

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

A HIPERLACTATEMIA EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19 ESTÁ
ASSOCIADA AO AUMENTO DA MORTALIDADE

DENILSON JOSÉ PETROCHI

PORTO ALEGRE

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

**A HIPERLACTATEMIA EM PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19 ESTÁ
ASSOCIADA AO AUMENTO DA MORTALIDADE**

DENILSON JOSÉ PETROCHI

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Pneumológicas da
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, como requisito parcial para a
titulação de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Gilberto Friedman
Coorientador Dr. Rafael Barberena Moraes

PORTO ALEGRE

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Petrochi, Denilson José
A HIPERLACTATEMIA EM PACIENTES CRÍTICOS COM
COVID-19 ESTÁ ASSOCIADA AO AUMENTO DA MORTALIDADE /
Denilson José Petrochi. -- 2023.
64 f.
Orientador: Gilberto Friedman.

Coorientador: Rafael Barberena Moraes.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,
BR-RS, 2023.

1. Lactato. 2. COVID-19. 3. Mortalidade. 4.
SARS-CoV-2. 5. Cuidados Críticos. I. Friedman,
Gilberto, orient. II. Barberena Moraes, Rafael,
coorient. III. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação à Deus que é meu refúgio e fortaleza (Sl 46,1). À minha querida esposa Patrícia, que tem sido minha fonte constante de apoio e amor durante esta jornada, sem seu encorajamento e paciência, este trabalho não seria possível. Às minhas amadas filhas Lívia e Laura que são minha maior motivação e inspiração.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão ao Professor Dr. Gilberto Friedman pela sua paciência, estímulo, perseverança e suporte incondicionais ao longo desses anos de pós-graduação. Sua expertise e orientação foram fundamentais para o meu crescimento acadêmico e profissional. Além disso, gostaria de agradecer ao meu coorientador, Dr. Rafael Barberena Moraes, cuja contribuição foi especialmente importante para a conclusão deste trabalho.

Agradeço ao meu pai Admilson (in memoriam), a meu avô José (in memoriam) e a meu bisavô Luigi (in memoriam), cujas vidas exemplares nas comunidades onde viveram têm sido uma fonte constante de impulso e inspiração para minha determinação. Agradeço profundamente a esses homens notáveis, cujos exemplos de serviço e dedicação foram fundamentais para o meu crescimento pessoal e profissional.

À minha mãe, que é um exemplo de superação e amor, e moldou meu caráter juntamente com meu avô Francisco (in memoriam) e minha tia Naivete (in memoriam), que foram fundamentais na minha formação como ser humano e na busca pelo conhecimento.

Agradeço ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre e seus pacientes por terem proporcionado a minha formação como médico residente e, atualmente, como mestrando. Agradeço também ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade do Rio Grande do Sul e seus professores por terem me proporcionado novos conhecimentos de excepcional qualidade.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 METABOLISMO NORMAL DO LACTATO	16
2.1.1 Produção normal do lactato	16
2.1.2 Remoção ou clareamento (Fígado-Ciclo de Cori, Rins)	17
2.2 TIPOS DE HIPERLACTATEMIA	18
2.2.1 HIPERLACTATEMIA ASSOCIADA A SEPSE (SAHL)	19
2.2.1.1 Uso clínico do lactato sérico	21
2.2.1.2 A normalização e o clareamento do lactato como guia de ressuscitação	22
2.2.2 LACTATO NA COVID-19	24
3. JUSTIFICATIVA	27
4. OBJETIVOS	28
4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	28
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	28
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
6. ARTIGO	Erro! Indicador não definido.
7. TABELAS	Erro! Indicador não definido.
8. FIGURAS	Erro! Indicador não definido.
9. CONCLUSÃO	35
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
11. APÊNDICES E ANEXOS	38
10.1 PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Acetil-CoA	Acetil-coenzima A
ATP	Trifosfato de adenosina
CI	Intervalo de confiança
CO ₂	Dióxido de carbono
COVID-19	Doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2
CRT	Tempo de enchimento capilar
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DO ₂	Oferta de O ₂
FO	Fosforilação oxidativa
HR	Razão de risco (hazard ratio)
IQR	Intervalo interquartil
LDH	L-lactato desidrogenase
NAD ⁺	Nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidado
NADH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido
O ₂	Oxigênio
O ₂ ER	Extração de O ₂
PaO ₂ /FiO ₂	Razão entre a pressão arterial de oxigênio (PaO ₂) pela fração inspirada de oxigênio (FiO ₂).
P[_{cv-a}]CO ₂	Gradiente veno-arterial de gás carbônico
PAM	Pressão arterial média
PCR	Proteína C Reativa
PDH	Piruvato desidrogenase
Pi	Piruvato
RC	Razão de chances
ROC	Receiver operator characteristic curve
RR	Risco relativo
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SAPS-3	Simplified Acute Physiology Score 3
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SD	Desvio padrão
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences

SRAG	Síndrome respiratória aguda grave
SvcO ₂	Saturação venosa central de oxigênio
TCA	Ciclo do ácido tricarboxílico
TRS	Terapia renal substitutiva
UTI	Unidade de tratamento intensivo
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VM	Ventilação mecânica
VO ₂	Consumo de O ₂
Vs.	Versus

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Amostra**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 2. Desfechos**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 3. Pontos de Corte do lactato sérico**Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de obtenção da amostra de pacientes entre março e julho de 2020	Erro! Indicador não definido.
Figura 2. Curvas ROC	Erro! Indicador não definido.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O lactato sérico é considerado um dos biomarcadores que mais se relaciona com morbidade e mortalidade dos pacientes graves. Particularmente na apresentação inicial, a hiperlactatemia é considerada como marcador de hipoperfusão e deve ser usada para disparar a ressuscitação hemodinâmica, mesmo na ausência de hipotensão. A infecção por COVID-19 é uma resposta inflamatória aguda, intensa e dramática que pode evoluir para falências orgânicas e morte. A associação entre valores de lactato sanguíneo e desfecho clínico permanece incerta em pacientes com infecção por SARS-CoV-2.

OBJETIVO: O objetivo primário consiste em identificar se a hiperlactatemia nos três primeiros dias está associada com a mortalidade hospitalar nos pacientes com COVID-19, internados em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI). Objetivo secundário busca identificar o valor de corte de lactato sanguíneo mais adequado que se correlaciona com a mortalidade hospitalar nesses pacientes.

MÉTODOS: Neste estudo observacional, retrospectivo, unicêntrico, analisamos os prontuários eletrônicos de pacientes admitidos consecutivamente na unidade de terapia intensiva (UTI) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com o diagnóstico de SARS-CoV-2 no período entre março e julho de 2020. Foram coletados os níveis de lactato nos três primeiros dias (sendo considerados para análise o maior valor coletado em cada dia), variáveis demográficas, necessidade de suporte orgânico (uso de ventilação mecânica, terapia renal substitutiva, vasopressores) e desfecho na UTI e no hospital. Os pacientes foram divididos em dois grupos, conforme o nível de lactato sérico $< 2\text{ mmol/L}$ e lactato $\geq 2\text{ mmol/L}$, e suas variáveis foram comparadas.

RESULTADOS: Foram analisados 273 pacientes. A hiperlactatemia (lactato $\geq 2,0\text{ mmol/L}$) ocorreu em 79 (29%) pacientes, com mortalidade de 55 (70%). A presença de hiperlactatemia associou-se a idade mais avançada dos pacientes, maior SAPS-3, presença de diabetes mellitus, pressão arterial média mais baixa e menor relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ no primeiro dia de internação, além de maior uso de vasopressores e ventilação mecânica. Em relação à curva Receiver Operating Characteristic (ROC) do lactato para mortalidade hospitalar, foi encontrada no primeiro dia uma área sob a curva ROC (AUC-ROC) de 0,73, com a melhor relação (sensibilidade 70,4%, especificidade 66,5%) para prever a mortalidade hospitalar foi para o ponto de corte de lactato $\geq 1,6\text{ mmol/L}$, com o risco relativo (RR) de 1,94 (IC

1,51-2,48, $p < 0,001$). No segundo dia, a AUC-ROC foi de 0,69, com sensibilidade de 60,8% e especificidade de 69,9%, sendo o ponto de corte de lactato $\geq 1,5$ mmol/L, e o RR foi 1,71 (IC 1,31-2,48, $p < 0,001$). No terceiro dia, o ponto de corte também foi $\geq 1,5$ mmol/L, a AUC-ROC foi de 0,78, e o RR foi 2,43 (IC 1,67-3,53, $p < 0,001$). A associação entre a mortalidade e a hiperlactatemia permaneceu de forma independente, mesmo após ajustes para os efeitos de idade, SAPS-3, ventilação mecânica, uso de vasopressor e Terapia Renal Substitutiva (TRS), para o lactato $\geq 1,6$ mmol/L nas primeiras 24h de admissão, o RR foi de 1,25 (IC 1,13-1,39, $p < 0,001$) e para lactato ≥ 2 mmol/L nas primeiras 24h de admissão, o RR foi de 1,64 (IC 1,29-2,09, $p < 0,001$).

CONCLUSÃO: A hiperlactatemia, lactato sérico ≥ 2 mmol/L, em pacientes críticos com COVID-19 internados em UTI está associada a maior risco de morte.

PALAVRAS-CHAVE: Lactato; COVID-19; mortalidade; SARS-CoV-2; Cuidados Críticos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Serum lactate is considered one of the biomarkers that is most closely related to morbidity and mortality in critically ill patients. Particularly in the initial presentation, hyperlactatemia is considered a marker of hypoperfusion and should be used to trigger hemodynamic resuscitation, even in the absence of hypotension. COVID-19 infection is an acute, intense, and dramatic inflammatory response that can progress to organ failure and death. The association between blood lactate levels and clinical outcomes remains uncertain in patients with SARS-CoV-2 infection.

OBJECTIVE: The primary objective of this study is to identify whether hyperlactatemia in the first three days is associated with in-hospital mortality in COVID-19 patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU). The secondary objective is to identify the most appropriate cutoff value of blood lactate that correlates with in-hospital mortality in these patients.

METHODS: In this observational, retrospective, single-center study, we analyzed the electronic medical records of consecutively admitted patients with a diagnosis of SARS-CoV-2 in the Intensive Care Unit (ICU) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, between March and July 2020. We collected lactate levels in the first three days (considering the highest value collected each day), demographic variables, the need for organ support (mechanical ventilation, renal replacement therapy, vasopressors), and outcomes in the ICU and hospital. Patients were divided into two groups, based on serum lactate levels < 2 mmol/L and lactate ≥ 2 mmol/L, and their variables were compared.

RESULTS: A total of 273 patients were analyzed. Hyperlactatemia (lactate ≥ 2.0 mmol/L) occurred in 79 (29%) patients, with a mortality rate of 55 (70%). The presence of hyperlactatemia was associated with older age, higher SAPS-3 score, presence of diabetes mellitus, lower mean arterial pressure, lower PaO₂/FiO₂ ratio on the first day of admission, as well as increased use of vasopressors and mechanical ventilation. Regarding the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve of lactate for in-hospital mortality, an area under the ROC curve (AUC-ROC) of 0.73 was found on the first day, with the best sensitivity (70.4%) and specificity (66.5%) for predicting in-hospital mortality observed at a lactate cutoff of ≥ 1.6 mmol/L, with a relative risk (RR) of 1.94 (CI 1.51-2.48, $p < 0.001$). On the second day, the AUC-ROC was 0.69, with a

sensitivity of 60.8% and specificity of 69.9%, and the lactate cutoff was ≥ 1.5 mmol/L, with an RR of 1.71 (CI 1.31-2.48, $p < 0.001$). On the third day, the lactate cutoff was also ≥ 1.5 mmol/L, the AUC-ROC was 0.78, and the RR was 2.43 (CI 1.67-3.53, $p < 0.001$). The association between mortality and hyperlactatemia remained independent even after adjusting for age, SAPS-3 score, mechanical ventilation, use of vasopressors, and renal replacement therapy (RRT). For lactate ≥ 1.6 mmol/L in the first 24 hours of admission, the RR was 1.25 (CI 1.13-1.39, $p < 0.001$), and for lactate ≥ 2 mmol/L in the first 24 hours of admission, the RR was 1.64 (CI 1.29-2.09, $p < 0.001$).

CONCLUSION: Hyperlactatemia, defined as serum lactate ≥ 2 mmol/L, in critically ill patients with COVID-19 admitted to the ICU, is associated with a higher risk of death.

KEYWORDS: Lactate; COVID-19; mortality; SARS-CoV-2; Critical Care.

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo coronavírus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 - SARS-CoV-2). Foi primeiramente identificada em Wuhan, China, em 31 de dezembro de 2019 (1). Embora a maioria dos casos se apresente com sintomas leves uma minoria progride para doença respiratória aguda e hipóxia que requer hospitalização, e um subconjunto desenvolve síndrome respiratória aguda grave (SRAG), falência de múltiplos órgãos ou evoluem para óbito (2).

O lactato sérico é considerado um biomarcador que mais significativamente se relaciona morbidade e mortalidade dos pacientes graves (3, 4).

A presença de hiperlactatemia sinaliza uma taxa de mortalidade de até cinco vezes maior em comparação com pacientes sépticos que nunca desenvolvem hiperlactatemia (5). Particularmente na apresentação inicial, a hiperlactatemia é considerada como marcador de hipoperfusão e deve ser usada para disparar a ressuscitação hemodinâmica, mesmo na ausência de hipotensão (6, 7, 8).

Em quase qualquer contexto de doença crítica, diminuições nos níveis de lactato após o início do tratamento estão associados a um melhor desfecho (5). Contudo, a normalização do lactato só é atingida em metade dos pacientes, mesmo quando o manejo hemodinâmico foi adequado (9). Isso demonstra que o lactato deve ser interpretado em conjunto com outros parâmetros de oxigenação tecidual, pois o lactato aumenta por mecanismos hipóxicos e não-hipóxicos como a própria inflamação da sepse (10).

A infecção por COVID-19 é uma resposta inflamatória aguda, intensa e dramática que acarreta falências orgânicas e morte. Parece lógico, pensar que a hipoperfusão seja frequente nesses pacientes. Contudo, choque séptico não parece ser uma característica comum entre pacientes graves com COVID (11). A necessidade e a intensidade de uso de drogas vasopressoras e a taxa de geração de lactato nos pacientes com COVID-19 é inferior daquelas com choque séptico bacteriano (12). Além disso, a relação entre a COVID-19 e hipoperfusão é pobre (13). Um estudo observacional de caso-controle com 30 pacientes graves com COVID-19 e 33 pacientes com choque séptico bacteriano sugere que pacientes com COVID 19

exibem uma resposta microvascular e endotelial diferente à infecção do que aqueles com choque séptico (14).

A COVID-19 grave mesmo sendo predominantemente um quadro pulmonar, está associada a disfunção sistêmica e o monitoramento da concentração de lactato sanguíneo é esperada ser útil. No entanto, a associação entre os valores de lactato sanguíneo e o resultado clínico permanece incerta em pacientes com infecção por SARS-CoV-2.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 METABOLISMO NORMAL DO LACTATO

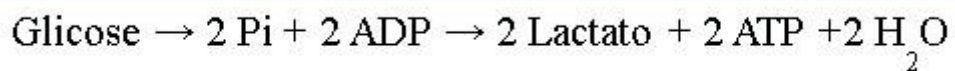
2.1.1 Produção normal do lactato

O ácido láctico é um composto orgânico α -hidroxiácido cuja fórmula molecular é $C_3H_6O_3$ e a fórmula estrutural é representada como $CH_3-CH(OH)-COOH$. Possui uma acidez pK_a de 3.86. O ácido láctico sofre desprotonação para formar sua base conjugada, o íon lactato. A razão entre o íon lactato e o ácido láctico é de aproximadamente 3.000:1 na presença de pH fisiológico dos seres humanos, convencionando-se chamar comumente o ânion lactato de "lactato". O lactato possui dois estereoisômeros: L-lactato e D-lactato. O L-lactato compõe quase a totalidade do lactato presente no ser humano porque as células dos mamíferos contêm exclusivamente L-lactato desidrogenase (LDH), a enzima que converte o piruvato em lactato (em estados fisiológicos normais, o D-lactato é produzido em concentrações nanomolares) (15). O lactato é um produto do metabolismo energético e produzido em taxa constante no organismo, portanto, reflete o equilíbrio entre a produção, conversão e eliminação.

O lactato é produzido a uma taxa de 1500 mmol/dia (15-20 mmol/kg/dia) (16). A concentração normal sérica é entorno de 1 mmol/L, mesmo um aumento nas concentrações de lactato sanguíneo $> 0,75$, ou níveis séricos $> 1,5$ mmol/L foram associadas com aumento de mortalidade (9). Não há certeza do equilíbrio exato entre a produção, utilização e eliminação do lactato produzido por cada órgão (17).

A produção do lactato é realizada pelos músculos (25%), pele (25%), cérebro (20%), glóbulos vermelhos (20%) e intestinos (10%) (18). O lactato é formado a partir do piruvato no citosol como parte da glicólise em uma proporção de 10:1 de piruvato : lactato. Duas moléculas de piruvato ($C_3H_4O_3$) são produzidas a partir de uma molécula de glicose através da glicólise e, em seguida, reduzidas a lactato pela enzima LDH (L-lactato desidrogenase), esta possui a capacidade de catalisar a reação piruvato/lactato em ambas as direções, dependendo da condição prevalecente na célula, portanto, qualquer condição que aumente a geração de piruvato aumentará a geração de lactato. Esta reação permite que a NADH seja oxidada a NAD^+ , que serve

como um agente oxidante necessário na geração de trifosfato de adenosina (ATP) (19). Via bioquímica resumida da produção de lactato:



É gerado um saldo de apenas 2 ATP (são produzidas 4 moléculas, mas duas são consumidas no processo), evidenciando uma baixa eficiência energética, no entanto, essa forma de glicólise é essencial e primordial para o equilíbrio bioquímico do organismo (20, 21) e em situações de estresse pode ser acelerada centenas de vezes (22).

Uma análise quantitativa mostrou que o lactato tem funções diretas em todos os órgãos, sendo crucial para a geração de energia e estimulação do ciclo do TCA (23). O lactato, também, por meio de sistemas de retroalimentação positivos e negativos regula a energia baseado na sua concentração (24). Outra função seria a propriedade do lactato em funcionar como um tampão redox, como importante substrato metabólico, o lactato seria uma molécula de sinalização redox intercelular e intertecido que fornece energia para o metabolismo oxidativo mantendo a homeostase redox (25).

2.1.2 Remoção ou clareamento (Fígado-Ciclo de Cori, Rins)

O lactato é metabolizado pelo fígado (cerca de 60%), rins (cerca de 30%) e outros órgãos (18, 26). O clareamento do lactato é estimado em 800 a 1800 ml/min (27).

2.1.2.1 Gliconeogênese

Através da gliconeogênese o lactato é transformado em glicose (ciclo de Cori), sendo o principal substrato de glicose por essa via. Os hepatócitos são o principal local de captação de lactato oxidado, os rins respondem por aproximadamente 30% do metabolismo do lactato.

2.1.2.2 Oxidação

É a remoção do lactato pela oxidação via piruvato e Ciclo do ácido tricarboxílico. Aproximadamente metade do lactato disponível é eliminada via oxidação em repouso e 75 a 80% durante o exercício (28).

A piruvato desidrogenase (PDH) realiza a remoção irreversível do lactato que catalisa a formação do piruvato, que entra no TCA através de sua transformação em acetil-coenzima A (acetil-CoA). Com a entrada no ciclo do TCA, a acetil-CoA forma uma unidade de dois carbonos. Dessa forma, o equilíbrio sistêmico entre a glicólise e o fluxo de PDH pode ser o determinante para manter os níveis de lactato. A PDH é um componente de um complexo cataliticamente ativo que é regulado pelo estado de fosforilação da subunidade E1 α e NADH, que juntos inibem a atividade de PDH, resultando em níveis elevados de lactato circulante sob condições de atividade mitocondrial prejudicada. O acúmulo de lactato ativa as células musculares esqueléticas, convertendo o lactato em glicose, disponibilizando esta para fornecer energia (29). O piruvato é a única fonte para a formação do lactato (30). Diferentemente do que se acreditava no passado o lactato pode ser transportado, principalmente por difusão, através da membrana mitocondrial pelos Transportadores de monocarboxilato (proteínas MCTs) e ser oxidado a piruvato pelo complexo de oxidação do lactato mitocondrial (mLOC), teoria do Shuttle intracelular de lactato (31). O lactato pode ser distribuído para células, tecidos e órgãos adjacentes para servir como substratos oxidativos ou substrato gliconeogênico como parte de um “transporte de lactato célula a célula” adjacente (32).

2.2 TIPOS DE HIPERLACTATEMIA

O lactato foi visto como um produto do metabolismo anaeróbico em grande parte no músculo esquelético, um conceito conhecido como “modelo de débito de oxigênio” que foi pioneira na década de 1920. A partir de 1970 várias evidências vêm demonstrando que o lactato é um intermediário fundamental em inúmeros processos metabólicos e um combustível altamente móvel para o metabolismo aeróbico, com isso, estudos mais recentes não estão mais rotulado como um subproduto do metabolismo da glicose, mas um importante metabólito intermediário produzido na via

aeróbia, tendo sua liberação aumentada como consequência do aumento ou aceleração da glicólise aeróbica e da resposta ao estresse.

A hiperlactatemia foi categorizada quanto a sua origem em hiperlactatemia hipóxico-isquêmica que é secundária à oxigenação e/ou perfusão tecidual inadequada, e hiperlactatemia não-hipoxêmica, na qual a perfusão não está alterada (33).

A hiperlactatemia hipóxico-isquêmica seria representada por isquemia que pode ser global, regional ou microcirculatória, exemplos de causas isquêmicas globais são a sepse, choques (sépticos, obstrutivos, cardiogênicos e hemorrágicos) e parada cardiorrespiratória; causas de hipoperfusão regional são a isquemia de um membro, isquemia mesentérica. A hipóxia pode ser global como nos pacientes com intoxicação por monóxido de carbono, insuficiência respiratória devido à SDRA (Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto), asma grave, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asfixia. Vários mecanismos estão presentes, mas o mais importante nesses casos de níveis aumentados de lactato decorrente de causa hipoxêmica seria o aumento da relação piruvato/lactato porque, no cenário de hipóxia, a piruvato desidrogenase (PDH) é inibida e o piruvato é desviado para a produção de lactato (23).

A hiperlactatemia não hipóxico-isquêmica poderia ser explicada por um processo de falha da depuração como na insuficiência hepática e renal; relacionados à disfunção da PDH presentes na sepse, deficiência de tiamina, excesso de catecolaminas, álcool e cetoacidose metabólica; impossibilidade de participação da fosforilação oxidativa na mitocôndria são exemplos as intoxicação por cianeto, salicilatos, metabólitos do metanol e do etilenoglicol, além do efeito de certas drogas como antirretrovirais, ácido valpróico, biguanidas; aceleração da glicólise aeróbica presente no aumento dos esforços físicos, sepse, convulsões, carga maciça de frutose e em doenças malignas (34). Além de outras causas como os erros inatos do metabolismo (35).

2.2.1 HIPERLACTATEMIA ASSOCIADA A SEPSE (SAHL)

O lactato sérico tem sido utilizado há décadas como estratégia de ressuscitação em pacientes sépticos, monitorando a sua concentração, perseguindo através de

terapias a sua diminuição, além de possibilitar a estratificação de risco e funcionar como uma ferramenta de previsão de mortalidade na sepse (36,37).

Durante a hiperestimulação do sistema simpático, catecolaminas endógenas são liberadas durante o estresse, aumentando a atividade Na^+/K^+ ATPase e aumentando a produção de lactato mesmo em condições de oxigenação adequadas, é o racional para o aumento do lactato em estágios iniciais da sepse que estimularia intensamente a glicólise, aumentando a relação piruvato/lactado que normalmente é de 10:1, o que permitiria o acúmulo do lactato, um estado metabólico alterado que excede a capacidade oxidativa da mitocôndria, além do clareamento inadequado, da ação de medicamentos, anomalias da microcirculação e, finalmente, a má perfusão tecidual (34).

Este estado metabólico alterado que excede a capacidade oxidativa da mitocôndria acontece quando a taxa de metabolismo de carboidratos excede a capacidade oxidativa da mitocôndria. O piruvato é produzido por uma utilização aumentada de glicose. O piruvato é assim produzido mais rapidamente do que pode ser transformado em acetil-CoA pela PDH. Isso aumenta a concentração celular de piruvato, que por sua vez aumenta a produção de lactato (38). Revelly e colegas (2005) demonstraram na sepse e choque séptico que a hiperlactatemia parece estar relacionada ao aumento da produção, enquanto a remoção de lactato é semelhante à de indivíduos saudáveis (39).

A teoria da hipóxia tecidual repousa muito na análise da microcirculação, sendo, também, responsável pelo aumento do lactato. As citocinas pró-inflamatórias levam à disfunção das células endoteliais e hematológicas, acarretando desarranjos profundos da microcirculação na sepse com áreas de nenhum fluxo ou fluxo lento ou fluxo excessivamente rápido (40, 41).

A lesão direta por meio da hipoxemia citopática e a falha mitocondrial direta foram propostos como outras causas, mas não há uma compreensão fechada nesse quesito (42, 43, 44). Nedel et al (2022) realizaram um estudo para tentar entender a interação entre a disfunção mitocondrial e a hipoperfusão no choque séptico. Encontraram que as alterações no metabolismo mitocondrial dos linfócitos estão associadas ao lactato arterial pós-ressuscitação no choque séptico, mas não estão associados à presença de um estado de hipoperfusão. (45).

A fonte da geração de lactato nos quadros infecciosos permanece controversa. As duas regiões suspeitas de gerarem a maior parte do lactato na sepse são os

pulmões e os músculos esqueléticos. A evidência mais forte vem dos pulmões como geradores de lactato na sepse conforme Opdam e Bellomo (2000) (46). A hipótese é que a estimulação do receptor β_2 de neutrófilos por catecolaminas endógenas causem uma produção significativa de lactato, que é ainda corroborado pelo grande número desses receptores encontrados nos pulmões. Segundo Levy et al (2005) o tecido muscular demonstrou ter níveis de lactato significativamente mais elevados no choque séptico (21). O lactato pode representar até 60% de fonte de energia cardíaca através da oxidação durante situações de estresse como durante o exercício, estimulação β -adrenérgica, pós-carga elevada, estimulação rápida e durante o choque, e é utilizado em repouso também (47). O lactato responde por cerca de 7% da necessidade de energia cerebral em condições basais e até 25% durante o exercício e hiperlactatemia (48, 49). Outra possível causa de estímulo à hiperlactatemia, é a resistência à insulina, a insulina age sobre a PTH aumentando o lactato (50). Uma fonte adicional de elevação do lactato na sepse é a glicólise leucocitária. Como outros tecidos, as células inflamatórias passam por processos aeróbicos de glicólise acelerados durante a sepse e têm um aumento acentuado da produção de lactato, semelhante ao que ocorre nos pulmões.

2.2.1.1 Uso clínico do lactato sérico

Vários estudos foram realizados com a dosagem de lactato sérico com a intenção de prognosticar e tratar os quadros graves de sepse e choque séptico, prevenindo, assim, a morbi-mortalidade. Esses estudos objetivavam definir, também, qual seria o ponto de corte ideal do lactato, qual o melhor intervalo entre as coletas e qual seria um percentual satisfatório de redução dos níveis de lactato para tratar.

Em um estudo de Vincent et al (1983) foram acompanhados prospectivamente 17 pacientes durante a fluido ressuscitação na presença de choque não cardiogênico, os pacientes que sobreviveram apresentaram uma queda de $> 5\%$ de lactato na primeira hora (51).

Friedman et al (1995) realizou um estudo prospectivo para comparar o valor prognóstico das concentrações do lactato sanguíneo, pH intramucoso gástrico e sua combinação em pacientes com sepse grave. As concentrações de lactato permaneceram altas nos não sobreviventes e diminuíram progressivamente nos

sobreviventes, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre lactato ou pH intramucoso e variáveis derivadas de oxigênio (52).

Em outro estudo, Friedman et al (1998) revisaram os dados de hemodinâmica e de gasometria retrospectivamente coletados de pacientes em quem a DO_2 (oferta de O_2) estava agudamente alterada durante um episódio de choque séptico (fase A) e após a recuperação deste episódio (fase B). Concluem que a dependência e a independência de suprimento de oxigênio podem ser encontradas em momentos diferentes no mesmo paciente criticamente doente. O estudo mostrou que o conceito de que a dependência de VO_2/DO_2 é um marcador de choque séptico. Intervenções para aumentar DO_2 são provavelmente justificados quando este fenômeno está presente (6).

Soliman e Vincent (2010) realizaram um estudo que mostrou uma relação direta entre o lactato sérico na admissão da UTI e mortalidade, além de uma maior taxa de permanência na UTI naqueles com hiperlactatemia que sobreviveram (5).

Masyuk et al (2019) em seu estudo retrospectivo, queriam correlacionar se as alterações na concentração de lactato ao longo do tempo estavam associadas à sobrevida em pacientes sépticos. Os pacientes com menor variabilidade de lactato ($\Delta 24\text{Lac}$) eram clinicamente mais doentes e os com $> \Delta 24\text{Lac}$ estavam associados com diminuição da mortalidade intra-hospitalar, sendo o corte ideal de $\Delta 24\text{Lac}$ de 19% (53).

2.2.1.2 A normalização e o clareamento do lactato como guia de ressuscitação

Jansen et al (2009) realizaram uma revisão sistemática para avaliar se o uso do lactato na prática clínica era apropriado. Concluíram que a mensuração do lactato em pacientes gravemente enfermos tinha lugar na estratificação de risco, mas não permitia afirmar se o uso rotineiro do lactato como ferramenta de alvo de ressuscitação era efetivo, afirmaram, ainda, que a lactatemia era acurada em termos de técnica de mensuração repetidas, fornecia não apenas o diagnóstico, mas também importante informação prognóstica, tinha sua análise diretamente, ao invés de estimativas através de outras variáveis acidobásicas, tinha um certo grau de confiabilidade da equipe de saúde, podia alterar as decisões terapêuticas, poderia potencialmente melhorar o desfecho do paciente quando combinado com um algoritmo de tratamento

para otimizar o fornecimento de oxigênio, teria uma validade externa mundialmente e tinha uma relação custo-benefício desconhecida naquela época, e, novamente, a hiperlactatemia deve ser interpretada conjuntamente com outras variáveis e o quadro clínico global do paciente (54).

Novamente, em 2010, Jansen e colegas buscaram diminuir o lactato em 20% ou mais a cada 2 horas nas primeiras 8 horas de permanência na UTI. Como resultado encontram que o grupo intervenção recebeu mais fluidos, com menor mortalidade hospitalar quando ajustado para gravidade, as pontuações da SOFA foram mais baixas entre 9 e 72 horas, os inotrópicos puderam ser interrompidos mais cedo e os pacientes puderam ser desmamados da ventilação mecânica e receber alta da UTI antes (8).

Glenn Hernandez et al (2014), tentaram responder a pergunta de quando é o melhor momento para parar a ressuscitação no choque séptico. Isso é importante para não impor um excesso de ressuscitação na tentativa de normalizar o lactato. Seu objetivo foi comparar as taxas de normalização da saturação venosa central de oxigênio ($SvcO_2$), gradiente veno-arterial de gás carbônico ($P(cv-a)CO_2$), tempo de enchimento capilar (CRT) e do lactato em uma coorte de sobreviventes de choque séptico. As variáveis de fluxo ($SvcO_2$, $P[cv-a]CO_2$ e o CRT normalizaram rapidamente em mais de 70% dos sobreviventes em 6 h, sugerindo que as medidas de ressuscitação hemodinâmica haviam atingido o objetivo de equilibrar a oferta ao consumo de O_2 . O lactato diminuiu significativamente em 6 h em comparação com o basal 4,0 [3,0 a 4,9] vs. 2,7 [2,2 a 3,9] mmol/L; $p < 0,01$), mas apenas 52% dos pacientes atingiram a normalidade em 24 horas, ou seja, enquanto as variáveis relacionadas a fluxo exibem maiores taxas de normalização, o lactato sanguíneo parece permanecer elevado por mecanismos não hipóxicos e, assim, a busca da normalização levaria a excesso de fluídos ou drogas vasoativas e seus para-efeitos (55).

Em um editorial intitulado “Lactate-guided resuscitation saves lives: no” (A ressuscitação guiada por lactato salva vidas: não), Monnet et al (2016) refere que é compreensível que os clínicos procurem instrumentos simples para orientar a ressuscitação, explica que a base teórica para usar o lactato para guiar a ressuscitação durante estados de choque é baseada na falsa premissa de que a hiperlactatemia indica especificamente hipóxia tecidual, na verdade como visto anteriormente, muitas condições levam ao aumento do lactato. Reitera que usar o

lactato de forma isolada para guiar a ressuscitação hemodinâmica é, em essência, limitada. Sugere que ao invés de usar apenas o lactato, a hipóxia tecidual deve ser avaliada em uma análise combinada incluindo outros índices, como $SvcO_2$ ou índices derivados do gradiente veno-arterial de gás carbônico $P[cv-a]CO_2$ (10).

O estudo multicêntrico ANDROMEDA-SHOCK (2019) (56) avaliou 416 pacientes com choque séptico. O objetivo era comparar uma ressuscitação direcionada ao tempo de enchimento capilar durante o choque séptico em adultos com uma ressuscitação direcionada ao nível de lactato para reduzir a mortalidade. Baseado em estudos prévios (57, 58, 59, 8, 60, 38, 55) a ideia central do estudo era que a busca da normalização de uma variável de fluxo indicaria o término dos esforços hemodinâmicos iniciais e evitaria o excesso de medidas como reposição de fluidos em comparação ao lactato que pode permanecer elevado por causas não hipóxicas. A ressuscitação guiada pela perfusão periférica foi associada a menor disfunção orgânica em 72 horas e redução na mortalidade (61). A redução da morbi-mortalidade foi observada mesmo com significativa redução do volume de fluidos.

2.2.2 LACTATO NA COVID-19

As diretrizes da The Surviving Sepsis Campaign Coronavirus Disease 2021 sugerem que os pacientes com COVID-19 que necessitam de ressuscitação volêmica devem ser tratados de forma idêntica àqueles com choque séptico, embora tal indicação não tenha sido diretamente relacionada com os valores de lactato sanguíneo. O conhecimento atual que possuímos é escasso para afirmarmos que a dosagem precoce na avaliação inicial e o monitoramento seriado da concentração de lactato no sangue poderia ser útil na UTI nos pacientes graves com COVID-19 (62).

Hutchings et al (2021) em seu estudo explorou as respostas microcirculatórias, endotelial e inflamatória em pacientes com COVID-19 gravemente enfermos e as comparou a um grupo de pacientes com choque séptico bacteriano em um estudo observacional de caso-controle prospectivo com 30 pacientes com COVID-19 e 33 pacientes com choque sépticos e concluíram que não houve evidência de comprometimento significativo da microcirculação sublingual, lesão endotelial generalizada ou liberação de citocinas inflamatórias (14).

Lippi et al (2021) realizaram uma revisão da literatura para investigar a relação do COVID-19 e coagulopatia. Há evidências de que essa relação esteja presente,

ocasionado lesão de órgão alvo, disfunção sistêmica, trombose e isquemia, com prejuízo da microcirculação com risco potencial de elevação dos níveis de lactato assim como fatores de inflamação sistêmica, semelhante ao que ocorre na sepse (63).

Velavan et al (2021) conduziram um estudo na Alemanha comparando pacientes hospitalizados com COVID-19 moderado e grave com pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve. Os níveis de lactato foram significativamente maiores nos pacientes hospitalizados em relação aos ambulatoriais média de 3,3 mmol/L contra 1,4 mmol/L (64).

Reyes (2022) desenvolveu um estudo de coorte observacional prospectivo, multicêntrico e multinacional de indivíduos internados em 22 hospitais da América Latina. Um total de 3.008 pacientes foram incluídos no estudo. Os pacientes internados na UTI tiveram uma média maior de pontuação no escore 4C de gravidade. Os níveis de lactato também estavam aumentados nos pacientes que necessitaram internação na UTI média de $1,44 \pm 1,1$ mmol/L vs. $1,84 \pm 1,4$ mmol/L ($p < 0.001$) e foi associado independentemente com a internação em UTI em pacientes com COVID-19 (65).

Em outro estudo, desenvolvido por Hökenek, e Rohat em 2021 na Turquia, os pacientes com hiperlactatemia apresentaram maior taxa de internação na UTI e maior taxa de mortalidade (66). Chen et al (2020) na China analisaram 1168 paciente com COVID-19 moderado, encontrando um tempo médio para deterioração do estado clínico de 11 dias, como os níveis de lactato de 1,7 (IQR 1,4-1,9) mmol/L para os moderadamente doentes comparados com 3,3 (IQR 2,3-4,4) mmol/L para os severamente doentes (67).

Bruno et al (2021) realizaram um estudo observacional com 2860 pacientes idosos com > 70 anos com COVID-10 (The COVIP study) admitidos em 151 UTI de 26 países. A presença de lactato basal ≥ 2 mmol/L nas primeiras 24h estava associado independentemente com maior mortalidade na UTI (68).

Wendel Garcia et al (2020) analisaram 639 pacientes críticos registrados na base de dados europeia “Risk Stratification in COVID-19 patients in the Intensive Care Unit (RISC-19-ICU)” com dados coletados de 10 países, encontraram que os principais fatores independentes de mortalidade foram hipoxemia, disfunção renal e da microcirculação e a ativação da coagulopatia. O valor do lactato dos sobreviventes foi de 1,1 (IQR 0,8-1,5) e dos não sobreviventes de 1,3 (IQR 1,0-1,8) com $p = 0,005$ (69).

Em 2020 na Grécia, Vassiliou et al realizaram um estudo unicêntrico com 122 pacientes com COVID-19 moderado a grave. Encontraram que um lactato basal alto na admissão nos sobreviventes de 1,4 mmol/L (IQR 1.0–1.8) e nos não sobreviventes de 2,0 (IQR 1,4–2,3) era um fator independente como preditor de mortalidade na UTI em 28 dias com um risco relativo (RR) de 2,448 (95% CI 1,267–4,730, $p = 0.008$) (70).

Carpenè et al (2022) realizaram uma revisão sistemática da literatura sobre a COVID-19 para correlacionar a concentração plasmática de lactato e a morbimortalidade. Analisaram 19 estudos, totalizando 6.459 pacientes, encontrando que os pacientes com COVID-19 com pior desfecho tendem a apresentar maior valores de lactato do que aqueles com melhor resultado (71).

3. JUSTIFICATIVA

Embora o COVID-19 tenha sido originalmente classificada como doença respiratória primária devido ao frequente acometimento pulmonar, apresentando como uma forma grave de pneumonia intersticial e com alto risco de progressão para síndrome respiratória aguda grave (SDRA), a COVID-19 é caracterizada pela desregulação de múltiplas vias biológicas, espelhados por um resposta imune anormal e uma resposta exagerada do estado pró-inflamatório, que finalmente convergem para desencadear o clínico clássico e a sua gravidade inerente em parte dos pacientes afetados, ou seja, um quadro de sepse viral.

O lactato é um biomarcador associado ao prognóstico em pacientes em terapia intensiva, com um desfecho satisfatório com a sua normalização ou sua redução. No entanto, ainda não há evidências suficientes sobre sua importância na previsão de desfechos na COVID-19. Isso é particularmente preocupante em pacientes com uma doença tão avassaladora que vem afetando milhões de pessoas desde 2019, causando centenas de milhares de mortes e continua, em certas regiões do planeta a sobrecarregar os sistemas de saúde. Novos estudos descrevem uma infinidade de fatores do paciente - incluindo achados demográficos, clínicos, imunológicos, hematológicos, bioquímicos e radiográficos - que podem ser úteis para os médicos preverem a gravidade e a mortalidade da COVID-19.

Ao se considerar o quadro clínico, a avaliação inicial e o monitoramento seriado da concentração de lactato no sangue pode ser concebivelmente útil a confirmação da associação entre o aumento dos níveis de lactato no sangue e a gravidade da doença e a mortalidade. Considerando ser um exame de baixo custo, com mínimos riscos na sua coleta (semelhante a qualquer outro exame laboratorial), fácil replicabilidade e trazer inúmeras informações, este estudo tem a intenção de avaliar se o hiperlactatemia tem papel em prognosticar desfechos em pacientes com COVID-19, assim como faz com pacientes com choque.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

O objetivo primário deste estudo é determinar se a concentração de lactato sanguíneo nos três primeiros dias de internação na UTI está associada mortalidade em pacientes gravemente enfermos com COVID-19

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Identifica o valor de corte de lactato sanguíneo que melhor se correlaciona com a mortalidade.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;15;395(10223):497-506.
2. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, Nguyen TV, Nguyen HT, Le HQ, Nguyen TT, et al. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med*. 2020 Feb 27;382(9):872-874.
3. Godinjak A, Jusufovic S, Rama A, Iglica A, Zvizdic F, Kukuljac A, et al. Hyperlactatemia and the Importance of Repeated Lactate Measurements in Critically Ill Patients. *Med Arch*. 2017 Dec;71(6):404-407.
4. Calvete JO, Schonhorst, L, Moura, DM, Friedman, G. Acid-base disarrangement and gastric intramucosal acidosis predict outcome from major trauma. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2008 Mar-Apr;54(2):116-21.
5. Soliman HM, Vincent JL. Prognostic value of admission serum lactate concentrations in intensive care unit patients. *Acta Clin Belg*. 2010 May-Jun;65(3):176-81.
6. Friedman G, De Backer D, Shahla M, Vincent JL. Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Med*. 1998 Feb;24(2):118-23.
7. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, von Groote TC, Jayarajah U, Weerasekara I, Esfahani MA, et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020 Mar 30;9(4):941.
8. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleeswijk Visser SJ, van der Klooster, Bakker J, et al. LACTATE study group. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 15;182(6):752-61.
9. Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Cooper DJ, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care*. 2010;14(1):R25.
10. Monnet X, Delaney A, Barnato A. Lactate-guided resuscitation saves lives: no. *Intensive Care Med*. 2016 Mar;42(3):470-471.
- 11 Gupta GS. The Lactate and the Lactate Dehydrogenase in Inflammatory Diseases and Major Risk Factors in COVID-19 Patients. *Inflammation*. 2022 Dec;45(6):2091-2123.
12. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhou X, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020 Jun;127:104370.

13. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Marzio MAL, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020 Nov 17;15(11):e0241955.
14. Hutchings SD, Watchorn J, Trovato F, Napoli S, Mujib SF, Hopkins P, McPhail M. Microcirculatory, Endothelial, and Inflammatory Responses in Critically Ill Patients With COVID-19 Are Distinct From Those Seen in Septic Shock: A Case Control Study. *Shock*. 2021 Jun 1;55(6):752-758.
15. Wardi G, Brice J, Correia M, Liu D, Self M, Tainter C. Demystifying Lactate in the Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 2020 Feb;75(2):287-298.
16. Connor H, Woods HF. Quantitative aspects of L(+)-lactate metabolism in human beings. *Ciba Found Symp*. 1982;87:214-34.
17. Stephens EH, Epting CL, Backer CL, Wald EL. Hyperlactatemia: An Update on Postoperative Lactate. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2020 May;11(3):316-324.
18. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006 Aug;12(4):315-21.
19. Adeva-Andany M, López-Ojén M, Funcasta-Calderón R, Ameneiros-Rodríguez E, Donapetry-García C, Vila-Altesor M, et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion*. 2014 Jul;(17):76-100.
20. Harmer AR, Chisholm DJ, McKenna MJ, Hunter SK, Ruell PA, Naylor JM, Maxwell LJ, Flack JR. Sprint training increases muscle oxidative metabolism during high-intensity exercise in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Nov;31(11):2097-102.
21. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE. Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet*. 2005 Mar 5-11;365(9462):871-5
22. Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol*. 2004 Jul 1;558(Pt 1):5-30.
23. Hui S, Ghergurovich JM, Morscher RJ, Jang C, Teng X, Lu W, et al. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate. *Nature*. 2017 Nov 2;551(7678):115-118.
24. Faubert B, Li KY, Cai L, Hensley CT, Kim J, Zacharias LG, et al. Lactate Metabolism in Human Lung Tumors. *Cell*. 2017 Oct 5;171(2):358-371.e9.
25. Titov DV, Craican V, Goodman RP, Peng J, Grabarek Z, Mootha VK. Complementation of mitochondrial electron transport chain by manipulation of the NAD⁺/NADH ratio. *Science*. 2016 Apr 8;352(6282):231-5.
26. Marik PE, Bellomo R, Demla V. Lactate clearance as a target of therapy in sepsis: a flawed paradigm. *OA. Critical Care* 2013;1(1): 3-9.

27. Levraut J, Ciebiera JP, Jambou P, Ichai C, Labib Y, Grimaud D. Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1997 Jan;25(1):58-62.
28. Mazzeo RS, Brooks GA, Schoeller DA, Budinger TF. Disposal of blood [¹⁻¹³C]lactate in humans during rest and exercise. *J Appl Physiol* (1985). 1986 Jan;60(1):232-41.
29. Luengo A, Li Z, Gui DY, Sullivan LB, Zagorulya M, Do BT, Ferreira R, et al. Increased demand for NAD⁺ relative to ATP drives aerobic glycolysis. *Mol Cell*. 2021 Feb 18;81(4):691-707.e6.
30. Minton J, Sidebotham DA. Hyperlactatemia and Cardiac Surgery. *J Extra Corpor Technol*. 2017 Mar;49(1):7-15.
- 31 Hashimoto T, Hussien R, Brooks GA. Colocalization of MCT1, CD147, and LDH in mitochondrial inner membrane of L6 muscle cells: evidence of a mitochondrial lactate oxidation complex. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006 Jun;290(6):E1237-44.
32. Brooks GA. Cell-cell and intracellular lactate shuttles. *J Physiol*. 2009 Dec 1;587(Pt 23):5591-600,
33. Redant S, Hussein H, Mugisha A, Attou R, De Bels D, Honore PM, De Laet CC. Differentiating Hyperlactatemia Type A From Type B: How Does the Lactate/pyruvate Ratio Help? *J Transl Int Med*. 2019 Jul 11;7(2):43-45.
34. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014 Dec 11;371(24):2309-19.
- 35 Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol*. 2007 May 14;13(18):2541-53.
36. Broder G, Weil MH. EXCESS LACTATE: AN INDEX OF REVERSIBILITY OF SHOCK IN HUMAN PATIENTS. *Science*. 1964 Mar 27;143(3613):1457-9.
37. Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation*. 1970 Jun;41(6):989-1001.
38. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care*. 2014 Sep 9;18(5):503.
39. Revelly JP, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux MC, Berger MM, Chioléro RL. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2005 Oct;33(10):2235-40.
40. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*. 2005;9 Suppl 4(Suppl 4):S13-9.
41. Yajnik V, Maarouf R. Sepsis and the microcirculation: the impact on outcomes. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2022 Apr 1;35(2):230-235.

42. Fink MP. Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care*. 2002 Dec;6(6):491-9.
43. Preau S, Vodovar D, Jung B, Lancel S, Zafrani L, Flatres A, et al. Energetic dysfunction in sepsis: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2021 Jul 3;11(1):104.
44. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*. 2002 Jul 20;360(9328):219-23.
45. Nedel WL, Strogulski NR, Kopczynski A, Rodolphi MS, Montes THM, Júnior JA, Friedman G, Portela LV. Association Between Hyperlactatemia, Perfusional Parameters, and Lymphocyte Mitochondrial Dysfunction in Septic Shock Patients. *Shock*. 2022 Mar 1;57(3):378-383.
46. Opdam H, Bellomo R. Oxygen consumption and lactate release by the lung after cardiopulmonary bypass and during septic shock. *Crit Care Resusc*. 2000 Sep;2(3):181-7.
47. Kline JA, Thornton LR, Lopaschuk GD, Barbee RW, Watts JA. Lactate improves cardiac efficiency after hemorrhagic shock. *Shock*. 2000 Aug;14(2):215-21.
- 48 van Hall G, Strømstad M, Rasmussen P, Jans O, Zaar M, Gam C, et al. Blood lactate is an important energy source for the human brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009 Jun;29(6):1121-9.
49. Diener GA. Brain Glucose Metabolism: Integration of Energetics with Function. *Physiol Rev*. 2019 Jan 1;99(1):949-1045.
50. Seheult J, Fitzpatrick G, Boran G. Lactic acidosis: an update. *Clin Chem Lab Med*. 2017 Mar 1;55(3):322-333.
51. Vincent JL, Dufaye P, Berré J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med*. 1983 Jun;11(6):449-51.
52. Friedman G, De BD, Shahla M, Vincent JL: Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Med*. 1988; 24(2):118–123.
53. Masyuk M, Wernly B, Lichtenauer M, Franz M, Kabisch B, Muessig JM, et al. Prognostic relevance of serum lactate kinetics in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2019 Jan;45(1):55-61.
54. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med*. 2009 Oct;37(10):2827-39.
55. Hernandez G, Luengo C, Bruhn A, Kattan E, Friedman G, Ospina-Tascon GA et al. When to stop septic shock resuscitation: clues from a dynamic perfusion monitoring.

56. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, Friedman G, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Feb 19;321(7):654-664.
- 57 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017 Mar;45(3):486-552.
- 58 Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al; TaskForce of the European Society of Intensive Care Medicine. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. *Intensive Care Med*. 2014;40(12):1795-1815.
59. Vincent JL, Quintairos E Silva A, Couto L Jr, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care*. 2016 Aug 13;20(1):257.
60. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med*. 2018 Jun;46(6):997-1000.
61. Zampieri FG, Damiani LP, Bakker J, Ospina-Tascón GA, Castro R, Cavalcanti AB, Hernandez G. Effects of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status versus Serum Lactate Levels among Patients with Septic Shock. A Bayesian Reanalysis of the ANDROMEDA-SHOCK Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Feb 15;201(4):423-429.
62. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Møller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med*. 2021 Mar 1;49(3):e219-e234.
63. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Favalaro EJ, Lavie CJ, Henry BM. Coronavirus Disease 2019-Associated Coagulopathy. *Mayo Clin Proc*. 2021 Jan;96(1):203-217.
64. Velavan TP, Kieu Linh LT, Kreidenweiss A, Gabor J, Krishna S, Kremsner PG. Longitudinal Monitoring of Lactate in Hospitalized and Ambulatory COVID-19 Patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2021 Jan 11;104(3):1041-1044.
65. Reyes LF, Bastidas A, Narváez PO, Parra-anoux D, Fuentes YV, Serrano-Mayorga CC, et al. (2022) Clinical characteristics, systemic complications, and in-hospital outcomes for patients with COVID-19 in Latin America. LIVEN-Covid-19 study: A prospective, multicenter, multinational, cohort study. *PLoS ONE* 17(3): e0265529.
- 66 Hokenek, NM, Rohat, A.K. Prognostic value of blood gas lactate levels among COVID-19 patients. *J Clin Med Kaz* 2021; 18(4):87-90.
67. Chen SL, Feng HY, Xu H, Huang SS, Sun JF, Zhou L, et al. Patterns of Deterioration in Moderate Patients With COVID-19 From Jan 2020 to Mar 2020: A

Multi-Center, Retrospective Cohort Study in China. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Dec;3(7):567296.

68. Bruno RR, Wernly B, Flaatten H, Fjølner J, Artigas A, Bollen Pinto B, et al. COVIP Study Group. Lactate is associated with mortality in very old intensive care patients suffering from COVID-19: results from an international observational study of 2860 patients. *Ann Intensive Care*. 2021 Aug 21;11(1):128.

69. Wendel Garcia PD, Fumeaux T, Guerci P, Heuberger DM, Montomoli J, Roche-Campo F, et al. RISC-19-ICU Investigators. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort. *EClinicalMedicine*. 2020 Aug;25:100449.

70. Vassiliou AG, Jahaj E, Ilias I, Markaki V, Malachias S, Vrettou C, et al.. Lactate Kinetics Reflect Organ Dysfunction and Are Associated with Adverse Outcomes in Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: Preliminary Results from a GREEK Single-Centre Study. *Metabolites*. 2020 Sep 28;10(10):386.

71. Carpenè G, Onorato D, Nocini R, Fortunato G, Rizk JG, Henry BM, Lippi G. Blood lactate concentration in COVID-19: a systematic literature review. *Clin Chem Lab Med*. 2021 Dec 2;60(3):332-337.

9. CONCLUSÃO

A hiperlactatemia na UTI está associada ao aumento da mortalidade em pacientes com sepse e choque séptico e em pacientes com COVID-19 grave. Os níveis de lactato plasmático e sua tendência ao longo do tempo são marcadores confiáveis de gravidade de doença e mortalidade nesses pacientes. A COVID-19 é uma doença infecciosa de causa viral que tem o potencial de desenvolver sepse, ou seja, sepse viral, lembrando que sepse pode ser ocasionada por bactérias, fungos, protozoários e vírus.

Ressalva deve ser feita quanto a interpretação do lactato, que deve ser correlacionado com o quadro clínico, exame físico minucioso e outros testes laboratoriais e variáveis de perfusão (CRT, $P(cv-a)CO_2$, $SvcO_2$) do paciente, já que a hiperlactatemia talvez seja mais bem compreendida como um biomarcador da resposta ao estresse, que é um processo multifatorial relacionado com hipóxia tecidual e alteração do metabolismo na relação piruvato/lactato produzidas pelo aumento, principalmente, das catecolamina

Portanto, o lactato sérico é uma importantíssima ferramenta disponível para prognosticar e direcionar a terapêutica do paciente.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia da COVID-19 surgiu em 2019 na China e, além de afetar o sistema respiratório, também desencadeia disfunções sistêmicas, trombose e isquemia. Isso ocorre devido à liberação de citocinas pró-inflamatórias, que ativam uma resposta imunológica exagerada. Embora seja observado o uso de drogas vasopressoras em alguns pacientes, a demanda é menor do que a requerida em casos de choque séptico bacteriano. Diante disso, surgiram hipóteses de que o lactato sérico poderia funcionar como um biomarcador em pacientes com COVID-19 internados na UTI, tal como ocorre na sepse. Esperava-se uma associação marginal com a mortalidade ou até mesmo a ausência dessa associação.

Nosso objetivo foi confirmar se a hiperlactatemia está de fato associada à mortalidade em pacientes com COVID-19 e determinar qual seria o nível mais apropriado para essa associação. Para alcançar esse objetivo, realizamos uma análise retrospectiva de coorte em pacientes críticos internados na UTI, comparando suas variáveis. Conseguimos obter êxito, e encontramos que valores de lactato $\geq 1,6$ mmol/L estão independentemente associados à mortalidade nesses pacientes.

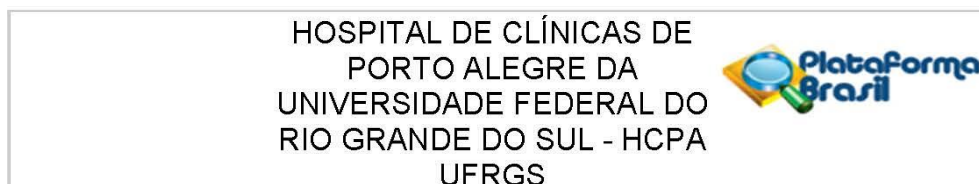
Ressaltamos que os pacientes analisados em nosso estudo foram hospitalizados no período entre março e julho de 2020, na fase inicial da pandemia, momento em que o sistema de saúde estava sobrecarregado, a equipe assistencial estava entrando em exaustão rapidamente, e os recursos técnicos e financeiros estavam no limite. Essas condições adversas podem ter contribuído para desfechos piores, uma vez que se tratava de uma doença até então desconhecida, com altas taxas de mortalidade e transmissibilidade, cujos prognósticos, tratamentos e manejo eram desconhecidos na época. Ademais, a ausência de uma vacina contra essa doença propiciou a ocorrência de casos mais graves que exigiam maior suporte orgânico.

Os nossos resultados apontam para a necessidade de uma maior vigilância em relação aos pacientes com níveis levemente elevados de lactato, que devem ser avaliados em conjunto com o quadro clínico e outras medidas de perfusão, como o tempo de enchimento capilar, para evitar uma administração excessiva de volume, por exemplo. É importante salientar que estudos futuros devem ser conduzidos com uma amostra maior de pacientes, de maneira prospectiva e analisando a relação do

lactato com outras medidas de perfusão, como clareamento de lactato, tempo de preenchimento capilar e gradiente venoarterial de CO₂.

11. APÊNDICES E ANEXOS

10.1 PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A incidência e o desfecho associado à hiperlactatemia em pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva por COVID-19: um estudo retrospectivo

Pesquisador: Gilberto Friedman

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 51976521.8.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.080.112

Apresentação do Projeto:

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo coronavírus SARS-CoV-2. O lactato sérico é um dos biomarcadores mais amplamente usados para diagnosticar, prognosticar e guiar a terapia em pacientes enfermos. Pacientes criticamente enfermos com infecção por COVID-19 frequentemente exibem uma resposta hiperinflamatória e desenvolvem falências orgânicas. A hiperlactatemia aparece como um fator de mau prognóstico em pacientes acometidos por COVID-19, contudo os estudos detalhando o papel da hiperlactatemia como fator prognóstico ou a cinética da lactatemia são limitados. O objetivo deste estudo é avaliar o valor prognóstico da lactatemia em pacientes criticamente enfermos com SARS-CoV2, primariamente a associação com mortalidade em 28 dias. Estudo observacional e retrospectivo dos pacientes que internaram no Centro de Tratamento Intensivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre março de 2020 e julho de 2021. Critérios de Inclusão: Pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico de SARS-CoV-2 por RT-PCR ou antígeno. As variáveis incluem idade, sexo, peso, altura, morbidades pregressas, presença de choque na admissão, necessidade de suporte orgânico, data de início dos sintomas, data do início da VM, lactatemia, data da alta ou óbito no CTI e hospital, gravidade da doença (pontuação do SOFA na admissão e em 24h e pontuação do SAPS-3 no primeiro dia da internação na UTI).

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.440-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 5.080.112

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo deste estudo é avaliar o valor prognóstico da lactatemia em pacientes criticamente enfermos com SARS-CoV2, primariamente a associação com mortalidade em 28 dias

Objetivo Secundário:

Os objetivos secundários são avaliar a mortalidade no CTI e hospitalar, duração da internação no CTI e no hospital, readmissão ao CTI, o tempo de ventilação mecânica, necessidade de substituição renal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Entende-se que esta pesquisa envolve um risco mínimo, considerando que a coleta dos dados será realizada sem identificação dos pacientes. O risco mais provável é a possibilidade de exposição de informações clínicas, que possam gerar desconforto e constrangimento ao paciente e aos familiares. Entretanto, determinado risco será minimizado pela garantia do sigilo das informações obtidas na pesquisa e anonimato dos pacientes. Todos os exames laboratoriais necessários para a construção dos escores de gravidade ou o lactato sanguíneo fazem parte da rotina assistencial, não implicaram em coleta sanguínea adicional

Benefícios:

Os benefícios da pesquisa referem-se ao conhecimento a respeito do entendimento do papel prognóstico da hiperlactatemia nos pacientes acometidos de COVID-19. A hiperlactatemia é um excelente marcador prognóstico em doenças críticas, mas pouco estudada nos pacientes com COVID-19.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O tema é relevante para a área, poderá contribuir para a qualificação do sistema de saúde.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos apresentados estão adequados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer N.º 5.036.111 foram respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 20/10/2021. Não apresenta novas

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.440-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 5.080.112

pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

- Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS N.º 466/2012 e na Norma Operacional CNS/Conep N.º 001/2013, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

- O projeto está aprovado para inclusão ou revisão de registros de 924 participantes neste centro.

- Deverão ser apresentados relatórios semestrais e um relatório final.

- Eventos adversos deverão ser comunicados de acordo com as orientações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep (Carta Circular N.º 13/2020-CONEP/SECNS/MS). Os desvios de protocolo também deverão ser comunicados em relatórios consolidados, por meio de Notificação.

- Os projetos executados no HCPA somente poderão ser iniciados quando seu status no sistema AGHUse Pesquisa for alterado para "Aprovado", configurando a aprovação final do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1806214.pdf	20/10/2021 20:02:39		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	LactatoProjetoModificado.docx	20/10/2021 20:01:03	Gilberto Friedman	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoLGPD.pdf	20/10/2021 19:59:36	Gilberto Friedman	Aceito
Outros	RespostaParecerConsubiado.docx	20/10/2021 19:56:10	Gilberto Friedman	Aceito
Folha de Rosto	folha_De_Rosto.pdf	13/09/2021 14:45:23	Gilberto Friedman	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	MestradoLactatoProjeto.docx	10/09/2021 17:39:31	Gilberto Friedman	Aceito

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.440-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 5.080.112

Investigador	MestradoLactatoProjeto.docx	10/09/2021 17:39:31	Gilberto Friedman	Aceito
--------------	-----------------------------	------------------------	-------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 04 de Novembro de 2021

Assinado por:
Têmis Maria Félix
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Protásio Alves 211 5º andar Bloco C Portão 4
Bairro: Rio Branco **CEP:** 90.440-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br