

FMVZ – UNESP- CAMPUS DE BOTUCATU
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

RICARDO ROMERA CAVALLARI

Fisiologia do lactato e seu emprego no prognóstico de pacientes em estado grave.

Botucatu - SP
2022

RICARDO ROMERA CAVALLARI

Fisiologia do lactato e seu emprego no prognóstico de pacientes em estado grave.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médico veterinário, sob orientação do Prof. Adjunto Francisco José Teixeira Neto.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Cavallari, Ricardo Romera.

Fisiologia do lactato e seu emprego no prognóstico de pacientes em estado grave / Ricardo Romera Cavallari. - Botucatu, 2021

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Francisco José Teixeira Neto
Capes: 50501011

1. Ácido láctico. 2. Gravidade do paciente. 3. Perfusão. 4. Perfusão isolada (Fisiologia). 5. Prognóstico.

Palavras-chave: Lactato sérico; Paciente em estado grave; Perfusão tecidual; Valor prognóstico.

RESUMO

Os pacientes em estado grave apresentam diversas alterações fisiológicas que resultam em oferta inadequada de oxigênio aos tecidos/órgãos, como redução do débito cardíaco, hipotensão e alterações na microcirculação. Quando a oferta de oxigênio para os tecidos já não é suficiente para sustentar o metabolismo aeróbico, as células obtêm energia na forma de adenosina trifostato por meio de fermentação láctica, o que resulta em aumento dos níveis de lactato plasmático. Tanto na medicina humana como na veterinária, o lactato plasmático possibilita o estabelecimento da gravidade e prognóstico do paciente crítico, uma vez que se observam maiores elevações do lactato plasmático em estados de choque avançados, onde há maior grau de disfunção de órgãos e maior probabilidade de morte. Esta revisão de literatura abordará a progressão deste parâmetro no paciente em estado grave, enfatizando o seu valor no prognóstico e na avaliação da efetividade do tratamento em animais.

Palavras-chave: lactato; paciente em estado grave; valor prognóstico; perfusão tecidual.

ABSTRACT

The severely ill patient presents several physiologic changes that lead to an inadequate oxygen delivery to tissues/organs, such as low cardiac output, hypotension, and microcirculatory changes. When tissue oxygen delivery cannot sustain aerobic metabolism, the cells will obtain energy (adenosine triphosphate) via lactic fermentation, which will result in an increase in plasma lactate levels. In human and veterinary medicine, plasma lactate allows to establish the severity and prognosis of severely ill patients, since it is expected that plasma lactate will show higher concentrations during advanced shock states, where there is a greater degree of organ dysfunction and greater probability of death. This literature review will approach the progression of this parameter in the severely ill patient, emphasizing its prognostic value and its usefulness in evaluating the effectiveness of treatment in animals.

Keywords: serum lactate; critically ill patient; prognostic tool; tissue perfusion.

SUMÁRIO

RESUMO.....	04
ABSTRACT.....	05
1 INTRODUÇÃO.....	07
2 FISIOLOGIA E METABOLISMO DO LACTATO.....	08
3 TIPOS DE ACIDOSE LÁTICA.....	09
4 UTILIZAÇÃO DO LACTATO NO PROGNÓSTICO DE DOENÇAS GRAVES.....	11
5 CONCLUSÕES.....	12
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	13

1 INTRODUÇÃO

O lactato, pela maior parte do século XX, foi considerado um resíduo baldio da glicólise em condições de hipóxia, bem como o causador do acúmulo de ácido láctico nos músculos, da fadiga muscular e o principal agente nos danos teciduais induzidos por acidose. A partir da década de 1970 sucedeu-se uma mudança de paradigmas frente ao lactato na ciência ocidental, quando pesquisas com novos enfoques foram fomentadas e estudos reavaliando a elevação desta molécula na sepse, seu papel no processo de regeneração de lesões e sua importância na fadiga muscular ganharam espaço modificando os modelos convencionais do lactato nas áreas da saúde. Esta mudança contesta a perspectiva do aumento da produção e manutenção de altas concentrações séricas de lactato estarem estritamente ligadas à hipóxia ou a circunstâncias de privação de oxigênio, enquanto instila a vertente em que o lactato não é mais considerado como a escória das alterações metabólicas e sim um fator central no metabolismo celular, tecidual e de todo o organismo (Gladden, 2004).

A maior parte das evidências angariadas neste século sugerem que o lactato é um intermediário essencial em diversos processos metabólicos e um combustível altamente móvel para o metabolismo aeróbico. As concentrações séricas de lactato também vem sendo implementadas e utilizadas, nas últimas décadas, como marcador de prognóstico, indicador da perfusão tecidual, e parâmetro de interpretação e análise de diversas fisiopatologias na medicina moderna global. A literatura atual corrobora o uso desse marcador como uma das bases para as decisões terapêuticas e classificações clínicas de risco dos pacientes (Gladden, 2004).

Na terapia intensiva moderna admite-se que os parâmetros macrohemodinâmicos, que refletem a perfusão tecidual global, como débito cardíaco, pressão arterial, pressão venosa central, temperatura corpórea, frequência cardíaca e respiratória, isoladamente não correspondem com uma avaliação fidedigna da perfusão a nível de tecidos e órgãos, que podem apresentar perfusão inadequada apesar dos parâmetros macrohemodinâmicos se encontrarem em valores normais/supra-normais. Pode ocorrer ainda alterações na microcirculação dos tecidos, as quais podem anteceder alterações na macrohemodinâmica, resultando em déficit de oxigenação (Vivan, 2010).

A identificação imediata das alterações na perfusão tecidual possibilita uma intervenção precoce e mais eficaz, sendo assim uma abordagem essencial que melhora o prognóstico no paciente em estado grave. Mantendo-se este enfoque reduz-se significativamente o risco de intercorrências e sequelas ao paciente assim como melhora-se as chances de sobrevivência e de interpretação acertada do prognóstico (Vivan, 2010).

2 FISILOGIA E METABOLISMO DO LACTATO

O lactato é um produto do metabolismo energético e produzido em taxa constante no organismo. Em condições de aerobiose e fisiologia normal da célula, a mitocôndria é a organela que exerce a função de promover a respiração celular, processo o qual uma de suas etapas é a glicólise, quando há a formação de duas moléculas de ácido pirúvico ou piruvato ($C_3H_4O_3$) a partir de uma molécula de glicose. Em uma condição de presença de oxigênio, no interior das mitocôndrias, o piruvato será transformado em acetil-coenzima A que entrará no ciclo de Krebs ou ciclo do ácido tricarboxílico, que por sua vez resultará na formação de energia, na forma de adenosina trifosfato (ATP), gás carbônico (CO_2) e água. O metabolismo aeróbico da glicose é um processo de alto rendimento energético, onde cada molécula de glicose resulta na formação de 38 moléculas de ATP, além de CO_2 e água, os quais podem ser considerados como subprodutos deste processo. Por outro lado em condições de hipóxia celular decorrente, por exemplo, de situações fisiológicas (exercício anaeróbico) ou patológicas (choque séptico) onde a oferta de oxigênio para os tecidos não atende à demanda, as células obtém energia através da fermentação láctica. Portanto, sob condições de hipóxia, o ácido pirúvico formado pela glicólise não participa do ciclo de Krebs, entrando no processo de fermentação láctica. Esta via metabólica, além de resultar em acidose láctica devido a formação em excesso de ácido láctico, resulta em baixo rendimento energético, onde cada molécula de glicose resulta na formação de apenas 2 moléculas de ATP. O resultado final deste processo, devido a acidificação do pH intracelular e a falta de energia, é a morte celular (Botteon, 2012).

Os níveis plasmáticos de lactato (lactatemia) são diretamente influenciados pelos fatores de produção de lactato, ou seja, a anaerobiose na musculatura esquelética (processo fisiológico), estímulos adrenérgicos, endotoxemia e algumas disfunções intestinais diarreicas, assim como pelos elementos consumidores, que são os rins e em particular o fígado para a execução da gliconeogênese (Silva et al., 2001).

O aumento do nível plasmático de lactato é denominado de hiperlactatemia, e normalmente ocorre pelo aumento na intensidade dos mecanismos de produção de lactato. Este quadro pode ser desencadeado quando há uma deficiência na oferta de oxigênio para os tecidos, seja por comprometimento circulatório ou respiratório, também sendo passível de se instalar a acidose láctica em situações normais de fornecimento de oxigênio, quando o metabolismo energético se encontra comprometido, como na sepse, alterações mitocondriais congênitas, doença hepática grave, deficiências enzimáticas ou diabetes mellitus (Vivan, 2010).

3 TIPOS DE ACIDOSE LÁTICA

O acúmulo de lactato no organismo pode ocasionar dois tipos de acidose láctica: acidose láctica do tipo A e B. Na acidose do tipo A (aumento dos fatores produtores de lactato), ocorre acúmulo de lactato devido ao aumento da atividade metabólica anaeróbica celular; enquanto na acidose láctica do tipo B (diminuição dos fatores consumidores de lactato), o acúmulo de lactato é atribuído a uma redução do *clearance* (depuração) do lactato produzido ou a um quadro de disfunção mitocondrial (Tabela 1) (Di Mauro & Schoeffler, 2016). Embora a insuficiência circulatória secundária a processos como hipovolemia, sepse e síndrome da resposta inflamatória sistêmica, seja uma das principais causas de acidose láctica do tipo A, é equivocada a ideia de que o lactato se eleva apenas quando parâmetros macrohemodinâmicos já se encontram deteriorados, apontando que a insuficiência circulatória/choque se encontra instalada. O lactato pode se encontrar elevado também quando há hipoperfusão local antes que haja deterioração da macrohemodinâmica. Em animais com os parâmetros circulatórios ainda normais, elevações do lactato podem auxiliar no diagnóstico precoce de estados de hipoperfusão local, como nos casos de obstruções do intestino delgado devido a corpos estranhos lineares, permitindo que medidas de tratamento (remoção do corpo estranho e ressecção cirúrgica das alças intestinais afetadas) sejam tomadas antes que haja repercussões circulatórias sistêmicas, que fatalmente resultam na piora do prognóstico.

Tabela 1: Tipos de acidose láctica e condições clínicas associadas a acidose láctica em pequenos.

Causas de acidose láctica tipo A (aumento do metabolismo anaeróbico):	Causas de acidose láctica tipo B [redução do <i>clearance</i> (depuração) do lactato ou disfunção mitocondrial]:
- Hipoperfusão sistêmica (choque, sepse, SIRS) - Hipoperfusão local (tromboembolismo arterial, torsão de órgãos, isquemia/hipoperfusão intestinal)	Condições patológicas associadas a redução do <i>clearance</i> do lactato (doença hepática grave, tumor maligno, sepse, diabetes mellitus, injúria renal).
Grave redução no conteúdo de oxigênio no sangue arterial (anemia grave, hipoxemia severa).	Disfunção mitocondrial causada por drogas/toxinas (intoxicação por propileno glicol, prednisona em doses anti-inflamatórias / imunossupressoras em cães)
Aumento da demanda de oxigênio (convulsões, tremores, exercício físico).	Disfunção mitocondrial de origem genética (Deficiência de piruvato desidrogenase em <i>Jack Russel</i> , Pastor Alemão).

Fonte: Di Mauro & Schoeffler, 2016

O lactato é um marcador de perfusão tecidual, desde que analisado conjuntamente com os outros parâmetros clínicos e hemogasométricos, uma vez que seus valores podem estar alterados com base em outros mecanismos que não o da hipoperfusão tecidual. A explicação tradicional para o aumento do lactato na corrente sanguínea tem sido a utilização da fermentação láctica como metabolismo anaeróbico alternativo frente a situações de hipoxemia, porém este quadro pode ser explicado pela onda de adrenalina secretada pelo organismo do animal em choque, estimulando a atividade da bomba de sódio/potássio ATPase (Na^+/K^+ -ATPase), ativando e exaurindo a glicólise aeróbica mesmo na presença de oferta suficiente de oxigênio (Brooks, 1986).

Esta hipótese infere que a via utilizada para o aumento do lactato é a da glicólise aeróbica, esgotando-a frente a uma situação de normóxia, sendo a adrenalina plasmática elevada por longos períodos de tempo a responsável por este aumento, como ocorre nos casos de sepse, hemorragia ou trauma agudo (James et al., 1999).

Em um estudo duplo cego randomizado, Bundgaard et al. (2003) induziram endotoxemia em humanos saudáveis a fim de simular a condição de sepse e analisou-se a atividade da bomba de Na^+/K^+ -ATPase nos músculos esqueléticos, os níveis de lactato sérico e da epinefrina plasmática, obtendo resultados que corroboram a hipótese de que o aumento nos níveis plasmáticos de lactato não deve ser encarado apenas do ponto de vista de que esse quadro reflete a condição de hipóxia, uma vez que a endotoxemia levou à elevação da lactatemia dos participantes sem a presença de sinais clínicos de hipoperfusão.

No que diz respeito ao lactato em lesões teciduais admite-se que sua presença é um intermediário essencial em diversos processos de reparação de feridas e cicatrização. Green & Goldberg (1964) salientaram que a taxa de síntese de colágeno é elevada quase ao dobro quando a concentração de lactato supera 15 mmol/L em fibroblastos cultivados *in vitro*. Assim como Hunt et al. (1978) evidenciaram que feridas em cicatrização comumente atingem concentrações de lactato entre 10-15 mmol/L.

O lactato presente nas lesões não é apenas uma consequência da hipóxia. Na verdade é de consonância entre os pesquisadores do metabolismo energético que os níveis de oxigênio têm pouco ou nenhum efeito na concentração de lactato em feridas. A relevância do lactato em lesões se dá pela amplificação da deposição de colágeno e na angiogênese (Trabold et al., 2003).

Ghani et al. (2003) inferem que a fonte do lactato nos tecidos e líquidos de lesões advém de algumas células intensificarem sua produção de lactato na condição de hipóxia enquanto

outras são majoritariamente dependentes da glicólise aeróbica independentemente dos níveis de oxigênio.

Há situações como na sepse em que há a instalação da acidose láctica por ambos os mecanismos fisiopatológicos, ou seja, em situações de fornecimento insuficiente de oxigênio conjuntamente com distúrbios no metabolismo energético, desta forma a acidose láctica advém do comprometimento da circulação e do hipercatabolismo que excede a capacidade oxidativa celular (Junior et al., 1998).

4 UTILIZAÇÃO DO LACTATO NO PROGNÓSTICO DE DOENÇAS GRAVES

A mensuração dos níveis plasmáticos de lactato é uma estratégia clínica efetiva para avaliar-se a perfusão tecidual do paciente em conjunto com outros parâmetros, como déficit de bases, oferta e demanda de oxigênio, saturação venosa central, entre outros. O lactato também possui valor prognóstico, sendo amplamente utilizado nas áreas de emergência e terapia intensiva de pequenos animais, principalmente após a reanimação cardiorrespiratória, quando estima-se um prognóstico reservado a péssimo quando os níveis de lactato excedem 9 mmol/L (RIVERS et al., 2001).

Os valores normais de lactato para cães adultos hígdos situam-se entre 1,1 a 2,5 mmol/L, em animais estressados podendo chegar até 3,5 mmol/L. Esses valores podem se encontrar alterados se houveram contenções inadequadas, coletas frequentes ou se o animal se encontra com PCO₂ ou pH alterado. O tipo de amostra sanguínea não altera consideravelmente os valores, mas deve-se dar preferência pelo sangue arterial. (HUGHES et al., 1999). Em um estudo de Rabelo et al. (2009) foram analisadas múltiplas variáveis em relação à sobrevivência de animais em estado grave, verificou-se que animais com valores de lactato iguais ou menores a 3,2 mmol/L tinham maior sobrevida, chegando-se ao resultado de que o lactato nas primeiras 24 horas após internação foi o principal parâmetro preditivo observável ao se antever a recuperação dos animais atendidos.

A evolução dos valores de lactato durante o tratamento na UTI possui maior valor prognóstico do que valores elevados deste parâmetro no momento da admissão dos animais em emergência (valores normais de lactato $\leq 2,5$ mmol/L). De acordo com o estudo de Cortellini et al. (2015), envolvendo cães com peritonite séptica, a hiperlactatemia persistente foi associada a um aumento significativo da mortalidade, havendo maior chance de sobrevida quando os níveis plasmáticos de lactato se normalizaram em até 12 horas após a intervenção terapêutica/admissão do animal na UTI.

O *clearance* (ou taxa de depuração) de lactato representa a redução percentual do lactato observado na admissão/hospitalização do paciente ao longo do tempo e é calculado de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{Clearance de lactato (\%)} = \frac{\text{Lactato}_{(\text{admissão})} - \text{Lactato}_{(\text{pós-intervenção})}}{\text{Lactato}_{(\text{admissão})}} \times 100$$

Portanto, quanto maior o *clearance* de lactato, maior a eficácia da intervenção terapêutica e melhor o prognóstico do animal. Em cães com peritonite séptica, valores de *clearance* de lactato < 41%, obtidos comparando-se o lactato na admissão com o lactato observado 12 horas pós-intervenção cirúrgica, foram capazes de prever a morte com elevada sensibilidade (82%) e especificidade (92%) (Cortellini et al., 2015).

Entretanto, parece haver um momento ótimo para se medir o *clearance* de lactato em relação ao momento da intervenção terapêutica/início do tratamento. No estudo de Cortellini et al. (2015), quando o *clearance* de lactato foi medido às 6 horas pós intervenção cirúrgica, houve uma piora substancial na sensibilidade do teste (54%, equivalente a uma taxa de falsos negativos de 46%) quando comparada a sensibilidade às 12 horas (82%, equivalente a 18% de falsos negativos).

5 CONCLUSÕES

Diversos estudos vêm reforçando a indispensabilidade de basear-se a conduta terapêutica não apenas em avaliações clínicas mas também nos valores de lactato plasmático e em parâmetros hemogasométricos. A monitoração de animais em choque é complexa, sendo essencial atendimento ágil e eficaz. O lactato plasmático é uma ferramenta eficiente e rápida que pode ser útil no estabelecimento do prognóstico e na avaliação da eficácia do tratamento do paciente em estado grave.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Di Mauro FM, Schoeffler GL. Point of Care Measurement of Lactate. *Top Companion Anim Med.* 2016 Mar;31(1):35-43. doi: 10.1053/j.tcam.2016.05.004.

Cortellini S, Seth M, Kellett-Gregory LM. Plasma lactate concentrations in septic peritonitis: A retrospective study of 83 dogs (2007-2012). *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2015 May-Jun;25(3):388-95. doi: 10.1111/vec.12234.

Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *The Journal of Physiology - The Physiological Society*, v.556, issue 1, pgs 5-30, 2004. doi: 10.1113/jphysiol.2003.058701.

Roth DA, Brooks GA. Lactate transport is mediated by a membrane-bound carrier in rat skeletal muscle sarcolemmal vesicles. *Arch Biochem Biophys* 279, 377-385, 1990a. doi: 10.1016/0003-9861(90)90505-s.

Green H, Goldberg B. Collagen and cell protein synthesis by established mammalian fibroblast line. *Nature* 204, 347-349, 1964. doi: 10.1038/204347a0.

Hunt TK, Conolly WB, Aronson SB, Goldsten P. Anaerobic metabolism and wound healing: an hypothesis for the initiation and cessation of collagen synthesis in wounds. *The American Journal of Surgery* 135, 328-332, 1978. doi: 10.1016/0002-9610(78)90061-2.

Vivan, Maria Carolina Ribeiro. Correlação dos níveis de lactato sanguíneo com o estado neurológico e cardiorrespiratório de filhotes de cães nascidos de parto normal ou cesariana sob anestesia geral inalatória. 2010. 157 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia e Curso de Medicina Veterinária, 2010.

Botteon PTL. Lactato na Medicina Veterinária – Atualização Conceitual. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, 34(4), 283–287.

Brooks G.A. Lactate production under fully aerobic conditions: The lactate shuttle during rest and exercise. *Fed. Proc.* 45:2924-2929, 1986. PMID: 3536591

Rabelo RC, Arnold CF, Alusua SC. RICO SCORE – Classificação rápida de sobrevida em cuidados intensivos. Variáveis inter-relacionadas em cães. *Rev. Clín. Vet.*, n. 78, p. 28-38, 2009.

Ghani QP, Wagner S, Hussain MZ. Role of ADP-ribosylation in wound repair. The contributions o Thomas K. Hunt, MD. *Wound Repair Regen* 11, 439-444, 2003. doi: 10.1046/j.1524-475x.2003.11608.x.

Silva S, Hennebert N, Denis R, Wayenberg JL. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatr.*, v. 89, p. 320-323. 2000. PMID: 10772280

Silva E, Garrido AG, Assunção MS. Avaliação da perfusão tecidual no choque. *Medicina, Ribeirão Preto*, v.34, p.27-35, 2001. DOI:10.11606/issn.2176-7262.v34i1p27-35

Silva LCG. Parâmetros clínicos, hemogasométricos e radiográficos para a avaliação respiratória de neonatos caninos nascidos de eutocia ou cesariana eletiva. 75 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade de São Paulo, 2008.

Junior JR, Lopes MD. Effects of four anaesthetic protocols on the neurological and cardiorespiratory variables of puppies born by caesarean section. *Vet. Rec.*, v.154, p.387-389, 2004. DOI:10.1136/vr.154.13.387

Nguyen BH, Rivers EP, Knoblich BP. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit. Care. Med.*, v.32, p.1637-1642, 2004. doi: 10.1097/01.ccm.0000132904.35713.a7.

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.*, v. 345, p. 1368 – 1377, 2001. DOI: 10.1056/NEJMoa010307

Ronco R. Blood lactate as prognostic marker in critically ill children: a problem related to production or clearance? *J. Pediatric*, v. 81, p. 271-272, 2005. PMID: 16106308

Cariou MP, Lipscomb VJ, Hughes D, Brodbelt D, Brockman DJ. Plasma lactate concentrations and blood gas values in dogs undergoing surgical attenuation of a single congenital portosystemic shunt. *Vet. Rec.*, v. 165, p. 226-229, 2009. doi: 10.1136/vr.165.8.226.

Hughes D, Rozanski ER, Shofer FS, Laster LL, Drobatz KJ. Effect of sampling, repeated sampling, pH, and PCO₂ on plasma lactate concentration in healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.*, v.60, p.521-524, 1999. PMID: 10211699

Papp E, Drobatz KJ, Hugues D. Plasma lactate concentration as a predictor of gastric necrosis and survival among dogs with gastric dilatationvolvulus: 102 cases (1995-1998). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 215, p. 49-52, 1999. PMID: 10397065

Moore JN, Owen RAR, Lumsden JH. Clinical Evaluation of Blood Lactate Levels in Equine Colic. *Equine Vet. J.*, 8:49-54, 1976. DOI: 10.1111/j.2042-3306.1976.tb03289.x

James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. (1999a). Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 354, 505-508. doi: 10.1016/S0140-6736(98)91132-1.

Bundgaard H, Kjeldsen K, Krabbe KS, Fonsmark L, Qvist J, Hansen CM, Madsen PL, Simonsen L, Von Hall G, Pedersen BK. Endotoxemia stimulates skeletal muscle Na⁽⁺⁾-K⁽⁺⁾-ATPase and raises blood lactate under aerobic conditions in humans. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, v.283 issue 3, pgs H1028-H1034 doi: 10.1152/ajpheart.00639.2002.

Trabold O, Wagner S, Wicker C, Scheuenstuhl H, Hussain MZ, Rosen N, Seremetiev A, Becker HD, Hunt TK. Lactate and oxygen constitute a fundamental regulatory mechanism in wound healing. *Wound Repair Regen* 11, 504-509, 2003. doi: 10.1046/j.1524-475x.2003.11621.x.

Parsikia A, Bones K, Kaplan M, Strain J, Leung PS, Ortiz J, Hoshi ART. The Predictive Value of Initial Serum Lactate in Trauma Patients. *Shock: Injury, Inflammation and Sepsis – Laboratory and Clinical Approaches* v42 - Issue 3 - p 199-204, 2014. doi: 10.1097/SHK.0000000000000208.

Nichol A, Bailey M, Egi M, et al. Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients. *Crit Care* 15, R242, 2011. doi: 10.1186/cc10497.