

## EXERCÍCIO FÍSICO E REGULAÇÃO DO LACTATO: PAPEL DOS TRANSPORTADORES DE MONOCARBOXILATO (PROTEÍNAS MCT)

### PHYSICAL EXERCISE AND REGULATION OF LACTATE: ROLE OF MONOCARBOXYLATE TRANSPORTERS (MCT PROTEINS)

Anelena Bueno Frollini\*  
Rodrigo Dias\*\*  
Jonato Prestes\*  
Ronaldo Júlio Baganha\*  
Denise Martins Paneto Cereja\*  
Leandro Paschoali Rodrigues Gomes\*  
Cláudia Regina Cavaglieri\*\*\*

#### RESUMO

Estudos mostram a existência de 14 isoformas de transportadores de monocarboxilatos (MCTs), proteínas de membrana que transportam lactato e H<sup>+</sup>. Embora muitos desses transportadores ainda não possuam uma função determinada, outros já estão bem descritos. Assim, o objetivo desta revisão foi esclarecer os efeitos do exercício no transporte e regulação do lactato por meio dos MCTs. Os MCT1 e MCT4 são encontrados no músculo, sugerindo, assim, funções distintas no mesmo tecido, devido a diferenças de transporte do lactato, motivo pelo qual podem responder de formas distintas a alterações nas intensidades de exercício. Ademais, é sabido que o treinamento de *endurance* pode aumentar a concentração de MCT1 muscular, ao passo que o treinamento intervalado intenso pode induzir a aumentos tanto no MCT1 como no MCT4. Tais alterações nos MCTs contribuem para o controle do pH e melhora da capacidade oxidativa.

**Palavras-chave:** Transportadores de monocarboxilatos. Lactato. *Performance*.

#### INTRODUÇÃO

Durante o exercício físico o metabolismo energético gera produtos como o piruvato, lactato e H<sup>+</sup>, entre outros, os quais são removidos do meio intracelular (CURI et al., 2003). A remoção do piruvato, lactato e H<sup>+</sup> produzidos é realizada pelos transportadores de monocarboxilato (MCTs) (JUEL; HALESTRAP, 1999).

Existem, descritos na literatura, 14 isoformas de MCTs, das quais grande parte ainda não apresenta função determinada e específica, ao passo que outras já estão bem descritas (HALESTRAP; MEREDITH,

2004; BONEN; HEYNEN; HATTA, 2006). No músculo esquelético, as isoformas MCT1 e MCT4 são dominantes (HASHIMOTO et al., 2005). A isoforma MCT1 tem sido correlacionada com o conteúdo mitocondrial muscular, sendo encontrada em maior proporção na membrana sarcolemal das fibras oxidativas (HASHIMOTO; HUSSIEN; BROOKS, 2006). Antagonicamente, a isoforma MCT4 encontra-se predominantemente expressa na membrana sarcolemal das fibras glicolíticas (HASHIMOTO et al., 2005). O tipo de treinamento influencia a expressão das proteínas MCTs e pode favorecer a regulação do pH e conseqüente

\* Mestrando(a) em Educação Física da Universidade Metodista de Piracicaba – UNIMEP – Núcleo de *Performance Humana*.

\*\* Doutorando em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de São Carlos – UFSCar – Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas: Laboratório de Fisiologia do Exercício.

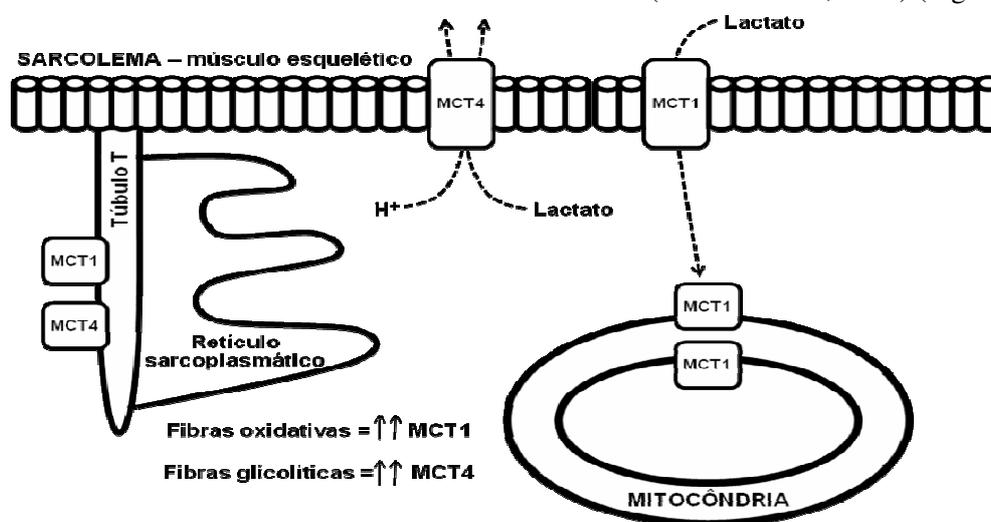
\*\*\* Professora Doutora da Universidade Metodista de Piracicaba – UNIMEP – Núcleo de *Performance Humana*.

manutenção da contração muscular. Entretanto o exato papel fisiológico das diferentes intensidades e volumes de exercício sobre a expressão das isoformas dos MCTs no músculo esquelético necessita ser mais bem elucidado.

Dessa forma, o objetivo da presente revisão foi esclarecer os efeitos do exercício físico sobre o transporte e regulação do lactato por meio dos MCTs. Para tanto, realizou-se uma revisão literária de artigos nacionais e internacionais relacionados ao tema, nos portais científicos da Capes: Pubmed, Scielo e Highwire.

## FAMÍLIA MCT

Além do lactato, a família dos MCTs também é responsável pelo transporte do piruvato, corpos cetônicos e grupos cetoácidos (HALESTRAP; PRICE, 1999). No caso do lactato, sabe-se que este atravessa as membranas celulares de muitos tecidos, incluindo coração e músculo esquelético, através do transporte facilitado pelos MCTs. A presença de MCT1 está correlacionada com a capacidade oxidativa dos músculos esqueléticos e remoção do lactato sistêmico (BONEN et al., 2000) (Figura 1).



**Figura 1** - Representação esquemática da localização subcelular das isoformas MCT1 e MCT4 no músculo esquelético. O MCT1 pode estar presente no sarcolema, túbulos T e membranas mitocondriais, enquanto que o MCT4 é expresso no sarcolema e túbulos T. Setas descontinuas = possível mecanismo, MCT1 = mais relacionado ao influxo do lactato para metabolização e MCT4 = mais relacionado ao efluxo de lactato, concomitantemente a remoção do H<sup>+</sup> intracelular; duas setas contínuas = maior concentração do MCT. MCT = transportadores de monocarboxilato. Figura sugerida pelos autores.

Dentre os MCTs, os mais estudados são o MCT1, o MCT2, o MCT4, o MCT5 e o MCT8. O MCT1, o MCT2 e o MCT4 estão presentes em vários tecidos, inclusive no músculo esquelético. (BENTON et al., 2004). Além do músculo esquelético, o MCT1 também está presente em elevada densidade no coração (BONEN et al., 2000).

Foi verificada, através da técnica eletroforética de *western blotting*, a distribuição, do MCT1 ao MCT8, em vários tecidos de ratos e também em seres humanos (nestes, somente no músculo esquelético). Para as análises realizadas em ratos, foi observada a expressão do MCT1 no coração, músculo esquelético, fígado, baço,

cérebro, pele, tecido adiposo, rim, pâncreas e retina. O MCT2 só não apresenta expressão no tecido adiposo (BONEN; HEYEN; HATTA, 2006); o MCT3 está expresso somente na retina (PHILP; YOON; GROLLMAN, 1998; BONEN; HEYEN; HATTA, 2006); o MCT4, no músculo, pele e retina; o MCT5, no músculo esquelético e coração; o MCT6, no coração, músculo e fígado; o MCT7, na pele, fígado, rim, baço, pâncreas e retina; o MCT8, no coração, cérebro e retina. Em seres humanos, foi observada expressão do MCT1, MCT2, MCT4, MCT5, MCT6, MCT7 e MCT8 no músculo esquelético (BONEN; HEYEN; HATTA, 2006).

Não foram encontrados na literatura trabalhos que procurassem investigar uma possível relação dos transportadores MCTs com a faixa etária, gênero e suplementação, fatores de suma importância na resposta ao exercício físico.

### MCTS E REGULAÇÃO DO PH NO MÚSCULO ESQUELÉTICO

A energia obtida através dos alimentos está armazenada em nosso organismo sob a forma de carboidratos, proteínas e gorduras, sendo esta utilizada para a ressíntese de adenosina trifosfato (ATP), entre outras funções (WILMORE, 2003). Nesse sentido, o ATP é degradado para o fornecimento de energia durante o processo de contração muscular (WILMORE; COSTILL, 2001).

Os principais fatores que regulam a predominância metabólica durante o exercício físico são: tipo, volume e intensidade da atividade, fatores nutricionais, genéticos e treinabilidade. Em eventos de alta intensidade e curta duração, a via metabólica predominante para ressíntese do ATP é a anaeróbia (WILMORE; COSTILL, 2001).

Durante períodos de alta intensidade contrátil do músculo esquelético, os prótons de hidrogênio ( $H^+$ ) e lactato são gerados na célula como produtos do metabolismo energético. O lactato e o  $H^+$  produzidos são removidos a partir do líquido intracelular, sendo esse mecanismo de remoção e liberação um passo primordial no controle da acidose (queda no pH) (MESSONNIER et al., 2007).

A redução na contratilidade muscular durante exercícios de alta intensidade pode estar associada com a depleção de substratos (principalmente glicogênio muscular), hipertermia e acúmulo de vários metabólitos, entre eles: magnésio ( $Mg^{2+}$ ), adenosina difosfato (ADP), fosfato inorgânico (Pi),  $H^+$ , amônia ( $NH_3$ ) e espécies reativas de oxigênio (ROS) (HARGREAVES, 2005).

A maioria das células, incluindo as fibras musculares, mantém um pH relativamente constante durante o repouso, com a saída de lactato e  $H^+$  mediada pelos MCTs (JUEL, 1997, 1998). Após sua remoção, o íon  $H^+$  associa-se ao bicarbonato ( $HCO_3^-$ ), formando,

subseqüentemente, ácido carbônico ( $H_2CO_3$ ) pela ação da enzima anidrase carbônica (CA) e, posteriormente, água ( $H_2O$ ) e dióxido de carbono ( $CO_2$ ) (ROBERGS; GHASVAND; PARKER, 2004).

A alta concentração de ácido carbônico no espaço intersticial fornece um mecanismo de proteção extracelular contra a liberação de  $H^+$  pelo tecido muscular (MESSONNIER et al., 2007). Segundo Pilegaard et al. (1999a), um treinamento intenso pode aumentar o transporte de lactato e  $H^+$  em humanos, sendo considerado um sistema especializado para uma rápida remoção desses metabólitos durante o processo contrátil.

A remoção de lactato e  $H^+$  é realizada através do co-transporte, pela mediação das proteínas MCTs, especificamente pelas isoformas MCT1 e MCT4 (JUEL; HALESTRAP, 1999). A primeira isoforma está localizada em maior densidade nas fibras musculares oxidativas (WILSON et al., 1998), enquanto a segunda está presente, com maior abundância, nas fibras musculares glicolíticas (FOX; MEREDITH; HALESTRAP, 2000).

Dubouchaud et al. (2000) verificaram que os níveis de MCT1 e MCT4 possuem correlação positiva com o transporte de lactato. A elevada densidade de MCTs, resultante do treinamento, é de grande importância para o transporte de lactato e  $H^+$  (JUEL, 2001).

Acreditou-se, por muito tempo, que a produção de lactato produzisse acidose e, conseqüentemente, fadiga; mas atualmente sabe-se que essa produção consome dois  $H^+$  e, por conseqüência, retarda a acidose (ROBERGS; GHASVAND; PARKER, 2004). Recentemente, Lamb (2006) mostraram que o acúmulo de lactato não é o responsável pela diminuição da **performance** muscular.

### MCT1 E MCT4 NO MÚSCULO ESQUELÉTICO E TIPO DE FIBRA

Garcia et al. (1994) foram os primeiros a descrever a família de MCTs como responsável pelo transporte de lactato através das membranas celulares. Posteriormente, o processo de transporte do lactato produzido no citosol muscular foi denominado de lançadeira de lactato, a partir da qual o produto pode ser

disponibilizado como substrato energético para outros tecidos periféricos (músculo estriado, músculo cardíaco e fígado) (BROOKS, 1998).

Apesar da reconhecida importância da função homeostática das proteínas MCTs para a disponibilização de lactato para os tecidos, os mecanismos regulatórios responsáveis por tais processos, até o momento, não foram suficientemente elucidados.

Com relação ao músculo esquelético, a maioria dos estudos tem focalizado o papel das isoformas MCT1 e MCT4 (POOLE; HALESTRAP, 1993; MCCULLAGH et al., 1996, 1997; BAKER; MACCULLAGH; BONEN, 1998; WILSON et al., 1998; JUEL; HALESTRAP, 1999; PILEGAARD et al., 1999b; BONEN et al., 2000; FOX; MEREDITH; HALESTRAP, 2000; BONEN, 2001; BUTZ et al., 2004; HASHIMOTO et al., 2005). As diversas isoformas de MCTs encontradas no músculo esquelético sugerem diferentes funções dentro do mesmo tecido, devido a diferenças na cinética de transporte do lactato (Figura 1).

O MCT1 tem relação com o conteúdo mitocondrial muscular, sendo encontrado em maior proporção na membrana sarcolemal das fibras oxidativas (McCULLAGH et al. 1996, 1997; PILEGAARD et al., 1999b; BONEN et al., 2000; BONEN, 2001; HASHIMOTO; HUSSIEN; BROOKS, 2006); por conseguinte, essa isoforma pode exercer um importante papel em situações de demanda energética aumentada, auxiliando no influxo de lactato pelas fibras musculares (McCULLAGH et al., 1996, 1997; BONEN, 2001). Nesse sentido, Bonen (2001) demonstrou que a captação de lactato sanguíneo está diretamente correlacionada com a expressão gênica da isoforma MCT1 no músculo esquelético, com características predominantemente oxidativas (Figura 1). Contrariamente, a isoforma MCT4 encontra-se mais expressa na membrana sarcolemal das fibras glicolíticas, denotando uma relação dessa isoforma com o efluxo de lactato (POOLE; HALESTRAP, 1993; MCCULLAGH et al., 1996; WILSON et al., 1998; PILEGAARD et al., 1999a; BONEN et al., 2000; FOX; MEREDITH; HALESTRAP, 2000; BONEN, 2001; HASHIMOTO et al., 2005). Analisando as isoformas MCT1 e MCT4, observou-se forte

correlação entre MCT1 e o percentual de fibras oxidativas, e correlação significativa entre MCT4 e fibras musculares do tipo II. Adicionalmente, foi encontrada maior variação entre indivíduos no que diz respeito à isoforma MCT4 em comparação com a MCT1 (PILEGAARD et al., 1999b) (Figura 1).

O entendimento da localização subcelular das isoformas MCT1 e MCT4 no músculo esquelético pode propiciar um melhor entendimento do padrão de transporte do lactato. Nessa mesma linha, Bonen et al. (2000) detectaram as isoformas MCT1 e MCT4 na membrana plasmática e túbulos T; e outros estudos confirmaram a existência da isoforma MCT1 também na membrana mitocondrial (BUTZ et al., 2004; HASHIMOTO; HUSSIEN; BROOKS, 2006) (Figura 1). Entretanto, ainda são necessários mais estudos para desvendar outras possíveis localizações desses transportadores a nível subcelular.

Delton e Halestrap (1979) e Fox, Meredith e Halestrap (2000) evidenciaram que as propriedades da isoforma MCT4, nas fibras musculares esqueléticas, estão de acordo com a proposição de que essa isoforma está relacionada com o efluxo de lactato, demonstrando que a afinidade da isoforma MCT4 com o piruvato é baixa (Figura 1). Este mecanismo justifica essa baixa afinidade com o propósito de não perder o piruvato do músculo e, conseqüentemente, promover a manutenção do processo glicolítico, atendendo, assim, à demanda do exercício físico.

#### **MCTS, MÚSCULO ESQUELÉTICO, EXERCÍCIO DE ALTA INTENSIDADE E ENDURANCE, TREINABILIDADE E EXPRESSION GÊNICA**

A comunidade científica tem um grande interesse em estudar a cinética do lactato e sua resposta às diferentes intensidades de exercício físico; entretanto, alguns processos devem ser levados em consideração para melhor esclarecimento desse assunto.

É reconhecido que o aumento dos íons de hidrogênio, concomitante à diminuição do pH, pode interferir no processo de excitação-contracção muscular, resultando em diminuição da capacidade de trabalho muscular e

conseqüente fadiga (PHILP; MACDONALD; WATT, 2005). Portanto, estratégias de treinamento para aumentar a capacidade de remoção do lactato permitiriam melhor rendimento, principalmente em exercícios físicos de alta intensidade, os quais solicitam fibras musculares predominantemente glicolíticas, apresentando grande produção de lactato (WILMORE, 2003). A importância da remoção aumentada do lactato reside no fato de que, quando este é transportado para o meio extracelular pelos MCTs, por simporte, íons  $H^+$  são liberados, auxiliando na manutenção do pH intracelular (Figura 1). Ainda, quando o piruvato é convertido em lactato, um sistema de tamponamento citosólico é ativado pela geração de nicotinamida adenina dinucleotídeo, forma oxidada ( $NAD^+$ ) que tampona os íons  $H^+$  intracelulares (ROBERGS; GHIASVAND; PARKER, 2004).

#### Efeitos agudos do exercício

Quanto à expressão de MCTs e exercício, a rápida adaptação por parte dos transportadores de monocarboxilatos independe de outras mudanças bioquímicas ou metabólicas no músculo esquelético relacionadas ao treinamento, que requerem estímulos de exercícios por três a cinco dias consecutivos. Uma única sessão de exercício de intensidade moderada ou de longa duração é capaz de promover aumento na expressão gênica de MCT1 e MCT4, podendo persistir por dias no período de recuperação após a sessão (GREEN et al., 2002; COLES et al., 2004).

Foi verificado que, após aplicação de protocolo agudo de exercícios de alta intensidade compostos de *sprints* intervalados, indivíduos sedentários e treinados apresentaram aumento na expressão de MCT1, o que, possivelmente, estaria correlacionado com o aumento da velocidade de remoção do lactato sistêmico e, inversamente, com o índice de fadiga (THOMAS et al., 2005).

Messonnier et al. (2007) comprovaram esta evidência através do estudo realizado com indivíduos sedentários que após ingestão oral de placebo (0,5g de lactose por quilograma de peso corporal) ou de citrato de sódio (0,5g/kg de peso corporal) foram exercitados em cicloergômetro a 120% da potência máxima correspondente ao

$VO_{2máx}$  ( $W_{máx}$ ), até à exaustão, em condições de alcalose metabólica. Os resultados demonstraram aumento na capacidade de trabalho supramáximo comparado ao grupo placebo (sem alcalose metabólica). Nesta condição, a alteração do pH extracelular promoveu aumento do co-transporte lactato/ $H^+$ , o que foi demonstrado através da correlação positiva entre o aumento da capacidade de trabalho e a quantidade de MCTs musculares, principalmente MCT4, que favorece a extrusão do lactato (Figura 1).

Outro estudo investigou, em indivíduos não treinados, a expressão de MCT1, MCT4, GLUT1, GLUT4 e atividade da enzima hexocinase após um protocolo agudo de exercício intermitente, que consistia em realizar 16 repetições de 6 minutos de bicicleta a ~90% do  $VO_{2pico}$ , uma vez a cada hora. Foi realizada biopsia muscular do vasto lateral antes do exercício e logo após a 1ª, 2ª, 9ª e 16ª repetições. Tanto o MCT4 quanto o GLUT4 aumentaram. Já o MCT1, o GLUT1 e a atividade da hexocinase não apresentaram alterações. Deste modo, a redução do glicogênio muscular e o aumento do lactato podem resultar em uma rápida regulação positiva do MCT4 e GLUT4 no músculo esquelético (GREEN et al., 2008).

Por outro lado, Bishop et al. (2007) avaliaram mulheres ativas que realizaram um protocolo agudo em cicloergômetro de alta intensidade, em que a carga inicial era de 50W com estágios de 4 minutos e descanso de 1 minuto entre os estágios. Após o descanso entre os estágios, a carga era aumentada em 30W, até a exaustão voluntária. Os resultados mostraram diminuição significativa no MCT1, MCT4 e diminuição da capacidade intramuscular de tamponamento logo após o exercício.

Apesar da exigüidade de resultados, parece que o exercício prolongado (>120 minutos) pode aumentar agudamente os MCTs em ratos (COLES et al., 2004) e em seres humanos (GREEN et al., 2002). Em contrapartida, um estudo que utilizou 10 minutos de estimulação elétrica de alta intensidade registrou redução no MCT1 e MCT4 sarcolemal em ratos (TONOUCHI; HATTA; BONEN, 2002). Neste sentido, os resultados com relação ao exercício agudo intenso apresentam controvérsias, com alguns trabalhos mostrando redução e outros,

aumento no MCT1 e MCT4. Diferentemente, o exercício prolongado e/ou moderado agudo induz a aumentos nestes MCTs.

### Efeitos crônicos do exercício

Em relação ao treinamento de alta intensidade, estudos têm demonstrado que esse tipo de treinamento pode melhorar a eficiência no transporte do lactato e, conseqüentemente, de íons  $H^+$  (PILEGAARD et al., 1999a; DUBOCHAUD et al., 2000; MESSONNIER et al., 2007). Pilegaard et al. (1999a) examinaram o efeito de oito semanas de treinamento de alta intensidade nos MCTs através da extensão de joelho unilateral, realizada no pico de força isométrica. As concentrações de MCT1 e MCT4 mostraram-se 76% e 32% mais elevadas na perna treinada e na não treinada, respectivamente, ao passo que a taxa de transporte do lactato e  $H^+$  foi 12% maior na perna treinada. Estas modificações mostraram que o treinamento de alta intensidade pode aumentar a capacidade de transporte do lactato e  $H^+$  na musculatura esquelética humana e a eficiência do músculo em liberar lactato e  $H^+$  durante o processo de contração.

Durante períodos de trabalho muscular intenso, a geração do lactato e  $H^+$  desencadeia um mecanismo envolvido no controle da acidose, além do sistema de tamponamento clássico (remoção dos prótons e do lactato da fibra muscular) (DIMMER et al., 2000; MESSONNIER et al., 2007). Deste modo, torna-se importante ressaltar a função da reação produzida pela enzima lactatodesidrogenase (LDH), pela qual cada molécula de piruvato catalisada em lactato gera uma molécula  $NAD^+$  no citosol, a qual consome um íon  $H^+$  e exerce função de tamponamento contra o acúmulo de prótons celulares (acidose) (ROBERGS; GHIASVAND; PARKER, 2004). Esta dinâmica proporciona a continuidade da produção de energia e a manutenção da capacidade de trabalho muscular, e ressalta a importância da regulação do pH intracelular.

Dubouchaud et al. (2000) verificaram, em indivíduos sedentários, que o treinamento de *endurance* de nove semanas, realizado em cicloergômetro, com seis sessões semanais de uma hora a 75% do  $VO_{2pico}$ , aumentou a

expressão de MCT1 em ~90%, provavelmente devido à sua localização nas membranas sarcolemal e mitocondrial. Essa localização facilitaria as trocas de lactato entre as células, tecidos e órgãos, promovendo, dessa forma, sua captação e oxidação em células com alta densidade mitocondrial. Após sete a oito dias de treinamento em cicloergômetro, com duração de duas horas a 60% do  $VO_{2máx}$ , foi observado aumento de 18% na expressão de MCT1 (BONEN et al., 1998). A alta afinidade com o lactato apresentada pelo MCT1, presente nas fibras musculares tipo I e coração, favorece sua remoção e o direciona para a oxidação como substrato energético nestas fibras (DIMMER et al., 2000; YOSHIDA et al., 2004).

Contrapondo-se à conclusão anterior, Eydoux et al. (2000), através da aplicação de um protocolo de treinamento de *endurance* em ratos, divididos em 4 grupos (controle, treinado, exercitado até a exaustão, treinado e exercitado até a exaustão), verificaram que não houve alteração da capacidade de transporte do lactato, apesar do aumento do conteúdo de MCT1 nos grupos treinados. Provavelmente, os resultados podem ter sido mascarados, devido ao fato de que a aplicação do protocolo de exercício até a exaustão induziu ao aumento de liberação do lactato.

Foi observado, em corredores de *endurance* treinados, que após seis semanas de treinamento intervalado realizado 3 vezes por semana com tiros máximos de 5-15s, houve aumento na expressão gênica do RNAm e da proteína MCT1 no músculo, porém não foram observadas alterações no MCT4 (BICKHAM et al., 2006). Similarmente, em homens ativos, após seis semanas de treinamento intervalado de ciclismo com 4-6 tiros de 30s e 4 minutos de recuperação entre as séries, foi observado aumento no MCT1. No entanto, ainda nesse estudo, também foi detectado aumento no MCT4 após seis semanas de treinamento.

No treinamento de alta intensidade ocorre, como resultado, aumento da expressão de MCT1 e MCT4 (DIMMER et al., 2000; MESSONNIER et al., 2007). O aumento do conteúdo de MCT4 reflete o aumento da capacidade de liberação do lactato das fibras musculares glicolíticas, principalmente para o sangue (Figura 1); dessa

forma, podemos dizer que uma alta capacidade de remoção do lactato da fibra muscular é importante fator de regulação do pH (DIMMER et al., 2000; MESSONNIER et al., 2007).

Evertsen; Medbo; Bonen (2001) realizaram um estudo comparativo em esquiadores com diferentes intensidades de treinamento durante cinco meses e observaram que a expressão de MCTs demonstra limites na capacidade de aumento. Foi observada, no grupo que executou o protocolo de intensidade moderada (60-70% do  $VO_{2máx}$ ), diminuição no conteúdo de MCT1, se comparado ao grupo que executou o protocolo de alta intensidade (80-90% do  $VO_{2máx}$ ), cujas concentrações de MCT1 e MCT4 não foram modificadas. De acordo com os autores, o resultado obtido pelos atletas pertencentes ao grupo de moderada e alta intensidade decorreu, provavelmente, do momento da realização das biopsias musculares, que foram conduzidas logo após uma temporada intensa de esqui, a qual pode ter promovido aumento na expressão de MCTs. Neste sentido, mesmo após o período de treinamento, alterações significativas nos MCTs estariam comprometidas.

Contrariamente, em estudo realizado com corredores treinados em *endurance*, foram observados, na expressão gênica de MCT1, aumentos significativos de fatores relacionados ao controle do pH, defesa antioxidante e metabolismo mitocondrial (ZOLL et al., 2006). Não obstante, estas alterações foram verificadas apenas no grupo de corredores que realizou um treinamento intermitente em condições de hipóxia [fração inspirada de  $O_2$  ( $FIO_2$ ) = 14,5%], equivalente a um treinamento em altitude de 3.000m. A hipóxia foi mimetizada através da diluição do ar ambiente com nitrogênio. O interessante deste estudo foi que, tanto nos corredores que realizaram o treinamento intervalado em hipóxia como os que o fizeram em normóxia [fração inspirada de  $O_2$  ( $FIO_2$ ) = 20,9%], as rotinas de treinamento de *endurance* em normóxia (cinco vezes por semana) foram mantidas. As modificações na expressão gênica, supracitadas, correlacionaram-se com a melhora na capacidade de *endurance* apenas no grupo submetido ao treinamento intervalado em hipóxia, devido ao aumento no tempo de

permanência na velocidade associada ao  $VO_{2máx}$ , também conhecido como Tlim. O treinamento intervalado complementar, em ambos os grupos, foi realizado em esteira rolante, duas vezes por semana, com duração total de seis semanas. Foi realizado um aumento progressivo do volume a cada semana, nas três primeiras semanas, sendo: 1ª semana: 2 x 12 minutos na velocidade associada ao limiar ventilatório 2 ( $VLV_2$ ); 2ª semana: 2 x 16 minutos no  $VLV_2$  e 3ª semana: 2 x 20 minutos no  $VLV_2$ , sendo cada série separada por um período de recuperação de 5 minutos a 60% do  $VO_{2máx}$ . Na 4ª semana, a  $VLV_2$  foi aumentada para atingir a mesma frequência cardíaca da 1ª semana, mas foram mantidos os 2 x 12 minutos. Finalmente, o volume foi aumentado novamente, na nova  $VLV_2$  a cada semana, até a 6ª semana (ZOLL et al., 2006).

Em outros estudos realizou-se a comparação das adaptações metabólicas em indivíduos saudáveis não atletas, tanto após seis semanas de treinamento de *endurance* de longa duração (90-120 minutos cada sessão) a 65% do  $VO_{2pico}$  quanto após seis semanas de treinamento intervalado de alta intensidade, constituído de 4 a 6 tiros máximos de 30s com intervalo de quatro minutos entre as séries (18 a 27 minutos cada sessão). Os autores concluíram que houve aumento nas enzimas envolvidas no metabolismo oxidativo e na capacidade de tamponamento muscular, os quais foram similares quando comparados os dois protocolos de treinamento (GIBALA, 2006; BURGOMASTER et al., 2008). Deste modo, parece sensato analisar a inclusão de treinamentos intervalados de alta intensidade para melhora da capacidade oxidativa e do conteúdo de MCTs; porém estudos com durações superiores a seis semanas e com atletas de elite ainda precisam confirmar estes resultados, uma vez que estas alterações podem se apresentar diferentes nessas condições. Por conseguinte, devido à facilidade de aplicação e duração reduzida em comparação aos protocolos de *endurance* clássicos, em períodos em que se disponha de pouco tempo para treinar, o treinamento intervalado de alta intensidade torna-se interessante.

Foi encontrado apenas um estudo com treinamento de força e MCTs em humanos, no qual foram realizadas seis semanas de um mesmo protocolo de treinamento em indivíduos saudáveis e em indivíduos diabéticos. Durante as primeiras duas semanas, os sujeitos realizaram três séries de dez repetições com 50% de 1 RM (carga máxima), três sessões por semana. A partir da terceira até a sexta semana foram realizadas quatro séries de 8 a 12 repetições a 70 a 80% de 1 RM, tendo o descanso entre as séries de um minuto e 30 segundos e com cada sessão a duração total de 30 minutos. A conclusão dos autores foi que o treinamento de força aumentou o conteúdo de MCT1 e MCT4 nos indivíduos saudáveis. Diferentemente, os indivíduos com diabetes tipo 2 apresentaram concentrações inferiores de MCT1 antes da intervenção, se comparados aos indivíduos saudáveis, ao passo que o treinamento de força corrigiu esta deficiência pelo aumento observado no MCT1 após seis semanas. No entanto, não foram observadas modificações no conteúdo de MCT4 dos diabéticos após a intervenção (JUEL; HOLTEN; DELA, 2004).

Comparando-se os protocolos apresentados nos estudos, com relação a diferentes intensidades de treinamento, fica evidente a importância do treinamento de alta intensidade para o aumento da capacidade muscular e conseqüente retardo no aparecimento de fadiga (HAWLEY, 2008). A melhora da capacidade de liberação do lactato pela fibra muscular através do MCT4 e da remoção do lactato sanguíneo pelo MCT1, comprovada com estes treinamentos, favorece a regulação do pH e a conseqüente manutenção da contração muscular para atender à demanda das sessões de exercícios físicos.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

As proteínas MCTs mostram-se importantes no que diz respeito ao transporte de lactato no músculo esquelético, o que pode auxiliar, concomitantemente, na liberação de  $H^+$  intracelular por simporte (controle do pH) e

também na captação e metabolização do lactato por outros tecidos. Apesar de pouco se saber a respeito dos mecanismos que medeiam o transporte do lactato pelos tecidos, importantes informações foram encontradas na literatura: i) existe relação entre o MCT1 e influxo de lactato e o MCT4 e efluxo de lactato; ii) há forte correlação entre o MCT1 e fibras oxidativas; iii) o MCT1 está presente também na membrana mitocondrial, enaltecendo a sua relação com a capacidade oxidativa; iv) o treinamento intervalado de alta intensidade também desempenha importante papel na melhora da capacidade oxidativa, ou seja, atua no sentido de elevar o limiar a fadiga, fazendo isso através das alterações nas concentrações de MCTs e concomitante efluxo de lactato para a corrente sanguínea.

Dessa forma, pode-se concluir que as proteínas MCTs apresentam-se como importantes reguladoras da homeostasia muscular e sanguínea, contribuindo de forma significativa para a manutenção do processo contrátil das fibras musculares e demanda do exercício físico. Ainda, o conhecimento e estudo das proteínas MCTs vêm a contribuir para que os profissionais envolvidos com a fisiologia do exercício passem a entender a produção e remoção do lactato de uma forma distinta da visão tradicional. Outra questão que deve ser levada em consideração é a inclusão de treinamentos intervalados para melhora da capacidade oxidativa, quer para indivíduos não atletas quer para atletas, especialmente em condições de tempo reduzido para a prática das sessões de exercício de longa duração. No caso de atletas, mais pesquisas devem ser realizadas com a aplicação de treinamentos intervalados em condições de hipóxia, com a manutenção da rotina de treinamento tradicional. Os resultados do trabalho de Zoll et al. (2006) parecem promissores.

Também é importante salientar que fatores como faixa etária, gênero e suplementação são importantes na resposta ao exercício físico, porquanto esses fatores podem apresentar alguma relação com os MCTs, abrindo novas perspectivas para as pesquisas futuras.

---

**PHYSICAL EXERCISE AND REGULATION OF LACTATE: ROLE OF MONOCARBOXYLATE TRANSPORTERS (MCT PROTEINS)**
**ABSTRACT**

Studies demonstrate the existence of 14 monocarboxylate transporters isoforms (MCTs), proteins of membrane which transport lactate and H<sup>+</sup>. In contrast, informations concerning the specific function of these several transporters are not specific. On the other hand, others are already well defined. So, the objective of this review was to clarify the effects of exercise on lactate transport and regulation by MCTs. MCT1 and MCT4 are found in muscle, suggesting, thus, distinct functions in the same tissue due to differences of lactate transport and, therefore, may respond differently to modifications in exercise intensities. In addition, it's known that endurance training can increase MCT1 muscle content as well as the intense interval training may induce increase in MCT1 and MCT4. These alterations in MCTs contribute to pH control and improve of oxidative capacity.

**Key words:** Monocarboxylate transporters. Lactate. Performance.

---

**REFERÊNCIAS**

- BAKER, S. K.; MACCULLAGH, K. J. A.; BONEN, A. Training intensity dependent and tissue specific increases in lactate uptake and MCT1 in heart and muscle. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 84, no. 3, p. 987-994, 1998.
- BENTON, C. R. et al. Monocarboxylate transporters in subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, New York, v. 323, no. 1, p. 249-253, 2004.
- BICKHAM, D. C. et al. The effects of short-term sprint training on MCT expression in moderately endurance-trained runners. **European Journal of Applied Physiology**, Berlin, v. 96, no. 6, p. 636-43, 2006.
- BISHOP, D. et al. High-intensity exercise acutely decreases the membrane content of MCT1 and MCT4 and buffer capacity in human skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 102, no. 2, p. 616-621, 2007.
- BONEN, A. et al. Abundance and subcellular distribution of MCT1 e MCT4 in heart and fast-twitch skeletal muscles. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, v. 278, no. 6, p. 1067-1077, 2000.
- BONEN, A. et al. Short-term training increases human muscle MCT1 and femoral venous lactate in relation to muscle lactate. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, v. 274, no. 1, p. 102-107, 1998.
- BONEN, A. The expression of lactate transporters (MCT1 e MCT4) in heart and muscle. **European Journal of Applied Physiology**, Berlin, v. 86, no. 1, p. 6-11, 2001.
- BONEN, A.; HEYNEN, M.; HATTA, H. Distribution of monocarboxylate transporters MCT1-MCT8 in rat tissues and humans skeletal muscle. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, Ottawa, v. 31, no. 1, p. 31-39, 2006.
- BROOKS, G. A. Mammalian fuel utilization during sustained exercise. **Comparative Biochemistry and Physiology: Biochemistry and Molecular Biology**, Oxford, v. 120, no. 1, p. 89-107, 1998.
- BURGOMASTER, K. A. et al. Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. **The Journal of Physiology**, London, v. 586, no. 1, p. 151-160, 2008.
- BUTZ, C. E. et al. MCT1 confirmed in rat striated muscle mitochondria. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 97, no. 3, p. 1059-1066, 2004.
- COLES, L. et al. Exercise rapidly increases expression of the monocarboxylate transporters MCT1 and MCT4 in rat muscle. **The Journal of Physiology**, Oxford, v. 561, no. 1, p. 253-261, 2004.
- CURI, R. et al. Ciclo de Krebs como fator limitante na utilização de ácidos graxos durante o exercício aeróbico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 47, n. 2, p. 135-143, 2003.
- DELTON, R. M.; HALESTRAP, A. P. Regulation of pyruvate metabolism in mammalian tissues. **Essay in Biochemistry**, London, v. 15, p. 37-77, 1979.
- DIMMER, K. S. et al. The low-affinity monocarboxylate transporter MCT4 is adapted to the export of lactate in highly glycolytic cells. **The Biochemical Journal**, London, v. 350, no. 1, p. 219-227, 2000.
- DUBOUCHAUD, H. et al. Endurance training, expression, and physiology of LDH, MCT1, and MCT4 in human skeletal muscle. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, v. 278, no. 4, p. 571-579, 2000.
- EVERTSEN, F.; MEDBO, J. I.; BONEN, A. Effect of training intensity on muscle lactate transporters and lactate threshold of cross-country skiers. **Acta Physiologica Scandinavica**, Stockholm, v. 173, no. 2, p. 195-205, 2001.
- EYDOUX, N. et al. Training does not protect against exhaustive exercise-induced lactate transport capacity alterations. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, v. 278, p. 1045-1052, 2000.
- FOX, J. E. M.; MEREDITH, D.; HALESTRAP, A. P. Characterisation of human monocarboxylate transporter

- 4 substantiates its role in lactic acid efflux from skeletal muscle. **The Journal of Physiology**, London, v. 529, no. 2, p. 285-293, 2000.
- GARCIA, C. K. et al. Molecular characterisation of a membrane transporter for lactate, pyruvate, and other monocarboxylates: implication for the Cori cycle. **Cell**, Cambridge, v. 76, no. 5, p. 865-873, 1994.
- GIBALA, M. J. Short-term sprint interval *versus* traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. **The Journal of Physiology**, London, v. 575, no. 3, p. 901-911, 2006.
- GREEN, H. et al. Increases in muscle MCT are associated with reductions in muscle lactate after a single exercise session in humans. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, v. 282, no. 1, p. 154-160, 2002.
- GREEN, H. J. et al. Rapid Upregulation of GLUT4 and MCT4 Expression During Sixteen Hours of Heavy Intermittent Cycle Exercise. **American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Bethesda, v. 1, no. 294, p. 594-600, 2008.
- HALESTRAP, A. P.; MEREDITH, D. The SLC16 gene family – from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond. **Pflügers Archiv: European Journal of Physiology**, Springer, v. 447, no. 5, p. 619-628, 2004.
- HALESTRAP, A. P.; PRICE, N. T. The proton-linked monocarboxylate transporter family: structure, function and regulation. **The Biochemical Journal**, London, v. 343, no. 2, p. 281-299, 1999.
- HARGREAVES, M. Metabolic Factors in Fatigue. **Sports Science Exchange**, Barrington, v. 18, no. 3, p. 1-6, 2005.
- HASHIMOTO, T. et al. Immunohistochemical analysis of MCT1, MCT2 and MCT4 expression in rat plantaris muscle. **The Journal of Physiology**, London, v. 567, no. 1, p. 121-129, 2005.
- HASHIMOTO, T.; HUSSIEN, R.; BROOKS, G. A. Colocalization of MCT1, CD147, and LDH in mitochondrial inner membrane of L6 muscle cells: evidence of a mitochondrial lactate oxidation complex. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, v. 290, no. 6, p. 1237-1244, 2006.
- HAWLEY, J. A. Specificity of training adaptation: time for a rethink? **The Journal of Physiology**, London, v. 586, no. 1, p. 1-2, 2008.
- JUEL, C. Current aspects of lactate exchange: lactate/H<sup>+</sup> transport in human skeletal muscle. **European Journal of Applied Physiology**, Berlin, v. 86, no. 1, p. 12-16, 2001.
- JUEL, C. Lactate-proton cotransport in skeletal muscle. **Physiological Reviews**, Bethesda, v. 77, no. 2, p. 321-358, 1997.
- JUEL, C. Muscle pH regulation: role of training. **Acta Physiological Scandinavica**, Stockholm, v. 162, no. 3, p. 359-366, 1998.
- JUEL, C.; HALESTRAP, A. P. Lactate transport in skeletal muscle — role and regulation of the monocarboxylate transporter. **The Journal of Physiology**, London, v. 517, no. 3, p. 633-642, 1999.
- JUEL, C.; HOLTEN, M. K.; DELA, F. Effects of strength training on muscle lactate release and MCT1 and MCT4 content in healthy and type 2 diabetic humans. **The Journal of Physiology**, London, v. 556, no. 1, p. 297-304, 2004.
- LAMB, G. D. Point: Counterpoint: Lactic acid accumulation is an advantage/disadvantage during muscle activity. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 100, no. 4, p. 1410-1412, 2006.
- MCCULLAGH, K. J. A. et al. Chronic electrical stimulation increases MCT1 and lactate uptake in red and white skeletal muscle. **The American Journal of Physiology**, Bethesda, v. 273, no. 2, p. 239-246, 1997.
- MCCULLAGH, K. J. A. et al. Role of the lactate transporter (MCT1) in skeletal muscles. **American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, v. 271, no. 1, p. 143-150, 1996.
- MESSONNIER, L. et al. Importance of pH regulation and lactate/H<sup>+</sup> transport capacity for work production during supramaximal exercise in humans. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 102, no. 5, p. 1936-1944, 2007.
- PHILP, A.; MACDONALD, A. L.; WATT, P. W. Lactate – a signal coordinating cell and systemic function. **The Journal of Experimental Biology**, London, v. 208, p. 4561-4575, 2005.
- PHILP, N. J.; YOON, H.; GROLLMAN, E. F. Monocarboxylate transporter MCT1 is located in the apical membrane and MCT3 in the basal membrane of rat RPE. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v. 274, p. 1824-1828, 1998.
- PILEGAARD, H. et al. Distribution of the lactate/H<sup>+</sup> transporter isoforms MCT1 and MCT4 in human skeletal muscle. **The American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, v. 276, no. 5, p. 843-848, 1999b.
- PILEGAARD, H. et al. Effect of high-intensity exercise training on lactate/H<sup>+</sup> transport capacity in human skeletal muscle. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, v. 276, no. 2, p. 255-261, 1999a.
- POOLE, R. C.; HALESTRAP, A. P. Transport of lactate and other monocarboxylates across mammalian plasma membranes. **The American Journal of Physiology**, Bethesda, v. 264, no. 4, p. 761-782, 1993.
- ROBERGS, R. A.; GHASVAND, F.; PARKER, D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. **American Journal of Physiology: regulatory, integrative and comparative physiology**, Bethesda, v. 287, no. 3, p. 502-516, 2004.

THOMAS, C. et al. Monocarboxilate transporters, blood lactate removal after supramaximal exercise, and fatigue indexes in humans. **Journal of Applied Physiology**, Washington, D.C., v. 98, no. 3, p. 804-809, 2005.

TONOUCHI, M.; HATTA, H.; BONEN, A. Muscle contraction increases lactate transport while reducing sarcolemmal MCT4, but not MCT1. **American Journal of Physiology- Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, v. 282, no. 5, p. 1062-1069, 2002.

WILMORE, J. H. Applied exercise physiology: a personal perspective of the past, present and future. **Exercise & Sport Sciences Reviews**, New York, v. 31, no. 4, p. 159-160, 2003.

WILMORE, J. H.; COSTIL, D. L. Physical energy: fuel metabolism. **Nutrition Reviews**, Washington, D.C., v. 59, no. 1, p. 13-16, 2001.

WILSON, M. C. et al. Lactic Acid Efflux from White Skeletal Muscle is Catalyzed by the Monocarboxylate

Transporter Isoform MCT3. **The Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 273, no. 26, p. 15920-15926, 1998.

YOSHIDA, Y. et al. Relationship between skeletal muscle MCT1 and accumulated exercise during voluntary wheel running. **Journal of Applied Physiology**, Washington, D.C., v. 97, no. 2, p. 527-534, 2004.

ZOLL, J. et al Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. III. Muscular adjustments of selected gene transcripts. **Journal of Applied Physiology**, Washington, D.C., v. 100, no. 4, p. 1258-1266, 2006.

Recebido em 07/02/08

Revisado em 30/05/08

Aceito em 20/08/08

---

**Endereço para correspondência:** Cláudia Regina Cavaglieri. Núcleo de Performance Humana, Mestrado em Educação Física, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba, Rodovia do Açúcar, Km 156, Campus Taquaral, CEP: 13400-911, Piracicaba-SP. E-mail: ccavagli@unimep.br