

IMPORTÂNCIA DA ALBUMINA SÉRICA NA AVALIAÇÃO NUTRICIONAL E DE ATIVIDADE INFLAMATÓRIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN⁺

Virgínia Lúcia Ribeiro CABRAL, Luciana de CARVALHO e
Sender Jankiel MISZPUTEN

RESUMO – Racional – *A albumina sérica é freqüentemente definida como um indicador de estado nutricional. No entanto, hipoalbuminemia pode refletir reação de fase aguda mediada por citocinas durante um evento inflamatório. Tanto desnutrição, como hipoalbuminemia são achados relevantes na doença de Crohn. Objetivo - Estudar a relação da albumina sérica com atividade inflamatória e com estado nutricional em pacientes com doença de Crohn. Casuística/Método – Trinta e seis pacientes avaliados quanto ao estado nutricional por parâmetros antropométricos e a atividade inflamatória da doença intestinal definida por índice clínico e velocidade de hemossedimentação. Resultados - Não se encontrou associação entre desnutrição e hipoalbuminemia. A utilização dessa proteína como parâmetro bioquímico na avaliação nutricional foi dispensável para se diagnosticar desnutrição. Houve significativa relação entre atividade inflamatória e hipoalbuminemia, demonstrando 100% de sensibilidade na identificação de inflamação ativa. Conclusão - Estes resultados sugerem a dosagem de albumina sérica como marcador sensível de doença de Crohn ativa e a necessidade de um parâmetro laboratorial mais adequado para avaliação nutricional rotineira nos portadores desta doença inflamatória intestinal.*

DESCRITORES – Doença de Crohn. Albumina. Desnutrição. Inflamação. Citocinas.

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é considerada doença inflamatória intestinal (DII) sem etiopatogenia definida, caracterizando-se por processo inflamatório crônico com períodos de agudização, que pode comprometer todo o trato gastrointestinal. Aceita-se que, em indivíduos geneticamente predispostos, antígenos

derivados da microflora e da dieta induziriam a uma resposta do sistema imune, ocasionando inflamação⁽⁹⁾.

Recentes estudos têm demonstrado a importância das citocinas na regulação da hematopoiese, cicatrização e inflamação^(8,21). Dentre elas, a interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral α (TNF α), são considerados os mediadores inflamatórios mais importantes⁽¹⁾.

+ Departamento de Medicina Clínica, Disciplina de Gastroenterologia, Escola Paulista de Medicina - UNIFESP-EPM
Endereço para correspondência: Dra. Virgínia Lúcia R. Cabral - Rua Rafael Sampaio Vidal, 77 - 09550-170 - São Caetano do Sul, SP.

Na vigência de inflamação, a IL-6 é responsável pelo aumento na síntese de proteínas plasmáticas, referidas como de fase aguda, e pela diminuição na produção de albumina e transtirretina^(7,20). O principal mecanismo regulador da síntese protéica ocorre por mudança na transcrição genética no hepatócito e não por menor aporte de aminoácidos ao fígado⁽²⁾.

Aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias é achado relevante na doença de Crohn e na retocolite ulcerativa inespecífica. Níveis elevados de IL-1 β , TNF α e IL-6 foram encontrados na mucosa intestinal inflamada e em monócitos obtidos de sangue periférico dos portadores destas doenças^(6,26,31), sendo que na doença de Crohn, a IL-6 se manteve em maiores concentrações durante a atividade inflamatória⁽²³⁾.

A hipoalbuminemia tem estado diretamente associada com estado nutricional, mais precisamente com desnutrição protéico-calórica (DPC), achado freqüente nos pacientes com doença de Crohn^(13,19). Da mesma forma, alterações da massa óssea e de crescimento em crianças portadoras desta doença inflamatória têm sido relacionadas com desnutrição, decorrente de alterações digestivas como, anorexia, dor abdominal, diarreia, má absorção e do uso de corticoesteróides⁽¹⁸⁾; no entanto, o aumento de citocinas pró-inflamatórias foi associado com mudanças no metabolismo ósseo, resultando em perda de massa óssea e déficit de crescimento⁽¹⁷⁾.

BOLOGA et al.⁽⁴⁾ identificaram associação entre níveis aumentados de IL-6, hipoalbuminemia e hipocolesterolemia em doentes renais crônicos que se mantinham em hemodiálise. Este achado é reforçado pela constatação de que a hipoalbuminemia encontrada em idosos hospitalizados por pneumonia se devia ao aumento de IL-6, com normalização de seus níveis com a cura do quadro infeccioso⁽¹⁵⁾.

Objetivo

Por se conhecer que a doença de Crohn cursa com períodos de agudização e que a albumina é considerada uma proteína de síntese negativa na fase aguda de inflamação, procurou-se definir, com mais clareza, o comportamento desta proteína neste grupo de pacientes.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trinta e seis pacientes portadores de DC, dentre estes, um com colangite esclerosante primária (CEP) associada, tiveram suas doenças diagnosticadas por critérios clínicos, radiológicos, endoscópicos e morfológicos^(22,25) e foram subdivididos de acordo com sexo, idade, duração dos sintomas, estado nutricional, localização e atividade inflamatória da doença.

A presença de atividade inflamatória foi definida pelo índice clínico simples de HARVEY e BRADSHAW⁽¹⁴⁾. Considerou-se doença ativa, quando a soma dos parâmetros clínicos encontrava-se com escore maior ou igual a 5.

Para definir localização da doença, utilizou-se exame radiológico do trânsito intestinal (delgado) e endoscópico com biópsia para trato digestivo alto e cólon.

Avaliação Nutricional

Os pacientes foram regularmente acompanhados por avaliação nutricional através de parâmetros antropométricos: altura, peso, peso ideal/peso atual (PI/PA), prega cutânea do tríceps (PCT), circunferência do braço (CB) e circunferência muscular do braço (CMB). Todos estes parâmetros foram adequados de acordo com o proposto por FRISANCHO⁽¹⁰⁾, considerando-se o percentil 50 como valor ideal.

Para avaliação bioquímica quanto ao estado nutricional utilizou-se a albumina sérica.

Definiu-se o escore de DPC pela soma dos valores obtidos destes parâmetros dividido pelo número de parâmetros estudados⁽²⁴⁾.

Escore de DPC Σ % adequação PCT, CB, CMB, (PI/PA) e albumina

5

O valor obtido permitiu classificar os pacientes de acordo com as recomendações de BLACKBURN et al.⁽³⁾ em eutrofia e graus de DPC (leve, moderado e grave).

	DPC (%)
Eutrofia	>100
Desnutrição	
Leve	<100 a 80
Moderada	<80 a 60
Grave	<60

Laboratório

Coleta de sangue em veia periférica ocorreu no momento do interrogatório sobre sintomas relacionados à doença.

→ Dosagem de albumina sérica: eletroforese de proteínas (acetato de celulose)

Níveis $\leq 3,5$ g/dL foram considerados como alterados, definindo-se os níveis de depleção como: 3,5 a 2,8 g/dL → discreta

2,7 a 2,1 g/dL → moderada

<2,1 g/dL → grave

→ Velocidade de hemossedimentação (VHS): Westgren

Apenas os valores ≥ 30 mm/h foram valorizados, afim de minimizar a influência do sexo e /ou idade na análise deste parâmetro⁽²⁸⁾.

Método estatístico

Variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste do Qui-quadrado. Optou-se pelo teste exato de Fisher quando as restrições de Cochran

impediram a utilização do Qui-quadrado. Para variáveis quantitativas utilizou-se o teste de Mann-Whitney.

O teste “t” emparelhado comparou os resultados obtidos pelas avaliações nutricionais com e sem albumina sérica, como parâmetro laboratorial.

Valores de *P* menores que 0,05 foram considerados significantes.

RESULTADOS

A distribuição dos pacientes com doença de Crohn de acordo com os valores encontrados de albumina sérica estão apresentados na Tabela 1.

TABELA 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com doença de Crohn segundo a dosagem de albumina sérica

Características	Albumina sérica (g/dL)	
	≤ 3,5	> 3,5
Sexo (F/M)	16/7	5/8
Idade (anos) ^(*)	39	32,4
Duração dos sintomas(meses) ^(*)	120	70
Localização da doença		
Delgado	12	6
Delgado/cólon	6	6
Cólon/reto	5	1
Atividade inflamatória		
Ativa	13	0
Inativa	10	13
Av. nutricional		
Eutrófico	5	3
Desnutrido	18	10
Associação com CEP		
	1	0

(*) Média

Ao se considerar a avaliação nutricional, excluindo-se o parâmetro bioquímico albumina sérica, encontraram-se 28 pacientes desnutridos, sendo 16 com desnutrição leve e 12 com desnutrição moderada, resultando numa prevalência de 77,8%. Correlacionando-se os valores encontrados de albumina sérica com a avaliação nutricional destes pacientes, baseada apenas nos dados antropométricos, não foi possível detectar associação entre hipoalbuminemia e desnutrição, mesmo quando os graus de desnutrição foram analisados isoladamente (*P* = 1), definindo-se sensibilidade de 64% para albumina sérica identificar desnutrição e especificidade de 37,5%. O mesmo ocorreu ao se pesquisar a relação entre desnutrição, diagnosticada apenas por parâmetros antropométricos e atividade inflamatória.

Não houve diferença estatística quando foram comparados os resultados obtidos pela avaliação nutricional, utilizando ou não valores de albumina sérica como parâmetro bioquímico (*P* = 1).

Ao se estudar o comportamento da albumina sérica em relação à atividade inflamatória, localização da doença e duração dos sintomas, houve associação inversa entre atividade inflamatória (índice clínico) e os valores de albumina sérica (*P* < 0,001), com sensibilidade para albumina detectar inflamação ativa de 100% e especificidade de 56,5%. Quando o VHS ≥ 30 mm/h representou doença ativa, relação com hipoalbuminemia (*P* = 0,01) também foi identificada. No entanto, não se observou correlação com a localização da doença (delgado/cólon) e com duração dos sintomas (*P* > 0,05).

DISCUSSÃO

A albumina é a proteína mais abundante no sangue. Apesar da complexidade de fatores que interferem em seu nível sanguíneo como, aporte de aminoácidos para sua síntese, perda, degradação, meia-vida longa e distribuição entre intra e extra-vascular⁽²⁷⁾, ela continua sendo importante parâmetro bioquímico para avaliação de estado nutricional e de índice prognóstico em várias doenças, principalmente as hepáticas por sua forma de detecção ser de baixo custo e de fácil acesso.

Verificou-se alta prevalência de hipoalbuminemia e desnutrição nos pacientes desta série com doença de Crohn como referido por outros autores^(12, 29), mas não ocorreu associação entre estas duas características, inclusive definindo hipoalbuminemia como mau indicador de desnutrição.

A presença de desnutrição também não se relacionou com doença de Crohn ativa, não sendo possível confrontar os graus de desnutrição com a agressividade da doença, em decorrência da heterogeneidade do seu comportamento clínico e, conseqüentemente, da terapêutica empregada.

Todos os pacientes com doença de Crohn ativa (índice clínico), apresentavam hipoalbuminemia, sugerindo que a meia-vida da albumina (cerca de 20 dias) não interferiu neste resultado, embora o conhecimento do intervalo de tempo, entre o início da atividade inflamatória e a dosagem de albumina não tenha sido corretamente definido. Este resultado é semelhante ao referido por HYAMS et al.⁽¹⁶⁾ que detectaram hipoalbuminemia em crianças com doença de Crohn ativa e esta se relacionou diretamente com níveis elevados de IL-6.

Dez pacientes definidos como tendo doença inativa (índice clínico), apresentavam hipoalbuminemia, na ausência de má absorção, perdas entérica e/ou urinária. Destes, nove eram desnutridos, sendo cinco com desnutrição leve. Contudo este achado não se associou com o grau de depleção da albumina sérica.

Níveis séricos diminuídos de albumina também não se relacionaram com duração dos sintomas, localização e extensão da inflamação, embora sua associação com a forma de apresentação da doença, isto é, estenoses, fistulas e lesões peri-anais não tenha sido estudada, já que a maioria destes pacientes apresentava forma mista de manifestação.

Sabe-se que, métodos utilizados rotineiramente para avaliação de atividade inflamatória na doença de Crohn podem não ser tão sensíveis como a pesquisa de citocinas pró-inflamatórias presentes durante a inflamação aguda⁽⁵⁾, subestimando assim, aqueles casos em atividade inflamatória “subclínica.” Esta hipótese pode ser reforçada pela referência de GOMES et al.⁽¹¹⁾ que encontraram alterações endoscópicas compatíveis com inflamação aguda em pacientes portadores de DII, dita como inativa pelos índices clínicos.

Deve-se ressaltar que a avaliação nutricional realizada por antropometria e parâmetros bioquímicos, quais sejam, albumina sérica, transferrina, transtirretina e capacidade de combinação do ferro, deveria ser acompanhada da pesquisa de atividade inflamatória, visto que as citocinas envolvidas na inflamação, modificam o comportamento destes parâmetros laboratoriais e, inclusive, a análise de massa muscular

poderia também sofrer influência da proteólise e mesmo da atrofia decorrentes da ação da IL-6⁽³⁰⁾, agravada pela utilização, muitas vezes, de corticoterapia crônica⁽³²⁾.

Podemos concluir que outros estudos são necessários para comprovar a importância da albumina sérica como marcador sensível de atividade inflamatória em adultos portadores de DC, possíveis fatores que interferem em sua especificidade e sua relação temporal com o aparecimento dos sinais clínicos de inflamação aguda.

A avaliação nutricional por parâmetros antropométricos e bioquímicos rotineiros deve ser realizada durante todo o acompanhamento clínico dos pacientes com doença de Crohn para evitar que uma análise transversal destes parâmetros sofra influência da ação de citocinas presentes durante uma agudização da doença.

Cabral VLR, Carvalho L de, Miszputen SJ. Importance of serum albumin values in both nutritional and inflammatory activity assessment in patients with Crohn's disease. Arq Gastroenterol 2001;38(2):104-108.

ABSTRACT – Background - *The serum albumin concentration has frequently been regarded as an indicator of nutritional status, although the hypoalbuminemia may reflect an acute phase protein response during inflammation mediated by cytokines. Both hypoalbuminemia and malnutrition are observed in Crohn's disease.* Objectives – *To correlate the serum albumin values to disease activity and also to nutritional status in patients with Crohn's disease.* Patients/Methods – *Thirty six patients were studied. Nutritional status was assessed by anthropometry measures and inflammatory activity determined by Harvey's simple clinical index and erythrocyte sedimentation rate.* Results - *No correlation was found between malnutrition and hypoalbuminemia. The serum albumin levels correlated inversely with the disease activity. Hypoalbuminemia was 100% sensitive for detection of disease activity.* Conclusion - *This study suggests that serum albumin concentration is a very sensitive marker of inflammatory activity and not good indicator of the nutritional status in Crohn's disease. It is necessary a suitable laboratorial parameter for routine nutrition assessment in patients with this inflammatory bowel disease.*

HEADINGS – *Crohn disease. Albumin. Malnutrition. Inflammation. Cytokines.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andus T, Geiger T, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC. Action of recombinant human interleukin-6; interleukin-1B and tumor necrosis factor α on the mRNA induction of acute-phase proteins. *Eur J Immunol* 1988;18:739-46.
- Birch HE, Schreiber G. Transcriptional regulation of plasma protein synthesis during inflammation. *J Biol Chem* 1986;261:8077-80.
- Blackburn G L, Bistrion BR, Moini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN J Parent Enteral Nutr* 1977;1:11-22.
- Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, Rubin AL. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32:107-14.
- Braegger CP, MacDonald TT. Immune mechanisms in chronic inflammatory bowel disease. *Ann Allergy* 1994;72:135-41.
- Brynskov J, Tvede N, Andersen CB, Vilien M. Increased concentrations of interleukin-1 beta, interleukin-2 and soluble interleukin-2 receptors in endoscopic mucosal biopsy specimens with active inflammatory bowel disease. *Gut* 1992;33:55-8.
- Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Fabia R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990;12:1179-86.
- Dinarello CA. Interleukin-1. *Rev Infect Dis* 1984;6:51-95.
- Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998;115:182-205.
- Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2540-5.
- Gomes P, Boulay CD, Smith CL, Holdstock G. Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Gut* 1986;27:92-5.
- Harries AD, Heatley RV. Nutritional disturbances in Crohn's disease. *Postgrad Med J* 1983;59:690-7.
- Harries AD, Jones LA, Danis V, Fifield R, Heatley RV, Newcombe RG, Rhodes J. Controlled trial of supplemented oral nutrition in Crohn's disease. *Lancet* 1983;1:887-90.
- Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980;8:514.
- Hedlund JU, Hansson L-O, Örtquist AK. Hypoalbuminemia in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995;155:1438-42.
- Hyams JS, Fitzgerald JE, Treem WR, Wyzga N, Kreutzer DL. Relationship of functional and antigenic interleukin 6 to disease activity in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1993;104:1285-92.
- Hyams JS, Wyzga N, Kreutzer DL, Justinich CJ, Gronowicz GA. Alterations in bone metabolism in children with inflammatory bowel disease an in vitro study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:289-95.
- Issenman RM, Atkinson SA, Radoja C, Fraher L. Longitudinal assessment of growth, mineral metabolism and bone mass in pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:401-6.
- Jeejeebhoy KN. The many faces of malnutrition in Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 1988;67:819-20.

20. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989;74:1-10.
21. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982;389:39-48.
22. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:2-6.
23. Mahida YR, Kurlac L, Gallagher A, Hawkey CJ. High circulating concentrations of interleukin-6 in active Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Gut* 1991;32:1531-4.
24. Mendenhall CL, Tosch T, Weesner RE, Garcia-Pont P, Goldberg SJ, Kiernan T, Seeff LB, Sonell M, Tambuno C, Zetterman R, Chedid A, Chen T, Robin L. Veterans Administration Cooperative Study on Alcoholic Hepatitis II: prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1986;43:213-8.
25. Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, Savar AJ, Lygren I, Schulz T, Stray N, Fausa O. Inflammatory bowel disease: re-evaluation of the diagnosis in a prospective population - based study in south eastern Norway. *Gut* 1997;40:328-32.
26. Pullman WE, Elsbury S, Kobayashi M, Hapen AJ, Doe WF. Enhanced mucosal cytokine production in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1992;102:529-37.
27. Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS. Albumin synthesis (first of two parts). *N Engl J Med* 1972;286:748-57.
28. Sox HC, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate. *Ann Intern Med* 1986;104:515-23.
29. Stokes MA. Crohn's disease and nutrition. *Br J Surg* 1992;79:391-4.
30. Strassmann G, Fong M, Kenney JS, Jacob CO. Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. *J Clin Invest* 1992;89:1681-4.
31. Suzuki Y, Saito H, Kasanuki J, Kishimoto T, Tamura Y, Yoshida S. Significant increase of interleukin 6 production in blood mononuclear leukocytes obtained from patients with active inflammatory bowel disease. *Life Sci* 1990;47:2193-7.
32. Wing SS, Goldberg AL. Glucocorticoids activate the ATP-Ubiquitin-dependent proteolytic system in skeletal muscle during fasting. *Am J Physiol* 1993;264:E668-76.

Recebido em 4/9/2000.
Aprovado em 4/12/2000.