzido.

A partir da década de 90 até o presente momento, o número de estudos utilizando o NH<sub>4</sub>Cl como substância responsável para induzir um estado de acidose metabólica e verificar os efeitos de tal condição sobre o desempenho esportivo diminuiu consideravelmente<sup>5,7,10,30</sup>. No primeiro destes estudos, o desempenho de 18 homens (estado de saúde não informado) um teste de ciclismo realizado até a identificação da intensidade do limiar de fadiga (identificado por EMG) foi avaliado por Housh et al.<sup>30</sup> após a ingestão de 0,3 g·kg<sup>-1</sup> de PC de NH<sub>4</sub>Cl (acidose) ou NaHCO<sub>3</sub> (alcalose) ao longo de três horas. Não foi usada uma condição placebo ou controle nesse estudo. Não foram encontradas diferenças significativas entre as condições na capacidade de trabalho no limiar de fadiga (acidose: 231 ± 43 W; alcalose: 216 ± 49 W). A discussão do único resultado do referido estudo torna-se difícil visto que nenhuma variável sanguínea ou respiratória foi realizada. Além disso, a não utilização de uma condição placebo ou controle é uma forte limitação do desenho do estudo, pois não possível se estabelecer uma comparação entre uma condição ácido-base relativamente normal e após a manipulação dietética no meio extracelular (acidose ou alcalose metabólica induzida). É interessante

mencionar que os autores reportaram que vários voluntários se queixaram de desconforto gastrointestinal após a ingestão de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , o que deve aumentar ainda mais a cautela a respeito da interpretação do resultado desse estudo.

Em 1993 foi a vez de Jacobs et al.<sup>5</sup> investigarem se alterações no pH sanguíneo afetaria o desempenho esportivo. Oito homens, realizando regularmente treinamento de força, realizaram 50 extensões máximas do joelho (~ 60 s), de forma isocinética, três horas após a ingestão de  $0,3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  de PC de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (acidose) ou  $\text{CaCO}_3$  (placebo). O pico de torque não foi significativamente diferente entre as condições (acidose:  $218 \pm 42 \text{ N m}$ ; placebo:  $222 \pm 28 \text{ N m}$ ). Jacobs et al.<sup>5</sup> atribuíram os seus resultados a escolha do tipo de teste escolhido, sugerindo que testes de alta intensidade, mas de esforço submáximo, são mais apropriados para testar os efeitos da acidose metabólica induzida pelo  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Nesse estudo, foi requerido que os participantes exercessem força máxima durante as extensões do joelho. Tendo como base a curta duração do exercício (~ 60 min) e os dados da [La] sanguíneo, este último que não foi diferente entre as condições nos dois primeiros minutos da recuperação, também poderia ser sugerido que a manipulação não foi eficaz em afetar negativamente o pH intramuscular e consequentemente promover efeitos inibitórios sobre a atividade glicolítica nesse tempo.

Doze anos se passaram desde o estudo realizado por Jacobs et al.<sup>5</sup> até o próximo estudo, conduzido por Robergs et al.<sup>7</sup>, no qual o desempenho esportivo foi avaliado após manipulações do pH intencionadas a proporcionar um ambiente sanguíneo "artificialmente" ácido. Nesse estudo, 12 ciclistas competitivos realizaram um teste de ciclismo a uma intensidade correspondente a 110 % do  $\text{VO}_2\text{max}$  após a ingestão de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (acidose) a uma taxa de  $0,3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  ou  $\text{CaCO}_3$  (placebo; quantidade não informada). As substâncias foram ingeridas 60 minutos antes dos testes experimentais. O pH sanguíneo foi significativamente reduzido após a ingestão de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  quando comparado à ingestão de  $\text{CaCO}_3$ . O tempo de exaustão também foi significativamente menor na condição acidose do que em placebo (valores não informados). Embora os autores não tenham comentado os dados de desempenho relativos à acidose induzida, seus achados merecem atenção. Assim como Brien e McKenzie<sup>29</sup>, Robergs et al.<sup>7</sup> também usaram atletas competitivos. Entretanto, os achados desses estudos com relação ao desempenho são contraditórios. Isso pode ter ocorrido devido ao N utilizado por Brien e McKenzie<sup>29</sup> (N = 6) ter sido a metade da amostra usada no estudo de Robergs et al.<sup>7</sup>.

O último estudo envolvendo a ingestão aguda de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e o desempenho em algum tipo de exercício físico foi publicado recentemente por Siegler et al.<sup>10</sup>. Em seu estudo, Siegler et al.<sup>10</sup> submeteram oito homens saudáveis a um protocolo de exercício no qual os mesmos foram requeridos a realizar nove flexões plantar (3 s de contração seguido por 3 s de relaxamento) a 55 % da contração voluntária máxima (CVM), durante um minuto. Ao final de cada minuto os voluntários realizavam uma CVM. O protocolo durou até a falha da tarefa. Os participantes ingeriram  $0,2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  de PC de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (acidose) ou  $0,3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  de PC de  $\text{CaCO}_3$  (placebo), iniciando 90 min e finalizando 30 min antes do início do exercício. Os autores relataram que a redução na dose de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  foi devido a intolerância dos participantes a doses maiores de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Entretanto, Siegler et al.<sup>10</sup> não reportaram ao longo do manuscrito se os participantes se queixaram ou não do novo protocolo de ingestão do sal. Além disso, o tempo de falha da tarefa (acidose:  $531 \pm 166 \text{ s}$ ; placebo:  $592 \pm 163 \text{ s}$ ) e a força durante a MVC (acidose:  $930 \pm 151 \text{ N}$ ; placebo:  $894 \pm 121 \text{ N}$ ) não foram prejudicadas pela acidose metabólica induzida. Siegler et al. (2015) ressaltaram que, embora a acidose tenha reduzido a velocidade de encurtamento muscular, o grau pelo qual o pH afeta a taxa de contração também é dependente de outros fatores, tais como a distribuição iônica de  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ , e isso pode ter contribuído para essa falta de diferença entre as condições. Adicionalmente, os

autores sugeriram que a acidose induzida através do  $\text{NH}_4\text{Cl}$  durante um estado de hiperventilação compensatória não controlada pode não ter sido suficiente para reduzir o pH intracelular, o que, conseqüentemente, poderia alterar o desempenho na direção negativa.

## Conclusão

Diante dos resultados desses estudos descritos detalhadamente no presente tópico, a administração aguda de doses reduzidas de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  parece ser efetiva em promover um estado de acidose metabólica, além de reduzir consideravelmente os sintomas de desconforto gastrointestinal relacionados a doses maiores. Adicionalmente, independente da quantidade e forma de ingestão, a administração aguda de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  induz a um estado de acidose metabólica e prejudica o desempenho em tarefas contínuas de curta e longa duração. Esse prejuízo no desempenho parece estar relacionado a uma redução no efluxo de  $\text{H}^+$  do músculo para o sangue, o que diminui ainda mais o pH intramuscular durante o exercício e, como uma consequência, inibe a glicólise e glicogenólise. Em contrapartida, a acidose metabólica induzida antes do exercício pela ingestão de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  parece não alterar o desempenho em tarefas com duração relativamente curta (entre 30 e 120 s) e de intensidade variada, além de protocolos de exercício envolvendo apenas um grupo muscular específico (ex.: músculo quadríceps ou tríceps sural). Além da necessidade de pesquisas adicionais envolvendo a ingestão de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e o desempenho esportivo uma vez que o número de estudos sobre essa temática ainda é escasso, o desempenho após esse tipo manipulação deveria ser testado em diferentes tipos de exercício, pois, dos 15 estudos aqui descritos, 10 destes estudos utilizaram o ciclismo como protocolo de exercício.

## Referências

1. Spriet LL, Matsos CG, Peters SJ, Heigenhauser GJ, Jones NL. Effects of acidosis on rat muscle metabolism and performance during heavy exercise. *Am J Physiol* 1985;248(3 Pt 1):C337-347.
2. Hollidge-Horvat MG, Parolin ML, Wong D, Jones NL, Heigenhauser GJ. Effect of induced metabolic acidosis on human skeletal muscle metabolism during exercise. *Am J Physiol* 1999;277(4 Pt 1):E647-658.
3. Raymer GH, Marsh GD, Kowalchuk JM, Thompson RT. Metabolic effects of induced alkalosis during progressive forearm exercise to fatigue. *J Appl Physiol* 2004;96(6):2050-2056.
4. Jones NL, Sutton JR, Taylor R, Toews CJ. Effect of pH on cardiorespiratory and metabolic responses to exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1977;43(6):959-964.
5. Jacobs I, Hermiston AJ, Symons JD. Effects of prior exercise or ammonium chloride ingestion on muscular strength and endurance. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25(7):809-814.
6. Churchward-Venne TA, Kowalchuk JM, Marsh GD. Effects of ammonium chloride ingestion on phosphocreatine metabolism during moderate- and heavy-intensity plantar-flexion exercise. *Eur J Appl Physiol* 2010;108(6):1189-1200.
7. 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* 2005;15(1):59-74.
8. Kraut JA, Kurtz I. Treatment of acute non-anion gap metabolic acidosis. *Clin Kidney J* 2015;8(1):93-99.
9. Tojima H, Kunitomo F, Okita S, Yuguchi Y, Tatsumi K, Kimura H, et al. Difference in the effects of acetazolamide and ammonium chloride acidosis on ventilatory responses to  $\text{CO}_2$  and hypoxia in humans. *Jpn J Physiol* 1986;36(3):511-521.
10. Siegler JC, Marshall P, Pouslen MK, Nielsen NP, Kennedy D, Green S. The effect of pH on fatigue during submaximal isometric contractions of the human calf muscle. *Eur J Appl Physiol* 2015;115(3):565-577.
11. Haldane JB. Experiments on the regulation of the blood's alkalinity: II. *J Physiol* 1921;55(3-4):265-275.
12. Sartorius OW, Roemmelt JC, Pitts RF, Calhoun D, Miner P. The renal regulation of acid-base balance in man. Iv. The nature of the renal compensations in ammonium chloride acidosis. *J Clin Invest* 1949;28(3):423-439.

13. Stickland MK, Lindinger MI, Olfert IM, Heigenhauser GJ, Hopkins SR. Pulmonary gas exchange and acid-base balance during exercise. *Compr Physiol* 2013;3(2):693-739.
14. Whipp BJ. Physiological mechanisms dissociating pulmonary CO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub> exchange dynamics during exercise in humans. *Exp Physiol* 2007;92(2):347-355.
15. Lindinger MI, Heigenhauser GJ. Effects of gas exchange on acid-base balance. *Compr Physiol* 2012;2(3):2203-2254.
16. Refsum HE. Respiratory response to acute exercise in induced metabolic acidosis. *Acta Physiol Scand* 1961;52:32-35.
17. Spriet LL, Söderlund K, Bergström M, Hultman E. Skeletal muscle glycogenolysis, glycolysis, and pH during electrical stimulation in men. *J Appl Physiol* 1987;62(2):616-621.
18. Jubrias SA, Crowther GJ, Shankland EG, Gronka RK, Conley KE. Acidosis inhibits oxidative phosphorylation in contracting human skeletal muscle in vivo. *J Physiol* 2003;553(Pt 2):589-599.
19. Layec G, Malucelli E, Le Fur Y, Manners D, Yashiro K, Testa C, et al. Effects of exercise-induced intracellular acidosis on the phosphocreatine recovery kinetics: a <sup>31</sup>P MRS study in three muscle groups in humans. Effects of exercise-induced intracellular acidosis on the phosphocreatine recovery kinetics: a <sup>31</sup>P MRS study in three muscle groups in humans. *NMR Biomed* 2013;26(11):1403-1411.
20. Walsh B, Tiivel T, Tonkonogi M, Sahlin K. Increased concentrations of P(i) and lactic acid reduce creatine-stimulated respiration in muscle fibers. *J Appl Physiol* 2002;92(6):2273-2276.
21. Asmussen E, Dobeln WV, Nielsen M. Blood lactate and oxygen debt after exhaustive work at different oxygen tensions. *Acta Physiol Scand*. 1948 Feb 28;15(1):57-62.
22. Dennig H, Talbott JH, Edwards HT, Dill DB. Effect of acidosis and alkalosis upon capacity for work. *J Clin Invest* 1931;9(4):601-613.
23. Kowalchuk JM, Heigenhauser GJ, Jones NL. Effect of pH on metabolic and cardiorespiratory responses during progressive exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1984;57(5):1558-1563.
24. McCartney N, Heigenhauser GJ, Jones NL. Effects of pH on maximal power output and fatigue during short-term dynamic exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983;55(1 Pt 1):225-229.
25. Sutton JR, Jones NL, Toews CJ. Growth hormone secretion in acid-base alterations at rest and during exercise. *Clin Sci Mol Med* 1976;50(4):241-247.
26. Sutton JR, Jones NL, Toews CJ. Effect of PH on muscle glycolysis during exercise. *Clin Sci* 1981;61(3):331-338.
27. Bulbulian R, Girandola RN, Wiswell RA. The effect of NH<sub>4</sub>Cl induced chronic metabolic acidosis on work capacity in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1983;51(1):17-24.
28. Hultman E, Del Canale S, Sjöholm H. Effect of induced metabolic acidosis on intracellular pH, buffer capacity and contraction force of human skeletal muscle. *Clin Sci* 1985;69(5):505-510.
29. Brien DM, McKenzie DC. The effect of induced alkalosis and acidosis on plasma lactate and work output in elite oarsmen. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1989;58(8):797-802.
30. Housh TJ, deVries HA, Johnson GO, Evans SA, McDowell S. The effect of ammonium chloride and sodium bicarbonate ingestion on the physical working capacity at the fatigue threshold. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1991;62(3):189-192.

**Agradecimentos:** Os autores agradecem ao Professor Dr. Adriano Eduardo Lima-Silva, Grupo de Pesquisa em Ciências do Esporte (GPCE), Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco, Brasil, pela contribuição intelectual e pelos comentários críticos.

Recebido em 26/11/15.

Revisado em 18/06/16.

Aceito em 29/10/16.

---

**Endereço para correspondência:** Carlos Rafaell Correia-Oliveira. Escola de Educação Física e Esporte – Universidade de São Paulo (USP), Avenida Professor Mello de Moraes, 65, Cidade Universitária – São Paulo – SP – Brasil. CEP: 05508-030. Email: correia-oliveiracr@usp.br