



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Alterações funcionais da albumina na cirrose hepática

Tiago André Oliveira Guimarães de Matos

Fevereiro 2018



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Gastrenterologia

Alterações funcionais da albumina na cirrose hepática

Tiago André Oliveira Guimarães de Matos

Orientado por:

Professora Doutora Mariana Verdelho Machado

Fevereiro 2018

Abstract

Human serum albumin (HSA) is the most abundant circulating plasma protein. Besides accounting for about 70% of the plasma colloid osmotic pressure, it is also involved in the regulation of many other physiological processes, including the balance of the redox state, inflammatory or immunological responses, and the pharmacokinetic and pharmacodynamics of many drugs. Growing evidence suggests that albumin undergoes structural and functional damage in diseases characterized by an enhanced systemic inflammatory response and oxidative stress, as it occurs in liver cirrhosis. The relative abundance of the native non-modified form of albumin is significantly reduced in hospitalized patients with cirrhosis. Furthermore, albumin modifications worsen in parallel with the increasing severity of the disease. In fact, modified albumin isoforms have shown to be independently associated with specific clinical complications and mortality, whereas the native HSA isoform independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. These findings support the concept of *effective albumin concentration*, which implies that the global albumin function depends not only on its serum concentration, but also on the preservation of its structural integrity. In patients with cirrhosis, albumin infusion reduces mortality from spontaneous bacterial peritonitis and reduces complications from large volume paracentesis. In combination with vasoconstrictors, albumin is useful in the management of patients with hepatorenal syndrome. The role of albumin replacement is also being investigated in many other indications, which rely mainly on its non-oncotic properties, showing that albumin is more than just a plasma volume expander. This review discusses the pleiotropic properties of albumin and the biologic and clinical implications of structural and functional changes of albumin that are associated with cirrhosis. Based on these insights, this review also explores the current therapeutic uses of albumin in liver cirrhosis.

Keywords: human serum albumin, liver cirrhosis, posttranslational changes, effective albumin concentration

Resumo

A albumina sérica humana é a proteína mais abundante no plasma. Além de contribuir para cerca de 70% da pressão oncótica do plasma, também está envolvida na regulação de muitos outros processos fisiológicos, incluindo o equilíbrio do estado de oxidação-redução, resposta inflamatória ou imune e na farmacocinética e farmacodinâmica de muitas substâncias. Evidências crescentes sugerem que a albumina sofre alterações estruturais e funcionais em doenças caracterizadas por uma resposta inflamatória sistémica e stress oxidativo marcados, tal como ocorre na cirrose hepática. A concentração relativa da forma nativa não modificada da albumina está significativamente reduzida em pacientes hospitalizados com cirrose hepática. Acresce que as isoformas modificadas da albumina aumentam em paralelo com a gravidade da doença. De facto, as isoformas modificadas da albumina demonstraram estar independentemente associadas a complicações clínicas e mortalidade, enquanto a isoforma nativa da albumina nativa, de forma independente, prediz a sobrevivência do doente com cirrose hepática. Estas descobertas sustentam o conceito de *concentração efetiva de albumina*, o que implica que a função global da albumina está relacionada não apenas com a concentração sérica, mas também com a preservação da sua integridade estrutural. Em doentes com cirrose, a administração de albumina reduz a mortalidade associada à peritonite bacteriana espontânea e reduz as complicações após paracentese de grande volume. Em associação com vasoconstritores, a albumina é útil no tratamento de doentes com síndrome hepatorenal. Está ainda em investigação o papel do tratamento com albumina em muitas outras indicações, que dependem principalmente de suas propriedades não oncóticas, mostrando que a albumina é mais do que um expansor de volume plasmático. Esta revisão aborda o carácter pleiotrópico da albumina e as implicações biológicas e clínicas das alterações estruturais e funcionais da albumina associadas à cirrose. Com base nestes aspectos, são também exploradas as indicações terapêuticas actuais da albumina na cirrose hepática.

Palavras-chave: albumina sérica humana, cirrose hepática, alterações pós-traducionais, concentração efectiva de albumina

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Introdução	7
I. Albumina	8
A. Estrutura e propriedades químicas, síntese e metabolismo	8
B. Propriedades oncóticas e não oncóticas	9
II. Alterações da albumina na cirrose hepática	10
A. Alterações quantitativas	10
B. Alterações qualitativas	11
C. Conceito de concentração efectiva de albumina	13
III. Administração de albumina em doentes com cirrose hepática	13
A. Fisiopatologia da administração da albumina na cirrose hepática	13
B. Indicações para a administração de albumina na cirrose hepática	14
Prevenção da disfunção circulatória pós-paracentese	15
Prevenção da lesão renal induzida pela peritonite bacteriana espontânea	16
Diagnóstico e tratamento do síndrome hepatorenal	16
Outras indicações controversas ou em investigação	17
Administração de longo prazo no tratamento da ascite	18
Hiponatremia	18
Infecções bacterianas além da peritonite bacteriana espontânea	18
Encefalopatia hepática	19
Considerações finais	19
Agradecimentos	20
Referências bibliográficas	21

Índice de Abreviaturas

ADH: hormona antidiurética humana

AMI: albumina modificada pela isquemia

AMIr: razão AMI/concentração de albumina sérica

ANM1: albumina não mercaptoalbumina 1

ANM2: albumina não mercaptoalbumina 2

ASH: albumina sérica humana

Cis-34: cisteína na posição 34 da albumina

DCPP: disfunção circulatória pós-paracentese

EH: encefalopatia hepática

PBE: peritonite bacteriana espontânea

RAA: eixo renina-angiotensina-aldosterona

SHR: síndrome hepatorenal

SNS: sistema nervoso simpático

Introdução

A albumina é a proteína mais abundante no plasma, constituindo cerca de 50% do total das proteínas em circulação nos indivíduos saudáveis. [1] A sua síntese ocorre exclusivamente no fígado, estando a sua concentração reduzida na disfunção hepática. [1] A albumina tem uma estrutura complexa que lhe confere um amplo espectro de funções biológicas. É responsável por 75% da pressão oncótica do plasma, assumindo-se como o principal determinante da compartimentalização de fluidos no corpo humano. [2] Contudo, a albumina é mais do que um expansor plasmático – é uma proteína pleiotrópica com funções de transporte de substâncias endógenas e exógenas, detoxificação, regulação da actividade endotelial, acção antioxidante e imunomoduladora. [3,4] Devido à sua longa semi-vida plasmática (aproximadamente 20 dias), é frequente a ocorrência de modificações pós-traducionais como oxidação e glicosilação do resíduo cisteína-34 da albumina, contribuindo para a micro-heterogeneidade da albumina em circulação. [5] Doenças como a diabetes mellitus, doença renal crónica, sépsis ou cancro estão associadas a alterações estruturais e funcionais da albumina que afectam a sua actividade biológica. [6] Também na cirrose hepática, além das alterações quantitativas na albumina (hipoalbuminemia), há extensas alterações na estrutura molecular e funcional da albumina sérica. [7,8] Estas isoformas alteradas da albumina parecem aumentar com a gravidade da doença e estão independentemente associadas a complicações graves, tais como, ascite, insuficiência renal e infecções bacterianas. [8] A forma nativa e inalterada da albumina, assume-se como um factor preditivo de sobrevivência, com maior acuidade do que a concentração total de albumina. [8] Estes factos reforçam o conceito de *concentração efectiva de albumina*, [9,10] que implica que as funções globais da albumina, resultantes das propriedades oncóticas e não oncóticas, não estão apenas relacionadas com a sua concentração, mas também com a preservação de sua integridade estrutural nativa. Na cirrose hepática, a administração de albumina tem benefício terapêutico em 3 situações: reduz a mortalidade em doentes com peritonite bacteriana espontânea, [11] diminui o risco de disfunção cardiocirculatória após paracentese de grande volume [12] e triplica a resposta aos vasoconstritores na síndrome hepatorenal. [13] Existem outras indicações para as quais a albumina está a ser investigada, tendo por base as suas múltiplas funções. O objectivo desta tese é fazer uma revisão das alterações funcionais da

albumina na cirrose hepática e das indicações cientificamente validadas para a sua administração nesta patologia.

I. Albumina

A. Estrutura e propriedades químicas, síntese e metabolismo

A albumina sérica humana (ASH) é uma proteína de 66,5kDa de peso molecular, que consiste numa única cadeia de 585 aminoácidos organizados em 3 domínios homólogos (I, II e III), cada um dos quais contém dois sub-domínios (A e B). [14] A albumina assume uma forma globular constituída por hélices-alfa em 67%. Dos 35 resíduos de cisteína da molécula, 34 estão envolvidos em pontes dissulfeto internas que estabilizam a conformação espacial da molécula, enquanto a cisteína na posição 34 (Cis-34) permanece livre na forma reduzida. [1]

A albumina é sintetizada no fígado pela transcrição do seu gene situado no braço longo do cromossoma 4, na posição q11-22. Em condições fisiológicas, 20-30% dos hepatócitos estão envolvidos na sua síntese, produzindo e libertando para a circulação cerca de 10-15g por dia, [15] virtualmente não havendo reservas intracelulares da molécula. A sua síntese varia com o estado nutricional e doenças associadas, sendo estimulada por factores hormonais, tais como, insulina, cortisol e hormona de crescimento, enquanto mediadores pró-inflamatórios, incluindo citocinas como a interleucina (IL)-6 e factor de necrose tumoral (TNF)-alfa exercem um efeito inibitório na sua síntese. [16] A produção de albumina pode aumentar até três a quatro vezes, em determinadas condições fisiológicas, sendo que a pressão oncótica e a osmolaridade do espaço extravascular hepático são os principais reguladores. [4]

Uma vez sintetizada, a albumina é rapidamente libertada para a circulação sanguínea através dos capilares sinusóides. Apenas 30-40% é mantida em circulação, já que 60-70% é distribuída pelo interstício (onde a sua concentração é baixa – 1,4g/dL), músculos e pele. A molécula sai do compartimento vascular a uma taxa de 5% por hora (designada de taxa de escape transcáilar) e regressa ao compartimento vascular por via do sistema linfático a um ritmo semelhante. A semi-vida da albumina em circulação é aproximadamente 16-18h, bastante menor que a sua semi-vida total que varia entre os 12 e os 19 dias num adulto saudável. [17]

O catabolismo ocorre em vários tecidos, principalmente nos músculos, fígado, rins e, em menor percentagem, no trato gastrointestinal. A perda urinária de albumina é mínima em indivíduos saudáveis. Dos aproximadamente 70kg de albumina que passam diariamente na circulação renal, apenas alguns gramas atravessam a membrana glomerular, sendo depois quase na totalidade reabsorvidas. Assim, não mais do que 20mg de albumina/dia é excretada na urina. [18]

B. Propriedades oncóticas e não oncóticas

A albumina é uma proteína multifuncional. As suas ações biológicas estão relacionadas com a sua distribuição (intravascular, extravascular e intracelular), concentração e com a sua complexa estrutura.

É a proteína em circulação mais abundante em indivíduos saudáveis (3.5–5g/dL), representado cerca de 50% das proteínas plasmáticas. Constitui o principal determinante da distribuição de fluidos pelos vários compartimentos, sendo responsável por cerca de 70-80% da pressão oncótica plasmática. [1] As propriedades oncóticas derivam em dois terços do efeito osmótico relacionado com a sua massa molecular e adicionalmente do efeito de Gibbs-Donnan. O efeito de Gibbs-Donnan refere-se ao efeito da carga negativa da albumina num pH fisiológico que permite atracção de moléculas positivamente carregadas (sódio e, portanto, água) para o compartimento intravascular. [16] Esta capacidade de actuar como um expansor plasmático é um dos efeitos clínicos mais reconhecidos da albumina.

Nas últimas duas décadas foram identificadas várias propriedades não-oncóticas da albumina, sobretudo relacionadas com a sua estrutura e conformação espacial. A ASH é capaz de se ligar reversivelmente a diversos compostos endógenos e exógenos, tais como ácidos gordos, hormonas, iões, medicamentos e seus metabolitos, [19] aumentando a sua solubilidade plasmática, favorecendo assim a sua distribuição e actuação em vários tecidos e órgãos. Por exemplo, a albumina liga-se à bilirrubina (promovendo a sua *clearance*), bem como a ligandos com potencial tóxico (promovendo a sua neutralização e catabolismo). Outra importante função da albumina é a sua actividade antioxidante. [20] De facto, o grupo tiol da albumina constitui cerca de 80% dos tióis extracelulares, tornando-a o mais importante agente antioxidante extracelular. [21] Este grupo é um poderoso sequestrador de diferentes espécies reactivas de oxigénio e nitrogénio. A acção antioxidante da albumina resulta também do

seu efeito neutralizador de compostos como o cobre livre (Cu II) ou o ferro (Fe II) que estão envolvidos em reacções onde são libertadas espécies reactivas de oxigénio. [22] A albumina possui também propriedades anti-inflamatórias que resultam de vários mecanismos: 1) ligação a componentes da superfície de bactérias Gram positivas e Gram negativas, impede a activação do sistema imune, por exemplo bloqueando a interacção com receptores como o *toll like-receptor* (TLR)-4; [23] 2) modulação da resposta imune ao regular a biodisponibilidade de prostaglandinas; 3) inibição reversível de citocinas pró-inflamatórias como o TNF-alfa e factores de complemento (C5a). [24] As propriedades antitrombóticas resultam da capacidade do resíduo Cis-34 se ligar ao óxido nítrico, prolongando a sua biodisponibilidade, com potenciais efeitos que incluem a vasodilatação e a inibição da agregação plaquetária. [25] A albumina tem também um papel importante na regulação do pH. Por um lado, a albumina é um ácido fraco, pelo que a hipoalbuminemia pode predispor a alcalose. Pelo contrário, o efeito de tamponamento de ácidos não voláteis pela albumina, justifica que a sua deficiência possa promover acidose metabólica. [26]

II. Alterações da albumina na cirrose hepática

A. Alterações Quantitativas

A cirrose hepática é um exemplo paradigmático de como uma patologia pode induzir mudanças na albumina, no seu metabolismo, estrutura ou função, com importantes implicações clínicas e terapêuticas.

A hipoalbuminemia é definida por uma concentração de albumina sérica inferior a 35g/L e desenvolve-se quase invariavelmente em doentes com cirrose avançada. [27] Representa um importante factor de mau prognóstico e é um dos parâmetros incluídos no score Child-Pugh-Turcotte, usado na avaliação do prognóstico da doença hepática crónica. [28] Além da redução da síntese de albumina resultante da atrofia do parênquima hepático e diminuição da função hepática, a hipoalbuminemia resulta da sua diluição extracelular secundária à retenção renal de sódio e água e à expansão do volume plasmático. Outro factor a ter em conta, pelo menos nos estádios mais avançados da doença hepática crónica, é o aumento da taxa de escape transcápsular da molécula, que leva a perda de proteína para o espaço extravascular. [29]

B. Alterações qualitativas

A cirrose está associada a alterações quantitativas e também a modificações qualitativas que envolvem a estrutura e a função da albumina. Diversos estudos apontam que, nestes doentes, a albumina sofre várias modificações pós-traducionais que comprometem a função da albumina e com implicações clínicas e terapêuticas importantes. [7,8]

Um estudo em 80 indivíduos saudáveis, 12 doentes com cirrose descompensada e 22 doentes com *acute-on-chronic liver failure* avaliou a capacidade de ligação da albumina a ácidos gordos através de espectroscopia de ressonância paramagnética eletrónica e verificou que estava diminuída em doentes com cirrose hepática e, de forma mais acentuada, em doentes com *acute-on-chronic liver failure*. Estas modificações da albumina não reverteram com sistemas de suporte artificiais de fígado como o MARS. [7] Outros estudos demonstraram que também a união de dansilсарcosina, um ligando conhecido da albumina, está diminuída significativamente em doentes com cirrose hepática, correlacionando-se com parâmetros de função hepática e sobrevivência. [30]

A albumina apresenta três isoformas consoante o estado de oxidação-redução do resíduo Cys-34, que podem ser identificadas através de cromatografia líquida de alta eficiência. A forma nativa reduzida denomina-se mercaptoalbumina e corresponde a 80% da albumina sérica em indivíduos normais. [9] A albumina pode apresentar-se com o resíduo Cys34 reversivelmente ou irreversivelmente oxidado, designando-se albumina não mercaptoalbumina (ANM)-1 e -2, respectivamente. Estas formas oxidadas da albumina apresentam-se elevadas na cirrose hepática em paralelo com a gravidade da falência hepática. [31] Estudos que avaliaram o impacto das modificações oxidativas da albumina no prognóstico de doentes com cirrose hepática referem que os níveis basais de ANM2 estimaram com uma precisão superior ao MELD a sobrevivência a 30 e 90 dias. [32,33] De facto, as formas oxidadas ANM1 e ANM2 da albumina têm perda de função, já que se associam a menor poder antioxidante da albumina, bem como a menor capacidade de ligação a substâncias como a bilirrubina. [31]

A glicosilação é uma reacção irreversível da albumina que reduz a sua capacidade de ligação à bilirrubina para metade e a ácidos gordos para um vigésimo da capacidade da forma nativa. [34] Um estudo que incluiu 103 doentes com cirrose hepática e 36 indivíduos saudáveis mostrou que a percentagem de albumina glicosilada está

aumentada em doentes com cirrose hepática sem diabetes. [35] Uma explicação possível para este achado poderá ser o facto do estado de hipoalbuminemia característico da cirrose ser acompanhado por um prolongamento da semi-vida da albumina, expondo-a a uma estimulação prolongada à glicose.

O termo albumina modificada pela isquemia (AMI) é usado para definir a reduzida capacidade da albumina em actuar como agente quelante do cobalto. [7] Isto ocorre pela exposição da albumina a condições isquémicas, nas quais a região N-terminal da molécula é modificada por radicais livres oxidativos e espécies reactivas de oxigénio, o que resulta numa molécula com baixa afinidade de ligação aos metais pesados. A elevação da AMI ocorre em patologias caracterizadas por um ambiente pró-inflamatório e stress oxidativo. [36] Os níveis de AMI em circulação, assim como a razão entre AMI e concentração de albumina sérica (AMIr) estão elevados em doentes com cirrose. [7] Além disso, a AMIr aumenta gradualmente com a gravidade da doença, sendo ainda um indicador de mortalidade a curto-prazo no *acute-on-chronic liver failure*. [7] Num outro estudo, em doentes com cirrose descompensada, foram encontrados níveis substancialmente mais elevados de AMI e AMIr em doentes com infecção bacteriana, apoiando assim a associação entre albumina e disfunção imunitária na cirrose. [37]

A homodimerização da albumina consiste na formação de um composto químico por duas moléculas idênticas, podendo condicionar perda funcional relativamente à forma monomérica da molécula. Num estudo, usando a cromatografia líquida de alta eficiência e a espectrometria de massa, foram identificadas isoformas monoméricas e diméricas em doentes hospitalizados com descompensação aguda de cirrose. [38] Foram encontrados homodímeros da forma nativa, bem como da albumina clivada nos terminais C e N. Os homodímeros estavam significativamente mais elevados em doentes com cirrose e *acute-on-chronic liver failure*, correlacionando-se com os scores de prognóstico. Doentes com uma quantidade relativa de homodímeros truncados a nível N-terminal igual ou inferior a 4,74% tiveram uma maior sobrevivência no primeiro ano que os restantes doentes com percentagens superiores. Como resultado destas alterações estruturais, a forma monomérica nativa da albumina estava significativamente reduzida em doentes com cirrose. Doentes com uma quantidade relativa da forma monomérica nativa da albumina superior a 80% tiveram uma maior sobrevivência do que os restantes doentes com percentagens inferiores, demonstrando que a redução da forma nativa de albumina associa-se a pior prognóstico. [39]

Num outro estudo, usando também a cromatografia líquida de alta resolução e espectrofotometria de massa, foram identificadas e quantificadas alterações estruturais da albumina em 168 doentes com cirrose estabelecida. Os autores identificaram sete isoformas da albumina que continham uma ou mais alterações pós-traducionais. Estas isoformas alteradas estavam significativamente aumentadas nos doentes, em comparação com o grupo controlo. Simultaneamente, a isoforma nativa, ou seja, não alterada da albumina, estava significativamente reduzida. Ambas as isoformas, alteradas e nativa, correlacionam-se positiva e negativamente com os scores Child-Pugh-Turcotte e MELD. Em doentes hospitalizados, as isoformas oxidadas e clivadas a nível N-terminal foram independentemente associadas a complicações da cirrose, tais como ascite, falência renal e infeção bacteriana. Finalmente, a isoforma nativa e algumas isoformas alteradas particulares, constituem preditores da sobrevivência no primeiro ano, com maior precisão prognóstica que a concentração total da albumina. [8] Este dado poderá advir do facto de as isoformas alteradas da albumina aumentarem significativamente em paralelo com a progressão da cirrose, comprometendo significativamente a sua função antioxidante, detoxificante e de união a vários ligandos.

C. Conceito de concentração efectiva de albumina

Em conclusão, a albumina sérica em doentes com cirrose hepática, não só está reduzida como também é disfuncional. Este facto tem consequências clinicamente relevantes, comprometendo várias funções da albumina como poder antioxidante, homeostasia, transporte, metabolismo e excreção de várias substâncias, equilíbrio ácido-base e actividade de detoxificação. Surge assim o conceito de *concentração efectiva de albumina*, [9,10] no qual se defende que a função global da albumina está relacionada não só com a sua concentração sérica, mas também, com a preservação da sua integridade estrutural.

III. Administração de albumina em doentes com cirrose hepática

A. Fisiopatologia da administração da albumina na cirrose hepática

A cirrose avançada caracteriza-se por duas características sistémicas principais: disfunção circulatória e inflamação crónica. Estas alterações estão estritamente inter-relacionadas e cooperam para causar a disfunção multiorgânica presente nos estádios finais da cirrose. [40]

A disfunção cardiovascular que ocorre nos estádios mais avançados da cirrose representa o principal factor sistémico que promove a formação de ascite. [41] A alteração hemodinâmica dominante é a progressiva redução da volémia arterial efectiva. A hipovolemia efectiva resulta da redistribuição da volémia devido à diminuição da resistência vascular periférica, sobretudo da área esplâncnica, secundária à produção aumentada de substâncias vasoactivas (óxido nítrico, monóxido de carbono, endocanabinóides) que induzem vasodilatação e reduzem a resposta a agentes vasoconstritores. A hipovolemia efectiva induz a activação compensatória dos sistemas neuro-hormonais que promovem a vasoconstrição e a retenção renal de sódio e água, incluindo o eixo renina-angiotensina-aldosterona (RAA), o sistema nervoso simpático (SNS) e a hormona antidiurética humana (ADH). Nos estádios mais avançados da cirrose, uma queda no débito cardíaco leva a uma exacerbação da hipovolemia efectiva, induzindo directamente vasoconstrição renal com redução da perfusão renal (síndrome hepatorenal) e de outros órgãos, progredindo para isquemia e falência multiorgânica. Neste cenário fisiopatológico, a preservação do volume sanguíneo efectivo é um objectivo primário na abordagem terapêutica. Na cirrose descompensada coexiste também um estado crónico de inflamação sistémica moderada, que está relacionada com a estimulação mantida das células do sistema imunitário activadas pela translocação de produtos bacterianos do lúmen intestinal para a circulação. [40] As citocinas e as espécies reactivas de oxigénio libertadas durante o processo inflamatório contribuem também para a vasodilatação esplâncnica e diminuem a contractilidade cardíaca, exacerbando assim a disfunção circulatória. [40] Devido às suas propriedades oncóticas e não oncóticas, a albumina humana pode exercer um efeito benéfico nas diferentes etapas deste ciclo vicioso que relaciona a disfunção circulatória, a resposta inflamatória e o stress oxidativo em doentes com cirrose descompensada.

B. Indicações para a administração da albumina na cirrose hepática

Classicamente, assumiu-se que os benefícios da administração parentérica da albumina em doentes com cirrose hepática eram apenas devidos ao seu papel como expansor plasmático. Mais recentemente, com o avanço no conhecimento fisiopatológico da cirrose e da multifuncionalidade da albumina, esta visão mudou consideravelmente, assumindo-se que os efeitos da administração da albumina humana vão bastante além do papel de simples regulador da distribuição compartimental dos fluidos. [42-44]

Contudo, existem diferenças significativas entre a albumina endógena e as formulações de albumina exógena. Ainda que a albumina para comercialização seja obtida por fracionamento do plasma de doadores humanos saudáveis, a sua integridade parece estar comprometida, apresentando isoformas oxidadas, glicosiladas e até clivadas, [45] provavelmente resultado do processo de produção. Também a actividade antioxidante da albumina comercial foi considerada altamente variável. [46]

As indicações terapêuticas actuais para a albumina na cirrose, validadas pela evidência científica e adotadas pela maioria das orientações internacionais, são sobretudo relativas ao tratamento das complicações clínicas caracterizadas pela hipovolemia efectiva extrema: prevenção da disfunção circulatória pós-paracentese, prevenção da lesão renal induzida pela peritonite bacteriana espontânea e diagnóstico e tratamento da síndrome hepatorenal. [47]

Prevenção da disfunção circulatória pós-paracentese

A ascite é a complicação mais frequente da cirrose e está associada a mau prognóstico, com uma sobrevivência aos 5 anos estimada em 40% após o primeiro episódio. A paracentese é o tratamento de primeira linha para doentes com ascite tensa e refratária. [48,49] A remoção de volumes de líquido ascítico superiores a 5 litros induz o desenvolvimento de disfunção circulatória pós-paracentese (DCPP) em 75% dos doentes. [50] A DCPP diagnostica-se por um aumento superior a 50% na actividade da renina plasmática, 4-6 dias após a paracentese. Está associada a uma taxa mais elevada de ascite recorrente, hiponatremia de diluição, lesão renal, re-hospitalização e menor sobrevivência. [50] Diversos estudos controlados e randomizados mostraram que a DCPP pode ser prevenida através da administração da albumina após a paracentese e que a albumina é mais efectiva na prevenção do que outros expansores plasmáticos. [51-56] Uma meta-análise recente não só reforçou os achados anteriores, como também demonstrou que a albumina é superior a outros expansores plasmáticos ou vasoconstritores a diminuir a incidência da hiponatremia e mortalidade. [12] Assim, a utilização de albumina após paracentese superior a 5 litros parece ser a alternativa mais custo-efectiva, preconizando-se a administração de 6-8g de albumina por litro de ascite removido como o tratamento de escolha na prevenção da DCPP de grande volume. Contudo, estudos piloto sugerem que a administração de doses inferiores poderá ser

igualmente eficaz, o que, a confirmar-se pode permitir uma redução significativa nos custos associados. [57,58]

Prevenção da lesão renal induzida pela peritonite bacteriana espontânea

A peritonite bacteriana espontânea (PBE) é uma infecção do líquido ascítico que ocorre frequentemente nos doentes com cirrose avançada e que requer um reconhecimento e tratamento precoces. [59] O diagnóstico é baseado na presença de mais de 250 células polimorfonucleares/mm³ no líquido ascítico, na ausência de uma fonte de infecção intra-abdominal ou neoplasia. A mortalidade hospitalar aproxima-se dos 20% e relaciona-se fortemente com o impacto das citocinas inflamatórias no sistema cardiovascular e com o desenvolvimento da síndrome hepatorenal (SHR) do tipo 1. [60,61] De facto, a disfunção renal é um factor de prognóstico independente da mortalidade intra-hospitalar em doentes com PBE. [62,63] O papel da albumina administrada em conjunto com a antibioterapia no tratamento da PBE está bem estabelecido, com vários ensaios clínicos e uma meta-análise demonstrando uma diminuição significativa na prevalência de SHR (8,3% nos doentes tratados com albumina e 30,6% no grupo de controlo), melhoria da disfunção cardiocirculatória e diminuição da mortalidade (16% nos doentes tratados com albumina e 35,4% no grupo de controlo). [11,64-66] Benefícios semelhantes na hemodinâmica sistémica em doentes com PBE não foram relatados com outros expansores de plasma, ressaltando novamente as propriedades não oncóticas da albumina, assim como os seus efeitos sobre a função endotelial. [67] Os efeitos benéficos da HSA em doentes com baixo risco de disfunção renal induzida por PBE e mortalidade (isto é, com bilirrubina total inferior a 4 mg/dL e creatinina inferior a 1 mg/dL) são menos claros. [65,68] No entanto, na ausência de outros dados de ensaios clínicos aleatórios, as orientações internacionais recomendam a administração de HSA em todos os doentes com PBE numa dose de 1,5 g/kg de peso no dia 1 (nas primeiras 6 horas) e 1 g/kg de peso no dia 3. [48] Estudos preliminares sugerem que doses mais baixas de albumina e associação a vasoconstrictores como terlipressina possam ser usadas como alternativas terapêuticas em doentes com e alto risco de disfunção renal. [69]

Diagnóstico e tratamento da Síndrome Hepatorrenal

A síndrome hepatorenal é uma complicação comum e potencialmente grave nos doentes com cirrose descompensada e associa-se a mau prognóstico. [70,71] O principal

evento fisiopatológico consiste na vasoconstrição arterial renal extrema que se desenvolve no contexto de uma redução acentuada no volume circulante efectivo, mediada por dois mecanismos principais: vasodilatação arterial esplâncnica e disfunção cardíaca. A activação da resposta compensatória através do eixo RAA, SNS e ADH resulta em vasoconstrição renal extrema, hipoperfusão e, por último, falência renal. [72] Podem ser identificados dois tipos de SHR: o tipo 1, que consiste numa deterioração rápida da função renal num período temporal de duas semanas e o SHR do tipo 2 que consiste numa deterioração mais lenta e gradual. O primeiro está normalmente associado a um evento agudo, frequentemente uma infecção bacteriana, enquanto o segundo muitas vezes progride paralelamente ao agravamento da cirrose. [71] O diagnóstico de SHR é de exclusão – sendo necessário excluir doença renal parenquimatosa e hipovolemia absoluta com ausência de resposta a expansores plasmáticos. [70] Assim, o diagnóstico de SHR só pode ser feito quando não há melhoria na função renal após administração de albumina na dose de 1 g/kg de peso durante 48 horas. O tratamento mais eficaz é a administração conjunta de vasoconstritores e albumina. O vasoconstritor mais estudado é a terlipressina, um análogo da vasopressina que actua nos receptores V1 principalmente localizados na área esplâncnica. [73] Vários estudos aleatorizados [64,74-76] mostraram que a administração conjunta de terlipressina e albumina humana melhoram a função renal, obtendo a reversão completa do tipo 1 de SHR em 40-50% dos casos, isto é três vezes mais do que com a administração isolada de terlipressina. A albumina deve ser dada na dose de 20-40 g/dia concomitantemente com a terlipressina. Um estudo de coorte que inclui 257 doentes com cirrose descompensada que receberam albumina nas primeiras 48h de internamento concluiu que a eficácia e o perfil de segurança da albumina nestes doentes são dependentes de dose. No mesmo estudo admitem que a dose de carga de 87,5g supõe um maior benefício na sobrevivência e menor taxa de complicações. [77]

Outras indicações controversas ou em investigação

Além das indicações anteriores, baseadas na evidência e adotadas pela generalidade das orientações internacionais, a administração de albumina tem sido proposta para outros quadros clínicos em doentes com cirrose.

Administração de longo prazo no tratamento da ascite

A administração prolongada de albumina para tratar a ascite ainda não tem suporte científico sólido. Um estudo aleatorizado, não-ocultado, sugeriu que a administração de albumina a longo prazo melhora significativamente a sobrevivência dos cirróticos após desenvolvimento de ascite e diminui o risco de recorrência de ascite. [78] Porém, a falta de mais estudos aleatorizados, juntamente com o alto custo económico desta estratégia terapêutica explicam a razão pela qual a administração de longo prazo de albumina não é ainda recomendada pelas orientações internacionais [48,49] No entanto, um ensaio clínico italiano – ANSWER foi apresentado em 2017 na reunião da *European Association for the Study of the Liver*. Trata-se de um estudo prospetivo, multicêntrico e aleatorizado que compara a efectividade da administração prolongada de albumina humana em 420 doentes com cirrose e ascite não complicada. Os resultados apresentados mostraram que a administração conjunta de diuréticos e albumina melhora a sobrevida em doentes com cirrose descompensada, reduz a incidência de ascite refratária, diminui a taxa de complicações graves da doença e a necessidade de internamento, melhorando a qualidade de vida. [79]

Hiponatremia

A utilização da albumina no tratamento da hiponatremia tem como racional o efeito positivo da albumina na hipovolemia efectiva e no consequente bloqueio da hipersecreção da hormona antidiurética. Contudo, não foram ainda publicados ensaios clínicos aleatorizados que demonstrassem a eficácia desta terapêutica na abordagem da hiponatremia que se instala nas fases mais avançadas da doença hepática crónica.

Infecções bacterianas além da PBE

Está sob investigação se a administração de albumina pode ser benéfica para doentes com infecções bacterianas além da PBE. A sua administração parece produzir algum benefício, mas apenas em doentes seleccionados, isto é, doentes com infecções bacterianas e alto risco de insuficiência renal e morte. [84,85] A prevalência de disfunção renal no seguimento de uma infecção bacteriana que não a PBE em doentes com cirrose hepática foi de 36,3%, relacionando-se com a gravidade da doença hepática e com impacto no prognóstico. [82] São necessários estudos adicionais para esclarecer o benefício da albumina neste âmbito.

Encefalopatia Hepática

A encefalopatia hepática (EH) é uma complicação grave, que afecta até um terço dos doentes com cirrose hepática, associando-se a alta mortalidade e a alto risco de recorrência. [83] A fisiopatologia da EH foi associada a aumento de diversas substâncias, sobretudo amónia, produzidas no intestino e metabolizadas no fígado. Mais recentemente, outros factores, tais como a inflamação provocada pela translocação bacteriana e o stress oxidativo, foram considerados importantes no desenvolvimento desta patologia. [84] A abordagem terapêutica inclui um diagnóstico precoce e correcção do factor precipitante, baseando-se sobretudo na redução da produção e absorção da amónia através de dissacarídeos não absorvíveis, tais como a lactulose e/ou modulação da microbiota com antibióticos como a rifaximina. [85,86] Um ensaio clínico que comparou a expansão do volume plasmático com colóide ou albumina em 15 doentes com EH induzida por diuréticos, demonstrou uma redução da concentração de amónia e uma melhoria no estado hemodinâmico em ambos os grupos, embora a melhoria na EH associada à redução dos marcadores de stress oxidativo só se tenha verificado nos doentes tratados com albumina. [87] Este facto, põe em evidência mais uma vez, os benefícios potenciais da albumina ultrapassando a expansão plasmática. Outro estudo, multicêntrico e randomizado, administrou solução salina ou albumina a um grupo de 56 doentes com EH. Os autores verificaram que a administração de albumina não teve um impacto positivo no tratamento da EH durante a hospitalização, nem induziu uma diminuição significativa nos marcadores de disfunção cardiocirculatória, stress oxidativo ou inflamação. Contudo, verificou-se um aumento significativo na sobrevivência a 90 dias no grupo que foi tratado com albumina. Este estudo sugere que um subgrupo de doentes com cirrose avançada poderá beneficiar do tratamento com albumina. Mais recentemente, um ensaio clínico randomizado que incluiu 120 doentes, concluiu que a combinação de lactulose e albumina é mais eficaz que a administração isolada da lactulose no tratamento de EH clínica, nomeadamente na redução da mortalidade, duração do internamento e níveis de citocinas e endotoxinas em circulação. [88]

Considerações finais

Desde a introdução da albumina como expansor plasmático na década de 1940, a molécula foi alvo de uma investigação considerável que permitiu uma melhor

compreensão das suas propriedades bioquímicas e benefícios clínicos potenciais. Possui uma estrutura complexa que é provavelmente a responsável pelo seu carácter pleiotrópico. Evidências crescentes sugerem que a albumina sofre alterações estruturais e funcionais em doenças caracterizadas por uma resposta inflamatória sistémica e stress oxidativo marcados, tal como ocorre na cirrose hepática. Na cirrose hepática, a administração de albumina com fins terapêuticos tem indicações bem definidas, nomeadamente após paracentese de grande volume para prevenção de disfunção cardiocirculatória, na peritonite bacteriana espontânea para prevenção de lesão renal aguda e no tratamento da síndrome hepatorenal. A investigação científica na última década revelou que a albumina é substancialmente mais do que um expansor plasmático e que a sua administração deve passar a ser orientada por critérios funcionais, mais do que quantitativos, surgindo assim o conceito de *concentração efectiva de albumina*. Estudos adicionais para estabelecer de forma definitiva a relação estrutura-função-actividade são necessários para a validação deste novo conceito.

Agradecimentos

Apesar do processo solitário que implica a elaboração de um artigo de revisão, este documento reúne em si o contributo de várias pessoas, sem o qual a sua realização não seria possível.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, por me dar o privilégio de ser seu aluno.

À Professora Doutora Mariana Verdelho Machado, orientadora deste trabalho final de curso, pela sua disponibilidade, rigor e dedicação em todas as fases do processo. Sem o seu valioso contributo, alcançar os objectivos propostos seria uma tarefa bastante mais árdua.

À minha família pelo apoio incondicional e à Tânia pela paciência e por estar sempre presente.

A todos o meu sincero agradecimento.

Referências bibliográficas

- [1] Fanali, G., Trezza, V., Marino, M., Fasano, M., and Ascenzi, P. (2012) Molecular Aspects of Medicine Human serum albumin: From bench to bedside. *Molecular Aspects of Medicine* 33(3), 209–290
- [2] Quinlan, G. J., Martin, G. S., and Evans, T. W. (2005) Albumin: Biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 41(6), 1211–1219
- [3] Anraku, M., Chuang, V. T. G., Maruyama, T., and Otagiri, M. (2013) Redox properties of serum albumin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 1830(12), 5465–5472
- [4] Evans, T. W. (2002) Review article: albumin as a drug--biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 16 Suppl 5, 6–11
- [5] Watanabe, H., Imafuku, T., Otagiri, M., and Maruyama, T. (2017) Clinical Implications Associated With the Posttranslational Modification–Induced Functional Impairment of Albumin in Oxidative Stress–Related Diseases. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 106(9), 2195–2203
- [6] Oetl, K., and Stauber, R. E. (2007) Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties. *British Journal of Pharmacology* 151(5), 580–590
- [7] Jalan, R., Schnurr, K., Mookerjee, R. P., Sen, S., Cheshire, L., Hodges, S., Davies, N. A. (2009) Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. *Hepatology* 50(2), 555–564
- [8] Domenicali, M., Baldassarre, M., Giannone, F. A., Naldi, M., Mastroberto, M., Biselli, M., Caraceni, P. (2014) Posttranscriptional changes of serum albumin: Clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 60(6), 1851–1860
- [9] Garcia-Martinez, R., Caraceni, P., Bernardi, M., Gines, P., Arroyo, V., and Jalan, R. (2013) Albumin: Pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 58(5), 1836–1846
- [10] Jalan, R., and Bernardi, M. (2013) Effective albumin concentration and cirrhosis mortality: From concept to reality. *Journal of Hepatology* 59(5), 918–920

- [11] Salerno, F., Navickis, R. J., and Wilkes, M. M. (2013) Albumin Infusion Improves Outcomes of Patients With Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 11(2), 123–130
- [12] Bernardi, M., Caraceni, P., Navickis, R. J., and Wilkes, M. M. (2012) Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: A meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 55(4), 1172–1181
- [13] Gluud, L., Christensen, K., Christensen, E., and Krag, A. (2012) Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 9. Art. No.: CD005162.
- [14] He, X.,M., and Carter, D.,C. (1992) Atomic structure and chemistry of human serum albumin. *Nature* 358:209–215
- [15] Prinsen, B., H. and De Sain-Van Der Velden, M., G. (2004) Albumin turnover: Experimental approach and its application in health and renal diseases. *Clinica Chimica Acta* 347(1–2), 1–14
- [16] Nicholson, J., P., Wolmarans, M., R., and Park, G., R. (2000) The role of albumin in critical illness. *British Journal of Anaesthesia* 85 (4), 599–610
- [17] Caraceni, P., Domenicali, M., Tovoli, A., Napoli, L., Ricci, C. S., Tufoni, M., and Bernardi, M. (2013) Clinical indications for the albumin use: Still a controversial issue. *European Journal of Internal Medicine* 24(8), 721–728
- [18] Levitt D.G., (2016) 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* 9:229–255
- [19] Bertucci, C. and Domenici, E. (2002) Reversible and Covalent Binding of Drugs to Human Serum Albumin: Methodological Approaches and Physiological Relevance, 1463–1481
- [20] Roche, M., Rondeau, P., Singh, N. R., Tarnus, E., and Bourdon, E. (2008) The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Letters* 582(13), 1783–1787
- [21] Spinella, R., Sawhney, R., and Jalan, R. (2016) Albumin in chronic liver disease: structure, functions and therapeutic implications. *Hepatology International* 10(1), 124–132
- [22] Loban, A., Klme, R., and Powers, H. (1997) Iron-binding antioxidant potential of plasma albumin. *Clinical Science* 93 (5), 445-451
- [23] David, S. A., Balaram, P., and Mathan, V., I. (1995) Human Serum Albumin: Implications for an Endotoxin Carrier Function for Albumin, 99–106

- [24] Bernardi, M., Ricci, C. S., and Zaccherini, G. (2014) Role of Human Albumin in the Management of Complications of Liver Cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 4(4), 302–311
- [25] Keaney, J. F., Simon, D. I., Stamler, J. S., Jaraki, O., Scharfstein, J., Vita, J. A., and Loscalzo, J. (1993) NO forms an adduct with serum albumin that has endothelium-derived relaxing factor-like properties. *Journal of Clinical Investigation* 91(4), 1582–1589
- [26] Bernardi, M., and Predieri, S. (2005) Disturbances of acid-base balance in cirrhosis: A neglected issue warranting further insights. *Liver International* 25(3), 463–466
- [27] Gatta, A., Verardo, A., and Bolognesi, M. (2012) Hypoalbuminemia. *Internal and Emergency Medicine* 7, 193–199
- [28] Goldwasser, P., and Feldman, J. (1997). Association of serum albumin and mortality risk. *Journal of Clinical Epidemiology* 50(6), 693–703
- [29] Henriksen, J. H., Siemssen, O., Krintel, J. J., Malchow-müller, A., Bendtsen, F., and Ring-larsen, H. (2001) Dynamics of albumin in plasma and ascitic fluid in patients with cirrhosis 34, 53–60
- [30] Naldi, M., Baldassarre, M., Domenicali, M., Bartolini, M., and Caraceni, P. (2017) Structural and functional integrity of human serum albumin: Analytical approaches and clinical relevance in patients with liver cirrhosis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 144, 138–153
- [31] Oetl, K., Stadlbauer, V., Petter, F., Greilberger, J., Putz-bankuti, C., Hallström, S., Stauber, R. E. (2008) *Biochimica et Biophysica Acta* Oxidative damage of albumin in advanced liver disease, 1782, 469–473
- [32] Oetl, K., Birner-Gruenberger, R., Spindelboeck, W., Stueger, H. P., Dorn, L., Stadlbauer, V., Stauber, R. E. (2013) Oxidative albumin damage in chronic liver failure: Relation to albumin binding capacity, liver dysfunction and survival. *Journal of Hepatology* 59(5), 978–983
- [33] Stauber, R. E., Spindelboeck, W., Haas, J., Putz-Bankuti, C., Stadlbauer, V., Lackner, C., and Oetl, K. (2014) Human nonmercaptalbumin-2: A novel prognostic marker in chronic liver failure. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 18(1), 74–78
- [34] Shaklai, N., Garlick, R. L., and Bunn, H. F. (1984) Nonenzymatic glycosylation of human serum albumin alters its conformation and function. *Journal of Biological Chemistry* 259(6), 3812–3817

- [35] Watanabe, A., Matsuzaki, S., Moriwaki, H., Suzuki, K. and Nishiguchi, S. (2004) Problems in serum albumin measurement and clinical significance of albumin microheterogeneity in cirrhotics. *Nutrition* 20, 351–357.
- [36] Girón-González, J. A., Martínez-Sierra, C., Rodríguez-Ramos, C., Macías, M. A., Rendón, P., Díaz, F., and Martín-Herrera, L. (2004) Implication of inflammation-related cytokines in the natural history of liver cirrhosis. *Liver International* 24(5), 437–445
- [37] Giannone, F. A., Domenicali, M., Baldassarre, M., Bartoletti, M., Naldi, M., Laggetta, M., Caraceni, P. (2015) Ischaemia-modified albumin: A marker of bacterial infection in hospitalized patients with cirrhosis. *Liver International* 35(11), 2425–2432
- [38] Naldi, M., Baldassarre, M., Nati, M., Laggetta, M., Giannone, F. A., Domenicali, M., and Bertucci, C. (2015) Mass spectrometric characterization of human serum albumin dimer: A new potential biomarker in chronic liver diseases. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 112, 169–175
- [39] Baldassarre, M., Domenicali, M., Naldi, M., Laggetta, M., Giannone, F. A., Biselli, M., Caraceni, P. (2016) Albumin Homodimers in Patients with Cirrhosis: Clinical and Prognostic Relevance of a Novel Identified Structural Alteration of the Molecule. *Scientific Reports* 6 35987
- [40] Bernardi, M., Moreau, R., Angeli, P., Schnabl, B., and Arroyo, V. (2015) Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *Journal of Hepatology* 63(5), 1272–1284
- [41] Moore, C. M., and Van Thiel, D. H. (2013) Cirrhotic ascites review: Pathophysiology, diagnosis and management. *World Journal of Hepatology* 5(5), 251–263
- [42] Arroyo, V. (2009) Human serum albumin: Not just a plasma volume expander. *Hepatology*, 50(2) 355–357
- [43] Artigas, A., Wernerman, J., Arroyo, V., Vincent, J. L., and Levy, M. (2016) Role of albumin in diseases associated with severe systemic inflammation: Pathophysiologic and clinical evidence in sepsis and in decompensated cirrhosis. *Journal of Critical Care* 33, 62–70
- [44] Valerio, C., Theocharidou, E., Davenport, A., and Agarwal, B. (2016). Human albumin solution for patients with cirrhosis and acute on chronic liver failure: Beyond simple volume expansion. *World Journal of Hepatology* 8(7), 345–354

- [45] Bar-Or, D., Bar-Or, R., Rael, L. T., Gardner, D. K., Slone, D. S., and Craun, M. L. (2005) Heterogeneity and oxidation status of commercial human albumin preparations in clinical use. *Critical Care Medicine* 33(7), 1638–1641
- [46] Plantier, J. L., Duret, V., Devos, V., Urbain, R., and Jorieux, S. (2016) Comparison of antioxidant properties of different therapeutic albumin preparations. *Biologicals*, 44(4) 226–233
- [47] Caraceni, P., Angeli, P., Prati, D., Bernardi, M., Liembruno, G. M., Bennardello, F., and Velati, C. (2016) AISF-SIMTI position paper: The appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis. *Blood Transfusion* 14(1), 8–22
- [48] Gines, P., Angeli P., Lenz, K., Moller, S., Moore, K., Moreau, R. and Merkel, C. (2010) Clinical Practice Guidelines EASL clinical practice guidelines on the management of ascites , spontaneous bacterial peritonitis , and hepatorenal syndrome in cirrhosis - Clinical Practice Guidelines. *Journal of Hepatology* 53, 397–417
- [49] Runyon, B. A. (2013) Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 57(4), 1651–1653
- [50] Ruiz-Del-Arbol, L., Monescillo, A., Jimenez, W., Garcia-Plaza, A., Arroyo, V., and Rodes, J. (1997) Paracentesis-induced circulatory dysfunction: Mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 113(2), 579–586
- [51] Gines, A., Fernandez-Esparrach, G., Monescillo, A., Vila, C., Domenech, E., Abecasis, R., Arroyo, V. (1996) Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 111(4), 1002–1010
- [52] Ginès, P., Titó, L., Arroyo, V., Planas, R., Panés, J., Viver, J., Llach, J. (1988) Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 94(6), 1493–502
- [53] Sola-Vera, J., Miñana, J., Ricart, E., Planella, M., González, B., Torras, X., Guarner, C. (2003) Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 37(5), 1147–1153
- [54] Moreau, R., Valla, D. C., Durand-Zaleski, I., Bronowicki, J. P., Durand, F., Chaput, J. C., Tellier, Z. (2006) Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: A randomised controlled pilot trial. *Liver International* 26(1), 46–54

- [55] Appenrodt, B., Wolf, A., Grünhage, F., Trebicka, J., Schepke, M., Rabe, C., and Heller, J. (2008) Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction: Midodrine vs albumin. A randomized pilot study. *Liver International* 28(7), 1019–1025
- [56] Bernardi, M., Caraceni, P., and Navickis, R. J. (2017) Does the evidence support a survival benefit of albumin infusion in patients with cirrhosis undergoing large-volume paracentesis? *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology* 11(3), 191–192
- [57] Alessandria, C., Elia, C., Mezzabotta, L., Risso, A., Andrealli, A., Spandre, M. and Rizzetto, M. (2011) Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: Standard vs half albumin doses. A prospective, randomized, unblinded pilot study. *Digestive and Liver Disease* 43(11), 881–886
- [58] Hussain, W., Khalid, A. Bin, Usmani, T., Ghufraan, A., and Shah, H. (2015) Low dose albumin for the prevention of renal impairment following large volume paracentesis in cirrhosis. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 31(3), 592–596
- [59] Bernardi, M., Maggioli, C., and Zaccherini, G. (2012) Human albumin in the management of complications of liver cirrhosis. *Critical Care* 16(2), 211
- [60] Rimola A., García-Tsao G., Navasa M., Bernard B. (2000) Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 32:142-53
- [61] Bernardi, M. (2010) Spontaneous bacterial peritonitis: From pathophysiology to prevention. *Internal and Emergency Medicine* 5, 37–44
- [62] Follo, A., Llovet, J. M., Navasa, M., Planas, R., Forns, X., Francitorra, and Rodés, J. (1994) Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 20(6), 1495–501
- [63] Tandon, P., and Garcia-Tsao, G. (2011) Renal Dysfunction Is the Most Important Independent Predictor of Mortality in Cirrhotic Patients With Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 9(3), 260–265
- [64] Martín-Llahí, M., Pépin, M. N., Guevara, M., Díaz, F., Torre, A., Monescillo, A., Ginès, P. (2008) Terlipressin and Albumin vs Albumin in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome: A Randomized Study. *Gastroenterology* 134(5), 1352–1359
- [65] Sort, P., Navasa, M., Arroyo, V., Ruiz-del-Arbol, L., Guevara, M., Ginès, P., Rodés, J. (1999) Effect of Intravenous Albumin on Renal Impairment and Mortality in Patients with Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *N Engl J Med* 341:403-409

- [66] Fernández, J., Navasa, M., Garcia-Pagan, J. C., G-Abraldes, J., Jiménez, W., Bosch, J., and Arroyo, V. (2004) Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Journal of Hepatology* 41(3), 384–390
- [67] Fernández, J., Monteagudo, J., Bargallo, X., Jiménez, W., Bosch, J., Arroyo, V., and Navasa, M. (2005) A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 42(3), 627–634
- [68] Poca, M., Concepción, M., Casas, M., Álvarez-Urturi, C., Gordillo, J., Hernández-Gea, V., Guarner, C. (2012) Role of Albumin Treatment in Patients With Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 10(3), 309–315
- [69] Salman, T. A., Edrees, A. M., El-Said, H. H., El-Abd, O. L., & El-Azab, G. I. (2016) Effect of different therapeutic modalities on systemic, renal, and hepatic hemodynamics and short-term outcomes in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 28(7), 777–785
- [70] Angeli, P., Gines, P., Wong, F., Bernardi, M., Boyer, T. D., Gerbes, A., Garcia-Tsao, G. (2015) Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 64(4), 531–537
- [71] Salerno, F., Gerbes, A., Gines, P., and Arroyo, V. (2008) Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgraduate Medical Journal* 84(998), 662–670
- [72] Ginès, P., Schrier, R. (2009) Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 361, 1279–90
- [73] Moreau, R., and Lebrec, D. (2006) The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: Type 1 HRS and beyond. *Hepatology* 43(3), 385–394
- [74] Sanyal, A. J., Boyer, T., Garcia-Tsao, G., Regenstein, F., Rossaro, L., Appenrodt, B., Teuber, P. (2008) A Randomized, Prospective, Double-Blind, Placebo-Controlled trial of Terlipressin for Type 1 Hepatorenal Syndrome. *Gastroenterology* 134(5), 1360–1368
- [75] Solanki, P., Chawla, A., Garg, R., Gupta, R., Jain, M., and Sarin, S. K. (2003) Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 18(2), 152–6

- [76] Neri, S., Pulvirenti, D., Malaguarnera, M., Cosimo, B. M., Bertino, G., Ignaccolo, L., Castellino, P. (2008) Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Digestive Diseases and Sciences* 53(3), 830–835
- [77] Afinogenova, Y., and Tapper, E. B. (2015) The efficacy and safety profile of albumin administration for patients with cirrhosis at high risk of hepatorenal syndrome is dose dependent. *Gastroenterology Report* 3(3), 216–221
- [78] Romanelli, R. G., La Villa, G., Barletta, G., Vizzutti, F., Lanini, F., Arena, U. And Laffi, G. (2006) Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: An unblinded randomized trial. *World Journal of Gastroenterology* 12(9), 1403–1407
- [79] Caraceni, P., Riggio, O., Angeli, P., Alessandria, C., Neri, S., Foschi, F. G., Bernardi, M. (2017) Long-term albumin administration improves survival in patients with decompensated cirrhosis: final results of the “ANSWER” study. *Journal of Hepatology* 66(1), S93
- [80] Guevara, M., Terra, C., Nazar, A., Solà, E., Fernández, J., Pavesi, M., Ginès, P. (2012) Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *Journal of Hepatology* 57(4), 759–765
- [81] Thévenot, T., Bureau, C., Oberti, F., Anty, R., Louvet, A., Plessier, A., Di Martino, V. (2015) Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *Journal of Hepatology* 62(4), 822–830
- [82] Kim, J. H., Lee, J. S., Lee, S. H., Bae, W. K., Kim, N. H., Kim, K. A., and Moon, Y. S. (2009) Renal dysfunction induced by bacterial infection other than spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: Incidence and risk factor. *Gut and Liver* 3(4), 292–297
- [83] Mez, M. R., Montagnese, S., Jalan, R., Romero-gómez, M., Montagnese, S., and Jalan, R. (2015) Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Journal of Hepatology* 62(2), 437–447
- [84] García-Martínez, R., and Córdoba, J. (2011) Acute-on-chronic liver failure: the brain. *Current Opinion in Critical Care* 17(2), 177–183
- [85] Als-Nielsen, B. (2004) Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *Bmj* 328(7447), 1046–0
- [86] Fong, P., Boss, D., Yap, T., Tutt, A., Wu, P., de Bono, J. (2009) Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. *New England Journal. Clinical Trials* 123–134

- [87] Jalan, R., and Kapoor, D. (2004) Reversal of diuretic-induced hepatic encephalopathy with infusion of albumin but not colloid. *Clinical Science* 106(5), 467–474
- [88] Sharma, B. C., Singh, J., Srivastava, S., Sangam, A., Mantri, A. K., Trehanpati, N., and Sarin, S. K. (2017) Randomized controlled trial comparing lactulose plus albumin versus lactulose alone for treatment of hepatic encephalopathy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 32(6), 1234–1239