

Herminia Guimarães Couto Fernandez¹, Alan Araújo Vieira², Adauto Dutra Moraes Barbosa²

Correlação entre a concentração de lactato plasmático e a mortalidade neonatal precoce

The correlation between plasma lactate concentrations and early neonatal mortality

1. Departamento de Neonatologia, Universidade Federal Fluminense - UFF - Niterói (RJ), Brasil.
2. Departamento de Pediatria, Universidade Federal Fluminense - UFF - Niterói (RJ), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a correlação entre a concentração do nível plasmático de lactato, nas primeiras 6 horas de vida, e a mortalidade neonatal precoce.

Métodos: Os pacientes foram separados em dois grupos, a partir do melhor ponto de corte do nível plasmático de lactato para predição da mortalidade neonatal nos 3 primeiros dias de vida, obtido por meio da construção de curva ROC. Os grupos foram separados e analisados quanto às diferenças e correlações entre as variáveis estudadas e nível plasmático de lactato dosado nas primeiras 6 horas de vida, por meio dos testes qui-quadrado, *t* de Student ou Mann-Whitney, e regressão logística.

Resultados: O melhor ponto de corte do nível plasmático de lactato determinado pela curva ROC para óbito nos 3 primeiros dias de vida foi 4,2mmol/L. Os

grupos estudados foram diferentes em relação à média de peso de nascimento (menor no grupo com nível plasmático de lactato >4,2mmol/L), adequação entre peso de nascimento/idade gestacional, com maior número de recém-nascidos pequenos para idade gestacional nesse grupo. A ocorrência de convulsões, hemorragia intracraniana e óbito nos primeiros 3 dias de vida foi mais freqüente no grupo com nível plasmático de lactato >4,2mmol/L.

Conclusão: Para a amostragem estudada, a presença de nível plasmático de lactato > 4,2mmol/L, nas primeiras 6 horas de vida, foi correlacionada ao óbito neonatal nos 3 primeiros dias de vida, à maior frequência de morbidade neurológica e de recém-nascidos pequenos para idade gestacional.

Descritores: Ácido láctico; Asfixia neonatal; Mortalidade neonatal

INTRODUÇÃO

A dificuldade para se obter um marcador simples, sensível e específico para estimar a ocorrência de óbito neonatal tem levado pesquisadores a desenvolver escores como o Apgar,⁽¹⁾ *Clinical Risk Index for Babie* (CRIB),⁽²⁾ *Score for Neonatal Acute* (SNAP) e *Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension* (SNAP-PE)^(3,4) e que, entretanto, até o momento, não foram completos para tanto.

Historicamente, a dosagem do lactato plasmático vem sendo usada para a detecção precoce de injúria tissular, antes mesmo do aparecimento de sinais clínicos específicos.⁽⁵⁻⁹⁾ Apesar de a literatura médica tentar correlacionar a concentração de lactato plasmático e a evolução do recém-nascido (RN) para o óbito,⁽¹⁰⁻¹²⁾ ela é pobre em demonstrá-la utilizando o nível plasmático de lactato (NPL) dosado nas primeiras horas de vida.

Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar a correlação entre a concentração plasmática do lactato, dosada no sangue arterial nas primeiras 6 horas de vida, e a mortalidade neonatal nos 3 primeiros dias de vida.

Estudo realizado na Universidade Federal Fluminense - UFF - Niterói (RJ), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 18 de Maio de 2012
Aceito em 23 de Junho de 2012

Autor correspondente:

Herminia Guimarães Couto Fernandez
Rua Moreira César, 123, apto. 204 - Icaraí
CEP: 24230-050 - Niterói (RJ), Brasil
E-mail: coutofernandez@hotmail.com

MÉTODOS

Estudo observacional, de coorte histórica, sendo coletados dados dos prontuários de todos os RNs admitidos entre junho de 2005 e fevereiro de 2007, em uma unidade de tratamento intensivo neonatal (UTIN) localizada no município de Niterói (RJ). Foram excluídos os pacientes transferidos para outras unidades, os internados com mais de 6 horas de vida, e que, por esse motivo, não tiveram sangue arterial coletado durante esse período, e os com malformação congênita. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense/Hospital Universitário Antônio Pedro, sob o número 026/07, Certificado de Apresentação para Avaliação Ética (CAAE) nº 0648.0.000.258-07, com isenção de termo de consentimento, pois a coleta de sangue fazia parte da rotina da instituição.

A coleta de 1,0mL de sangue arterial, por punção ou cateterismo umbilical, foi realizada dentro das primeiras 6 horas de vida, no momento da admissão na UTIN, sendo as amostras colocadas em frascos com fluoreto de sódio e oxalato de potássio, preservadas em ambiente resfriado e enviadas imediatamente para o processamento com utilização do *kit* Lactate/Rolf Greiner Biochemica em aparelho automatizado Selecta 1 - método espectofotométrico.^(13,14)

Foram estudadas as seguintes variáveis antenatais e neonatais descritas nos prontuários: alterações pré-natais (centralização à ultrassonografia obstétrica, oligodramnia, doença hipertensiva específica da gravidez), tipo de parto, necessidade de reanimação, Apgar no 5º minuto de vida,⁽¹⁾ sexo, peso de nascimento (PN), idade gestacional (IG) – Ballard,⁽¹⁵⁾ adequação do crescimento fetal segundo Alexander,⁽¹⁶⁾ escore CRIB,⁽²⁾ presença de hemorragia intracraniana (HIC),⁽¹⁷⁾ ocorrência de convulsão após a coleta do lactato,⁽¹⁸⁾ hipertensão arterial pulmonar persistente (HPPRN),⁽¹⁹⁾ óbitos ocorridos nos 3 primeiros dias de vida.

Em função da concentração de lactato plasmático, definida como ponto de corte para predição de óbito nos três primeiros dias de vida pela curva ROC, os RNs foram divididos em dois grupos.

As variáveis qualitativas foram apresentadas por meio de frequência e analisadas pelo teste qui-quadrado, com emprego da correção de Yates, quando necessário. As variáveis quantitativas foram apresentadas pelas medidas de tendência central e analisadas pelos testes *t* de Student (para variáveis com distribuição normal) e Mann-Whitney (para variáveis sem critérios para normalidade). Foi realizada análise de regressão logística em todas as variáveis que apresentavam diferença significativa entre os grupos analisados. Adotou-se um nível de significância de 5% e os dados foram analisados utilizando-se o programa estatístico MedCalc 9.0.1 e *Statistical Package for Social Science* (SPSS) 16.0.

RESULTADOS

No período de estudo, 338 RNs foram internados, dos quais 182 foram excluídos (5 por transferência para outras unidades, 165 por terem sido internados com mais de 6 horas de vida, e 12 por apresentarem alguma malformação). Não houve ocorrência de óbito nesse grupo até o final da internação. Foram incluídos, assim, 156 RNs; destes, 17 (10,9%) morreram, sendo 9 (5,8%) nos primeiros 3 dias, 3 (1,9%) entre o terceiro e o sexto dia, e 5 (3,2%) a partir do sétimo dia.

Por meio da análise da curva ROC, o NPL que determinou maiores índices de sensibilidade e especificidade para óbito neonatal nos 3 primeiros dias de vida foi o $>4,2\text{mmol/L}$ (sensibilidade de 88,9%, especificidade de 64,6%, valor preditivo positivo de 13,3% e valor preditivo negativo de 99%) e a área sob a curva foi de 0,802 (intervalo de confiança – IC: 0,731-0,862) (Figura 1).

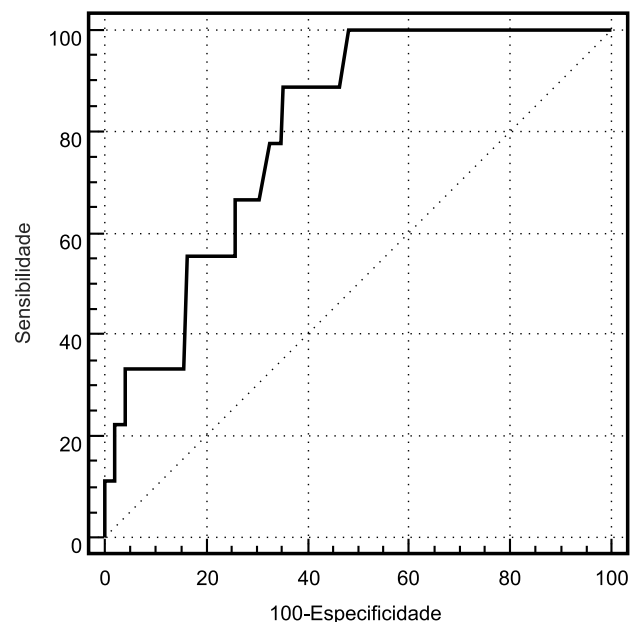


Figura 1 - Curva ROC para a associação entre a quantidade de lactato no sangue e a morte neonatal nos primeiros 3 dias de vida.

A ultrassonografia transfontanela (USTF) foi realizada em 147 dos 156 RNs. Dos nove pacientes sem USTF, cinco faleceram (todos nos três primeiros dias; quatro com $\text{NPL} > 4,2\text{mmol/L}$) e quatro sobreviveram (um com $\text{NPL} > 4,2\text{mmol/L}$).

O ecocardiograma para diagnóstico de HPPRN foi realizado em 154 dos 156 RNs. Dos dois pacientes sem ecocardiograma, ambos tinham $\text{NPL} \leq 4,2\text{mmol/L}$, sendo que um faleceu e outro sobreviveu.

O número de RNs que morreu até o terceiro dia de vida foi maior no grupo com $\text{NPL} > 4,2\text{mmol/L}$ (Tabela 1).

Houve diferença entre os grupos em relação à presença de

Tabela 1 - Características do recém-nascido, do pré-natal e parto

	NPL > 4,2mmol/L (N=60)	NPL ≤ 4,2mmol/L (N=96)	Valor de p	OR (IC)
Dados do RN				
Gênero				
Masculino	33 (55,0)	57 (59,4)	0,591	-
Feminino	27 (45,0)	39 (40,6)		
PN	1.835,92 ± 884,71 (1505,00)	2324,37 ± 914,58 (2.400,00)	0,001	-
IG	33,11 ± 4,06 (34,00)	34,32 ± 3,74 (35,00)	0,59	-
CRIB	5,60 ± 4,81 (5,50)	5,80 ± 4,88 (5,50)	0,858	-
Adequação PN/IG				
PIG	23 (38,3)	16 (16,7)	0,003	3,108 (1,472-6,564)
AIG	37 (61,7)	80 (83,3)		
Convulsão				
Sim	7 (11,7)	1 (1,0)	0,019	12,530 (1,503-104,497)
Não	53 (88,3)	95 (99,0)		
Óbito até 3 dias				
Sim	8 (13,3)	1 (1,0)	0,013	14,576 (1,778-119,508)
Não	52 (86,7)	95 (99,0)		
HPPRN				
Sim	11 (18,3)	11 (11,7)	0,255	
Não	49 (81,7)	83 (88,3)		
HIC				
Sim	10 (17,9)	5 (5,5)	0,022	3,739 (1,206-11,592)
Não	46 (82,1)	86 (94,5)		
Dados pré-natais				
Centralização				
Sim	10 (16,7)	7 (7,3)	0,075	-
Não	50 (83,3)	89 (92,7)		
Oligodramnia				
Sim	12 (20,0)	10 (10,4)	0,099	-
Não	48 (80,0)	86 (89,6)		
DHEG				
Sim	18 (30,0)	18 (18,8)	0,107	-
Não	42 (70,0)	78 (81,2)		
Dados do parto				
Tipo de parto				
Vaginal	5 (8,3)	8 (8,3)	1,000	-
Cesáreo	55 (91,7)	88 (91,7)		
Reanimação				
Sim	28 (46,7)	40 (41,7)	0,540	-
Não	32 (53,3)	56 (58,3)		
Apgar < 5				
Sim	9 (15,0)	9 (9,4)	0,289	-
Não	51 (85,0)	87 (90,6)		

RN - recém-nascido; NPL - nível plasmático de lactato; IC - intervalo de confiança; NPL - nível plasmático do lactato; PN - peso de nascimento; IG - idade gestacional; CRIB: Clinical Risk Index for Babies; adequação PN/IG - adequação peso de nascimento e idade gestacional ao nascimento; PIG - pequeno para a idade gestacional; AIG - adequado para a idade gestacional; HPPRN - hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido; HIC - hemorragia intracraniana; DHEG - doença hipertensiva específica da gravidez. Dados expressos em número (%), média ± desvio padrão (mediana). Chi quadrado, T de Student ou Mann-Whitney. *Totais diferentes - vide metodologia.

convulsão, HIC, e número de RNs classificados como pequenos para a IG (PIG). Todas essas variáveis apresentaram maior frequência no grupo de RN com NPL > 4,2mmol/L. Não houve diferença em relação às demais variáveis (Tabela 1).

O grupo com NPL > 4,2mmol/L apresentou PN médio inferior (1.835 ± 885g - mediana de 1.505g, variando de 490g a 3.760g) em relação ao grupo com NPL ≤ 4,2mmol/L (2.324 ± 915g - mediana 2.400g, variando de 485g a 4.720g) (p=0,001). O escore CRIB (que foi realizado nos 50 RNs com peso ao nascer < 1.500g) e a IG não se mostraram diferentes entre os grupos (Tabela 1).

Não houve diferença de mortalidade nos 3 primeiros dias em relação à adequação peso/IG. Dos 9 óbitos, 2 eram PIG e 7 não PIG, e dos 147 sobreviventes nos primeiros 3 dias, 37 eram PIG e 110 não PIG (p=0,8428).

DISCUSSÃO

Este estudo utilizou a curva ROC para definir o ponto de corte do NPL com melhor sensibilidade e especificidade para prever óbito neonatal precoce na população estudada e, dessa maneira, possibilitar as análises realizadas, pois não existe consenso para os "valores de referência" do lactato sanguíneo no RN.^(5,10,20) No paciente adulto, entretanto, os valores de referência do NPL já estão determinados, sendo considerados normais níveis até 2mmol/L.^(6,7)

Foi observado que os RNs com NPL > 4,2mmol/L, nas primeiras 6 horas de vida, têm elevada chance de morrer nos primeiros 3 dias. No entanto, o não conhecimento da meia-vida do lactato pode explicar o fato de que uma única dosagem do NPL, realizada nas primeiras horas de vida, não reflita os eventos ocorridos após o terceiro dia de vida.^(5,12,21) Como consequência do metabolismo celular anaeróbico, o NPL não só está relacionado à gravidade do quadro clínico, como também aos quadros de asfixia.⁽¹⁰⁻¹²⁾

O grupo de RNs com NPL > 4,2mmol/L apresentou mais manifestações neurológicas relacionadas à síndrome hipóxico-isquêmica, com um aumento no número de episódios convulsivos (OR=12,53) e HIC (OR=3,74). Possivelmente, esse fato seja devido à hipoperfusão tecidual e à hipóxia, levando à mudança do metabolismo celular aeróbico para o anaeróbico, resultando nessas manifestações, que podem culminar no óbito do paciente.^(19,20,22,23) A maior frequência de RNs PIG naqueles com lactato elevado sugere que a hipóxia intrauterina crônica seja uma das causas do déficit de peso ao nascimento.^(24,25)

Embora não tivéssemos correlacionado o escore CRIB dos nossos grupos com o nível do lactato, Philips et al.⁽²⁶⁾ observaram bom valor prognóstico de um novo escore ao utilizar a análise conjunta do NPL e do CRIB para predição de mortalidade em RNs prematuros extremos.

CONCLUSÃO

Para a amostragem estudada, o NPL >4,2mmol/L apresenta associação com maior frequência de RNs PIG, com morbidade neurológica e com o óbito nos primeiros 3 dias de vida.

ABSTRACT

Objective: To assess the correlation between plasma lactate concentrations in the first 6 hours of life and early neonatal mortality.

Methods: The patients were divided in 2 groups based on the cutoff point, obtained from a receiver operating characteristic (ROC) curve, of the plasma lactate concentration that best predicted neonatal mortality during the first 3 days of life. The differences between groups and the correlations between the investigated variables and the plasma lactate concentrations measured in the first 6 hours of life were analyzed using the Chi-square, Student's t,

or Mann-Whitney tests and logistic regression.

Results: The best cutoff point of the plasma lactate concentration as determined by the ROC curve for death during the first 3 days of life was 4.2 mmol/L. The investigated groups differed with regards to the average birth weight, which was lower in the group with serum lactate levels > 4.2 mmol/L, and the match between birth weight and gestational age, where the group with serum lactate levels > 4.2 mmol/L exhibited a higher number of newborns small for their gestational age. Seizures, intracranial hemorrhage, and death during the first 3 days of life occurred more frequently in the group with serum lactate levels > 4.2 mmol/L.

Conclusion: In the investigated samples, the presence of plasma lactate concentrations > 4.2 mmol/L in the first 6 hours of life correlated with neonatal death during the first 3 days of life, a higher frequency of neurologic morbidity, and newborns that were small for their gestational age.

Keywords: Lactic acid; Asphyxia neonatorum; Neonatal mortality (Public Health)

REFERÊNCIAS

1. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*. 1953;32(4):260-7.
2. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network. *Lancet*. 1993;342(8865):193-8. Erratum in *Lancet*. 1993;342(8871):626.
3. Richardson DK, Phibbs CS, Gray JE, McCormick MC, Workman-Daniels K, Goldmann DA. Birth weight and illness severity: independent predictors of neonatal mortality. *Pediatrics*. 1993;91(5):969-75.
4. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics*. 1993;91(3):617-23.
5. Deshpande SA, Platt MP. Association between blood lactate and acid-base status and mortality in ventilated babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;76(1):F15-20.
6. Rashkin MC, Bosken C, Baughman RP. Oxygen delivery in critically ill patients. Relationship to blood lactate and survival. *Chest*. 1985;87(5):580-4.
7. Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation*. 1970;41(6):989-1001.
8. Barrington KJ. Hypotension and shock in preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008;13(1):16-23.
9. Hussain F, Gilshenan K, Gray PH. Does lactate level in the first 12 hours of life predict mortality in extremely premature infants? *J Paediatr Child Health*. 2009;45(5):263-7.
10. Cheung PY, Etches PC, Weardon M, Reynolds A, Finner NN, Robertson CM. Use of plasma lactate to predict early mortality and adverse outcome after neonatal extracorporeal membrane oxygenation: a prospective cohort in early childhood. *Crit Care Med*. 2002;30(9):2135-9.
11. Groenendaal F, Lindemans C, Uiterwaal CS, Vries LS. Early arterial lactate and prediction of outcome in preterm neonates admitted to a neonatal intensive care unit. *Biol Neonate*. 2003;83(3):171-6.
12. Cheung PY, Chui N, Joffe AR, Rebekha IM, Robertson CM; Western Canadian Complex Pediatric Therapies Project, Follow-up Group. Postoperative lactate concentrations predict the outcome of infants aged 6 weeks or less after intracardiac surgery: a cohort follow-up to 18 months. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(3):837-43.
13. Sinn JK, Lloyd J, Todd DA, Lazarus R, Maesel A, John E. Umbilical cord blood lactate in normal infants: comparison between two methods of measurement. *J Paediatr Child Health*. 2001;37(1):24-7.
14. Cohen RD, Woods HF. Lactic acidosis revisited. *Diabetes*. 1983;32(2):181-91.
15. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*. 1991;119(3):417-23.
16. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1996;87(2):163-8.
17. Goddard-Finergold J. The nervous system during birth. Intraventricular hemorrhage. In: Taeusch HW, Ballard RA. *Avery's diseases of the newborn*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 1998. p. 859-64.
18. Goddard-Finergold J. The nervous system during birth. Seizures and other paroxysmal disorders. In: Taeusch HW, Ballard RA. *Avery's diseases of the newborn*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 1998. p. 871-7.
19. Hansen T, Corbet A. Disorders of the transition, persistent pulmonary hypertension of the newborn. In: Taeusch HW, Ballard RA. *Avery's diseases of the newborn*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 1998. p. 615-9.
20. Jung D, Lun A, Zinsmeyer J, Grauel EL, Gross J. The concentration of hypoxanthine and lactate in the blood of healthy and hypoxic newborns. *J Perinat Med*. 1985;13(1):43-50.
21. Koliski A, Cat I, Giraldo DJ, Cat ML. Lactato sérico como marcador prognóstico em crianças gravemente doentes. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(4):287-92.
22. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1637-42.
23. Procianny RS, Silveira RC. Síndrome hipóxico-iscêmica. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77(Supl 1):S63-70.
24. Soothill PW, Nicolaides KH, Campbell S. Prenatal asphyxia, hyperlactaemia, hypoglycaemia, and erythroblastosis in growth retarded fetuses. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;294(6579):1051-3.
25. Marconi AM, Paolini CL, Zerbe G, Battaglia FC. Lactacidemia in intrauterine growth restricted (IUGR) pregnancies: relationship to clinical severity, oxygenation and placental weight. *Pediatr Res*. 2006;59(4 Pt 1):570-4.
26. Phillips LA, Dewhurst CJ, Yoxall CW. The prognostic value of initial blood lactate concentration measurements in very low birthweight infants and their use in development of a new disease severity scoring system. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(4):F275-80.