

## Artigo Diverso

### *Albumina Humana: Quando Usar? \**

Fábio Luiz Malisano<sup>1</sup>, José Otávio Costa Auler Júnior, TSA<sup>2</sup>

Malisano FL, Auler Jr JOC - Human Albumin: When to use It?

KEY WORDS: BLOOD VOLUME, Expansion: albumin, crystalloid, colloid

Uso de colóides e seus benefícios no período perioperatório constitui-se ainda motivo de discussão e estudos. Nesse trabalho abordamos a distribuição da água corporal, as principais diferenças entre cristalóides e colóides, as implicações fisiológicas dessas diferenças na expansão plasmática e a racionalização na indicação e uso da albumina no período perianestésico.

#### DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA CORPORAL

Para se entender melhor a reposição hídrica durante o período perioperatório é necessário conhecer a distribuição da água nos compartimentos corporais. Tomando como exemplo um adulto masculino de 80 kg, cerca de 60% do seu peso é composto de água, ou seja 48 litros<sup>1</sup>. Dois terços desse volume (32 litros) permanecem no compartimento intracelular e

um terço (16 litros) compõem o volume extracelular, onde 75% (12 litros) está no fluido intersticial e 25% compõem os 4 litros do volume intravascular. Assim, este se constitui em uma pequena parte do total da água corporal. Ao se pensar na reposição desse volume é necessário entender a influência dos outros compartimentos e as leis que regem as trocas de líquidos entre si. Para se ter uma idéia da importância disso, após uma hemorragia aguda, a transferência de líquido do espaço extravascular para o intravascular é capaz de normalizar o volume plasmático em três a quatro dias<sup>2</sup>. Neste sentido é fundamental entender a lei de Starling que rege a dinâmica dos fluidos nos vasos.

LEI DE STARLING:  $F_c = K_f(P_c - P_i) - K_f(o(nc - n_i))$ , rege as trocas de fluidos entre esses compartimentos, onde:  $F_c$  = Filtração capilar;  $k_f$  = Coeficiente de filtração capilar (depende da permeabilidade e da área da superfície de troca capilar);  $P_c$  = Pressão hidrostática capilar;  $P_i$  = Pressão hidrostática intersticial;  $o$  = Coeficiente de reflexão capilar (expressa a capacidade de uma membrana semipermeável de impedir a passagem de um certo soluto);  $nc$  = Pressão coloidosmótica capilar;  $ni$  = Pressão coloidosmótica intersticial. O coeficiente de reflexão capilar varia de acordo com o tecido. Se a membrana capilar é totalmente permeável, seu valor é zero e se for impermeável, é igual a um. Para proteínas o coeficiente de reflexão para o fígado, o pulmão e o cérebro é 0,1, 0,7 e 0,99 respectivamente. Durante o trauma ou na sepse, o coeficiente de reflexão pode ter seu valor significativamente alterado. Como exemplo tem-se o aumento da permeabilidade do capilar pul-

\* Trabalho realizado na Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP

1. Médico Assistente da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

2. Professor Titular da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Apresentado em 08 de abril de 1998

Aceito para publicação em 17 de junho de 1998

Correspondência para Dr. Fábio Luiz Malisano

Av. Nossa Senhora de Sabará, 487/123-B - Jardim Marajoara

04685-001 São Paulo, SP

© 1998, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

monar à albumina durante a síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA), aumentando o edema intersticial<sup>3</sup>. A pressão coloidosmótica depende da concentração de proteínas no plasma. Seu valor está em torno de 25 mmHg<sup>4</sup>. O gradiente de pressão coloidosmótica entre capilar e interstício depende da permeabilidade capilar às proteínas. Nos tecidos onde o coeficiente de reflexão é baixo (pulmão e fígado), o gradiente é menor<sup>5</sup>. O volume intersticial é determinado pelo balanço entre filtração capilar e drenagem linfática. A pressão hidrostática capilar é o principal fator para a filtração capilar, sendo determinada pelo fluxo capilar, resistência arterial, resistência venosa e pressão venosa<sup>6</sup>. Quando aumenta a taxa de filtração capilar, a quantidade de água e sódio filtrada excede a quantidade filtrada de proteína. Com isso a pressão coloidosmótica capilar aumenta e a intersticial diminui; como resultado, o gradiente entre elas, que é o principal opositor a filtração capilar, se mantêm. Logo, o balanço entre a pressão coloidosmótica plasmática e a pressão hidrostática capilar determina o movimento de líquidos do intravascular para o interstício. Assim, se a drenagem linfática for menor que o volume do filtrado capilar, o aumento do volume intersticial resultará em edema<sup>7</sup>.

## CRISTALÓIDES E COLÓIDES

Os cristalóides são uma combinação de água e eletrólitos, com baixo peso molecular, com ou sem a adição de glicose<sup>8</sup>. Eles podem ser divididos em<sup>9</sup>; soluções de sal balanceadas (ex; solução fisiológica 0,9%, Ringer com lactato), e soluções hipotônicas (ex; Solução glicosada a 5%). Todas as membranas celulares do organismo são permeáveis às soluções hipotônicas, que se distribuem por todos os compartimentos de acordo com o gradiente osmótico. As membranas celulares são relativamente impermeáveis às soluções balanceadas de sal, que contém eletrólitos, os quais passam livremente

através das membranas vasculares. Com isso as concentrações de sódio no compartimento intravascular e intersticial são muito semelhantes, logo a osmolaridade do sódio participa apenas da distribuição do volume intracelular com o volume extracelular. Os colóides são soluções de alto peso molecular, constituído de proteínas (ex; a albumina) ou polímeros de glicose (ex; dextran, amidos)<sup>8</sup>. Além do alto custo, seu uso pode acarretar reações anafiláticas e distúrbios da coagulação<sup>10,11</sup>. As membranas vasculares são relativamente impermeáveis aos colóides. Contrariamente permitem a passagem dos cristalóides, tornando a concentração intravascular de colóide maior que a concentração intersticial, originando um gradiente de pressão coloidosmótica que favorece a preservação de líquido no espaço intravascular. Já os cristalóides rapidamente se equilibram e se distribuem para o espaço intersticial, com meia vida de apenas 20-30 minutos no intravascular, sendo necessário um volume três a quatro vezes maior de cristalóide, comparado com o do colóide, para restaurar o mesmo volume intravascular<sup>12,13</sup>. Esse maior volume de cristalóide necessário pode diminuir a pressão coloidosmótica plasmática, favorecendo a formação de edema. Logo, a razão fisiológica para a utilização de colóides é que a manutenção da pressão coloidosmótica plasmática favorece a manutenção do volume intravascular, impedindo a formação de edema e a disfunção de certos órgãos, como o pulmão<sup>14</sup>. Porém alguns estudos têm demonstrado que, quando se mantêm a pressão de capilar pulmonar normal, não existe diferença quanto à formação de edema pulmonar, comparando colóide com cristalóide<sup>15</sup>. Porém, se ocorrer elevação da pressão de capilar pulmonar, a pressão coloidosmótica torna-se importante na redução do volume de líquido filtrado para o interstício pulmonar<sup>16</sup>. Outro ponto importante para a utilização de colóide ou cristalóide é a avaliação da permeabilidade da membrana capilar. Nos casos onde se suspeita de disfunção, como ocorre na SARA, a utilização de colóides está associada à piora do edema

pulmonar<sup>17,18</sup>. Embora com todas as evidências fisiológicas, vários estudos falharam em provar a superioridade dos colóides sobre os cristalóides<sup>19,20</sup>. Assim, a escolha da solução muitas vezes é baseada em conduta pessoal.

### ALBUMINA HUMANA

É o colóide natural do plasma, com concentração de 3,5-5,0 g/dl em adultos<sup>21</sup>. Tem peso molecular de 65.000-69.000 daltons, sendo solúvel em água. É produzida no fígado, com meia vida de 18 a 20 dias. A cada dia cerca de 6-11% do total de albumina é renovado. Devido à presença de aminoácidos hidrofílicos em sua cadeia, cada grama de albumina é capaz de carrear 18 ml de água. A grande afinidade da albumina pela água, associado ao fato de ser a proteína mais abundante do plasma, faz com que ela seja responsável pôr 70-80% da pressão coloidosmótica plasmática. Considerando que essa pressão é a principal força que contrabalança a pressão hidrostática capilar, conclui-se ser importante o papel da albumina na manutenção do volume intravascular<sup>22</sup>. Outro aspecto interessante da albumina é sua capacidade de ligação com outras substâncias<sup>9</sup>, regulando sua concentração plasmática. Grande parte do cálcio plasmático se encontra ligado à albumina. Essa ligação sofre influência do pH, da natremia e da temperatura, sendo que a acidemia, a hipernatremia e a hipotermia aumentam o cálcio livre ionizado e metabolicamente ativo, enquanto a alcalemia, a hiponatremia e o reaquecimento o diminuem. Algumas drogas, principalmente as de caráter ácido, se ligam à albumina<sup>23</sup>. Como exemplo citam-se: diazepam, warfarínicos, hidantoína e morfina<sup>24</sup>. No paciente idoso a ligação dessas drogas com a albumina está diminuída devido a uma alteração qualitativa das proteínas plasmáticas. Com isso espera-se uma maior fração de droga livre após a administração venosa nestes pacientes. A bilirrubina é um exemplo de metabólito que se liga de forma importante à albumina<sup>25</sup>.

A albumina é comercializada em solução de 5-25%. É derivada de várias alíquotas de plasma, após aquecimento a 60°C por 10 horas e resfriamento. Esse processo de pasteurização é eficiente para inativação viral (hepatite B e C, HIV I e II), sendo pouco provável uma contaminação viral após a infusão de albumina<sup>26</sup>.

A resposta de expansão plasmática com o uso da albumina é difícil de ser mensurada quanto a sua magnitude e duração na circulação. A albumina exógena se distribui por todo o conteúdo extracelular. Como estimativa observamos que 100 ml de albumina à 25% promovem uma expansão plasmática de 450 ml em 30 à 60 minutos; a infusão de 500 ml de albumina à 5% expande o volume intravascular em 500 ml. Soluções mais concentradas ficam mais adequadas nos casos de expansão plasmática associada a edema. Embora com estas estimativas, a expansão plasmática após o uso de albumina é dependente de vários fatores como a quantidade total transfundida, déficit do volume plasmático e pressão oncótica plasmática prévia, não tendo grande importância a concentração da solução administrada. Algumas reações adversas têm sido relatadas após o uso de albumina, entre elas, alterações na coagulação, reações de hipersensibilidade, alterações renais e pulmonares. As alterações da coagulação incluem; diminuição da concentração de fibrinogênio e da contagem de plaquetas e prolongamento do tempo de protrombina. Existem controvérsias se essas alterações podem ser devidas apenas pela hemodiluição<sup>27-29</sup>. No rim, o aumento exagerado da pressão coloidosmótica após a infusão de albumina está relacionado com queda na eliminação de água e sódio. Alguns casos de edema pulmonar foram relatados após a administração de albumina em pacientes hipoalbuminêmicos, provavelmente devido a um abrupto aumento da perfusão pulmonar.

### INDICAÇÕES E PROPOSTA PARA O USO DE ALBUMINA

Não se discute a eficiência da albumina como expansor plasmático, mas seu alto custo. Um litro de albumina a 5% custa US\$ 236.-; hetastarch US\$ 83.-, dextran 70 US\$ 17.50; solução fisiológica US\$ 0.65 e solução de Ringer com lactato US\$ 0.85. Além do custo, em algumas situações os colóides não trazem nenhum benefício ao paciente, por isso deve-se avaliar a indicação do uso da albumina em determinadas situações. De forma geral existem duas situações onde o uso de colóide está indicado<sup>8,30</sup>:

- a) Reposição volêmica na presença de hipoalbuminemia ou condições associadas a grande perda protéica.
- b) Reposição volêmica em pacientes com choque hemorrágico grave, até a disponibilidade de hemoderivados.

Dentro desse critério inicial, o uso da albumina pode ser sugerido como os apontados

nos quadros I, II e III.

## DISCUSSÃO

Para a realização de uma adequada reposição volêmica per-operatória é necessário o conhecimento da composição da água corporal e da lei de Starling. Além do domínio desses princípios, deve-se sempre lembrar que todo esse processo é extremamente dinâmico, pois além das pressões da microcirculação leva em consideração a permeabilidade do capilar. Essa função sofre a influência de vários fatores, variando ainda com o tipo de tecido envolvido. Assim, a seletividade da barreira hematoencefálica é diferente da permeabilidade do capilar pulmonar e os fatores que alteram a função de uma não necessariamente afetam a da outra. Com isso pode-se perceber que a escolha da solução pode ser direcionada apenas para um objetivo local e não sistêmico. A utilização de albumina

### Quadro I - Situações Clínicas Associadas com Hipoalbuminemia

- Expansão plasmática em pacientes com hipoalbuminemia (< 2,5 g/dl)
- Doenças crônicas como: cirrose<sup>31</sup>, insuficiência hepática e síndrome nefrótica
- Doenças associadas com grande perda protéica como: queimados após as primeiras 24 horas, pois nas primeiras horas após a queimadura existe um aumento da permeabilidade capilar com perda de proteína para o interstício<sup>22,32</sup>; peritonite aguda; mediastinite; pancreatite grave e extensas cirurgias do abdômen
- Doenças Obstétricas: Pré eclâmpsia, ou eclâmpsia grave<sup>33</sup>

### Quadro II - Indicações do Uso de Albumina em Situações Clínicas Especiais sem Necessária Presença de Hipoalbuminemia

- Expansão plasmática em pacientes com vasoespasm cerebral, e reposição volêmica no intra-operatório de neurocirurgias, quando a barreira hematoencefálica está íntegra, onde está associado com menor aumento da pressão intracraniana e menor formação de edema cerebral<sup>16,34-36</sup>.
- Politraumatizados: em choque hemorrágico grave, até a disponibilidade de hemoderivados<sup>8,37</sup>
- Recém nascidos com hidropsia fetal, imune e não imune<sup>25</sup>

### Quadro III - Situações Clínicas onde não é Prioritário o Uso da Albumina

- Como perfusato do circuito de circulação extracorpórea em cirurgia cardíaca - a albumina não mostrou melhora dos resultados<sup>39,40</sup>
- Em pacientes com SARA - pode aumentar o edema intersticial pulmonar por extravasamento capilar<sup>18</sup>
- Em pacientes com sepse - alguns estudos utilizando metanálise evidenciaram aumento da mortalidade com o uso de colóides<sup>19</sup>
- Reposição nutricional - não existe evidência clínica para a administração rotineira de albumina exógena<sup>40</sup>.
- Hidratação per-operatória de cirurgias eletivas e no pós-operatório, de pacientes que não apresentam hipoalbuminemia.

na hidratação em neurocirurgia é um exemplo. Também existe grande controvérsia na escolha de colóide ou cristalóide na reposição volêmica, porque é difícil a separação do efeito local do sistêmico, muitas vezes um em desacordo com o outro. Assim ficam evidenciadas as situações clínicas onde o uso de colóide apresenta um efeito benéfico. Parece claro que situações associadas à diminuição da pressão oncótica plasmática se beneficiam da utilização de colóides. Sem essa condição a utilização dessas substâncias não parece trazer qualquer vantagem sobre os cristalóides, contudo não se pode condenar a utilização do colóide com um fim específico, onde muitas vezes a experiência pessoal e o bom senso valem mais que a falta de dados científicos evidentes.

Malisano FL, Auler Jr JOC - Albumina Humana: Quando Usar?

UNITERMOS - SANGUE: reposição; VOLEMIA, Expansão: albumina, colóide, cristalóide

## REFERÊNCIAS

- Rainey TG, English JF - Pharmacology of colloids and crystalloids, em: Chernow B-Pharmacological approach to the critically ill patient, 2<sup>nd</sup> Ed, Baltimore, Williams and Wilkins 1988;219-240.
- Rainey TG, Read CA - Pharmacological of colloids and crystalloids, em: Chernow B -Pharmacological approach to the critically ill patient, 3<sup>rd</sup> Ed, Baltimore, Williams and Wilkins,1994;272.
- Lucas CE, Ledgerwood AM, Higgins RF et al - Impaired pulmonary function after albumin resuscitation from shock. J Trauma, 1980;20:446-451.
- Sohmer PR -Transfusion therapy in surgery, em: Petz LD and Swisher SN - Clinical Practice of transfusion Medicine, 2<sup>nd</sup> Ed, New York, Churchill Livingstone,1989;363-400.
- Davies MJ - Crystalloid or Colloid, does it matter?, em: 9<sup>th</sup> World Congress of Anesthesiologist. Refresher Course Lectures. Washington DC, 1988; 321.
- Demling RH - Shock and fluids, em: Chernow B, Shoemaker WC - Critical Care: State of the art. Fullerton, California, Society of Critical Care Medicine,1986;301.
- Uhley HN, Leeds SE, Sampson JJ, Friedman M - Role of pulmonary lymphatics in chronic pulmonary edema. Circ Res,1962;11:966-969.
- Morgan EG - Clinical Anesthesiology, 2<sup>nd</sup> Ed, Stamford, Appleton and Lange,1996;544-546.
- Amaral JLG, Bordin JO - Hidratação, reposição volêmica e transfusão, em: Auler JOC, Vane LA - SAESP - Atualização em Anestesiologia,1<sup>a</sup> Ed, São Paulo, Atheneu, 1992;354-371.
- Gales BJ, Erstad BL - Adverse reactions to human serum albumin. Pharmacother, 1993;27:1:87-94.
- Stump DC, Strauss RG, Henriksen RA et al - Effects of hydroxyethyl starch on blood coagulation, particulary factor VIII. Transfusion, 1985;25:349-354.
- Rossi E, Simon TL, Moss GS - Principles of Transfusion Medicine. 3<sup>th</sup> Ed, Baltimore, Williams and Wilkins, 1990;120-125.
- Traverso LW, Lee WP, Langford MJ - Fluid resuscitation after an otherwise fatal hemorrhage. I: Crystalloid solutions, J Trauma, 1986;26:168-175.
- Rackow EC, Falk JL, Fein IA et al - Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. Crit Care Med, 1983;11:839-850.
- Pearl RG, Halperin BD, Mihm FG et al - Pulmonary effects of crystalloid and colloid resuscitation from hemorrhagic shock in the presence of oleic acid induced pulmonary capillary injury in the dog. Anesthesiology, 1988;12-20
- Tonnesen M - Cristaloids and Colloids, em: Miller RD - Anesthesia, 3<sup>th</sup> Ed, New York, Churchill Livingstone, 1990;1462-1463.
- Prough DS, Mathru M - Acid-base, fluids and electrolytes, em: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK - Clinical Anesthesia, 3<sup>th</sup> Ed, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997;168-170.
- Ferguson DW - Choque, em: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC - Cecil Tratado de Medicina Interna, 19<sup>a</sup> Ed, Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1992;228-229.
- Valanovich V - Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality. Surgery, 1989;105:65.
- London MJ - Plasma volume expansion in cardiovascular surgery - practical realities, theoretical concerns. J Cardiothorac Anesth, 1988;2(Suppl): 39.
- Covino BG - Principles and Practice of anesthesiology, 5<sup>a</sup> Ed. Boston,Mosby Year Book, 1993;

- 929-931.
22. Carsin H - Human albumin solutions in the treatment of burned patients. Current indications *Presse Med*, 1997;26:474-476.
  23. Barash PG, Cullern BF, Stoelting RK - Basic Principles of Pharmacology. *Clinical Anesthesia*, 1989;137-164.
  24. Stoelting RK - Opioid agonists and antagonists, em: Stoelting RK - *Pharmacology and Physiology in anesthetic practice*. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1987;69-101.
  25. Silver KH, Kempe HC - *Handbook of Pediatrics*, 14<sup>a</sup> Ed, California, Lange Medical Publications, 1985;372-373.
  26. Erstad BL - Viral infectivity of albumin and plasma protein fraction. *Pharmacotherapy*, 1996;16:996-1001.
  27. Johnson SD, Lucas CE, Gerrick SJ et al - Altered coagulation after albumin supplements for treatment of oligemic shock. *Arch Surg*, 1979;114:379-383.
  28. Strauss RG - Volume replacement and coagulation: a comparative review. *J Cardiothorac Anesth*, 1988;2(Suppl);24.
  29. Carr Jr ME - Turbidimetric evaluation of the impact of albumin on the structure of thrombin-mediated fibrin gelatin. *Haemostasis*, 1987;17:189-194.
  30. Camu F, Ivens D, Christiaens F - Human albumin and colloid fluid replacement: their use in general surgery. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1995;46:3-18.
  31. Moreau R, Valla D - Indications and role of albumin, plasma volume expansion excluded, in the preoperative or postoperative management of portal hypertension. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1996;15: 514-524.
  32. Manelli JC - Is albumin administration useful in critical care for burnt patients? *Ann Fr Anesth Reanim*, 1996;15:507-513.
  33. Shnider MS - *Anesthesia for Obstetrics*, 3<sup>a</sup> Ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1993;320-322.
  34. Frost EAM - *Clinical Anesthesia in Neurosurgery*, 2<sup>nd</sup> Ed, Boston, Butterworth-Heinemann, 1991; 169-171.
  35. Todd MM, Tommasino C, Moore S et al - The effect of acute isovolemic hemodilution on the brain: A comparison of crystalloid and colloid solutions. *Anesthesiology*, 1984;61:122-128.
  36. Tranmer B, Iacobacci R, Kindt G -The effect of intravenous infusions in animals with vasogenic brain edema. *AANS Annual Meeting*, 1988;22:96-98.
  37. Stene JK, Grande CM - *Trauma Anesthesia*, 5<sup>a</sup> Ed, Baltimore, Williams and Wilkins, 1993;117-120.
  38. Marelli D - Does the addition of albumin to the prime solution in cardiopulmonary bypass affect clinical outcome? A prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989;98:751-756.
  39. Bethesda MD - Center for Biologics, Food and Drug Administration and National Heart, Lung, Blood Institute, Division of Blood Diseases and Resources. *Workshop on Assessment of plasma volume expanders*. 1991.
  40. D'Angio RG - Is there a role for albumin administration in nutritional support? *Ann Pharmacother*, 1994;28:478-482.