

Novos padrões versus velhos hábitos de prescrição de albumina num hospital central

Prescribing albumin in a central hospital – new standards versus old habits

Júnior Pasini, Paulo Marcelino

Resumo

O presente estudo teve como objectivo aferir a adequação da prescrição de albumina humana num hospital central à evidência científica nesta área actualmente disponível.

O estudo foi retrospectivo e analisou os pedidos de albumina aos serviços farmacêuticos entre Setembro de 2007 e Agosto de 2008. Analisadas 761 requisições de 619 doentes com idade média de 58,1 +/- 14,7 anos, 510 (77%) dos quais do sexo masculino. Foram avaliados parâmetros analíticos globais (proteínas totais, albumina sérica, creatinina e *INR*) à data da requisição de albumina, grandes grupos nosológicos e os motivos de prescrição. Dos 556.831 frascos de albumina requisitados, foram efectivamente administrados 5.033 (0,9%). Os doentes com patologia hepática foram o grupo nosológico mais representado (60%). Verificou-se que 36% dos pedidos correspondiam aos critérios científicos com suporte de evidência, sendo a hipoalbuminémia o motivo mais frequente de pedido (53%). Concluímos que é necessário um maior cuidado no fundamento dos pedidos de albumina, de forma a adequá-los à evidência científica. Normas restritivas dos serviços farmacêuticos para o fornecimento de albumina encontram-se justificadas.

Palavras-chave: albumina humana.

Abstract

The current study aims to evaluate the adequacy of albumin prescription in a central hospital within the available scientific evidence.

*This was a retrospective study from September 2007 to August 2008. 761 demands from 619 patients on human albumin were analyzed. Patients were in average aged 58.1 +/- 14.7 years, where 510 were male (77%). Other parameters were also assessed: total proteins, serum albumin, serum creatinine, *INR*, obtained at the date of request. From a total of 556.831 bottles of albumin requested, only 5033 (0.9%) were actually administered. Patients with liver diseases were the majority (60%), and 36% of the requests were in accordance with the scientific evidence. The main cause for albumin prescription was hypoalbuminaemia (53%). We conclude that grounds for prescribing albumin should be better thought through, and a more restrictive policy for albumin supply from the pharmaceutical department is entirely justified.*

Key words: human albumin.

INTRODUÇÃO

A albumina humana encontra-se disponível para uso clínico desde a década de 1940 nos EUA.¹ É classicamente usada para repor o volume intravascular e aumentar a pressão coloidal em diversas situações, bem como promover o transporte de nutrientes e drogas.² Utilizada vastamente em variadas áreas da Medicina, os critérios para a sua utilização nunca foram muito claros e basearam-se sempre mais em pressupostos teóricos do que em evidência científica.

A formulação mais frequentemente utilizada no nosso hospital é a albumina humana dessalgada a 20%. Sendo um produto biológico, não isento de efeitos adversos e custo não negligenciável, nos últimos 10 anos a produção científica nesta área aumentou consideravelmente, dotando os prescritores de albumina exógena de instrumentos cientificamente fundamentados para a sua prática clínica.

Em 1998 a Instituição Cochrane publica uma meta-análise que revela que a prescrição de albumina na ressuscitação com volume em doentes de Cuidados Intensivos pode condicionar maior mortalidade.³ Sendo uma prescrição frequente, percebe-se o abalo que esta publicação originou, mas também a necessidade sentida em dotar esta área do conhecimento de novos instrumentos válidos de decisão. As sucessivas revisões do mesmo grupo apenas confirmaram as

Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital de Curry Cabral, Lisboa

Recebido para publicação a 27.01.10
Aceite para publicação a 22.08.11

conclusões iniciais.⁴ Na última divulgada, em Junho de 2008, o Instituto Cochrane faz uma revisão dos últimos 10 anos (1998-2008), criando uma nova meta-análise, na qual foram incluídos 37 ensaios, perfazendo um total de 8.716 doentes.⁵

A utilização de albumina não se restringe às Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Em enfermarias diversas, desde Medicina a Cirurgia, a sua utilização ocorre com frequência. De acordo com a evidência científica actualmente disponível, são assinaladas as indicações para a sua prescrição:⁶ peritonite bacteriana espontânea (PBE), em doentes com o diagnóstico clínico de PBE e contagem de PMN no líquido ascítico maior de 250 células/mm³ recomenda-se utilizar albumina humana (1,5 g/kg nas primeiras 6 horas do diagnóstico 1 g/kg no terceiro dia, Grau de evidência B);⁷ ascite sob-tensão e ascite refractária, está recomendada a utilização de albumina humana quando o volume da paracentese for superior aos 5 litros (deve ser administrada após o procedimento na dose de 5 a 10 g/litro de ascite removida, Grau de evidência B);^{8,9} síndrome hepatorenal, embora não existam estudos bem delineados que permitam um parecer formal para uso ou não da albumina em pacientes com síndrome hepatorenal.¹⁰

Face ao exposto, o presente estudo teve como objectivo a avaliação da utilização de albumina humana num hospital central, atendendo especialmente aos grupos diagnósticos mais abrangidos e ao motivo de prescrição, de forma a aferir a adesão dos prescritores aos novos conceitos de prescrição e à evidência científica actual. Tentámos igualmente rever a vertente económica relacionada com a utilização de albumina humana, contabilizando o seu custo total.

MATERIAL

Durante o período de 1 ano, de Setembro de 2007 a Agosto de 2008, foram incluídos todos os doentes aos quais a albumina humana foi prescrita. Os dados foram colhidos a partir das requisições de albumina do Serviço de Farmácia e do sistema de registo electrónico (SAM) do hospital. A albumina humana é fornecida aos serviços através de um pedido especial, requisição onde deve constar, para além da identificação do doente, o motivo do pedido, diagnóstico, tempo e forma de administração endovenosa.

Neste período de tempo foram preenchidas 761 requisições correspondentes a 619 doentes. No total

foram solicitados 556.831 frascos de albumina de 50cc a 20%. A maioria dos doentes eram doentes internados (n=519, 83,8%).

Por norma interna, a farmácia dispensa no máximo 13 frascos por cada requisição, ou seja, se a prescrição (frequência x tempo) ultrapassar os 13 frascos, o médico prescritor terá de fazer nova requisição. Esta limitação deve-se ao facto de existirem apenas 13 espaços em cada requisição para os códigos de barra retirados de cada frasco, procedimento obrigatório na manipulação dos hemoderivados.

MÉTODOS

Os doentes admitidos a estudo foram caracterizados demograficamente (idade, sexo) e clinicamente (diagnóstico e motivo da prescrição) e de acordo com as áreas de prescrição, consistindo nos diversos serviços do hospital. Foram colhidos os motivos de prescrição e os diagnósticos, divididos por grandes patologias de órgão e determinados prospectivamente ao longo da colheita. Foram ainda avaliados os seguintes parâmetros, obtidos à data da prescrição médica: proteínas totais e albumina sérica; *international normalized ratio* (INR) e bilirrubina total; creatinina sérica. Os dados de diagnóstico e os motivos de prescrição de albumina foram retirados dos pedidos analisados.

Para efeitos de análise, os pedidos de albumina constantes nas requisições foram classificados de acordo com os seguintes critérios: pedidos com indicação suportada pela evidência actualmente disponível (peritonite bacteriana espontânea, paracentese em doentes com ascite sob tensão e ascite refractária, síndrome hepato-renal, procedimentos específicos com utilização de albumina); pedidos sem suporte de evidência, mas sem contra-indicação; pedidos com contra-indicações formais.

Foi confrontada a quantidade de albumina requisitada para o tratamento e a efectivamente realizada.

O custo do tratamento foi avaliado multiplicando o número de frascos administrados pelo preço unitário.

Os resultados foram lançados em folha de *Excel*® própria e tratados com recurso a métodos estatísticos descritivos, apresentando-se as variáveis como média, desvio padrão e limites. Sempre que necessário utilizou-se um programa estatístico específico (*SPSS for Windows Inc.*, versão 18,0). Todos os parâmetros da pesquisa que não estavam registados, foram assumidos como não preenchidos.

RESULTADOS

Os dados gerais, demográficos e clínicos, dos doentes podem ser consultados no *Quadro I* e *Fig. 1*. Em relação ao sexo nota-se uma maior prevalência do sexo masculino (67%, n=510 doentes) em relação ao feminino (33%, n=251 doentes). Em relação aos níveis séricos de albumina à data da prescrição, e cujas médias podem ser consultadas no *Quadro I*, regista-se o seguinte: em 143 prescrições os valores de albuminémia foram inferiores a 2.0 g/dL; em 400 prescrições maior de 2 g/dL e inferiores a 3,5 g/dL; em 59 prescrições valores maiores que 3,5 g/dL; em 159 prescrições não constava no processo informático os valores de albumina sérica.

A distribuição por patologias encontra-se assinalada no *Quadro II*. Note-se que no conjunto dos doentes assinalados como tendo patologia hepática, 206 são doentes transplantados hepáticos, vertente específica do hospital estudado. Chama-se a atenção para o grande número de requisições sem diagnóstico, 25,2%, n=192.

No *Quadro III* assinalam-se os motivos dos pedidos de albumina. Verifica-se que 32,8% (n=250 requisições) correspondem às indicações de prescrição actualmente com suporte de evidência científica. Catorze prescrições, 1,8%, correspondem a procedimentos específicos (realização de sessões de purificação de albumina em doentes hepáticos com a técnica de *Molecular Adsorbing and Recirculating System, MARS*). Destaca-se claramente como diagnóstico de suporte de pedido a hipoalbuminémia, em 49,4%, n=376 requisições.

No *Quadro IV* discrimina-se a origem dos pedidos por serviço do hospital, destacando-se a Unidade de Transplantes e a Unidade de Cuidados Intensivos.

No total foram solicitados à farmácia do Hospital 556.831 frascos de albumina, fornecidos pela farmácia 6.202 frascos (1,1% do solicitado), e efectivamente administrados 5.033 frascos (0,9% do total pedido). O custo total da albumina administrada foi de 115.763 euros (admitindo um preço unitário de 23 euros).

DISCUSSÃO

De entre as possíveis questões levantadas pelo trabalho realizado, sugerimos a análise dos motivos de prescrição: pedidos suportados por evidência (com indicação); pedidos sem indicação mas sem contra-indicação; pedidos contra-indicados. Os serviços prescritores e a discrepância entre a quantidade de

QUADRO I

Dados de caracterização clínica e demográfica geral

Parâmetro	Média, dp e limites
Idade	58,1 +/- 14,7 (20-98)
Sexo masculino	510 (67%)
Sexo feminino	251 (33%)
Creatinina sérica (mg/dL)	1,77 +/- 1,45 (0,1-13)
<i>INR</i>	1,24 +/- 0,34 (0,5-3,9)
Bilirrubina total (mg/dL)	3,64 +/- 6,29 (0,1-48)
Proteínas totais (g/dL)	4,98 +/- 1,23 (2,1-9,2)
Albumina (g/dL)	2,33 +/- 0,75 (0,7-6)

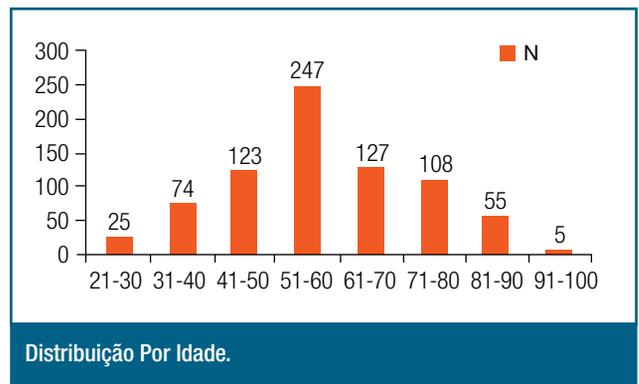


FIG. 1

albumina requisitada aos serviços farmacêuticos e a, efectivamente, administrada aos doentes merecem comentário adicional.

Observou-se que do total de pedidos, 32,8% foram realizados efectivamente baseados em indicações formais para uso de albumina. Contudo verificamos que a grande maioria dos pedidos se baseiam em motivos não suportados pela evidência, mas sem contra-indicação formal, onde a utilização de albumina não demonstrou trazer qualquer benefício. O caso mais assinalável será a hipoalbuminémia como motivo de prescrição (49,4%). Não é claro que a existência de hipoalbuminémia seja uma razão de administração que obrigue à administração de albumina. Não existem dados concretos na literatura que suportem esta razão como motivo de prescrição de albumina. A hipoalbuminémia pode ter razões muito diversas, e o factor major determinante da concentração sérica de albumina é a razão da sua transposição transcipilar para

QUADRO II**Distribuição por grandes patologias**

Distribuição por grandes patologias	N
Doença hepática	406
Não preenchido	192
Outros	74
Sépsis	24
Doenças renais	23
Pós-operatório não especificado	21
Doenças infecciosas	10
Insuficiência cardíaca descompensada	6
Pancreatite	5

QUADRO III**Distribuição por motivo do pedido de albumina**

Distribuição por motivo do pedido	N
Hipoalbuminemia	376
Paracentese	152
Ascite/ascite refractária	84
Não preenchido	68
Anasarca/edema	28
Procedimentos específicos	14
Outros	14
Intradiálise	12
Instabilidade hemodinâmica não especificada	7
Oligúria/anúria	6

o espaço intersticial.¹¹ Podem ser apontados outros, como o jejum prolongado, a doença consumptiva, nomeadamente neoplásica, infecciosa (infecção pelo vírus VIH), infecções graves. Mesmo os quadros sépticos podem provocar hipoalbuminemia com alguma rapidez, sendo esta considerada, neste contexto, um reagente de fase aguda negativo (quanto mais grave a hipoalbuminemia, maior a gravidade da doença).^{1,12-14} Na reposição de volémia nas perdas agudas, provavelmente dada a ausência de estudos favoráveis e custos elevados, os resultados do estudo SAFE, não conseguiram demonstrar diferentes estatísticas na

mortalidade, quando comparado o uso de albumina com solução fisiológica.¹⁵ Em doentes pós-cirúrgicos também é geralmente secundária à redistribuição da albumina entre os espaços intravasculares e extravasculares ou como resultado das perdas proteicas durante o procedimento cirúrgico.¹⁶ Grundmann e col.¹⁷ verificaram que tratar com albumina os doentes críticos do pós-operatório, seja pela hipoalbuminemia ou pressão coloidosmótica baixa, não alterou a evolução, inclusive quanto à necessidade de transfusões de sangue, duração da ventilação mecânica, duração da estadia na UCI, função renal ou mortalidade. A mesma observação foi feita por Yuan e col.¹⁸ num estudo que envolveu 127 doentes submetidos a cirurgia gastrointestinal. Nestes doentes, a administração de albumina não alterou os níveis séricos da mesma, comparada com um grupo no qual não foi administrada. A hipoalbuminemia associada às enteropatias exsudativas e síndrome nefrótica pode ser causada não só pelas perdas intestinais e urinárias, mas também pelo aumento da permeabilidade capilar e pela diluição num volume intersticial aumentado, e nos estudos randomizados não foi encontrado benefício na utilização de albumina exógena nestas situações.¹⁹ Muitos dos conceitos mais antigos baseiam a prescrição de albumina, não de acordo com a evidência científica, mas sim de acordo com a sua função no organismo. Entre eles, encontra-se a tendência de prescrição de albumina de forma a combater edemas periféricos, recorrendo aos pressupostos da equação de Ernest Starling formulada em 1896 sobre o equilíbrio entre as forças hidrostáticas e oncóticas e os princípios de trocas de fluidos nos capilares. Estes princípios são aprendidos desde cedo, mas é cada vez maior a dúvida se funcionam *in vivo*. É impossível estabelecer uma relação directa entre os valores séricos de albumina e a ocorrência de edema. Mesmo doentes que sofrem de analbuminemia congénita não apresentam edemas significativos.²⁰ Esta preocupação, já identificada nas leis de Starling,²¹ é actualmente objecto de renovado interesse, surgindo novas hipóteses como “o paradoxo dos nódulos linfáticos”, aparentemente não sujeitos a estas forças, ou aos conceitos de Michel-Weinbaum que propõem novos modelos de filtração endotelial.²² Por outro lado, conforme se infere dos resultados do *Quadro I*, o diagnóstico de hipoalbuminemia é vago e inespecífico, pois o valor médio de albumina sérica foi de 2,33 +/- 0.75 gr/L, sugerindo subjectividade neste parâmetro. Actualmente, a maioria dos autores

QUADRO IV

Distribuição segundo a origem dos pedidos

Distribuição por origem dos pedidos	N
Unidade de Transplante	213
Unidade de Cuidados Intensivos	149
Medicina	147
Outros/não especificado	101
Nefrologia	57
Serviço de Urgência	46
Cirurgia	39
Infecciologia	7
Cardiologia	2

considera que o emprego de albumina só para corrigir hipoalbuminemia é inadequada ou, nas palavras de Allison e Lobo, uma prescrição “*no mínimo ingénuo*”.²³

Registaram-se alguns pedidos de albumina para administração intradialítica e no tratamento da hipotensão em geral. O estudo de Knoll e col. comparou soluções fisiológicas com albumina 4% para tratamento da hipotensão durante a diálise e não encontrou diferença nos resultados finais, recomendando a solução fisiológica como fluido de escolha.²⁴ Consensualmente, os efeitos hemodinâmicos da albumina são praticamente negligenciáveis.

Mais difícil será ajuizar a prescrição sob o pretexto de “insuficiência cardíaca descompensada”, que pode constituir uma contraindicação e não uma indicação. As mesmas dúvidas podem ser levantadas na prescrição por oligúria ou anúria, situações onde a vantagem da albumina pode ser duvidosa.

Relativamente à origem dos pedidos, a maioria tiveram origem na UCI. Curiosamente, neste contexto foram produzidas as mais sólidas evidências científicas. De assinalar que os motivos de pedido e os serviços de origem não foram cruzados, pelo que não é possível determinar qual a importância de determinado motivo nos pedidos da UCI. No estudo *SAFE*,¹⁵ que incluiu 6.997 doentes admitidos nas UCIs e foi o grande contributo para as meta-análises do Instituto Cochrane, e apesar do estudo ter sido feito com albumina humana 4%, verificou-se que a utilização de albumina neste grupo específico de doentes não interfere com a mortalidade, à excepção

dos doentes traumatizados de crânio, nos quais se verifica um aumento da mortalidade.²⁵ Quanto à reposição de albumina após as primeiras 48 horas no tratamento dos grandes queimados, o estudo *SOAP*²⁶ demonstrou que nesse grupo o uso da albumina levou ao aumento da mortalidade, como outros artigos já haviam inclusive demonstrado que a albumina era inferior ao emprego de solução fisiológica para o restabelecimento hemodinâmico dos pacientes.¹⁶ Na insuficiência respiratória aguda, as infusões de albumina não diminuíram as secreções alveolares, podendo até agravar os défices de difusão em doentes adultos com síndrome de stress respiratório quando comparado com hidroxietilamido.²⁷ A referência ao tipo de albumina não é menosprezável. O estudo *SAFE* e a maioria dos estudos analisaram soluções de albumina não hiperoncótica a 4%, enquanto nós neste estudo abordamos soluções hiperoncóticas a 10%. O problema é que este tipo de soluções, tais como as soluções de hidroxietilamido a 20%, pode ser especialmente nefrotóxicas.^{28,29} Este assunto sai claramente fora do âmbito deste manuscrito, mas deve ser seriamente levado em conta pelos prescritores.

A realização de paracenteses de grande volume, ascite refractária e a prevenção de síndrome hepatorenal são talvez as indicações menos controversas da prescrição de albumina. Não espanta por isso que o serviço de urgência seja um serviço prescriptor, condicionado pela realização de paracenteses no local, mesmo antes de enviar os doentes para as enfermarias. O papel do Internista neste contexto parece crucial, uma vez que assume na maioria dos casos a liderança científica e técnica dos procedimentos.

Assinala-se uma diferença substancial relativamente à origem dos pedidos. Os serviços com mais pedidos são a Unidade de Transplantes (UT) e a UCI. Se na UT boa parte dos doentes apresentam patologias do foro hepático, já o mesmo não se pode dizer da UCI. A ênfase na formação contínua é aqui, como noutros campos da Medicina, essencial para uma prática actualizada. Relativamente ao volume de internamento, surpreendeu-nos um pouco a menor frequência de utilização de albumina nos serviços de Medicina. Se por um lado o espectro de patologias pode variar bastante, é incontornável que os colegas destes serviços parecem utilizar este fármaco de forma mais criteriosa.

Observou-se uma enorme diferença entre a albumina administrada aos doentes e o número de

frascos requisitados. Apenas 0,9% dos pedidos foram efectivamente satisfeitos. A principal causa para esta discrepância foi o desfasamento entre a duração prevista do tratamento e o tempo de tratamento realmente efectuado. Não existe qualquer registo ou política da farmácia do hospital de não fornecimento por ser um produto de custo elevado ou necessidade de autorização de algum superior.

A forma mais fácil de explicar é dar um exemplo concreto: numa dada prescrição era pedida albumina, 2 frascos de 8 em 8 horas, durante 7 dias, somando um total de 42 frascos requisitados. A farmácia, como procedimento normal dispensa apenas 13 frascos, ou seja, os outros 29 frascos para completar o tratamento, necessitariam de uma prescrição adicional, o que na grande maioria dos casos não acontece. Em alguns casos até era devolvido à farmácia frascos que não tinham sido utilizados. Assim consegue-se explicar as discrepâncias entre 556.831 frascos de albumina solicitados e 6.202 fornecidos (1,1% do solicitado), sendo efectivamente administrados 5.033 (0,9% do total pedido). Assim também se explica o facto de haver mais doentes do que requisições. Esta matéria merece uma reflexão futura dos prescritores relativamente à necessidade e duração de tratamento.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O estudo efectuado foi possível graças ao sistema electrónico de registo (SAM). De outra maneira seria virtualmente impossível realizá-lo. Mas esta metodologia pode trazer alguns viés não negligenciáveis, uma vez que não é possível aceder à decisão médica na sua globalidade. Muitas vezes por defeito, o raciocínio médico não consta do processo.

Por outro lado reparámos que, em cerca de 25% dos casos (n=192) os diagnósticos não constavam das requisições, o que poderá ter enviesado os resultados obtidos.

O preenchimento das requisições pode não estar absolutamente correcto, sendo abordado como um papel burocrático e não científico, pelo que as conclusões nelas baseadas podem não ser as mais correctas. Isto deve-se à natureza retrospectiva do trabalho.

CONCLUSÃO

No presente estudo verificou-se que a maioria dos pedidos de albumina aos serviços farmacêuticos não estavam em conformidade com a evidência científica actualmente disponível. Os serviços que mais albu-

mina requisitaram foram a UCI e a UT.

Observou-se ainda uma discrepância assinalável entre a quantidade prescrita e a quantidade efectivamente administrada, justificando o papel de contenção de fornecimento por parte dos serviços farmacêuticos.

A formação contínua nesta área em particular deve ser fomentada, de forma a adequar os motivos de prescrição de albumina humana à evidência científica. ■

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Serviço de Farmácia do Hospital Curry Cabral o apoio prestado na elaboração deste manuscrito.

Bibliografia

1. Martin GS-Pharmacological aspects of albumin as a niche product in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005; 33: 1667-1669.
2. Rotschild MA, Oratz M, Schreiber SS. Serum albumin. *Hepatology* 1988;8:385-401.
3. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. Cochrane Injuries Group Albumin Reviews. *BMJ* 1998; 317:235-240.
4. Update Cochrane Injuries Group Albumin Reviews, Issue 4, 2004.
5. Alderson P, Bun F, Li Wan Po A, Pearson M, Roberts I, Schierout G for The Albumin Reviewers. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008;2:CD001298. DOI: 10.1002/14651858.CD1208.pub2
6. Evidence-based colloid use in the critically ill: American Thoracic Society Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1247-1259.
7. Sort P, Navas M, Arroyo V et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Eng J Med* 1999;341:403-409.
8. Luca A, Garcia-Pagan JC, Bosh J et al. Beneficial effects of intravenous albumin infusion on the hemodynamic and humoral changes after total paracentesis. *Hepatology* 1995;22:7530-7538.
9. Sola-Vera J, Minana J, Ricart E et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003;37:1147-1153.
10. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Eng J Med* 2009;361:1279-1290.
11. Scenkin A. Serum prealbumin: is it a marker of nutritional status or risk of malnutrition? *Clin Chemistry* 2006;52:2177-2179.
12. Ballmer PE. Causes and mechanisms of hypoalbuminemia. *Clin Nutr* 2001;20:271-273.
13. Ballmer-Weber BK, Dummer R, Kung E, Burg G, Ballmer PE. Interleukin 2-induced increase of vascular permeability without disease of the intravascular albumin pool. *Br J Cancer* 1995;71:78-82.
14. Koretz RL. Intravenous albumin and nutrition support: going for the quick fix. *J Parent Enteral Nutr* 1995;19:166-171.
15. The SAFE study investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care. *N Eng J Med* 2004;350:2247-2256.
16. Gibs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and

morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Aech Surg* 1999;134:319-334.

17. Grundmann et al – S. Postoperative albumin infusion therapy based on colloid pressure. A prospectively randomized trial. *Arch Surg* 1985;120(8):911-915.

18. Yuan XY, Zhang CH, He YL, Yuan YX, Cai SR, Luo NX, Zhan WH, Cui J. Is albumin administration beneficial in early stage of postoperative hypoalbuminemia following gastrointestinal surgery?: a prospective randomized controlled trial. *Am J Surg*. 2008 Nov;196(5):751-755.

19. Ballmer PE, Ocshenbein AF, Schutz-Hoffman S. Transcapillary escape of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease. *Metabolism* 1994;43:697-705.

20. Watkins S, Madison J, Galliano M, Minchiotti M, Putman FW. Analbuminemia: three cases resulting from different point mutations in the albumin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:9417-9421.

21. Levick JR. Revision of the Starling principle: new views of tissue fluid balance. *J Physiol*. 2004; 557(Pt 3): 704.

22. Michel CC. Fluid Exchange in the microcirculation. *J. Physiol*, 2004;557:701-702.

23. Allison SP, Lobo DN. Debate: albumin administration should not be avoided. *Crit Care*, 2000;4:147-150.

24. Knoll GA, Grabowski JÁ, Dervin GF e tal. Randomized controlled trial of albumin versus saline for the treatment of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:487-492.

25. The SAFE study investigators. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Eng J Med* 2007;357:874-884.

26. Vincent J-L, Sakr Y, Reinhart K, Sprung CL, Gerlach H, Ranieri M. Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. *Crit Care* 2005;9:R745-54.

27. Martin GS, Moss M, Wheeler AP. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with lung injury. *Crit Care Med* 2005;33:1681-1687.

28. Brunkhorst FM and the German Competence Network Sepsis. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Eng J Med* 2008;358:125-139.

29. Siegmund M. 10% hydroxyethylstarch impairs renal function and induces interstitial proliferation, macrophage infiltration and tubular damage. *Crit Care* 2009;13:R23.