

LACTATO SÉRICO COMO BIOMARCADOR DE MORBIMORTALIDADE EM PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA CARDIOVASCULAR

SERUM LACTATE AS A BIOMARKER OF MORBIDITY AND MORTALITY IN THE POSTOPERATIVE PERIOD OF CARDIOVASCULAR SURGERY

Eduarda Elsenbach Scherer¹
Giulia Pietreski Padilha²
Maria Eduarda de Quadros Batistello³
Naila Cerutti⁴
Pablo Roberto Rei Rutkowski⁵
Paola Tolotti Fernandes⁶
Rui Manuel de Sousa Sequeira Antunes de Almeida⁷

RESUMO: O presente estudo tem por objetivo analisar o lactato sanguíneo como biomarcador de morbimortalidade em pacientes que foram submetidos a cirurgia cardiovascular, sendo capaz de melhorar a atenção, cuidado e possível prevenção de eventos adversos dos mesmos. O estudo é retrospectivo, de caráter descritivo, bibliográfico e documental feito por meio da análise de prontuários de 194 indivíduos de idade entre 25 e 82 anos que foram submetidos a cirurgia cardiovascular, atendidos pelo Hospital São Lucas na cidade de Cascavel/PR, nos anos de 2022 e 2023. Foi associado os níveis de lactato sérico com tempo de internamento total, tempo de internamento na UTI e intercorrências intra ou pós-operatório, assim então analisando a importância do lactato para o desfecho clínico. Foram analisados 194 prontuários para estudar as intercorrências ocorridas em pacientes. Com base nessas intercorrências, os pacientes foram divididos em três grupos: aqueles que não apresentaram nenhuma intercorrência e receberam alta posteriormente, aqueles que tiveram alguma intercorrência e também receberam alta posteriormente, e aqueles que tiveram intercorrências que resultaram em óbito. No grupo sem intercorrências, o lactato apresentou uma média abaixo do limite considerado elevado, demonstrando uma tendência decrescente após o procedimento. No grupo de pacientes com intercorrências, observou-se um aumento ligeiramente superior em comparação ao primeiro grupo, seguido por uma queda progressiva até a alta. Por outro lado, no terceiro grupo, o lactato apresentou um aumento significativo, atingindo níveis considerados elevados, com um crescimento contínuo até o óbito do paciente. A análise da morbimortalidade de pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular revelou a influência do lactato como indicador clínico, visto que os resultados obtidos a partir da análise dos três grupos de pacientes evidenciam diferenças significativas nos desfechos clínicos e nas tendências observadas em relação às intercorrências.

3984

Palavras-chave: Lactato sanguíneo. Morbidade. Intercorrências. Cirurgia cardiovascular.

¹Acadêmica do 6º ano do curso de medicina no Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz.

²Acadêmica do 6º ano do curso de medicina no Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz.

³Acadêmica do 6º ano do curso de medicina no Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz.

⁴Acadêmica do 6º ano do curso de medicina no Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz.

⁵Médico formado pelo Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz.

⁶Acadêmica do 6º ano do curso de medicina no Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz.

⁷Médico-cirurgião cardiovascular, formado pela Universidade Federal do Paraná.

ABSTRACT: The present study aims to analyze blood lactate as a biomarker of morbidity and mortality in patients who have undergone cardiovascular surgery, being able to improve their attention, care and possible prevention of adverse events. The study is retrospective, descriptive, bibliographic and documentary, carried out through the analysis of medical records of 194 individuals aged between 25 and 82 years who underwent cardiovascular surgery, attended by Hospital São Lucas in the city of Cascavel/PR, in the years 2022 and 2023. Serum lactate levels were associated with total length of stay, length of stay in the ICU and intra- or post-operative complications, thus analyzing the importance of lactate for the clinical outcome. 194 medical records were analyzed to study the complications that occurred in patients. Based on these complications, patients were divided into three groups: those who did not experience any complications and were subsequently discharged, those who had some complications and were also discharged later, and those who had complications that resulted in death. In the group without complications, lactate presented an average below the limit considered high, demonstrating a decreasing trend after the procedure. In the group of patients with complications, a slightly higher increase was observed compared to the first group, followed by a progressive decrease until discharge. On the other hand, in the third group, lactate showed a significant increase, reaching levels considered high, with continuous growth until the patient's death. The analysis of morbidity and mortality in patients undergoing cardiovascular surgery revealed the influence of lactate as a clinical indicator, as the results obtained from the analysis of the three groups of patients show significant differences in clinical outcomes and trends observed in relation to complications.

Palavras-chave: Blood lactate. Morbidity. Complications. Cardiovascular surgery.

1. INTRODUÇÃO

Segundo as estimativas da Organização Mundial da Saúde, 17,9 milhões de pessoas morreram de doenças cardiovasculares em 2016, representando 31% de todas as mortes globais (1). Significativa parte destas doenças exigem tratamentos cirúrgicos, sendo as cirurgias de revascularização do miocárdio, correção de doenças valvares, seguidas das cirurgias de correção de doenças da aorta e de cardiopatias congênitas, as mais comuns em adultos e idosos (2). A cirurgia cardíaca é um procedimento complexo que tem importantes repercussões orgânicas, alterando de diversas formas os mecanismos fisiológicos dos doentes, levando a um estado crítico pós-operatório que implica a necessidade de cuidados intensivos a fim de se estabelecer uma boa recuperação dos pacientes. Apesar dos avanços na cirurgia cardíaca e nos cuidados perioperatórios, as complicações pós-operatórias permanecem frequentes, levando a um aumento substancial na mortalidade de pacientes submetidos a esses procedimentos cirúrgicos (4). Os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca passam por uma série de exames e testes pré-operatórios, para que não ocorram surpresas e complicações. O procedimento apresenta grande morbidade e tem suas complicações relacionadas à situação pré-operatória e à circulação extracorpórea (CEC) utilizada durante a operação, sendo necessário que os pacientes submetidos a esses

procedimentos estejam bem-preparados hemodinâmica e psicologicamente para o pós-operatório (5-6).

O período pós-operatório imediato é o momento de recuperação crítica que implica a necessidade de cuidados intensivos a fim de se estabelecer uma boa recuperação dos pacientes (7). A morbi-mortalidade no pós-operatório de cirurgias cardíacas é de grande interesse, motivando diversos protocolos de manejo pós-operatório (8,9). Os episódios isquêmicos assintomáticos são muito frequentes e parecem implicar pior prognóstico (10,11). Os principais fatores de risco para o surgimento de alterações orgânicas no período pós-operatório de cirurgias cardíacas se associam a: idade do paciente, sexo, história médica prévia (doenças de base existentes), tipo de medicação utilizada no pré-operatório e fatores de risco intraoperatório (tipo de cirurgia, tempo de permanência em circulação extracorpórea, tempo de permanência em internação e uso de medicação específica) (12). Processos infecciosos têm alta incidência, sendo esses uma das maiores causas de morbidade e mortalidade em pacientes cirúrgicos. (13) Ao surgirem alterações no pós-operatório, estas devem ser identificadas e corrigidas o mais brevemente possível, a fim de garantir o sucesso do ato cirúrgico. Os esforços precisam ser contínuos para garantir os bons resultados da cirurgia cardíaca; (14) Acredita-se que a descrição e caracterização destas complicações por meio de estudos favorecem a construção de guias de avaliação e intervenção neste período crítico de recuperação cirúrgica. (15)

A presença de lactato no sangue humano foi descrita, pela primeira vez, em 1843, por Joseph Scherer, um químico e físico alemão, após o estudo de sete mulheres que morreram após uma intercorrência febril no puerpério. Em 1851, num doente que morreu de leucemia, o químico alemão voltou a identificar a presença deste metabólito. Anos mais tarde, Fletcher identificou a produção de ácido láctico no músculo esquelético em condições de anaerobiose. Estas observações, corroboradas por outros fisiologistas, foram a base para entender o significado da elevação deste metabólito nos doentes críticos.(16,17)

Os biomarcadores têm sido definidos como indicadores de processos biológicos e patológicos ou indicadores de resposta a intervenções farmacológicas, que tentam destrinçar o que é normal do que está alterado.(18). O lactato sérico, ao longo dos últimos anos, se tornou um importante e sensível biomarcador utilizado como meio prognóstico nos pacientes. Diversas alterações metabólicas contribuem para a elevação da concentração de lactato no organismo, incluindo: catecolaminas que promovem a estimulação da bomba de

sódio/potássio; o aumento da glicólise; alterações na atividade da enzima piruvato desidrogenase e a diminuição da clearance, nomeadamente, pela via hepática.(19)

Estudos recentes têm demonstrado que o aumento ou a manutenção do lactato em níveis elevados agrega piora ao prognóstico dos pacientes (20), em condições clínicas normais, a concentração de lactato sérico é inferior a 2 mmol/L e expressa o equilíbrio entre a produção e a clearance de lactato. (21). O fornecimento de oxigénio aos tecidos depende dos níveis de hemoglobina, saturação arterial de oxigénio e débito cardíaco. A diminuição de qualquer um destes parâmetros resulta numa diminuição do consumo de oxigénio quando um nível crítico é atingido. Reduções significativas na entrega de oxigénio, resultam numa diminuição do consumo de oxigénio e, conseqüentemente, num aumento acentuado dos níveis de lactato.(22)

As complicações no pós-operatório possuem um impacto muito grande na morbimortalidade, seja ele a curto ou longo prazo. Segundo Deng QW et. al., uma diminuição do lactato sérico está associada a uma redução nas complicações pósoperatórias e, conseqüentemente, a uma redução da morbidade.(23). Portanto, a correção da hipóxia tecidual é de suma importância para melhorar o prognóstico dos pacientes submetidos a cirurgia.

2. MATERIAL E MÉTODO

O estudo é retrospectivo, de caráter descritivo, bibliográfico e documental feito por meio da análise de prontuários de 194 indivíduos de idade entre 25 e 82 anos que foram submetidos a cirurgia cardiovascular, atendidos pelo Hospital São Lucas na cidade de Cascavel/PR, nos anos de 2022 e 2023. Foi associado os níveis de lactato sérico com tempo de internamento total, tempo de internamento na UTI e intercorrências intra ou pós-operatório, assim então analisando a importância do lactato para o desfecho clínico. A coleta de dados foi realizada por meio do Sistema de Arquivo Médico Hospitalar (SAME), sem a necessidade de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), pois o estudo analisou prontuários eletrônicos de cerca de 200 pacientes hospitalares sem contato direto com os participantes. A dispensa dos TCLEs foi solicitada e aprovada pelo comitê de ética em 04/05/2023, sob protocolo: 68441023.5.0000.5219.

3. RESULTADOS

Foram analisados 194 prontuários para estudar as intercorrências ocorridas em pacientes. Com base nessas intercorrências, os pacientes foram divididos em três grupos: A- apresentaram nenhuma intercorrência e receberam alta posteriormente, B- tiveram alguma intercorrência e também receberam alta posteriormente, e C- tiveram uma intercorrência que resultou em óbito.

No primeiro grupo, A, composto por 92 pacientes sem intercorrências, representando 47,4% do total, o tempo médio de internação foi de 10 dias, com 3,9 dias de internação na UTI (86 pacientes). A média do nível de lactato pré-operatório foi de 1,4 mmol/dl (72 amostras), aumentando para 2,64 mmol/dl no pós-operatório (91 amostras), o que representa um aumento de 88%. A segunda amostra pós-operatória coletada teve uma média de 2,57 mmol/dl (87 amostras), mostrando uma diminuição de 3% em relação à primeira amostra, e essa tendência de queda continuou até a alta do paciente. 9

No segundo grupo, B, composto por 80 pacientes que tiveram alguma intercorrência, representando 41,2% do total, a média de internação aumentou para 17 dias, ou seja, 70% a mais do que o grupo sem intercorrências, com uma média de 7,2 dias de internação na UTI. A média do nível de lactato pré-operatório foi de 1,72 mmol/dl (67 amostras), aumentando para 3,3 mmol/dl no pós-operatório (78 amostras), o que representa um aumento de 97%. Assim como no primeiro grupo, observou-se uma queda progressiva nas amostras subsequentes até a alta do paciente.

No último grupo, C, que teve intercorrências resultando em óbito, foram incluídos 22 pacientes, representando 11,3% do total. O tempo de internação e a duração na UTI foram menores em comparação ao segundo grupo, com médias de 15 dias e 10 dias, respectivamente. A média do nível de lactato pré-operatório foi de 1,61 mmol/dl (21 amostras). O lactato pós-operatório apresentou uma média de 3,63 mmol/dl (22 amostras), representando um aumento de 125% em relação ao pré-operatório. Nas amostras subsequentes, houve um aumento de 44%, com média de 5,24 mmol/dl (19 amostras), e posteriormente um aumento de 4%, com média de 6,57 mmol/dl (17 amostras).

Tabela 1- Correlação entre tempo de internamento, tempo internamento UTI, lactato sérico e 2ª amostra de lactato sérico

GRUPOS	TEMPO INTERNAMENTO (média de dias)	TEMPO INTERNAMENTO UTI (média de dias)	LACTATO SÉRICO (média em mmol/dL)	2ª AMOSTRA LACTATO SÉRICO (média em mmol/dL)
A	10	3,9	2,64	2,57
B	17	7,2	1,72	3,3
C	15	10	3,63	5,24

4. DISCUSSÃO

O aumento dos níveis de lactato sérico é um biomarcador sensível, não específico e universal de condições adversas no organismo. Um decréscimo rápido deste valor indica o caminho correto na estabilização e tratamento do doente crítico. Contudo, o uso deste biomarcador não é fácil e as opiniões sobre o valor deste ainda são muito díspares na literatura atual (24). Os níveis de lactato do sangue têm sido utilizados em várias situações, entre elas como marcador de hipoperfusão tecidual em pacientes com choque, indicador de ressuscitação adequada após o choque, índice prognóstico pós-ressuscitação, fator prognóstico em situações de doenças graves (25) e como diagnóstico etiológico (26)(27).

Os resultados da presente pesquisa foram compatíveis com outros estudos que analisaram o lactato sérico como marcador de morbimortalidade, que, quando elevado, se demonstrou relacionado com piora clínica dos pacientes e até mesmo ao óbito. Obtivemos que nos pacientes onde o lactato permaneceu nos valores normais os pacientes não apresentaram nenhuma intercorrência, associado ao tempo de internamento que também foi menor dos demais. Estudos anteriores demonstram que um nível mais baixo de lactato foi considerado um preditor de sobrevivência e está associado a um melhor *outcome* neurológico e um nível mais elevado foi relacionado a um aumento da mortalidade (28)(29).

Além disso, um nível de 3 mmol/L às seis horas após admissão nos cuidados intensivos e um nível de 2mmol/L após doze horas, identifica um grupo de doentes, após cirurgia cardíaca, com pior prognóstico e com uma taxa de mortalidade a 30 dias mais

elevada. Um nível de lactato superior a 3 mmol/L, seis horas após cirurgia cardíaca está associado, de forma independente, a um risco 3,3 vezes superior de complicações major pós cirúrgicas, incluindo morte. (30)

Em nosso estudo, foi visto que a hiperlactatemia tem sido encontrada em pacientes gravemente doentes, e numerosas investigações clínicas têm demonstrado uma associação entre seus níveis e o tipo de evolução, sendo mais elevados naqueles que evoluem para o óbito (31). Na pesquisa feita a média do lactato do sangue do grupo de paciente que foi a óbito era mais elevada que a do grupo que sobreviveu.

No estudo realizado por Andersen LW et. al., ter-se encontrado uma diferença entre os grupos no consumo de oxigênio, mas nenhuma diferença nos níveis de lactato, pode indicar que a elevação do lactato, neste contexto, não está apenas relacionada ao consumo de oxigênio, pode ocorrer na ausência de hipoperfusão e pode refletir outros mecanismos como depuração hepática diminuída ou estimulação adrenérgica excessiva (30). Além disso, Smith et al. sugerem que a hiperlactatemia identifica pacientes com risco de mortalidade e também pode ser utilizada como indicador de internação em UTI.

CONCLUSÃO

3990

O presente estudo mostrou que, o lactato sérico apresenta uma relação com prognóstico dos pacientes em pós-operatório de cirurgia cardiovascular, em ambos os sexos, diferentes idades e etnias.

Avaliando a quantificação do lactato sérico, nota-se que quanto maior a média e progressão do biomarcador em pacientes graves, mais numerosas e graves são as intercorrências no pós-operatório, associadas também a piores desfechos clínicos ao longo do tempo. Enquanto valores considerados na média prevista, estão associados a um menor risco destes mesmos eventos.

Dessa forma, é visto a importância do papel do lactato sérico como um biomarcador prognóstico em pacientes de pós-operatório de cirurgia cardiovascular, sendo capaz de melhorar o manejo dos pacientes e assim evitar eventos adversos que possam vir a ocorrer.

Em conclusão, este estudo evidenciou que a maioria dos pacientes que foram a óbito apresentaram níveis de lactato no sangue maiores do que os pacientes do grupo que sobreviveram, sendo que, para prever o óbito, sua monitorização seriada é superior à determinação isolada. Assim, se tornando um guia para o manejo clínico diário do risco,

possibilitando então otimizar o cuidado em paciente em pós-operatório de cirurgia cardiovascular

REFERÊNCIAS

1. WORLD Health Organization. (2017). Cardiovascular Diseases. Recuperado 28 de junho de 2019, de Cardiovascular Diseases - WHO website: <https://www.who.int/healthtopics/cardiovascular-diseases/>.
2. JESUS, B. M. DE, SILVA, S. R. DA, CARREIRO, D. L., COUTINHO, L. T. M., SANTOS, C. A., & COUTINHO, W. L. M. (2016). Relationship between Burnout Syndrome and health conditions among Army Military. *Tempus, Actas de Saúde Coletiva*, 10(2), 11-28. doi:10.18569/tempus.v10i2.1606.
3. TANIGUCHI FP, SOUZA AR, MARTINS AS. Tempo de circulação extracorpórea como fator risco para insuficiência renal aguda. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2007;22(2):201-5.
4. ZHENG, Z., JAYARAM, R., JIANG, L., EMBERSON, J., ZHAO, Y., LI, Q., ... CASADEI, B. (2016). Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine*, 374(18), 1744-1753. doi:10.1056/NEJMoa1507750.
5. FERNANDES AMS, MANSUR AJ, CANÊO LF, LOURENÇO DD, PICCIONI MA, FRANCHI SM, et al. Redução do período de internação e de despesas no atendimento de portadores de cardiopatias congênitas submetidos à intervenção cirúrgica cardíaca no protocolo da via rápida. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(1):18-26.
6. VIRANI SS, NAMBI V, RAZAVI M, LEE VV, ELAYDA M, WILSON JM, et al. Preoperative statin therapy is not associated with a decrease in the incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Am Heart J.* 2008;155(3):541-6.
7. SOARES, G. M. T., FERREIRA, D. C. D. S., & GONÇALVES, M. P. C. (2011). Complicações Em Cirurgia Cardíaca 2011. 24(3), 139-146
8. AZZOLIN KO, CASTRO I, FEIER F, PANDOLFO F, ODERICH C. Valor prognóstico do índice de performance miocárdica no pósoperatório de cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(4):456-61.
9. LOBO FILHO JG, LEITÃO MCA, LOBO FILHO HG, SOARES JPH, MAGALHÃES GA, LEÃO FILHO CSC, et al. Cirurgia de revascularização coronariana esquerda sem CEC e sem manuseio da aorta em pacientes acima de 75 anos. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2002;17(3):208-14.
10. COSTA MB, MAGALHÃES SS, CALDAS LR, BARRAL MM, SOUZA MC, PAULA RB. Valor do teste ergométrico na detecção da isquemia miocárdica silenciosa em pacientes diabéticos. *HU Revista.* 2008;34(2):107-12.

11. DIAS CMCC, MAIATO ACCA, BAQUEIRO KMM, FIGUEIREDO AMF, ROSA FW, PITANGA JO, et al. Resposta circulatória à caminhada de 50 m na unidade coronariana na síndrome coronariana aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(2):135-42.
12. ABELHA FJ, BOTELHO M, FERNANDES V, BARROS H. Outcome and quality of life after aorto-bifemoral bypass surgery. [Abstract]. *BMC Cardiovasc Disord.* 2010;10:15.
13. HAMMERMEISTER KE, BURCHFIEL C, JOHNSON R, GROVER FL. Identification of patients at greatest risk for developing major complications at cardiac surgery. *Circulation.* 1990;82(5 Suppl):IV380-9
14. SOARES, et al. Complicações em Cirurgias Cardíacas. *Rev Bras Cardiol.* 2011;24(3):139-146.
15. PITTA, et al. Complicações do pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca eletiva: estudo transversal. *Revista de Enfermagem Referência*, vol. IV, núm. 22, 2019. DOI: <https://doi.org/10.12707/RIV19042>
16. OKORIE, O.N. and P. DELLINGER, Lactate: Biomarker and Potential Therapeutic Target. *Critical Care Clinics*, 2011. 27(2): p. 299-326.
17. VERNON, C. and J.L. LETOURNEAU, Lactic Acidosis: Recognition, Kinetics, and Associated Prognosis. *Critical Care Clinics*, 2010. 26(2): p. 255-283.
18. LACHMANN, G. and K. REINHART, The History of Biomarkers: How Far Have We Come? *Critical Care Clinics*, 2020. 36(1): p. 1-10.
19. VINCENT, J.L., et al., The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care*, 2016. 20(1): p. 257.
20. MIKKELSEN, M. E.; MILTIADES, A. N.; GAIESKI, D. F. et al. Serum Lactato is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*, 37(5): 1670-1677, 2009.
21. MATOS, S.I.S. Nível de lactato como indicador prognóstico de mortalidade e morbidade hospitalar. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto. 2021.
22. BAKKER, J., R. POSTELNICU, and V. MUKHERJEE, Lactate: Where Are We Now? *Critical Care Clinics*, 2020. 36(1): p. 115-124.
23. DENG, Q.W., et al., Is goal-directed fluid therapy based on dynamic variables alone sufficient to improve clinical outcomes among patients undergoing surgery? A metaanalysis. *Crit Care*, 2018. 22(1): p. 298.
24. BAKKER, J., R. POSTELNICU, and V. MUKHERJEE, Lactate: Where Are We Now? *Critical Care Clinics*, 2020. 36(1): p. 115-124.
25. GOTAY-CRUZ F, AVILES-RIVERA DH, FERNANDEZ-SEIN A. Lactic acid levels as prognostic measure in acutely ill patients. *Puerto Rico Health Sci J.* 1991;10:9-13

26. MIZOCK BA. Significance of hyperlactatemia without acidosis during hypermetabolic stress. *Crit Care Med.* 1997;25:1780-1
27. KLIEGEL A, LOSERT H, STERZ F, HOLZER M, ZEINER A, HAVEL C, et al. Serial lactate for prediction of outcome after cardiac arrest. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:274-9.
28. WANG, J., et al., Predictors of survival and neurologic outcome for adults with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: A systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2018. 97(48): p. e13257.
29. SUMI, Y., et al., Plasma Adenylate Levels are Elevated in Cardiopulmonary Arrest Patients and May Predict Mortality. *Shock*, 2019. 51(6): p. 698-705.
30. HAJJAR, L.A., et al., High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013. 146(2): p. 455-60.
31. 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;32:1637-42.