

## **Análise das prescrições de albumina humana 20% de um hospital escola e sua respectiva descrição de gastos**

**Analysis of 20% human albumin prescriptions from a teaching hospital and their respective expense description**

**Análisis de prescripciones de albúmina humana al 20% de un hospital universitario y su respectiva descripción de gastos**

Recebido: 14/10/2022 | Revisado: 22/11/2022 | Aceitado: 02/01/2023 | Publicado: 04/01/2023

### **Daniel Charles dos Santos Macêdo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2356-5149>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [daniel.csmacedo@ufpe.br](mailto:daniel.csmacedo@ufpe.br)

### **Thiago Douberin da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6925-6392>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [thiagodouberin@gmail.com](mailto:thiagodouberin@gmail.com)

### **Herlayne Carolayne Caetano da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6190-9515>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [herlayne.carolayne@ufpe.br](mailto:herlayne.carolayne@ufpe.br)

### **Danielle Rocha da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2949-2008>

Faculdade Santa Maria, Brasil

E-mail: [daniellerocha.s@hotmail.com](mailto:daniellerocha.s@hotmail.com)

### **Eudes Gustavo Constantino Cunha**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2256-7713>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [eudes.gustavo@ufpe.br](mailto:eudes.gustavo@ufpe.br)

### **Luana Bastos da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7069-0567>

Centro Universitário São Miguel, Brasil

E-mail: [luanabastos6@hotmail.com](mailto:luanabastos6@hotmail.com)

### **Michelly Cristiny Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-8202>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [michelly.pereira@ufpe.br](mailto:michelly.pereira@ufpe.br)

### **Romero Marcos Pedrosa Brandão Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7045-2975>

Universidade de Pernambuco, Brasil

[romero\\_brandao@yahoo.com.br](mailto:romero_brandao@yahoo.com.br)

### **Ricardo Brandão**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4462-0634>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [ricardo.brandao2@ufpe.br](mailto:ricardo.brandao2@ufpe.br)

## **Resumo**

Albumina é o expansor plasmático mais importante da circulação sanguínea. Na forma de medicamento, deve ser prescrito após minuciosa avaliação dos pacientes, baseando seu uso de acordo com a literatura, pois apresenta contraindicações, como hemorragias em pacientes pós-cirúrgicos, além de ser um medicamento de alto custo. Assim, o objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento das indicações terapêuticas contidas nas prescrições de albumina humana (AH) 20% de um Hospital Escola da cidade do Recife, Pernambuco, Brasil, a fim de avaliar se tais indicações apresentam embasamento científico, além de ser realizado um levantamento dos custos relacionados à aquisição deste medicamento. Foi feito um estudo transversal, retrospectivo, fundamentado na análise das prescrições receitadas aos pacientes, no período de maio de 2015 a maio de 2017. As indicações terapêuticas encontradas foram: paracentese de alvío (29%), síndrome hepatorenal (SHR) (22,9%), hipovolemia (20,6%), choque séptico (8,7%), peritonite bacteriana espontânea (PBE) (6,4%), hipoalbuminemia (6,1%), ascite (4,1%), neoplasia (1,2%) e encefalopatia hepática (EH) (0,6%). Após levantamento bibliográfico, a AH 20% apresenta respaldo científico para o tratamento de paracentese, SHR e PBE, o que corresponde a 63,1% das prescrições e não apresenta respaldo científico para o tratamento da

hipovolemia, choque séptico, hipoalbuminemia, câncer e EH (36,9%), podendo ser substituída por outros expansores plasmáticos. Com isso, destaca-se a importância de basear a prescrição da AH 20% de acordo com a literatura, visando sempre o uso racional de medicamentos.

**Palavras-chave:** Albumina sérica humana; Usos terapêuticos; Uso racional de medicamentos.

### Abstract

Albumin is the most important plasma expander in the bloodstream. In the form of medication, it must be prescribed after a thorough evaluation of the patients, basing its use according to the literature, as it has contraindications, such as bleeding in post-surgical patients, in addition to being a high-cost medication. Thus, the objective of this work was to carry out a survey of the therapeutic indications contained in the prescriptions of human albumin (HA) 20% of a Teaching Hospital in the city of Recife, Pernambuco, Brazil, in order to assess whether such indications have scientific basis, in addition to a survey of the costs related to the acquisition of this drug should be carried out. A cross-sectional, retrospective study was carried out, based on the analysis of prescriptions prescribed to patients, from May 2015 to May 2017. The therapeutic indications found were: relief paracentesis (29%), hepatorenal syndrome (HRS) (22,9%), hypovolemia (20.6%), septic shock (8.7%), spontaneous bacterial peritonitis (SBP) (6.4%), hypoalbuminemia (6.1%), ascites (4.1%), neoplasia (1.2%) and hepatic encephalopathy (HE) (0.6%). After a literature review, HA 20% has scientific support for the treatment of paracentesis, SHR and PBE, which corresponds to 63.1% of prescriptions and has no scientific support for the treatment of hypovolemia, septic shock, hypoalbuminemia, cancer and HE (36.9%), which can be replaced by other plasma expanders. Thus, the importance of basing the prescription of 20% HA according to the literature is highlighted, always aiming at the rational use of medicines.

**Keywords:** Serum albumin human; Therapeutic indications; Rational drug utilization.

### Resumen

La albúmina es el expansor de plasma más importante en el torrente sanguíneo. En forma de medicamento, debe prescribirse después de una evaluación minuciosa de los pacientes, basando su uso de acuerdo con la literatura, ya que tiene contraindicaciones, como sangrado en pacientes posquirúrgicos, además de ser un medicamento de alto costo. Así, el objetivo de este trabajo fue realizar un levantamiento de las indicaciones terapéuticas contenidas en las prescripciones de albúmina humana (HA) 20% de un Hospital Escuela en la ciudad de Recife, Pernambuco, Brasil, con el fin de evaluar si tales indicaciones tener base científica, además de realizar un relevamiento de los costos relacionados con la adquisición de este fármaco. Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, a partir del análisis de las recetas prescritas a los pacientes, desde mayo de 2015 hasta mayo de 2017. Las indicaciones terapéuticas encontradas fueron: paracentesis de alivio (29%), síndrome hepatorenal (SHR) (22,9 %), hipovolemia (20,6%), shock séptico (8,7%), peritonitis bacteriana espontánea (PBE) (6,4%), hipoalbuminemia (6,1%), ascitis (4,1%), neoplasia (1,2%) y encefalopatía hepática (EH) (0,6%). Después de una revisión de la literatura, HA 20% tiene respaldo científico para el tratamiento de paracentesis, SHR y PBE, lo que corresponde al 63,1% de las prescripciones y no tiene respaldo científico para el tratamiento de hipovolemia, shock séptico, hipoalbuminemia, cáncer y HE (36,9%), que pueden ser reemplazados por otros expansores de plasma. Así, se destaca la importancia de fundamentar la prescripción de AH al 20% de acuerdo con la literatura, siempre visando el uso racional de los medicamentos.

**Palabras clave:** Albúmina sérica humana; Usos terapéuticos; Uso racional de medicamentos.

## 1. Introdução

O termo albumina deriva do alemão, albumen, advinda da raiz latina albus, que significa “branco”. A albumina é sintetizada no fígado, possui peso molecular de 66 a 69 kDa e apresenta estrutura em  $\alpha$ -hélice, globular, com 585 aminoácidos em sua cadeia, com um grupo sulfidrila livre na cisteína 34 (Ferrer et al., 2018; Sugio et al., 1999). A albumina é a proteína mais abundante no plasma humano (40g/L de um total de 70g/L), apresentando a capacidade de ligante e funcionando como um carreador de moléculas com baixa solubilidade em água, como por exemplo hormônios, colesterol, bilirrubina, ácidos graxos livres e fármacos (Salim et al., 2021; Zsila, 2013). Esta proteína também faz parte desta família  $\alpha$ -fetoproteína e é a proteína ligante de vitamina D (DBP) (Kragh-Hansen et al., 2013, Zsila, 2013).

Dentre as mais variadas funções biológicas da albumina, esta molécula é o expansor plasmático mais importante da circulação, responsável pela pressão coloidosmótica uma vez que apresenta propriedades oncóticas e não-oncóticas. As propriedades oncóticas da albumina, ou seja, a pressão osmótica gerada pelas proteínas no plasma sanguíneo é provocada por sua baixa massa molecular, estrutura tridimensional e efeito Gibbs-Donnan, definido como o balanço de íons que permeiam a membrana plasmática, favorecendo o equilíbrio entre as cargas das soluções (Fernández et al., 2005; Nguyen & Kurtz, 2004; Levitt & Levitt, 2016; Carvalho & Machado, 2018)

Quanto às propriedades não-oncóticas da albumina, pode-se destacar sua capacidade de ligante, como citado anteriormente e sua atividade antioxidante, uma vez que esta molécula possui resíduos de metionina em sua estrutura proteica, o qual apresenta a capacidade de se ligar a íons metálicos de transição, como o Fe(II) e o Cu(II), impedindo a participação destes na reação de Fenton e inibindo a formação de radicais livres (Mori et al., 2021; Taverna et al., 2013).

A lei nº 10.205, de 21 de março de 2001 regulamentada o § 4º do art. 199 da Constituição Federal trata sobre a obtenção, processamento e os processos logísticos, assim como a sua comercialização, definindo padrões para a comercialização de sangue humano e hemoderivados. A solução de albumina humana é produzida através do sangue total ou plasmaferese, através do processo de fracionamento utilizando o álcool a frio com posterior aquecimento a 60° C, durante 10 horas (Razouk & Reiche, 2004).

A administração desta Albumina em indivíduos hospitalizados deve ser realizada após uma avaliação cuidadosa do paciente, uma vez que este medicamento apresenta algumas contraindicações, podendo ocasionar edema pulmonar em pacientes acometidos por choque hemorrágico e como possui ação antiplaquetária, pode favorecer a perda de sangue em pacientes pós-cirúrgicos ou que apresentam algum tipo de trauma físico (Casuccio et al., 2015).

Muitos países têm usado a albumina humana de forma indiscriminada, em aplicações terapêuticas sem embasamento científico (Casuccio et al., 2015). Assim, avaliar se as indicações terapêuticas estão de acordo com o que é preconizado na literatura é de suma importância.

Além disso, o custo referente à aquisição deste medicamento é um ponto importante a ser observado, devido a crise financeira global que tem forçado os governos dos países a reavaliar seus gastos com a saúde. Desta forma, é de suma importância avaliar os gastos na compra de medicamentos, uma vez que a literatura relata que a albumina tem sido utilizada de forma indiscriminada (Curfman et al., 2013; Farasatinasab et al., 2018).

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar as prescrições de albumina humana 20% de um Hospital Escola a fim de realizar um levantamento das patologias tratadas com a albumina, bem como realizar uma descrição de gastos referente à compra deste medicamento.

## 2. Metodologia

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos, da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) no ano de 2017, cuja identificação foi CAAE: 64758417.3.0000.5208, seguindo as orientações da Resolução 466/2012 (Brasil, 2012) do Conselho Nacional de Saúde.

Tratou-se de uma pesquisa de corte transversal, retrospectivo (Estrela, 2018) em que foram analisadas as prescrições de albumina 20% dos pacientes de um Hospital Escola da cidade do Recife, entre os meses de maio de 2015 ao mês de maio de 2017. Paralelamente houve o levantamento dos custos relacionados à aquisição dos medicamentos a partir da análise das planilhas de compra do hospital alvo deste estudo.

A pesquisa teve como critérios de inclusão, as prescrições receitadas a pacientes maiores de 18 anos, de ambos os sexos e que apresentassem a Classificação Internacional de Doenças (CID). Como critérios de exclusão, foram desconsideradas as prescrições receitadas a menores de 18 anos, assim como as receitas incompletas durante a avaliação. Os resultados obtidos foram tabulados em um planilha do programa Microsoft Excel®, versão 2010, em que foram obtidas a distribuição das frequências.

### 3. Resultados

O levantamento das prescrições durante o período compreendido entre maio de 2015 a abril de 2017, resultou na análise de 332 prescrições, revelando a utilização de 2.748 frascos de Albumina Humana 20%, a um custo unitário de R\$78,62. Durante este período, R\$216.047,75 foram investidos na aquisição deste medicamento, como demonstrado na Tabela 1.

**Tabela 1** - Quantitativo de prescrições, frascos consumidos e valor investido na aquisição da albumina humana 20%, entre os anos de 2015 e 2016.

	Prescrições	Frascos consumidos	Custo unitário	Valor investido
<b>Total</b>	332	2748	R\$ 78,62	R\$ 216.047,76

Fonte: Dados da pesquisa.

A tabela acima resume os dados levantados no presente estudo, evidenciando o número de prescrições analisados, o número de frascos consumidos, bem como o valor total investido da aquisição do respectivo medicamento durante o período do trabalho.

Em relação à faixa etária, as prescrições mostraram que houve uma maior indicação da Albumina Humana 20% para pacientes entre 18 e 65 anos (56,94%; n=189), quando comparado com pacientes com idade acima dos 65 anos (43,07%, n= 143) (Gráfico 1).

**Gráfico 1** - Porcentagem das prescrições receitadas às faixas etárias de 18 a 65 anos e maiores de 65 anos.



Fonte: Dados da pesquisa.

Quanto ao sexo, pôde-se perceber que existiu uma maior prevalência de indicação da Albumina Humana 20% para pacientes pertencentes ao sexo masculino (53,01%; n=176) quando comparado o sexo feminino (46,99%; n=156) (Gráfico 2).

**Gráfico 2** - Porcentagem das prescrições receitadas ao sexo masculino e feminino.



Fonte: Dados da pesquisa.

Durante o período levantado, a Clínica médica foi o local que mais se prescreveu a Albumina Humana 20%, com 51,5% (n=171) do total das prescrições, vindo logo após o setor de Gastroenterologia (n=49;14,8%). A Reumatologia, nefrologia e UTI aparecem logo em seguida (n=29;8,7%), acompanhado pelo setor de Cirurgia Geral (n=5;1,5%), Ortopedia (n=3; 0,9%) e por fim, os setores da Cirurgia Vascular, do URCC, da Geriatria e da Anestesiologia, com uma (1) prescrição cada (0,3%). Em treze (13) prescrições (3,9%), não pôde-se identificar a origem (Tabela 2).

**Tabela 2** - Distribuição da prescrição de albumina pelo Hospital Escola.

Distribuição por origem	2015 - 2017	
	n	%
Clínica Médica	171	51,5%
Gastroenterologia	49	14,8%
UTI	29	8,7%
Reumatologia	29	8,7%
Nefrologia	29	8,7%
Cirurgia Geral	5	1,5%
Ortopedia	3	0,9%
Cirurgia Vascular	1	0,3%
URCC	1	0,3%
Geriatria	1	0,3%
Anestesiologia	1	0,3%
ONI	13	3,9%
<b>Total</b>	<b>332</b>	<b>100,0%</b>

UTI: Unidade de terapia intensiva; URCC: Unidade de recuperação de cirurgia cardíaca; ONI: Origem não identificada.  
Fonte: Dados da pesquisa.

De acordo com as análises das prescrições, foi prevalente a indicação da Albumina Humana 20% para pacientes submetidos a paracentese (28,92%), Síndrome Hepatorrenal (SHR) (22,89%) e para pacientes com hipovolemia (22,29%) (Tabela 3).

**Tabela 3** - Distribuição das indicações terapêuticas, do quantitativo de frascos utilizados e do valor gasto com a Albumina Humana 20%.

Indicação Terapêutica	n	%	Frascos	Valor
Paracentese	96	28,92%	797	R\$ 62.660,14
SHR	76	22,89%	629	R\$ 49.451,98
Hipovolemia	74	22,29%	566	R\$ 44.498,92
Choque Séptico	27	8,13%	248	R\$ 19.497,76
PBE	20	6,02%	178	R\$ 13.994,36
Hipoalbuminemia	20	6,02%	168	R\$ 13.208,16
Ascite	13	3,92%	113	R\$ 8.884,06
Neoplasia	4	1,20%	33	R\$ 2.594,46
Encefalopatia	2	0,60%	16	R\$ 1.257,92
<b>Total</b>	<b>332</b>	<b>100,00%</b>	<b>2748</b>	<b>R\$ 216.047,76</b>

Legenda: SHR: Síndrome hepatorrenal; PBE: Peritonite bacteriana espontânea. Fonte: Dados da pesquisa.

Assim, os dados desta pesquisa demonstram que 63,1% das indicações terapêuticas submetidas ao tratamento com Albumina Humana 20% apresentam respaldo científico. De forma diferente, 36,9% não apresentaram respaldo científico (Tabela 4).

**Tabela 4** - Utilização da Albumina Humana de acordo com a indicação através de respaldo científico.

	Frasco	Valor	%
<b>CRC</b>	1733	R\$ 136.248,46	63,1%
<b>SRC</b>	1015	R\$ 79.799,30	36,9%
<b>Total</b>	<b>2748</b>	<b>R\$ 216.047,76</b>	<b>100%</b>

Legenda: CRC: Com respaldo Científico; SRC: Sem respaldo científico. Fonte: Dados da pesquisa.

#### 4. Discussão

Em um estudo proposto por Borges et al. (2010), os autores tiveram como objetivo reduzir em 50% as prescrições de albumina não fundamentada. Durante os anos de 2007 e 2008, 714 prescrições de albumina humana foram analisadas no Hospital Israelita Albert Einstein. Os resultados mostraram que 28% das prescrições foram tidas como não fundamentadas. Após a intervenção dos farmacêuticos, houve uma redução de 69% das prescrições de albumina para indicações terapêuticas não fundamentadas.

Ainda de acordo com o trabalho de Borges et al. (2010), o setor da Unidade de transplante de órgãos sólidos se mostrou como o maior demandante da Albumina Humana 20% (28% em 2007 e 31% em 2008), sendo acompanhado pelo setor da Unidade de Terapia Intensiva adulto (UTI) (21% em 2007 e 25% em 2008).

De acordo com os resultados do presente trabalho, do total de 2748 frascos de Albumina humana 20% prescritos, 797 frascos (28,92%) foram utilizados por pacientes que estavam realizando o tratamento da paracentese. Esta porcentagem

corresponde a R\$ 62,660,14. A paracentese de alívio é o tratamento de escolha para pacientes que desenvolvem a ascite, decorrente da redução na pressão coloidosmótica dentro dos vasos ocasionada pela baixa produção endógena de albumina, principalmente nos pacientes cirróticos, acarretando no extravasamento do plasma. Sendo assim, há um consenso entre os autores na administração na albumina humana 20% para esta terapêutica, principalmente quando são retirados grandes volumes do indivíduo (Frazee et al., 2015; Artigas et al., 2016; European Association for the Study of the Liver et al., 2018). Após a paracentese, o paciente pode apresentar mudanças hemodinâmicas, com grandes riscos de desenvolver falha renal, ascites recorrentes e redução da sobrevida. Porém, a utilização da albumina humana parece melhorar o prognóstico dos pacientes que foram submetidos à paracentese (Liumbruno et al., 2009).

Em uma meta-análise realizada por Bernardi et al., (2012) onde foram avaliados 1.225 pacientes com ascite, com o intuito de comparar o tratamento com a Albumina Humana 20% em comparação a alguns substituintes, como colóides sintéticos e vasoconstritores, pôde-se verificar que a utilização da Albumina reduziu a incidência de disfunção circulatória em comparação aos substituintes (OR=0,39; IC: 95%; 0,27-0,55), promoveu uma redução da hiponatremia (OR=0,58; IC 95%; 0,39-0,87) e uma redução na mortalidade dos pacientes quando comparados aos tratamentos alternativos (OR=0,64; IC 95%, 0,41-0,98). Desta forma, a utilização de albumina humana parece ser eficaz no tratamento de pacientes ascíticos que foram submetidos à paracentese (Frazee et al., 2015).

Durante o levantamento, pôde-se constatar que 629 frascos de Albumina Humana, ou seja, 22,89% do total das prescrições (n=76) referente ao montante financeiro de R\$49.451,98, foram direcionadas para o tratamento de pacientes com Síndrome Hepatorrenal (SHR). A SHR ocorre dentro de um quadro sucessivo de eventos cardiorrenais, tendo a cirrose como fator precursor, pois após a sua instauração, ocorre um aumento da pressão dos vasos do sistema porta-hepático, provocando uma vasodilatação esplênica com posterior disfunção cardíaca, baixa perfusão sanguínea sistêmica, levando à ativação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), acarretando na vasoconstrição com posterior insuficiência renal (Bernardi et al., 2014).

Somando a redução da pressão coloidosmótica da albumina com o aumento da retenção de sódio e água causada pela ativação do SRAA, o paciente que se encontra nesta condição acaba por desenvolver a ascite, devido ao acúmulo de líquido na parede abdominal. Sendo assim, a infusão da albumina humana 20% ajuda a regular a pressão coloidosmótica dentro dos vasos sanguíneos (Facciorusso et al., 2011).

A literatura relata que nos quadros de SHR em associação com lesão renal aguda, a dose recomendada de albumina humana é de 1g/Kg durante 2 dias, e em seguida 20-40g/dia junto com a terlipressina. Além disso, o controle da pressão venosa central pode ajudar a otimizar a dose de albumina humana, evitando desta forma a sobrecarga circulatória (European Association for the Study of the Liver et al., 2018).

Levando em consideração que a ação do SRAA ocorre a nível sistêmico, a vasoconstrição existente também nos rins culmina em insuficiência renal (Bernardi et al., 2014). No estudo proposto por Gildea et al. (2004), os autores viram que a SHR foi a terceira causa mais comum de internação na UTI entre 420 pacientes com cirrose. Aproximadamente 92% dos indivíduos que apresentaram todos os fatores de risco como idade, SHR aguda ou crônica e uso de vasos compressores vieram a óbito dentro do prazo de 30 dias pós-internação.

Sabe-se que a albumina produzida pelo fígado de um indivíduo com cirrose não apresenta as mesmas características que a albumina produzida pelo fígado de um indivíduo saudável. Essa alteração estrutural deve-se às mudanças que ocorrem após sua transcrição, uma vez que existe uma maior presença de ligações de cisteína. Estudos mostraram que a molécula de albumina produzida em um fígado cirrótico apresenta um potencial redox diferente em comparação à albumina produzida por um fígado saudável, possuindo conseqüentemente interferência em suas propriedades antioxidantes e no balanço ácido-base, por exemplo (Carvalho & Machado, 2018; Oettl et al., 2008).

Continuando o levantamento de dados a partir das prescrições alvo deste estudo, 556 frascos de Albumina Humana 20% (22,29%) foram prescritos para o tratamento de pacientes que apresentaram hipovolemia, o que revelou um investimento financeiro de R\$44.498,92. A hipovolemia é definida como uma redução do volume plasmático, que, quando em sua forma grave, mecanismos homeostáticos são estimulados visando a manutenção da perfusão tecidual adequada para órgãos críticos, como o cérebro e o coração. Em contraponto, estes mecanismos compensatórios podem acarretar em uma redução severa da perfusão vascular e no fornecimento de oxigênio a vários outros órgãos vitais, como o fígado e os rins, o que pode, em última instância, levar a uma insuficiência de múltiplos órgãos (Wang et al., 2013; Wiggers, 1942).

Quadros hemorrágicos, traumas, queimaduras graves, vômitos e alterações na artéria mesentérica superior são exemplos de fatores que podem culminar no choque hipovolêmico (Kalkwarf & Cotton, 2017; Winzer et al., 2020). Após a lesão, ocorre uma perda de volume plasmático, comprometendo a oxigenação dos tecidos e as células. A reversão deste quadro pode ser obtida pela terapia de fluidos, onde são administrados expansores plasmáticos a fim de restaurar a homeostase circulatória (Annane et al., 2013).

A literatura cita uma grande variedade de produtos utilizados como expansores plasmáticos, sendo divididos em cristaloides e colóides. Dentre os cristaloides, pode-se citar as soluções isotônicas e hipertônicas, subdivididas em soluções não tamponadas (isotônicas) e soluções tamponadas (lactato ringer, acetato e maleato). Os colóides por sua vez estão divididos em hipo-oncóticos (gelatinas, solução de albumina 4% ou 5%) e hiperoncóticos (dextranas, hidroxietil amido, solução de albumina 20 e 25 %) (Annane et al., 2013).

No estudo proposto por Annane e colaboradores (2013), os autores tiveram como objetivo avaliar se o uso de colóides aumentaria os casos de óbitos quando comparado com os cristaloides em pacientes com choque hipovolêmico. Os participantes da pesquisa foram divididos em dois grupos, onde o grupo controle (cristaloides) recebeu solução salina isotônica e hipertônica. No grupo teste (colóides), foi administrado aos pacientes soluções hipo-oncóticas (gelatina, albumina 4 % e 5%) e hiper oncóticas (albumina 20% e 25%). Após 28 dias de estudo, foi visto que não houve diferença na mortalidade entre o grupo controle e o grupo teste. Porém, após 90 dias de estudo, houve uma maior mortalidade no grupo teste (colóide).

Desta forma, a literatura cita que o tratamento da hipovolemia com colóides parece ser seguro e eficaz por um período de até 28 dias. Tratamentos com tempo maior utilizando albumina humana parecem não ter a mesma segurança e eficácia quando comparado com outros substitutos, como os cristalóides, de forma que seu uso contínuo fora da UTI é controverso e sujeito a restrições regulatórias rígidas (Annane et al., 2013; Wiedermann & Eisendle, 2017).

Quando avaliadas as prescrições de albumina humana 20% para os pacientes em quadro de choque séptico, das 332 prescrições, 8,13% foram indicadas a estes indivíduos, sendo assim, foram utilizados 248 frascos, concatenados em um montante financeiro de R\$19.497,76.

A sepse é definida como uma disfunção orgânica provocada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção provocada por bactérias, fungos ou vírus. A primeira resposta do sistema imune à presença destes invasores é a chamada Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS), promovendo a hipoperfusão dos tecidos, disfunção orgânica, bem como hipotensão (Mishra et al., 2020; Shankar-Hari et al., 2016; Seymour et al., 2016).

Sabe-se que a albumina está distribuída dentro dos vasos sanguíneos, bem como no espaço extravascular, numa proporção de 40% e 60%, respectivamente, de forma que este equilíbrio e a taxa de troca é medida pela Taxa de Escape Transcapilar (TER) (Artigas et al., 2016). Em um estudo onde os autores avaliaram se a sepse pode interferir na distribuição da albumina na corrente sanguínea provocada pela alteração da permeabilidade capilar, os resultados mostraram uma alteração de 10 a 15% da TER, favorecendo o extravasamento da albumina para fora dos vasos (Fleck et al., 1985). Porém, os pacientes com sepse apresentaram uma normalização do TER após alguns dias pós choque séptico.

Sendo assim, a normalização da TER deve-se ao retorno da albumina do espaço extravascular para o espaço intravascular através dos vasos linfáticos. De acordo com a *Surviving Sepsis Campaign*, os colóides são utilizados no tratamento de pacientes que apresentam sepse e choque séptico, sendo a albumina humana um expansor plasmático seguro, quando comparado a outros expansores. Apesar disso, alguns estudos colocam em dúvida a real segurança da albumina humana no tratamento de pacientes com sepse ou choque séptico. (Artigas et al, 2016).

O ensaio de avaliação da salina *versus* albumina (SAFE) teve por objetivo comparar a capacidade de expansor plasmático da albumina 4% e a solução de salina em pacientes com sepse grave. Os resultados mostraram que não houve diferença na mortalidade dos pacientes em 28 dias (Safe Study Investigators, 2004). Resultados semelhantes foram encontrados na Terapia de colóides *versus* cristaloides para a ressuscitação de pacientes em estado crítico, quando o tratamento com albumina (4% ou 20%) não mostrou nenhum benefício na mortalidade de 28 ou 90 dias dos pacientes com sepse quando comparado com o tratamento com cristaloides (Annane et al., 2013). Desta forma, a utilização da albumina parece não trazer benefício na redução da mortalidade dos pacientes quando comparada a outros expansores plasmáticos.

O levantamento das prescrições mostrou que 6,02% das prescrições foram indicadas para o tratamento da Peritonite Bacteriana Espontânea (PBE), totalizando o montante financeiro de R\$13.994,36, através do uso de 178 frascos de Albumina Humana 20%. A PBE é a infecção mais frequente em pacientes cirróticos hospitalizados, favorecendo um aumento de 48% na morte dos pacientes acometidos pela cirrose. Esta disfunção hepática provoca uma depressão dos sistemas humoral e de defesa, levando ao aumento exacerbado das bactérias intestinais, a alterações das funções de defesa na barreira da mucosa intestinal, a saída das bactérias do intestino para os gânglios linfáticos e assim então, a contaminação do líquido ascítico, caracterizando a PBE (Ibidapo-Obe et al., 2020; Arvaniti et al., 2010).

Um dos fatores que levam os pacientes cirróticos a óbito durante um quadro de PBE, é a falha renal causada pela sepse, de forma que esta insuficiência se constitui como uma chave importante para a morte dos pacientes hospitalizados. Vale salientar que a deterioração da função renal se deve a alguns fatores, como vasodilatação esplênica causada pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias e por substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico, bem como pela vasoconstrição de tecidos não-esplênicos, como os rins. A reversão da queda da pressão arterial causada pela liberação dos compostos vasodilatadores pode ser realizada pela administração da albumina humana 20%, devido às suas propriedades de expansor plasmático (Tandon & Garcia-Tsao, 2011).

No estudo proposto por Fernández et al. (2005), os autores avaliaram a atividade da albumina humana e do hidroxietilamido na hemodinâmica sistêmica de pacientes com PBE. Foi evidenciado que houve um aumento significativo da pressão arterial e da supressão da atividade da renina plasmática dos pacientes que foram submetidos ao tratamento com albumina, indicando uma melhora na função circulatória, o que não pode ser visto nos resultados encontrados dos pacientes tratados com hidroxietilamido. Com isso, uma vez que a albumina apresenta a característica de expansor plasmático, o grupo de pacientes tratados com esta proteína apresentou uma melhora na hemodinâmica sistêmica.

Do total de prescrições, 6,02% foram indicadas para os pacientes com hipoalbuminemia. Esta porcentagem corresponde a 168 frascos de albumina humana, com um montante financeiro associado de R\$ 13.208,16. Levando em consideração estudos realizados a fim de comprovar a eficácia ou ineficácia da albumina para o tratamento da hipoalbuminemia, uma metanálise comparou 55 ensaios referente à utilização da albumina humana e a administração de cristalóides em grupos de pacientes acometidos por queimaduras, hipoalbuminemia e ascite. Os resultados mostraram que a albumina não tem relação com a mortalidade dos pacientes (Wilkes & Navickis, 2001).

Diante disso, a literatura relata que a albumina humana não promove nenhum benefício quando comparado ao uso de outros expansores plasmáticos, como os cristalóides, por exemplo. A utilização da albumina humana nos casos de hipoalbuminemia só está justificado quando a concentração da albumina humana circulante no plasma está abaixo de 2,5g/dl

(Borges et al., 2010), demonstrando a importância da anamnese profunda do paciente antes da administração deste medicamento, a fim de confirmar a necessidade da infusão da mesma.

A indicação da Albumina Humana 20% para pacientes que apresentaram ascite pode ser vista em 3,92% das prescrições, representadas através de 133 frascos, com um investimento de R\$8.884,06. A ascite ou hidroperitônio refere-se ao acúmulo de líquido no interior do abdome, se caracterizando como a terceira complicação mais comum da cirrose, atrás da encefalopatia hepática e das varizes esofágicas (Rajora et al., 2021).

O desenvolvimento da cirrose ocorre quando o fígado é acometido por lesões progressivas, levando a uma desestruturação na sua arquitetura, apresentando interferência do fluxo sanguíneo hepático (hipertensão portal), bem como redução da capacidade metabólica do fígado. Uma vez que a albumina é produzida por este órgão, e esta é responsável pela pressão coloidosmótica da circulação sanguínea, sua redução na corrente sanguínea culmina no extravasamento do plasma para fora dos vasos, caracterizando a ascite (Tapper et al., 2016).

Segundo as Diretrizes de Práticas Clínicas para o manejo da ascite, PBE e SHR, realizada pela Associação Europeia para o estudo do fígado, antes de qualquer terapia é de suma importância a realização da análise detalhada do líquido ascítico obtido a partir da paracentese (remoção do líquido ascítico), a fim de que seja confirmado que a ascite é advinda da cirrose e não de outros fatores, como a PBE, por exemplo (Guevara et al., 2012).

A paracentese em associação com a administração da albumina humana tem se mostrado como uma terapia segura e eficaz desde os anos 80. Sabe-se ainda que o uso da albumina após a paracentese reduz as chances de insuficiência renal, hiponatremia e encefalopatia. Também não ocorre alteração na atividade da renina plasmática, mostrando que não compromete o volume sanguíneo. Por outro lado, quando não ocorre a infusão da albumina ou outro substituto sintético, 50% dos pacientes, em média, apresentam ativação do sistema renina-angiotensina, como resposta da perda de volume plasmático provocado pela paracentese (Piano et al., 2018; Saló et al., 1997).

Vale salientar que nos quadros de ascite, a administração da albumina evita processos como a re-acumulação do líquido ascítico, devido à disfunção circulatória causada pela remoção do plasma, aumento da pressão porta-hepática, além de proporcionar uma maior sobrevida ao paciente (Caraceni et al., 2021). Em um estudo multicêntrico e randomizado com 431 pacientes com ascite, a infusão da albumina humana reduziu em 38% o risco de mortalidade dos indivíduos, bem como reduziu a necessidade de paracentese e a ascite refratária em 30-67,5% (Caraceni et al., 2018).

Do total das prescrições, 1,2% (n=4) foram direcionadas a pacientes com alguma neoplasia, concatenados em um montante financeiro de R\$2.594,26, de um total de 33 frascos de Albumina Humana 20%. Pacientes com câncer apresentam hipoalbuminemia provocada pela diminuição da síntese endógena desta proteína, resultado da secreção das citocinas pró-inflamatórias (Haskins et al., 2017; Sullivan et al., 2016). Além disso, o aumento da permeabilidade capilar nos quadros de câncer promove uma redistribuição da albumina, provocando sua redução plasmática. Os autores ainda destacam que algumas comorbidades associadas ao câncer, como doença renal crônica ou hepática, sangramento gastrointestinal e sepse, também favorecem a instalação da hipoalbuminemia (Fleck et al., 1985; Rozga et al., 2013).

Outro fator que pode desencadear a hipoalbuminemia é a desnutrição, alto metabolismo, redução da ingesta de alimentos e caquexia provocada pelo câncer. Apesar da literatura revelar que a albumina não é um bom coadjuvante como suporte na nutrição de pacientes desnutridos, esta proteína continua sendo utilizada em protocolos nutricionais (Farasatinasab et al., 2018; Lohsiriwat et al., 2008; Caraceni et al., 2013; Shafiee et al., 2016)

Algumas diretrizes destacam que a albumina só pode ser prescrita para pacientes em estado de desnutrição com níveis de albumina sérica <2g/dl, ou aqueles que apresentam diarreia severa (>2L/dia) (Jahangard-Rafsanjani et al., 2011; Kazemi et al., 2013). Outro fator importante é a avaliação da concentração de albumina sérica antes do procedimento operatório para

remoção do tumor de pacientes com câncer uma vez que os autores relatam que a baixa concentração ( $< 3,5\text{g/dL}$ ) desta proteína antes do procedimento cirúrgico é um fator de risco (Kim et al., 2015).

Em um estudo, que teve por objetivo determinar a relação entre a hipoalbuminemia pré-operatória e o desenvolvimento de complicações após a cirurgia de câncer ginecológico, demonstrou que pacientes com hipoalbuminemia apresentaram maiores complicações pós-cirúrgica quando comparado com os pacientes com níveis normais de albumina, além de apresentarem maior tempo médio para retornar à dieta normal (Kim et al., 2015; Lohsiriwat et al., 2008). Assim, a utilização da albumina humana nos casos de pacientes com câncer deve seguir protocolos rígidos, uma vez que parece não existir fundamentação científica para o tratamento desses pacientes com esta proteína, salvo nos casos de severa desnutrição ( $< 2\text{g/dl}$ ).

Após análises dos resultados deste trabalho, pôde-se observar a indicação de 0,6% das prescrições para o tratamento da Encefalopatia Hepática (EH), concatenados em um montante financeiro de R\$1.257,92, relacionados a 16 frascos. A encefalopatia hepática (EH) é uma “disfunção cerebral causada por insuficiência hepática, manifestando-se como um amplo espectro de anormalidades neurológicas ou psiquiátricas que variam de alterações subclínicas ao coma” (Duriseti et al., 2020). Na cirrose ocorre a formação de cicatrizes que deformam o arcabouço celular do fígado, promovendo uma alteração da arquitetura hepática. Esta alteração interfere no fluxo sanguíneo do sistema porta-hepático, promovendo uma dilatação destes vasos com consequente desvio da circulação sanguínea (Kandiah & Kumar, 2016). Muitos autores chamam esse desvio de “curto-circuito” (*shunt*), uma vez que o sangue passa direto para a circulação sistêmica, sem passar pelo fígado, alcançando o cérebro. Compostos como a amônia não são metabolizados, acarretando seu acúmulo na corrente sanguínea, culminando com posterior lesão cerebral, levando ao surgimento da encefalopatia hepática (Aday & O’Leary, 2020; Kandiah & Kumar, 2016).

Com o avanço da EH, o paciente passa a apresentar mudanças de personalidade, como apatia, irritabilidade, desinibição, alterações da consciência e alteração da função motora (Weissenborn et al., 2005; Wiltfang et al., 1998), além dos autores relatarem alterações do ciclo sono-vigília, com excessiva sonolência durante o dia (Duriseti et al., 2020; Rose et al., 2020). Uma vez que a amônia causa potenciais danos ao cérebro (Dasarathy et al., 2017), o tratamento da EH visa a redução deste metabólito na circulação sanguínea. Além disto, a cirrose promove alterações de oxirredução através da produção de ROS e NOS, desencadeando um potencial dano oxidativo ao organismo (Naldi et al., 2017; Oettl et al., 2008).

Alguns autores relatam que a utilização da albumina humana para o tratamento de pacientes portadores da EH não apresenta nenhum benefício. Um estudo randomizado com 56 pacientes hospitalizados divididos em dois grupos (albumina e salina) realizado por Simón-Talero et al. (2013) demonstrou que a albumina não apresentou nenhum benefício clínico quando comparado com a salina uma vez que não foi visto diferença nos níveis de amônia, citocinas e marcadores de estresse oxidativo entre os dois grupos.

Devido às propriedades antioxidantes que a albumina possui, alguns autores relatam que sua infusão para o tratamento da EH pode trazer algum benefício na redução da morte dos pacientes. Em um estudo com 708 pacientes cirróticos mas sem EH pré-existente, os resultados mostraram que a infusão de albumina diminuiu significativamente a incidência da EH (4,20% versus 12,70%,  $P < 0,001$ ) e a mortalidade hospitalar (1,70% versus 5,40%,  $P = 0,008$ ). Quando avaliados 182 pacientes com EH na admissão ou durante a hospitalização, os resultados mostraram que a infusão da albumina melhorou de forma significativa a EH (84,60% versus 68,10%,  $P = 0,009$ ), bem como reduziu a mortalidade intra-hospitalar (7,70% versus 19,80%,  $P = 0,018$ ) (Bai et al., 2019).

Apesar de resultados conflitantes sobre o benefício da albumina para o tratamento da EH, os pacientes cirróticos também apresentam altas chances de desenvolver ascite e/ou peritonite bacteriana espontânea, de forma que para estas, já foi comprovado o efeito da albumina (Tandon & Garcia-Tsao, 2011). Assim, pacientes cirróticos que apresentem ascite e PBE concomitantemente com a EH podem fazer o uso da albumina humana.

Após a análise das prescrições e levantamento dos dados na literatura, pôde-se visualizar que a Albumina Humana 20% apresenta indicação terapêutica para o tratamento de Paracentese, SHR e PBE, Ascite e Encefalopatia associada. De forma diferente, a utilização da albumina humana 20% para o tratamento da Hipovolemia, choque séptico, hipoalbuminemia e neoplasias apresenta fraco respaldo científico, o que deve deixar os prescritores em alerta, a fim de que o uso deste medicamento seja realizado de forma racional, prezando sempre pela eficácia do tratamento e segurança do paciente.

## 5. Conclusão

Diante dos resultados deste trabalho, pôde-se perceber potenciais indicações da Albumina Humana 20% para tratamento de patologias sem respaldo científico, ocasionando o mal uso desta proteína. Através deste trabalho é evidente a necessidade do acompanhamento do uso racional de medicamentos, através de uma equipe multidisciplinar que proporcione a propagação de informações na terapêutica a ser administrada nos pacientes através de respaldo científico fundamentado. Além disso, o presente trabalho destaca a importância da elaboração futura de um protocolo clínico visando a administração da albumina humana 20% nos pacientes, com algoritmos que permitam o uso correto do referido medicamento.

## Referências

- Aday, A., & O'Leary, J. G. (2020). Acute on Chronic Liver Failure: Definition and Implications. *Clinics in Liver Disease*, 24(3), 521-534.
- Annane, D., Siami, S., Jaber, S., Martin, C., Elatrous, S., Declère, A. D., Preiser, J.C., Outin, H., Troché, G., Charpentier, C., Trouillet, J. L., Kimmoun, A., Forceville, X., Darmon, M., Lesur, O., Reignier, J., Abroug, F., Berger, P., Clec'h, C., Cousson, J., Thibault, L., Chevret, S., & CRISTAL Investigators. (2013). Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *Jama*, 310(17), 1809-1817.
- Artigas, A., Wernerman, J., Arroyo, V., Vincent, J. L., & 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.
- Arvaniti, V., D'Amico, G., Fede, G., Manousou, P., Tsochatzis, E., Pleguezuelo, M., & Burroughs, A. K. (2010). Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*, 139(4), 1246-1256.
- Bai, Z., Bernardi, M., Yoshida, E. M., Li, H., Guo, X., Méndez-Sánchez, N., Li, Y., Wang, R., Deng, J., & Qi, X. (2019). Albumin infusion may decrease the incidence and severity of overt hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *Aging (Albany NY)*, 11(19), 8502.
- Bernardi, M., Ricci, C. S., & 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.
- Borges, W. M., Almeida, S. M. D., Ferracini, F. T., & Fernandes, C. J. (2010). Pharmacy contribution to the prescription and rational use of human albumin at a large hospital. *Einstein (São Paulo)*, 8, 215-220.
- Brasil. (2001). Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001. Casa Civil. Regulamenta o § 4º do art. 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades, e dá outras providências. Planalto. Brasília.
- Brasil. (2012). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos.
- Caraceni, P., Tufoni, M., & Bonavita, M. E. (2013). Clinical use of albumin. *Blood transfusion*, 11(Suppl 4), s18.
- Caraceni, P., Riggio, O., Angeli, P., Alessandria, C., Neri, S., Foschi, F. G., Levantesi, F., Airoldi, A., Boccia, S., Svegliati-Baroni, G., Fagioli, S., Romanelli, R.G., Cozzolongo, R., Di Marco, V., Sangiovanni, V., Morisco, F., Toniutto, P., Tortora, A., De Marco, R., Angelico, M., Cacciola, I., Elia, G., Federico, A., Massironi, S., Guarisco, R., Galioto, A., Ballardini, G., Rendina, M., Nardelli, S., Piano, S., Elia, C., Prestianni, L., Cappa, F.M., Cesarini, L., Simone, L., Pasquale, C., Cavallin, M., Andrealli, A., Fidone, F., Ruggeri, M., Roncadori, A., Baldassarre, M., Tufoni, M., Zaccherini, G., Bernardi, M., & ANSWER Study Investigators. (2018). Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *The Lancet*, 391(10138), 2417-2429.
- Caraceni, P., Tufoni, M., Zaccherini, G., Riggio, O., Angeli, P., Alessandria, C., Neri, S., Foschi, F. G., Levantesi, F., Airoldi, A., Simone, L., Svegliati-Baroni, G., Fagioli, S., Laffi, G., Cozzolongo, R., Di Marco, V., Sangiovanni, V., Morisco, F., Toniutto, P., Gasbarrini, A., De Marco, R., Piano, S., Nardelli, S., Elia, C., Roncadori, A., Baldassarre, M., & Andrealli, A. (2021). On-treatment serum albumin level can guide long-term treatment in patients with cirrhosis and uncomplicated ascites. *Journal of Hepatology*, 74(2), 340-349.
- Carvalho, J. R., & Machado, M. V. (2018). New insights about albumin and liver disease. *Annals of hepatology*, 17(4), 547-560.
- Casuccio, A., Nalbone, E., Immordino, P., La Seta, C., Sanfilippo, P., Tuttolomondo, A., & Vitale, F. (2015). Appropriateness of requests for human serum albumin at the University Hospital of Palermo, Italy: a prospective study. *International Journal for Quality in Health Care*, 27(2), 154-160.

- Curfman, G. D., Morrissey, S., & Drazen, J. M. (2013). High-value health care—a sustainable proposition. *The New England Journal of Medicine*, 369(12), 1163-1164.
- Dasarathy, S., Mookerjee, R. P., Rackayova, V., Thrane, V. R., Vairappan, B., Ott, P., & Rose, C. F. (2017). Ammonia toxicity: from head to toe?. *Metabolic brain disease*, 32(2), 529-538.
- Duriseti, P., Mamtani, R., Madias, N. E., & Strom, J. A. (2020). Alkalemia and Hepatic Encephalopathy in a Chronic Dialysis Patient. *The American Journal of the Medical Sciences*.
- Dutra, C. S. K., Silveira, L. M., Santos, A. O., Pereira, R., & Stabile, A. M. (2014). Prevalent nursing diagnosis in patients hospitalized with sepsis at the intensive care unit. *Cogitare Enferm*, 19(4), 688-94.
- Estrela, C. (2018). *Metodologia Científica: Ciência, Ensino, Pesquisa*. Editora Artes Médicas.
- European Association for The Study of the Liver. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, 69(2), 406-460.
- Facciorusso, A., Cosimo Nacchiero, M., Rosania, R., Laonigro, G., Longo, N., Panella, C., & Ierardi, E. (2011). The use of human albumin for the treatment of ascites in patients with liver cirrhosis: item of safety, facts, controversies and perspectives. *Current drug safety*, 6(4), 267-274.
- Farasatinasab, M., Amouzegar, A., Safari, S., Ghanbari, B., Darkahian, M., Emami, S., Pakdaman, N., Salili, M. (2018). Albumin utilization evaluation in a major teaching hospital in Iran: Recommendations for guideline development. *Journal of research in pharmacy practice*, 7(3), 157.
- Fernández, J., Monteagudo, J., Bargallo, X., Jiménez, W., Bosch, J., Arroyo, V., & Navasa, M. (2005). A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*, 42(3), 627-634.
- Ferrer, R., Mateu, X., Maseda, E., Yébenes, J. C., Aldecoa, C., De Haro, C., Ruiz-Rodriguez, J.C., & Garnacho-Montero, J. (2018). Non-oncotic properties of albumin. A multidisciplinary vision about the implications for critically ill patients. *Expert review of clinical pharmacology*, 11(2), 125-137.
- Fleck, A., Hawker, F., Wallace, P. I., Raines, G., Trotter, J., Ledingham, I. M., & Calman, K. C. (1985). Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *The Lancet*, 325(8432), 781-784.
- Frazer, E. N., Leedahl, D. D., & Kashani, K. B. (2015). Key controversies in colloid and crystalloid fluid utilization. *Hospital pharmacy*, 50(6), 446-453.
- Gildea, T. R., Cook, W. C., Nelson, D. R., Aggarwal, A., Carey, W., Younossi, Z. M., & Arroliga, A. C. (2004). Predictors of long-term mortality in patients with cirrhosis of the liver admitted to a medical ICU. *Chest*, 126(5), 1598-1603.
- Guevara, M., Terra, C., Nazar, A., Solà, E., Fernández, J., Pavesi, M., Arroyo, V., & 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.
- Haskins, I. N., Baginsky, M., Amdur, R. L., & Agarwal, S. (2017). Preoperative hypoalbuminemia is associated with worse outcomes in colon cancer patients. *Clinical Nutrition*, 36(5), 1333-1338.
- Ibidapo-Obe, O., Stengel, S., Köse-Vogel, N., Quickert, S., Reuken, P. A., Busch, M., Bauer, M., Stallmach, A., & Bruns, T. (2020). Mucosal-associated invariant T cells redistribute to the peritoneal cavity during spontaneous bacterial peritonitis and contribute to peritoneal inflammation. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 9(4), 661-677.
- Jahangard-Rafsanjani, Z., Javadi, M. R., Torkamandi, H., Alahyari, S., Talasaz, A. H., & Gholami, K. (2011). The evaluation of albumin utilization in a teaching university hospital in Iran. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 10(2), 385.
- Kalkwarf, K. J., & Cotton, B. A. (2017). Resuscitation for hypovolemic shock. *Surgical Clinics*, 97(6), 1307-1321.
- Kandiah, P. A., & Kumar, G. (2016). Hepatic encephalopathy—the old and the new. *Critical care clinics*, 32(3), 311-329.
- Kazemi, Y., Hadavand, N., Hayatshahi, A., Torkamandi, H., Gholami, K., Hadjibabae, M., Jahangard-Rafsanjani, Z., & Javadi, M. R. (2013). Albumin utilization in a teaching hospital in Tehran: time to revise the prescribing strategies. *Journal of Pharmaceutical Care*, 127-132.
- Kim, J., Shim, S. H., Oh, I. K., Yoon, S. H., Lee, S. J., Kim, S. N., & Kang, S. B. (2015). Preoperative hypoalbuminemia is a risk factor for 30-day morbidity after gynecological malignancy surgery. *Obstetrics & gynecology science*, 58(5), 359-367.
- Kragh-Hansen, U., Minchiotti, L., Galliano, M., & Peters Jr, T. (2013). Human serum albumin isoforms: genetic and molecular aspects and functional consequences. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1830(12), 5405-5417.
- Kumar, A., Sevransky, J.E., Sprung, C.L., Nunnally, M.E., Rochweg, B., Rubinfeld, G.D., Angus, D.C., Annane, D., Beale, R.J., Bellinghan, G.J., Bernard, G.R., Chiche, J.D., Coopersmith, C., De Backer, D.P., French, C.J., Fujishima, S., Gerlach, H., Hidalgo, J.L., Hollenberg, S.H., Jones, A.E., Karnad, D.R., Kleinpell, R.M., Koh, Y., Lisboa, T.C., Machado, F.R., Marini, J.J., Marshall, J.C., Mazuski, J.E., McIntyre, L.A., McLean, A.S., Mehta, S., Moreno, R.P., Myburgh, J., Navalesi, P., Nishida, O., Osborn, T.M., Perner, A., Plunkett, C.M., Ranieri, M., Schorr, C.A., Seckel, M.A., Seymour, C.W., Shieh, L., Shukri, K.A., Simpson, S.Q., Singer, M., Thompson, B.T., Townsend, S.R., Van der Poll, T., Vincent, J.L., Wiersinga, W.J., Zimmerman, J.L., & Dellinger, R. P. (2017). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*, 43(3), 304-377.
- Levitt, D. G., & Levitt, M. D. (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. *International journal of general medicine*, 9, 229.
- Liumbruno, G., Bennardello, F., Lattanzio, A., Piccoli, P., & Rossettias, G. (2009). Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood transfusion*, 7(3), 216.
- Lohsiriwat, V., Lohsiriwat, D., Boonnuch, W., Chinswangwatanakul, V., Akaraviputh, T., & Lert-Akayamane, N. (2008). Pre-operative hypoalbuminemia is a major risk factor for postoperative complications following rectal cancer surgery. *World journal of gastroenterology: WJG*, 14(8), 1248.

- Mishra, D., Satpathy, G., Wig, N., Fazal, F., Ahmed, N. H., & Panda, S. K. (2020). Evaluation of 16S rRNA broad range PCR assay for microbial detection in serum specimens in sepsis patients. *Journal of infection and public health*, 13(7), 998-1002.
- Mori, F., Natali, L., Danesi, R., Nannizzi, S., & Farina, C. (2021). Post-translational modifications and antioxidant properties of different therapeutic human serum albumins. *International Journal of Biological Macromolecules*, 183, 927-935.
- Naldi, M., Baldassarre, M., Domenicali, M., Bartolini, M., & 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.
- Nguyen, M. K., & Kurtz, I. (2004). Determinants of plasma water sodium concentration as reflected in the Edelman equation: role of osmotic and Gibbs-Donnan equilibrium. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 286(5), F828-F837.
- Oettl, K., Stadlbauer, V., Petter, F., Greilberger, J., Putz-Bankuti, C., Hallström, S., Lackner, C. & Stauber, R. E. (2008). Oxidative damage of albumin in advanced liver disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1782(7-8), 469-473.
- Piano, S., Schmidt, H. H., Ariza, X., Amoros, A., Romano, A., Hüsing-Kabar, A., Solà, E., Gerbes, A., Bernardi, M., Alessandria, C., Scheiner, B., Tonon, M., Maschmeier, M., Solè, C., Trebicka, J., Gustot, T., Nevens, F., Arroyo, V., Gines, P., & Angeli, P. (2018). Association between grade of acute on chronic liver failure and response to terlipressin and albumin in patients with hepatorenal syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 16(11), 1792-1800.
- Rajora, N., De Gregorio, L., & Saxena, R. (2021). Peritoneal Dialysis Use in Patients With Ascites: A Review. *American Journal of Kidney Diseases*.
- Razouk, F. H., & Reiche, E. (2004). Caracterização, produção e indicação clínica dos principais hemocomponentes. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 26, 126-134.
- Rose, C. F., Amodio, P., Bajaj, J. S., Dhiman, R. K., Montagnese, S., Taylor-Robinson, S. D., Vilstrup, H., & Jalan, R. (2020). Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *Journal of hepatology*.
- Rozga, J., Piątek, T., & Małkowski, P. (2013). Human albumin: old, new, and emerging applications. *Annals of transplantation*, 18, 205-217.
- Safe Study Investigators (2004). A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine*, 350(22), 2247-2256.
- Salim, M. M., El Sharkasy, M. E., Belal, F., & Walsh, M. (2021). Multi-spectroscopic and molecular docking studies for binding interaction between fluvoxamine and human serum albumin. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 252, 119495.
- Saló, J., Ginès, A., Ginès, P., Píera, C., Jiménez, W., Guevara, M., Fernández-Esparrach, G., Sort, P., Bataller, R., Arroyo, V., & Rodés, J. (1997). Effect of therapeutic paracentesis on plasma volume and transvascular escape rate of albumin in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*, 27(4), 645-653.
- Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., Rubenfeld, G., Kahn, J. M., Shankar-Hari, M., Singer, M., FRCP; Deutschman, C. S., Escobar, G. J., & Angus, D. C. (2016). Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 762-774.
- Shafiee, E., Rezaee, H., Entezari, M. T., & Hamishehkar, H. (2016). The evaluation of albumin use in an Iranian university hospital. *Pharmaceutical Sciences*, 22(3), 186-189.
- Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C. S., Angus, D.C., Rubenfeld, G.D., Singer, M., & Singer, M. (2016). Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 775-787.
- Simón-Talero, M., García-Martínez, R., Torrens, M., Augustin, S., Gómez, S., Pereira, G., Guevara, M., Ginés, P., Soriano, G., Román, Eva., Sánchez-Delgado, J., Ferrer, R., Nieto, J.C., Sunyó, P., Fuentes, I., Esteban, R., & Córdoba, J. (2013). Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: a randomized double-blind study. *Journal of Hepatology*, 59(6), 1184-1192.
- Sugio, S., Kashima, A., Mochizuki, S., Noda, M., & Kobayashi, K. (1999). Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. *Protein engineering*, 12(6), 439-446.
- Sullivan, S. A., Van Le, L., Liberty, A. L., Soper, J. T., & Barber, E. L. (2016). Association between hypoalbuminemia and surgical site infection in vulvar cancers. *Gynecologic oncology*, 142(3), 435-439.
- Tandon, P., & 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.
- Tapper, E. B., Bonder, A., & Cardenas, A. (2016). Preventing and treating acute kidney injury among hospitalized patients with cirrhosis and ascites: a narrative review. *The American journal of medicine*, 129(5), 461-467.
- Taverna, M., Marie, A. L., Mira, J. P., & Guidet, B. (2013). Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Annals of intensive care*, 3(1), 1-7.
- Vincent, J. L., Russell, J. A., Jacob, M., Martin, G., Guidet, B., Wernerman, J., Roca, R.F., McCluskey, S.A., & Gattinoni, L. (2014). Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next?. *Critical Care*, 18(4), 1-10.
- Wang, J., Liang, T., Louis, L., Nicolaou, S., & McLaughlin, P. D. (2013). Hypovolemic shock complex in the trauma setting: a pictorial review. *Canadian Association of Radiologists Journal*, 64(2), 156-163.
- Weissenborn, K., Bokemeyer, M., Krause, J., Ennen, J., & Ahl, B. (2005). Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *Aids*, 19, S93-S98.

Wiedermann, C. J., & Eisendle, K. (2017). Comparison of hydroxyethyl starch regulatory summaries from the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. *Journal of pharmaceutical policy and practice*, 10(1), 1-6.

Wiggers, C. J. (1942). The present status of the shock problem. *Physiological Reviews*, 22(1), 74-123.

Wilkes, M. M., & Navickis, R. J. (2001). Patient survival after human albumin administration: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of internal medicine*, 135(3), 149-164.

Wiltfang, J., Nolte, W., Weissenborn, K., Kornhuber, J., & R  ther, E. (1998). Psychiatric aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metabolic brain disease*, 13(4), 379-389.

Winzer, R., Martin, R., Baldus, J. C., Heidrich, F. M., Hober  ck, S., Hoffmann, R. T., & Fedders, D. (2020). Vascular changes of the superior mesenteric artery (SMA): A new component of the hypovolemic shock complex (HSC). *European Journal of Radiology*, 133, 109370.

Zsila, F. (2013). Subdomain IB is the third major drug binding region of human serum albumin: toward the three-sites model. *Molecular pharmaceutics*, 10(5), 1668-1682.