

---

## Possível utilidade da albumina em cuidados paliativos

### Introdução

A albumina é uma proteína muito importante, com múltiplas funções fisiológicas, como a manutenção da pressão coloidal osmótica, a ligação a uma variedade de compostos e o fornecimento da maioria da actividade antioxidante do plasma [1]. Daqui resulta uma correlação entre a concentração da albumina sérica e a saúde, com uma correlação forte com o risco de morte. Numa grande variedade de doenças é a albumina plasmática que melhor prediz um mau prognóstico. A albumina sérica também prediz a mortalidade em indivíduos aparentemente saudáveis. Paradoxalmente indivíduos com a rara analbuminemia hereditária são relativamente assintomáticos e têm uma esperança de vida normal [1].

A albumina tem uma actividade osmótica 2,3 vezes superior à da gama globulina. Além disso, a albumina tem uma carga altamente negativa que mantém os iões sódio (não se liga) no seu campo, aumentando ainda a actividade osmótica da albumina em cerca de 50%. Disto tudo resulta que a albumina contribui com cerca de 80% da actividade osmótica (ou osmótica coloidal) do plasma a normal [1]. Com a descida da albumina, o aumento das globulinas é insuficiente para manter a pressão osmótica. No entanto, nos analbuminémicos há um aumento compensatório das globulinas e de outras proteínas plasmáticas que aumentam a pressão oncótica para cerca de 50% do normal; o facto de estes doentes terem edemas mínimos ou nenhuns indica que 50% da pressão oncótica é suficiente para limitar a formação de edema [1]. Há também um consenso de que a pressão oncótica permanece adequada com valores de albumina  $\geq 20$  g/L e proteínas totais  $\geq 35$  g/L [2].

A albumina liga uma grande quantidade de compostos carregados positiva ou negativamente, apesar da sua forte carga negativa. A ligação à albumina reduz a concentração livre dos compostos, limitando a sua actividade biológica, distribuição e velocidade de depuração [1].

A capacidade antioxidante do plasma normal provém em 50% da albumina. Esta actividade tem sido atribuída aos grupos sulfidrilo reduzidos abundantes que captam uma variedade de radicais livres de oxigénio incluindo o ácido hipocloroso e o óxido nítrico (ON) [1]. Além disso fixa a bilirrubina não conjugada que é um antioxidante potente.

A albumina tem também um efeito antitrombótico que parece relacionado com a capacidade de se ligar ao ON a nível do Cys-34 com a formação subsequente de complexos albumina-ON, impedindo a inactivação rápida do ON prologando o seu efeito antiagregante nas plaquetas [3].

### **Homeostasia da albumina**

No estado de equilíbrio, o nível da albumina plasmática é determinado pela síntese da albumina e a soma da remoção da albumina por catabolismo, por via renal e gastrintestinal. A rotação da albumina é de cerca de 25 dias, mais rápida do que a média das outras proteínas a que corresponde uma semivida de cerca de 17 dias [1]. Em condições fisiológicas, cerca de 10 a 15 gramas de albumina são produzidas pelos hepatócitos por dia [3]. A sua síntese é estimulada por hormonas, como a insulina, o cortisol e a hormona do crescimento e é inibida por substância pró-inflamatórias, como a interleucina-6 e o factor de necrose tumoral- $\alpha$  [3]. A concentração normal é mantida pela taxa de síntese/remoção da albumina de cerca de 10,5 g/dia. Como as perdas renais normais são cerca de 6% da síntese e as gastrintestinais cerca de 10%, cerca de 84% ou 8,82 g/dia das perdas provêm do componente catabólico. Parece que a síntese da albumina é regulada primariamente por alterações da pressão osmótica e não pela concentração da albumina [1]. Em indivíduos saudáveis os níveis de albumina são máximos e não há situações de “hiperalbuminemia”, excepto na desidratação [1].

A albumina plasmática declina em quase todos os estados de doença, pelo que tem sido chamada reagente de fase aguda negativo [1]. Esse declino resulta sobretudo da redução da produção e do aumento do catabolismo da albumina, porque só numa minoria de situações o

declínio pode ser atribuído a causas renais (nefrose) ou intestinais (enteropatia perdedora de proteínas).

O ritmo absoluto de síntese da albumina é de 150 mg/kg/dia ou 10,5 g/dia num indivíduo de 70 kg [1]. O conteúdo total do corpo é de cerca de 280 g, mais ou menos 3% das proteínas totais do corpo, cerca de 10 kg. Cerca de 40% da albumina é intravascular e os restantes 60% encontram-se distribuídos no espaço intersticial de vários órgãos, principalmente músculos, tecido adiposo, tecido conjuntivo e pele. A albumina sai da circulação a um ritmo de cerca de 5% por hora, regressando a ela pelo sistema linfático numa quantidade comparável à da saída [3].

Ao contrário do que se pensava o nível de albumina plasmática não é um bom marcador de má-nutrição. A hipoalbuminemia correlaciona-se fortemente com a mortalidade cirúrgica, mas a suplementação nutricional, nomeadamente nutrição parentérica, não resultou em melhoria significativa da mortalidade.

### **A concentração normal da albumina**

O limite inferior do normal da concentração de albumina é geralmente considerado 35 g/L. No entanto, num estudo de 1,6 milhões de homens aparentemente saudáveis com idades entre os 50 e os 69 anos, verificou-se um aumento da mortalidade num período de 12 anos quando a concentração descia abaixo de 43g/L [1]. Os grupos de pessoas com albumina de 41-43 g/L, 40-41 g/L e 39-40 g/L tiveram uma mortalidade relativa de 135%, 153% e 182%, respectivamente. Portanto o limite inferior do normal não deveria ser 35 g/L, mas 43 g/L. Esse aumento da mortalidade é da mesma ordem da que ocorre em situações associadas a mau prognóstico [1].

## **Indicações para a administração de albumina potencialmente relevantes para cuidados paliativos**

A albumina usa-se terapêuticamente para aproveitar o seu efeito osmótico, mas as suas acções em algumas situações ultrapassa esse efeito, como seria de esperar das suas funções descritas atrás. É necessário ter em mente que a semivida da albumina injectada é muito mais baixa do que a da albumina endógena, sendo apenas de 12 a 16 horas e ainda mais reduzida em condições com permeabilidade capilar aumentada [2]. Há situações em que o benefício do seu uso está provado e outras em que é, pelo menos, duvidoso o seu benefício.

### **Doentes com cirrose hepática avançada**

A cirrose hepática avançada caracteriza-se por um quadro cardiovascular típico resultante de uma redução acentuada da volemia arterial efectiva (o volume sanguíneo no coração, pulmões e na árvore arterial central que é sentida pelos receptores arteriais) [3]. O factor patogénico principal é a vasodilatação arteriolar principalmente na circulação esplâncnica causada pelo aumento da produção de vasodilatadores, como o ON, o monóxido de carbono e endocanabinóides, produzindo hipovolemia efectiva. Há uma diminuição do débito cardíaco na doença muito avançada, com exacerbação da hipovolemia efectiva, provavelmente relacionada com a disfunção cardíaca conhecida como cardiomiopatia cirrótica [3]. Como compensação, são activados sistemas neuro-humorais, como o eixo renina-angiotensina-aldosterona, o sistema nervoso simpático e a arginina-vasopresina que promovem a vasoconstrição nos rins, levando a retenção de água e sódio.

Estas anormalidades cardiovasculares constituem o contexto essencial para o desenvolvimento de ascite, a síndrome hepatorenal e a disfunção circulatória pós-paracentese, caracterizadas por hipovolemia efectiva grave. Assim, a manutenção do volume de sangue central é o maior objectivo terapêutico.

---

### Síndrome hepatorenal

A síndrome hepatorenal (SHR) é uma insuficiência renal potencialmente reversível que se pode desenvolver em doentes com cirrose e ascite. Os critérios de diagnóstico do International Club of Ascites da síndrome hepatorenal têm evoluído [4]. Hoje a SHR é reconhecida como uma patologia que não é apenas funcional, com alterações hemodinâmicas, mas envolve inflamação sistémica, *stress* oxidativo e dano tubular pelos sais biliares (mais informações sobre os critérios de diagnóstico e a fisiopatologia SHR estão para além do âmbito deste artigo; essas informações podem ser encontradas na referência 4). Portanto, tem um componente estrutural, o que pode explicar a ausência de resposta ao tratamento farmacológico.

O tratamento da SHR consiste na combinação de albumina com um vasoconstritor (o mais estudado é a terlipressina). A combinação dos dois é mais eficaz do que qualquer um deles isoladamente. A albumina é muito importante para manter ou aumentar o débito cardíaco. A dose é de 20 a 40 g/dia. Parece que o aumento da resistência vascular e do débito cardíaco resultante da albumina derivam sobretudo de propriedades não oncóticas, particularmente da sua capacidade de exercer acções antioxidantes e anti-inflamatórias [4].

### Disfunção circulatória pós-paracentese

A disfunção circulatória pós-paracentese (DCPP) é caracterizada por agravamento da hipotensão e da disfunção renal a seguir a uma paracentese de grande volume. É na sua essência uma SHR acelerada [5] associada a uma redução marcada da resistência vascular sistémica com aumento da actividade da renina plasmática e da norepinefrina, sugerindo que a paracentese induz alterações abruptas dos fluidos com um declínio rápido do volume sanguíneo arterial efectivo seguido dos mecanismos compensatórios descritos atrás [5]. Estudos mostram que a administração de albumina na dose de 6 a 8 g por litro de líquido ascítico removido, em paracenteses de 5 litros ou mais reduz a incidência de DCPP [4,5]. Nos doentes que não fazem

albumina, pode haver agravamento da função renal e hiponatremia, sugerindo estimulação da hormona antidiurética.

### Peritonite bacteriana espontânea

A peritonite bacteriana espontânea (PBE) diagnostica-se quando o número de neutrófilos excede 250 por mL de líquido ascítico na ausência de uma fonte intra-abdominal de infecção ou malignidade [3]. Nestes casos, apesar da resolução da infecção, a mortalidade é de 10 a 20% porque a PBE pode desencadear uma descompensação hemodinâmica com a consequente insuficiência renal. O uso da albumina, juntamente com os antibióticos, na dose de 1,5 g/kg no dia do diagnóstico e 1 g/kg ao terceiro dia, reduz a incidência de insuficiência renal e melhora a mortalidade no hospital e aos 3 meses [3].

Há, no entanto, dúvidas sobre se todos os doentes com PBE devem receber albumina, além dos antibióticos, porque o maior benefício foi obtido em doentes com doença mais avançada definida como bilirrubina > 4mg/dL e creatinina > 1mg/dL [3].

### Ascite que não responde aos diuréticos

Esta é talvez a indicação mais controversa para o uso de albumina. A albumina é geralmente ineficaz a não ser que a albumina plasmática seja < 20 g/L [2]. Os indivíduos com ascite estão em risco de hiponatremia induzida pelos diuréticos e de deterioração da função renal, sendo o risco maior nos doentes com hipoalbuminemia e doença avançada. A albumina pode melhorar a resposta aos diuréticos e prevenir as complicações relacionadas com o tratamento, favorecendo a passagem de fluidos do espaço peritoneal para o compartimento vascular. Pode também corrigir a farmacocinética alterada dos diuréticos de ansa, típica dos doentes com cirrose [2]. Os doentes que mais podem beneficiar deste tratamento são os que estão em situação mais

precária; nestes doentes a albumina pode administrar-se mesmo nos doentes com uma concentração de albumina > 25 g/L.

### **Ascite das doenças oncológicas**

A fisiopatologia da ascite nas doenças oncológicas é semelhante à ascite associada à cirrose hepática na pequena proporção de casos que resultam de metastização hepática massiva sem depósitos peritoneais [6]. No entanto, na maioria dos doentes com doenças malignas, o mecanismo de produção da ascite e o ambiente homeostático são diferentes.

A fisiopatologia pode ser multifactorial e não ainda totalmente compreendida. Pode resultar da obstrução da drenagem linfática por células tumorais impedindo a absorção do líquido e das proteínas intraperitoneais. Pode haver alterações da permeabilidade vascular de que resulta o alto conteúdo de proteínas que muitas vezes ocorre na ascite maligna [7]. Pode haver também mecanismos hormonais envolvidos. A diminuição da remoção do líquido resulta na redução do volume do sangue circulante, o que activa o sistema renina-angiotensina-aldosterona com retenção de sódio [7].

Um gradiente de albumina entre o plasma e a ascite de > 11g/L indica um quadro semelhante ao que ocorre na cirrose hepática, podendo ser manejada do mesmo modo (ver atrás). Este tipo de ascite responde também melhor aos diuréticos. Os doentes com um gradiente < 11 g/L necessitam com frequência de realizar paracenteses para alívio sintomático. Não há provas de que a infusão de albumina nos doentes submetidos a paracentese seja benéfica nos doentes com ascite maligna [7].

## **Uso inapropriado da albumina**

Há estudos realizados em muitos contextos e em diferentes países que mostram que a albumina se utiliza em 40 a 90% dos casos em situações em que não há dados clínicos nem científicos [3].

Um dos mais frequentes usos inapropriados é a correcção da hipoalbuminemia por si, apesar dos dados que confirmam a ausência de qualquer benefício [3]. Outros usos não apoiados são a síndrome nefrótica, pancreatite, a cirurgia abdominal e outros.

Usa-se também por vezes em doentes com edemas com hipoalbuminemia com diuréticos. No entanto, este uso, a justificar-se, deveria ser reservado para os casos em que doses razoáveis de diuréticos não resultam e o nível plasmático de albumina é  $< 20\text{g/L}$ , porque níveis superiores não têm impacto significativo na pressão oncótica.

## **Reacções indesejáveis**

A albumina é geralmente bem tolerada. Contudo, são possíveis reacções tipo alérgicas, como febre, arrepios, náuseas, vómitos, urticária, hipotensão, aumento da salivação e alterações da frequência cardíaca e respiratória [2]. Infusões muito rápidas (20 a 50 mL/minuto) podem causar uma queda brusca da pressão arterial e nos indivíduos mais idosos e nos em risco de insuficiência cardíaca congestiva, pode desencadear descompensação cardíaca, particularmente se forem usadas as soluções mais concentradas.

A albumina é considerada um derivado do sangue, seguro do ponto de vista da transmissão de infecções, embora haja algumas questões sobre a transmissão potencial de príões [2].

---

## Referências

1. Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med* 2016;9.
2. Liembruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood Transfus* 2009;7:216-234.
3. Caraceni P, Tufoni M, Bonavita ME. Clinical use of albumin. *Blood Transfus* 2013;11 Suppl 4: s18-25.
4. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: a step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol* 2019;71:811–822.
5. Paine CH, MD1, Biggins SW, Pichler RH. Albumin in Cirrhosis: More Than a Colloid. *Curr Treat Options Gastro* 2019;17:231-243.
6. Stephenson J, Gilbert J. The development of clinical guidelines on paracentesis for ascites related to malignancy. *Palliat Med* 2002;16:213-218.
7. Beckera G, Galandib D, Bluma HE. Malignant ascites: Systematic review and guideline for treatment. *Eur J Cancer* 2006;42:589-597.