



Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Sumario das Evidências e Recomendações para o
Uso da Albumina Humana em pacientes críticos.**

Canoas, Janeiro de 2011.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências – Unimed RS

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Título: Sumário das Evidências e Recomendações para o uso da Albumina Humana em pacientes Críticos.

Revisores e Consultores: Jonathas Stiff, Fernando H. Wolff, Michelle Lavinsky, Mariana V. Furtado, Dr. Luis E. Rohde, Dra. Carísi A. Polanczyk. **REVISOR**

Coordenador: Dr. Alexandre Pagnoncelli

Data da Revisão: Janeiro-2011

Síntese da Recomendação

Objetivo: Definir se há evidência de benefício com o uso de albumina humana para pacientes críticos que necessitem ressuscitação volêmica.

Introdução: A albumina humana é um expansor plasmático derivado do plasma sanguíneo. Promove aumento da pressão oncótica e causa mobilização de fluido do interstício para o espaço intravascular. Desta forma, seu uso objetiva a expansão de volume intravascular e a manutenção do débito cardíaco. A administração de albumina tem sido parte do tratamento de pacientes criticamente enfermos há mais de 50 anos. Em pacientes aguda ou cronicamente enfermos, os níveis séricos de albumina são inversamente relacionados à mortalidade; este achado associado aos efeitos hemodinâmicos da albumina tem servido de justificativa para seu uso em situações de choque ou outras condições em que a reposição de volume é urgente, no tratamento de queimados e em situações de hipoproteinemia.

Sumário das evidências

1. ATS Canadense avaliou o uso da Albumina Humana (AH) versus os novos expansores plasmáticos sintéticos (EPS); neste documento não houve comparação direta da albumina com cristalóides. Nesta ATS, os autores encontram 3 revisões sistemáticas e metanálises; 14 ensaios clínicos randomizados; 1 estudo de fármaco economia e uma diretriz. A conclusão dos autores após análise dos estudos é de que não houve diferença na mortalidade com o uso de Albumina Humana quando comparado com os EPS.

2. Em 2001 *Wilkes MM et al* publicaram uma metanálise de 55 ensaios clínicos randomizados, totalizando 3504 pacientes com várias indicações para albumina (cirurgia ou trauma, queimados, hipoalbuminemia, neonatos de alto risco, ascite e outras). Não houve redução de mortalidade no grupo que realizou reanimação volêmica com albumina.

3. Em 2004 a Cochrane realizou a primeira versão da revisão sistemática sobre colóides versus cristalóides para pacientes criticamente enfermos necessitando de reposição volêmica. Na última revisão (em 2009), os autores avaliaram 56 estudos que apresentaram desfecho de mortalidade. Não houve diferença na mortalidade entre os grupos. O principal estudo, denominado *SAFE Trial* (2004) avaliou 6997 pacientes: houve 726 mortes (20,9%) no grupo tratado com albumina e 729 mortes (21,1%) no grupo tratado com solução salina (RR de morte de 0,99 com IC 95% de 0,91 a 1,09).

4. Este mesmo grupo (*SAFE Trial*) publicou em 2007 a análise subgrupo de pacientes com Traumatismo cranioencefálico (TCE) e mostrou que Albumina para reposição volêmica em pacientes com TCE e TCE grave foi associada com maior mortalidade quando comparado com solução salina.

Recomendações

1. O uso de albumina humana para reposição volêmica em pacientes criticamente enfermos não está recomendado devido à ausência de benefícios clínicos.

Grau de Evidência A

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação: Dr. Jonathas Stifft, Dr. Fernando H. Wolff, Dra. Michelle Lavinsky e Dra. Mariana Vargas Furtado

Consultores Metodológicos: Dr. Luis Eduardo Rohde e Dra. Carísi Anne Polanczyk

Médico Consultor em Terapia Intensiva
Dr. Cassiano Teixeira

Coordenador: Dr. Alexandre Pagnoncelli

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações referentes ao uso da albumina elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
 - National Institute for Clinical Excellence (NICE)
 - Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
 - Health Technology Assessment – (HTA – NHS)
2. Busca de revisões sistemáticas e meta-análises (PUBMED, Cochrane e Sumsearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados que não estejam contemplados nas avaliações ou meta-análises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Havendo meta-análises e ensaios clínicos, apenas estes estudos serão contemplados. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.
4. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

Serão considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou meta-análises não serão posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Apresentação da Recomendação:

Descreve-se sumariamente a situação clínica, a tecnologia a ser estudada e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas. Quando necessário são anexadas classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação, conforme a tabela abaixo:

Graus de Recomendação

- A** Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de meta-análises ou revisões sistemáticas
- B** Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados
- C** Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas.

1. Condição Clínica

A albumina humana é um expansor plasmático derivado do plasma sangüíneo. Promove aumento da pressão oncótica e causa mobilização de fluido do interstício para o espaço intravascular. Desta forma, seu uso objetiva a expansão de volume intravascular e a manutenção do débito cardíaco [1].

A albumina deve ser administrada com cautela em pacientes com insuficiência renal ou hepática devido ao conteúdo protéico, e infusões rápidas devem ser evitadas devido ao risco de desencadear quadros de sobrecarga volêmica[1].

A albumina humana 5% é isotônica, enquanto as albuminas 20 e 25% são hipertônicas, provocando aumento de volume intravascular pelo seu próprio volume e pelo retorno de volume do extravascular para o intravascular (pelo aumento da pressão oncótica intravascular). Estima-se que o aumento de volume intravascular com o uso da albumina hipertônica seja de cerca de cinco vezes o volume infundido. [1, 2] A administração de albumina tem sido parte do tratamento de pacientes criticamente enfermos há mais de 50 anos. Em pacientes aguda ou cronicamente enfermos, os níveis séricos de albumina são inversamente relacionados à mortalidade; este achado associado aos efeitos hemodinâmicos da albumina têm servido de justificativa para seu uso em situações de choque ou outras condições em que a reposição de volume é urgente, no tratamento de queimados e em situações de hipoproteinemia. [3, 4, 5] Entretanto, devido principalmente ao alto custo e a baixa disponibilidade da albumina, seu uso deve ser restrito às situações para as quais a efetividade tenha sido demonstrada. O objetivo desta avaliação é de identificar as principais evidências que justificam ou não o emprego da albumina humana para as situações mais freqüentemente associadas ao seu uso. Abaixo uma tabela extraída do Consenso Britânico de Terapia Intravenosa [16] que mostra vários tipos de soluções empregadas na prática clínica, principalmente em pacientes criticamente enfermos.

Tabela 1 – Extraída referência [16] Consenso Britânico sobre reposição volêmica.

Type of Fluid*	Sodium mmol/L	Potassium mmol/L	Chloride mmol/L	Osmolarity mosm/L	Weight average Mol Wt kD	Plasma volume expansion duration hrs [†]
Plasma	136-145	3.5-5.0	98-105	280-300	-	-
5% Dextrose	0	0	0	278	-	-
Dextrose 4% saline 0.18%	30	0	30	283		
0.9% "normal" saline	154	0	154	308	-	0.2
0.45% "half normal" saline	77	0	77	154	-	
Ringer's Lactate	130	4	109	273	-	0.2
Hartmann's	131	5	111	275	-	0.2
Gelatine 4%	145	0	145	290	30,000	1-2
5% albumin	150	0	150	300	68,000	2-4
20% albumin	-	-	-	-	68,000	2-4
HES 6% 130/0.4	154	0	154	308	130,000	4-8
HES 10% 200/0.5	154	0	154	308	200,000	6-12
HES 6% 450/0.6	154	0	154	308	450,000	24-36

2. Descrição da Intervenção

Este documento vai revisar o uso de albumina na ressuscitação volêmica em unidades de terapia intensiva (pacientes criticamente enfermos) - em situações onde a reposição do volume intravascular é urgente, no manejo de grandes queimados e em situações associadas a hipoalbuminemia. A população estudada será de pacientes adultos e pediátricos hospitalizados, com necessidade de ressuscitação volêmica para manutenção ou expansão do volume intravascular, com pelo menos uma das características abaixo:

- FC > 90 bpm
- PAS < 100 mmHg ou PAM < 75 mmHg, ou queda da PAS ou PAM maior que 40 mmHg, ou necessidade de vasopressores ou inotrópicos para mantê-las nestes níveis
- PVC < 10 mmHg ou PCP < 12 mmHg
- Variação respiratória da PAS ou PAM > 5 mmHg
- Volume urinário < 0,5 ml/kg/h
- Tempo de enchimento capilar > 1 segundo

3. Objetivo da Recomendação

Definir se há evidência de benefício com o uso de albumina humana para pacientes críticos que necessitem ressuscitação volêmica.

4. Resultados da Busca da Literatura

4.1 Avaliações de Tecnologia em Saúde e diretrizes nacionais e internacionais

- NICE: não foi encontrada
- CADHTA: 1 avaliação de 2010 [15]
- Diretrizes Internacionais: 1 diretriz britânica sobre reposição volêmica [16].
- Diretriz Nacional: Consenso Brasileiro de Monitorização e Suporte Hemodinâmico [17].

4.2 Meta-análises e Revisões Sistemáticas: 6

4.3 Ensaios Clínicos Randomizados: 5

5. Síntese dos Estudos

5.1 Avaliações de Tecnologia e Diretrizes Internacionais

- CCOTHA: foi encontrada uma avaliação de tecnologia em saúde de maio de 2010 [15] sobre o uso da Albumina Humana (AH) versus os novos expansores plasmáticos sintéticos (EPS). Neste documento não houve comparação direta da albumina com cristalóides e sim dos colóides tradicionais (solução de gelatina e albumina humana) com os expansores plasmáticos sintéticos. Na tabela extraída do Guideline britânico sobre reposição volêmica (tabela 1) é possível comparar as diversas soluções de cristalóides e colóides usadas na prática clínica bem como obtermos informações do peso molecular de cada uma delas. Nesta ATS, os autores encontram 3 revisões sistemáticas e metanálises; 14 ensaios clínicos randomizados; 1 estudo de fármaco economia e uma diretriz. A conclusão, após análise dos estudos é de que não houve diferença na mortalidade com o uso de Albumina Humana quando comparado com os EPS. O uso destes expansores em pacientes com choque séptico foi associado com aumento do risco de perda de função renal e necessidade de diálise.
- Consenso Brasileiro de Monitorização e Suporte Hemodinâmico, publicado em 2006 [17] descreve que o uso de albumina em pacientes com hipoalbuminemia, hipovolemia ou grandes queimados não pode ser recomendado com base em seus níveis séricos. Não

há benefício em aumento da sobrevida quando comparado com cristalóide. Seu uso pode ser considerado em pacientes que necessitam de reposição de colóides para aumentar a pressão oncótica e por intolerância a colóides sintéticos. Os autores do consenso citam um estudo [18] que mostrou menor mortalidade no pós-operatório de cirurgia cardíaca quando os pacientes fizeram uso de albumina. No entanto, trata-se de um estudo com dados de registros e não foi um ECR.

5.2 Revisões Sistemáticas e Metanálises

- O grupo Cochrane realizou uma revisão sistemática em 1998 que incluiu 30 ensaios clínicos em que a albumina foi comparada com cristalóides, doses menores de albumina ou com o não uso de albumina em pacientes críticos com hipovolemia, trauma ou hipoalbuminemia.[6] A administração de albumina se associou a mortalidade 6% maior (IC 95%: 3 a 9%), sugerindo-se que fosse repensado o uso de albumina nestas condições.
- Posteriormente, uma metanálise publicada em 2001 reavaliou o uso de albumina analisando 55 ensaios clínicos randomizados totalizando 3504 pacientes com várias indicações para albumina (cirurgia ou trauma, queimados, hipoalbuminemia, neonatos de alto risco, ascite e outras indicações). Não foi encontrado aumento de mortalidade associado à administração de albumina. Entretanto, mais uma vez não houve benefício em qualquer das categorias incluídas, com RR geral de 1,11 (IC 95%: 0,95 a 1,28). Da mesma forma, não houve redução de mortalidade analisando-se separadamente estudos com grandes queimados e cirurgia ou trauma (incluindo cirurgia cardíaca). [3]
- Atualização da revisão sistemática do grupo Cochrane de colóides versus cristalóides foi publicada em 2009 sendo que o último acesso para incluir novo estudo foi em setembro de 2008 [19]. Um total de 56 estudos com desfecho de mortalidade foram incluídos nesta revisão sistemática e 23 estudos incluídos avaliaram o uso da albumina, incluindo um total de 7754 pacientes com hipovolemia, hipoalbuminemia e grandes queimados. Nesta nova análise, a administração de albumina não reduziu mortalidade. O risco relativo foi de 1,01 (IC 95% 0,92 a 1,10). Os autores concluem esta revisão afirmando que não há nenhuma evidência de ECRs de que reanimação volêmica com colóides, ao invés de cristalóides, reduza o risco de morte em pacientes com trauma,

queimados e em todos outros cenários clínicos testados. Os colóides não estão associados com aumento na sobrevivência e têm custo mais elevado que os cristalóides.

- Outras duas metanálises avaliaram o uso de albumina em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extra-corpórea. Uma delas avaliou apenas alterações laboratoriais e hemodinâmicas (para os quais a albumina foi melhor), mas sem avaliar a repercussão clínica em mortalidade ou desfechos clinicamente relevantes.[7] A outra metanálise incluiu 17 estudos e avaliou mortalidade, não tendo encontrado benefício para o uso da albumina, de acordo com os achados citados anteriormente. [8]
- Bunn *et al* publicaram uma revisão sistemática e metanálise [10] de pacientes internados em CTI com sepse ou pacientes no pós-operatório de cirurgia de grande porte. Dos 70 ensaios clínicos, apenas 46 estudos avaliaram e descreveram o desfecho principal (mortalidade). Os resultados estão descritos na tabela abaixo [ver tabela 2]. Os autores concluíram que não há evidências que albumina humana ou plasma fresco são mais efetivos ou seguros do que os outros colóides sintéticos.

Tabela 2 – Desfechos principais da Revisão Sistemática de Bunn et al [10]

Intervenções	Desfechos	Número de Estudos (número de pacientes)	Tamanho do Efeito (RR 95% IC)
Albumina humana ou Plasma fresco versus Expansores Plasmáticos Sintéticos (EPS).	Morte	25 (1234)	1,14 [0,91 -1,43]
Albumina humana ou Plasma fresco versus Solução de Gelatina.	Morte	7 (636)	0,97 [0,68-1,39]
Albumina humana ou Plasma fresco versus Dextran.	Morte	4 (360)	3,75 [0,42 – 33]

- Delaney A *et al* [20] publicaram em janeiro de 2011 uma nova metanálise de 17 ensaios clínicos randomizados num total de 1977 pacientes com indicação de reanimação volemica por sepse /choque séptico. Os autores excluíram da análise pacientes com outras causas de choque (por exemplo: grande queimados ou politrauma com choque hipovolêmico). O desfecho principal foi de mortalidade. Após análise dos grupos houve uma tendência à redução da mortalidade no grupo que fez uso de albumina humana (RR 0,82 IC 95% 0,67 a 1,0 com p = 0,047).

5.3 Ensaios Clínicos Randomizados

Tabela 3 – Ensaios Clínicos Randomizados

Estudo/Objetivo	Intervenção / controle / duração	Participantes	Desfechos	Conclusão
Boldt et al [11] . Ensaio clínico randomizado, prospectivo. Avaliou os desfechos dos Expansores Plasmáticos Sintéticos (EPS) na coagulação, inflamação, funções vitais comparado com Albumina Humana (AH) em pacientes que realizaram cirurgia de revascularização miocárdica (CRM).	<u>Intervenção:</u> EPS 6% 130/0,42 em solução balanceada de eletrólitos. <u>Controle:</u> AH 5% Duração: 2 dias	Pacientes com cerca de 70 anos submetidos CRM. N = 50 (25 pacientes em cada braço) Local do estudo: Unidade de Tratamento intensivo.	Mortalidade: 1 morte em cada grupo	EPS resultou em menor dano endotelial, e menores alterações na integridade tubular renal em comparação ao grupo que fez uso de AH 5%. Não houve diferença na mortalidade. Nota dos autores: Número de participantes pequeno. Considerar erro beta.
Safe trial [9] . Ensaio clínico randomizado em pacientes internados em uma CTI em 16 hospitais da Austrália e Nova Zelândia que necessitassem reposição volêmica segundo os critérios acima descritos (tópico população-alvo) foram randomizados para receber albumina 4% ou solução salina 0,9% para ressuscitação volêmica.	<u>Intervenção:</u> albumina humana 4% <u>Controle:</u> solução salina 0,9% Duração: 28 dias	Pacientes internados em Unidade de Tratamento Intensivo com necessidade de reposição volêmica. N= 6997 (3497 no grupo Albumina e 3500 no grupo solução salina.	Mortalidade após 28 dias de seguimento. 726 mortes grupo Albumina Humana versus 729 mortes grupo solução salina. (RR de morte 0,99 IC 95% 0,91 a 1,09 p = 0,87)	Não houve diferença na mortalidade após 28 dias de seguimento (desfecho primário). Da mesma forma, os desfechos secundários foram similares entre os grupos: disfunção orgânica, tempo de permanência no CTI, no hospital, em ventilação mecânica ou em diálise.
Mukhtar et al [12] . Ensaio clínico randomizado, prospectivo. Evoluiu os desfechos dos Expansores Plasmáticos Sintéticos (EPS) comparado com Albumina Humana 5% (AH) em pacientes que realizaram transplante hepático, com ênfase especial na função renal.	<u>Intervenção:</u> EPS 6% 130/0,42 (50 ml/kg) <u>Controle:</u> AH 5% (50 ml/ kg) Duração: 4 dias após transplante hepático	População: pacientes adultos (> 18 anos) que realizaram transplante hepático. N = 40 (20 em cada grupo) Local = Unidade Tratamento Intensivo.	Balanco hídrico cumulativo foi maior no grupo que recebeu expansor plasmático sintético com p = 0,029 Uso de diuréticos foi maior no grupo dos EPS (p < 0,05) Função renal foi similar nos dois grupos	O uso de Expansores plasmáticos como alternativa à albumina humana 5% resultou em desfechos renais equivalentes após transplante hepático. Nota dos autores: Número de participantes pequeno. Considerar erro beta.
Akech et al [13] Ensaio clínico que avaliou a segurança e eficácia de uma solução de gelatina comparada com Albumina Humana 4,5% (AH) em pacientes pediátricos com malária grave.	<u>Intervenção:</u> solução de gelatina 4% <u>Controle:</u> AH 4,5% Duração: até 1 mês após alta hospitalar	População: pacientes pediátricos (> 3 meses) com quadro clínico de malária com acidose metabólica e sinais clínicos de choque. N = 88 (44 em cada grupo) Local = hospitais	Resolução do choque e acidose → não houve diferença entre os grupos. Mortalidade → 16% no grupo da gelatina versus 2,3% no grupo da albumina (p = 0,06).	Em crianças com malária grave, albumina demonstrou tendência estatística de benefício sobre a mortalidade independente dos desfechos de melhora do choque e acidose metabólica.
Safe trial [14] . Ensaio clínico randomizado em pacientes	<u>Intervenção:</u> albumina humana 4%	População: pacientes com TCE com necessidade de reposição	Morte após 24 meses da randomização	Uso de Albumina para reposição volêmica em

<p>com trauma crânio encefálico (TCE) internados em uma CTI, com necessidade de reposição volêmica com objetivo avaliar desfechos mortalidade em pacientes que receberam albumina 4% ou solução salina 0,9% .</p>	<p>Controle: solução salina 0,9%</p> <p>24 meses após randomização</p>	<p>volêmica</p> <p>N= 460 (231 grupo Albumina e 229 grupo da sol. Salina)</p>	<p>71 mortes grupo albumina (33%)</p> <p>42 mortes grupo sol. Salina (20,4%)</p> <p>RR de morte de 1,63 IC 95% 1,17 a 2,26 ; p = 0,003)</p>	<p>pacientes com TCE e TCE grave foi associado com maior mortalidade quando comparado com solução salina.</p>
---	---	---	---	--

6. Benefícios esperados

➤ 1. Morbi-mortalidade

- Sem benefício sobre mortalidade na maioria dos estudos analisados nesta recomendação.
- Sem benefício sobre desenvolvimento de disfunção de órgãos.
- Sem benefício sobre tempo de internação em CTI, internação hospitalar, ventilação mecânica ou diálise.
- Um estudo [13] demonstrou tendência a aumento na sobrevida de crianças com malária grave que fizeram uso de albumina humana quando comparado com solução de gelatina. Neste estudo não houve comparação com cristalóide.
- Um estudo do grupo *Safe Trial* [14] mostrou que o uso de albumina humana foi relacionado a um aumento significativo na mortalidade nos pacientes com TCE quando comparado com solução salina (cristalóide).
- ***Delaney A et al* [20] publicaram uma metanálise recente com análise de 17 estudos que mostrou uma tendência à diminuição da mortalidade nos pacientes com sepse que foram reanimados com albumina humana. Os dados apresentados nesta metanálise devem ser interpretados com cuidado porque as demais evidências dos estudos e metanálises anteriores não mostraram diferença significativa na mortalidade. No momento, há dois ensaios clínicos randomizados, com cerca de 2000 pacientes, em andamento (NCT 00707122 e NCT 00327704) e os dados destes estudos irão contribuir para melhor entendimento do papel da albumina humana na reanimação volêmica de pacientes com sepse.**

7. Interpretação e Recomendações

O uso de Albumina Humana para reposição volêmica em pacientes criticamente enfermos não está recomendado devido à ausência de benefícios clínicos.

Grau de Evidência A

Referências

1. Lacy CF, Lance LL, Armstrong LL, Goldman MP. *Drug Information Handbook*, 2003-2004, 11th Edition. Lexi-Comp Clinical Reference Library.
2. Albumin: drug information. In: Rose B, editor. *Uptodate*. Wellesley: Uptodate; 2004.
3. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient Survival after Human Albumin Administration. *Annals of Internal Medicine*, 2001; 135(3): 149-64.
4. The Albumin Reviewers (Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, Li L, Roberts I, Schierhout G). Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004.
5. Costa AF, Sander GB e Picon PD. Recomendações baseadas em evidências . Utilização da albumina humana. UNIMED Porto Alegre, dezembro de 2003.
6. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *British Medical Journal*, 1998; 317(7153): 235-40.
7. Russell JA, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18(4): 429-37.
8. Himpe D. Colloids versus crystalloids as priming solutions for cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of prospective, randomized clinical trials. *Acta Anaesthesiol Belg* 2003; 54(3): 207-15.
9. The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine* 2004; 350(22): 2247-56.
10. Bunn F, Trivedi D, Ashraf S. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD001319.
11. Boldt J, Suttner S, Brosch C, Lehmann A, Rohm K, Mengistu A. Cardiopulmonary bypass priming using a high dose of a balanced hydroxyethyl starch versus an albumin-based priming strategy. *Anesth Analg*. 2009 Dec;109(6):1752-62.

12. 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 Sep;109(3):924-30.
13. Akech S, Gwer S, Idro R, Fegan G, Eziefula AC, Newton CR, et al. Volume expansion with albumin compared to gelofusine in children with severe malaria: results of a controlled trial. *PLoS Clin Trials* [Internet]. 2006 [cited 2010 May 3];1(5):e21. Available from: <http://clinicaltrials.ploshubs.org/article/info:doi/10.1371/journal.pctr.0010021>.
14. The SAFE Study Investigators. Saline or Albumin for Fluid Resuscitation in Patients with Traumatic Brain Injury. *New England Journal of Medicine* 2007;357(9): 874-84.
15. Albumin versus Synthetic Plasma Volume Expanders: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines for Use. Canadian Agency For Drugs and Technologies In Health (CADTH) 25 May 2010. www.cadth.ca/index.php/en/home.
16. British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients GIFTASUP Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo D; Allison S, Carlson GL; Marcus Gore3, Lewington AJ, Pearse RM, Mythen MG.
17. Consenso Brasileiro de Monitorização e Suporte Hemodinâmico – Parte V: Suporte Hemodinâmico. Lobo SM; Rezende E; Mendes CL; Rea-Neto A; David CD; Dias FS; Schettino G. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. Vol. 18 Nº 2, Abril – Junho, 2006.
18. Sedrakyan A, Gondek K, Paltiel D et al - Volume expansion with albumin decreases mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Chest*, 2003;123:1853-1857.
19. Perel Pablo, Roberts Ian, Pearson Mia. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 12, Art. No. CD000567. DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub4.
20. Delaney A; Dan A; Mccaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Med* 2011 Vol 39 No 2 pag 386-391.