

Albumina em pacientes pediátricos gravemente enfermos: uma revisão crítica da literatura

Albumins in critically ill pediatric patients: a literature review

Carlos Augusto Cardim de Oliveira¹, Carolina Elisa Frolidi Vieira², Leticia Janice Bertelli², Glauber Sebold Borba Coelho³

Palavras-chave:

albuminas,
criança,
doença catastrófica,
mortalidade.

Resumo

Introdução e Objetivo: Esta revisão tem como objetivo avaliar a efetividade do emprego de albumina humana em pacientes pediátricos gravemente enfermos internados em unidades de cuidados intensivos. **Métodos:** A pesquisa abrangeu as seguintes bases de dados: Cochrane Library, LILACS, Medline (via PubMed) e Uptodate até maio de 2014. As publicações foram selecionadas e submetidas à leitura crítica de modo independente por dois pesquisadores. Os desfechos principais foram morte e disfunção de órgãos. **Resultados e Conclusões:** O uso de albumina humana em crianças gravemente enfermas não mostrou benefício na redução da mortalidade ou disfunção de órgãos quando comparado ao uso de outros expansores volumétricos. Para os desfechos tempo de internação em Unidade de Cuidados Intensivos e tempo de intubação traqueal, o emprego de albumina também não se mostrou superior aos demais expansores utilizados.

Keywords:

albumins,
catastrophic illness,
child,
mortality.

Abstract

Introduction and Objectives: This review aims to evaluate the effectiveness of the use of human albumin in critically ill pediatric patients admitted to intensive care units. **Methods:** The research covered the following databases: Cochrane Library, LILACS, Medline (PubMed) and Uptodate, to May 2014. The publications were selected and submitted to critical reading by two independent researchers. The main outcomes were death and organ dysfunction. **Results and Conclusion:** The use of human albumin in critically ill children showed no benefit in reducing mortality and organ dysfunction compared to use of others volumetric expanders. For another outcomes, as time of permanence in intensive care unit and endotracheal intubation time, the albumin employment also was not superior.

¹ Médico Pediatra - Chefe do Departamento de Medicina da UNIVILLE, Joinville, SC, Brasil.

² Médica formada pela Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE, Joinville, SC, Brasil.

³ Médico - Residente de Pediatria no Hospital Materno Infantil Dr. Jeser Amarante Faria, Joinville, SC, Brasil.

Endereço para correspondência:

Carlos Augusto Cardim de Oliveira.

Universidade da Região da Joinville - UNIVILLE. Rua Evaristo da Veiga, nº 305, Glória, Joinville, SC, Brasil. CEP: 89216-215.

INTRODUÇÃO

Falência circulatória, especialmente devido à hipovolemia, é uma importante causa de morbimortalidade em crianças que procuram serviços de urgência. Crianças acometidas por infecções sistêmicas mais graves podem evoluir para falência circulatória (choque séptico), assim como pacientes com desordens autoimunes, pancreatite, vasculite, tromboembolismo, queimaduras e cirurgias podem também manifestar um quadro de SIRS (síndrome da resposta inflamatória sistêmica) seguido de choque e falência de órgãos^{1,2}.

O reconhecimento precoce da falência circulatória é fundamental para que o tratamento precoce com administração de fluidos seja iniciado²⁻⁴. Embora ações rápidas para reposição volêmica sejam fundamentais para a sobrevivência do paciente pediátrico, ainda há discussão sobre a composição do fluido a ser administrado, se soluções cristaloides (por exemplo: soro fisiológico) ou coloides (por exemplo: albumina). Resultados de estudos controlados e revisões sistemáticas não confirmam a diminuição de desfechos importantes como mortalidade e disfunção de órgãos com o emprego dos coloides nestes pacientes^{5,6}.

Crianças costumam reagir a doenças graves com queda do índice cardíaco e aumento de resistência periférica ("choque frio"), enquanto em adultos há queda da resistência periférica ("choque quente"). A criança, por possuir maior superfície corpórea, apresenta perdas líquidas mais expressivas que os adultos. Observações como estas contribuem para que conclusões de estudos clínicos feitos em adultos sejam diretamente extrapoladas para pacientes pediátricos⁷.

Há, portanto, necessidade de rever a literatura científica para buscar evidências consistentes que esclareçam melhor o papel terapêutico da albumina humana em pacientes hemodinamicamente instáveis.

Esta revisão teve como objetivo avaliar a efetividade da introdução de albumina humana em pacientes pediátricos gravemente enfermos internados em unidades de cuidados intensivos, sejam eles portadores de choque, sepse, hipovolemia, em estado pré ou pós-operatório.

MÉTODOS

Foram pesquisadas as bases de dados: Cochrane Library, LILACS, Medline (via PubMed). A busca empregou os descritores (MeSH terms): *albumins*, *critically ill*, *mortality*, *child*. Para o PubMed, as estratégias de busca foram: ("Critical Illness"[Mesh]) AND "Albumins"[Mesh] AND "Mortality"[Mesh] e ("Albumins"[Mesh]) AND "Child"[Mesh] Filters: Randomized Controlled Trial, Guideline, Systematic Reviews, Meta-Analysis. A base www.uptodate.com foi também acessada na busca de outras referências de artigos primários que pudessem não ter sido encontradas nas bases já citadas.

As publicações foram selecionadas de acordo com os seguintes critérios: revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e de coortes; ou ensaios clínicos randomizados e coortes como estudos primários, que avaliassem o emprego da albumina humana por via endovenosa em crianças gravemente enfermas com instabilidade hemodinâmica, comparado com o uso de outras soluções coloides ou cristaloides, tratamento de suporte e tratamento já padronizado para a condição clínica em questão. Foram selecionados artigos publicados em inglês, francês, espanhol e português.

Os desfechos principais estudados foram morte e disfunção de órgãos. Foram avaliados também desfechos secundários como: tempo de internação na unidade de cuidados intensivos; volume total de perfusão ou reposição de coloide, cristaloides e volume sanguíneo transfundido; tempo de intubação traqueal; ganho de peso; resultados de exames complementares. Os títulos e resumos de todos os estudos recuperados foram revisados por dois avaliadores independentes. Discordâncias foram resolvidas por um terceiro avaliador. A busca compreendeu todos os artigos publicados até maio de 2015.

A validade interna, ou seja, a presença de vieses de cada uma das publicações foi avaliada com o emprego de escores validados para este fim e encontram-se apresentadas na Tabela 1 - validade interna dos estudos incluídos⁸⁻¹⁰.

RESULTADOS

Foram encontrados, inicialmente, 17 estudos que preenchiam os critérios de inclusão descritos, dos quais foram selecionados seis. Os critérios para a seleção dos estudos incluídos na revisão encontram-se descritos na Figura 1.

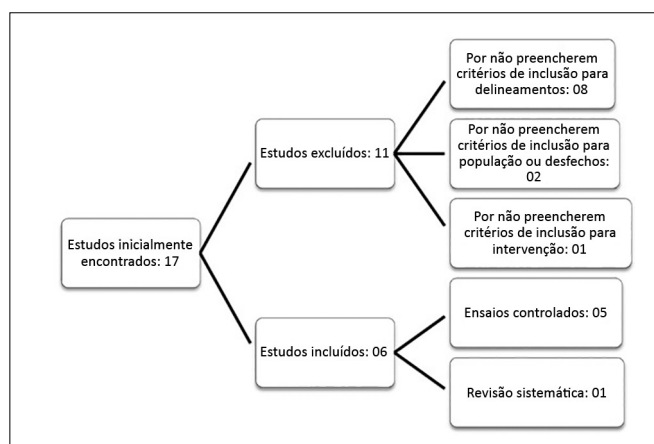


Figura 1. Seleção dos estudos incluídos na revisão

A validade interna dos artigos selecionados encontra-se resumida na Tabela 1.

A Tabela 2 sintetiza os artigos incluídos destacando os delineamentos e os resultados numéricos de cada um deles. A Tabela 3 relaciona os estudos não incluídos na revisão, bem como os motivos para a não inclusão.

Tabela 1. Validade interna dos estudos incluídos.

Referência	Validade interna
15	Adequada proteção contra vieses.
16	Os estudos foram selecionados e avaliados por dois investigadores independentes. Dois dos estudos não tinham alocação sigilosa e eram quasi-randomizados; outros dois não foram duplo cegos. Os estudos foram heterogêneos, com limitações metodológicas e risco considerável de ocorrência de vieses.
17	Adequada proteção contra vieses.
18	Adequada proteção contra vieses.
19	Estudo não desenhado para avaliar segurança. Adequada proteção contra vieses.
20	Não houve diferenças relacionadas às características demográficas de cada grupo, mas houve um desvio de protocolo com a administração do resgate com colóide antes que a droga do estudo tivesse sido dada e também o fato de que para dois pacientes do grupo de resgate com colóide o soro de albumina humana tinha sido administrado antes da dose máxima do fármaco em estudo.

Tabela 2. Características e resultados dos estudos incluídos.

Artigo	Delineamento	População	Resultados
15	Ensaio clínico randomizado, controlado e multicêntrico.	Idade dois meses a 12 anos; doença febril complicada por alteração da consciência e/ou dificuldade respiratória, (A) sem hipotensão grave e (B) com hipotensão grave.	Morte em 48h: (A): RR 1,44 <i>bolus</i> de solução salina vs. controle (IC95% 1,09 a 1,90); RR 1,01 <i>bolus</i> albumina vs. <i>bolus</i> salina (IC95% 0,78-1,29); RR 1,45 para qualquer <i>bolus</i> vs. controle (IC95% 1,13-1,86). (B): RR 1,23 <i>bolus</i> albumina vs. <i>bolus</i> salina (IC95% 0,70-2,16). Sequelas neurológicas: 2,2% <i>bolus</i> albumina, 1,9% <i>bolus</i> salina e 2% grupo controle ($p = 0,92$). Morte em casos de malária: (1) Solução salina vs. solução albumina: menor mortalidade no grupo albumina ($p = 0,013$) e no grupo com malária grave complicada com coma ($p = 0,002$); sem diferença nos casos sem coma ($p = 0,7$). (2) Albumina vs. Gelofusine: sem diferença de mortalidade no grupo albumina ($p = 0,06$), apenas nos comatosos ($p = 0,04$). (3) 2% albumina vs. 16% Gelofusine: OR 0,2 (IC 95% 0,05 a 0,83). Sequelas neurológicas: 7% solução albumina vs. 2% salina e 3% Gelofusine - relatada ausência de significância estatística, mas não informados valor de p ou do IC 95%.
16	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados e randomizados	Idade um mês a 12 anos com infecção grave.	Volumes totais infundidos (L): $8 \pm 4,2$ (variação 3-17) plasma fresco congelado vs. $6,1 \pm 4,5$ (variação 2-16) albumina ($p = 0,035$). Tempo para extubação: $p > 0,10$. Permanência na Unidade de Terapia Intensiva: $p > 0,10$. Mesma mortalidade perioperatória em ambos os grupos.
17	Ensaio clínico randomizado, controlado e duplo cego (exceto o perfusionista).	Lactentes e crianças até 10kg submetidas a cirurgia cardíaca aberta.	Tempo de extubação: $p = 0,463$. Permanência na Unidade de Terapia Intensiva: $p = 0,596$. Tempo de internação hospitalar: $p = 0,698$. Mortalidade: 6,8% grupo albumina vs. 4,8% grupo cristalóide ($p > 0,05$).
18	Ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego.	Idade três dias há quatro anos com menos de 14kg submetidas a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea.	Não encontradas diferenças significativas para os desfechos: ventilação mecânica, permanência na UTI, efeitos adversos graves com falência de múltiplos órgãos - valor de p e IC não informados.
19	Ensaio clínico randomizado, controlado e duplo cego.	Idade dois a 12 anos submetidas à cirurgia eletiva para a doença cardíaca congênita com circulação extracorpórea.	Volume de infusão: $p > 0,05$. Infusão de colóide 24h após a cirurgia: $p > 0,05$. Infusão de cristalóide 24h após a cirurgia: $p > 0,05$.
20	Ensaio clínico randomizado, controlado e duplo cego.	Idade um e 15,5 anos, com moderada hipotermia, submetidos à cirurgia para correção de cardiopatia congênita.	

Em virtude da grande quantidade de desfechos estudados nos trabalhos selecionados, optamos por analisar e sintetizar as informações que se referiram àqueles mais

relevantes do ponto de vista clínico, a saber: mortalidade, disfunção de órgãos, tempo de internação em UTI e tempo de intubação traqueal¹¹⁻¹⁴.

Tabela 3. Características dos estudos excluídos.

Referência bibliográfica	Motivo da não inclusão
Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn F, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2011 Nov 9;(11):CD001208. doi: 10.1002/14651858.CD001208.pub4. Review. PubMed PMID: 22071799.	Estudo já incluído em outra revisão selecionada.
Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. <i>Crit Care Med.</i> 2011 Feb;39(2):386-91. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181ffe217. Review. PubMed PMID: 21248514.	Estudo já incluído em outra revisão selecionada.
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. <i>PLoS Clin Trials</i> 2006;1:e21.	Estudo já incluído em outra revisão selecionada.
Maitland K, Pamba A, English M, Peshu N, Marsh K, Newton C, Levin M. Randomized trial of volume expansion with albumin or saline in children with severe malaria: preliminary evidence of albumin benefit. <i>Clin Infect Dis.</i> 2005 Feb 15;40(4):538-45. Epub 2005 Jan 25. PubMed PMID: 15712076.	Estudo já incluído em outra revisão selecionada.
Vincent JL, Navickis RJ, Wilkes MM. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. <i>Crit Care Med.</i> 2004 Oct;32(10):2029-38. PubMed PMID: 15483411.	Estudo já incluído em outra revisão selecionada.
Grundmann R, von Lehndorff C. [Indications for postoperative human albumin therapy in the intensive care unit-a prospective randomized study]. <i>Langenbecks Arch Chir.</i> 1986;367(4):235-46. German. PubMed PMID: 3528718.	Estudo descrito em alemão.
Offringa M, Gemke RJ, Henny CP. [Excess mortality in critically ill patients after treatment with human albumin]. <i>Ned Tijdschr Geneesk.</i> 1998 Aug 15;142(33):1855-8. Dutch. PubMed PMID: 9856165.	Estudo descrito em alemão.
Hanart C, Khalife M, De Villé A, Otte F, De Hert S, Van der Linden P. Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4. <i>Crit Care Med.</i> 2009 Feb;37(2):696-701. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181958c81. PubMed PMID: 19114887.	Estudo já incluído em outra revisão selecionada.
Yu K, Liu Y, Hei F, Li J, Long C. Effect of different albumin concentrations in extracorporeal circuit prime on perioperative fluid status in young children. <i>ASAIO J.</i> 2008 Sep-Oct;54(5):463-6. doi: 10.1097/MAT.0b013e3181878631. PubMed PMID: 18812733.	Avaliou desfechos com diferentes dosagens de albumina, mas sem comparar com outra reposição.
Yap FH, Joynt GM, Buckley TA, Wong EL. Association of serum albumin concentration and mortality risk in critically ill patients. <i>Anaesth Intensive Care.</i> 2002 Apr;30(2):202-7. PubMed PMID: 12002929.	Estudo excluiu pessoas com menos de 18 anos.
Russell JA, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials. <i>J Cardiothorac Vasc Anesth.</i> 2004 Aug;18(4):429-37. PubMed PMID: 15365922.	Estudo somente com um paciente pediátrico, todos os demais adultos.

Mortalidade

Um ensaio clínico randomizado¹¹ que avaliou o índice de mortalidade em crianças sem e com hipotensão grave, comparando reposição volêmica com solução salina, albumina ou sem *bolus* (controle), encontrou que a mortalidade em 48 h foi maior para qualquer tipo de *bolus*. A morte em até quatro semanas também foi significativamente maior no grupo com *bolus*, independentemente do tipo de infusão empregada.

A revisão sistemática¹⁶, que avaliou crianças com infecção grave, não tinha mortalidade como desfecho principal. Entretanto, em um dos artigos estudados o índice de mortalidade foi menor para o grupo que recebeu albumina quando comparado à solução salina, especialmente para os casos complicados com coma. Nos casos sem coma não houve diferença significativa entre os grupos albumina e salina. O mesmo ocorreu para o grupo albumina comparado ao Gelofusine em dois dos estudos dessa revisão. Os outros artigos que avaliaram mortalidade não mostraram diferença significativa com uso de albumina quando comparado aos outros expansores volumétricos.

Outro ensaio clínico randomizado¹⁷, que avaliou crianças submetidas à derivação cardiopulmonar, comparou

a reposição volêmica com albumina 5% ou uma unidade de plasma fresco congelado (PFC) no *prime* do *bypass*. A mortalidade perioperatória foi descrita como semelhante para os grupos, embora os autores não tenham informado valores de *p* ou IC 95%.

Mais um ensaio clínico randomizado¹⁸ que realizou a comparação entre cristaloides e albumina em crianças submetidas à cirurgia cardíaca que necessitaram de circulação extracorpórea não encontrou diferença estatisticamente significativa de mortalidade quando comparou o uso de albumina e cristalóide.

Disfunção de órgãos

Não houve diferença significativa no aparecimento de sequelas neurológicas^{15,16} ou na redução de efeitos adversos como a suspeita de edema pulmonar ou aumento da pressão intracraniana¹⁵.

No artigo¹⁹ que comparou o uso da albumina com o HES (hidroxietilamido a 6%) em crianças submetidas à cirurgia cardíaca eletiva, apenas o volume médio de solução coloidal e de oferta de proteínas totais foi significativamente maior neste

último grupo. Foram relatados, também, mais ocorrências de substituição renal e de efeitos adversos graves com falência de múltiplos órgãos no grupo albumina, porém, não foram descritos valores que comprovem que esses resultados são estatisticamente significativos.

Tempo de internação em UTI e tempo de intubação traqueal

Três publicações¹⁷⁻¹⁹ avaliaram tempo de internação da UTI e tempo de intubação traqueal como desfechos. Em nenhum deles houve diferenças estatisticamente significativas para os grupos recebendo albumina ou outro expansor volumétrico.

DISCUSSÃO

Estudos realizados em pacientes adultos não encontraram evidências sólidas que pudessem recomendar o emprego de albumina em pacientes gravemente enfermos que necessitam de reposição volêmica, incluindo os portadores de sepse.

A carência de dados sumarizados em Pediatria levou à realização desta revisão sistemática que, partindo da seleção de 17 artigos, separou para serem incluídos seis. Cada um deles foi submetido à leitura crítica na busca de vieses que pudessem colocar em risco sua validade interna (Tabela 2). Os estudos primários não puderam ter seus resultados agrupados em uma metanálise em virtude da heterogeneidade observada entre eles, seja pela forma com que as soluções foram administradas, seja pela idade dos pacientes, ou ainda pela condição clínica basal que os levou a necessitar dos tratamentos.

CONCLUSÕES

O resultado do sumário das informações coletadas permitiu aos autores concluir pela ausência de evidências sólidas que demonstrem que a infusão de albumina, quando comparada com a de cristaloides, ou outros expansores plasmáticos, possa reduzir o risco de mortalidade e da ocorrência de disfunção de órgãos quando empregada na reanimação de pacientes pediátricos gravemente enfermos com instabilidade hemodinâmica^{5,6,11-14}.

REFERÊNCIAS

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165-228. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>
4. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest.* 1991;100(6):1619-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.100.6.1619>
5. SAFE Study Investigators; Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J, Norton R. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2011;37(1):86-96. PMID: 20924555 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-010-2039-6>
6. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):CD000567.
7. Brierley J, Peters MJ. Distinct hemodynamic patterns of septic shock at presentation to pediatric intensive care. *Pediatrics.* 2008;122(4):752-9. PMID: 18829798 DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-1979>
8. Glasziou P, Del Mar C, Salisbury J. Evidence-based practice workbook. 2nd ed. London: Blackwell Publishing, BMJ Books; 2007. 208 p.
9. Jackson R, Ameratunga S, Broad J, Connor J, Lethaby A, Robb G, et al. The GATE frame: critical appraisal with pictures. *Evid Based Med.* 2006;11(2):35-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ebm.11.2.35>
10. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12. PMID: 8721797
11. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2011;39(2):386-91. PMID: 21248514 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181ffe217>
12. Akech S, Ledermann H, Maitland K. Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock: systematic review. *BMJ.* 2010;341:c4416. PMID: 20813823 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c4416>
13. Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn F, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(11):CD001208.
14. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg.* 2003;237(3):319-34.
15. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al.; FEAST Trial Group. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2483-95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1101549>
16. Akech S, Ledermann H, Maitland K. Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock: systematic review. *BMJ.* 2010;341:c4416. PMID: 20813823 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c4416>
17. Oliver WC Jr, Beynen FM, Nuttall GA, Schroeder DR, Ereth MH, Dearani JA, et al. Blood loss in infants and children for open heart operations: albumin 5% versus fresh-frozen plasma in the prime. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(5):1506-12. PMID: 12735570 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)04991-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(02)04991-3)
18. Riegger LQ, Voepel-Lewis T, Kulik TJ, Malviya S, Tait AR, Mosca RS, et al. Albumin versus crystalloid prime solution for cardiopulmonary bypass in young children. *Crit Care Med.* 2002;30(12):2649-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200212000-00007>
19. Van der Linden P, De Villé A, Hofer A, Heschl M, Gombotz H. Six percent hydroxyethyl starch 130/0.4 (Volumen®) versus 5% human serum albumin for volume replacement therapy during elective open-heart surgery in pediatric patients. *Anesthesiology.* 2013;119(6):1296-309. PMID: 23934169 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a6b387>
20. Brutocao D, Bratton SL, Thomas JR, Schrader PF, Coles PG, Lynn AM. Comparison of hetastarch with albumin for postoperative volume expansion in children after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996;10(3):348-51. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770\(96\)80095-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-0770(96)80095-4)

ESTUDOS EXCLUÍDOS

21. Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn F, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD001208.
22. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2011;39(2):386-91.
23. Akech S, Gwer S, Idro R, Fegan G, Eziefule 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*. 2006;1(5):e21.
24. Maitland K, Pamba A, English M, Peshu N, Marsh K, Newton C, et al. Randomized trial of volume expansion with albumin or saline in children with severe malaria: preliminary evidence of albumin benefit. *Clin Infect Dis*. 2005;40(4):538-45.
25. Vincent JL, Navickis RJ, Wilkes MM. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med*. 2004;32(10):2029-38.
26. Grundmann R, von Lehndorff C. Indications for postoperative human albumin therapy in the intensive care unit-a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Chir*. 1986;367(4):235-46.
27. Offringa M, Gemke RJ, Henny CP. Excess mortality in critically ill patients after treatment with human albumin. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1998;142(33):1855-8.
28. Hanart C, Khalife M, De Villé A, Otte F, De Hert S, Van der Linden P. Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4. *Crit Care Med*. 2009;37(2):696-701.
29. Yu K, Liu Y, Hei F, Li J, Long C. Effect of different albumin concentrations in extracorporeal circuit prime on perioperative fluid status in young children. *ASAIO J*. 2008;54(5):463-6.
30. Yap FH, Joynt GM, Buckley TA, Wong EL. Association of serum albumin concentration and mortality risk in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*. 2002;30(2):202-7.
31. 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.