

Haroldo Falcão^{1,2}, André Miguel Japiassú^{1,3}

Uso de albumina humana em pacientes graves: controvérsias e recomendações

Albumin in critically ill patients: controversies and recommendations

1. Hospital Quinta D'Or, Rede Labs D'Or - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
2. Centro de Terapia Intensiva do Hospital Central da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
3. Centro de Terapia Intensiva do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - FIOCRUZ - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

RESUMO

O uso de albumina humana como terapêutica nas unidades de terapia intensiva é tradicional há mais de 50 anos. No entanto, estudos no final dos anos 90 apontaram um possível malefício em relação ao seu uso em pacientes graves. O efeito da controvérsia causado por esta publicação perdurou mesmo após a publicação de outras meta-análises e estudos randomizados e controlados, que não encontraram relação de prejuízo para o uso desta solução coloidal. No Brasil, vários serviços públicos e privados seguiram recomendações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária sobre usos adequados ou não da albumina venosa. Nesta

revisão, procuramos abordar as razões da administração de albumina, assim como reunir evidências metabólicas e imunomoduladoras de possíveis efeitos deste coloide no paciente grave. Os estudos de maior impacto desde 1998 até os dias atuais foram pormenorizados, demonstrando que não parece existir aumento de mortalidade com o uso de albumina venosa, em relação às soluções cristaloides. As indicações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária foram discutidas diante das evidências atuais sobre o uso de albumina no doente crítico.

Descritores: Albumina sérica; Edema; Sepsis; Hipovolemia; Pressão osmótica; Hipoalbuminemia; Terapêutica; Prognóstico

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 22 de Novembro de 2010

Aceito em 28 de Janeiro de 2011

Autor correspondente:

Haroldo Falcão
Av. Almirante Balthazar 435 - São Cristóvão
CEP: 20941-150 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
E-mail: haroldofalcao@gmail.com

INTRODUÇÃO

A albumina humana é um medicamento utilizado há mais de 50 anos em diferentes contextos clínicos. Esta solução coloidal é usada em pacientes graves como reposição volêmica, e sua fundamentação teórica é baseada em dois aspectos: o primeiro é seu papel na recuperação de pressão coloidosmótica plasmática contribuindo na manutenção do volume intravascular sem aumentar o edema intersticial, o que ocorre de modo menos efetivo com as soluções cristaloides.⁽¹⁾ O segundo aspecto é a associação encontrada entre os níveis séricos de albumina e o estado clínico, constituindo um marcador de gravidade – quanto menor seu nível sérico, maior é a gravidade do caso.⁽²⁾ Entretanto, mesmo com razões plausíveis para emprego da droga, os estudos não conseguiram, à luz da medicina baseada em evidências, encontrar com clareza a evidência para sua recomendação rotineira.⁽³⁻⁶⁾

Os debates em torno do tema tornam-se ainda mais interessantes porque em paralelo às discussões sobre o papel e a eficácia da albumina, há uma relevante discussão em torno dos critérios utilizados para a regulação de seu uso e de como tais limites podem interferir na prática diária. Estratégias para sua restrição não são exclusividade no cenário nacional e parecem ser efetivos na redução de custos.^(7,8) Em nossa realidade nacional, até cerca de 60% das prescrições de albumina poderão

não se enquadrar nas recomendações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).⁽⁹⁾

Nosso objetivo neste trabalho foi revisitar o tópico a partir de estudos internacionais que avaliaram a eficácia clínica da infusão de albumina como repositor volêmico, e debater as indicações da ANVISA para uso deste medicamento no Brasil.

Metodologia de pesquisa

Dois investigadores procuraram independentemente os estudos e extraíram os dados a partir das bases MEDLINE e SciELO usando os termos MeSH “albumin”, “hypoalbuminemia”, “critical care”, “intensive care”, “prognosis” e “treatment”. Foram selecionados e comentados os ensaios clínicos randomizados e controlados bem como revisões sistemáticas e meta-análises sobre a utilização de albumina humana em pacientes graves e/ou internados em unidade de terapia intensiva. Estudos observacionais de grande porte, se publicados na última década, também foram considerados.

Efeitos *in vitro*

A albumina é uma molécula relativamente pequena (69.000 Da). É a mais abundante dentre as proteínas plasmáticas, representando 50% do total de proteínas neste compartimento corporal.⁽¹⁾ É sintetizada no fígado, na taxa de 150 – 250 mg/kg peso corporal. A meia-vida varia entre 18 a 21 dias em condições fisiológicas, mas pode ser bem menor em pacientes graves. Em situações normais responde por 80% da pressão coloidosmótica, participa do equilíbrio ácido-básico, operando como “tampão” tanto em situações de acido-se quanto de alcalose metabólica e ainda está envolvida no transporte de substâncias fisiológicas e drogas.⁽¹⁰⁾ Em situações de trauma ou sepse seus níveis séricos podem diminuir, a despeito da longa meia vida da molécula, e isto pode resultar de vários elementos como redistribuição do espaço intravascular, diminuição da síntese e aumento do catabolismo. A queda pode atingir níveis de 1 – 1,5 g/dL em 3 a 7 dias.⁽¹¹⁾

Existem diversos efeitos supostamente atribuídos à administração de albumina venosa: regulação de propriedades vasculares pela manutenção da pressão osmótica e da integridade microvascular, transporte de hormônios (cortisol e tiroxina), ácidos graxos, sais biliares, bilirrubinas, íons (cálcio e magnésio), equilíbrio ácido-base; além de possível efeito antioxidantes e protetor contra apoptose, como esquematizado na figura 1.^(1,10-12)

A estrutura química da albumina sérica inclui um grupo tiol, que contém radical sulfidril (-SH), e apresenta propriedade antioxidante;⁽¹³⁾ é responsável por 80% dos radicais tiols na circulação sanguínea. Além disso, óxido nítrico (NO) pode se ligar à albumina, formando S-nitroso-albumina e

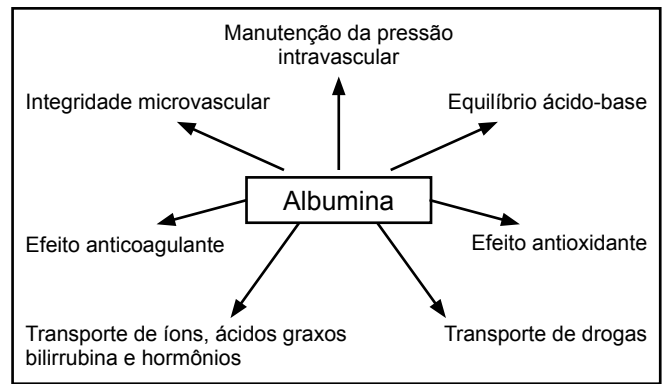


Figura 1 – Efeitos fisiológicos da albumina exógena.

funciona como mecanismo regulador dos seus níveis no plasma sanguíneo.⁽¹⁴⁾ Em condições patológicas, não existe evidência da possibilidade deste potencial mecanismo de regulação do NO, que é um vasodilatador atuante na patogênese do choque séptico. Este efeito antioxidante da albumina já foi demonstrado no plasma de pacientes com lesão pulmonar aguda.⁽¹³⁾ Outra ação potencialmente antioxidante da albumina é a ligação com bilirrubina, que provê o radical heme quando metabolizada; o heme tem efeito pró-inflamatório em condições como a sepse.⁽¹⁵⁾ A propriedade antioxidante da albumina é dada pela presença de radical cisteína-34 (que se liga a NO), sítios de ligação de alta afinidade de baixa especificidade (que se liga a bilirrubina e radical heme) e radical N-terminal (que liga cobre, crômio e níquel).

Após as primeiras meta-análises apontando malefícios da administração de albumina, alguns estudos experimentais foram desenvolvidos. Bar-Or et al. testaram os efeitos de seis diferentes formulações comerciais de albumina humana na a liberação de citocinas em culturas de células mononucleares.⁽¹⁶⁾ Os autores realizaram filtração dialítica das diversas soluções e testaram a solução comercial pronta e a solução dializada de albumina em culturas de células. O objetivo do tratamento dialítico era retirar moléculas menores que 15.000 daltons. A produção *in vitro* de fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e interferon foi significativamente menor quando se usou as soluções comerciais em relação às soluções após o preparo com diálise, com queda de cerca de 100% dos níveis basais destas citocinas. Houve também redução na produção de TNF-alfa por linfócitos T com as soluções comerciais de albumina após estimulação antigênica e células apresentadoras de antígeno autólogas. Estes dados apontam para um possível efeito imunomodulador da administração de albumina exógena. A oxidação da albumina em aspartil-alanildicetopiperazina (DA-DKP) pode ter sido responsável por este efeito imunossupressor. É relativamente recente a preocupação com os efeitos imunológicos da albumina, causadas por modifica-

ções na sequência de aminoácidos entre as diferentes preparações comerciais. Os autores postulam possíveis riscos para pacientes imunocomprometidos.⁽¹⁶⁾

Os efeitos antiinflamatórios, por sua vez, podem dizer respeito à concentração do soluto. É provável que alguns destes efeitos se relacionem à apresentação hiperoncótica. Estudo *in vitro* com espécimes de pacientes saudáveis mostrou graus variáveis de ativação de neutrófilos quando apresentados diferentes tipos de cristalóide. Na presença de albumina hiperoncótica o grau de ativação foi reduzido.⁽¹⁷⁾

Hipoalbuminemia e prognóstico

A associação entre hipoalbuminemia e mau prognóstico é reconhecida. Herrmann et al. analisaram retrospectivamente o desfecho de 15.511 pacientes clínicos maiores de 40 anos, nas primeiras 48 horas de internação hospitalar.⁽²⁾ Para cada redução de 2,5 g/L no nível sérico de albumina observou-se aumento do risco de internação prolongada em 16% e de morte em 39%.⁽¹⁸⁾

Em pacientes ambulatoriais, a morbi-mortalidade aumenta de modo progressivo com a redução dos níveis séricos de albumina de 4,5 a 2,2 g/dL. Esse caráter contínuo, sem patamares ou estratos distintos, dificulta o estabelecimento de níveis pré-determinados para reposição.⁽¹⁹⁾ Neste tipo de paciente não-crítico, sem grandes sobrecargas hídricas ou necessidade de reposição volêmica, talvez a condução da doença de base e a terapia nutricional seja suficiente para lidar com o consumo metabólico e a hipoalbuminemia. Neste cenário, não há evidência para correção sistemática de hipoalbuminemia.

Em relação aos pacientes com maior gravidade, uma análise posterior do estudo SAFE revelou que não há diferença de prognóstico entre pacientes críticos que receberam salina ou albumina por via venosa mesmo quando se divide a população entre pacientes com níveis de albumina maiores ou menores que 2,5 g/L.⁽²⁰⁾ Entretanto, a análise multivariada demonstrou que os níveis séricos de albumina foram fatores independentemente associados com a mortalidade hospitalar.

O papel prognóstico da albumina parece mais definido quando um paciente com comorbidade relevante é admitido na unidade de terapia intensiva (UTI) com doença aguda grave. Por exemplo, existem evidências que a albumina sérica é marcador independente de morbi-mortalidade em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) internados em UTI.⁽²¹⁾ A dosagem de albumina sérica é um marcador de estado nutricional deficiente nesta população e isto pode influenciar o prognóstico na UTI. No entanto, o tratamento com albumina de certas condições associadas à internação de pacientes com SIDA, como insuficiência respiratória aguda e seps, não foi avaliado e permanece incerto.^(22,23)

Principais estudos clínicos e meta-análises

Quatro grandes estudos constituem marcos no estudo dos efeitos clínicos da albumina e são resumidos no quadro 1. Em 1998, a publicação da *Cochrane Collaboration* pontuou o início da discussão sobre o uso de albumina em pacientes críticos.⁽³⁾ Diante do reconhecimento da associação entre presença de hipoalbuminemia e desfechos desfavoráveis, foi reanalisada a prática de utilização de albumina para reposição volêmica. O estudo revisou sistematicamente as evidências disponíveis a respeito do uso do medicamento, tendo como desfecho principal a mortalidade por quaisquer causas. Um total de 1176 pacientes, 568 no grupo intervenção e 608 no grupo controle, foi confrontado para uso de albumina e mortalidade. Foram subdivididos em três subgrupos segundo o contexto do estudo. O primeiro deles arrolava pacientes hipovolêmicos, provenientes de população cirúrgica ou traumatizada, sem especificação a respeito de co-existência de seps (houve distinção em apenas um estudo). O segundo subgrupo contava com pacientes queimados nos quais a administração de albumina fazia-se de diferentes modos. O terceiro grupo compunha-se de estudos em pacientes hipoalbuminêmicos, e pelo menos metade dos estudos reunia pacientes em nutrição parenteral. Além das características da seleção dos pacientes em estudo, é importante notar que a intervenção “uso de albumina” não foi especificada, incluindo intervenções que continham albumina isosomolar (4%) ou hiperosmolar (20%). Nos três grupos, a intervenção se associou a maior mortalidade que o grupo controle: o risco relativo de morte por hipovolemia foi de 1,46 (intervalo de confiança de 95%, 0,97 a 2,22), para queimaduras foi de 2,40 (IC 95%, 1,11 a 5,19) e para hipoalbuminemia foi de 1,69 (IC 95%, 1,07 a 2,67). O risco relativo de morte acumulado total foi de 1,68 (IC 95%, 1,26 a 2,23). Não houve heterogeneidade significativa entre os grupos, nem distinção entre o momento da morte e o uso da albumina. Outra limitação consiste no fato de que o objetivo principal de alguns estudos arrolados não era a mortalidade. Em que pese todas as críticas que possam ser feitas ao estudo, com um número expressivo de comentários que se seguiram imediatamente à sua publicação, o estudo da *Cochrane Library* guardará o indiscutível valor de questionar a prática usada de modo amplo e indiscriminado por médicos de todo o mundo.^(5,6,24,25) Em uma atualização recente da meta-análise original realizada em 2002, os revisores da *Cochrane Injuries Group* incluíram um estudo com 100 pacientes, mas não encontraram conclusões diferentes da primeira revisão.⁽⁴⁾

Posteriormente Wilkes et al. publicaram outra meta-análise em 2001, que se propunha englobar número maior de estudos clínicos e incluindo grupos específicos como neonatos de alto risco, hepatopatas e miscelânea, diferente da popu-

Quadro 1 - Características dos principais estudos envolvendo o uso terapêutico de albumina humana em pacientes graves

Nome	Ano	Tipo	N	Finalidade declarada	Resultados
Cochrane Injuries Group ⁽³⁾	1998	Meta-análise	1419		Possível aumento de mortalidade em pacientes críticos com hipovolemia, queimaduras e hipoalbuminemia.
Wilkes et al. ⁽²⁶⁾	2001	Meta-análise	2958	Revisão de 55 estudos	Ausência de efeito da administração de albumina na mortalidade; grande heterogeneidade dos estudos.
SAFE ⁽²⁷⁾	2004	Estudo randomizado e controlado	6997	Ressuscitação volêmica	Desfecho similar em 28 dias em pacientes que usaram albumina a 4% ou salina para reposição volêmica; possível efeito em subgrupos (sepse e trauma).
SOAP ⁽²⁹⁾	2005	Coorte multicêntrica observacional	3147	Não especificada	Associação com aumento de mortalidade em 30 dias.
Jacob et al. ⁽³⁰⁾	2008	Meta-análise	1485	Eficácia da albumina hiperoncótica	Sem diferença em relação a controle para desfechos como morte, disfunção orgânica, tempo de internação e custos.

SAFE - *Saline versus Albumin Fluid Evaluation*; SOAP - *Sepsis in European Intensive Care Units*.

lação estudada em 1998.⁽²⁶⁾ Os autores controlaram os estudos de acordo com sua qualidade e metodologia, analisando a presença de cegamento, utilização de mortalidade como desfecho avaliado, estabelecimento de *crossover* e tamanho do estudo. Naqueles estudos que acumularam as características metodológicas de melhor qualidade, a análise de subgrupos demonstrou redução do risco relativo com o uso de albumina, porém sem significância estatística: risco relativo de 0,73 (IC 95%, 0,48 a 1,12) em estudos de melhor qualidade e 0,94 (IC 95%, 0,77 a 1,14) em todos os estudos. Na meta-análise em questão, também não foram distinguidas as modalidades de aplicação da albumina.⁽²⁶⁾

Depois de duas meta-análises com resultados conflitantes, foi publicado o estudo *Saline versus Albumin Fluid Evaluation* (SAFE), randomizado, controlado, duplo cego e multicêntrico.⁽²⁷⁾ Este grande ensaio clínico foi desenhado para identificar a não-inferioridade do uso de albumina quando comparada a cristaloides para manutenção ou aumento da volemia em pacientes críticos. Não foram observadas diferenças significativas entre o grupo controle e intervenção no que diz respeito a tempo de internação na UTI, no tempo de internação hospitalar, no tempo de ventilação mecânica ou de diálise. Os autores concluem que o pequeno volume de albumina usado com intuito de reposição volêmica foi medida de eficácia semelhante à reposição de salina. Este estudo reabriu a janela de oportunidades para uso da albumina, ao ter repercussão internacional significativamente maior que outros estudos. Por avaliar uma população mais específica de pacientes, o estudo SAFE permitiu a geração de novas hipóteses em subgrupos de pacientes críticos, como trauma e sepse. O *Blood Products Advisory Committee* (BPAC) da *Food and Drug Administration* (FDA) do governo norte-americano considerou que o “estudo SAFE solucionou as dúvidas levantadas pelo *Cochrane Injuries Group* em 1998 e não há malefícios com a adminis-

tração de albumina venosa em pacientes graves”.⁽²⁸⁾

A seguir, o estudo multicêntrico *Sepsis in European Intensive Care Units* (SOAP) foi realizado em UTIs europeias, para avaliar características clínicas de pacientes com sepse.⁽²⁹⁾ Em que pese a grande variabilidade no uso de albumina nos diferentes países participantes, pôde-se observar a associação entre o uso de albumina intravenosa, a gravidade clínica e a mortalidade. Isto significa que existe a tendência de administrar albumina venosa nos pacientes mais graves, e com isso poderia haver uma “falsa” associação maiores taxas de mortalidade. Os autores realizaram análise estatística para mitigar os vieses de análise, e a associação entre uso de albumina e mortalidade se manteve significativa. A administração de albumina esteve associada de modo independente à menor sobrevida em 30 dias (risco relativo 1,57, IC95% 1,11-2,22). Esta associação se manteve mesmo na avaliação dos subgrupos de trauma e de sepse grave. Além disso, a taxa de mortalidade em 30 dias, mortalidade na UTI e mortalidade hospitalar foram maiores nos pacientes que receberam albumina (RR 1,57, IC 95% 1,19-2,07). Os autores deixaram novas perguntas, revelando a complexidade da questão: possivelmente a administração da albumina pode ter impacto variado (tanto em termos de eficácia clínica quanto de segurança) dependendo do momento clínico em que é aplicada ao paciente grave. As críticas destas conclusões giram em torno da falta de indicações de uso do medicamento que não foram consideradas, nem foi considerado o alcance das metas terapêuticas propostas. Desse modo, não houve como afirmar que o uso de albumina causa prejuízo ao paciente no estudo SOAP, que foi estudo puramente observacional.⁽²⁹⁾

Mais recentemente, realizou-se uma meta-análise especificamente voltada para os estudos que utilizaram albumina na apresentação hiperoncótica (solução a 20-25%) para ressuscitação volêmica com pequenos volumes.⁽³⁰⁾ Na análise reuni-

da, a albumina hiperoncótica não se associou a maior mortalidade, mostrando-se segura e eficaz em subgrupos, como pacientes hepatopatas e neonatos. Nos pacientes adultos graves, não foi demonstrado aumento significativo da mortalidade. Uma importante consideração dos estudos nesta população em específico deve ser feita: são ensaios conduzidos por dois grupos apenas, o que limita a generalização de conclusões. Seria útil analisar pacientes que recebem diferentes coloides e cristaloides.

Hipotezamos que, pelas diferenças na homogeneidade dos estudos de diferentes cenários clínicos bem como das formas de utilização, seja difícil chegar a conclusões inequívocas sobre o uso de albumina como terapia de reposição volêmica. É possível que isso dificulte a percepção de efeitos na prática, principalmente em subgrupos de pacientes, como aqueles com sepse grave, trauma ou queimados. Assim, continua importante a investigação em modelos experimentais e em populações com patologias específicas. Atualmente 17 estudos estão registrados no banco *clinicaltrials.gov*, sendo que 8 são sobre os efeitos específicos da reposição de albumina na sepse. Alguns exemplos são o ALBIOS (*Volume Replacement With Albumin in Severe Sepsis*), o CEASE (*Comparative Evaluation of Albumin and Starch Effects in Acute Lung Injury*) e outro estudo sobre o efeito antioxidante e a ligação com hemoglobina livre da albumina resposta após circulação extracorpórea por cirurgia cardíaca (Evans TW, comunicação pessoal).

Efeitos da albumina em subgrupos de pacientes graves

Os efeitos da reposição de albumina sobre a mortalidade não foram identificados nas grandes coortes; entretanto, algumas evidências sugerem que o estudo de grupos específicos poderá identificar benefícios fisiológicos e bioquímicos. É possível ainda que o estabelecimento de metas mais modestas, como desfechos de curto prazo (estabilidade hemodinâmica e melhora de troca gasosa), possam trazer retorno promissor.

Existem alguns exemplos de benefícios da administração de albumina em doentes graves, com melhora da função respiratória e troca gasosa, cardiovascular, neurológica e adequação do balanço hídrico.^(31,32) A infusão de albumina melhora o grau de disfunções orgânicas na primeira semana de internação na UTI de pacientes com nível sérico de albumina menor que 3,0 g/L (queda do escore Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) entre o 1º e 3º dias de 3,1 ± 1,0 pontos no grupo albumina versus 1,4 ± 1,1 pontos no grupo que recebeu solução de Ringer lactato, p=0,03).⁽³¹⁾

Os desfechos em termos de morbidade no subgrupo de pacientes com hipoalbuminemia grave não estão bem esclarecidos. Parece haver redução de morbidade associada à infusão do produto em pacientes hipoalbuminêmicos, principalmente atingindo níveis acima de 3,0 g/L, sugerindo possível rela-

ção dose-dependência.^(33,34) A seguir, revisaremos brevemente três categorias de pacientes graves nos quais pode haver indicações de infusão de albumina:

a) Sepse

A administração de albumina exógena foi avaliada em estudo prospectivo não-randomizado em 28 pacientes com lesão pulmonar aguda.⁽³²⁾ O uso de albumina, com ou sem furosemida, foi capaz de acarretar melhora na oxigenação e na função hemodinâmica. Houve aumento da pressão parcial de oxigênio em 5 minutos com a associação de albumina e furosemida, mas este ganho de oxigenação não perdurou por mais tempo. Em outro estudo randomizado, controlado e duplo-cego, com 40 pacientes acometidos por síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA) e sepse, os autores objetivaram a negativação do balanço hídrico com infusão de albumina e furosemida.⁽³⁵⁾ Houve benefício na oxigenação de pacientes sem implicações negativas na estabilidade hemodinâmica. Além do paciente com sepse e lesão pulmonar aguda, o uso de albumina hiperoncótica poderá ser de valor nos casos de sepse em hepatopatias avançadas ou síndrome nefrótica. Especula-se que a administração de albumina (dose cumulativa) tenha propriedade de proteção renal.⁽¹⁾

O estudo SAFE mostrou tendência favorável à ressuscitação com albumina em comparação com salina em pacientes sépticos.⁽²⁷⁾ Nesta subpopulação, o tratamento com albumina em pacientes sépticos se associou à redução absoluta de mortalidade de quase 5%, com risco relativo de 0,87 (IC 95% 0,74-1,02). A análise repetida deste grupo pelos mesmos pesquisadores demonstrou que a infusão de albumina foi fator independentemente associado à maior sobrevivência em 28 dias e se associou com menor disfunção hepática evolutivamente.⁽³⁶⁾

b) Hepatopatia grave

O emprego da albumina exógena em pacientes com cirrose descompensada está justificado em três contextos clínicos principais: prevenção de disfunção circulatória após realização de paracenteses seriadas ou de grandes volumes;⁽³⁰⁾ reduzir a disfunção renal e a mortalidade de pacientes com peritonite bacteriana espontânea, sendo superior à administração de coloides sintéticos;^(37,38) por fim, no tratamento da síndrome hepatorenal.⁽³⁹⁾

A disfunção hepática transitória após transplante hepático parece ser argumento razoável para sua prescrição, contudo os estudos disponíveis desta conduta são escassos. Até o momento, não se observou modificação prognóstica entre manter ou não o nível sérico de albumina acima de 3,0 g/L.⁽⁴⁰⁾ É possível ainda que, em termos de ressuscitação volêmica, a eficácia da albumina neste tipo de paciente seja equivalente a dos amidos modificados HES 130/0.4.⁽⁴¹⁾

c) Trauma e pós-operatório

Embora 26% da albumina administrada nos Estados Unidos vise o tratamento da hipovolemia aguda (perda sanguínea per-operatória, por trauma ou por hemorragia),⁽⁶⁾ seu uso não se mostrou superior em relação aos cristaloides ou outros coloides no contexto da reposição volêmica em pós-operatórios em geral.⁽⁴²⁾ Há dois estudos conflitantes em relação ao uso deste coloide em pacientes com trauma. O uso de albumina hiperoncótica associada a furosemida reduziu o edema cerebral contusional e se associou com melhora significativa do desfecho funcional em 18 pacientes com traumatismo crânio-encefálico (TCE), em comparação com a reposição convencional com coloide com osmolaridade normal.⁽⁴³⁾ Por outro lado, houve aumento de mortalidade na reposição de albumina isotônica após análise de um subgrupo do estudo SAFE.⁽⁴⁴⁾

As indicações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

As orientações para utilização de albumina humana exógena se iniciaram em 1975, quando o *National Institute of Health* (NIH) publicou normas para a prescrição de albumina nos Estados Unidos, se tornando a base para sugerir critérios para uso menos liberal do medicamento.^(7,45) A prescrição fora das recomendações e os elevados custos ocorrem em diferentes países, com taxas de inadequação que podem atingir 90% das prescrições.^(7,46,47) A formulação e a adesão a protocolos podem reduzir a utilização da droga, a fim de reduzir custos e não repercutir no desfecho.⁽⁸⁾

No Brasil, a utilização de albumina integra o elenco de procedimentos especiais do Ministério da Saúde. A ANVISA publicou as indicações para sua utilização em 2003, analisando as evidências disponíveis para graduar seu emprego.⁽⁴⁸⁾ As indicações da ANVISA são referência nacional para utilização da droga, sendo eventualmente orientação para empresas de seguro saúde como critério para prescrição.

Matos et al. mostraram que 60% das indicações de albumina humana foram inadequadas em um hospital público brasileiro, e metade apresentava nível sérico maior que 2,0 g/L.⁽⁹⁾ Isto pode ter correspondido a cerca de 8.000 g de albumina humana usadas teoricamente de maneira inadequada, gerando gastos de 16 a 20 mil dólares.

As principais indicações da ANVISA são:⁽⁴⁸⁾ circulação extracorpórea, após paracenteses, plasmaféreses terapêuticas, prevenção da síndrome de hiperestimulação ovariana, edema refratário na cirrose e síndrome nefrótica, grandes queimados e pós-operatório de transplante hepático (Quadro 2). O grupo de pacientes nas UTIs se enquadra no grupo de considerações discutíveis e não-fundamentadas. A posição da ANVISA prevê ainda categorias em que se admite o uso “eventual” de albumina, até que haja evidências mais conclusivas. As indicações consideradas “não fundamentadas” são aquelas não avalizadas por trabalhos disponíveis e que “se configuram como verdadeiras contraindicações”.

Algumas características das normas ANVISA merecem consideração especial. Não encontramos especificação sobre o nível crítico para a prescrição da albumina nos casos de hipoalbuminemia grave (menor que 2,0 g/L). Também não

Quadro 2 - Indicações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária para uso de albumina humana (2003)

Indicações indiscutíveis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Priming da bomba de circulação extracorpórea em cirurgias cardíacas; 2. Tratamento de ascite volumosa com paracenteses repetidas; 3. Como líquido de reposição das plasmaféreses terapêuticas de grande monta (retirada de mais de 20 mL/kg de plasma por sessão); 4. Prevenção da síndrome de hiperestimulação ovariana no dia da coleta do óvulo para fertilização in vitro; 5. Cirrose hepática e síndrome nefrótica quando houver edemas refratários aos diuréticos e que coloquem em risco iminente a vida dos pacientes; 6. Grandes queimados, após as primeiras 24 horas pós-queimadura; 7. Pós-operatório de transplante de fígado, quando a albumina sérica for inferior a 2,5g%.
Indicações discutíveis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Em pacientes críticos com hipovolemia, hipoalbuminemia e mal distribuídos; 2. Hiperbilirrubinemia do recém-nato por doença hemolítica peri-natal.
Indicações não-fundamentadas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Correção de hipoalbuminemia; 2. Correção de perdas volêmicas agudas incluindo choque hemorrágico; 3. Tratamento crônico da cirrose hepática ou da síndrome nefrótica; 4. Peri-operatório, exceto nos casos mencionados anteriormente.

Continua...

Quadro 2 - Continuação

Indicações não contempladas nas recomendações da ANVISA, mas com pagamento previsto pelo Sistema Único de Saúde (SUS)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Choque: séptico; hipovolêmico associado à hipoalbuminemia grave; 2. Doença hepática: crônica associada à hipoalbuminemia grave; ascite não-responsiva ao tratamento clássico; insuficiência hepática aguda; 3. Síndrome nefrótica associada a: edema refratário aos diuréticos e associados à oligúria; edema genital associado não-responsivo a terapêutica clássica; 4. Dermatites esfoliativas generalizadas; 5. Diálise associada à hipoalbuminemia; 6. Fistulas liquóricas ou derivação ventricular externa; 7. Hipoalbuminemia grave; 8. Peritonite com drenagem externa; 9. Plasmaferese e exsanguíneo-transusão parcial; 10. Queimaduras; 11. Transplante hepático; 12. Hemorragia meníngea espontânea; 13. Pré-eclampsia grave; 14. Enteropatia com perda de proteína; 15. Reposição volêmica com indicação de coloide; 16. Mediastinite; 17. Cirurgias externas de abdome; 18. <i>Bypass</i> cardiopulmonar com hemodiluição; 19. Insuficiência cardíaca.
---	--

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA, 2003⁽⁴⁸⁾. SUS – Sistema Único de Saúde.

existe menção ao tempo de utilização, à dose cumulativa da droga ou o momento clínico em que se prescreve. Enquanto novas investigações não nos fornecem substratos para maior especificação no uso da droga, o prescritor se mantém na situação de poder prescrever “infinitamente”, desde que dentro das categorias liberadas.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Não estão completamente esclarecidos os efeitos da albumina tanto na esfera experimental quanto no campo clínico, restando ainda maiores definições sobre dose, tempo de uso e modo de administração (solução hiper ou isoconócica). Outro aspecto importante a ser esclarecido em estudos futuros é o fato de formulações industrializadas poderem ter eficácia inferior a da molécula endógena.

As características dos grandes estudos clínicos de terapia com albumina humana, em geral com grande heterogeneidade das populações, demandam investigações com grupos mais específicos. As recomendações disponíveis no país – e utilizadas pelas fontes pagadoras públicas e privadas – não vão além de rotular categorias de diagnósticos com benefício maior ou menor, sem especificação de dose, tempo de uso, dose cumulativa ou mesmo momento da doença de base (sem contar as categorias diagnósticas não previstas pela ANVISA).

Atualmente, continuamos com os grandes ensaios pontuando pequenas certezas em meio a muitos pontos obscuros.

ABSTRACT

Human albumin has been used as a therapeutic agent in intensive care units for more than 50 years. However, clinical studies from the late 1990s described possible harmful effects in critically ill patients. These studies' controversial results followed other randomized controlled studies and meta-analyses that showed no harmful effects of this colloid solution. In Brazil, several public and private hospitals comply with the Agência Nacional de Vigilância Sanitária (the Brazilian Health Surveillance Agency) recommendations for appropriate administration of intravenous albumin. This review discusses indications for albumin administration in critically ill patients and analyzes the evidence for metabolic and immunomodulatory effects of this colloid solution. We also describe the most significant studies from 1998 to the present time; these reveal an absence of incremental mortality from intravenous albumin administration as compared to crystalloid solutions. The National Health Surveillance Agency indications are discussed relative to the current body of evidence for albumin use in critically ill patients.

Keywords: Albumin; Edema; Sepsis; Hypovolemia; Colloid osmotic pressure; Hipoalbuminemia; Therapeutics; Prognosis

REFERÊNCIAS

1. Boldt J. Use of albumin: an update. *Br J Anaesth*. 2010;104(3):276-84.
2. Herrmann FR, Safran C, Levkoff SE, Minaker KL. Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay and readmission. *Arch Intern Med*. 1992;152(1):125-30.
3. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. *BMJ*. 1998;317(7153):235-40.
4. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li WP, Li L, Roberts I, Schierhout G; Albumin Reviewers. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD001208. Review.
5. Beale RJ, Wyncoll DL, McLuckie A. Human albumin administration in critically ill patients. Analysis is superficial and conclusions exaggerated. *BMJ*. 1998;317(7162):884.
6. Boldt J. The good, the bad, and the ugly: should we completely banish human albumin from our intensive care units? *Anesth Analg*. 2000;91(4):887-95, table of contents.
7. Vermeulen LC Jr, Ratko TA, Erstad BL, Brecher ME, Matuszewski KA. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. *Arch Intern Med*. 1995;155(4):373-9.
8. Charles A, Purtil M, Dickinson S, Kraft M, Pleva M, Meldrum C, Napolitano L. Albumin use guidelines and outcome in a surgical intensive care unit. *Arch Surg*. 2008;143(10):935-9; discussion 939.
9. Matos GC, Rozenfeld S. Avaliação do uso de albumina humana em hospital do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública = Rep Public Health*. 2005;21(4):1224-33.
10. Santos NSJ, Draibe SA, Kamimura MA, Cuppari L. Albumina sérica como marcador nutricional de pacientes em hemodiálise. *Rev Nutr*. 2004;17(3):339-49.
11. Margaron MP, Soni N. Serum albumin: touchstone or totem? *Anaesthesia*. 1998;53(8):789-803. Review.
12. Mendez CM, McClain CJ, Marsano LS. Albumin therapy in clinical practice. *Nutr Clin Pract*. 2005;20(3):314-20.
13. Quinlan GJ, Mumby S, Martin GS, Bernard GR, Gutteridge JM, Evans TW. Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2004;32(3):755-9.
14. Wang X, Tanus-Santos JE, Reiter CD, Dejam A, Shiva S, Smith RD, et al. Biological activity of nitric oxide in the plasmatic compartment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(31):11477-82.
15. Larsen R, Gozzelino R, Jeney V, Tokaji L, Bozza FA, Japiassú AM, et al. A central role for free heme in the pathogenesis of severe sepsis. *Sci Transl Med*. 2010;2(51):51ra71.
16. Bar-Or D, Thomas GW, Bar-Or R, Rael LT, Scarborough K, Rao N, Shimonkevitz R. Commercial human albumin preparations for clinical use are immunosuppressive in vitro. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1707-12.
17. Chalasani N, Gorski JC, Horlander JC Sr, Craven R, Hoen H, Maya J, Brater DC. Effects of albumin/furosemida mixtures on responses to furosemida in hypoalbuminemic patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(5):1010-6.
18. Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):693-703.
19. Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg*. 1999;134(1):36-42.
20. SAFE Study Investigators, Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, Lo SK, Myburgh J, Neal B. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ*. 2006;333(7577):1044.
21. Croda J, Croda MG, Neves A, De Sousa dos Santos S. Benefit of antiretroviral therapy on survival of human immunodeficiency virus-infected patients admitted to an intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1605-11.
22. Davis JL, Morris A, Kallet RH, Powell K, Chi AS, Bensley M, et al. Low tidal volume ventilation is associated with reduced mortality in HIV-infected patients with acute lung injury. *Thorax*. 2008;63(11):988-93.
23. Jacob ST, Moore CC, Banura P, Pinkerton R, Meya D, Opendi P, Reynolds SJ, Kenya-Mugisha N, Mayanja-Kizza H, Scheld WM; Promoting Resource-Limited Interventions for Sepsis Management in Uganda (PRISM-U) Study Group. Severe sepsis in two Ugandan hospitals: a prospective observational study of management and outcomes in a predominantly HIV-1 infected population. *PLoS One*. 2009;4(11):e7782.
24. Fogarty BJ, Khan K. More on albumin. Multicentre randomised controlled trial is needed before changing resuscitation formulas for major burns. *BMJ*. 1999;318(7192):1215.
25. Patey R, Wilson G, Hulse T. Albumin controversy continues. Meta-analysis has affected use of albumin. *BMJ*. 1999;318(7181):464.
26. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2001;135(3):149-64.
27. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2247-56.
28. Food and Drug Administration. Safety of Albumin Administration in Critically Ill Patients. May 16, 2005. FDA Report. [cited 2010 Sep 19]. Available on: <http://>

- www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/BloodSafety/ucm095539.htm.
29. Vincent JL, Sakr Y, Reinhart K, Sprung CL, Gerlach H, Ranieri VM; 'Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients' Investigators. Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. *Critical Care*. 2005;9(6):R745-54.
 30. Jacob M, Chappell D, Conzen P, Wilkes MM, Becker BF, Rehm M. Small-volume resuscitation with hyperoncotic albumin: a systematic review of randomized clinical trials. *Crit Care*. 2008;12(2):R34.
 31. Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M, et al. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: a prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2536-40.
 32. Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2005;33(8):1681-7.
 33. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg*. 2003;237(3):319-34.
 34. Rubin H, Carlson S, DeMeo M, Ganger D, Craig RM. Randomized, double-blind study of intravenous human albumin in hypoalbuminemic patients receiving total parenteral nutrition. *Crit Care Med*. 1997;25(2):249-52.
 35. Kuper M, Gunning MP, Halder S, Soni N. The short-term effect of hyperoncotic albumin, given alone or with furosemide, on oxygenation in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *Anaesthesia*. 2007;62(3):259-63.
 36. SAFE Study Investigators, Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J, Norton R. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2011;37(1):86-96.
 37. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruizdel-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;341(6):403-9.
 38. Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, Jiménez W, Bosch J, Arroyo V, Navasa M. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2005;42(3):627-34.
 39. Umgelter A, Reindl W, Wagner KS, Franzen M, Stock K, Schmid RM, Huber W. Effects of plasma expansion with albumin and paracentesis on haemodynamics and kidney function in critically ill cirrhotic patients with tense ascites and hepatorenal syndrome: a prospective uncontrolled trial. *Crit Care*. 2008;12(1):R4.
 40. Mukhtar A, El Masry A, Moniem AA, Metini M, Fayed A, Khater YH. The impact of maintaining normal serum albumin level following living related liver transplantation: does serum albumin level affect the course? A pilot study. *Transplant Proc*. 2007;39(10):3214-8.
 41. Mukhtar A, Aboulfetouh F, Obayah G, Salah M, Emam M, Khater Y, et al. The safety of modern hydroxyethyl starch in living donor liver transplantation: a comparison with human albumin. *Anesth Analg*. 2009;109(3):924-30. Erratum in: *Anesth Analg*. 2010;111(1):229.
 42. Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ. Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(2):527-33; discussion 534.
 43. Tomita H, Ito U, Tone O, Masaoka H, Tominaga B. High colloid oncotic therapy for contusional brain edema. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1994;60:547-9.
 44. SAFE Study Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Australian Red Cross Blood Service; George Institute for International Health, Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, Bellomo R, Norton R, Bishop N, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2007;357(9):874-84.
 45. Tullis JL. Albumin. 2. Guidelines for clinical use. *JAMA*. 1977;237(5):460-3.
 46. Tarín Remohí MJ, Sánchez Arcos A, Santos Ramos B, Bautista Paloma J, Guerrero Aznar MD. Costs related to inappropriate use of albumin in Spain. *Ann Pharmacother*. 2000;34(10):1198-205.
 47. Yim JM, Vermeulen LC, Erstad BL, Matuszewski KA, Burnett DA, Vlasses PH. Albumin and nonprotein colloid solution use in US academic health centers. *Arch Intern Med*. 1995;155(22):2450-5.
 48. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta Pública nº 99, de 11 de novembro de 2003. Proposta de Resolução que aprova as Diretrizes para o uso de Albumina. *Diário Oficial da União*. Brasília (DF), 12/11/2003.