



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

**PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA**

**Jéssica Gonçalves de Pina**

**HIPERLACTATEMIA vs HIPOPERFUSÃO TECIDUAL. REVISÃO DE LITERATURA**

**Brasília, 2022.**

Jéssica Gonçalves de Pina

HIPERLACTATEMIA vs HIOPERFUSÃO TECIDUAL. REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso  
como requisito parcial para obtenção  
do título de Especialista em Clínica  
Médica, Programa de Residência  
Médica do Hospital Universitário de Brasília.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Adriana Gherardi da Ponte

Brasília  
2022

Dados Internacionais de catalogação na Publicação (CIP)

DE PINA, Jéssica Gonçalves.

Hiperlactatemia vs hipoperfusão tecidual. Revisão de Literatura. Jéssica Gonçalves de Pina. Brasília: Programa de Residência Médica do Hospital Universitário de Brasília, 2022.

15 páginas.

Nota de monografia: \_\_\_\_\_

1. Hiperlactatemia. 2. Lactate. 3. Sepsis.

I. Jéssica Gonçalves de Pina. II. Adriana Gherardi da Ponte

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial deste Trabalho de Conclusão de Curso, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Jéssica Gonçalves de Pina

HIPERLACTATEMIA vs HIPOPERFUSÃO TECIDUAL

Trabalho de Conclusão de Curso como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Clínica Médica, Hospital Universitário de Brasília, Programa de Residência Médica do Hospital Universitário de Brasília.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Adriana Gherardi da Ponte

Data de aprovação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nome e assinatura do preceptor/orientador

\_\_\_\_\_  
Nome e assinatura do 2º membro da Banca Examinadora

\_\_\_\_\_  
Nome e assinatura do 3º membro da Banca Examinadora Brasília

## RESUMO

DE PINA, Jessica Gonçalves. *Hiperlactatemia vs hipoperfusão tecidual. Revisão de Literatura.* Trabalho de Conclusão de Curso como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Clínica Médica, Hospital Universitário de Brasília, Programa de Residência Médica do Hospital Universitário de Brasília, Brasília – 2022

Lactato é comumente usado como um marcador hemodinâmico de má perfusão e disfunção orgânica em pacientes gravemente acometidos e submetidos a unidade de terapia intensiva. Na hipóxia celular, a via anaeróbia assume como principal produtora de energia, transformando piruvato em ácido láctico e por fim metabolizando em lactato para que continue o ciclo. Dessa forma, estudos comprovam que em situações de choque, a elevação de lactato é um sinal de má perfusão hemodinâmica e disfunção orgânica, com alta mortalidade. Em condições normais, o lactato é capaz de produzir uma pequena quantidade de ATP, todavia, em situações que há a necessidade de aumento da glicólise, o piruvato em excesso produzido não é capaz de ser utilizado por completo no ciclo de KREBS e aumenta a transformação de lactato para aumentar a produção energética demandada. Dessa forma, situações que levam ao aumento do metabolismo podem levar a hiperlactatemia. A hiperlactatemia sempre deverá ser encarada como um sinal de alerta e requer atenção imediata. Quanto maior o nível sérico do lactato, maior a urgência de tratamento. Contudo, hiperlactatemia não deve ser interpretada como sinônimo de hipoperfusão tecidual fora do contexto de instabilidade hemodinâmica (choque).

**Palavras-chave:** Lactate. Hypoperfusion. Sepsis.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>5</b>
<b>2. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>6</b>
<b>3. DISCUSSÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>4. CONCLUSÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>14</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Lactato é comumente usado como um marcador hemodinâmico de má perfusão e disfunção orgânica em pacientes gravemente acometidos e submetidos a unidade de terapia intensiva. Por definição, trata-se de um biomarcador derivado do metabolismo da glicose pela via anaeróbica para a produção de ATP.

Em condições normais, a quebra da glicose (glicólise) resulta em 2 moléculas duas moléculas de três carbonos chamadas de piruvatos. Na hipóxia celular, a via anaeróbia assume como principal produtora de energia, transformando piruvato em ácido láctico e por fim metabolizando em lactato para que continue o ciclo. Dessa forma, estudos comprovam que em situações de choque, a elevação de lactato é um sinal de má perfusão hemodinâmica e disfunção orgânica, com alta mortalidade.

Sob condições que elevam o metabolismo de glicose, mesmo sem disfunção da capacidade de gerar ATP pelo ciclo de KREBS, pode-se ocorrer um aumento na produção de lactato, uma vez que a capacidade de respiração celular pelo ciclo é limitada. Várias situações e tratamentos de pacientes gravemente acometidos sob cuidados de terapia intensiva aumentam o metabolismo de glicose.

Uma vez que lactato sérico é a diferença entre clearance de lactato e sua produção, uma deficiência no primeiro pode acarretar seu aumento. Tendo em vista os multifatores que podem elevar lactato, este estudo tem como objetivo revisar se de fato a hiperlactatemia é sinônimo de hipoperfusão.

## **2. MATERIAIS E MÉTODOS**

Estudo observacional, retrospectivo e exploratório através de revisão da literatura. Foi utilizado como base de dados para busca de artigos nas plataformas on-line PUBMED, MEDLINE, O CENTRAL, GOOGLE ACADÊMICO, O TRIP e LILACS. Foram adotados os seguintes critérios para seleção dos artigos: todas as categorias de artigos com resumos e textos completos gratuitos disponíveis para análise; publicados nos idiomas português e inglês; entre o período de 2011 a 2021;

Foram inclusos estudos realizados em pacientes acima de 18 anos e que continham em seus títulos e/ou resumos a palavra-chave "lactate hipoperfusion".

### **3. DISCUSSÃO**

#### **3.1. Bioquímica do Lactato**

Lactato é o produto da degradação da glicose na sua forma anaeróbica. A glicólise é uma via metabólica antiga, que significa que evoluiu há muito tempo e é encontrada na grande maioria dos organismos vivos atualmente seres vivos e é a responsável pela transformação energética da glicose gerando ATP. A glicólise tem várias etapas. A primeira etapa desse processo é responsável pela formação de piruvato, produto direto da redução de glicogênio. Este será utilizado na fase oxidativa dentro da mitocôndria para geração ATP.

A respiração celular é constituída de 03 fases: glicólise, ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa. A glicólise é conhecida como fase de investimento energético, não usa oxigênio e ocorre no citosol da células como resultado final 02 piruvatos que serão reduzidos a 04 ATP e 02 NADH+ através do consumo de 02 moléculas de ATP. É na fase oxidativa que o piruvato ganha a mitocôndria e inicia sua redução no ciclo de KREBS, que sofrerá posteriormente, fosforilação oxidativa nas cristas mitocondriais, gerando 38ATP

Em situações que prejudiquem o piruvato seguir a via aeróbica, a via anaeróbica se torna a principal para fornecimento energético. Dessa forma, o piruvato é transformado em lactato, que se torna o combustível para produção de ATP. O lactato é produzido principalmente nos músculos esqueléticos, intestino, cérebro e eritrócitos. Apesar da hipóxia celular ser a principal fonte de glicólise anarobica e aumento de lactato, outras causas também podem desviar o piruvato e ocasionar o aumento do mesmo.

Em condições normais, o lactato é capaz de produzir uma pequena quantidade de ATP, todavia, em situações que há a necessidade de aumento da glicólise, o piruvato em excesso produzido não é capaz de ser utilizado por completo no ciclo de KREBS e aumenta a transformação de lactato para aumentar a produção energética demandada. Dessa forma, situações que levam ao aumento do metabolismo podem levar a hiperlactatemia.

Ativação simpática, presente em estados de choque hemodinâmico, hipóxia e todas as situações que a provocam (nível de hemoglobina, saturação arterial de oxigênio, débito cardíaco), sepsis levando a má funcionalidade celular, cetoacidose diabética, disfunção hepática, linfoma, intoxicação exógena (monóxido de carbono), iatrogenia medicamentosa (metformina, nitroprussiato), deficiência de tiamina e alcalose são causas que podem elevar a quantidade de piruvato não utilizada na fase oxidativa da respiração celular e por consequente, aumento de lactato.

A sepsis é uma das grandes principais causas de hiperlactatemia e tem várias vias que podem gerar o aumento de lactato. Ela é capaz de inibir a enzima de piruvato desidrogenase (PDH), a qual inicia a fase oxidativa na mitocôndria, aumenta o metabolismo glicolítico, aumentando a formação de piruvato e pode levar a hipóxia tecidual no contexto de choque séptico.

### 3.2. Seps e hiperlactatemia

Seps é uma doença grave, de alta incidência e letalidade e de altos custos hospitalares, não tendo preferência de gênero ou idade. De acordo com o novo guideline de surviving sepsis campaign 2021, ela é definida como condição de disfunção orgânica com perigo a vida causada por uma resposta desregulada à infecção e choque séptico, como seps levando a redução da perfusão tecidual refratária a expansão volêmica com cristaloides ou hiperlactatemia acima de 2mmol/L (18mg/dL) com necessidade de vasopressores. Já é comprovado que a identificação precoce e início de tratamento nas primeiras horas aumentam a sobrevida dos pacientes sépticos.

Para rastreio de seps foram desenvolvidas várias ferramentas na expectativa de aumentar a sensibilidade e diminuir o tempo de diagnóstico e, por conseguinte, o tempo de início de tratamento. O novo guideline não recomenda o uso do quick SOFA (qSOFA - Frequência respiratória  $\geq 22$  irpm, PAS  $< 100$ mgHg e glasgow  $< 15$ ) de forma isolada em relação aos escores de NEWS ou MEWS, e SIRS, pois estudos já mostraram inferioridade de sensibilidade do qSOFA em relação aos demais escores mencionados.

A associação de níveis elevados de lactato é bem estabelecida com aumento da mortalidade nos pacientes com suspeita de seps. Entretanto, sua medida isolada não é sensível nem específica o suficiente para diagnosticar ou excluir seps. Estudos mostram que mais importante que a medida sérica inicial dos níveis de lactato, é a sua curva no decorrer das 6 primeiras horas e o seu clearance, como guia de resposta das medidas iniciais de manejo.

Apesar disso, no contexto de choque séptico, a medida inicial de lactato não deve ser desvalorizada. Quanto maior seu valor, maior a gravidade e consequentemente a mortalidade. Uma revisão sistemática feita para avaliar o valor prognóstico dos níveis de lactato na seps e choque séptico realizado por Lee e col. demonstrou sensibilidade de 43,2% e especificidade de 77,7% em prever mortalidade em 30 dias no grupo de pacientes que obtiveram um clearance de lactato inferior a 10%. No mesmo estudo, comparando o clearance com o nível sérico de lactato nas primeiras 6h, este obteve melhor valor prognóstico em relação à aquele. Pacientes com níveis séricos de lactato maior ou igual a 2mmol/L na sexta hora, obtiveram piores desfechos clínicos.

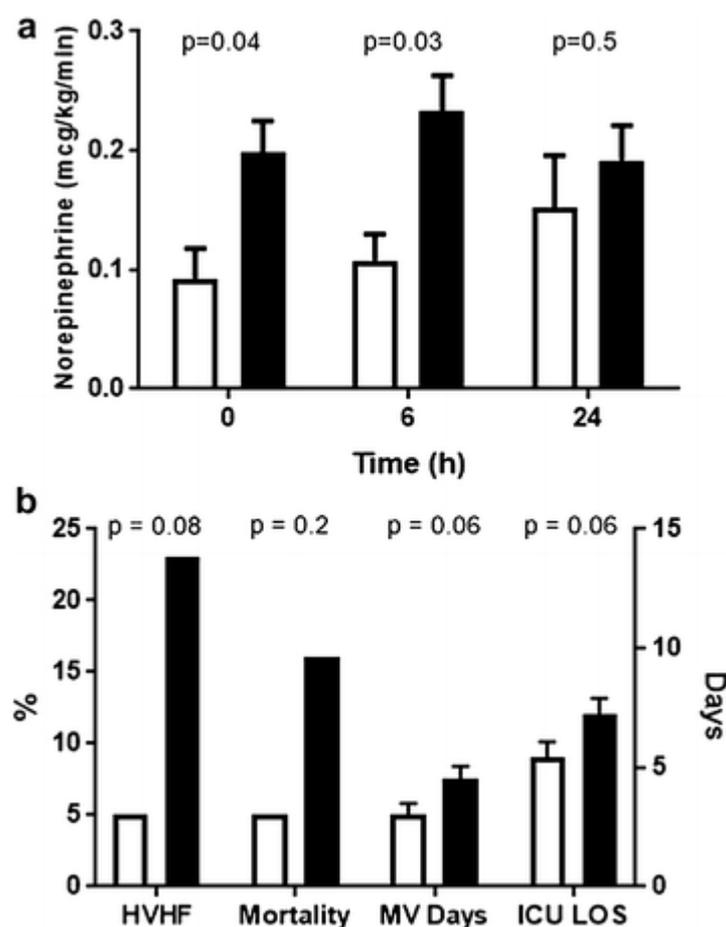
O papel do lactato como marcador de hipoperfusão orgânica começou em 1992 quando Bone et al publicaram o primeiro consenso de definição de seps e disfunção orgânica que serviu como base para a primeira publicação do Surviving Sepsis Campaign em 2004 reforçando o uso do lactato como um biomarcador de hipoperfusão.

Todavia, o estudo multicêntrico ANDROMEDA-SHOCK foi um divisor de águas no conceito de hiperlactatemia e hipoperfusão, sugerindo potencial malefício do uso do lactato sérico

como guia de resposta de manejo no choque séptico, tendo a hiper-ressuscitação com fluídos maléfica em alguns pacientes, aumentando a mortalidade em 28 dias.

Alegria L, Vera M, Dreyse J, et al, demonstraram em um estudo observacional na unidade de terapia intensiva da Universidade Católica do Chile, que pacientes no contexto de choque séptico podem ser subdivididos ainda em dois grupos: choque séptico com hipoperfusão e hiperlactatemia e choque séptico com normoperfusão e hiperlactatemia, e comparou com os desfechos clínicos de acordo com a terapia aplicada (fig 1). No grupo de hipoperfusão, a SvO2 (saturação venosa central) baixa ou delta CO2 (PCV-aCO2), ou alto tempo de enchimento capilar demonstraram disfunção hemodinâmica mais grave.

Fig 1



Fonte : [A hypoperfusion context may aid to interpret hyperlactatemia in sepsis-3 septic shock patients: a proof-of-concept study.](#) hyperlactatemia in sepsis-3 septic shock patients: a proof-of-concept study. *Ann. Intensive Care* **7**, 29 (2017)

Severity criteria to compare hyperlactatemic patients without versus with a hypoperfusion context. **a** Mean norepinephrine doses for both subgroups at baseline, 6 and 24 h. *Black boxes* describe hypoperfusion-context subgroup; *white boxes* represent non-hypoperfusion context subgroup. **b** Comparison of the use of rescue therapy and several outcome parameters between subgroups. *HVHF* high-volume hemofiltration, *Mortality* hospital mortality, *MV* mechanical ventilation, *ICU* intensive care unit, *LOS* length of stay.

A presença de SvO2 baixa e hiperlactatemia foram claros indicativos de desbalanço entre o transporte e o consumo de oxigênio. Por outro lado, um delta CO2 elevado, leva a crer que ainda há

benefício de ressuscitação com fluidos e fator de identificação de hipoperfusão e hiperlactatemia. Tempo de enchimento capilar também pode acrescentar informações fisiológicas importantes como efeito adrenérgico induzindo vasoconstrição periférica secundária a fluxo sanguíneo inadequado refletindo rapidamente o “status” hemodinâmico, mais precisamente o volume hemodinâmico. Vale ressaltar que pacientes com uso de altas doses de noraepinefrina, podem ter essa representação falseada pela vasoconstrição induzida pela medicação.

Nesse contexto, a análise de hipoperfusão mostra-se mais complexa do que simplesmente o estado de hipotensão refratária a fluidos com associação de drogas vasoativas e hiperlactatemia. Todavia, o estudo de Alegría demonstrou que, quando SvO<sub>2</sub>, delta CO<sub>2</sub> e tempo de enchimento capilar estão normais na presença de hiperlactatemia, a mortalidade e morbidade foram significativamente menores, e hipoperfusão como causa de hiperlactatemia torna-se improvável. Vale ressaltar que tratou-se de um estudo observacional prospectivo, não podendo ser levado como verdade absoluta, porém mostra a complexidade em relacionar hiperlactatemia com hipoperfusão, e levanta uma nova hipótese de correlação.

Estudos tem demonstrado que na sepse e choque séptico a hiperlactatemia não advém apenas do metabolismo anaeróbico da glicólise, e sim, em sua maioria do metabolismo aeróbico, pela estimulação de catecolaminas através de receptores adrenérgicos, como uma resposta fisiológica ao estresse metabólico para aumento de ATP, usando lactato como combustível.

No contexto de choque séptico, além da resposta adrenérgica aumentar a produção de lactato, a enzima lactato desidrogenase, responsável por mover piruvato do citoplasma para o ciclo de Krebs na mitocôndria, está disfuncional, contribuindo para a elevação de lactato.

Após o estudo ADROMEDA-SHOCK, novos estudos comprovaram que apesar do aumento da produção de lactato ser fisiológico e esperado nos estados de estresse oxidativo e disfunção celular, no contexto de sepse e choque séptico ele continua tendo seu valor como sinal de alerta, e hoje, a seu comportamento nas primeiras 6h traduzem mais efeitos prognosticos do que seu valor isolado e hiperlactatemia sempre deve ser encarado como sinal de alerta e merece avaliação.

### **3.3. Outras causas que aumentam lactato sérico**

#### **3.3.1. Disfunção mitocondrial**

Situações que causam estresse metabólico e levam a hipóxia tecidual ocasionam disfunção mitocondrial. O estágio final do processo oxidativo requer uso de oxigênio para produção de ATP, na sua ausência, aumenta-se a produção de radicais livres e aumenta-se mecanismos de apoptose celular. Além disso, o proceso inflamatório ocasionado pela sepse, aumenta a produção de radicais livres levando a disfunção mitocondrial e acidose celular.

### **3.3.2. Insuficiência hepática e renal**

O fígado e o rim são os dois grandes depuradores de lactato da circulação sanguínea. Em situações normais, a falência crônica desses órgãos não é capaz de aumentar a concentração de lactato sanguínea. Todavia, em quadro sépticos, aumenta-se a produção de lactato como já exposto e também diminui a depuração do mesmo pelo fígado e rim. Porém em situações agudas como hepatite fulminante e acidose diminuem a capacidade de depuração.

### **3.3.3. Exógenas**

Muitas medicações podem provocar o aumento da produção de lactato tais como propofol e metformina, que atuam no processo de fosforilação oxidativa levando ao aumento de piruvato e sua conversão em lactato. Nitroprussiato de sódio pelo mesmo mecanismo de hipóxia também pode aumentar a produção de hiperlactatemia.

### 3.4. CONCLUSÃO

A hiperlactatemia sempre deverá ser encarada como um sinal de alerta e requer atenção imediata. Quanto maior o nível sérico do lactato, maior a urgência de tratamento. Contudo, hiperlactatemia não deve ser interpretada como sinônimo de hipoperfusão tecidual fora do contexto de instabilidade hemodinâmica (choque).

Em todo aumento do metabolismo da glicose, independente da causa, tem-se o aumento do lactato como resposta final, e isso pode levar a fatores confundidores para avaliação clínica de interpretação da hiperlactatemia. Os principais fatores confundidores a serem considerados são: uso de catecolaminas no choque séptico, alcalose, disfunção hepática e produção pulmonar de lactato.

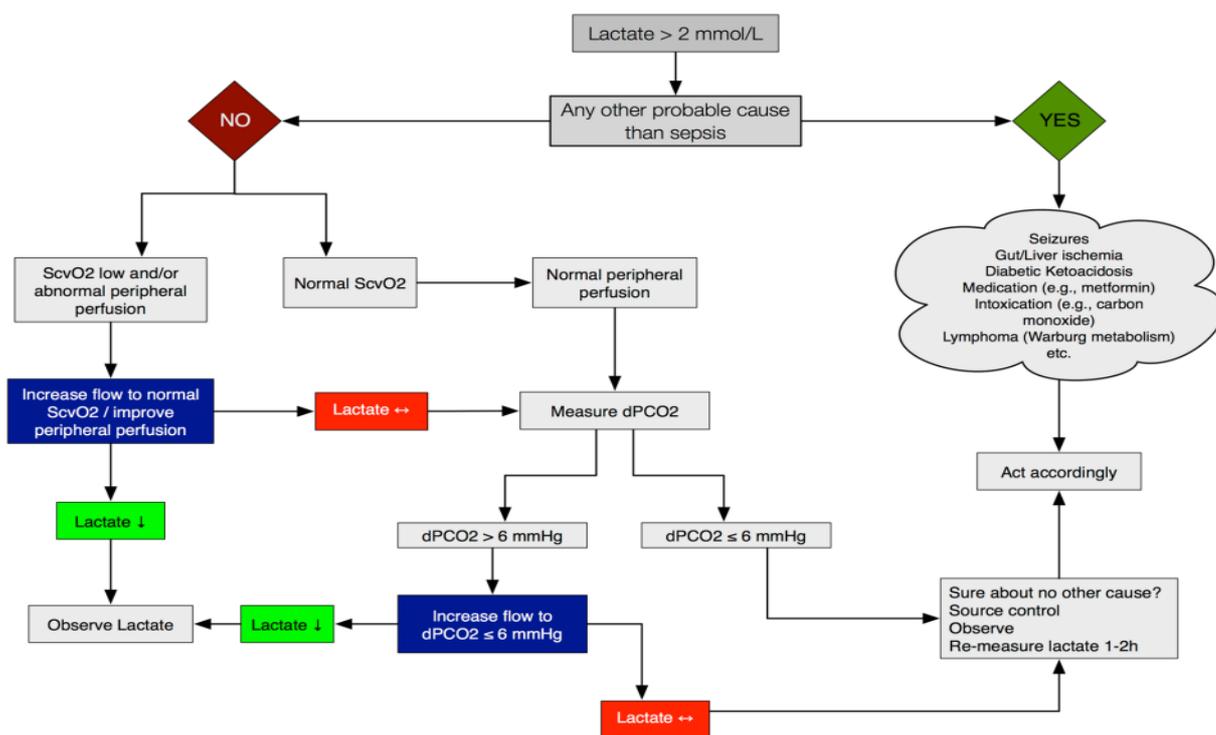
Hiperlactatemia persistente provavelmente terá pelo menos quatro mecanismos envolvidos, como glicólise anaeróbica advindo da hipoperfusão e hipoxia, estresse adrenérgico induzindo a glicólise aeróbica, prejuízo de depuração hepática e sua capacidade de gliconeogênese e disfunção mitocondrial desviando o piruvato para formação de lactato.

Nesse contexto, torna-se importante a diferenciação de dois grandes grupos causadores de hiperlactatemia, o primeiro tendo como causa a hipoperfusão e o segundo classificado como fluxo normal com níveis de oxigenação otimizados, pois terão respostas de manejo completamente diferentes um do outro.

A análise hemodinâmica multiparamétrica, torna-se imprescindível para diagnosticar hipoperfusão. O uso da saturação arterial de oxigênio, saturação venosa central – arterial, delta CO<sub>2</sub> (PCV-aCO<sub>2</sub>) e perfusão capilar periférica analisada através do tempo de enchimento capilar e temperatura de extremidades, são imprescindíveis para definição de hipoperfusão no contexto de hiperlactatemia. Essa diferenciação é importante para guiar quando a infusão de fluidos é necessária.

No contexto em que não se é constatado hipoperfusão e ainda assim tem-se hiperlactatemia, as demais causas que elevam lactato tornam-se mais prováveis e devem ser manejadas de acordo com a etiologia.

Hernandez e col, em um artigo de revisão das 10 armadilhas do clearance de lactato na sepse, apresentaram um fluxograma para o manejo da hiperlactatemia (fig.2).



Em outro estudo Hernandez e col, compararam a queda do lactato com tempo de enchimento capilar como estratégias de metas para manejo no choque séptico e não demonstraram evidência em queda da mortalidade em 28 dias. Este estudo fez parte do grande ensaio clínico, randomizado e multicêntrico "the ADROMEDA-SHOCK".

Tendo em vista to o exposto, afere-se portanto, que hiperlactatemia é multifatorial e apesar de levantar o alerta para hipoperfusão, as demais causas deverão ser lembradas e manejadas de acordo, porém sempre deve ser encarada como atenção imediata e a busca da causa e sua normalização principalmente dentro do contexto de choque septico nas primeiras 6h é um preditor prognóstico e mortalidade.

## BIBLIOGRAFIA

1. Tong-Minh K, Welten I, Endeman H, Hagens T, Ramakers C, Gommers D, van Gorp E, van der Does Y. BMC. Predicting mortality in adult patients with sepsis in the emergency department by using combinations of biomarkers and clinical scoring systems: a systematic review. *Emerg Med*. 2021 Jun 13;21(1):70.
2. Khodashahi R, Sarjamee S. Early lactate area scores and serial blood lactate levels as prognostic markers for patients with septic shock: a systematic review. *Infect Dis (Lond)*. 2020 Jul;52(7):451-463.
3. Van Tienhoven AJ, van Beers CAJ, Siegert CEH. Agreement between arterial and peripheral venous lactate levels in the ED: A systematic review. *Am J Emerg Med*. 2019 Apr;37(4):746-750
4. Morris E, McCartney D, Lasserson D, Van den Bruel A, Fisher R, Hayward G. Point-of-care lactate testing for sepsis at presentation to health care: a systematic review of patient outcomes. *Br J Gen Pract*. 2017 Dec;67(665):e859-e870.
5. Hernández G et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levelson 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Feb 19;321(7):654-664
6. Vincent JL, Bakker J. Blood lactate levels in sepsis: in 8 questions. *Curr Opin Crit Care*. 2021 Jun 1;27(3):298-302.
7. Bakker J, Postelnicu R, Mukherjee V. Lactate: Where Are We Now? *Crit Care Clin*. 2020 Jan;36(1):115-124.
8. Espinosa K, Brown SR. Serum Lactate to Predict Mortality in patients with sepsis. *Am Fam Physician*. 2021 Mar 1;103(5):309-310.
9. Lee SG, Song J, Park DW, Moon S, Cho HJ, Kim JY, Park J, Cha JH. Prognostic value of lactate levels and lactate clearance in sepsis and septic shock with initial hyperlactatemia: A retrospective cohort study according to the Sepsis-3 definitions. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 19;100(7):e24835.
10. Weinberger J, Klompas M, Rhee C. What Is the Utility of Measuring Lactate Levels in Patients with Sepsis and Septic Shock? *Semin Respir Crit Care Med*. 2021 Oct;42(5):650-661.
11. Gordon D, Marik PE. The origins of the Lacto-Bolo reflex: the mythology of lactate in. Vol 12, Supplement 1 (February 2020): *Journal of Thoracic Disease*.
12. Wardi G, Brice J, Correia M, Liu D, Self M, Tainter C. Demystifying Lactate in the Emergency Department. Vol 75, *Annals of Emergency Medicine*.: 2020. p. 287-298
13. Hernandez G, Ospina-Tascon GA, Damiani LP, et al. Effect of Resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs sérum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock. *JAMA*. 2019/321(7):654-664.
14. Evans L, Rhodes A, Levy M, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 47, 1181–1247 (2021).
15. Valeanu L. Review hemodynamic monitorin in sepsis: a conceptual framework of macro and

microcirculatory alterations. *Diagnostics* 2021, 11, 1559.

16. Kushimoto S, Akaishi S, Sato T, Nomura R, et al. Lactate, a useful marker for disease mortality and severity but na unreliable marker of tissue hypoxia/hypoperfusion in critically ill patients. *Vol. 3. Acute Medicine and Surgery.*; 2016. p. 293-297
17. Wahsington Universty Emergency Medicine Journal Club; Peripheral perfusion vs. Serial lactates. Nov 2020.
18. Alegría L, Vera M, Dreyse J, Castro R, Carpio D, et al. A hypoperfusion contexto may ain to interpret hyperlactatemia in sepsis-3 septic shock patients: a proof-of-concept study. *Annals of Intensive Care.* Vol. 7, N.29. 2017.