

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA SERGIO AROUCA**

**ESTUDO DE UTILIZAÇÃO DA ALBUMINA HUMANA**  
**EM HOSPITAIS DO RIO DE JANEIRO, BRASIL**

***STUDY OF THE HUMAN ALBUMIN USE IN RIO DE JANEIRO***  
***HOSPITALS, BRAZIL***

**Tese apresentada ao Curso de Doutorado em  
Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde  
Pública Sergio Arouca como requisito parcial à  
obtenção do título de Doutor em Saúde Pública.**

**Guacira Corrêa de Matos**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Suely Rozenfeld**

**RIO DE JANEIRO**  
**2006**

À minha mãe e meu pai, marcos de estrada,  
que me guiaram e mostraram o caminho;

Aos meus filhos, meu marido e meu irmão,  
companheiros de estrada, que comigo  
trilham o caminho.

Agradecimentos:

À Suely Rozenfeld, quintessência de orientadora e amiga querida, solidária em todos os momentos, pela segurança e paciência na condução dos meus caminhos na saúde pública.

À Monica Martins, que se uniu a nós nesta empreitada, pelas grandes contribuições acadêmicas e pelas agradáveis conversas nada acadêmicas.

À Ana Glória Godoi Vasconcelos, pela valiosa colaboração na análise dos dados.

À Virgínia Alonso Hortale, pelos apoios e conversas fundamentais que permearam momentos decisivos do meu trajeto acadêmico.

À Agência Nacional de Vigilância Sanitária, pelo apoio financeiro concedido, sob a forma de bolsa, na etapa de finalização da tese.

À Coordenação de Pós Graduação da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, pela contratação dos coletadores de dados e demais formas de apoio concedidas.

Aos pesquisadores e professores da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, pela dedicação, competência e apoio, o que me permitiu enfrentar todos os desafios.

Aos companheiros do Centro de Vigilância Sanitária, em especial a Maria de Lourdes de Oliveira Moura e Jorge Cavalcanti de Oliveira, pelo apoio e incentivo.

Aos companheiros do Hospital Geral de Bonsucesso, que com sua compreensão e amizade contribuíram para tornar possível o meu sonho.

Ao Antonio Carlos Morais, parceiro antigo de lutas ainda mais antigas, por ter plantado a semente do tema desta tese.

Ao Álvaro Nascimento, amigo fraterno com ouvidos sempre disponíveis para me ouvir, pelo permanente incentivo e companheirismo.

Aos companheiros do Conselho Regional de Farmácia, da Associação Brasileira de Farmacêuticos e da Federação Nacional dos Farmacêuticos, que juntos lutamos há tanto tempo por uma assistência farmacêutica integral, universal, equitativa e racional.

Às minhas amigas-irmãs, Luiza e Elane, sólidos elos, unidade construída a partir das diferenças.

*Yo tengo tantos hermanos que no los puedo contar (Atahualpa Yupanqui):* aos grandes amigos que a vida me deu de presente para amar e me fazer acreditar que tudo valeu a pena.

Aos meus avós, os melhores e mais doces que alguém pode ter e, que de um plano acima, estão felizes torcendo por mim.

O estudo do uso dos medicamentos tem como objetivo básico conhecer sua interação com o processo global da assistência sanitária, no qual as doenças são diagnosticadas, selecionadas para serem tratadas e modificadas em seu curso “natural”. Assim, os medicamentos fazem parte do modo como, culturalmente, a saúde é assumida em uma sociedade.

Gianni Tognoni & Joan-Ramon Laporte

## SUMÁRIO

Introdução.....	11
O Problema.....	11
A Albumina.....	11
Produção e Consumo.....	11
Fisiologia e Farmacologia.....	12
Efetividade e uso terapêutico.....	13
Reações adversas.....	16
Epidemiologia.....	17
Protocolos e estudos de utilização.....	18
Protocolos clínicos práticos: desenvolvimento e avaliação.....	21
O Sistema de Informações Hospitalares.....	26
Campo conceitual – farmacoepidemiologia.....	27
Justificativa.....	30
Objetivos.....	31
Material e métodos.....	32
Referências bibliográficas.....	47
Artigo 1: Avaliação do uso de albumina humana em hospital do Rio de Janeiro.....	55
Artigo 2: Uso de Albumina Humana nos hospitais da Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. ....	76
Artigo 3: Indicação da albumina humana como repositor nutricional na rede hospitalar do Estado do Rio de Janeiro, Brasil.....	95
Considerações finais.....	110
Listagem geral de referências bibliográficas.....	114
Anexo 1 - Protocolos de uso da albumina humana.....	123
Anexo 2 - Mapa de registro de entrada de AH no Serviço de Farmácia.....	135
Anexo 3 - Formulário de coleta de dados de prontuário e instruções de preenchimento.....	137
Anexo 4 - Termo de compromisso de utilização de dados.....	145
Anexo 5 - Procedimentos especiais referentes a medicamentos.....	147
Anexo 6 - Artigo publicado.....	150

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1: Estratégias e métodos no campo da utilização dos medicamentos.....28

### Artigo 1

Anexo 1: Síntese dos protocolos de uso de albumina.....73

Tabela 1: Perdas de prontuários selecionados e excluídos da análise.....74

Tabela 2: Uso de albumina humana segundo fonte de informação por clínica.....74

Tabela 3: Indicações de uso de albumina humana.....75

Tabela 4: Adequação de uso de albumina humana.....75

### Artigo 2

Quadro 1: Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) – ponderação de condições clínicas presentes entre os diagnósticos e códigos da 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10).....91

Tabela 1: Diagnóstico principal, por Capítulos da CID-10, das internações com consumo de Albumina Humana - Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, 1999 a 2001.....92

Tabela 2: Características dos pacientes, da internação e dos hospitais , segundo categorias e proporção de óbitos- Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, 1999 a 2001.....93

Tabela 3: Quantidade de AH administrada segundo óbito, estratificado para tipo de especialidade e para gravidade - Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, 1999 a 2001 .....93

Tabela 4: Ocorrência de óbito nas internações que utilizaram albumina humana com dois modelos, os OR e os Intervalos de Confiança 99% - Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, 1999 a 2001.....94

### Artigo 3

Quadro 1: Diagnósticos relativos à doença hepática grave - Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, 1999 a 2001.....107

Quadro 2: Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) – ponderação de condições clínicas presentes entre os diagnósticos e códigos da 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10).....107

Tabela 1: Condições clínicas relativas à desnutrição - Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, 1999 a 2001.....107

Tabela 2: Internações com consumo de Albumina Humana para desnutrição - Características dos pacientes, da internação e dos hospitais - Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, 1999 a 2001.....108

Tabela 3: Características dos pacientes, da internação e dos hospitais por tipo de desfecho (inadequado/adequado) (óbito/não óbito) - Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, 1999 a 2001.....109

## **LISTA DE SIGLAS**

AH: albumina humana

AIH: Autorização de Internação Hospitalar

ANDEM: Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APhA: American Pharmaceutical Association

CEC: circulação extra-corpórea

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CID-10: 10<sup>a</sup> Revisão do Código Internacional de Doenças

CNP: colóides não protéicos

CNS: Conselho Nacional de Saúde

CTI: Centro de Terapia Intensiva

DATASUS: Banco de Dados do Sistema Único de Saúde

DGIB: Departamento Geral de Insumos Básicos

EUM: estudos de utilização de medicamentos

FCH: Ficha Cadastral de Hospital

FCT: Ficha Cadastral de Terceiros

HEMORIO: Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti

ICC: Índice de Comorbidade de Charlson

MS: Ministério da Saúde

NIH: National Institute of Health

PCO: pressão colóido-osmótica

PCP: pressão pulmonar capilar

PRP: pressão respiratória positiva

PVC: pressão venosa central

RDC: Resolução de Diretoria Colegiada

RJ: Rio de Janeiro

SAS: Secretaria de Assistência à Saúde

SES: Secretaria de Estado de Saúde

SF: Serviço de Farmácia

SIA: Sistema de Informações Ambulatoriais

SIH: Sistema de Informações Hospitalares

SUS: Sistema Único de Saúde

UFF: Universidade Federal Fluminense

UFRJ: Universidade Federal do Rio de Janeiro

UHC: University Hospital Consortium

USP: Universidade de São Paulo

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

VHA: Voluntary Hospital Association



## RESUMO

As controvérsias em torno da indicação terapêutica da albumina humana (AH) e o impacto nos custos hospitalares pelo uso irracional do produto, motivaram nas três últimas décadas, a realização de estudos a respeito do problema em diversos países. No Brasil, as iniciativas de racionalização de uso da AH são escassas e pouco difundidas. Esta tese é apresentada em três artigos que abordam os aspectos clínicos e epidemiológicos do uso da AH em hospitais do Rio de Janeiro, utilizando dados primários e secundários. No primeiro artigo, foram utilizados dados primários extraídos dos prontuários médicos de 99 pacientes maiores de 15 anos, internados em um hospital do Rio de Janeiro que receberam AH, entre março a agosto de 2001. O enfoque principal foi a adequação das prescrições às diretrizes de protocolos clínicos. Houve 33% de indicações apropriadas, 62% de inapropriadas e 5% de controversas, além de dois casos suspeitos de reações adversas. A segunda etapa do estudo, que deu origem ao segundo e terceiro artigos, foi desenvolvida com dados secundários do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde – SIH/SUS. No segundo artigo, foram analisadas 10 111 internações de maiores de 1 ano, nas quais houve uso de AH nos hospitais da Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, nos anos de 1999, 2000 e 2001. Além da descrição das características do uso da AH, foram feitas análises ajustadas das variáveis associadas ao óbito e à gravidade dos casos. Os óbitos se mostraram associados positivamente à quantidade de AH empregada, à gravidade dos casos e à especialidade médica clínica. No terceiro artigo, foram analisadas as internações nas quais a AH foi indicada para reposição nutricional, nos mesmos período e população do segundo artigo. A abordagem principal foi a exploração dos dados secundários do SIH/SUS em estudos de utilização de medicamentos. Os desfechos foram a inadequação da indicação da AH e a ocorrência de óbito entre os pacientes que receberam o medicamento como reposição nutricional. As análises mostraram maior chance de prescrição inadequada entre as internações mais longas e de ocorrência de óbito entre os mais idosos.

**Palavras chave:** albumina plasmática, prontuário médico, sistema de informação hospitalar, protocolo clínico, uso de medicamentos, avaliação dos serviços.

## ABSTRACT

*The controversies around the therapeutic indication of human albumin (HA) and the impact in hospital costs due to the irrational use of the product, have motivated in the last three decades, the accomplishment of studies regarding the problem in several countries. In Brazil, HA use rationalization initiatives are scarce and little spread. This thesis is presented in three articles that address the clinical and epidemiological aspects of HA use in Rio de Janeiro hospitals, using primary and secondary data. In the first article, primary data extracted from the medical records of 99 patients over 15 years were used, admitted to a Rio de Janeiro hospital that received HA, between March and August of 2001. The main focus was the adaptation of the prescriptions to clinical protocol guidelines. There were 33% appropriate indications, 62% inappropriate ones and 5% of controversial, besides two suspicious cases of adverse reactions. The second stage of the study, that created the second and third articles, was developed with secondary data from the Hospital Information System of the Sistema Único de Saúde SIH/SUS. In the second article, 10 111 admittances of subjects over 1 year were analyzed, in which there was HA use in the Rio de Janeiro Metropolitan Area hospitals, in the years of 1999, 2000 and 2001. Besides the description of HA use characteristics, adjusted variables analyses associated to the demise and to the gravity of the cases were made. The deaths were shown to be positively associated to the amount of HA used, the gravity of the cases and to the clinical medical specialty.. In the third article, the attendances in which there was indication of HA for nutritional replacement, in the same period and population of the second article were analyzed. The main approach was the exploration of SIH/SUS secondary data in drug use studies. The outcomes were the inadequacy of HA indication and death occurrence among the patients that received the drug as a nutritional replacement. Analyses showed higher chance of inadequate prescription among the longest length of stay in hospital and of death occurrence among the oldest.*

**Key words:** *plasmatic albumin, clinical record, hospital information system, clinical protocol, drug use, services evaluation.*

## **INTRODUÇÃO**

### **O Problema**

A albumina humana é um produto de ampla utilização e de custo elevado. O consumo mundial, de cerca de 600 toneladas por ano, corresponde a um gasto de mais de US\$ 1,2 bilhões<sup>1</sup>. No entanto, seu uso é bastante controverso, quanto às indicações e contra-indicações, e há várias discordâncias entre os protocolos disponíveis no Brasil e em outros países. A albumina humana apresenta risco de transmissão de agentes patogênicos, por ser um medicamento hemoderivado, obtido a partir do plasma humano.

### **A Albumina**

#### **Produção e Consumo**

A albumina humana (AH) é um hemoderivado injetável extraído do plasma humano, disponível em concentrações hiperosmótica ao plasma (20 a 25%), destinada à restabelecer a pressão oncótica, e iso-osmótica (4%), para a restauração de volume plasmático<sup>2</sup>. A partir da coleta de sangue humano de doadores que passaram por triagem clínica e sorológica, são obtidos os produtos sanguíneos lábeis (hemocomponentes), por fracionamento do sangue total e os produtos sanguíneos estáveis (hemoderivados), que passaram por fracionamento e processos de purificação e estabilização industriais. Dessa forma são obtidos os hemoderivados anti-hemofílicos (fator VIII plasmático, fator IX plasmático) e os não anti-hemofílicos (albumina, colas biológicas, fator VII proconvertina, fibrinogênio, fator XIII, concentrado de fatores do complexo protrombínico, fator Willebrand)<sup>3</sup>.

A AH é considerada um produto seguro, quanto à transmissão de doenças infecciosas, desde que garantidas as boas práticas de fabricação, armazenamento e administração. Na fase de fabricação, o produto é submetido a um processo de esterilização, por pasteurização a 60°C por 10 horas. Entretanto, subsiste um risco residual de transmissão de vírus e de partículas sub-virais e, atualmente, há estudos que visam o aperfeiçoamento do processo de inativação por nanofiltração<sup>3,4</sup>.

A AH está disponível no mercado brasileiro na forma de solução injetável, em frascos de 50 ml nas concentrações de 20 a 25%, e existem dezoito registros do produto no Ministério da Saúde entre importadores e produtores<sup>5</sup>. O consumo de AH no Brasil no ano de 2000 atingiu 10.000 kg e a produção nacional pública e privada atende menos de 10% do total consumido. O Ministério da Saúde, através da Anvisa, desenvolveu um projeto de implantação de unidades industriais públicas, que visa atingir auto-suficiência nacional na produção de hemoderivados, utilizando o plasma excedente dos Serviços de Hemoterapia do país<sup>6</sup>.

O preço médio no mercado brasileiro encontra-se entre US\$ 2,00 a US\$ 2,50 por grama. Em 2000, a SES/RJ adquiriu o produto a um preço médio de R\$ 5,60 por grama e, em 2001, conseguiu reduzir o custo para R\$ 4,70 por grama. Entretanto, devido ao aumento de consumo, a SES/RJ gastou com a aquisição de AH, R\$ 561.755,00, em 2000 e R\$ 693.785,00, em 2001, segundo o Departamento Geral de Insumos Básicos. O Banco de Dados do Ministério da Saúde registra valores de aquisição, pelas unidades do Sistema Único de Saúde – SUS, entre R\$ 36,00 e R\$ 55,00 por frasco com 50 ml de solução injetável de AH a 20%<sup>7</sup>.

### **Fisiologia e Farmacologia**

A albumina humana é uma proteína simétrica de baixa viscosidade, cuja estrutura interna possui 17 pontes de dissulfeto, com peso molecular entre 66.000 e 69.000. De acordo com o que foi demonstrado por Starling em 1896, ao descrever o movimento dos fluidos entre dois compartimentos separados por uma membrana semi-permeável, as proteínas contidas no meio interno são capazes de retirar fluido do meio externo, mantendo o gradiente de pressão entre ambos. Esta propriedade é chamada de efeito oncótico das proteínas. A manutenção do equilíbrio entre as pressões extra e intravascular é exercida no sistema vascular pelas proteínas plasmáticas. A albumina responde aproximadamente por 80% da pressão oncótica normal e por 50% do total de proteínas plasmáticas e da síntese protéica hepática. O fígado sintetiza albumina a uma taxa diária de 12 a 14 g/24 h (150 a 250 mg/kg). O organismo do adulto saudável contém aproximadamente 360 g de albumina. Secretada diretamente dos hepatócitos para o plasma sinusoidal, a albumina distribui-se por todo o corpo, sendo 49% no

plasma (4,0 a 5,0 g/dl) e 51% no tecido extravascular (41% na pele, 40% nos músculos, 9% no tecido subcutâneo, 7% no intestino e 3% no fígado). Devido a sua distribuição complexa e dinâmica, em diferentes níveis pelo corpo, a dosagem sérica da albumina constitui um indicador falho do total estocado. A meia-vida da albumina é de 17 a 19 dias, com 4% de degradação diária. Todos os órgãos participam da sua degradação, sendo que a mucosa intestinal e o fígado realizam 10% do total do catabolismo. Em organismos sadios a eliminação renal da albumina não atinge níveis importantes e não é influenciada diretamente pelo fígado ou pelo volume intra e extravascular<sup>8,9,10,11</sup>.

A albumina age principalmente na manutenção da pressão coloidosmótica do sangue, na regulação do volume plasmático intravascular e no transporte de ácidos graxos, de toxinas, de hormônios, de metais, da bilirrubina e de fármacos. Por este motivo, a queda no nível de albumina plasmática por diminuição da síntese, por aumento do catabolismo, ou por uma combinação dos dois fatores, leva ao déficit oncótico, que produz edema e diversas outras alterações fisiológicas<sup>8,9</sup>.

### **Efetividade e uso terapêutico**

As indicações terapêuticas para o uso da AH estão, em sua maioria, relacionadas à reposição de perdas volêmicas agudas e à manutenção da pressão coloidosmótica do plasma em pacientes com hipoalbuminemia por perdas ou por redução de síntese. Entretanto, em muitos casos é possível e até recomendada a substituição terapêutica da AH por expansores plasmáticos sintéticos, que reduzem a chance de efeitos adversos e os custos de tratamento. Os principais expansores sintéticos são as soluções cristalóides (cloreto de sódio, Ringer) e os colóides não protéicos (dextrana, poligelina, amido hidroxetil)<sup>12,13</sup>. Abaixo estão descritos os principais usos clínicos correntes da AH, segundo graus de evidências de efetividade.

#### Evidências favoráveis (indicação apropriada):

- Cirurgia cardiopulmonar com circulação extracorpórea – como *prime* da bomba cardiopulmonar, para hemodiluição e para evitar adesão plaquetária na superfície da bomba e queda do número de plaquetas na corrente sanguínea<sup>11,15</sup>.

- Grandes queimados, com mais de 30% de área corporal atingida – efetivo apenas após as primeiras 24 a 48 horas para reabsorção de edema, reposição de volume intravascular e perdas protéicas importantes ou em casos de terapia com cristalóide não efetiva e contra-indicação de colóide não proteico<sup>11,12</sup>.

- Insuficiência hepática aguda - Cirrose hepática aguda / Transplante hepático / Ressecção hepática (>40%) / Doença de Wilson – controle de ascite e de edema periférico; queda da pressão oncótica por falência da síntese de albumina; remoção da bilirrubina e de toxinas ligadas a proteínas. Prevenção do comprometimento renal em pacientes com cirrose e peritonite<sup>11,12,13,14</sup>.

- Nefrose aguda – associado ao uso de diuréticos de alça, em síndrome nefrótica aguda e falência renal, com edema pulmonar agudo ou periférico<sup>11,12,15</sup>.

- Paracentese – reposição de volume e manutenção da função cardiovascular em grandes ascites, com remoção de mais de 4 litros de líquido, e nos casos de refratariedade a diuréticos e de necessidade de restrição de sódio<sup>11</sup>.

- Plasmaferese – reposição de líquido, em conjunto com outro expansor de volume, em grandes trocas plasmáticas (>20 ml/kg/sessão ou 20 ml/kg/semana)<sup>11,12</sup>.

#### Evidências inconclusivas (indicação controversa):

- Cirurgia abdominal radical – reposição no pós-operatório de perdas severas de albumina pelo intestino traumatizado<sup>13,15</sup>.

- Diálise – prevenção de choque e hipotensão em dialisados com anemia severa e uremia, que não toleram grandes volumes de solução salina<sup>15</sup>.

- Hiperbilirrubinemia neonatal – remoção de bilirrubina na doença hemolítica grave, devido à propriedade carreadora da albumina<sup>12</sup>.

- Hipovolemia aguda em choque hemorrágico e não hemorrágico - expansão de volume intravascular, manutenção do débito cardíaco e da pressão coloidosmótica do plasma. Os expansores não protéicos são a terapêutica de primeira escolha, mas a AH pode ser indicada quando há necessidade de restrição de sódio ou quando houver contra-indicação de outros expansores. Nos idosos, a AH pode ser mais bem tolerada do

que os demais expansores no pós-cirúrgico ou no choque secundário à bacteremia, falência renal e coma hepático<sup>11,12</sup>.

- Infusão de insulina – redução da perda de insulina por adsorção da AH ao sistema de infusão<sup>16</sup>.

- Pancreatite – há algumas evidências de efetividade apenas em pancreatite severa necrosante<sup>12</sup>.

- Profilaxia de flebite – prevenção de irritação venosa por infusão de vinorelbina em pacientes de quimioterapia<sup>11</sup>.

- Síndrome da angústia respiratória no adulto – melhoria da função pulmonar, em associação com furosemida, movendo água do tecido intersticial para o plasma. O uso preventivo da AH é controverso, devido ao risco de edema pulmonar por reversão oncótica<sup>11,12,15</sup>.

- Síndrome de hiperestimulação ovariana, associada a tratamento reprodutivo – redução da incidência e severidade de complicações, como hipovolemia, hemoconcentração, oligúria e desequilíbrio eletrolítico em pacientes de alto risco<sup>11</sup>.

#### Sem evidências de efetividade (indicação inapropriada):

- Cirrose crônica – não há evidências de efetividade no tratamento da hipoproteinemia em cirróticos crônicos<sup>15</sup>.

- Hipoalbuminemia / Desnutrição – A AH não é considerada uma boa fonte nutricional por ser pobre em triptofano, um aminoácido essencial. Além disso, algumas evidências sugerem que a sua administração excessiva, com doses maiores do que 25 g/dia, pode inibir a síntese e aumentar o catabolismo<sup>9,20</sup>. Não foram encontradas evidências do benefício da AH na reposição protéica<sup>21</sup>. Nesses casos, a administração de aminoácidos mostra-se mais efetiva<sup>22</sup>. Alguns autores consideram que a AH é efetiva na hipoalbuminemia aguda (<2,0g/dl) ou em pacientes com diarreia (>2 l/dia), para reposição por perda ou redução de síntese<sup>12</sup>.

- Isquemia cerebral – não há evidências suficientes que sustentem o uso de AH como terapêutica de escolha para redução da viscosidade sanguínea e restauração da perfusão tecidual, melhorando o quadro neurológico<sup>18,19</sup>.

- Nefrose crônica - não é indicado em nefrose crônica para repor perdas proteicas por via renal<sup>15,17</sup>.

- Transplante (exceto hepático) – não há evidência de efetividade no intra e pós-operatório de transplante renal<sup>12</sup>.

Segundo o Drugdex<sup>11</sup>, base de dados eletrônica internacional sobre medicamentos, o uso de AH está contra-indicado em casos de: anemia severa, hipersensibilidade à albumina, insuficiência cardíaca, prematuridade e desidratação, sendo que, neste último caso, seu uso só é admitido se associado com solução cristalóide para expansão de volume. Não deve ser usada em presença de normo ou hipervolemia e como repositor de sangue total. A AH não contém fatores de coagulação e, por isso não deve ser usada para o controle de hemorragias.

### **Reações adversas**

O monitoramento dos efeitos adversos atribuídos ao uso de hemoderivados integra o campo de atuação da Farmacovigilância, porque esses produtos são considerados medicamentos<sup>3</sup>. As reações adversas à administração intravenosa de AH, inclusive as reações alérgicas, são eventos considerados pouco frequentes<sup>23</sup>. Entretanto a literatura aponta reações de diversas naturezas, algumas graves:

- Defeitos de coagulação – o mecanismo de coagulação pode ser afetado pela expansão de volume e conseqüente diluição dos fatores<sup>24</sup>.

- Depressão miocárdica agravada em pacientes chocados por alteração da razão cálcio sérico/cálcio total<sup>25</sup>.

- Edema pulmonar em grandes queimados por utilização de AH a 25% sem diluição com cloreto de sódio até obtenção de solução isotônica e isooncótica<sup>26</sup>.

- Hemólise – podem ocorrer hemólise e falência renal em plasmafereses com solução de AH 5%, preparada por diluição de AH hipertônica 25% em água estéril<sup>18</sup>.

- Hipersensibilidade – pode ocorrer febre, calafrios, tremores, náuseas, desconforto abdominal, mal estar, cefaléia, rubor, urticária, dispnéia, taquicardia, hipotensão, colapso, associadas com contaminação bacteriana e pirogênica, geralmente ligadas a práticas de fabricação e administração inadequadas. A descontinuidade da terapêutica, na maioria das vezes, faz cessar os sintomas<sup>27</sup>.



- Hipervolemia seguida de edema pulmonar e falência cardíaca congestiva, por infusão de AH rápida ou excessiva<sup>28,29</sup>.

- Intoxicação por alumínio – pode ocorrer em prematuros e em pacientes com falência renal dialisados. Por esse motivo a Farmacopéia Européia limitou a concentração de alumínio na AH em 200 mcg/l<sup>4</sup>.

- Nefrotoxicidade – o uso de AH em choque hipovolêmico pode causar retenção de sódio<sup>30</sup>.

- Teratogenicidade – não há estudos conclusivos a respeito da teratogenicidade da AH. Portanto só deve ser administrada em grávidas, quando claramente indicada<sup>11,31</sup>.

### **Epidemiologia**

Em revisão sistemática de 30 ensaios clínicos randomizados, realizada pelo *Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers*, não foram encontradas evidências de redução de mortalidade com a utilização de AH em pacientes críticos com hipovolemia, sangramento e hipoproteinemia quando comparados quanto ao uso de outros expansores plasmáticos. Ao contrário, a utilização da AH nesses pacientes pareceu levar a aumento de 6% no risco de mortalidade, comparados aos pacientes que receberam soluções cristalóides expansoras de volume. Entretanto, a mais recente atualização desta revisão não mostrou evidências de benefícios da AH, quando comparada aos cristalóides<sup>32</sup>. O maior peso do novo resultado advém de um grande ensaio clínico randomizado, realizado na Austrália e Nova Zelândia, com 6997 pacientes, que comparou a efetividade da AH a 4% e da solução salina 0,9%, como fluidos de ressuscitação e não encontrou evidências de vantagens de um tratamento sobre o outro<sup>33</sup>.

Duas outras revisões *Cochrane* de 57 e de 53 ensaios clínicos randomizados e quase randomizados, também não mostraram evidência de maior efetividade das soluções colóides, entre as quais a AH, em relação aos cristalóides em pacientes com hipovolemia, sepsis, trauma e em per e pós-operatório<sup>34,35</sup>.

Segundo Erstad<sup>8</sup>, as meta-análises citadas, que foram publicadas pela primeira vez entre 1997 e 1999, evidenciaram a inadequação da AH como terapêutica de escolha

para pacientes críticos e indicaram a necessidade de estimular novos estudos e revisões, em busca de evidências consistentes para o uso racional da AH e de seus substitutos terapêuticos.

### **Protocolos e estudos de utilização**

A albumina humana é um medicamento injetável, desenvolvido na década de 1940 e, desde então, seu uso apropriado vem sendo debatido, bem como as alternativas terapêuticas menos dispendiosas. Em 1975, motivado pela percepção de que o uso inadequado de albumina humana acarretava em custos desnecessários ao sistema de saúde e que, em muitos casos substitutos terapêuticos mais baratos eram igualmente efetivos, o *National Institute of Health (NIH)*, Bethesda, realizou uma conferência de consenso, que envolveu os setores público e privado, para desenvolver um protocolo de uso da albumina humana. O estudo abrangia três projetos: (a) oficina de trabalho para definir o estágio de conhecimento sobre estrutura, síntese, funções e revisão do uso clínico corrente da AH; (b) elaboração de recomendações de pesquisas puras e aplicadas, nos aspectos em que havia poucas evidências ou controvérsias; (c) proposição de protocolo para o uso clínico adequado da AH<sup>9,15</sup>.

O estudo, publicado no *JAMA* em 1977, foi durante duas décadas a base de protocolos de vários hospitais e de estudos clínicos, artigos de revisão, livros-texto, bem como da prática terapêutica corrente. Os conhecimentos agregados, a partir de estudos posteriores, tornaram necessária a revisão dos parâmetros de prescrição e uso do produto, dando origem à elaboração de novos protocolos<sup>12</sup>. No Anexo 1 estão apresentados os resumos dos protocolos considerados mais importantes.

Em 1993, o *Clinical Practice Advancement Center*, ligado ao *University Hospital Consortium (UHC)*, composto por 68 hospitais universitários americanos, propôs-se a desenvolver um protocolo para o uso apropriado de soluções de albumina humana, colóides não protéicos e cristalóides. As principais motivações para o projeto foram os elevados gastos com albumina, que durante 1992, variaram entre US\$ 60 e 800 mil, por hospital membro do *UHC*, além da necessidade de incorporar os avanços de

conhecimento e as evidências surgidas, desde a elaboração do protocolo *NIH*, em 1975. Um painel formado por 31 especialistas de 26 hospitais do *UHC* chegou ao modelo final de protocolo por processo de consenso sistemático (Anexo 1). As conclusões do artigo de apresentação do protocolo *UHC* apontaram a necessidade da realização de estudos observacionais multicêntricos para avaliar a validade e o impacto da sua implantação, bem como a possibilidade de utilizá-lo como modelo para protocolos locais<sup>12</sup>. Assim, quatro meses após a distribuição do protocolo *UHC* e sem que tenha havido esforços educacionais para o seu emprego, foi realizado um estudo observacional prospectivo multicêntrico em 15 hospitais do *UHC*, entre abril e maio de 1994, para avaliar a adequação terapêutica e as implicações econômicas do uso da albumina humana (AH) e dos colóides não protéicos (CNP). Os resultados mostraram que no total de 982 prescrições, 24% eram apropriadas e 76% inapropriadas, de acordo com as diretrizes do protocolo. Três quartos dos pacientes que receberam AH não tinham contra-indicações para receber CNP, opção de menor custo e, em um quarto destes casos, os CNP eram terapêuticamente intercambiáveis com a AH. Os resultados indicaram a necessidade de implantar efetivamente o protocolo para aumentar o custo-efetividade da prescrição de AH<sup>36</sup>.

Em 2000, o *UHC* desenvolveu um novo protocolo de AH e substitutos, incorporando as evidências científicas surgidas desde 1993. Alguns meses após foi realizado um estudo de utilização, com o intuito de avaliar o padrão de uso de AH em 53 hospitais do *UHC* e da *Voluntary Hospital Association (VHA)*. As proporções de inadequação de prescrição da albumina entre as clínicas foram 57,8% em adultos e 52,2% em crianças<sup>37</sup>.

Um estudo observacional prospectivo foi realizado em dois hospitais universitários na Espanha, entre outubro de 1995 e março de 1996, para caracterizar o uso da albumina, avaliar a adequação da prescrição e a repercussão econômica do uso inapropriado. O protocolo de referência, escolhido pela qualidade metodológica, foi o publicado em 1995 por Vermeulen et al<sup>12</sup>. Durante o período do estudo, dois especialistas analisaram as prescrições de albumina de 197 pacientes, que receberam um total de 3208 frascos de 50 ml de AH a 20%. Apenas 8,1% das prescrições foram consideradas apropriadas, não se encontrando diferenças significativas entre os dois

hospitais, quanto ao grau de adequação. Em 63,5% do total de prescrições inapropriadas, os pacientes não necessitavam receber qualquer tipo de expansor plasmático e em 28% dessas prescrições, os colóides não protéicos correspondiam à terapêutica de escolha. Mais de 90% dos frascos foram consumidos em prescrições inapropriadas, o que acarretou impacto de custos importante<sup>38</sup>.

O *Grupo Andaluz para Estudios de Utilización de Medicamentos* desenvolveu, em 1997, um protocolo de consenso multidisciplinar para o uso de albumina (Anexo 1). Em seguida, foi conduzido um estudo multicêntrico em 22 hospitais públicos da Espanha. Em 3 dias não consecutivos, repetidos durante um período de 5 meses, foram analisadas 242 prescrições de albumina que consumiram 62.282 g da albumina, com um custo de US\$ 183.796,00. Desse total, somente 59 prescrições, correspondentes a 14.539 g do produto (23%), foram consideradas apropriadas. Do total de prescrições não apropriadas, em 63,5% dos casos não havia indicação de uso de expansores plasmáticos e em 13% dos casos, os expansores sintéticos não foram considerados como substitutos terapêuticos. O custo do uso apropriado da albumina foi US\$ 42.905,00 (23%) e o do inapropriado, US\$ 140.891,00 (77%). Entretanto, os resultados mostram alguma melhoria nos padrões de prescrição, quando comparados com os obtidos no estudo de Vargas et al<sup>38</sup>. A introdução de protocolo específico pode ter contribuído para a melhoria da racionalidade da prescrição, em relação ao estudo anterior, embora tenham sido realizados com instituições e profissionais diferentes e possa ter havido presença de viés de seleção, pois 10 hospitais selecionados não participaram<sup>39</sup>.

Com o objetivo de descrever e avaliar o impacto da adoção de protocolo na prescrição da albumina foi realizado um estudo no Hospital Tenon de 850 leitos, em Paris, França, no ano de 1996, obedecendo à metodologia preconizada pela *Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale – ANDEM*. O estudo desenvolveu-se em 5 etapas: escolha do objeto; organização do método de trabalho; inquérito sobre a prática clínica; desenvolvimento de protocolo de recomendações obtido por consenso (Anexo 1) e avaliação do impacto da difusão das recomendações no consumo e nos padrões de prescrição da albumina. As prescrições foram classificadas em três grupos, de acordo com os critérios do protocolo: Grupo I – Indicações apropriadas e bem estabelecidas; Grupo II – Indicações pouco estudadas

e/ou controversas e Grupo III – Indicações inapropriadas. No período anterior à implantação do protocolo, de fevereiro até maio de 1996, foram observados 25,5% de adequação e 38,5% de inadequação, sendo as restantes classificadas como Grupo II. No período subsequente à implantação, de julho até outubro de 1996, a proporção de adequação elevou-se para 47,5% e a de inadequação caiu para 14,5%. Durante os 4 meses posteriores, de novembro de 1996 até fevereiro de 1997, o processo de avaliação foi mantido e a proporção verificada de adequação atingiu 59%. Nesse último período não houve registro de prescrição inapropriada. A redução de consumo de albumina, considerando todo o período do estudo, foi da ordem de 60%. As conclusões do estudo indicaram a importância do envolvimento dos profissionais de saúde, especialmente do corpo clínico, na elaboração e implantação do protocolo, o que aumentou a aceitabilidade e os impactos positivos<sup>40</sup>.

### **Protocolos clínicos práticos – desenvolvimento e avaliação**

A simples divulgação de um protocolo tem baixo impacto e considera-se que são necessários de cinco a dez anos para obter melhorias significativas da prática profissional, após a implantação de protocolos práticos. A estratégia organizacional adotada é decisiva no sucesso do processo e deve ser acompanhada de intervenções educacionais e estudos de avaliação<sup>41</sup>.

No caso da AH, desde meados da década de 70, instituições e pesquisadores de diversos países, desenvolvem protocolos práticos para a racionalização de indicação e prescrição. Entretanto, em muitos casos, mesmo vários anos após a adoção do protocolo, o nível de adesão não atinge taxas elevadas, mantendo-se alta a proporção de prescrições em desacordo com as diretrizes. Este é um problema que pode afetar todos os tipos de protocolos práticos e estão ligados a fatores como, a resistência à interferência na prática clínica, o emprego de estratégias inadequadas ou insuficientes de adesão, a rigidez da condução terapêutica proposta, os conflitos de interesses.

Segundo Woolf<sup>42</sup>, o desenvolvimento de um protocolo prático baseado em evidências deve seguir metodologia bem definida, que segue seis etapas:

1. Seleção precisa do tema e do método – especificação do foco da revisão, limites da pesquisa bibliográfica.
2. Revisão sistemática – envolvendo as etapas de (a) pesquisa de literatura, (b) análise crítica dos estudos e (c) síntese de resultados.
3. Opinião de especialistas – sobre aspectos éticos, relação risco-benefício, decisões sobre evidências inconclusivas ou controversas.
4. Considerações de políticas públicas – sobre custo-efetividade ou custo-utilidade, acesso, conflitos de interesses.
5. Desenho do documento – garantindo clareza de linguagem e das recomendações (por códigos ou categorias).
6. Revisão periódica por especialistas (*peer-review*) – proposição de adequações e de atualizações das evidências.

As principais limitações dos protocolos baseados em evidências são: (a) preconizar intervenções que não são de interesse dos pacientes; (b) apresentar limitações científicas, devido à carência de dados e à baixa capacidade de generalização; (c) apresentar vieses ou conflito de interesses; (d) não dar abertura para individualização de tratamentos, reduzindo a decisão a algoritmos simplistas; (e) ser imposto, rigidamente, por gestores, financiadores ou instâncias jurídicas e (f) não ter capacidade de, somente pelas qualidades do método, do conteúdo, do formato e da origem, promover mudanças. Esta última limitação, considerada fundamental, indica a necessidade de acompanhar o desenvolvimento do protocolo por estratégias ativas de disseminação e implantação que garantam a transposição das evidências para a prática<sup>42</sup>.

Protocolos clínicos práticos devem estar apoiados em evidências relevantes, mas não devem ser vistos, automaticamente, como evidências conclusivas de padrões de tratamento. As principais vantagens da adoção de protocolos clínicos práticos são: (a) a capacidade de descrever um padrão aceitável de tratamento, em situações onde há grande variabilidade entre profissionais; (b) promoção da melhoria dos resultados, porque incorporam os avanços científicos; (c) promoção de melhoria sistêmicas dos

sistemas de atenção à saúde; (d) promoção da melhoria nos padrões dos cuidados aos pacientes. Os principais ataques ao modelo têm sido as acusações de que promove a medicina de “livro de cozinha” e que o foco está mais no aspecto custo-efetividade do que no incremento da qualidade. Os protocolos podem descrever o melhor cuidado para uma população, mas não necessariamente para o indivíduo e, portanto, deve ser evitado chegar ao extremo da homogeneização dos cuidados à saúde<sup>43</sup>.

Considera-se que os protocolos práticos são importantes fontes de aprofundamento dos estudos de utilização de medicamentos (EUM) e das revisões de utilização de medicamentos. Entretanto, há necessidade de estratégias de aperfeiçoamento para otimizar seu uso, garantindo que sejam bem aceitos, confiáveis e facilmente acessíveis pelos profissionais de saúde<sup>44</sup>.

O método proposto pela *American Pharmaceutical Association*<sup>44</sup> para o desenvolvimento de protocolos envolve quatro etapas:

1. Autores e consultores do projeto realizam a seleção da população alvo e da intervenção, fazem a revisão sistemática e a avaliação das evidências científicas e desenvolvem o desenho inicial do protocolo.
2. Um painel interdisciplinar desenvolve um segundo desenho do protocolo, através da revisão do desenho inicial e das evidências científicas e, se necessário faz adequações no tema e na população alvo. Quando as evidências são inconclusivas ou controversas, os painelistas decidem por consenso.
3. Um grupo interdisciplinar de revisores especialistas (*peer review*) e os autores da versão inicial avaliam o conteúdo, a validade e a aplicabilidade do protocolo, configurando a versão final do documento.
4. Publicação no *AphA Guide to Drug Treatment Protocols*.

Cabana et al.<sup>46</sup> revisaram 76 artigos selecionados sobre obstáculos à adesão a protocolos. Foram identificados 293 obstáculos, porém 58% dos estudos analisaram apenas um tipo de obstáculo, prejudicando a generalização, porque os problemas podem ser distintos para as diferentes intervenções. Os principais obstáculos detectados foram a falta de percepção da importância, as barreiras externas à implantação, a discordância da conduta e a falta de familiaridade com protocolos.

Uma revisão bibliográfica de protocolos publicados entre 1985 e 1997, avaliou 279 protocolos produzidos por 69 grupos ou instituições, quanto à adoção de padrões metodológicos bem estabelecidos. Foi verificado que a média de adesão a padrões metodológicos cresceu de 36,9% em 1985 para 50,4% em 1997. O ponto mais crítico identificado pelo estudo corresponde à identificação, avaliação e síntese das evidências científicas, porque neste aspecto, somente cerca de 35% dos protocolos estudados adotavam padrões metodológicos aceitáveis. O tempo de vigência e a aceitação das diretrizes dos protocolos apresentaram associação positiva com a observância dos padrões. Não foram encontradas diferenças significativas de qualidade, relacionadas à origem institucional dos protocolos analisados (agências governamentais ou sociedades médicas)<sup>47</sup>.

Um estudo de adesão a dois protocolos de procedimentos cirúrgicos para doenças cardiovasculares utilizou uma amostra randomizada de 3960 pacientes de cinco estados americanos, entre 1991 e 1992. Os achados sugerem que a adesão depende mais da relevância das evidências de ensaios clínicos em que o protocolo se baseia, do que na sua origem institucional ou na composição do painel de especialistas. Aponta também a necessidade de revisões anuais das recomendações, com base em novos estudos, como forma de manter a utilização e a credibilidade do protocolo<sup>48</sup>.

Em 270 hospitais do Reino Unido, foi realizado um inquérito com o *staff* sênior médico, obtendo 75% de taxa de resposta, para avaliar a percepção e aceitação de protocolos clínicos, os hospitais previamente envolvidos com o desenvolvimento de protocolos, bem como as estratégias adotadas para desenvolvimento, disseminação, implantação e avaliação dos protocolos. Dos respondentes, 99% consideraram protocolos uma boa idéia, 90% relataram atividades de protocolo nas instituições e 90% eram favoráveis a protocolos baseados em evidências. As principais estratégias apontadas para difusão, implantação e avaliação foram a auditoria clínica (97%), as conferências locais de consenso (88%) e a revisão por especialistas (83%)<sup>49</sup>.

Curry descreve estratégias para melhorar a implantação de protocolos, uma vez que a disponibilidade não garante, automaticamente, mudanças de prática. As estratégias de desenvolvimento descritas são a adoção de processo de revisões



sistemáticas e de meta-análises e o uso de painel de especialistas. As estratégias de disseminação e adesão apontadas no artigo incluem o endosso de organizações profissionais e medidas de qualidade, baseadas em resultados relacionados ao protocolo<sup>50</sup>.

Uma revisão de 23 artigos relevantes sobre adesão a protocolos endossados por organizações oficiais, que envolviam 143 tipos de procedimentos, identificou uma média de 45% de taxa de adesão, tendo encontrado as taxas mais altas nas especialidades de Cardiologia (63,6%) e Oncologia (62,2%). Verificou-se, também, que os procedimentos de alta complexidade apresentaram taxas de adesão mais baixas (41,9%) do que os de baixa complexidade (55,9%)<sup>51</sup>.

Um estudo australiano analisou o impacto da adaptação local de protocolos nacionais na adesão e mudanças de práticas, uma estratégia muitas vezes apontada como efetiva na literatura. O estudo envolveu dois protocolos, para situações clínicas diferentes. Em duas amostras randomizadas de 200 prescritores cada, um grupo recebeu o primeiro protocolo adaptado e o outro recebeu o original. Para o segundo protocolo, o grupo controle passou a ser caso e vice-versa. Após esta etapa, um conjunto de estratégias de disseminação foi desenvolvido para ambos os grupos. Após a disseminação, as taxas de adesão apresentaram elevação, em ambos os grupos, independentemente de qual grupo havia recebido protocolo adaptado, ou não, mostrando ser esta a estratégia mais efetiva e eficiente para a implantação de protocolos<sup>52</sup>.

O *Hospital San Jose*, no Chile, implantou um programa de garantia de qualidade de prescrição e dispensação de antibióticos de uso restrito, em que uma das estratégias principais foi a implantação de protocolo específico. Foi registrado um nível de adesão de 86,8%, considerado elevado na literatura, porém ainda insatisfatório para os objetivos do programa. O estudo aponta a necessidade de aperfeiçoar as estratégias de adesão e a edição de guia farmacoterapêutico para reforçar as recomendações do protocolo<sup>53</sup>.

## **O Sistema de Informações Hospitalares**

Na década de 1970 foi implantado um sistema de informações destinado a controlar o pagamento pelo setor público de saúde dos serviços prestados pelos hospitais contratados. Após a criação do Sistema Único de Saúde - SUS, na década de 1990, passou a ser denominado Sistema de Informações Hospitalares – SIH e teve sua abrangência ampliada, passando a cobrir toda a produção hospitalar pública e privada financiada pelo SUS<sup>54</sup>, que corresponde a cerca de 70% das internações do país<sup>55</sup>. O SIH/SUS contém informações sobre mortalidade, morbidade, consumo de recursos, procedimentos diagnósticos e de alta complexidade, características demográficas e geográficas, complexidade, especialidades e natureza dos hospitais<sup>56</sup>.

O SIH/SUS constitui uma base de dados nacional sobre informações hospitalares, cujo principal instrumento é a Autorização de Internação Hospitalar-AIH, que apresenta as variáveis agrupadas em cinco categorias:

- Identificação – número da internação e características do órgão gestor emissor;
- Internação – identificação do paciente, procedimento autorizado, identificação dos responsáveis pela internação e pela emissão da AIH, tipo de admissão, campo para causas externas e data de emissão;
- Procedimentos especiais – uso de UTI, de insumos especiais ou outros que agreguem valores adicionais aos da tabela;
- Serviços profissionais – procedimentos, exames e terapias;
- Assistência prestada – datas de admissão e alta, motivo de alta, óbito, diagnósticos primário e secundário, principal procedimento realizado;
- Assistência prestada – datas de admissão e alta, motivo de alta, óbito, diagnósticos primário e secundário, principal procedimento realizado.

Outros instrumentos complementam o SIH/SUS: Laudo Médico para emissão de AIH, Ficha Cadastral de Hospital – FCH e Ficha Cadastral de Terceiros – FCT<sup>54</sup>.

O SIH/SUS tem como objetivos conhecer os custos da hospitalização, o tempo de permanência, a evolução, os aspectos clínicos e epidemiológicos. Representa uma importante fonte de informações para a programação, gerência e avaliação dos serviços

hospitalares, para a investigação em serviços de saúde, para estudos epidemiológicos e para vigilância em saúde<sup>54,59</sup>. Apesar disso, desde a sua criação observa-se que os dados são pouco convertidos em informações que subsidiem a tomada de decisões. A análise dessas informações pode auxiliar no conhecimento da realidade, no planejamento em nível local e em estudos epidemiológicos<sup>55</sup>. Em muitos países, grandes bancos de dados administrativos têm sido empregados para a avaliação de desempenho dos serviços de saúde<sup>58</sup>, porque permitem acesso a um grande volume de informações, em curto espaço de tempo entre o evento e seu registro e sem custos adicionais para o sistema de saúde<sup>57</sup>.

A criação do Departamento de Informação e Informática do SUS, o DATASUS, possibilitou a informatização do sistema, contribuindo para a melhoria da qualidade dos dados e para a redução da inconsistência dos dados. Entretanto, persistem problemas relacionados aos registros de morbidade, à validade dos dados e à não identificação de reinternações e de transferências, o que pode levar à contagem dupla de pacientes<sup>54</sup>. Além disso, a reduzida disponibilidade de dados clínicos dos pacientes é uma desvantagem importante, porque restringe o número de variáveis de risco para ajuste de medidas de desempenho<sup>58</sup>.

### **Campo conceitual - farmacoepidemiologia**

Este estudo está inserido no campo da Farmacoepidemiologia ou Epidemiologia do Medicamento, que agrega conhecimentos da Farmacologia Clínica e da Epidemiologia. Pode ser definida como a aplicação do raciocínio e dos métodos epidemiológicos ao estudo do uso e dos efeitos benéficos e adversos dos medicamentos nas populações humanas. A Farmacoepidemiologia tem por objetivos descrever, explicar, controlar e prever a utilização e os efeitos da terapêutica medicamentosa em tempo, espaço e populações definidas<sup>60</sup>. O âmbito da Farmacoepidemiologia abrange duas vertentes principais:

- Farmacovigilância – compreende o conjunto de métodos e técnicas que têm por objetivo a identificação e a avaliação dos riscos e dos efeitos do uso agudo e crônico dos tratamentos farmacológicos, no conjunto da população ou em subgrupos de pacientes

expostos a tratamentos específicos. A Farmacovigilância ocupa-se principalmente, da pesquisa e do monitoramento de reações adversas relacionadas ao uso terapêutico dos medicamentos<sup>61</sup>.

- Estudos de Utilização de Medicamentos – são aqueles que compreendem a comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase especial sobre as conseqüências médicas, sociais e econômicas resultantes<sup>62</sup>.

Os Estudos de Utilização de Medicamentos integram o conjunto de estratégias de racionalização do uso de fármacos<sup>63</sup>. Têm como principais objetos de investigação a oferta de medicamentos, os estudos quantitativos de consumo, os estudos qualitativos de consumo, os estudos de hábitos de prescrição, os estudos de cumprimento da prescrição médica e a vigilância orientada para problemas<sup>61</sup>.

*Quadro 1 - Estratégias e métodos no campo da utilização dos medicamentos*

<i>Utilização de medicamentos</i>	<i>Fontes</i>	<i>Principal informação obtida</i>
Oferta de medicamentos	Registros nacionais. Catálogos nacionais oficiais. Catálogos elaborados pela indústria farmacêutica.	Qualidade da oferta. Qualidade da informação oferecida.
Estudos quantitativos de consumo	Cifras de vendas de empresas privadas especializadas. Cifras de aquisições realizadas por monopólios de distribuição ou de consumo elaboradas por organismos oficiais. Amostras de prescrições hospitalares ou extra-hospitalares.	Tendências comparadas de consumo de produtos. Motivações para a prescrição. Comparação de uso entre regiões ou entre períodos.
Estudos sobre a qualidade do consumo	Amostras dos medicamentos mais vendidos, mais receitados ou adquiridos sem receita com maior frequência.	Qualidade dos medicamentos mais utilizados e sua evolução. Caracterização da utilidade potencial dos medicamentos no sistema sanitário.
Estudos de hábitos de prescrição médica	Amostras de prescrições na comunidade e nos hospitais. Histórias clínicas e prontuários	Prevalência da prescrição médica. Relação entre indicação e prescrição.
Estudo de cumprimento da prescrição	Técnicas indiretas (curso clínico, detecção de marcadores fisiológicos, entrevistas estruturadas, monitorização da medicação) e técnicas diretas (determinação de um fármaco, metabólito ou marcador em líquidos orgânicos).	Prescrição comparada com o uso real. Fatores corretivos e de confusão no estabelecimento de relações benefício-risco. Grau de informação do paciente sobre a doença e os efeitos da medicação (indicador da relação médico/paciente).
Vigilância orientada para problemas	Histórias clínicas. Pacientes-problema. Tratamentos-problema	Descrição detalhada de critérios de utilização de fármacos e de técnicas e protocolos terapêuticos.

Fonte:Tognoni & Laporte, 1989<sup>61</sup> – Modificado

Considerando as modalidades apresentadas no Quadro 1, o presente trabalho pode ser classificado entre os estudos de hábitos de prescrição médica e de vigilância orientada para problemas. Também, pode ser enquadrado entre os estudos qualitativos de utilização de medicamentos que abrangem a avaliação e revisão de uso de medicamentos (*Drug Use Evaluation* ou *Drug Use Review*) e o desenvolvimento de indicadores. Os estudos de avaliação e revisão de uso de medicamentos utilizam dados de prescrição, cruzando informações ligadas à indicação, à dose, ao curso e à extensão da terapêutica e estão centrados na adequação de uso. O objetivo destes estudos é, através de intervenções contínuas, propiciar a diminuição de custos e o incremento de qualidade<sup>64</sup>.

Para os estudos farmacoepidemiológicos têm sido adotadas abordagens distintas, que incluem estudos transversais, observações de coortes de usuários, análises de séries de casos e estratégias de casos e controles<sup>65</sup>. Habitualmente, as informações são extraídas, retrospectiva ou prospectivamente, de fontes primárias, tais como, prescrições e prontuários médicos. Outra possibilidade para estudos desta natureza é a utilização de fontes secundárias, como bancos de dados hospitalares ou ambulatoriais. No Brasil, o SIH e o SIA registram informações da assistência hospitalar e ambulatorial, no âmbito do Sistema Único de Saúde. Estes bancos, entretanto, por serem de caráter administrativo, têm limitações importantes, entre as quais, a reduzida disponibilidade de variáveis de uso de medicamentos associadas às variáveis de morbidade ou sócio-econômicas<sup>65</sup>.

## **JUSTIFICATIVA**

No Brasil os estudos de utilização da albumina humana em hospitais são escassos. O estudo das características do consumo e da prescrição da albumina humana pode fornecer importantes subsídios para o delineamento de ações que visem a racionalização de seu uso. Para atingir esse objetivo, é importante o estabelecimento de protocolos de utilização e de procedimentos de controle da aquisição e da distribuição, capazes de contribuir para a redução de riscos para os pacientes e de custos, acarretados pelo uso inadequado do produto.

O Ministério da Saúde, no ano de 2000 publicou a Portaria SAS/MS nº 247 de 14/07/2000<sup>66</sup>, que estabelece diretrizes para o uso de AH. Este documento, além de pouco divulgado, apresentava divergências importantes com protocolos internacionalmente aceitos. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA/MS) publicou, em 11/05/2004, a Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 115<sup>67</sup>, que aprova diretrizes para o uso de AH. Apesar da adequação das recomendações propostas no documento, para que possa se converter em um instrumento efetivo de racionalização terapêutica do medicamento em questão, sua implantação deve vir acompanhada por estratégias ativas e específicas de disseminação e por estudos de avaliação de efetividade e eficiência.

No Brasil, existem algumas iniciativas isoladas de adequação e controle do uso da albumina humana, como no Hospital das Clínicas da USP, no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ, no Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, em São Paulo e no Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti (HEMORIO) da SES/RJ. Entretanto, não se conhece a dimensão do problema e o protocolo instituído pela Anvisa, ainda não está efetivamente implantado e incorporado à prática clínica.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo geral**

Avaliar os padrões do uso de albumina humana, quanto aos aspectos clínicos e epidemiológicos, na rede hospitalar da Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

### **Objetivos específicos**

Descrever e analisar, criticamente, as características do uso de albumina humana em hospital selecionado da rede pública de saúde, localizado no Estado do Rio de Janeiro, segundo registros de prontuário.

Descrever e analisar as características de uso de Albumina Humana nos hospitais da Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, segundo os registros do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde - SIH/SUS.

Explorar as possibilidades de utilização do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde - SIH/SUS, para descrever e analisar a adequação da prescrição da albumina humana, com ênfase à reposição nutricional, na rede hospitalar da Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Artigo 1**

#### **Delineamento**

Este estudo enfoca as características da utilização de AH, através de um estudo seccional realizado em hospital, da rede pública, localizado no Rio de Janeiro.

#### **Seleção do hospital**

Os critérios de seleção do hospital foram o perfil assistencial, o quantitativo de consumo de AH e a viabilidade de acesso aos dados.

Quanto ao perfil assistencial, o hospital pertence à rede federal, possui 440 leitos e 25 clínicas, incluindo o Serviço de Emergência. O elevado quantitativo anual de consumo de AH vinha sendo alvo de preocupação da Direção do hospital. Em 2001, foram consumidos 7980 frascos de solução injetável de AH a 20%, a um custo total de R\$ 343.920,00.

A facilidade de acesso às informações foi um critério relevante para a escolha do hospital. O Serviço de Farmácia atende aos pedidos de AH, através de prescrições diárias por paciente e por Clínica, o que permite a localização dos prontuários médicos. Além disso, o Serviço de Farmácia enviava, semanalmente, memorando à Direção do Hospital, discriminando o quantitativo de unidades de AH dispensadas, por paciente e por Clínica.

A localização dos prontuários no arquivo do Serviço de Documentação Científica foi facilitada pelo sistema informatizado que permite a busca por nome, sobrenome, período de internação, nome da clínica ou número de prontuário.

#### **Seleção da população de estudo**

A população de estudo é constituída por adultos, acima de 15 anos, internados nas Enfermarias, no período de março a agosto de 2001. As crianças abaixo de 15 anos foram excluídas, com o objetivo de tornar a população de estudo mais homogênea.



Com o mesmo objetivo, também foram excluídos os pacientes internados no CTI porque são pacientes críticos, com patologias complexas e polimedicados, o que torna a análise da adequação de uso controvertida e imprecisa. Os pacientes da Emergência também foram excluídos, porque, em sua maioria, não possuem prontuário médico, impossibilitando o acesso aos dados.

### **Fontes de dados**

As informações foram obtidas das seguintes fontes:

3.1. Registros de controle de entrada de AH da Farmácia Hospitalar.

3.2. Registros diários de prescrição de AH da Farmácia Hospitalar.

3.3. Prontuários médicos dos pacientes que receberam AH, durante o período em estudo e que atendiam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos.

### **Coleta de dados**

O Mapa de Registro de Entradas (Anexo 2) foi preenchido apenas a partir dos registros de controle de entradas do Serviço de Farmácia. As informações obtidas tornaram possível conhecer o quantitativo de entrada da solução de AH, bem como as procedências e os custos unitários.

Nos registros diários de prescrição de AH do ano de 2001, arquivados no Serviço de Farmácia, obteve-se os nomes dos pacientes e das clínicas, os números das Enfermarias e dos Leitos e os quantitativos individuais diários prescritos. Como não havia número de prontuário anotado nos registros da farmácia, este dado foi obtido junto ao Serviço de Documentação Científica. Os registros de transfusão do Serviço de Hemoterapia foram consultados, complementarmente, para facilitar a identificação dos números de prontuário, uma vez que é freqüente a prescrição de hemocomponentes e de hemoderivados para um mesmo paciente. Os dados extraídos deram origem às tabelas indicativas dos quantitativos de dispensação de AH, pelo Serviço de Farmácia, referente ao ano de 2001, discriminados por clínica, paciente, unidades, prescrições e data. A

partir destes dados foram gerados, também, os cadastros de pacientes que receberam AH, durante o período do estudo.

Dos prontuários médicos dos pacientes selecionados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, durante o período de março a agosto de 2001, foram extraídas as informações relativas ao paciente e às variáveis identificadas como necessárias para o estabelecimento das características do uso da AH. Para tanto, foi utilizado o Formulário de Coleta de Dados de Prontuário (Anexo 3). O preenchimento do Formulário foi orientado pelo Manual de Instruções de Preenchimento (Anexo 3).

As variáveis e respectivas categorias foram selecionadas com base nas utilizadas em estudos observacionais sobre a utilização da AH realizados no Hospital Tenon, em Paris<sup>40</sup>, em hospitais universitários americanos<sup>36</sup> e em hospitais universitários espanhóis<sup>13,38</sup>.

As variáveis selecionadas foram agrupadas em dados gerais, dados clínicos, hábitos, exames complementares, terapêutica, reações adversas, indicação terapêutica e sinais complementares.

Uma versão preliminar do formulário foi testada com 13 prontuários, buscando identificar problemas quanto ao formato e funcionalidade e quanto à adequação das variáveis aos objetivos do estudo.

Em seguida, foram incorporados ao trabalho quatro alunos do Curso de Especialização em Vigilância Sanitária da ENSP/FIOCRUZ, que aplicaram a segunda versão do formulário e a primeira versão do manual de preenchimento. Este piloto foi realizado em 31 prontuários do período de estudo. As informações de cada prontuário foram coletadas duas vezes, em formulários separados, por pesquisadores diferentes para aperfeiçoar o manual de instruções e verificar a confiabilidade, no tocante à indicação terapêutica. A versão final do formulário foi submetida a um especialista em hematologia e hemoterapia para avaliação.

A coleta definitiva foi realizada por dois pesquisadores contratados, ambos farmacêuticos, treinados pela investigadora principal. Antes do início da coleta foi feita

a reordenação de cada prontuário por data e setor (evolução clínica, registros de cirurgia, registros de enfermagem, exames complementares). Os prontuários foram solicitados, por ordem de data, de acordo com a listagem, ao Serviço de Documentação Científica. Foram registrados os motivos da não localização de alguns prontuários. Todos os formulários preenchidos e respectivos prontuários foram revisados pela responsável pelo estudo.

### **Análise**

As informações foram digitadas no programa EpiData versão 3.0, duplicados e validados. As análises foram feitas no programa SPSS versão 10.0. As variáveis quantitativas foram expressas em média, desvio padrão e mediana e as variáveis com distribuição não paramétrica em média, desvio padrão, mediana e intervalo interquartil (*IQ*). O teste  $\chi^2$  foi usado para avaliar a associação da adequação da prescrição com o tipo de clínica (cirúrgicas e não cirúrgicas).

As indicações terapêuticas foram avaliadas como Apropriadas, Inapropriadas e Controversas, de acordo com a Síntese de Protocolos<sup>a</sup>, que foi elaborada com base em quatro protocolos padrão de países diferentes, desenvolvidos por consenso de especialistas e baseados em evidências<sup>12,13,40,67</sup>. Os casos em que não foi possível determinar a indicação terapêutica, com base no prontuário, foram classificados como Indeterminados.

---

<sup>a</sup> Anexo 1 do 1º artigo: Avaliação do uso da albumina humana em hospital do Rio de Janeiro

## **Artigo 2**

### **Fonte de dados**

As fontes de dados são os arquivos dos CD-Rom mensais e anuais do Sistema de Internações Hospitalares – SIH, produzidos pelo Sistema Único de Saúde, referentes aos anos de 1999, 2000 e 2001.

### **População de estudo**

A população de estudo são os pacientes maiores de 1 ano de idade, internados nos hospitais da Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, durante os anos de 1999, 2000 e 2001 e que receberam AH durante a internação.

### **Extração de dados e preparação dos bancos de dados**

As informações sobre as internações nas quais foi utilizada a AH foram extraídas dos CD-Roms, através do programa Tab para Windows – Tabwin 3.0.

Dos CD-Roms mês a mês, foram extraídos os arquivos de Procedimentos Especiais Autorizados (PA), nos quais a unidade de análise é o procedimento. A partir dos arquivos foram selecionadas as internações (AIH) nas quais, em pelo menos um campo, havia o código do procedimento referente à AH (92037xxx). Das internações selecionadas, foram preservadas as informações sobre os demais procedimentos registrados (até 4). O banco foi horizontalizado (programa SAS versão 9.1), para que a unidade de análise fosse a internação, e não o procedimento. O campo do código de procedimento foi desmembrado, de forma a permitir analisar as unidades (frascos) de AH utilizadas.

Dos CD-Roms anuais, foram extraídos os arquivos Reduzidos (RD), onde foram obtidas informações sobre os pacientes, os hospitais e as internações. Isso foi feito usando o número da AIH como campo chave para o cruzamento com os bancos obtidos dos arquivos PA. Assim, foi gerado um banco único, agregando todos os dados dos anos do estudo. Para preparação e análise dos dados foi empregado o programa SPSS versão 11.0.

## **Definição das variáveis**

As variáveis utilizadas no estudo são aquelas de interesse para a descrição e análise dos padrões de uso de AH, e estão distribuídas em três grupos:

- Pacientes – demográficas (idade, sexo, município de residência), clínicas (diagnóstico primário, diagnóstico secundário, escore de gravidade).
- Hospitais – município de localização, natureza jurídica.
- Internações – especialidade médica, tipo de especialidade, uso de UTI, procedimentos realizados, procedimentos especiais autorizados, dias de permanência, unidades de AH por internação, desfecho da internação, valor pago.

Foram criadas variáveis dicotômicas, a partir dos campos referentes à localização do hospital, natureza jurídica do hospital, residência do paciente, tempo de internação na UTI, data de óbito e especialidade: hospital no município do Rio de Janeiro (sim/não); natureza jurídica (público/privado); residência no município do Rio de Janeiro (sim/não); uso de UTI (sim/não); óbito (sim/não); tipo de especialidade (clínica/cirúrgica). A Obstetrícia foi classificada como especialidade clínica, porque nos casos analisados não constavam registros de procedimento cirúrgico nesta especialidade.

## **Escore de Gravidade**

Charlson e colaboradores<sup>68</sup> definiram empiricamente vinte condições clínicas importantes para o prognóstico do paciente. Estas condições clínicas compõem um índice que é utilizado para medir a gravidade do caso<sup>b</sup>. Nas bases de dados de produção hospitalar a informação sobre as condições clínicas é, em geral, anotada nos campos referentes aos diagnósticos. Para cada uma das condições clínicas uma pontuação foi estabelecida com base no risco relativo<sup>68</sup>. O Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) combina a idade com a gravidade em um único índice. Para a idade é atribuído um peso para cada período de 10 anos, a partir de 50 anos, isto é, para um paciente de 70 anos é atribuído um peso 3 para o ICC<sup>58</sup>. Foi utilizada a tradução das condições clínicas do

---

<sup>b</sup> Quadro 1 do 2º artigo – Uso da albumina humana nos hospitais da Região Metropolitana do Rio de Janeiro, Brasil.

ICC para CID-10 desenvolvida em estudo anterior<sup>69</sup>. No presente estudo, um escore de gravidade de cada caso foi calculado a partir das informações registradas nos diagnósticos principal e secundário, de acordo com o Código Internacional de Doenças (CID-10)<sup>70</sup>. Foram criados dois campos para expressar a escala de gravidade. O primeiro expressa a soma dos escores de gravidade dos diagnósticos primário e secundário e o segundo expressa o ICC ponderado por idade.

### **Análise de dados**

Foram descritas as características gerais dos pacientes, dos hospitais, das internações e dos padrões de uso de AH. Para as variáveis com mais de dois níveis, as comparações entre os grupos foram feitas pela investigação da heterogeneidade entre as proporções do desfecho, utilizando o teste *qui-quadrado* ( $\chi^2$ ) de Pearson.

Em uma primeira exploração dos dados, foram encontrados 32% de óbitos nas internações em que houve uso de AH. Ao confrontar com os dados do DATASUS, foi encontrado em torno de 4% de mortalidade para as internações de maiores de 1 ano de idade, no período do estudo na Região Metropolitana do RJ. Por este motivo, o óbito foi considerado como desfecho principal no presente estudo. Por conta da AH ser muito utilizada em casos graves, foi feita, também, comparação entre grupos de acordo com o ICC ponderado por idade. Para as variáveis dicotômicas, além do teste  $\chi^2$ , foi estimado o risco relativo, com intervalo de confiança de 95%.

A proporção de óbitos foi examinada quanto à possível associação com o número de frascos de AH, com estratificação pelos estratos das variáveis “tipo de especialidade” e “gravidade”. A quantidade de frascos administrada foi trabalhada, nessa etapa, como variável ordinal, em duas categorias, acima e abaixo da mediana. O critério estatístico foi empregado em função de não haver uma posologia única indicada para o conjunto dos casos.

A análise multivariada foi feita por meio de regressão logística, sendo todas as variáveis incluídas simultaneamente. Foram testados dois modelos, no primeiro entraram as variáveis relacionadas à internação (unidades de AH, ICC, tipo de especialidade) e no segundo foram incluídas, além dessas, as variáveis institucionais

(residência do paciente, natureza jurídica e localização do hospital). Como não há ponto de corte definido para a quantidade ideal de AH a ser usada, o número de frascos de AH foi modelado como variável contínua.

Não foram incluídas na análise estratificada e na multivariada o tempo de permanência e a internação em UTI, em função de serem variáveis com potencial para colinearidade em relação ao índice de gravidade.

### **Artigo 3**

#### **Fonte de dados**

As fontes de dados são os arquivos dos CD-Rom mensais e anuais do Sistema de Internações Hospitalares – SIH, produzidos pelo Sistema Único de Saúde, referentes aos anos de 1999, 2000 e 2001.

#### **População de estudo**

A população de estudo são os pacientes maiores de 1 ano de idade, internados nos hospitais da Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, durante os anos de 1999, 2000 e 2001 e que receberam Albumina Humana (AH) durante a internação para reposição nutricional.

#### **Preparação do banco de dados**

Para a realização do estudo que deu origem ao segundo artigo da tese, que descreveu e analisou o uso da AH em Hospitais da Região Metropolitana do Rio de Janeiro, foi criado um banco de dados, no qual as informações sobre as internações em que houve utilização de AH foram extraídas dos arquivos dos CD-Rom anuais e mensais do SIH/SUS, entre 1999 e 2001<sup>13</sup>.

A partir do banco original, acima citado, foi criado outro banco para o presente estudo, que mantém apenas as AIH nas quais há, pelo menos, um código de Procedimento Realizado e/ou um Diagnóstico expresso em CID-10 relacionados à desnutrição. Foram considerados os campos dos Diagnósticos Primário e Secundário. Os Procedimentos Realizados e os Diagnósticos selecionados que compõem o banco de dados são: desnutrição proteico-calórica, desnutrição proteico-calórica grau moderado e leve, desnutrição proteico-calórica grave, Kwashiorkor, Kwashiorkor marasmático, marasmo nutricional e síndrome disabsortiva (Pediatria).

#### **Definição das variáveis**

As variáveis utilizadas no estudo são aquelas de interesse para a descrição e análise dos padrões de uso de AH na desnutrição, e estão distribuídas em dois grupos:



- Pacientes – demográficas (idade, sexo), clínicas (diagnóstico primário, diagnóstico secundário, escore de gravidade).

- Internações – tipo de especialidade médica, uso de UTI, procedimentos realizados, dias de permanência, unidades de AH por internação e desfecho da internação.

Foi criada uma variável a referente à inadequação da prescrição de AH. O critério adotado para considerar uma indicação adequada foi a presença de diagnósticos relacionados à doença hepática grave, o que compromete a síntese de albumina. As demais foram consideradas inadequadas. Embora outras condições clínicas associadas possam justificar o uso de AH, esta é a informação mais fidedigna disponível no SIH e, também, a que está mais de acordo com os critérios apontados nos protocolos consultados e na literatura.

As internações foram classificadas como de Uso Adequado ou Uso Inadequado, com relação à prescrição de AH em casos de desnutrição, usando os critérios de quatro protocolos clínicos do Brasil e de outros países<sup>12,39,40,66</sup> e, considerando o diagnóstico principal e o secundário.

### **Análise de dados**

As características gerais dos pacientes, das internações e dos padrões de uso de AH foram analisadas por meio da distribuição de frequências, e apresentadas as respectivas proporções. As diferenças entre os sub-grupos foram testadas com o qui-quadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson.

A variável “inadequação” foi o desfecho principal e foi feita, também, comparação entre grupos de acordo com a variável “óbito”, como desfecho secundário. Isso porque, uma primeira exploração dos dados permitiu constatar que 51% das internações no banco de desnutrição resultaram em óbito, o que mostra uma discrepância em relação ao total de internações em que houve uso de AH, onde o óbito ocorreu em 32% dos casos. Para as variáveis dicotômicas, além do teste  $\chi^2$ , foi estimado o risco relativo, com intervalo de confiança de 95%.

Foram feitas duas regressões logísticas, adotando como variáveis dependentes a inadequação e o óbito, respectivamente, e incluindo no modelo variáveis independentes ligadas ao paciente e à internação.

Os programas utilizados para a extração dos dados, a preparação dos bancos e análise dos dados foram o Tabwin 3.0, o SAS 9.1 e o SPSS 11.0.

## Aspectos éticos

Os referenciais da Bioética têm como base quatro obrigações morais fundamentais<sup>71,72</sup>:

1. Beneficência – dever de beneficiar indivíduos e sociedade, produzindo o máximo de benefícios e o mínimo de riscos.
2. Não maleficência – dever de não fazer mal às pessoas envolvidas, evitando os danos previsíveis.
3. Autonomia – respeito ao direito à autodeterminação e à privacidade pessoal, através da obtenção do consentimento livre e esclarecido e da proteção aos grupos vulneráveis e aos incapazes.
4. Justiça – relevância social da pesquisa, com distribuição equitativa de riscos e benefícios, respeitando as características e propriedades das pessoas.

Para serem éticos, os estudos que abordam o uso inadequado de medicamentos devem atender à premissa básica de contribuir para a redução de incertezas sobre o objeto proposto, no caso a qualidade do uso de medicamentos.

Além disso, num estudo farmacoepidemiológico, de base hospitalar há questões éticas, que devem ser consideradas para garantir do sigilo das informações.

No Brasil, a Resolução CNS 196/96 estabelece as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Entretanto, não há regulamentação nacional específica para pesquisa epidemiológica e, por isso, são adotados os princípios e práticas das Diretrizes Éticas Internacionais para Revisão Ética de Estudos Epidemiológicos<sup>72</sup>.

As questões centrais implicadas com os estudos epidemiológicos são o respeito à autonomia e o direito à privacidade dos indivíduos, que devem ser cuidadosamente considerados no desenho e no desenvolvimento da pesquisa<sup>71,73</sup>.

O principal procedimento recomendado para garantir estes princípios é a anuência dos sujeitos da pesquisa, através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Este documento tem a finalidade de dar garantias ao indivíduo, por parte dos responsáveis

pela pesquisa, de que seu direito à privacidade será respeitado, a confidencialidade dos seus dados será garantida e estes somente serão utilizados para o estrito cumprimento do protocolo da pesquisa, na forma como foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição correspondente. O termo informa, também, os objetivos e métodos do estudo, além dos benefícios previstos e riscos potenciais. Quando, por motivos relevantes, não é viável a obtenção do Termo de Consentimento, o pesquisador deve justificá-lo no protocolo ao CEP.

Em estudos de base hospitalar, que envolvem a revisão de prontuários, nem sempre é possível obter o consentimento direto dos participantes. Nestes casos, o CEP pode permitir que a autorização para o acesso aos dados seja dada pelo responsável pela instituição. No protocolo da pesquisa devem estar minuciosamente indicados os procedimentos adotados para preservar o anonimato dos dados em todas as fases do estudo, incluindo a divulgação. A preocupação com a confidencialidade não deve se limitar apenas aos sujeitos da pesquisa, cujos dados de prontuário estão sendo analisados. Da mesma forma, deve ser considerada a proteção ao sigilo da identidade dos profissionais de saúde responsáveis pelos procedimentos realizados no curso da hospitalização. Como nos demais estudos epidemiológicos, a preocupação central em farmacoepidemiologia reside na garantia da privacidade dos pacientes e da confidencialidade dos dados.

Atualmente, a utilização crescente de meios eletrônicos para registro das informações em saúde acrescenta mais uma questão a ser debatida entre pesquisadores e gestores de saúde, com vistas a empregar meios de segurança que evitem o acesso por pessoas não autorizadas aos registros médicos. No caso de pesquisas em medicamentos devem ser considerados os interesses econômicos envolvidos com estudos de avaliações de risco e de padrões de prescrição, tornando mais crítica a necessidade de preservação da segurança dos dados. Por tais motivos, vem sendo proposto o desenvolvimento de um novo campo da ética, a *e-Saúde* ou saúde eletrônica<sup>74</sup>.

A primeira etapa do presente estudo, que deu origem ao primeiro artigo, envolve o manuseio de informações extraídas das prescrições nominais de albumina humana, sob

a guarda da farmácia hospitalar, e dos registros constantes nos prontuários dos pacientes que utilizaram o medicamento.

Considerando a inviabilidade de obtenção dos Termos de Consentimento individuais, devido à impossibilidade de localização da maioria dos pacientes, a autorização para o manuseio dos documentos foi obtida do responsável pelo hospital selecionado, através de formulário próprio do Comitê de Ética em Pesquisa da ENSP/FIOCRUZ.

Como salvaguarda adicional, a responsável pela pesquisa e os dois coletadores de dados assinaram, solidariamente, um Termo de Compromisso de Utilização de Dados (Anexo 4), onde se comprometem a preservar a privacidade dos dados, em somente utilizá-los para a execução do projeto e divulgar os resultados de forma anônima.

Do formulário de coleta de dados de prontuário constam informações de identificação dos pacientes: nome, número de prontuário, data de internação e data de alta ou óbito. Não há identificação dos prescritores. A investigadora responsável pela pesquisa conferiu os dados coletados e destacou a primeira parte dos formulários, onde constam os dados identificados e o número de ordem do formulário, mantendo-os sob sua guarda pessoal. Estes dados foram digitados pela investigadora principal em computador não ligado à rede de informática e salvos em discos flexíveis, que também ficaram sob sua guarda exclusiva. Assim sendo, ao seguir para a digitação e durante o desenvolvimento do estudo, restaram apenas os dados não identificados e o número de ordem, que aparece repetido na segunda parte do formulário.

Este conjunto de procedimentos foi adotado para preservar os princípios éticos, quanto aos direitos dos sujeitos da pesquisa, na ausência do Termo de Consentimento individual, com o objetivo de garantir o sigilo dos dados identificados de pacientes e de prescritores. Entretanto, deve ser considerado um risco remanescente, uma vez que, em estudos de revisão de prontuários, mesmo após a remoção dos dados identificados, restam dados potencialmente identificáveis, como o número de ordem, clínica, datas de prescrição e diagnóstico.

Na segunda etapa, que deu origem aos artigos 2 e 3, a fonte dos dados são bancos de acesso público e, por isso não foram necessárias medidas especiais para a garantia de sigilo e confidencialidade, como as adotadas na primeira fase do estudo.

O projeto do estudo foi aprovado pelo Parecer nº 110/02 CEP/ENSP/FIOCRUZ.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. El Mundo. Cuidados Intensivos – 600.000 litros en exceso. Salud y medicina 31/07/1998 [salud@el-mundo.es](mailto:salud@el-mundo.es)
2. Fynlaison JS. Albumin products. Semin Thromb Hemostasis,1980; 6:85-120
3. Lesne-Hulin A, Bourget Ph, Silvie M et al. Traçabilité des médicaments derives du sang: réglementation et implications pharmaco-économiques après 24 mois d'exercice dans un CHU parisien. Path Biol, 1997; 45(9):741-50.
4. Martindale.The Complete Drug Reference [CD-ROM]. Londres: Pharmaceutical Press; 2004
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos Registrados. [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/banco\\_med.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/banco_med.htm) (acessado em 06/02/2006)
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa Nacional de Hemoderivados. [http://www.anvisa.gov.br/sangue/p\\_hemofilia/p\\_hemoderivados.htm](http://www.anvisa.gov.br/sangue/p_hemofilia/p_hemoderivados.htm) (acessado em 23/11/2005)
7. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Banco de Preços em Saúde - BPS. <http://bpreco.saude.gov.br/bprefd/owa/consulta.inicio> (acessado em 06/02/2006)
8. Erstad BL. Voncerns with defining appropriate uses of albumin by meta-analisy. Am J Health-Syst Pharm 1999; 56: 1451-54
9. Tullis JL. Albumin. 1.Background and use. JAMA 1977a; 237:355-359
10. Peters T Jr. Serum albumin. In: Putnam FW, editor. The plasma proteins: structure, function and genetic control. Volume 1. 2ª ed. New York. Academic Press 1975. p. 133-81
11. Drugdex Drug Evaluation. Micromedex® Healthcare Series 2004; Vol.119 [CD-Rom]

12. Vermeulen LC Jr, Ratko TA, Erstad BL et al. A paradigm for consensus: the University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* 1995; 155:373-379.
13. Tarin M, Sánchez A, Santos B, Bautista J, Guerrero MD. Cost related to inappropriate use of albumin in Spain. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2000; 34:1198-205.
14. Sort P, Navasa 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(6): 403-409.
15. Tullis JL. Albumin.2. Guidelines for clinical use. *JAMA* 1977b; 237: 460-463.
16. Trissel LA. *Handbook on Injectable Drugs*, 6<sup>th</sup> ed. Am Soc Hosp Pharm, Bethesda, MD, 1990.
17. Lewis RT. Albumin: role and discriminative use in surgery. *Can J surg* 1980; 23: 322-328.
18. Wood JH, Fleischer AS. Observations during hypervolemic hemodilution of patients with acute focal cerebral ischemia. *JAMA* 1982; 248: 2999-3004.
19. Belayev L, Liu Y, Zhao W, Busto R, Ginsberg MD. Human albumin therapy of acute ischemic stroke: marked neuroprotective efficacy at moderate doses and with a broad therapeutic window. *Stroke* 2001; 32(2): 553-560.
20. Natsch S, van Leeuwen SJ, de Jong R, Hekster YA. Use of albumin in intensive care unit patients: is continuous quality assessment necessary? *J Clin Pharm Ther* 1998; 23(3): 179-183.
21. Rubin H, Carlson S, DeMeo M et al. Randomized, double-blind study of intravenous human albumin in hypoalbuminemic patients receiving total parenteral nutrition. *Crit Care Med* 1997; 25(2): 249-252.



22. Brown RO, Bradley JE, Bekemeyer WB, Luther RW. Effect of albumin supplementation during parenteral nutrition on hospital morbidity. *Crit Care Med* 1988; 16: 1177-1182.
23. Gonzalez ER, Kannwurf B. The clinical use of albumin. *US Pharmacist* 1998; 23: HS15-HS26
24. Vanek VW. The use of serum albumin as a prognostic or nutritional marker and the pros e cons of IV albumin therapy. *Nutr Clin Pract* 1998; 13:110-22.
25. Kovalik SG, Ledgerwood AM, Lucas CE et al. The cardiac effect of altered calcium homeostasis after albumin resuscitation. *J Trauma* 1981; 21:275-79.
26. Goodwin CW, Long JW, Mason AD Jr et al. Paradoxical effect of hyperoncotic albumin in acutely burned children. *J Trauma* 1981; 21: 63-5
27. Steere AC, Rifaat MK, Seligmann EB Jr et al. Pyrogen reactions associated with the infusion of normal serum albumin (human). *Transfusion* 1978; 18:102-7
28. AMA Council on Drugs: AMA Drug Evaluations. American Med Assoc. Chicago. 1983
29. Gales BJ, Erstad BL. Adverse reactions to human serum albumin. *The Annals of Pharmacotherapy*. 1993; 27(1):87-94.
30. Lucas CE, Ledgerwood AM, Higgins. Impaired salt and water excretion after albumin resuscitation for hypovolemic shock. *Surgery* 1979; 30:18.
31. Product Information.Plasmalbumin(R)-25, human albumin. Bayer Pharmaceutical Division. Elkhart,IN,USA, 1999.
32. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, Li L, Roberts I, et al. The Albumin Reviewers. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software. <http://cochrane.bireme.br/cochrane> (acessado em 20/06/2005)

33. The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Eng J Med* 2004; 350: 2247-56
34. Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solution for fluid resuscitation (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software. <http://cochrane.bireme.br/cochrane> (acessado em 20/06/2005)
35. Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software. <http://cochrane.bireme.br/cochrane> (acessado em 20/06/2005)
36. Yim JM, Vermeulen LC, Erstad BL et al. Albumin and nonprotein colloid solution use in US Academic Health Centers. *Arch Intern Med* 1995; 155:2450-55
37. Tanzi M; Gardner M; Megellas M; Lucio S; Restino M. Evaluation of the appropriate use of albumin in adult and pediatric patients. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 60: 1330-5
38. Vargas E, Miguel V, Portolés A et al. Use of albumin in two Spanish university hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 465-470
39. Remohi MJT; Arcos AS; Ramos BS; Paloma JB; Aznar MDG. Costs related to inappropriate use of albumin in Spain. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1198-205
40. Debrix I; Combeau D; Stephan F; Benomar A; Becker A. Clinical practice guidelines for the use of albumin: results of a drug use evaluation in a Paris hospital. *Pharm World Sci* 1999; 21: 11-6
41. Phillips LS; Branch WT; Cook CB; Doyle JP; El-Kebbi IM; Galina DL; Miller CD; Ziemer DC; Barnes CS. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001; 135: 825-34
42. Woolf SH. Evidence-based medicine and practice guidelines – an overview. *Cancer Control* 2000; 7: 362-7

43. Brushwood DB. Clinical practice guideline and the standard of care. *Am J Health-Syst. Pharm* 2000; 57: 159-61
44. Chrischilles EA; Gondek K. Do practice guidelines augment drug utilisation review? *Pharmacoeconomics* 1997; 12: 648-66
45. Albrant DH et col. Apha Drug Treatment Protocols: comprehensive weight management in adults. *J Am Pharm Assoc* 2001; 41: 25-31
46. Cabana MD; Rand CS; Powe NR; Wu AW; Wilson MH; Abboud PA; Rubin HR. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999; 282:1458-65
47. Shaneyfelt TM; Mayo-Smith MF; Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999; 281:1900-5
48. Leape LL; Weissman JS; Schneider EC; Piana RN; Gatsonis C; Epstein AM. Adherence to practice guidelines: the role of speciality society guidelines. *Am Hearh J* 2003; 145: 19-22
49. Renvoize EB; Hampshaw SM; Pinder JM; Ayres P. What are hospitals doing about clinical guidelines? *Qual Health care* 1997; 6: 187-91
50. Curry SJ. Organizational interventions to encourage guideline implementation. *Chest* 2000; 118: 40S-46S
51. Grilli R; Lomas J. Evaluating the message: the relationship between compliance rate and the subject of a practice guideline. *Med Care* 1994; 32: 202-13
52. Silagy CA; Weller DP; Lapsley H; Middleton P; Shelby-James T; Fazekas B. The effectiveness of local adaptation of nationally produced clinical practice guidelines. *Farm Pract* 2002; 19: 223-30

53. Zuñiga C, Jara V; Varas S; Domecq C; Tapia R. Estudio de garantía de calidad de um sistema de prescripción y dispensación de antimicrobianos de uso restringido. Rev. OFIL 1996; 6: 26-9
54. Lessa FJD; Mendes ACG; Farias SF; Sá DA; Duarte PO; Melo Filho DA. Novas Metodologias para Vigilância Epidemiológica: Uso do Sistema de Informações Hospitalares – SIH/SUS. Informe Epidemiológico do SUS 2000; 9:3-27
55. Mathias TAF; Soboll MLMS. Confiabilidade de diagnósticos nos formulários de autorização de internação hospitalar. Rev Saúde Pública 1998; 32:526-32
56. Escosteguy CC, Portela CP, Medronho RA, Vasconcelos MCL. O Sistema de Informações Hospitalares e a assistência ao infarto agudo do miocárdio. Ver Saúde Pública, 2002; 36:491-499
57. Veras CMT, Martins S. A confiabilidade dos dados nos formulários de Autorização de Internação Hospitalar (AIH), Rio de Janeiro, Brasil. Cad Saúde Pública, 1994; 10: 339-355
58. Martins M; Travassos C; Noronha JC. Sistema de Informações Hospitalares como ajuste de risco em índices de desempenho. Rev Saúde Pública 2001; 35:185-192
59. Bittencourt AS; Camacho LAB; Leal MC. O Sistema de Informação Hospitalar e sua aplicação na Saúde Coletiva. Cad Saúde Pública 2006; 22:19-30
60. Hartzema G, Porta MS, Hugh HT. Pharmacoepidemiology. An Introduction. Harvey Whitney Books Company 1991
61. Tognoni G, Laporte JR. Estudos de Utilização de Medicamentos e de Farmacovigilância. In: Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld S. Epidemiologia do Medicamento: princípios gerais. São Paulo: Hucitec-Abrasco, 1989
62. WHO - World Health Organization. Expert Committee on the Selection of Essential Drugs. The selection of essential drugs: first report of the Who Expert Committee. Genebre: WHO, 1977 (Technical Report Series nº615)

63. Pepe VL. Estudo sobre a prescrição de medicamentos em uma unidade de atenção primária. Dissertação de Mestrado. Rio de Janeiro: IMS/UERJ, 1994
64. Osório-de-Castro CGS (coord), Mosegui GBG, Peixoto MAP et al. Estudos de Utilização de Medicamentos: noções básicas. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2000
65. Rozenfeld S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. Cad Saúde Pública 1998; 14:237-263.
66. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 247 de 14/07/2000. DOU 17/07/2000
67. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 115 de 10/05/2004. DOU 11/05/2004
68. Charlson ME; Szatrowski TP; Peterson J; Gold J. Validation of a combined comorbidity index. Journal of Clinical Epidemiology 1994; 47: 1245-1251
69. Martins MS. Durée de séjour et mortalité hospitalière au Brésil: comparaison entre hôpitaux publics et privés. [Tese de Doutorado] Montréal: Département d'Administration de la Santé, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Canada; 2002
70. Organização Mundial da Saúde. CID-10 - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - Décima Revisão [www.datasus.gov.br/cid10/cid10.htm](http://www.datasus.gov.br/cid10/cid10.htm) (acessado em 23/11/2005)
71. Palácios M, Rego S, Schramm FR. A Regulamentação Brasileira em Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos. In: Epidemiologia / editor Roberto Medronho et al. São Paulo: Editora Atheneu, 2002
72. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Normas para pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução CNS 196/96 e outras) / Conselho Nacional de Saúde. Brasília: 2000

73. Tzimis L. Ethical issues arising in pharmacoepidemiologic research in a community hospital in Crete, Greece. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2001;10: 631-633
74. Singer PA. Recent advances: Medical ethics. *BMJ*. 2001; 321: 282-285

## **ARTIGO 1**

Publicado nos Cadernos de Saúde Pública 2005; 21:1224-1233

---

### **Avaliação do uso de albumina humana em hospital do Rio de Janeiro**

Guacira Corrêa de Matos, Suely Rozenfeld

#### **Resumo**

A albumina humana (AH) é frequentemente usada sem que haja correspondência entre suas propriedades farmacológicas e as doenças. Além disso, é um produto caro e pode produzir efeitos adversos graves. Esse é um estudo das prescrições de albumina humana (AH) em um Hospital da rede pública no Rio de Janeiro, com ênfase no grau de adesão das mesmas a protocolos de tratamento internacionais. As informações foram extraídas dos registros do Serviço de Farmácia e dos prontuários médicos. Entre março e agosto de 2001, 99 pacientes, com 15 anos ou mais, receberam 1475 unidades de AH, solicitadas em 498 prescrições. A análise de confiabilidade das informações sobre indicação terapêutica resultou num *kappa* de 0,79 (IC 95% 0,72 – 0,85). As indicações terapêuticas foram classificadas como apropriadas (33,1%), inapropriadas (61,8%), controversas (4,6%) ou indeterminadas (0,4%). Identificaram-se dois casos suspeitos de reações adversas. A proporção de prescrições inapropriadas é preocupante, dado o elevado custo do produto e o seu potencial para causar reações adversas. A implantação das diretrizes nacionais expressas no protocolo da Anvisa é estratégica para a promoção do uso racional da AH em hospitais e para o bem-estar dos pacientes.

Palavras-chave: albumina plasmática; uso de medicamentos, avaliação dos serviços.

## ***Human albumin use evaluation in a Brazilian hospital***

Guacira Corrêa de Matos, Suely Rozenfeld

### ***Abstract***

*Human albumin (HA) is frequently used without correspondence between its pharmacological properties and the disease. Besides it is an expensive product and may be associated to severe adverse effects. We investigated the prescription of human albumin, with emphasis on adherence to international guidelines, in a Brazilian public hospital. Data were extracted from pharmacy and medical records. From March to August 2001, ninety nine patients, 15 years and older, received 1475 units of HA, which were ordered in 498 prescriptions. The reason for prescribing HA was independently collected from the medical records by two health professionals and the agreement of this information was measured by the kappa statistics ( $k= 0.79$  CI 95% 0.72-0.85). According to different guidelines, prescriptions were classified as appropriate (33.1%), inappropriate (61.8%), controversial (4.6%) or undetermined (0.4%). Two cases of probable adverse reactions were identified. The proportion of inappropriate prescriptions is worrisome due to the high cost of the product and its potential to cause adverse reactions. An appropriate strategy would be to stimulate the application of the guidelines issued by the national regulatory agency in order to promoting the rational use of HA as well as to maximize patient safety.*

*Key words – plasmatic albumin; drug utilization; services evaluation*



## **Introdução**

A albumina humana (AH) é um produto de ampla utilização e de custo elevado. O consumo mundial, de cerca de 600 toneladas por ano, corresponde a um gasto de mais de US\$ 1,2 bilhões<sup>1</sup>. No mercado brasileiro está disponível em solução injetável nas concentrações de 20 a 25% e existem mais de 50 registros do produto no Ministério da Saúde (MS) entre importadores e produtores<sup>2</sup>.

No Brasil, a administração de AH integra o elenco de procedimentos especiais do MS<sup>3</sup>. O consumo interno atinge a mais de 10.000 kg, sendo que a produção nacional atende menos de 10% do total. Atualmente, o MS desenvolve um projeto de implantação de unidades industriais públicas, que visa atingir auto-suficiência em hemoderivados, utilizando o plasma excedente dos Serviços de Hemoterapia do país<sup>4</sup>.

A AH é um medicamento hemoderivado injetável, extraído do plasma humano, desenvolvido na década de 1940. A partir da coleta de sangue humano, são obtidos os produtos sanguíneos lábeis (hemocomponentes), por fracionamento do sangue total e os produtos sanguíneos estáveis (hemoderivados), que passaram por fracionamento e processos de purificação e estabilização industriais. Dessa forma são produzidos os hemoderivados não anti-hemofílicos, como a AH, e os anti-hemofílicos<sup>5</sup>.

A albumina é considerada um produto seguro, quanto à transmissão de doenças infecciosas, desde que garantidas as boas práticas de fabricação, armazenamento e administração. Na fase de fabricação, o produto é submetido a um processo de esterilização, por pasteurização a 60°C por 10 horas. Entretanto, subsiste sempre um risco potencial de transmissão de vírus e de partículas sub-virais e, atualmente, há estudos que visam o aperfeiçoamento do processo de inativação por nanofiltração<sup>5,6</sup>.

As indicações terapêuticas da AH estão, em sua maioria, relacionadas à reposição de perdas volêmicas agudas e à manutenção da pressão coloidosmótica do plasma. Em muitos casos é recomendada a substituição terapêutica da AH por expansores plasmáticos sintéticos, que reduzem a chance de efeitos adversos e os custos de tratamento. Os principais expansores sintéticos são as soluções cristalóides (cloreto de sódio, Ringer) e os colóides não protéicos (dextrana, poligelina, amido hidroxetil)<sup>7,8</sup>.

As atualizações mais recentes de duas revisões sistemáticas de ensaios clínicos, realizadas pelo *Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers* não encontraram evidências de que os colóides sejam mais efetivos ou seguros do que os cristalóides na ressuscitação e na expansão de volume em pacientes críticos<sup>9,10</sup>. Outra revisão *Cochrane*<sup>11</sup>, atualizada em 2004, não encontrou evidências de benefícios de uso da albumina humana na redução da mortalidade de pacientes críticos com hipovolemia, queimaduras e hipoalbuminemia, quando comparado com o uso de outros expansores plasmáticos. O maior peso do resultado dessa revisão advém de um grande ensaio clínico randomizado, realizado na Austrália e Nova Zelândia, com 6997 pacientes, que comparou a efetividade da albumina 4% e da solução salina 0,9%, como fluidos de ressuscitação e não encontrou evidências de vantagens de um tratamento sobre o outro<sup>12</sup>.

Desde meados da década de 1970, instituições e pesquisadores de diversos países desenvolvem protocolos práticos para a racionalização de indicação e prescrição da AH<sup>7,13</sup>. Em 1975, o *National Institute of Health (NIH)*, Bethesda, EUA, realizou uma conferência de consenso, para desenvolver um protocolo de uso da albumina humana<sup>14,15</sup>. O estudo, publicado em 1977, foi durante duas décadas, a base de protocolos de vários hospitais, de estudos clínicos, artigos de revisão, livros-texto e da prática terapêutica corrente<sup>7</sup>.

Entretanto, mesmo vários anos após a adoção dos protocolos, o nível de adesão não atinge taxas elevadas, mantendo-se alta a proporção de prescrições em desacordo com as diretrizes<sup>8,16</sup>. Este problema, comum a todos os tipos de protocolos práticos, está ligado a fatores como, a resistência à interferência na prática clínica, o emprego de estratégias inadequadas ou insuficientes de adesão, a rigidez da condução terapêutica proposta, os conflitos de interesses<sup>17,18</sup>.

Estudos observacionais realizados em diversos países encontraram cerca de 10 a 30% de prescrições em conformidade com as diretrizes dos protocolos adotados. Em muitos dos casos, não havia contra-indicações para o uso dos substitutos terapêuticos da AH ou ainda, os pacientes não necessitavam de qualquer tipo de expansor plasmático.

Em todos os estudos foram evidenciadas as repercussões econômicas do uso irracional da AH<sup>8,13,16,19,20</sup>.

No Brasil, os estudos de utilização da albumina humana são escassos, embora existam algumas iniciativas isoladas de adequação e controle do uso da AH<sup>21,22</sup>. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA/MS) publicou, em 11/05/2004, a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 115, que estabelece diretrizes para o uso terapêutico da AH<sup>23</sup>.

O estudo das características do consumo e da prescrição da AH pode fornecer importantes subsídios para o delineamento de ações que visem a racionalização do seu uso e a efetiva implantação do protocolo nacional.

O presente estudo pretende descrever e analisar, criticamente, as características do uso de albumina humana em hospital selecionado da rede pública de saúde, localizado no Estado do Rio de Janeiro.

## **Método**

### **Método, população e fonte de dados**

Este é um estudo seccional realizado em Hospital geral da rede pública federal de saúde no Rio de Janeiro, com mais de 440 leitos, distribuídos em 20 clínicas. Os critérios de seleção do Hospital foram o perfil assistencial, o quantitativo de consumo de albumina humana e a viabilidade de acesso aos dados. O elevado consumo anual de AH vem sendo alvo de preocupação da direção do Hospital. Em 2001, segundo os registros do Serviço de Farmácia (SF), foram consumidas 7980 unidades de 50 ml de AH 20%, correspondendo a um gasto de R\$ 344 mil. O SF atende aos pedidos de AH, através de prescrições diárias por paciente e por Clínica, o que permite a localização dos prontuários médicos no arquivo do Serviço de Documentação Científica, através de sistema informatizado de busca.

A população de estudo é constituída por adultos, com 15 anos ou mais, internados nas Enfermarias, no período de março a agosto de 2001. As crianças abaixo de 15 anos foram excluídas, com o objetivo de tornar a população de estudo mais homogênea. Também foram excluídos os adultos internados no CTI porque são pacientes críticos, com quadros clínicos complexos e polimedicados, o que torna a análise da adequação de uso controversa e imprecisa. Os pacientes da Emergência também foram excluídos, porque, em sua maioria, não possuem prontuário médico, impossibilitando o acesso aos dados.

### **Coleta de dados**

Os dados foram obtidos dos registros de controle de entrada de AH no SF; dos registros diários de prescrição de AH do SF, e dos prontuários médicos dos pacientes que receberam AH, durante o período em estudo, e que atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos.

As informações coletadas a partir dos registros de controle de entradas no SF foram consolidadas no Mapa de Registro de Entradas de AH 20% - 50 ml e tornaram possível conhecer o quantitativo, a procedência e o custo unitário.

Nos registros diários de prescrição do SF de 2001, obtiveram-se as informações sobre os pacientes e as Clínicas e os quantitativos individuais diários prescritos e dispensados. Como não havia número de prontuário anotado, este dado foi obtido com o Serviço de Documentação Científica. Os registros do Serviço de Hemoterapia foram consultados, complementarmente, para facilitar a identificação dos números de prontuário, uma vez que é freqüente a prescrição de hemocomponentes e de hemoderivados para um mesmo paciente. Os dados extraídos deram origem à tabela dos quantitativos de dispensação de AH, referente ao ano de 2001, discriminados por Clínica, paciente, unidades, prescrições e data. A partir destes dados foram gerados, também, os cadastros nominais de pacientes para os quais foi dispensada AH, durante o período do estudo.

Dos prontuários médicos dos pacientes selecionados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, foram extraídas as informações relativas ao

paciente e às variáveis identificadas como necessárias para o estabelecimento das características do uso da AH. Para tanto, foram desenvolvidos o Formulário de Coleta de Dados de Prontuário e o respectivo Manual de Instruções de Preenchimento, cujo processo de elaboração passamos a descrever abaixo.

As variáveis e respectivas categorias foram selecionadas com base nas utilizadas nos estudos realizados no Hospital Tenon, em Paris<sup>20</sup>, em hospitais universitários americanos<sup>19</sup> e em hospitais universitários espanhóis<sup>8</sup>.

As variáveis foram agrupadas em dados gerais, dados clínicos, hábitos, exames complementares, terapêutica, reações adversas, indicação terapêutica e sinais complementares.

Uma versão preliminar do formulário foi testada com 13 prontuários, buscando identificar problemas quanto ao formato e funcionalidade e quanto à adequação das variáveis aos objetivos do estudo.

Em seguida, foram incorporados ao trabalho quatro alunos do Curso de Especialização em Vigilância Sanitária da ENSP/FIOCRUZ, que aplicaram a segunda versão do formulário e a primeira versão do manual de preenchimento. Este piloto foi realizado em 31 prontuários do período de estudo. As informações de cada prontuário foram coletadas duas vezes, em formulários separados, por pesquisadores diferentes para aperfeiçoar o manual de instruções e verificar a confiabilidade, no tocante à indicação terapêutica.

A coleta definitiva foi realizada por dois pesquisadores contratados, ambos farmacêuticos, treinados pela investigadora principal. Antes do início da coleta foi feita a reordenação de cada prontuário por data e setor (evolução clínica, registros de cirurgia, registros de enfermagem, exames complementares). Os prontuários foram solicitados, por ordem de data, de acordo com a listagem, ao Serviço de Documentação Científica. Foram registrados os motivos da não localização de alguns prontuários. Todos os formulários preenchidos e respectivos prontuários foram revisados pela responsável pelo estudo.

## **Análise**

As informações foram digitadas no programa EpiData versão 3.0, duplicados e validados. As análises foram feitas no programa SPSS versão 10.0. As variáveis quantitativas foram expressas em média, desvio padrão e mediana e as variáveis com distribuição não paramétrica em média, desvio padrão, mediana e intervalo interquartil (IQ). O teste  $\chi^2$  foi usado para avaliar a associação da adequação da prescrição com o tipo de clínica (cirúrgicas e não cirúrgicas).

As indicações terapêuticas foram avaliadas como Apropriadas, Inapropriadas e Controversas, de acordo com a Síntese de Protocolos (Anexo1), que foi elaborada com base em quatro protocolos padrão de países diferentes, desenvolvidos por consenso de especialistas e baseados em evidências<sup>7,8,20,23</sup>. Os casos em que não foi possível determinar a indicação terapêutica, com base no prontuário, foram classificados como Indeterminados.

## **Aspectos éticos**

O principal procedimento recomendado para garantir o respeito aos princípios éticos é a anuência dos sujeitos da pesquisa, através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido<sup>24</sup>. Devido à inviabilidade de obtenção dos Termos de Consentimento individuais, pela impossibilidade de localização dos pacientes, a autorização para acesso aos documentos foi obtida da direção do Hospital.

O projeto do estudo foi aprovado pelo Parecer nº 110/02 do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz (CEP/ENSP/FIOCRUZ).

Os pesquisadores assinaram um Termo de Compromisso de Utilização de Dados, onde se comprometem a preservar a privacidade dos dados, em somente utilizá-los para a execução do projeto e a divulgar os resultados de forma anônima.

Do Formulário de coleta de dados constam informações de identificação dos pacientes: nome, número de prontuário, data de internação e data de alta ou óbito. Não há identificação dos prescritores. A investigadora responsável pela pesquisa conferiu os

dados coletados e destacou a primeira parte dos formulários, onde constam os dados identificados e o número de ordem do formulário, mantendo-os sob sua guarda pessoal. Estes dados foram digitados pela investigadora principal em computador não ligado à rede de informática e salvos em discos flexíveis, que também ficaram sob sua guarda exclusiva. Ao seguir para a digitação, restaram apenas os dados não identificados e o número de ordem, repetido na segunda parte do formulário.

## **Resultados**

Entre março e agosto de 2001, a Farmácia dispensou 3521 unidades de AH para 308 pacientes das diversas Clínicas, incluindo o CTI, a Emergência, a UTI infantil e a Pediatria.

Foram identificados, a partir dos registros da Farmácia Hospitalar, 115 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão e para os quais foi prescrita e dispensada AH, durante o período de estudo. Houve 16 perdas, cujos motivos estão detalhados na tabela 1, restando 99 pacientes.

A análise da confiabilidade entre pesquisadores da coleta da indicação terapêutica, realizada na fase piloto do estudo, pela estatística *kappa* foi de 0,79 (IC 95% 0,72-0,85).

No total da amostra de pacientes 56 eram homens e 43 eram mulheres. Quanto ao desfecho da internação, 67 obtiveram alta e 32 foram a óbito. A idade média foi  $56 \pm 16$  anos (mediana= 58, intervalo= 17–87). Quanto aos hábitos de vida, foi reportado uso de álcool em 28, de drogas em 3 e de fumo em 30 pacientes. O período médio de internação foi  $34 \pm 29$  dias (mediana= 27, IQ= 24, intervalo= 2–165). A média de AH usada por paciente foi  $15 \pm 24$  unidades (mediana= 6, IQ= 11, intervalo= 1-160) para tratamento médio de  $5 \pm 7$  dias (mediana= 2, DQ= 4, intervalo= 1–37), que corresponde a uma dose diária média em gramas por paciente de  $30 \pm 18$  g (mediana= 28, IQ= 10, intervalo= 10–120).

As Clínicas de onde se originaram mais prescrições de AH foram a Cirurgia Geral, a Clínica Médica, a Cardiologia e a Cirurgia Vascular. Houve discrepância entre

o consumo registrado nas Clínicas e aquele do SF, o último tendo dispensado 1540 unidades e sendo a utilização efetiva registrada nos prontuários de 1475 unidades. Somente a Cirurgia Geral foi responsável pela diferença negativa de 50 (76,9%) das 65 unidades cujo consumo não foi localizado. Observa-se que diversas Clínicas encaminharam ao SF menos prescrições do que as que constam nos prontuários. Por exemplo, a Cardiologia solicitou AH para 106 pacientes mas, segundo os prontuários, utilizou o produto em 118 pacientes (Tabela 2).

Os 99 pacientes, cujos dados foram coletados em prontuário, receberam AH para 139 indicações terapêuticas. O número não corresponde ao de pacientes, porque alguns receberam AH para mais de uma indicação (tabela 2). Não foi possível determinar, pelos registros dos prontuários, o motivo da indicação para 2 pacientes.

As 29 (20,9%) indicações classificadas como *Outras*, correspondem àquelas que não estão referidas nos protocolos utilizados, como por exemplo, cirurgia cardíaca sem circulação extracorpórea (n=4) e septicemia (n=3). Entretanto, em 16 pacientes não era a única indicação, o que resulta numa frequência de 13 (9,3%) indicações únicas classificadas como *Outras*.

Em 23 (16,5%) indicações de AH para correção de hipoalbuminemia/reposição nutricional, apenas 10 (43,5%) foram prescritas para pacientes com nível crítico de albuminemia (<2,0 g/l).

Foram encontrados dois relatos de suspeitas de reações adversas. Um paciente apresentou defeito de coagulação (petéquias) e hipotensão. O outro apresentou hipersensibilidade (febre 39,5°C, tremores, calafrios, elevação de PA), sugerindo reação pirogênica.

Após a análise da adequação, 165 prescrições (33,1%) foram consideradas apropriadas, 308 (61,8%) inapropriadas e 23 (4,6%) controversas, restando 2 (0,4%) indeterminadas por carência de dados no prontuário. A proporção de inadequações corresponde a 800 unidades de 50 ml a 20% equivalentes a 8.000 g (61,8%) de AH (Tabela 4).



A Cirurgia Geral foi a Clínica responsável pela maior proporção de inadequações, correspondentes a 189 (38,0%) prescrições e 499 unidades (33,8%). A Clínica Médica apresentou a menor proporção de inadequação, com 15,5% (n=16) das prescrições desta Clínica (n=103) classificadas como inapropriadas. Foi encontrada associação significativa ( $p < 0,01$ ) entre o tipo de clínica (cirúrgicas e não cirúrgicas) e a frequência de prescrições inapropriadas.

### **Discussão**

O presente estudo analisou criticamente as características de utilização da AH em um hospital da rede pública no Rio de Janeiro, entre março e agosto de 2001. Os 99 pacientes incluídos no estudo têm uma distribuição equilibrada quanto ao sexo e idade média de 56 anos. As clínicas que mais prescreveram e consumiram AH foram a Cirurgia Geral, a Cardiologia e a Clínica Médica.

Cerca de 62% das prescrições foram consideradas inadequadas. As maiores proporções de inadequação de prescrição provêm da Cirurgia Geral, da Cardiologia e da Cirurgia Vascular, em termos absolutos e relativos. Embora todos os protocolos considerados não recomendem a AH para reposição protéica, o estudo apontou que esta corresponde a 17% das indicações, das quais 56% não apresentavam hipoalbuminemia severa ( $< 2,0$  g/dl).

A associação encontrada entre as clínicas cirúrgicas (Cardiologia, Cirurgia Geral, Cirurgia Vascular e Ortopedia) e a inadequação de uso de AH confirma os achados de outros estudos<sup>16,19</sup> e indica a necessidade de concentrar as intervenções educativas nessas clínicas.

Os resultados mostram que as 8000 gramas de AH usadas inadequadamente totalizam gastos da ordem de US\$16 mil a US\$ 20 mil. Este montante poderia ser reduzido, tanto nos casos em que não haveria necessidade de qualquer expansor plasmático, como naqueles em que poderia ter sido empregado um substituto terapêutico, de custo mais baixo.

O presente estudo encontrou resultados compatíveis com os estudos de outros países. Entretanto, os dados obtidos estão possivelmente subestimados, uma vez que não foram incluídos os pacientes do CTI e da Emergência, que consumiram, juntos, 44% do total de unidades do produto dispensadas pelo Serviço de Farmácia no período analisado. Optamos por excluir o CTI porque, para a análise do uso de AH, em pacientes críticos, polimedicados e com quadros clínicos complexos, seria necessária a participação de painel de especialistas. A Emergência foi excluída devido à inexistência de prontuário da maioria dos pacientes e a possibilidade de perdas diferenciadas, que poderia enviesar o estudo.

Em 1993, o *Clinical Practice Advancement Center*, ligado ao *University Hospital Consortium (UHC)*, dos EUA, desenvolveu um protocolo para o uso apropriado de soluções de AH, de colóides não protéicos (CNP) e de cristalóides. Isso porque no ano anterior os gastos com AH haviam variado entre US\$ 60 mil e US\$800 mil, por hospital membro do *UHC*, e havia a necessidade de incorporar os avanços de conhecimento pós 1975, ano da elaboração do protocolo *NIH*<sup>7</sup>. Cerca de quatro meses após a distribuição do protocolo, sem que tenha havido esforços educativos para o seu emprego, foi realizado um estudo observacional prospectivo em 15 hospitais do *UHC*. Os resultados mostraram que no total de 982 prescrições, 24% eram apropriadas e 76% inapropriadas<sup>19</sup>.

Em 2000, o *UHC* desenvolveu um novo protocolo de AH e substitutos, incorporando as evidências científicas surgidas desde 1993. Alguns meses após foi realizado um Estudo de Utilização de Medicamento (EUM), com o intuito de avaliar o padrão de uso de AH em 53 hospitais do *UHC* e da *Voluntary Hospital Association (VHA)*. A média de inadequação entre clínicas foi de 57,8% em adultos e de 52,2% em crianças<sup>16</sup>.

Um estudo observacional prospectivo, realizado em dois hospitais universitários na Espanha, avaliou a adequação da prescrição e a repercussão econômica do uso inapropriado. O protocolo de referência foi o publicado em 1995 por Vermeulen et al<sup>7</sup>. Foram analisadas as prescrições de albumina de 197 pacientes, que receberam um total de 3208 frascos de 50 ml de AH 20%. Apenas 8,1% das prescrições foram consideradas

apropriadas. Mais de 90% dos frascos foram consumidos em prescrições inapropriadas, o que acarretou impacto de custos importante<sup>13</sup>.

O *Grupo Andaluz para Estudios de Utilización de Medicamentos* desenvolveu, em 1997, um protocolo de consenso, avaliado posteriormente em 22 hospitais públicos da Espanha. Em 242 prescrições foram consumidas 62.282 g do produto. Somente 23% foram consideradas apropriadas. O custo do uso inapropriado foi US\$ 140.891,00 (77%). Os resultados sugerem melhoria nos padrões de prescrição, quando comparados com os obtidos no estudo de Vargas et al<sup>13</sup>, desenvolvido antes da disseminação do protocolo, embora tenham sido realizados com instituições e profissionais diferentes<sup>8</sup>.

Um estudo de 1996 num hospital de 850 leitos, na França, comparou os níveis de consumo e os padrões de prescrição, antes e após a difusão de protocolo de AH. Inicialmente, houve 25,5% de adequação e de 38,5% de inadequação; após a difusão do protocolo, a proporção de adequação elevou-se para 47,5% e a de inadequação caiu para 14,5%. O processo de avaliação foi mantido nos meses subseqüentes e a proporção de adequação atingiu 59%, sendo o restante, prescrições controversas ou com poucas evidências e não houve mais prescrições inapropriadas. A redução de consumo durante o período do estudo foi da ordem de 60%, indicando a importância do envolvimento dos profissionais de saúde, especialmente do corpo clínico, na elaboração e implantação do protocolo, o que aumenta a aceitabilidade e os impactos positivos<sup>20</sup>.

A AH é um hemoderivado considerado mal utilizado na prática clínica, em desacordo com as diretrizes dos protocolos internacionalmente aceitos. As revisões Cochrane indicaram a necessidade de estimular a realização de estudos que produzam evidências consistentes para o uso racional da AH e dos substitutos terapêuticos<sup>25</sup>.

Entretanto, a simples divulgação de um protocolo tem baixo impacto e, para que o protocolo divulgado pela ANVISA<sup>23</sup> possa se converter em um instrumento efetivo de racionalização terapêutica, sua implantação deve vir acompanhada por estratégias ativas e específicas de disseminação e por estudos de avaliação de efetividade e eficiência<sup>26</sup>.

Encontramos 2 relatos de suspeitas de reações adversas. O monitoramento dos efeitos adversos atribuídos ao uso de hemoderivados integra o campo da

Farmacovigilância, porque são medicamentos<sup>5</sup>. As reações adversas à administração intravenosa de AH são pouco frequentes, de diversas naturezas, algumas graves<sup>26</sup>. Os relatos encontrados de suspeitas de reações adversas não foram avaliados quanto à causalidade, mas descrevem sintomas compatíveis com os apontados pela literatura. Se confirmadas, indicariam que 2% dos pacientes apresentaram reação adversa (reações frequentes:  $\geq 1\%$  a  $< 10\%$ <sup>27</sup>). O achado aponta para a importância do monitoramento intensivo dos eventos adversos durante o uso de AH.

Consideramos os resultados obtidos confiáveis e válidos. A avaliação da concordância quanto à indicação terapêutica numa sub-amostra revelou uma boa confiabilidade.

Houve discordância entre os registros da Farmácia e os dos prontuários, quanto às unidades do produto consumidas. Esse fato não interferiu nos resultados do estudo, uma vez que as informações basearam-se nos prontuários. Entretanto, sugere possíveis falhas no controle interno do Hospital.

Outro problema foi a inexistência do número de matrícula dos pacientes nas prescrições encaminhadas à farmácia, o que dificultou a localização dos prontuários. As perdas do estudo não parecem introduzir vieses, por não serem diferenciadas, quanto às características dos pacientes, das clínicas e da terapêutica, em relação aos casos incluídos.

Os procedimentos adotados para a calibração do instrumento de medida (Formulário de Coleta de Dados de Prontuário), durante o pré-teste e o estudo piloto levaram a melhorias no manual de instruções e no treinamento da equipe. A elaboração do instrumento, em particular nas indicações terapêuticas e sinais complementares, contou com o suporte de especialista clínico de hospital de referência, externo ao hospital selecionado.

Sugerimos a repetição do estudo em outros hospitais para estabelecer comparações e para definir melhor os padrões de utilização da AH e seus determinantes. Da mesma forma, estudos prospectivos sobre a prescrição de AH e expansores sintéticos, com a participação da Comissão de Farmácia e Terapêutica e de painel de

especialistas, podem trazer importantes contribuições para a racionalização do uso do produto, inclusive incorporando o componente custo na avaliação.

### **Agradecimentos:**

Agradecemos ao diretor, Victor Grabois, e à equipe do Serviço de Documentação Científica (HGB/MS-RJ) pelo acesso aos dados; a Luiz Amorim (HEMORIO) pelas críticas e sugestões; a Isabel Cristina Martins Emmerick e Durval Martins Pontes Junior, pela coleta dos dados; a Haroldo Leal Cazes, pela arte final do formulário. À Coordenação de Pós-Graduação (ENSP) e a SES-RJ pelo apoio institucional e financeiro ao trabalho.

### **Colaboradores:**

Guacira Corrêa de Matos fez a revisão da literatura, executou o trabalho de campo, realizou a análise de dados e a redação do trabalho.

Suely Rozenfeld concebeu o estudo e o desenho, orientou a coleta e a análise de dados e participou da redação do texto.

### **Referências**

1. Cuidados Intensivos – 600.000 litros en exceso. Salud y medicina. El Mundo 1998  
<http://www.el-mundo.es/salud> (acessado em 13/Mai/2001)
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Registro de Produtos.  
<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro> (acessado em 01/Fev/2003)
3. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares. Procedimentos especiais. <http://www.saude.gov.br> (acessado em 10/Jul/2004)

4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa Nacional de Hemoderivados. <http://www.anvisa.gov.br/sangue> (acessado em 30/Jul/2003)
5. Lesne-Hulin A, Bourget Ph, Silvie M, Barath V, Singlas E. Traçabilidade des médicaments dérivés du sang: réglementation et implications pharmaco-économiques après 24 mois d'exercice dans un CHU parisien. *Path Biol* 1997; 45:741-50.
6. Martindale. The Complete Drug Reference [CD-ROM]. Micromedex® Healthcare Series. Vol.110 expires 12/2001
7. Vermeulen LC, Ratko TA, Erstad BL, Brecher ME, Matuszewski KA. A paradigm for consensus: the University Hospital Consortium Guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* 1995; 155:373-9
8. Remohi MJT, Arcos AS, Ramos BS, Paloma JB, Aznar MDG. Costs related to inappropriate use of albumin in Spain. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1198-205
9. Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solution for fluid resuscitation (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Oxford: Update Software. <http://cochrane.bireme.br/cochrane> (acessado em 20/12/2004)
10. Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Oxford: Update Software. <http://cochrane.bireme.br/cochrane> (acessado em 20/12/2004)
11. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, Li L, Roberts I, et al. The Albumin Reviewers. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Oxford: Update Software. <http://cochrane.bireme.br/cochrane> (acessado em 20/12/2004)
12. The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Eng J Med* 2004; 350: 2247-56

13. Vargas E, de Miguel V, Portolés A, Avendaño C, Ambit MI, Torralba A, et al. Use of albumin in two Spanish university hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 465-70
14. Tullis JL. Albumin. 1. Background and use. *JAMA* 1977a; 237:355-9
15. Tullis JL. Albumin. 2. Guidelines for clinical use. *JAMA* 1977b; 237: 460-463.
16. Tanzi M, Gardner M, Megellas M, Lucio S, Restino M. Evaluation of the appropriate use of albumin in adult and pediatric patients. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 60: 1330-5
17. Woolf SH. Evidence-based medicine and practice guidelines – an overview. *Cancer Control* 2000; 7: 362-7
18. Scott IA, Buckmaster ND, Harvey KH. Clinical practice guidelines: perspectives of clinicians in Queensland public hospitals. *Intern Med J* 2003; 33: 273-9
19. Yim JM, Vermeulen LC, Erstad BL, Matuszewski KA, Burnett DA, Vlasses PH. Albumin and nonprotein colloid solution use in US Academic Health Centers. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2450-5
20. Debrix I, Combeau D, Stephan F, Benomar A, Becker A. Clinical practice guidelines for the use of albumin: results of a drug use evaluation in a Paris hospital. *Pharm World Sci* 1999; 21: 11-6
21. Hospital Israelita Albert Einstein (BR). Manual de administração de sangue, componentes, derivados, fatores de crescimento de medula óssea e de aféreses terapêuticas. São Paulo, SP: Hospital Israelita Albert Einstein; 1997.
22. Ribeiro E. Avaliação do uso de um instrumento educativo para solicitação de albumina humana em um hospital universitário de São Paulo. [Tese de Doutorado] São Paulo, SP: Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP; 2001

23. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 115. Aprova as diretrizes para o uso de albumina. Diário Oficial da União 2004; 11 mai Seção 1, p.44-5.
24. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Normas para pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução CNS 196/96 e outras) / Conselho Nacional de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2000
25. Erstad BL. Concerns with defining appropriate uses of albumin by meta-analysis. Am J Health-Syst Pharm 1999; 56: 1451-4
26. Gonzalez ER, Kannwurf B. The clinical use of albumin. US Pharmacist 1998; 23: HS15-HS26
27. Organização Mundial de Saúde. Uppsala Monitoring Centre. Definições. <http://www.who-umc.org> (acessado em 04/Jul/2004)



<b>Anexo 1 - SÍNTESE DOS PROTOCOLOS DE USO DE ALBUMINA<sup>7,8,20,23</sup></b>	
<b>USOS APROPRIADOS</b> <b>(evidências suficientes de efetividade)</b>	
Cirurgia cardiopulmonar com circulação extra-corpórea (CEC)	. “prime” da bomba de circulação extra-corporal . contra indicação de CNP
Paracentese/ Ascite/ Cirrose	. remoção > 4 litros de líquido ascítico . ascites diurético-refratárias . paracenteses evacuadoras de ascites neoplásicas
Plasmaferese	. trocas plasmáticas > 20 ml/ kg/ 1 sessão ou > 20 ml/ kg/ semana em sessões repetidas.
Grandes queimaduras	. 24 a 48 h após grandes queimaduras com perda protéica importante, depleção severa de albumina . terapia com cristalóide não efetiva . PCO <sub>2</sub> <20; albumina < 2,5g/dl . contra indicação de CNP
Ressecção hepática/ Transplante hepático	. pré e intra-operatório em PCO <12 mm Hg, pós-operatório imediato . albuminemia <2,5g/dl . hematócrito > 30% . falência hepática
Síndrome nefrótica / Nefrose aguda	. com diurético de alça . albuminemia < 2,0 g/dl . edema diurético resistente, falência renal . edema pulmonar agudo, derrame pleural, pericárdico ou ascite.
<b>USOS CONTROVERTIDOS OU QUE NECESSITAM DE MAIS ESTUDOS</b> <b>(evidências insuficientes ou inconclusivas de efetividade)</b>	
Cirurgia abdominal radical	Exceções apropriadas: . intra-operatório com albuminemia < 3,0g/dl . pós-operatório com hipoalbuminemia severa não corrigida por nutrição parenteral
Desintoxicação / Hiperbilirrubinemia	. antes ou após ex-sanguíneo em neonatos . não há evidências conclusivas em transporte de proteínas em adultos
Pancreatite severa necrosante	. efetivo na prática - não há evidências conclusivas de efetividade.
Síndrome de angústia respiratória do adulto	Exceções apropriadas: . contra indicação de CNP . quantidade máxima de CNP excedida
Síndrome de hiperestimulação ovariana	. como prevenção durante ou no dia da coleta do óvulo . efetivo na prática - não há evidências conclusivas de efetividade
<b>USOS INAPROPRIADOS</b> <b>(não há evidências de efetividade)</b>	
Choque hipovolêmico: . hemorrágico . não hemorrágico . séptico	Exceções apropriadas: . necessidade de restrição de sódio . contra indicação de CNP, dose de CNP excedida . grávidas . pressão sistólica <80 mm Hg, PCV<6 cm H <sub>2</sub> O, PCP<10mmHg e/ou PCO<15 mm Hg.
Isquemia cerebral	. não recomendado para hemodiluição
Pancreatite	. não há evidências de efetividade
Reposição nutricional/ Hipoalbuminemia	. não indicado como repositor de albumina ou fonte protéica Exceções apropriadas: . diarreia (>2l/dia), hipoalbuminemia (<2,0g/dl) . intolerância de nutrição enteral
Transplante (exceto hepático)	. intra e pós-operatório de transplante renal – não há evidência de efetividade Exceção apropriada: . pâncreas – doador e receptor

Tabela 1 – Perdas de prontuários selecionados e excluídos da análise – março a agosto de 2001

<b>Motivos de perda</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Unidades</b>
Prescrição atendida pela Farmácia e suspensão (não usou AH)	5	13
Prontuário não localizado pelo Serviço de Documentação Científica	6	56
Prontuário não devolvido ao Serviço de Documentação Científica	2	44
Internação do período não arquivada no prontuário	3	42
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>155</b>

Tabela 2- Uso de Albumina Humana segundo fonte de informação, por clínica - março a agosto de 2001

<b>Clínicas</b>	<b>Prontuários (n)</b>	<b>Farmácia (n)</b>	<b>Diferença entre prontuários e farmácia (%)</b>
<b>Cirurgia Geral</b>			
Unidades	606	656	-7,6
Prescrições	229	235	-2,6
<b>Clínica Médica</b>			
Unidades	448	457	-2,0
Prescrições	103	94	+9,6
<b>Cardiologia</b>			
Unidades	314	316	-0,6
Prescrições	118	106	+11,3
<b>Cirurgia Vascular</b>			
Unidades	56	54	+3,7
Prescrições	22	18	+22,2
<b>Ginecologia</b>			
Unidades	25	26	-3,8
Prescrições	15	15	0
<b>Nefrologia</b>			
Unidades	15	15	0
Prescrições	5	5	0
<b>Obstetrícia</b>			
Unidades	7	6	+16,7
Prescrições	3	2	+50,0
<b>Diálise Peritoneal</b>			
Unidades	2	4	-50,0
Prescrições	1	2	-50,0
<b>Hemodiálise</b>			
Unidades	1	4	-75,0
Prescrições	1	2	-50,0
<b>Ortopedia</b>			
Unidades	1	2	-50,0
Prescrições	1	1	0
<b>Total</b>			
Unidades	1475	1540	-4,2
Prescrições	498	480	+3,7

Tabela 3 – Indicações de uso de Albumina Humana - março a agosto de 2001

<b>Indicações</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Reposição nutricional/ Hipoalbuminemia	23	16,5
Paracentese	21	15,1
Cirurgia cardíaca com CEC	18	12,9
Cirurgia abdominal radical	15	10,8
Cirrose crônica	12	8,6
Nefrose aguda	7	5,0
Nefrose crônica	6	4,3
Choque hemorrágico	3	2,2
Choque não hemorrágico	2	1,4
Isquemia cerebral	2	0,7
Pancreatite	2	1,4
Outras	29	20,9
<b>Total</b>	<b>139</b>	<b>100</b>

Tabela 4 - Adequação de uso de Albumina Humana por Clínicas - março a agosto de 2001

<b>Clínicas</b>	<b>USO</b>					<b>Total</b>				
	Apropriado		Inapropriado		Controverso		Indeterminado			
	n	(%)	n	(%)	n		(%)			
<b>Cirurgia Geral</b>										
Unidades	53	(3,6)	499	(33,8)	51	(3,5)	3	(0,2)	606	(41,1)
Prescrições	19	(3,8)	189	(38,0)	20	(4,0)	1	(0,2)	229	(46,0)
<b>Clínica Médica</b>										
Unidades	397	(26,9)	49	(3,3)	0		2	(0,1)	448	(30,4)
Prescrições	86	(17,3)	16	(3,2)			1	(0,2)	103	(20,7)
<b>Cardiologia</b>										
Unidades	146	(9,9)	168	(11,4)	0		0		314	(21,3)
Prescrições	54	(10,8)	64	(12,9)					118	(23,7)
<b>Cirurgia Vascular</b>										
Unidades			56	(3,8)	0		0		56	(3,8)
Prescrições	0		22	(4,4)					22	(4,4)
<b>Outras</b>										
Unidades	16	(1,1)	28	(1,9)	7	(0,5)	0		51	(3,5)
Prescrições	6	(1,2)	17	(3,4)	3	(0,6)			26	(5,2)
<b>Total</b>										
Unidades	612	(41,5)	800	(54,2)	58	(4,0)	5	(0,3)	1475	(100)
Prescrições	165	(33,1)	308	(61,8)	23	(4,6)	2	(0,4)	498	(100)

## **ARTIGO 2**

---

### **Uso de Albumina Humana nos hospitais da Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, Brasil.**

Guacira Corrêa de Matos<sup>c</sup>, Suely Rozenfeld, Monica Martins

#### **Resumo**

A albumina humana (AH) é um medicamento hemoderivado, cujo uso racional e de seus substitutos terapêuticos é objeto de debate há várias décadas. O presente estudo analisa o uso da AH em Hospitais da Região Metropolitana do Rio de Janeiro, utilizando os registros do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), entre 1999 e 2001. Foram extraídos os arquivos de Procedimentos Especiais Autorizados (PA) e os arquivos Reduzidos (RD). Há registro de utilização de AH em 10.111 internações de pacientes maiores de 1 ano de idade, que consumiram 87.774 frascos de 50 ml a 20%, com gasto estimado de US\$ 1.755.480,00. Os diagnósticos principais são as neoplasias (29,1%), as doenças do aparelho digestivo (17,5%) e as do aparelho circulatório (16,0%). Há maior proporção de óbitos nas internações de pacientes mais graves, mais idosos, que receberam mais doses de AH, internados por mais tempo, em especialidades clínicas, em UTI, em hospitais públicos e em hospitais fora do município do Rio de Janeiro. As internações mais graves estão associadas ao óbito, às internações em UTI, em enfermarias clínicas, e em hospitais públicos. O óbito esteve associado positivamente, e de forma independente, ao número de frascos de AH, com OR 1,02 IC 99% 1,01-1,02, à especialidade clínica com OR 4,23 IC 99% 3,76-4,77 e à gravidade com OR de 1,57 IC 99% 1,26-1,96 até OR 3,19 IC 99% 1,77-5,76, conforme o escore. As principais dificuldades encontradas no estudo foram a restrição dos dados do SIH/SUS aos 48 fármacos incluídos entre os Procedimentos Especiais, a exclusão das internações remunerados fora do Sistema, e a escassez de campos para registro dos diagnósticos. Tais dificuldades comprometem a avaliação da adequação da terapêutica às patologias, e do cumprimento dos protocolos. Apesar das

---

<sup>c</sup> Este artigo é parte integrante da Tese de Doutorado: Estudo de Utilização da Albumina Humana em Hospitais do Rio de Janeiro.

limitações, o presente estudo aponta para a utilidade do banco do SIH/SUS na avaliação do uso dos medicamentos incluídos entre os Procedimentos Especiais.

Palavras chave: albumina plasmática, sistema de informação hospitalar, uso de medicamentos, avaliação dos serviços, epidemiologia.

***Human albumin use in the Metropolitan Region of Rio de Janeiro hospitals, Brazil***

Guacira Corrêa de Matos, Suely Rozenfeld, Monica Martins

***Abstract***

*Human albumin (HA) it is a blood-derived drug, whose rational use and of its therapeutic substitutes is a debate object for several decades. The present study analyzes HA use in Hospitals of the Rio de Janeiro Metropolitan Area, using the Hospital Information System of the Sistema Único de Saúde records (SIH/SUS), between 1999 and 2001. Files of the Authorized Special Procedures (PA) and the Reduced files (RD) were extracted. There is registration of HA use in 10.111 admittances of patient over 1 year of age, who consumed 87.774 vials of 50 ml at 20%, with estimated expense of US\$ 1.755.480,00. The main diagnoses are neoplasias (29,1%), digestive system diseases (17,5%) and circulatory system (16,0%). There is a higher demise proportion in older hospitalized patients in more serious state, who received more HA doses, hospitalized for more time, in clinical specialties, in ICU, in public hospitals and in hospitals out of the Rio de Janeiro municipality. The most serious admittances are associated to demise, to ICU admittance, in clinical infirmaries, and in public hospitals. Demise was positively associated, and in an independent way, to the number of HA vials (OR 1,02 IC 99% 1,01-1,02), to the gravity OR de 1,57 IC 99% 1,26-1,96 to OR 3,19 IC 99% 1,77-5,76, according to score, and to the clinical specialty OR 4,23 IC 99% 3,76-4,77. The main difficulties found in the study were the data restrictions of SIH/SUS to the 48 pharmacos included among the Special Procedures, to the exclusion of the remunerated admittances out of the System, and the lack of registration fields for diagnose registration. Such difficulties compromise the evaluation of the therapeutics adaptation to the pathologies, and of the execution of the protocols. In spite of the limitations, the present study points to the usefulness of the SIH/SUS database in studies of use of the drugs included among the Special Procedures.*

*Key words: plasmatic albumin, hospital information system, drug use, service evaluation, epidemiology.*

## **Introdução**

A albumina humana (AH) é um medicamento injetável, desenvolvido na década de 1940 e de ampla utilização. Entretanto, seu uso apropriado vem sendo debatido até os dias de hoje, pois há alternativas terapêuticas menos dispendiosas, como os cristalóides e os colóides não protéicos, e porque persistem controvérsias sobre algumas indicações.

A AH é considerada um produto seguro, quanto à transmissão de agentes patogênicos. Na fase de fabricação, é submetida a um processo de esterilização por pasteurização, a 60°C por 10 horas. Entretanto, por ser um medicamento hemoderivado obtido a partir do plasma humano, pode haver risco de transmissão de vírus e de partículas sub-virais e, atualmente, há estudos para o aperfeiçoamento do processo de inativação por nanofiltração<sup>1;2</sup>.

As indicações terapêuticas estão, em sua maioria, relacionadas à reposição de perdas volêmicas agudas e à manutenção da pressão coloidosmótica do plasma em pacientes com hipoalbuminemia por perdas ou por redução de síntese. Entretanto, em muitos casos, é possível, e até recomendada, a substituição terapêutica da albumina humana por expansores plasmáticos sintéticos, que reduzem a chance de efeitos adversos e os custos de tratamento. Os principais expansores sintéticos são as soluções cristalóides (cloreto de sódio, Ringer) e os colóides não protéicos (dextrana, poligelina, amido hidroxetil)<sup>3,4</sup>.

A AH está contra-indicada em casos de anemia severa, insuficiência cardíaca, hipersensibilidade, prematuridade e desidratação<sup>5</sup>. As reações adversas à administração intravenosa da AH, inclusive as alérgicas, são eventos pouco frequentes<sup>6</sup>. Entretanto, a literatura aponta diversas reações, algumas graves: defeitos de coagulação, depressão miocárdica agravada nos pacientes em choque, edema pulmonar em grandes queimados, hemólise, hipervolemia seguida de edema pulmonar, falência cardíaca, intoxicação por alumínio em prematuros e em pacientes dialisados e nefrotoxicidade. Podem ocorrer reações de hipersensibilidade, com febre, calafrios, tremores, náuseas, desconforto abdominal, mal estar, cefaléia, rubor, urticária, dispnéia, taquicardia, hipotensão e colapso<sup>5</sup>.

Uma revisão sistemática realizada pelo *Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers*, atualizada em 2004, não encontrou evidências de benefícios de uso da albumina humana na redução da mortalidade de pacientes críticos com hipovolemia, queimaduras e hipoalbuminemia, quando comparado com o uso de outros expansores plasmáticos<sup>7</sup>.

Nas três últimas décadas, foram desenvolvidos em diversos países protocolos práticos, estudos clínicos e de utilização de medicamentos, com o intuito de racionalizar o uso terapêutico da albumina humana. Os estudos mostraram proporções entre 50 a 70% de prescrições inadequadas, com impacto importante nos gastos<sup>3;4;8-12</sup>. Por outro lado, foi observada melhoria dos níveis de adequação da prescrição às indicações clínicas subseqüentes à efetiva implantação de protocolos<sup>4;13</sup>.

No Brasil, as abordagens críticas sobre o uso da AH são escassas. O consumo, no ano 2000, atingiu 10 toneladas e a produção nacional, pública e privada, atendeu a menos de 10%<sup>d</sup>. Para o SUS, o frasco com 50 ml custa entre R\$36,00 e R\$50,00<sup>e</sup>. No campo da regulação, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº115, que aprova as diretrizes para o uso do produto<sup>14</sup>.

Em muitos países, grandes bancos de dados administrativos têm sido empregados para a avaliação de desempenho dos serviços de saúde<sup>15</sup>, porque permitem acesso a um grande volume de informações, em curto espaço de tempo entre o evento e seu registro e sem custos adicionais para o sistema de saúde<sup>16</sup>. O Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde - SIH/SUS constitui uma base de dados nacional sobre informações hospitalares. O SIH/SUS dispõe de dados sobre medicamentos de alto custo, entre eles a albumina humana, que podem subsidiar estudos farmacoepidemiológicos.

---

<sup>d</sup> Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa Nacional de Hemoderivados. [http://www.anvisa.gov.br/sangue/p\\_hemofilia/p\\_hemoderivados.htm](http://www.anvisa.gov.br/sangue/p_hemofilia/p_hemoderivados.htm) (acessado em 23/11/2005)

<sup>e</sup> Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Banco de Preços em Saúde - BPS. <http://bpreco.saude.gov.br/bprefd/owa/consulta.inicio> (acessado em 06/02/2006)



O presente estudo tem por objetivo descrever e analisar as características de uso de Albumina Humana nos hospitais da Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, segundo os registros do Sistema de Informações Hospitalares - SIH/SUS.

## **Método**

### **Fonte de dados e população de estudo**

As fontes de dados são os arquivos dos CD-Rom mensais e anuais do Sistema de Internações Hospitalares – SIH, produzidos pelo Sistema Único de Saúde, referentes aos anos de 1999, 2000 e 2001.

A população de estudo são os internados nos hospitais da Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, maiores de 1 ano de idade, durante os anos de 1999, 2000 e 2001 e que receberam Albumina Humana (AH) durante a internação.

### **Extração e preparação dos bancos de dados; e variáveis**

Foram extraídos os arquivos de Procedimentos Especiais Autorizados (PA), dos CD-Rom mês a mês e selecionadas as internações (AIH) nas quais, em pelo menos um campo, havia o código do procedimento referente à AH (92037xxx). Das internações selecionadas, foram preservadas as informações sobre os demais procedimentos registrados (até 4). O banco foi horizontalizado para permitir a análise por internação. O campo do código de procedimento foi desmembrado, de forma a permitir analisar as unidades (frascos) de AH utilizadas. Foram extraídos os arquivos Reduzidos (RD) dos CD-Roms anuais, com informações sobre os pacientes, os hospitais e as internações.

O número da AIH foi o campo chave para o cruzamento com os bancos obtidos dos arquivos PA e RD. Assim, foi gerado um banco único, agregando todos os dados dos anos do estudo.

As variáveis utilizadas no estudo estão distribuídas em três grupos. As referentes aos pacientes são as demográficas (idade, sexo, município de residência) e as clínicas

(diagnóstico primário, diagnóstico secundário, escore de gravidade). As referentes aos hospitais são o município de localização e a natureza jurídica. As referentes às internações são a especialidade médica, o tipo de especialidade médica, o uso de UTI, os procedimentos realizados, os procedimentos especiais autorizados, os dias de permanência, as unidades de AH por internação, o desfecho da internação e o valor pago.

A Obstetrícia foi classificada como especialidade clínica, porque nos casos analisados não constavam registros de procedimento cirúrgico nesta especialidade. As variáveis foram trabalhadas de forma dicotômica, à exceção do escore de gravidade.

### **Análise de dados**

As características gerais dos pacientes, dos hospitais, das internações, e dos padrões de uso de AH, foram analisadas por meio da distribuição de frequências, e apresentadas as respectivas proporções. As diferenças entre os sub-grupos foram testadas com o *qui-quadrado* ( $\chi^2$ ) de Pearson.

Uma primeira exploração dos dados permitiu constatar que 32% das internações, em que houve uso de AH, resultaram em óbito. Ao confrontar com os dados do DATASUS, constatou-se que cerca de 4% do total de internações, no mesmo período e região, resultaram em óbito. Dada essa discrepância, optou-se por considerar o óbito como desfecho. Por conta de a AH ser muito utilizada em casos graves, incluiu-se, como técnica de ajuste de risco, o Índice de Comorbidade de Charlson (ICC).

O Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) combina a idade com a gravidade em um único índice. A gravidade é estimada a partir da definição de vinte condições clínicas importantes no prognóstico do paciente, para as quais são atribuídos pontos, com base no risco relativo de morrer, que vão compor um escore<sup>18</sup>. Para a idade, é atribuído peso um para cada período de 10 anos, a partir de 50 anos<sup>15</sup>. A pontuação para as condições clínicas, e a “tradução” das mesmas para o Código Internacional de

Doenças (CID-10)<sup>f</sup> estão no Quadro 1. Para a comparação entre os sub-grupos estimou-se o risco relativo, com intervalo de confiança de 95%, sendo as diferenças testadas com o  $\chi^2$ .

A proporção de óbitos foi examinada quanto à possível associação com o número de frascos de AH, com estratificação pelos estratos das variáveis “tipo de especialidade” e “gravidade”. A quantidade de frascos administrada foi trabalhada, nessa etapa, como variável ordinal, em duas categorias, acima e abaixo da mediana. O critério estatístico foi empregado em função de não haver uma posologia única indicada para o conjunto dos casos.

A análise multivariada foi feita por meio de regressão logística, sendo todas as variáveis incluídas simultaneamente. Foram testados dois modelos, no primeiro entraram as variáveis relacionadas à internação (unidades de AH, ICC, tipo de especialidade) e no segundo foram incluídas, além dessas, as variáveis institucionais (residência do paciente, natureza jurídica e localização do hospital). Como não há ponto de corte definido para a quantidade ideal de AH a ser usada, o número de frascos de AH foi modelado como variável contínua.

Os programas utilizados para a extração dos dados, a preparação dos bancos e análise dos dados foram o Tabwin 3.0, o SAS 9.1 e o SPSS 11.0.

## **Resultados**

Os diagnósticos mais encontrados nas internações em que houve prescrição de AH estão apresentados na Tabela 1. Os diagnósticos mais frequentes foram as neoplasias (29,1%), seguidas das doenças do aparelho digestivo (17,5%) e das doenças do aparelho circulatório (16,0%). Entre as neoplasias, as do aparelho digestivo foram as mais frequentes (42,5%); entre as doenças do aparelho digestivo foram as do fígado e vias

---

<sup>f</sup> Organização Mundial da Saúde. CID-10 - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - Décima Revisão [www.datasus.gov.br/cid10/cid10.htm](http://www.datasus.gov.br/cid10/cid10.htm) (acessado em 23/11/2005)

biliares (27,0%); e entre as doenças do aparelho circulatório as doenças isquêmicas do coração (41,5%).

O diagnóstico secundário foi preenchido em 27% das internações. Entre os diagnósticos secundários, os mais frequentes foram as causas externas (27%), as doenças do aparelho circulatório (16%) e do aparelho digestivo (11%) e do aparelho respiratório (8%).

Os registros do SIH-SUS mostram que, entre 1999 e 2001, a AH foi utilizada em 10.111 internações de pacientes com mais de 1 ano de idade nos Hospitais da Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, entre as quais 53,2% do sexo masculino. A média de idade foi 52 anos e a mediana 56 anos. Os hospitais localizados no município do Rio de Janeiro realizaram 95% das internações, embora apenas 70% das internações foram de pacientes residentes neste município. Os hospitais públicos realizaram 98 % das internações, sendo 42% delas em universitários, 32% em municipais e 15% em estaduais. A média e a mediana de tempo de internação foram de 21 e 15 dias, respectivamente. Aproximadamente 32% dos pacientes morreram e 40% das AIH registraram internação em UTI.

Foi registrado o consumo de 87.774 unidades (frascos de 50 ml) de AH a 20%, sendo 62% nas clínicas cirúrgicas. A estimativa média de consumo foi de 8,7 unidades por internação, com mediana de 4 unidades.

A Tabela 2 apresenta a distribuição das internações por sexo e segundo características clínicas e dos hospitais, bem como a proporção de óbitos em cada estrato. Foi encontrada uma pequena diferença entre os sexos (maior para as mulheres), mas com significância estatística marginal ( $p=0,06$ ). Ocorreram maiores percentuais de óbitos nas internações de pacientes residentes no município do Rio de Janeiro, internados por mais de 15 dias, em enfermarias clínicas, de hospitais públicos, fora do município do Rio de Janeiro ( $p\leq 0,001$ ). *Conforme o esperado*, houve maior proporção de óbitos entre as internações em UTI e nas quais os pacientes eram mais graves, mais idosos e que receberam mais de 4 frascos de AH ( $p\leq 0,001$ ).

Os resultados apresentados na Tabela 3 sugerem que o óbito está associado, positivamente, com a quantidade de AH administrada, mesmo quando os dados são ajustados para o tipo de especialidade e por gravidade, sendo que, nesse caso, a associação se mantém apenas no estrato dos casos mais graves. As estimativas de risco sugerem interação quantitativa entre os estratos da variável especialidade e qualitativa entre os da gravidade.

Na regressão logística, o óbito nas internações de pacientes que utilizaram AH, associou-se ( $p < 0,01$ ) positivamente à maior quantidade de AH, à maior gravidade, à especialidade clínica, aos hospitais públicos e a residir no município do RJ, e ser atendido fora dele, conforme apresentado na Tabela 4.

### **Discussão**

Considerando as internações registradas no SIH/SUS, há cerca de três mil internações que consumiram AH a cada ano, predominantemente em pacientes adultos e em hospitais públicos localizados no município do Rio de Janeiro. O período da internação é prolongado, quarenta por cento dos pacientes passam por Unidade de Terapia Intensiva e um terço do total de internações resulta em óbito. Os diagnósticos mais frequentes foram as neoplasias, as doenças do aparelho digestivo e as do aparelho circulatório.

Entre as internações que resultaram em óbito, os pacientes eram mais velhos e mais graves, permaneceram mais tempo internados e consumiram mais doses de AH. Comparando as internações onde houve óbito com as demais, observa-se uma probabilidade quatro vezes maior de morrer nas enfermarias de especialidades clínicas, do que nas cirúrgicas embora, nas últimas, as internações sejam mais graves. A probabilidade de morrer com maiores quantidades de AH é 20% e 68%, nas especialidades clínica e cirúrgica, respectivamente. Quanto à gravidade, nota-se pequena associação, não significativa, entre os casos menos graves (RP 1,14 IC 95% 0,98 – 1,32) e forte associação significativa entre os mais graves (RP 1,56 IC 95% 1,48 – 1,69).

Em estudo anterior, realizado em hospital público no município do Rio de Janeiro, 46% das prescrições de albumina e 61% das prescrições inapropriadas foram feitas pela Cirurgia Geral<sup>19</sup>. No presente estudo, as Clínicas Cirúrgicas foram responsáveis por 62% das internações nas quais houve consumo de albumina, mas não há dados para avaliar as proporções de inadequação. A hipótese de que as Clínicas Cirúrgicas prescrevem albumina em mais quantidade, e com critérios pouco consistentes de indicação, é reforçada por estudos de outros países. Em estudo conduzido em 1994, em quinze hospitais universitários americanos, os principais prescritores de albumina foram os cirurgiões (45%) e os anestesistas (20%), os autores recomendam realizar esforços educativos dirigidos aos prescritores, especialmente aos cirurgiões e anestesistas<sup>10</sup>. Outro estudo realizado em cinquenta e três hospitais americanos, em 2000, apontou que a albumina foi mais prescrita por cirurgiões (54%). Os cirurgiões cardio-vascutoráxicos prescreveram 70% deste total e a proporção de inadequação entre estas prescrições foi de 55%<sup>11</sup>.

A base de dados usada tem limitações dadas pela sua própria estrutura. O fato do SIH/SUS só ter espaço para registro de um diagnóstico secundário restringe a validade dos índices de gravidade baseados em comorbidade. Em países com bases de dados que permitem o registro de até 15 condições clínicas, os índices podem expressar melhor a gravidade. Além disso, os pesos atribuídos às condições clínicas e à idade foram propostos para a população americana e, portanto podem ser inadequados à nossa. No presente estudo optou-se por partir dos pesos propostos pelos autores do estudo original e que foram utilizados em estudos internacionais<sup>18</sup>. Provavelmente, o ajuste do risco foi incompleto, uma vez que o ICC não contempla condições clínicas importantes para a pediatria.

Além dos aspectos descritivos das internações nas quais foi prescrita a AH, este estudo procurou focalizar uma possível interpretação para os óbitos. Observa-se que a cada unidade(frasco) de AH utilizada a probabilidade de morrer aumenta em 2%, mesmo ajustando para a gravidade e o tipo de especialidade. As associações encontradas no modelo 2 com a residência do paciente, a natureza jurídica do hospital e à sua localização podem estar

enviesadas por outros fatores, como as diferenças entre os grupos, quanto ao acesso a serviços de saúde e a tratamentos.

O SIH/SUS representa uma importante fonte de informações para a programação, gerência e avaliação dos serviços hospitalares, para a investigação em serviços de saúde, para estudos epidemiológicos e para vigilância em saúde<sup>17,20</sup>. A criação do Departamento de Informação e Informática do SUS, o DATASUS, contribuiu para a melhoria da qualidade dos bancos de dados e para a redução da sua inconsistência. Entretanto, a lógica contábil do banco registra as informações por internação e não por pacientes. Por isso, persistem problemas relacionados aos registros de morbidade, à validade dos dados e à não identificação de reinternações e de transferências, o que pode levar à contagem dupla de pacientes. Além disso, a reduzida disponibilidade de dados clínicos dos pacientes é uma desvantagem importante, porque restringe o número de variáveis de risco para ajuste de medidas de desempenho<sup>15,17</sup>.

No campo dos estudos farmacoepidemiológicos, o SIH/SUS é ainda pouco explorado e este trabalho mostrou que ele pode contribuir para o conhecimento dos padrões de uso de medicamentos de alto custo, como a AH. Entretanto, há apenas 48 medicamentos sobre os quais há informações e, em grande parte, são produtos de alto custo, como os hemoderivados e os imunossuppressores, utilizados em um conjunto restrito de doenças. Não há informação sobre os demais medicamentos usados durante a internação. Portanto, a investigação dos padrões de uso de medicamentos em hospitais, através de dados secundários de âmbito nacional, está limitada a este elenco. Além disso, o resgate das informações sobre medicamentos exige um processamento longo dos dados, com diversos cruzamentos de arquivos, extração e utilização de dados mês a mês.

Os dados encontrados estão provavelmente subestimados, em consequência do sub-registro do uso de albumina no SIH/SUS. Em estudo anterior, realizado em um hospital público federal, foi encontrado um consumo de 7.980 frascos de 50 ml a 20% de albumina no ano de 2001<sup>19</sup>. Entretanto, no mesmo ano, o SIH/SUS registra o consumo de apenas 285 frascos no hospital estudado. Possivelmente, o achado indica que o registro do procedimento é realizado apenas com a finalidade de reembolso de

gastos hospitalares e, em unidades com gestão financeira própria, como os hospitais federais, o sub-registro é muito alto. Da mesma forma, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ) contabilizou a distribuição de 11.118 frascos de albumina, pelo Departamento Geral de Insumos Básicos (DGIB/SES-RJ), para os hospitais da rede estadual em 2001. No entanto, nos registros do SIH/SUS, do mesmo ano, aparecem apenas 699 frascos, o que além de indicar um grande sub-registro do consumo do produto, impede o controle pela SES/RJ do que foi efetivamente consumido.

Arbitrando o valor de US\$ 2,00/g de albumina, o gasto total registrado com o medicamento, no presente estudo, foi de US\$ 1.755.480,00 e o gasto médio, US\$ 174,00 por internação. Aplicando a proporção estimada no estudo anterior<sup>22</sup> de, cerca de, 62% de prescrições inadequadas, foi obtido um valor de US\$ 1,088 mil como estimativa de gastos desnecessários e este dado é preocupante. Embora a comparação deva ser vista com restrições, já que o referido estudo concentrou-se num único hospital, sinaliza que o conhecimento da situação é condição prévia para iluminar a discussão sobre as estratégias de disseminação do protocolo nacional publicado pela Anvisa e a conseqüente racionalização do uso da AH.

Para além da avaliação do uso da AH, o estudo pretendeu explorar a utilização de dados secundários sobre medicamentos, que aliada à realização de estudos com dados primários, extraídos de prontuários médicos e de registros de farmácia hospitalar, permite um melhor conhecimento dos problemas. Ademais, a ampliação do elenco farmacoterapêutico e dos dados clínicos que justificariam as prescrições, no banco do SIH/SUS, facilitaria estudos epidemiológicos sobre doenças, doentes e tratamentos. Considerando os elevados e crescentes gastos públicos com medicamentos, o aperfeiçoamento do sistema pode contribuir, também, para a racionalização farmacoeconômica.

Em conclusão, identifica-se a necessidade de conscientizar os gestores e os profissionais de saúde sobre a importância do registro de todos os procedimentos nas AIH, independente da motivação financeira. A redução do grande sub-registro pode, entre outras possibilidades, permitir a avaliação da confiabilidade dos registros de prontuário, em relação aos registros do SIH/SUS. Sob outro aspecto, a melhoria da



completude e da fidedignidade dos registros favoreceria a utilização do SIH/SUS como um instrumento ágil, disponível e econômico de avaliação da qualidade da assistência à saúde.

### **Referências Bibliográficas**

1. Lesne-Hulin A, Bourget Ph, Silvie M et al. Traçabilidade des médicaments derives du sang: réglementation et implications pharmaco-économiques après 24 mois d'exercice dans un CHU parisien. *Path Biol*, 1997; 45(9):741-50.
2. Martindale. *The Complete Drug Reference [CD-ROM]*. Londres: Pharmaceutical Press; 2004
3. Vermeulen LC; Ratko TA; Erstad BL; Brecher ME; Matuszewski KA. A paradigm for consensus: the University Hospital Consortium Guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* 1995; 155:373-9
4. Remohi MJT; Arcos AS; Ramos BS; Paloma JB; Aznar MDG. Costs related to inappropriate use of albumin in Spain. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1198-205
5. Drugdex Drug Evaluation. Micromedex® Healthcare Series 2004; Vol.119 [CD-Rom]
6. Gonzalez ER, Kannwurf B. The clinical use of albumin. *US Pharmacist* 1998; 23: HS15-HS26
7. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, Li L, Roberts I, et al. The Albumin Reviewers. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005.
8. Tullis JL. Albumin. 1. Background and use. *JAMA* 1977a; 237:355-359
9. Tullis JL. Albumin. 2. Guidelines for clinical use. *JAMA* 1977b; 237: 460-463.
10. Yim JM, Vermeulen LC, Erstad BL et al. Albumin and nonprotein colloid solution use in US Academic Health Centers. *Arch Intern Med* 1995; 155:2450-55

11. Tanzi M; Gardner M; Megellas M; Lucio S; Restino M. Evaluation of the appropriate use of albumin in adult and pediatric patients. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 60: 1330-5
12. Vargas E; de Miguel V; Portolés A; Avendaño C; Ambit MI; Torralba A; Moreno A. Use of albumin in two Spanish university hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 465-70
13. Debrix I; Combeau D; Stephan F; Benomar A; Becker A. Clinical practice guidelines for the use of albumin: results of a drug use evaluation in a Paris hospital. *Pharm World Sci* 1999; 21: 11-6
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Ministério da Saúde. Resolução de Diretoria Colegiada n. 115. Aprova as diretrizes para o uso de albumina. *Diário Oficial da União* 2004; 11 mai.
15. Martins M; Travassos C; Noronha JC. Sistema de Informações Hospitalares como ajuste de risco em índices de desempenho. *Rev Saúde Pública* 2001; 35:185-192
16. Bittencourt AS; Camacho LAB; Leal MC. O Sistema de Informação Hospitalar e sua aplicação na Saúde Coletiva. *Cad Saúde Pública* 2006; 22:19-30
17. Lessa FJD; Mendes ACG; Farias SF; Sá DA; Duarte PO; Melo Filho DA. Novas Metodologias para Vigilância Epidemiológica: Uso do Sistema de Informações Hospitalares – SIH/SUS. *Informe Epidemiológico do SUS* 2000; 9:3-27
18. Charlson ME; Szatrowski TP; Peterson J; Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *Journal of Clinical Epidemiology* 1994; 47(11): 1245-1251
19. Matos GC, Rozenfeld S. Avaliação do Uso de Albumina Humana em Hospital do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2005; 21:1224-1233
20. Veras CMT; Martins MS. A Confiabilidade dos Dados nos Formulários de Autorização de Internação Hospitalar (AIH), Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Públ* 1994; 10:339-355

Quadro 1 - Índice de comorbidade de Charlson (ICC) – ponderação de condições clínicas presentes entre os diagnósticos e códigos da Classificação Internacional de Doenças 10ª versão (CID-10)

<b>Peso</b>	<b>Condição clínica</b>	<b>CID-10**</b>
1	Infarto do miocárdio	I21-I25
	Insuficiência cardíaca congestiva	I11, I50 (0-1-9)
	Doença vascular periférica	I71-I74 e I77
	Demência	I60-I67
	Doença cerebrovascular	F00-F03, G20, G30.9
	Doença pulmonar crônica	J42-J47
	Doenças do tecido conjuntivo	M30-M36
	Diabetes leve, sem complicação	K25-K28
	Úlcera	K70-K72, K74-K76
	Doença crônica do fígado ou cirrose	E10.9, E11.9, E12.9, E13.9, E14.9
2	Hemiplegia	G81-G83
	Doença renal grave ou moderada	I12-I15, N00-N03, N05, N17,N18,N19
	Diabetes com complicação	E10-E14 (0-8)
	Tumor	C00-C76
	Leucemia	C91-C95
	Linfoma	C81-C85
3	Doença do fígado grave ou moderada	K73, K76.6, I85
6	Tumor maligno, metástase*	C97
	SIDA	B20-B24

\* Corresponde a duas condições clínicas.

Tabela 1 - Diagnóstico principal, por Capítulos da CID-10, das internações com consumo de Albumina Humana - Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, 1999 a 2001

<b>Diagnóstico principal por Capítulos da CID-10</b>	<b>Frequência</b>	<b>% no Capítulo</b>	<b>% Total</b>
<b>II – Neoplasias/tumores (código)</b>			
Malignas do aparelho digestivo (C15-C16-C18-C19-C20-C21-C22-C25)	1253	42,5	12,4
Malignas do aparelho genito-urinário C53-C56-C61-C64-C67	483	16,4	4,8
Malignas do sistema sangüíneo e linfático	217	7,4	2,1
Malignas do aparelho respiratório C32-C34	121	4,1	1,2
Malignas de tecidos moles e tecido conjuntivo C48-C49	78	2,6	0,8
Malignas do encéfalo C71	73	2,5	0,7
Malignas da mama C50	69	2,3	0,7
Benignas de outras partes e mal definidas do aparelho digestivo D13	30	1,0	0,3
Malignas sem especificação de localização C80	26	0,9	0,3
Outras neoplasias malignas da pele C44	25	0,8	0,2
Outras	572	19,4	5,7
<b>Total</b>	<b>2947</b>	<b>100,0</b>	<b>29,1</b>
<b>XI - Doenças do aparelho digestivo (código)</b>			
Fígado e vias biliares K70-K72-K74	477	27,0	4,7
Intestino e peritônio K56-K59-K63-K65	398	22,5	3,9
Estômago e duodeno K25-K31	182	10,3	1,8
Vias biliares K80-K81-K82	161	9,1	1,6
Outras doenças do aparelho digestivo K92	134	7,6	1,3
Pancreatite aguda K85	53	3,0	0,5
Outros	364	20,6	3,6
<b>Total</b>	<b>1769</b>	<b>100,0</b>	<b>17,5</b>
<b>IX - Doenças do aparelho circulatório (código)</b>			
Doenças isquêmicas do coração I20-I21-I24-I25	671	41,5	6,6
Insuficiência cardíaca I50	258	16,0	2,6
Doenças reumáticas de valva C05-C06	163	10,1	1,6
Doenças cerebrovasculares I64-I67	105	6,5	1,0
Aneurisma e dissecação da aorta I71	65	4,0	0,6
Transtornos não-reumáticos da valva aórtica I35	31	1,9	0,3
Outros	323	20,0	3,2
<b>Total</b>	<b>1616</b>	<b>100,0</b>	<b>16,0</b>
<b>XIX - Lesões, envenenamentos e algumas outras conseqüências de causas externas (código)</b>			
Queimaduras classificadas segundo extensão de superfície corporal T31	387	45,9	3,8
Ferimento envolvendo múltiplas regiões do corpo T01	97	11,5	1,0
Complicações de procedimentos NCOP T81	67	7,9	0,7
Fraturas envolvendo múltiplas regiões do corpo T02	61	7,2	0,6
Fratura do fêmur S72	46	5,5	0,5
Traumatismo intracraniano S06	28	3,3	0,3
Outros	158	18,7	1,6
<b>Total</b>	<b>844</b>	<b>100,0</b>	<b>8,3</b>
<b>I - Algumas doenças infecciosas e parasitárias (código)</b>			
Outras septicemias A41	538	69,8	5,3
Doenças por HIV resultando em doenças infecciosas e parasitárias B20	87	11,3	0,9
Tuberculose respiratória c/ confirmação bacteriológica/histológica A15	27	3,5	0,3
Outros	119	15,4	1,2
<b>Total</b>	<b>771</b>	<b>100,0</b>	<b>7,6</b>
<b>Total geral</b>	<b>7947</b>	<b>-</b>	<b>78,6</b>

Tabela 2- Características dos pacientes, da internação e dos hospitais , segundo categorias e proporção de óbitos- Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, 1999 a 2001

Variáveis	Categorias	n		p valor	RP (IC 95%)
		10111	Óbito (%) 31,7		
Sexo	Masculino	5383	30,9	0,065	1,06 (1,00 – 1,12)
	Feminino	4728	32,6		
Idade (Mediana= 56 anos)	≤ 56	5084	24,7	<0,001	1,57 (1,48 – 1,66)
	> 56	5027	38,7		
Hospital no Município do RJ	Não	524	51,3	<0,001	0,60 (0,55 – 0,65)
	Sim	9587	30,6		
Residência no Município do RJ	Não	3042	27,2	<0,001	1,23 (1,15 – 1,32)
	Sim	7069	33,6		
Natureza jurídica	Privado	249	22,1	0,001	1,45 (1,14 – 1,83)
	Público	9862	31,9		
Tipo de especialidade	Cirúrgica	6237	19,7	<0,001	2,59 (2,44 – 2,75)
	Clínica	3874	51,0		
Permanência (Mediana = 15 dias)	≤ 15	5249	29,5	<0,001	1,16 (1,09 – 1,23)
	> 15	4862	34,1		
Uso de UTI	Não	6082	28,1	<0,001	1,32 (1,24 – 1,40)
	Sim	4029	37,1		
Unidades de AH (Mediana = 4 frascos)	≤ 4	5110	25,5	<0,001	1,49 (1,40 – 1,58)
	> 4	5001	31,7		
Índice de Comorbidade de Charlson (ICC)	0	2430	23,0	<0,001	
	1	1045	33,6		
	2	2088	29,8		
	3	1711	37,1		
	4	1546	34,7		
	5	862	34,5		
	6	337	44,5		
	7	64	56,3		
	8	19	57,9		
	12	9	77,8		

Tabela 3 - Quantidade de AH administrada segundo óbito, estratificado para tipo de especialidade e para gravidade - Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, 1999 a 2001

Estratos	Unidades de AH (Mediana = 4 frascos)	n		p valor	RP (IC 95%)
		10111	Óbito (%) 31,7		
Clínica	≤ 4	1736	45,9	<0,001	1,20 (1,13 – 1,28)
	> 4	2138	55,1		
Cirúrgica	≤ 4	3374	15,0	<0,001	1,68 (1,51 – 1,86)
	> 4	2863	25,2		
ICC = 0	≤ 4	1231	21,5	0,08	1,14 (0,98 – 1,32)
	> 4	1199	24,5		
ICC ≥ 1	≤ 4	3879	26,8	<0,001	1,56 (1,48 – 1,69)
	> 4	3802	42,2		

Tabela 4 – Ocorrência de óbito nas internações que utilizaram albumina humana com dois modelos, os OR e os Intervalos de Confiança 99% - Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, 1999 a 2001

Variáveis	Regressão logística			
	Modelo 1		Modelo 2	
	OR	IC 99%	OR	IC 99%
Unidades de AH (frascos)	1,02	1,01 – 1,02	1,02	1,01 – 1,02
Índice de Comorbidade de Charlson (ICC)				
0	1		1	
1	1,57	1,26 -1,96	1,55	1,24 – 1,94
2	1,39	1,15 – 1,67	1,42	1,18 – 1,71
3	2,05	1,70 – 2,48	2,03	1,68 – 2,46
4	1,91	1,57 – 2,33	1,89	1,55 – 2,30
5	1,95	1,54 – 2,48	1,93	1,52 – 2,45
6	2,30	1,66 – 3,20	2,29	1,65 – 3,19
□7	3,19	1,77 – 5,76	3,05	1,69 – 5,23
Tipo de especialidade				
Cirúrgica	1		1	
Clínica	4,23	3,76 – 4,77	4,07	3,61 – 4,59
Residência no município do RJ				
Não			1	
Sim			1,58	1,36 – 1,82
Natureza jurídica do hospital				
Privado			1	
Público			1,62	1,06 – 2,47
Hospital no município do Rio de Janeiro				
Não			1	
Sim			0,35	0,27 – 0,46

### **ARTIGO 3**

---

## **Albumina humana como repositores nutricionais na rede hospitalar da Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, Brasil**

Guacira Corrêa de Matos<sup>§</sup>, Suely Rozenfeld, Monica Martins

### **Resumo**

A queda do nível de albumina plasmática leva ao déficit oncótico e, em doenças agudas e crônicas, a albuminemia é inversamente proporcional ao risco de morte. Em pacientes críticos, a queda do nível de albumina plasmática é uma manifestação da doença de base, mas independe do *status* nutricional. A albumina humana (AH) não é considerada uma boa fonte protéica e sua administração para este fim é inapropriada, segundo protocolos clínicos. Este estudo descreve e analisa a adequação da prescrição da AH, para reposição nutricional, nos hospitais da Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro. As informações foram extraídas do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), entre 1999 e 2001. Houve registro de utilização de AH para reposição nutricional em 121 internações de maiores de 1 ano, nas quais a justificativa mais freqüente foi a desnutrição protéico-calórica (65%). O uso da AH foi classificado como inadequado em 91% dos casos. Em 51% dos casos ocorreu o óbito e a Clínica Médica foi responsável 87% das internações. A inadequação de prescrição esteve associada positivamente à duração da internação, com RR 1,14 (IC95% 1,01-1,28). O óbito mostrou associação positiva com a idade do paciente, com RR 1,72 (IC 95% 1,19-2,48). A ausência de parâmetros laboratoriais e a insuficiência de informações clínicas no banco limitaram a análise dos dados. O sub-registro no SIH das internações no âmbito do SUS foi outro importante fator limitante para o conhecimento do problema. Apesar das limitações, o estudo mostrou as possibilidades de uso do banco do

---

<sup>§</sup> Este artigo é parte integrante da Tese de Doutorado Estudo de Utilização da Albumina Humana em Hospitais do Rio de Janeiro.

SIH/SUS na avaliação da qualidade da prescrição de medicamentos como a AH incluídos entre os procedimentos especiais.

Palavras chave: albumina plasmática, reposição nutricional, protocolos clínicos, uso de medicamentos, sistema de informação hospitalar, epidemiologia.



***Human albumin for nutritional replacement in the Metropolitan Region of Rio de Janeiro, Brazil hospital network***

Guacira Corrêa de Matos, Suely Rozenfeld, Monica Martins

***Abstract***

*Plasmatic albumin level decrease leads to oncotic deficit and, in acute and chronic diseases, albuminemia is inversely proportional to death risk. In critical patients, the decrease of the plasmatic albumin level is a manifestation of the base disease, but it does not depend on the nutritional status. Human albumin (HA) it is not considered a good protein source and its administration for this end it is inappropriate, according to clinical protocols. This study describes and analyzes the adequacy of HA prescription, for nutritional replacement, in the State of Rio de Janeiro Metropolitan Area hospitals. The information was extracted from the Hospital Information System of the Sistema Único de Saúde SIH/SUS between 1999 and 2001. There was registration of HA use for nutritional replacement in 121 admittances of subjects over 1 year, in which the most frequent justification was protein-caloric malnutrition (65%). HA use was classified as inadequate in 91% of cases. In 51% of the cases there was occurrence of death and the Medical Clinic was responsible for 87% of the admittances. The prescription inadequacy was positively associated to the length of stay in hospital, with RR 1,14 (IC95% 1,01-1,28). Death showed positive association with the patient's age, with RR 1,72 (IC 95% 1,19-2,48). The absence of laboratorial parameters and the lack of clinical databank information have limited the analysis of the data. SIH sub-registration of the admittances, at SUS ambit was another important restricting factor to know the problem. In spite of the limitations, the study showed the possibilities of the SIH/SUS databank use in the evaluation of drug prescription quality such as HA included among the special procedures.*

*Key words: plasmatic albumin, nutritional replacement, clinic protocol, drug uses, hospital information system, epidemiology.*

## **Introdução**

A queda no nível de albumina plasmática por diminuição da síntese, por aumento do catabolismo, ou por uma combinação dos dois fatores, leva ao déficit oncótico, que produz edema e diversas outras alterações fisiológicas<sup>1,2</sup>.

Em pacientes com doenças agudas e crônicas, a concentração de albumina plasmática é inversamente proporcional ao risco de morte<sup>3</sup>. Uma revisão sistemática de estudos de coorte estimou um aumento do risco de morte entre 24% e 56%, a cada decréscimo de 2,5g/dl na albuminemia<sup>4</sup>.

Em quadros clínicos críticos, como trauma, queimadura, sepsis e após grandes cirurgias, a redução da concentração da albumina plasmática é uma manifestação de doenças de base que afetam a regulação metabólica da albumina, mas independe do suprimento nutricional<sup>2,5</sup>.

Embora a albuminemia seja considerada como um bom indicador de predição da morbi-mortalidade cirúrgica e hospitalar, não é um bom marcador nutricional. A efetividade da administração parenteral de albumina humana (AH) para o restabelecimento do equilíbrio oncótico permanece controversa<sup>6</sup>. A AH não é considerada uma boa fonte nutricional por ser pobre em triptofano, um aminoácido essencial. Sua vida média de 18 dias é longa e as proteínas só podem ser absorvidas após a quebra em aminoácidos. Além disso, algumas evidências sugerem que a sua administração excessiva inibe a síntese e aumenta o catabolismo<sup>2,7</sup>.

De acordo com os protocolos clínicos internacionais, a administração de AH para reposição nutricional é inapropriada<sup>8,9,10,11</sup>. Entretanto, há quem a considere efetiva em presença de albuminemia menor que 2,0g/dl ou de perdas líquidas maiores que 2 litros/dia, por diarreia refratária à terapêutica convencional<sup>8</sup>.

A AH está incluída entre os quarenta e oito medicamentos que fazem parte do conjunto de procedimentos especiais registrados no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde – SIH/SUS. Embora tenha sido desenvolvido como um banco de dados administrativo de base nacional, o SIH dispõe de informações

sobre os pacientes, as doenças e os tratamentos, que podem ser exploradas em estudos clínicos e epidemiológicos<sup>12</sup>.

O presente estudo pretende explorar as possibilidades de utilização do SIH/SUS, para descrever e analisar a adequação da prescrição da albumina humana, com ênfase à reposição nutricional, na rede hospitalar da Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro.

### **Método:**

#### **Fonte de dados e população de estudo**

As fontes de dados são os arquivos dos CD-Rom mensais e anuais do Sistema de Internações Hospitalares – SIH, produzidos pelo Sistema Único de Saúde, referentes aos anos de 1999, 2000 e 2001.

A população de estudo são os pacientes maiores de 1 ano de idade, internados nos hospitais da Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, durante os anos de 1999, 2000 e 2001 e que receberam Albumina Humana (AH) durante a internação para reposição nutricional.

#### **Extração e preparação dos bancos de dados; e variáveis**

Foram extraídos os arquivos de Procedimentos Especiais Autorizados (PA), dos CD-Rom mês a mês e selecionadas as internações (AIH) nas quais, em pelo menos um campo, havia o código do procedimento referente à AH (92037xxx). Das internações selecionadas, foram preservadas as informações sobre os demais procedimentos registrados (até 4). O banco foi horizontalizado para permitir a análise por internação. O campo do código de procedimento foi desmembrado, de forma a permitir analisar as unidades (frascos) de AH utilizadas. Foram extraídos os arquivos Reduzidos (RD) dos CD-Roms anuais, com informações sobre os pacientes, os hospitais e as internações.

O número da AIH foi o campo chave para o cruzamento com os bancos obtidos dos arquivos PA e RD. Assim, foi gerado um banco único, agregando todos os dados dos anos do estudo.

As variáveis utilizadas no estudo estão distribuídas em dois grupos. As referentes aos pacientes são as demográficas (idade, sexo,) e as clínicas (diagnóstico primário, diagnóstico secundário, escore de gravidade). As referentes às internações são a especialidade médica, o tipo de especialidade médica, o uso de UTI, os procedimentos realizados, os dias de permanência, as unidades de AH por internação e o desfecho da internação.

A partir do banco original foi criado outro banco, que mantém apenas as AIH em que há, pelo menos, uma condição clínica no campo de Procedimento Realizado e/ou Diagnóstico relacionados à desnutrição. Foram considerados os campos dos Diagnósticos Primário e Secundário. As condições clínicas selecionadas que compõem o banco de dados estão descritas na Tabela 1.

Foi criada uma variável referente à inadequação da prescrição de AH. O critério adotado para considerar uma indicação adequada foi a presença de diagnósticos relacionados à doença hepática grave (Quadro 1), o que compromete a síntese de albumina. As demais foram consideradas inadequadas. Embora outras condições clínicas associadas possam justificar o uso de AH, esta é a informação mais fidedigna disponível no SIH e, também, a que está mais de acordo com os critérios apontados nos protocolos consultados e na literatura.

As internações foram classificadas como de Uso Adequado ou Uso Inadequado, com relação à prescrição de AH em casos de desnutrição, usando os critérios de quatro protocolos clínicos do Brasil e de outros países<sup>8,9,10,11</sup> e, considerando o diagnóstico principal e o secundário.

### **Análise de dados**

As características gerais dos pacientes, das internações e dos padrões de uso de AH foram analisadas por meio da distribuição de frequências, e apresentadas as

respectivas proporções. As diferenças entre os sub-grupos foram testadas com o *qui-quadrado* ( $\chi^2$ ) de Pearson.

A variável “inadequação” foi o desfecho principal e foi feita, também, comparação entre grupos de acordo com a variável “óbito”, como desfecho secundário. Isso porque, uma primeira exploração dos dados permitiu constatar que 51% das internações no banco de desnutrição resultaram em óbito, o que mostra uma discrepância em relação ao total de internações em que houve uso de AH, onde o óbito ocorreu em 32% dos casos. Para as variáveis dicotômicas, além do teste  $\chi^2$ , foi estimado o risco relativo, com intervalo de confiança de 95%.

Por conta de a AH ser muito utilizada em casos graves, incluiu-se, como técnica de ajuste de risco, o Índice de Comorbidade de Charlson (ICC), o qual combina a idade com a gravidade em um único índice. A gravidade é estimada a partir da definição de vinte condições clínicas importantes no prognóstico do paciente, para as quais são atribuídos pontos, com base no risco relativo de morrer, que vão compor um escore<sup>18</sup>. Para a idade, é atribuído peso um para cada período de 10 anos, a partir de 50 anos<sup>15</sup>. A pontuação para as condições clínicas, e a “tradução” das mesmas para o Código Internacional de Doenças (CID-10)<sup>h</sup> estão no Quadro 2.

Foram feitas duas regressões logísticas, adotando como variáveis dependentes a inadequação e o óbito, respectivamente. Foram incluídas no modelo variáveis independentes ligadas ao paciente e à internação, sendo todas as variáveis incluídas simultaneamente.

Os programas utilizados para a extração dos dados, a preparação dos bancos e análise dos dados foram o Tabwin 3.0, o SAS 9.1 e o SPSS 11.0.

---

<sup>h</sup> Organização Mundial da Saúde. CID-10 - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - Décima Revisão [www.datasus.gov.br/cid10/cid10.htm](http://www.datasus.gov.br/cid10/cid10.htm) (acessado em 23/11/2005)

## **Resultados**

Segundo os registros do SIH/SUS, entre 1999 e 2001, houve 121 internações de maiores de 1 ano, nas quais foi usada a AH para reposição nutricional, nas quais foram consumidas 972 frascos de AH a 20%. A condição clínica mais freqüente (65%) foi a Desnutrição proteico-calórica não especificada (Tabela 1). Em 61% das internações, as condições clínicas ligadas à desnutrição apareceram em ambos os tipos de campos, diagnósticos e procedimento realizado, em 25% nos campos de diagnóstico e em 14%, apenas campo do procedimento. Aproximadamente 35% das internações tiveram a desnutrição como única justificativa de uso da AH. Em 9 casos, houve registro de anemias, junto com o déficit nutricional.

Conforme apresentado na tabela 2, a média e a mediana de idade foram 56 e 60 anos, respectivamente, e no total de internações 55% eram mulheres. Mais da metade dos pacientes morreu (51%), sendo que 98% das mortes ocorreram na Clínica Médica, na qual a proporção de mortes é de 58%. Nos casos em que a deficiência nutricional e as anemias foram as únicas justificativas da terapêutica, a proporção de óbitos se manteve elevada (48%). A Clínica Médica foi responsável 87% das internações e apenas 5% usaram UTI. A permanência dos pacientes foi em média 29 dias com mediana 21. O consumo médio de AH foi de 8 unidades por internação e a mediana foi 5. O uso de AH para desnutrição foi classificado como inadequado em 91% das internações.

Na Tabela 3 estão apresentadas as variáveis associadas positivamente com a inadequação de uso de AH e com a ocorrência de óbito. As maiores proporções de inadequação foram encontradas entre as internações mais longas ( $p=0,02$ ). Quanto ao óbito, foram encontradas maiores proporções entre nas internações de pacientes mais idosos ( $p=0,003$ ). A gravidade dos casos apresentou associação significativa com a inadequação ( $p=0,03$ ) e com o óbito ( $p=0,04$ ).

Os resultados das regressões logísticas não foram considerados, porque o desfecho primário (inadequação) e o secundário (óbito) mantiveram associação apenas com o tempo de permanência e com a idade, respectivamente.

## Discussão

Por ser uma indicação terapêutica notadamente inapropriada, a administração de AH na hipoalbuminemia, como repositor nutricional, pode se mostrar um marcador da qualidade da prescrição deste hemoderivado em hospitais.

Em estudo anterior, de revisão de prontuários, realizado em hospital público do Rio de Janeiro, 62% das indicações de AH para hipoalbuminemia foram consideradas inapropriadas, e corresponderam a 24% das 8.000 g do medicamento consumidas em desacordo com as diretrizes dos protocolos<sup>15</sup>. No presente estudo, a proporção de inadequação estimada foi 91% e aproxima-se das proporções encontradas em estudos realizados em outros países, nos quais 90% a 100% das indicações para reposição nutricional foram classificadas como inapropriadas<sup>9,16,17</sup>.

O número de internações, nas quais a AH foi administrada para casos de desnutrição, representa apenas 1% do total de internações de maiores de 1 ano, nas quais a AH foi usada, com um gasto estimado de US\$ 19.440,00, considerando preço de US\$ 2,00/g.

As análises mostraram que houve maior risco de prescrição inadequada entre as internações mais longas e de ocorrência de óbito entre os mais idosos. Observa-se, também, que em mais de um terço das internações a AH foi usada unicamente para desnutrição e que a proporção de óbito nestes casos se manteve elevada, em torno de 50%. O achado está de acordo com o entendimento de que a AH não reduz a morbimortalidade de pacientes crônicos com depleção protéica.

A mais recente atualização de uma revisão sistemática realizada pelo *Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers* reforça a hipótese de baixo valor terapêutico da reposição artificial da albumina, quanto à redução da mortalidade de pacientes críticos com hipovolemia, queimaduras e hipoalbuminemia<sup>4</sup>.

Estudo randomizado duplo cego, realizado por Rubin et al., não demonstrou valor terapêutico na administração parenteral de AH em pacientes hipoalbuminêmicos (<2,5 g/dl), que recebiam simultaneamente nutrição parenteral total. Apesar do aumento

verificado na albuminemia, não foi observada melhoria no prognóstico dos pacientes incluídos no estudo<sup>6</sup>.

Também merece destaque a identificação de internações nas quais, além da desnutrição, as anemias foram as condições clínicas associadas. Isto porque, devido ao risco de sobrecarga circulatória e hemodiluição, a anemia grave é considerada uma das contra-indicações para o uso de AH e na anemia crônica deve ser utilizada com precaução<sup>18</sup>.

A falta de informações sobre parâmetros laboratoriais e de outros dados clínicos que subsidiassem a avaliação da adequação das indicações com base em protocolos de tratamento limitou a análise dos dados. Outro fator limitante é o sub-registro do SIH, que prejudica o conhecimento das características do universo das internações no âmbito do SUS. Apesar disso, os resultados do estudo foram coerentes com os de estudos internacionais, nos quais a reposição nutricional é considerada como uma das indicações empíricas de uso da AH mais inefetivas e inadequadas.

Em resumo, um dos propósitos do estudo apresentado foi conhecer a magnitude e caracterizar o problema do uso inadequado da AH, adotando a desnutrição como marcador da inadequação. Outro propósito do estudo foi investigar a viabilidade do emprego de bancos de dados secundários em Estudos de Utilização de Medicamentos. Esta estratégia amplia o conhecimento dos padrões de uso, porque possibilita a investigação de outros medicamentos e em mais de uma instituição de saúde, reduzindo tempo e custo dos estudos. O Sistema de Informações Hospitalares, além de ser uma fonte de dados barata e disponível, é um banco oficial e de abrangência nacional.

### **Referências**

1. Erstad BL. Concerns with defining appropriate uses of albumin by meta-analysis. Am J Health-Syst Pharm 1999; 56:1451-1454
2. Tullis JL. Albumin. 1. Background and use. JAMA 1977a; 237:355-359



3. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 235-240
4. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, Li L, Roberts I, et al. The Albumin Reviewers. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005.
5. Rubin H, Carlson S, DeMeo M, Ganger D, Craig RM. Randomized, double-blind study of intravenous human albumin in hypoalbuminemic patients receiving total parenteral nutrition. *Crit Care Med* 1997; 25: 249-252
6. United States Pharmacopeia Drug Information. Albumin Human (systemic). Thomson Healthcare, Inc.: Micromedex Healthcare Series 2005
7. Junqueira PC. Indicações e contra-indicações da albumina humana. *Bol Soc Bras Hematol Hemoter* 1985; 7:248-54
8. Vermeulen LC; Ratko TA; Erstad BL; Brecher ME; Matuszewski KA. A paradigm for consensus: the University Hospital Consortium Guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* 1995; 155:373-9
9. Remohi MJT; Arcos AS; Ramos BS; Paloma JB; Aznar MDG. Costs related to inappropriate use of albumin in Spain. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1198-205
10. Debrix I; Combeau D; Stephan F; Benomar A; Becker A. Clinical practice guidelines for the use of albumin: results of a drug use evaluation in a Paris hospital. *Pharm World Sci* 1999; 21: 11-6
11. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 115. Aprova as diretrizes para o uso de albumina. *Diário Oficial da União* 2004; 11 mai Seção 1, p.44-5.
12. Bittencourt AS; Camacho LAB; Leal MC. O Sistema de Informação Hospitalar e sua aplicação na Saúde Coletiva. *Cad Saúde Pública* 2006; 22:19-30

13. Matos GC, Rozenfeld S. Avaliação do Uso de Albumina Humana em Hospital do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2005; 21:1224-1233
14. Charlson ME; Szatrowski TP; Peterson J; Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *Journal of Clinical Epidemiology* 1994; 47(11): 1245-1251
15. Martins M; Travassos C; Noronha JC. Sistema de Informações Hospitalares como ajuste de risco em índices de desempenho. *Rev Saúde Pública* 2001; 35:185-192
16. Yim JM, Vermeulen LC, Erstad BL, Matuszewski KA, Burnett DA, Vlasses PH. Albumin and nonprotein colloid solution use in US Academic Health Centers. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2450-5
17. Tanzi M; Gardner M; Megellas M; Lucio S; Restino M. Evaluation of the appropriate use of albumin in adult and pediatric patients. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 60: 1330-5
18. Drugdex Evaluations. Albumin. Thomson Healthcare, Inc.: Micromedex Healthcare Series 2005

Quadro 1– Diagnósticos relativos à doença hepática grave - Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, 1999 a 2001

CID-10	Diagnóstico
	Carcinoma de vias biliares intra-hepáticas
	Neoplasia maligna do fígado
	Neoplasia maligna do fígado, vesícula e vias biliares
	Cirrose hepática alcoólica
	Insuficiência hepática alcoólica

Quadro 2 - Índice de comorbidade de Charlson (ICC) – ponderação de condições clínicas presentes entre os diagnósticos e códigos da 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10)

Peso	Condição clínica	CID-10**
1	Infarto do miocárdio	I21-I25
	Insuficiência cardíaca congestiva	I11, I50 (0-1-9)
	Doença vascular periférica	I71-I74 e I77
	Demência	I60-I67
	Doença cerebrovascular	F00-F03, G20, G30.9
	Doença pulmonar crônica	J42-J47
	Doenças do tecido conjuntivo	M30-M36
	Diabetes leve, sem complicação	K25-K28
	Úlcera	K70-K72, K74-K76
	Doença crônica do fígado ou cirrose	E10.9, E11.9, E12.9, E13.9, E14.9
	2	Hemiplegia
Doença renal grave ou moderada		I12-I15, N00-N03, N05, N17,N18,N19
Diabetes com complicação		E10-E14 (0-8)
Tumor		C00-C76
Leucemia		C91-C95
3	Linfoma	C81-C85
	Doença do fígado grave ou moderada	K73, K76.6, I85
6	Tumor maligno, metástase*	C97
	SIDA	B20-B24

\* Corresponde a duas condições clínicas.

Tabela 1 – Condições clínicas relativas à desnutrição - Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, 1999 a 2001

Condição clínica	n (%)
Desnutrição proteico-calórica	79 (65,3)
Desnutrição proteico-calórica grau moderado e leve	7 (5,8)
Desnutrição proteico-calórica grave	26 (21,5)
Kwashiorkor	2 (1,6)
Kwashiorkor marasmático	1 (0,8)
Marasmo nutricional	4 (3,3)
Síndrome disabsortiva (Pediatria)	2 (1,6)
<b>Total</b>	<b>121 (100)</b>

\*Em 17 casos a desnutrição aparece apenas no campo do procedimento

Tabela 2- Internações com consumo de Albumina Humana para desnutrição - Características dos pacientes, da internação e dos hospitais - Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, 1999 a 2001

<b>Variáveis categóricas</b>	<b>Categorias</b>	<b>n (%)</b>	
Sexo	Masculino	54 (44,6)	
	Feminino	67 (55,4)	
Idade (Mediana = 60 anos)	≤ 60	63 (52,1)	
	> 60	58 (47,9)	
Índice de Comorbidade de Charlson (ICC)	0	35 (28,9)	
	1	12 (9,9)	
	2	16 (13,2)	
	3	22 (18,2)	
	4	22 (18,2)	
	5	10 (8,3)	
	6	3 (2,5)	
	7	1 (0,8)	
Óbito	Não	59 (48,8)	
	Sim	62 (51,2)	
Especialidade	Cirurgia Geral	6 (5,0)	
	Clínica Médica	105 (86,8)	
	Pediatria	10 (8,3)	
Permanência (Mediana = 21 dias)	≤ 21	59 (48,8)	
	> 21	62 (51,2)	
Uso de UTI	Não	115 (95,0)	
	Sim	6 (5,0)	
Unidades (Mediana = 5 frascos de AH)	≤ 5	62 (51,2)	
	> 5	59 (48,8)	
Adequação	Adequado	11 (9,1)	
	Inadequado	110 (90,9)	
<b>Variáveis contínuas</b>	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>Soma</b>
Idade (anos)	56,1	60	-
Permanência (dias)	29,3	21	-
Unidades (frascos de AH)	8,0	5	972

Tabela 3 - Características dos pacientes, da internação e dos hospitais por tipo de desfecho (inadequado/adequado) (óbito/não óbito) - Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro, 1999 a 2001

Variáveis	Categorias	n	Inadequado (%)	p valor	RP (IC 95%)
		121	90,9		
Permanência (Mediana = 21 dias)	≤ 21	59	84,7	0,02	1,14 (1,01 – 1,28)
	> 21	62	96,8		
Índice de Comorbidade de Charlson (ICC)	0	35	97,1	0,03	
	1	12	75,0		
	2	16	75,0		
	3	22	95,5		
	4	22	100,0		
	5	10	80,0		
	6	3	100,0		
7	1	100,0			
		n	Óbito (%)	p valor	RP (IC 95%)
		121	51,2		
Idade (Mediana = 60 anos)	≤ 60	63	38,1	0,003	1,72 (1,19 – 2,48)
	> 60	58	65,5		
Índice de Comorbidade de Charlson (ICC)	0	35	28,6	0,04	
	1	12	75,0		
	2	15	43,8		
	3	22	63,6		
	4	22	54,5		
	5	10	70,0		
	6	3	66,7		
7	1	100,0			

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A importância da avaliação da qualidade da prescrição da AH é justificada por ser esse um medicamento hemoderivado muito utilizado de forma empírica na prática clínica, em desacordo com as diretrizes dos protocolos. Durante as três últimas décadas, estudos clínicos e meta-análises têm sido realizados em diversos países para caracterizar os padrões da prescrição, os gastos hospitalares com o produto, e para estabelecer evidências consistentes para o uso racional da AH e dos seus substitutos terapêuticos.

No Brasil, os estudos sobre o problema são escassos e a ANVISA publicou, em 2004, diretrizes nacionais para a indicação terapêutica da AH, elaboradas por um grupo de especialistas. Entretanto, a simples divulgação de um protocolo tem baixo impacto e, para que o protocolo nacional possa ser um instrumento efetivo de racionalização terapêutica, sua implantação deve incluir a adoção de estratégias de disseminação e o estímulo à realização de estudos de avaliação de efetividade e eficiência.

O objeto da presente tese e de seus artigos foi tratado em duas etapas, sob formas de abordagens diferentes. Na primeira etapa, que deu origem ao primeiro artigo, foram empregados dados primários, extraídos de prontuários médicos de pacientes que receberam AH em um hospital público de grande porte. Em torno de 62% das prescrições foram classificadas como inadequadas, principalmente as realizadas pelas clínicas cirúrgicas, o que é compatível com os resultados de outros países, encontrados na literatura. Recomenda-se a realização de estudos semelhantes em outros hospitais e em outras populações, para estabelecer comparações e para definir melhor os padrões de utilização da AH e seus determinantes. Da mesma forma, estudos de seguimento, nos quais é possível obter informações mais completas e válidas, podem também trazer importantes contribuições para o uso racional da AH, dos pontos de vista clínico e econômico.

O monitoramento intensivo dos eventos adversos durante o uso de AH é outro relevante objeto das ações a serem desenvolvidas na esfera hospitalar. Embora as reações adversas ao produto sejam eventos raros, podem ser graves, especialmente as alérgicas, por se tratar de um hemoderivado. Ademais, muitos eventos podem ser causados por não conformidades com as boas práticas na seleção de doadores, na coleta

do plasma e nas etapas de fabricação, armazenamento e administração da AH. No primeiro artigo, no qual foram investigadas as informações dos prontuários de 99 pacientes, em um período de 6 meses, foram encontrados dois registros de evento adverso durante uso de AH, sendo um caso de reação pirogênica, sugestivo de desvio de qualidade do produto.

A segunda etapa do trabalho foi desenvolvida utilizando dados secundários do SIH/SUS. No período do estudo, foram registradas no SIH cerca de três mil internações por ano, em maiores de 1 ano, com uso de AH, nos hospitais da Região Metropolitana do Rio de Janeiro. Estas internações ocorreram predominantemente em pacientes adultos e em hospitais públicos localizados no município do Rio de Janeiro.

O segundo artigo abordou a descrição das características dos pacientes, das internações e dos hospitais. Os óbitos se mostraram associados positivamente com a gravidade dos casos, com a maior quantidade de AH usada e com as especialidades clínicas. Assim como no primeiro artigo, as clínicas cirúrgicas foram as que prescreveram AH em maior quantidade. Caso se aplicasse a proporção de inadequação de uso estimada no primeiro artigo, ao conjunto das internações nos hospitais da Região Metropolitana do Rio de Janeiro, os gastos desnecessários com AH atingiriam a cifra de US\$ 1000 mil, que é um dado preocupante e sinaliza a necessidade da racionalização da terapêutica.

No terceiro artigo, a administração de AH na hipoalbuminemia, como repositor nutricional, foi estudada como um marcador da qualidade da prescrição deste hemoderivado em hospitais, por ser uma indicação uma das indicações empíricas de uso da AH mais inefetivas e inadequadas. A proporção de inadequação estimada (91%) aproxima-se das proporções encontradas nos estudos internacionais, assim como a elevada proporção de óbitos, que está de acordo com as evidências de que a AH não reduz a morbi-mortalidade de pacientes crônicos com depleção protéica.

Um dos propósitos desta etapa do trabalho foi contribuir para o desenvolvimento de metodologias voltadas para o estudo de utilização de medicamentos a partir de dados secundários. Esta estratégia amplia o potencial para o conhecimento dos padrões de uso, porque possibilita a investigação simultânea de vários medicamentos e estabelecimentos

de saúde, reduzindo tempo e custo dos estudos. Entretanto, no caso do SIH, as informações disponíveis são restritas aos 48 medicamentos que integram os procedimentos especiais, e quase todos são medicamentos de alto custo usados em um pequeno número de doenças (Anexo 5). Além disso, o resgate das informações sobre medicamentos e o cruzamento com as demais informações exige um processamento longo e trabalhoso dos dados. A ampliação do elenco farmacoterapêutico e dos dados clínicos nos bancos do SIH/SUS, e a introdução de mudanças que facilitem a gestão e a preparação dos mesmos para as análises, facilitarão o desenvolvimento de estudos sobre os padrões de uso e prescrição dos medicamentos, e contribuirão para a racionalização dos gastos hospitalares.

Os bancos hospitalares nacionais, como o SIH/SUS, têm como principais vantagens serem disponíveis, abrangentes e oficiais. Dessa forma, permitem o acesso ágil e relativamente barato a uma ampla gama de dados demográficos, clínicos e hospitalares. Entretanto, por ser um banco administrativo, desenvolvido para controlar os gastos das internações no âmbito do SUS, o SIH tem limitações dadas pela própria estrutura, quanto a sua utilização em estudos epidemiológicos e de avaliação da qualidade da assistência hospitalar. A insuficiência de informações clínicas, as incertezas sobre a validade dos dados e o sub-registro são algumas das limitações. Para superá-las seriam necessárias ações em vários níveis. Em um primeiro nível, identifica-se a necessidade de conscientizar e capacitar gestores e profissionais de saúde, quanto à melhoria da completude e da fidedignidade dos registros do SIH, para que este possa ser efetivamente um instrumento ágil, disponível e econômico de avaliação da qualidade da assistência à saúde. Em um segundo nível, está o estímulo à produção de estudos no campo da Saúde Coletiva, que utilizem o SIH como fonte de dados, com abordagens específicas por doenças, tratamentos, populações ou perfis institucionais e que, além de demonstrar a sua importância, contribuam para o aperfeiçoamento do sistema. Outros níveis de ação propostos incluem a realização de estudos de validação, a partir da identificação de lacunas no sistema, utilizando outras fontes de dados, como prontuários médicos e registros de mortalidade, e também, o desenvolvimento de gestões junto ao DATASUS para facilitar o acesso aos bancos e aos dados.



Na presente tese, a abordagem diferenciada para a avaliação crítica do uso da albumina humana, quanto à fonte de dados e às estratégias de análise, mostrou-se útil. Os resultados mostraram a pertinência da escolha do tema, quanto à sua relevância para a saúde pública, em termos de gastos, de efeitos adversos e da oferta de uma melhor qualidade da assistência médica. É preciso envolver profissionais e autoridades sanitárias para modificar o quadro atual, assim como desenvolver novos estudos sobre o tema.

## **LISTAGEM GERAL DE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos Registrados. [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/banco\\_med.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/banco_med.htm) (acessado em 06/02/2006)

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa Nacional de Hemoderivados. <http://www.anvisa.gov.br/sangue> (acessado em 30/07/2003)

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Registro de Produtos. <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro> (acessado em 01/Fev/2003)

Albrant DH et col. Apha Drug Treatment Protocols: comprehensive weight management in adults. J Am Pharm Assoc 2001; 41: 25-31

Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, Li L, Roberts I, et al. The Albumin Reviewers. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Oxford: Update Software. <http://cochrane.bireme.br/cochrane> (acessado em 20/12/2004)

AMA Council on Drugs: AMA Drug Evaluations. American Med Assoc. Chicago. 1983

Belayev L, Liu Y, Zhao W, Busto R, Ginsberg MD. Human albumin therapy of acute ischemic stroke: marked neuroprotective efficacy at moderate doses and with a broad therapeutic window. Stroke 2001; 32(2): 553-560.

Bittencourt AS; Camacho LAB; Leal MC. O Sistema de Informação Hospitalar e sua aplicação na Saúde Coletiva. Cad Saúde Pública 2006; 22:19-30

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 115. Aprova as diretrizes para o uso de albumina. Diário Oficial da União 2004; 11 mai Seção 1, p.44-5.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 247 de 14/07/2000. DOU 17/07/2000

Brown RO, Bradley JE, Bekemeyer WB, Luther RW. Effect of albumin supplementation during parenteral nutrition on hospital morbidity. Crit Care Med 1988; 16: 1177-1182.

Brushwood DB. Clinical practice guideline and the standard of care. Am J Health-Syst. Pharm 2000; 57: 159-61

Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solution for fluid resuscitation (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Oxford: Update Software. <http://cochrane.bireme.br/cochrane> (acessado em 20/12/2004)

Cabana MD; Rand CS; Powe NR; Wu AW; Wilson MH; Abboud PA; Rubin HR. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA 1999; 282:1458-65

Charlson ME; Szatrowski TP; Peterson J; Gold J. Validation of a combined comorbidity index. Journal of Clinical Epidemiology 1994; 47(11): 1245-1251

Chrischilles EA; Gondek K. Do practice guidelines augment drug utilisation review? Pharmacoeconomics 1997; 12: 648-66

Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 1998; 317: 235-240

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Normas para pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução CNS 196/96 e outras) / Conselho Nacional de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2000

Cuidados Intensivos – 600.000 litros en exceso. Salud y medicina. El Mundo 1998 <http://www.el-mundo.es/salud> (acessado em 13/Mai/2001)

Curry SJ. Organizational interventions to encourage guideline implementation. Chest 2000; 118: 40S-46S

DATASUS. Informações em Saúde. <http://tabnet.datasus.gov.br> (acessado em 23/11/2005)

Debrix I, Combeau D, Stephan F, Benomar A, Becker A. Clinical practice guidelines for the use of albumin: results of a drug use evaluation in a Paris hospital. *Pharm World Sci* 1999; 21: 11-6

Drugdex Drug Evaluation. Micromedex® Healthcare Series 2004; Vol.119 [CD-Rom]

Drugdex Evaluations. Albumin. Thomson Healthcare, Inc.: Micromedex Healthcare Series 2005

Erstad BL. Concerns with defining appropriate uses of albumin by meta-analysis. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56: 1451-4

Escosteguy CC, Portela CP, Medronho RA, Vasconcelos MCL. O Sistema de Informações Hospitalares e a assistência ao infarto agudo do miocárdio. *Ver Saúde Pública*, 2002; 36:491-499

Fynlaison JS. Albumin products. *Semin Thromb Hemostasis*, 1980; 6:85-120

Gales BJ, Erstad BL. Adverse reactions to human serum albumin. *The Annals of Pharmacotherapy*. 1993; 27(1):87-94.

Gonzalez ER, Kannwurf B. The clinical use of albumin. *US Pharmacist* 1998; 23: HS15-HS26

Goodwin CW, Long JW, Mason AD Jr et al. Paradoxical effect of hyperoncotic albumin in acutely burned children. *J Trauma* 1981; 21: 63-5

Grilli R; Lomas J. Evaluating the message: the relationship between compliance rate and the subject of a practice guideline. *Med Care* 1994; 32: 202-13

Hartzema G, Porta MS, Hugh HT. *Pharmacoepidemiology. An Introduction*. Harvey Whitney Books Company 1991

Hospital Israelita Albert Einstein (BR). Manual de administração de sangue, componentes, derivados, fatores de crescimento de medula óssea e de aféreses terapêuticas. São Paulo, SP: Hospital Israelita Albert Einstein; 1997.

Junqueira PC. Indicações e contra-indicações da albumina humana. Bol Soc Bras Hematol Hemoter 1985; 7:248-54

Kovalik SG, Ledgerwood AM, Lucas CE et al. The cardiac effect of altered calcium homeostasis after albumin resuscitation. J Trauma 1981; 21:275-79.

Leape LL; Weissman JS; Schneider EC; Piana RN; Gatsonis C; Epstein AM. Adherence to practice guidelines: the role of speciality society guidelines. Am Heart J 2003; 145: 19-22

Lesne-Hulin A, Bourget Ph, Silvie M, Barath V, Singlas E. Traçabilidade dos medicamentos derivados do sangue: regulamentação e implicações farmacoeconômicas após 24 meses de exercício em um CHU parisiense. Path Biol 1997; 45:741-50.

Lessa FJD; Mendes ACG; Farias SF; Sá DA; Duarte PO; Melo Filho DA. Novas Metodologias para Vigilância Epidemiológica: Uso do Sistema de Informações Hospitalares – SIH/SUS. Informe Epidemiológico do SUS 2000; 9:3-27

Lewis RT. Albumin: role and discriminative use in surgery. Can J surg 1980; 23: 322-328.

Lucas CE, Ledgerwood AM, Higgins. Impaired salt and water excretion after albumin resuscitation for hypovolemic shock. Surgery 1979; 30:18.

Martindale. The Complete Drug Reference [CD-ROM]. Londres: Pharmaceutical Press; 2004

Martindale. The Complete Drug Reference [CD-ROM]. Micromedex® Healthcare Series. Vol.110 expires 12/2001

Martins M; Travassos C; Noronha JC. Sistema de Informações Hospitalares como ajuste de risco em índices de desempenho. Rev Saúde Pública 2001; 35:185-192

Martins MS. Durée de séjour et mortalité hospitalière au Brésil: comparaison entre hôpitaux publics et privés. [Tese de Doutorado] Montréal: Département d'Administration de la Santé, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Canada; 2002

Mathias TAF; Soboll MLMS. Confiabilidade de diagnósticos nos formulários de autorização de internação hospitalar. Rev Saúde Pública 1998; 32:526-32

Matos GC, Rozenfeld S. Avaliação do Uso de Albumina Humana em Hospital do Rio de Janeiro, Brasil. Cad Saúde Pública 2005; 21:1224-1233

Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Normas para pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução CNS 196/96 e outras) / Conselho Nacional de Saúde. Brasília: 2000

Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Banco de Preços em Saúde - BPS. <http://bpreco.saude.gov.br/bprefd/owa/consulta.inicio> (acessado em 06/02/2006)

Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares. Procedimentos especiais. <http://www.saude.gov.br> (acessado em 10/Jul/2004)

Natsch S, van Leeuwen SJ, de Jong R, Hekster YA. Use of albumin in intensive care unit patients: is continuous quality assessment necessary? J Clin Pharm Ther 1998; 23(3): 179-183.

Organização Mundial da Saúde. CID-10 - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - Décima Revisão [www.datasus.gov.br/cid10/cid10.htm](http://www.datasus.gov.br/cid10/cid10.htm) (acessado em 23/11/2005)

Organização Mundial de Saúde. Uppsala Monitoring Centre. Definições. <http://www.who-umc.org> (acessado em 04/Jul/2004)

Osório-de-Castro CGS (coord), Mosegui GBG, Peixoto MAP et al. Estudos de Utilização de Medicamentos: noções básicas. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2000

Palácios M, Rego S, Schramm FR. A Regulamentação Brasileira em Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos. In: Epidemiologia / editor Roberto Medronho et al. São Paulo: Editora Atheneu, 2002

Pepe VL. Estudo sobre a prescrição de medicamentos em uma unidade de atenção primária. Dissertação de Mestrado. Rio de Janeiro: IMS/UERJ, 1994

Peters T Jr. Serum albumin. In: Putnam FW, editor. The plasma proteins: structure, function and genetic control. Volume 1. 2ª ed. New York. Academic Press 1975. p. 133-81

Phillips LS; Branch WT; Cook CB; Doyle JP; El-Kebbi IM; Galina DL; Miller CD; Ziemer DC; Barnes CS. Clinical inertia. Ann Intern Med 2001; 135: 825-34

Product Information. Plasmalbumin(R)-25, human albumin. Bayer Pharmaceutical Division. Elkhart, IN, USA, 1999.

Remohi MJT, Arcos AS, Ramos BS, Paloma JB, Aznar MDG. Costs related to inappropriate use of albumin in Spain. Ann Pharmacother 2000; 34: 1198-205

Remohi MJT; Arcos AS; Ramos BS; Paloma JB; Aznar MDG. Costs related to inappropriate use of albumin in Spain. Ann Pharmacother 2000; 34: 1198-205

Renvoize EB; Hampshaw SM; Pinder JM; Ayres P. What are hospitals doing about clinical guidelines? Qual Health care 1997; 6: 187-91

Ribeiro E. Avaliação do uso de um instrumento educativo para solicitação de albumina humana em um hospital universitário de São Paulo. [Tese de Doutorado] São Paulo, SP: Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP; 2001

Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Oxford: Update Software. <http://cochrane.bireme.br/cochrane> (acessado em 20/12/2004)

Rozenfeld S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. Cad Saúde Pública 1998; 14:237-263.

Rubin H, Carlson S, DeMeo M, Ganger D, Craig RM. Randomized, double-blind study of intravenous human albumin in hypoalbuminemic patients receiving total parenteral nutrition. Crit Care Med 1997; 25: 249-252

Scott IA, Buckmaster ND, Harvey KH. Clinical practice guidelines: perspectives of clinicians in Queensland public hospitals. Intern Med J 2003; 33: 273-9

Shaneyfelt TM; Mayo-Smith MF; Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. JAMA 1999; 281:1900-5

Silagy CA; Weller DP; Lapsley H; Middleton P; Shelby-James T; Fazekas B. The effectiveness of local adaptation of nationally produced clinical practice guidelines. Farm Pract 2002; 19: 223-30

Singer PA. Recent advances: Medical ethics. BMJ. 2001; 321: 282-285

Sort P, Navasa 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(6): 403-409.

Steere AC, Rifaat MK, Seligmann EB Jr et al. Pyrogen reactions associated with the infusion of normal serum albumin (human). Transfusion 1978; 18:102-7

Tanzi M, Gardner M, Megellas M, Lucio S, Restino M. Evaluation of the appropriate use of albumin in adult and pediatric patients. Am J Health-Syst Pharm 2003; 60:1330-5

Tarin M, Sánchez A, Santos B, Bautista J, Guerrero MD. Cost related to inappropriate use of albumin in Spain. The Annals of Pharmacotherapy. 2000; 34:1198-205.

The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Eng J Med 2004; 350: 2247-56



Tognoni G, Laporte JR. Estudos de Utilização de Medicamentos e de Farmacovigilância. In: Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld S. Epidemiologia do Medicamento: princípios gerais. São Paulo: Hucitec-Abrasco, 1989

Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs, 6<sup>th</sup> ed. Am Soc Hosp Pharm, Bethesda, MD, 1990.

Tullis JL. Albumin. 1. Background and use. JAMA 1977a; 237:355-359

Tullis JL. Albumin. 2. Guidelines for clinical use. JAMA 1977b; 237: 460-463.

Tzimis L. Ethical issues arising in pharmacoepidemiologic research in a community hospital in Cret, Greece. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2001; 10: 631-633

United States Pharmacopeia Drug Information. Albumin Human (systemic). Thomson Healthcare, Inc.: Micromedex Healthcare Series 2005

Vanek VW. The use of serum albumin as a prognostic or nutritional marker and the pros e cons of IV albumin therapy. Nutr Clin Pract 1998; 13:110-22.

Vargas E, de Miguel V, Portolés A, Avendaño C, Ambit MI, Torralba A, et al. Use of albumin in two Spanish university hospitals. Eur J Clin Pharmacol 1997; 52: 465-70

Veras CMT, Martins S. A confiabilidade dos dados nos formulários de Autorização de Internação Hospitalar (AIH), Rio de Janeiro, Brasil. Cad Saúde Pública, 1994; 10: 339-355

Vermeulen LC, Ratko TA, Erstad BL, Brecher ME, Matuszewski KA. A paradigm for consensus: the University Hospital Consortium Guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. Arch Intern Med 1995; 155:373-9

WHO - World Health Organization. Expert Committee on the Selection of Essential Drugs. The selection of essential drugs: first report of the Who Expert Committee. Genebre:WHO,1977 (Technical Report Series nº615)

Wood JH, Fleischer AS. Observations during hypervolemic hemodilution of patients with acute focal cerebral ischemia. JAMA 1982; 248: 2999-3004.

Woolf SH. Evidence-based medicine and practice guidelines – an overview. Cancer Control 2000; 7: 362-7

Yim JM, Vermeulen LC, Erstad BL, Matuszewski KA, Burnett DA, Vlasses PH. Albumin and nonprotein colloid solution use in US Academic Health Centers. Arch Intern Med 1995; 155: 2450-5

Zuñiga C, Jara V; Varas S; Domecq C; Tapia R. Estudio de garantía de calidad de un sistema de prescripción y dispensación de antimicrobianos de uso restringido. Rev. OFIL 1996; 6: 26-9



## PROTOCOLO DE USO DE ALBUMINA, COLÓIDES NÃO PROTÉICOS E SOLUÇÕES CRISTALÓIDES

Vermeulen LC Jr, Ratko TA, Erstad BL et al. A paradigm for consensus: the University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. Arch Intern Med 1995; 155:373-379.

INDICAÇÃO	PROTOCOLO
Choque hemorrágico	<p>Cristalóides devem ser considerados para a ressuscitação inicial como terapia de escolha. Colóides são apropriados para ressuscitação em conjunto com cristalóides quando não há disponibilidade imediata de hemocomponentes. Com base em considerações de custo-efetividade, colóides não protéicos são preferíveis em relação à albumina, exceto nos seguintes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>necessidade de restrição de sódio – é recomendado o uso de albumina 25%, diluída a 5% com solução de dextrose 5%;</li> <li>contraindicação de colóides não protéicos – é recomendado o uso de albumina 5%.</li> </ul> <p>Soluções cristalóides e colóides não devem ser empregados como substitutos de hemocomponentes quando a capacidade de transporte de oxigênio está reduzida ou quando há deficiência de plaquetas e de fatores de coagulação. Pacientes em choque durante hemodiálise devem receber soluções cristalóides para ressuscitação.</p>
Choque não hemorrágico	A terapia de escolha são as soluções cristalóides em choques não hemorrágicos. A efetividade de soluções colóides no tratamento de sepsis não foi demonstrada em ensaios clínicos, entretanto podem ser usadas, em presença de extravasamento capilar com edema pulmonar e/ou periférico, ou após a administração de mais de 2 litros de cristalóide, sem efeito. A albumina deve ser usada quando houver contra-indicação para o uso de colóides não protéicos.
Ressecção hepática	O uso de cristalóides é recomendado para manter o volume circulante efetivo após ressecção hepática (>40%). Os colóides não protéicos e a albumina podem ser indicados, dependendo das funções do fígado residual e das condições hemodinâmicas.
Queimaduras	<p>Cristalóides devem ser usados para ressuscitação inicial nas primeiras 24 horas. Os colóides podem ser administrados junto com cristalóides no caso de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>queimaduras em mais de 50% da área corporal;</li> <li>após as primeiras 24 horas;</li> <li>quando a hipovolemia não tiver sido corrigida pelos cristalóides.</li> </ul> <p>Quando houver contraindicação para o uso de colóides não protéicos, a albumina deve ser usada.</p>
Isquemia cerebral	Pacientes com hematócrito elevado (>40%), na admissão, devem receber cristalóides para elevar o volume extravascular, criando um estado de hipervolemia e hemodiluição (hematócrito 30%) para maximizar a perfusão cerebral. Intervenções adicionais, como sangrias, podem ser necessárias em certos casos. Os colóides não demonstraram valor terapêutico no tratamento da isquemia ou da hemorragia sub-aracnóide e só devem ser usados em pacientes com hematócrito < 40% na admissão.
Intervenção nutricional	A albumina não deve ser usada como fonte protéica, exceto em presença de diarreia (> 2 litro/dia) e hipoalbuminemia (<2,0 g/dl), com intolerância de nutrição enteral.
Cirurgia cardíaca	Cristalóides devem ser a escolha preferencial como “prime” da bomba de circulação extra-corporal e podem ser associados a colóides não protéicos para evitar acumulação de fluido intersticial. No pós-operatório devem ser usados preferencialmente cristalóides. No caso de edema sistêmico, devem ser usados preferencialmente, colóides não protéicos, seguidos de albumina.
Hiperbilirrubinemia neonatal	A albumina deve ser administrada em conjunto com fototerapia e não deve ser usada antes da troca transfusional. Cristalóides e colóides não protéicos não devem ser usados porque não têm capacidade de carrear bilirrubina.

INDICAÇÃO	PROTOCOLO
Cirrose e paracentese	A albumina administrada sozinha ou em conjunto com modificações nutricionais e diuréticos deve ser evitada no tratamento da cirrose, com remoção de menos de 4 litros de líquido ascítico. Cristalóides devem ser a primeira escolha para prevenir complicações associadas com paracenteses de grandes volumes (> 4 litros), como a redução do volume plasmático, disfunção renal. Neste caso, colóides não protéicos e albumina devem ser a segunda escolha.
Síndrome nefrótica	O uso de curta duração de albumina, em associação com diuréticos é apropriado em pacientes com edema pulmonar ou periférico agudo e severo.
Transplante de órgãos	Não há demonstração conclusiva sobre os benefícios do uso de albumina e colóides não protéicos durante e/ou após transplante renal. Embora seu uso não seja bem documentado na literatura, a albumina pode ser usada em pós-operatório de transplante hepático para o controle de ascite e edema periférico se: Albuminemia < 2,5 g/dl Pressão capilar pulmonar < 12 mm Hg Hematócrito > 30%
Plasmaferese	O uso da albumina é apropriado em grandes trocas plasmáticas (> 20 ml/ kg/ 1 sessão ou > 20 ml/ kg/ semana em sessões repetidas. Cristalóides e associações cristalóide/albumina devem ser consideradas como alternativas custo-efetivas para pequenas trocas plasmáticas.
Indicações com evidências limitadas ou inconclusivas, consideradas apropriadas com base nos resultados do consenso	Granulocitofereze – colóides não protéicos são apropriados como agentes sedimentadores para doação de granulócitos e para citoredução aguda em leucemia mielogênica crônica. Colóides não protéicos são apropriados como parte da solução de criopreservação de células tronco hematopoiéticas. Colóides não protéicos são apropriados para separação de glóbulos vermelhos em transplantes medulares com tipagem sanguínea maior incompatível. A albumina é apropriada no pré-tratamento para enxerto aórtico de Dacron. A albumina é apropriada em pancreatite severa necrosante.
Indicações com evidências limitadas ou inconclusivas, consideradas inapropriadas com base nos resultados do consenso	Hipoalbuminemia severa. Síndrome hepato-renal. Aumento de eficácia de fármacos. Pancreatite sem complicações.

**PROTOCOLO DE USO DE SOLUÇÕES CRISTALÓIDES, COLÓIDES NÃO PROTÉICOS E ALBUMINA**

Tarin M, Sánchez A, Santos B, Bautista J, Guerrero MD. Cost related to inappropriate use of albumin in Spain. The Annals of Pharmacotherapy. 2000; 34:1198-205.

USO	PROTOCOLO
Choque hipovolêmico	<p>Soluções cristalóides devem ser a primeira escolha em choques hemorrágicos e não hemorrágicos. Colóides não protéicos devem ser a segunda escolha. Albumina só deve ser usada se:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• colóides não protéicos foram contraindicados;</li> <li>• pressão sistólica &lt; 15 mm Hg, PCV &lt; 6 cm H<sub>2</sub>O; PCP &lt; 10 mmHg; e/ou PCO &lt; 15 mm Hg.</li> </ul> <p>O uso de albumina não é justificado em choque séptico.</p>
Queimadura	<p>A terapia deve ser iniciada com cristalóides até estabilização hemodinâmica. Colóides não protéicos com cristalóides podem ser usados na admissão de paciente em unidade de queimados se a queimadura for de segundo grau &gt; 20% ou de terceiro grau &gt; 15% de área corporal. Albumina pode ser usada se:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia com cristalóide não tiver sido efetiva;</li> <li>• PCO<sub>2</sub> &lt; 20 e/ou albumina &lt; 2,5g/dl;</li> <li>• colóides não protéicos não forem usados.</li> </ul>
Síndrome da angústia respiratória em adultos	<p>A terapia de escolha deve ser diurético e PRP. Se não for efetivo, colóides não protéicos podem ser usados. Albumina deve ser usada se:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PCO &lt; 15 mmHg;</li> <li>• colóides não protéicos são contra indicados ou a quantidade máxima foi administrada.</li> </ul>
Cirrose e paracentese	<p>Albumina deve ser administrada com terapia de restrição de sódio e diuréticos quando &gt; 3 litros de líquido ascítico for aspirado. Soluções cristalóides ou colóides não protéicos com diuréticos em remoção de volumes menores.</p>
Síndrome nefrótica	<p>A albumina deve ser usada com diurético nos casos de albuminemia &lt; 2,0 g/dl e em edema diurético resistente, especialmente no edema pulmonar aguda ou falência renal.</p>
Cirurgia abdominal radical	<p>Perda de albumina pelo intestino traumatizado pode causar hipoalbuminemia, que deve ser corrigida com nutrição parenteral ou enteral. A albumina só deve ser usada em:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intraoperatório com albumina &lt; 3,0 g/dl;</li> <li>• pós-operatório que produziu hipovolemia aguda e hipoalbuminemia severa que não pode ser corrigida com nutrição parenteral.</li> </ul>
Plasmaferese	<p>Albumina 4% em solução salina em quantidade similar ao volume de líquido extraído, se a troca for &gt; 20 ml/kg em uma ou mais sessões. Cristalóides devem ser usados em trocas de volumes menores.</p>

USO	PROTOCOLO
Falência hepática aguda	Albumina deve ser administrada se a PCO < 15 mm Hg como terapia de manutenção até o transplante.
Cirurgia cardíaca	Cristalóides e colóides não protéicos devem ser usados em adultos. Em crianças, a albumina deve ser usada em caso de: hipoalbuminemia, para manter PCO; contra indicação de colóides não protéicos.
Transplante de órgãos	Pâncreas: albumina, tanto para doador como para receptor, para prevenir edema após revascularização. Fígado: albumina deve ser usada no intra operatório, no caso de hipoalbuminemia para manter PCO e diminuir ou prevenir edema. No pós-operatório, a albumina só deve ser usada em casos de hipoalbuminemia e ausência de função do transplante. Pulmão: não existem dados demonstrando a superioridade da albumina sobre colóides não protéicos para manutenção da PCO e redução de edema pós-perfusional.
Neonatos	Albumina em volume similar ao extraído em transfusão parcial por poliglobulia. Neonatos hipovolêmicos. Pré e pós-operatório de cirurgias abdominais.
Situações em que o uso de albumina não é indicado	Hipoalbuminemia como diagnóstico único. Hipotensão em hemodiálise. Cirurgia cardíaca em adultos. Fonte de proteínas em nutrição parenteral.
PCO – pressão colóide-osmótica; PVC – pressão venosa central; PCP – pressão pulmonar capilar; PRP – pressão respiratória positiva	

## PROTOCOLO CLÍNICO PRÁTICO PARA O USO DE ALBUMINA

Debrix I, Combeau D, Stephan F et al. Clinical practice guidelines for the use of albumin: results of a drug use evaluation in a Paris hospital. *Pharm World Sci* 1999; 21(1): 11-16

USO	PROTOCOLO
<b>GRUPO I – Usos apropriados em diversos consensos e bem documentados.</b>	
Reposição de volume intravascular após excesso de doses macromoleculares.	O uso de albumina para reposição de volume permanece controvertido. Os colóides não protéicos devem ser a primeira escolha, exceto em grávidas, em casos de necessidade de restrição de sódio ou quando seu uso é contra indicado. A albumina também deve ser usada quando a dose de colóide não protéico tiver sido excedida.
Reposição de volume intravascular em mulheres grávidas.	Apenas as soluções cristalóides e a albumina devem ser administradas em mulheres grávidas, de acordo com a legislação francesa.
Trocas plasmáticas	Albumina e colóide sintético é a única associação permitida para plasmaferese pela legislação francesa.
Insuficiência hepática em pós-operatório de cirurgia de fígado.	A albumina é utilizada para repor as perdas protéicas associadas com a falência da síntese hepática de albumina, em ressecções e transplantes de fígado.
<b>GRUPO II – Usos que necessitam de mais estudos.</b>	
Grandes ascites	A albumina é considerada o expansor de escolha em remoções > 5 litros de líquido ascítico. Estudos recentes demonstraram que a hiponatremia é menos freqüente com uso de albumina do que com expansores sintéticos. Esta indicação deverá ser reclassificada no Grupo I.
Hipovolemia após estimulação ovariana	O uso de albumina neste caso necessita ainda ser avaliado mais precisamente, embora seja considerado efetivo na prática.
Grandes queimaduras	O uso de albumina em grandes queimados ainda é controvertido. Em tais casos, vem sendo recomendado 24 horas após queimaduras extensas e profundas com depleção severa de albumina.
Insuficiência renal com síndrome nefrótica ou cirrose	A infusão de albumina deve ser reservada para o tratamento de hiponatremia ou falência renal complicadora de cirrose com falência hepática severa e hipoalbuminemia quando os colóides não protéicos falham na correção das anomalias. Entretanto há necessidade de estudos clínicos conclusivos.
<b>GRUPO III – Usos inapropriadas em diversos consensos e estudos.</b>	
Reposição de volume intravascular em choque hemorrágico ou séptico	Estudos clínicos evidenciaram a superioridade dos colóides sobre os cristalóides, mas não há dados que suportem a preferência de albumina em relação aos colóides sintéticos. O consenso americano não recomenda o uso de albumina em choque séptico.
Suporte nutricional	A albumina não deve ser usada como suporte nutricional, de acordo com os diversos consensos e com a prática médica.



## **RESOLUÇÃO -RDC Nº 115, DE 10 DE MAIO DE 2004.**

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso de sua atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o art. 111, inciso I, alínea "b", §1º do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada 3 de maio de 2004, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente determino a sua publicação:

Art. 1º Aprovar as Diretrizes para o uso de Albumina, em anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

CLAUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES

ANEXO

DIRETRIZES PARA O USO DE ALBUMINA

### 1. DEFINIÇÃO

A albumina é uma proteína presente em grande concentração no plasma humano e cuja concentração plasmática é a mais elevada. Seu peso molecular é de 68.000 Daltons e é a principal responsável pela manutenção da pressão oncótica intravascular.

É sintetizada no fígado, pelos hepatócitos. A síntese diária média de albumina é de 120 a 200 mg/Kg de peso e o tempo médio de síntese é de 20 minutos. Dois terços da albumina corporal estão no compartimento extravascular e apenas um terço no setor intravascular.

### 2. OBTENÇÃO DAS SOLUÇÕES DE ALBUMINA

As soluções de albumina para uso terapêutico são obtidas a partir do fracionamento industrial do plasma humano.

O plasma que se destina à indústria de fracionamento pode ser colhido por aférese ou ser proveniente de uma doação de sangue total. Neste último caso, o plasma é excedente do uso terapêutico.

As empresas que fracionam o plasma preparam as soluções de albumina nas seguintes concentrações: 4%, 5%, 20% e 25%.

### 3. ANÁLISE DE INDICAÇÕES PARA O USO DE SOLUÇÕES DE ALBUMINA

#### 3.1. REPOSIÇÃO VOLÊMICA NAS PERDAS AGUDAS

As evidências disponíveis na literatura sugerem que não há vantagens - podendo haver desvantagens - no uso da albumina em relação às soluções cristalóides, para a reposição volêmica nas perdas agudas de líquido. Por conseguinte, não está recomendado o uso de albumina nesta situação clínica.

#### 3.2 HIPOALBUMINEMIA

Há muitas dúvidas sobre a eficácia da administração de albumina em pacientes com doenças crônicas, que cursem com hipoalbuminemia.

A albumina não é uma boa fonte protéica, principalmente quando comparada às soluções parenterais de aminoácidos e aos lisados protéicos das soluções enterais.

Não há elementos que justifiquem a utilização da albumina para correção de hipoalbuminemia.

#### 3.3 ASCITE

É recomendado o uso de albumina, associado às paracenteses, para o tratamento das ascites volumosas, sobretudo quando associadas à hipoalbuminemia.

Trabalhos controlados e observacionais têm mostrado que a albumina pode ser indicada no tratamento das ascites refratárias ao uso de diuréticos, mesmo naqueles casos em que não se opta pela realização das paracenteses.

Não estão incluídas nestas recomendações as ascites de origem neoplásica. Nestes casos, o uso de albumina pode estar indicado apenas após paracenteses evacuadoras.

### 3.4 GRANDES QUEIMADOS

Desde os anos setenta, a albumina vem sendo rotineiramente utilizada no tratamento dos grandes queimados. O protocolo clássico recomenda a infusão da albumina 24 a 48 horas depois da queimadura; o efeito da albumina seria o de manter a pressão osmótica do plasma, compensando as abundantes perdas protéicas apresentadas pelos grandes queimados.

Embora alguns artigos questionem o uso da albumina em grandes queimados, não existem evidências suficientes para contra-indicar esse uso.

Portanto, a utilização de albumina a 20 ou 25% em grandes queimados está recomendada.

### 3.5. SÍNDROME NEFRÓTICA

Não há indicação para o uso de albumina no tratamento da hipoalbuminemia em pacientes com síndrome nefrótica. Entretanto, pode ser indicada nos casos de grandes edemas refratários aos diuréticos, que coloquem em risco a vida dos pacientes (derrame pleural, derrame pericárdico ou ascite volumosos). Nestes casos, a terapia com albumina seria de curto prazo e visaria a resolução da descompensação aguda do paciente.

### 3.6 CIRROSE HEPÁTICA

Não há indicação para o uso de albumina no tratamento da hipoalbuminemia em pacientes com cirrose. Entretanto, pode ser indicado nos casos de grandes edemas refratários aos diuréticos, que coloquem em risco a vida dos pacientes (derrame pleural, derrame pericárdico ou ascite volumosos).

### 3.7 PLASMAFÉRESE

A albumina é indicada como líquido de reposição nos procedimentos de troca terapêutica do plasma (plasmaférese), em que o volume de plasma retirado seja igual ou superior a 20 mL/Kg por sessão.

### 3.8 HIPERBILIRRUBINEMIA DO RECÉM-NASCIDO

A albumina pode ser utilizada como coadjuvante para controle da hiperbilirrubinemia severa, nos recém-nascidos com doença hemolítica peri-natal (DHPN), antes ou durante a exsanguineotransfusão, sob rigoroso controle médico devido aos riscos de hipervolemia.

### 3.9 SÍNDROME DE HIPERESTIMULAÇÃO OVARIANA

A albumina tem sido útil na prevenção da hipovolemia causada pela síndrome de hiperestimulação ovariana, quando administrada no dia em que o óvulo vai ser coletado.

### 3.10 USO EM TERAPIA INTENSIVA

Uma das situações mais freqüentes de uso da albumina ocorre nos pacientes críticos, que apresentam hipovolemia, hipoalbuminemia e má distribuição hídrica, com perda de líquidos para o terceiro espaço.

Entretanto, na análise da literatura médica, há elementos que sugerem que a albumina não deve ser usada neste grupo de pacientes.

### 3.11 USO EM CIRURGIAS

O uso de albumina no período peri-operatório - pré, per ou pós-operatório - não é suportado pelos trabalhos controlados publicados na literatura, que mostram que os colóides não têm vantagens sobre os cristalóides.

#### 3.11.1 CIRURGIA CARDÍACA

Em cirurgia cardíaca a albumina tem sido utilizada em duas situações: para o preenchimento (*priming*) da bomba de circulação extracorpórea (CEC) ou para compensação de perdas volêmicas durante a cirurgia.

Os estudos disponíveis indicam que o uso da albumina para o preenchimento da bomba de CEC é aceitável, embora faltem evidências contundentes acerca da sua superioridade sobre os cristalóides, no que concerne ao impacto sobre a incidência de complicações peri-operatórias.

Não há evidências que sustentem o uso da albumina como líquido de reposição durante as cirurgias cardíacas.

#### 3.11.2 CIRURGIA HEPÁTICA

A albumina pode ser indicada em cirurgias de ressecção hepática, em que mais de 40% do fígado é ressecado, e no transplante de fígado, sobretudo quando houver ascite e edema no pós-operatório, quando a albumina sérica for inferior a 2,5 g% e a pressão oncótica menor que 12 mmHg.

Nas cirurgias de ressecção hepática, o uso de colóides não protéicos pode ser tão eficaz quanto a albumina.

#### 4. RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES PARA O USO DA ALBUMINA

As recomendações aqui listadas representam situações nas quais o uso de albumina pode ser feito. São circunstâncias clínicas em que há evidências, na literatura médica, indicando que a utilização do medicamento pode ser benéfica para os pacientes.

As recomendações não implicam em reconhecimento de que a albumina tem que ser usada naquela determinada situação clínica.

As indicações formais são aquelas em que há trabalhos randomizados e controlados mostrando a eficácia da albumina no tratamento dos pacientes. O fato de uma indicação estar incluída na categoria formal não significa que não haja alternativas terapêuticas ao uso da albumina; antes, indica que, se a equipe médica que cuida do paciente optar pela sua utilização, o fará com respaldo na literatura especializada.

As indicações discutíveis são aquelas em relação às quais não há consenso e os resultados dos trabalhos e das meta-análises são conflitantes. O uso da albumina nestas situações pode eventualmente ser feito, até que haja evidências mais conclusivas na literatura.

Finalmente, as indicações não fundamentadas são aquelas em que os trabalhos mostram que o uso da albumina não traz nenhum benefício para os pacientes.

##### 4.1 INDICAÇÕES FORMAIS

1. PREENCHIMENTO (*PRIMING*) DA BOMBA DE CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA NAS CIRURGIAS CARDÍACAS.
2. TRATAMENTO DE PACIENTES COM ASCITES VOLUMOSAS, POR PARACENTESES REPETIDAS.
3. APÓS PARACENTESES EVACUADORAS NOS PACIENTES COM ASCITES VOLUMOSAS.
4. COMO LÍQUIDO DE REPOSIÇÃO NAS PLASMAFÉRESES TERAPÊUTICAS DE GRANDE MONTA (RETIRADA DE MAIS DE 20 ML/KG DE PLASMA POR SESSÃO).
5. PREVENÇÃO DA SÍNDROME DE HIPERESTIMULAÇÃO OVARIANA NO DIA DA COLETA DO ÓVULO PARA FERTILIZAÇÃO IN VITRO.
6. PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA E SÍNDROME NEFRÓTICA, QUANDO HOUVER EDEMAS REFRAATÓRIOS AOS DIURÉTICOS E QUE COLOQUEM EM RISCO IMINENTE A VIDA DOS PACIENTES.
7. GRANDES QUEIMADOS, APÓS AS PRIMEIRAS 24 HORAS PÓS-QUEIMADURA.
8. PÓS-OPERATÓRIO DE TRANSPLANTE DE FÍGADO, QUANDO A ALBUMINA SÉRICA FOR INFERIOR A 2,5 g%.

##### 4.2 INDICAÇÕES DISCUTÍVEIS

1. EM PACIENTES CRÍTICOS COM HIPOVOLEMIA, HIPOALBUMINEMIA E MÁ-DISTRIBUIÇÃO HÍDRICA.
2. HIPERBILIRRUBINEMIA DO RECÉM-NATO POR DHPN.
3. EM PACIENTES COM CIRROSE QUE APRESENTEM PERITONITE BACTERIANA ESPONTÂNEA.

##### 4.3 INDICAÇÕES NÃO FUNDAMENTADAS

1. CORREÇÃO DE HIPOALBUMINEMIA.
2. CORREÇÃO DE PERDAS VOLÊMICAS AGUDAS, INCLUINDO CHOQUE HEMORRÁGICO.

3. TRATAMENTO DE PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA OU COM SÍNDROME NEFRÓTICA.

4. PERI-OPERATÓRIO, EXCETO NOS CASOS MENCIONADOS ANTERIORMENTE.

#### BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Grundmann R and Meyer H. The significance of colloid osmotic pressure measurement after crystalloid and colloid infusions. *Intensive Care Med* 1982; 8:179-186.
2. Woods MS and Kelley H: Oncotic pressure, albumin and ileus: the effect of albumin replacement on postoperative ileus. *Am Surg* 59:758-763, 1993.
3. Bellomo R. Fluid Resuscitation: colloid vs crystalloids. *Blood Purif* 2002; 20: 239-242.
4. Grocott MPW e Hamilton MA. Resuscitation Fluids. *Vox Sang* 2002; 82: 1-8.
5. Grundmann R, and von Lehnendorff C: Zur Indikation der postoperativen Humanalbumintherapie auf der Intensivstation - eine prospektiv randomisierte Studie. *Langenbecks Arch Chir* 1986; 367:235-246.
6. Lucas CE, Weaver D, Higgins RF et al. Effects of albumin versus non-albumin resuscitation on plasma volume and renal excretory function. *J Trauma* 1978; 18:564-570.
7. Nielsen OM, Thunedborg P, and Jorgensen K: Albumin administration and acute phase proteins in abdominal vascular surgery. A randomized study. *Dan Med Bull* 1989; 36:496-499.
8. Martin GS: Fluid balance and colloid osmotic pressure in acute respiratory failure: emerging clinical evidence. *Crit Care* 2000; 4:S21-25.
9. Marelli D, Paul A, Samson R et al. Does the addition of albumin to the prime solution in cardiopulmonary by-pass affect clinical outcome? A prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98:751-756.
10. Hoelt A, Korb H, Mehlhorn U et al. Priming of cardiopulmonary bypass with human albumin or Ringer lactate: effect on colloid osmotic pressure and extravascular lung water. *Br J Anaesth* 66:73-80, 1991.
11. Buhre W, Hoelt A, Schorn B, Weyland A, Scholz M, and Sonntag H: Acute effect of mitral valve replacement on extravascular lung water in patients receiving colloid or crystalloid priming of cardiopulmonary by-pass. *Br J Anaesth* 79:311-316, 1997.
12. Hallowell P, Bland JH, Dalton BC et al. The effect of hemodilution with albumin or Ringer's lactate on water balance and blood use in open-heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1978; 25:22-29.
13. Saunders CR, Carlisle L, and Bick RL: Hydroxyethyl starch versus albumin in cardiopulmonary bypass prime solutions. *Ann Thorac Surg* 36: 532-539, 1983.
14. Sade RM, Stroud MR, Crawford FA, Kratz JM, Dearing JP, and Bartles DM: A prospective randomized study of hydroxyethyl starch, albumin, and lactated Ringer's solution as priming fluid for cardiopulmonary by-pass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:713-722, 1985.
15. Boldt J, Zickmann B, Ballesteros BM et al. Influence of five different priming solutions on platelet function in patients undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 1992; 74:219-225.
16. McGrath LB, Gonzalez-Lavin L e Neary MJ: Comparison of dextran 40 with albumin and Ringer's lactate as components of perfusion prime for cardiopulmonary bypass in patients undergoing myocardial revascularization. *Perfusion* 1989; 4:41-49.
17. Videm V, Fosse E e Svennevig JL: Platelet preservation during coronary bypass surgery with bubble and membrane oxygenators: Effect of albumin priming. *Perfusion* 1993; 8:409-415.
18. Himpe D, Van Cauwelaert P, Neels H et al. Priming solutions for cardiopulmonary bypass: comparison of three colloids. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991; 5:457-466.
19. Tigchelaar I, Gallandat Huet RC, Boonstra PW et al. Comparison of three plasma expanders used as priming fluids in cardiopulmonary bypass patients. *Perfusion* 1998; 13:297-303.

20. Foley EF, Borlase BC, Dzik WH et al. Albumin supplementation in the critically ill. A prospective, randomized trial. *Arch Surg* 1990; 25:739-742.
21. Golub R, Sorrento JJ, Jr., Cantu R et al. Efficacy of albumin supplementation in the surgical intensive care unit: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1994; 22:613-619.
22. Rubin H, Carlson S, DeMeo M et al. Randomized, double-blind study of intravenous human albumin in hypoalbuminemic patients receiving total parenteral nutrition. *Crit Care Med* 1997; 25:249-252.
23. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ et al. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003; 237: 319-334.
24. Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1999; 30:639-645.
25. Ginès P, Arroyo V, Quintero E et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987; 93:234-241.
26. Salerno F, Badalamenti S, Incerti P et al. Repeated paracentesis and i.v. albumin infusion to treat tense ascites in cirrhotic patients. A safe alternative therapy. *J Hepatol* 1987; 5:102-108.
27. Ginès P, Titó L, Arroyo V et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94:1493-1502.
28. Garcia-Compeán D, Villarreal JZ, Cuevas HB, Cantú DAG, Estrella M, Tamez EG, Castillo RV, and Barragán RF: Total therapeutic paracentesis (TTP) with and without intravenous albumin in the treatment of cirrhotic tense ascites: a randomized controlled trial. *Liver* 1993; 13:233-238.
29. Chalasani N, Gorski JC, Horlander JS et al. Effects of Albumin/Furosemide Mixtures on Responses to Furosemide in Hypoalbuminemic Patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1010-1016.
30. Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998; 27:35-41.
31. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C et al. Human Albumin Solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD001208.
32. Finfer S, Bellomo R, Myburgh J et al. Efficacy of albumin in critically ill patients. *BMJ* 2003; 326: 559-560.
33. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 135: 149-164.
34. Tullis JL. Albumin. Guidelines for clinical use. *JAMA* 1977; 237: 460-462.
35. Alexander MR, Alexander B, Mustion A et al. Therapeutic Use of Albumin. *JAMA* 1982; 247: 831-833.
36. Akcicek F, Yalniz T, Basci A et al. Diuretic effect of furosemide in patients with nephrotic syndrome: is it potentiated by intravenous albumin? *BMJ* 1995; 310:162-163.
37. Fliser D, Zurbrüggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, and Ritz E: Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999; 55:629-634.
38. Vermeulen LC, Ratko TA, Erstad BL et al. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium Guidelines for the Use of Albumin, Nonprotein Colloid and Crystalloid Solutions. *Arch Intern Med* 1995; 155: 373-379.
39. Rock G, Sutton DM, Freedman J et al. Pentastarch instead of albumin as replacement fluid for therapeutic plasma exchange. The Canadian Apheresis Group. *J Clin Apheresis* 1997; 12:165-169.
40. Goss GA, and Weinstein R: Pentastarch as partial replacement fluid for therapeutic plasma exchange: effect on plasma proteins, adverse events during treatment, and serum ionized calcium. *J Clin Apheresis* 1999; 14:114-121.
41. Kitchen WH, Krieger VI, Smith MA: Human albumin in exchange transfusion. A quantitative study of the influence of added human albumin on bilirubin removal. *J Pediatr* 1960; 57:876-883.

42. Comley A, Wood B: Albumin administration in exchange transfusion for hyperbilirubinaemia. *Arch Dis Child* 1968; 43:151-154.
43. Wood B, Comley A, Sherwell J: Effect of additional albumin administration during exchange transfusion on plasma albumin-binding capacity. *Arch Dis Child* 1970; 45:59-62.
44. Chan G, and Schiff D: Variance in albumin loading in exchange transfusions. *J Pediatr* 1976; 88:609-613.
45. Shoham Z, Weissman A, Barash A et al. Intravenous albumin for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in an in vitro fertilization program: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 1994; 62:137-142.
46. Shalev E, Giladi Y, Matilsky M et al. Decreased incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome in high risk in-vitro fertilization patients receiving intravenous albumin: a prospective study. *Hum Reprod* 1995; 10:1373-1376.
47. Isik AZ, Gokmen O, Zeyneloglu HB et al. Intravenous albumin prevents moderate-severe ovarian hyperstimulation in in-vitro fertilization patients: a prospective, randomized and controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 70:179-183.
48. Shaker AG, Zosmer A, Dean N et al. Comparison of intravenous albumin and transfer of fresh embryos with cryopreservation of all embryos for subsequent transfer in prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 65:992-996, 1996.
49. Utilisation des solutions d'albumine humaine en anesthésie-réanimation chirurgicale de l'adulte. *Réan Soins Intens* 1996; 12: 70-80.
50. Grootendorst AF, van Wilgenburg MGM, de Laat PHJM. Albumin abuse in intensive care. *Intensive Care Med* 1988; 14: 554-557.
51. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human Albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 235-240.
52. Bunn F, Lefebvre C, Li van Po A et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. The Albumin reviewers. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001208
53. Groeneveld AB. Albumin and artificial colloids in fluid management: where does the clinical evidence of their utility stand? *Crit Care* 2000; 4 Suppl 2: S16-S20.
54. Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbad WJ. Albumin versus hydroxyethylstarch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 527-533.
55. The saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study: design and conduct of a multi-centre blinded randomised controlled trial of intravenous fluid resuscitation in critically ill patients. *BMJ* 2003; 326: 559 Data Supplement



Projeto: Avaliação do Uso de Albumina Humana em Hospital do Rio de Janeiro

---

REGISTRO DE ENTRADA MENSAL E ANUAL DE ALBUMINA HUMANA 20% - 50 ml NO SERVIÇO DE FARMÁCIA

Hospital \_\_\_\_\_ Ano \_\_\_\_\_

	Estoque	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	Total
FRASCOS														
R\$														
PROCEDENCIA														

Data de preenchimento \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Responsável pelo preenchimento \_\_\_\_\_ Revisão do preenchimento \_\_\_\_\_









### Indicação Terapêutica

Data	Indicação	Nº
/	Choque Hemorrágico	1
/	Choque não Hemorrágico	2
/	Choque Séptico <i>(ir para sinais complementares)</i>	3
/	Cirrose Aguda / Falência Hepática <i>(ir para sinais complementares)</i>	4
/	Cirrose Crônica <i>(ir para sinais complementares)</i>	5
/	Cirurgia Abdominal Radical	6
/	Cirurgia Cardíaca com Circulação extra-corpórea	7
/	Cirurgia Hepática / Transplante	8
/	Grande Queimadura Mais de 24 horas após Sim <input type="text"/> 1 Não <input type="text"/> 2	9
/	Hiperbilirrubinemia <i>(ir para sinais complementares)</i>	10
/	Isquemia Cerebral <i>(ir para sinais complementares)</i>	11
/	Nefrose Aguda <i>(ir para sinais complementares)</i>	12
/	Nefrose Crônica <i>(ir para sinais complementares)</i>	13
/	Pancreatite <i>(ir para sinais complementares)</i>	14
/	Pancreatite Necrosante <i>(ir para sinais complementares)</i>	15
/	Paracentese Mais de 4 litros líquido Sim <input type="text"/> 1 Não <input type="text"/> 2	16
/	Reposição Nutricional <i>(ir para sinais complementares)</i>	17
/	Síndrome da Angústia Respiratória em Adultos <i>(ir para sinais complementares)</i>	18
/	Outra	19

### Sinais complementares

Data	Sinal				
/	Pressão arterial	Máxima	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Mínima <input type="text"/>
/	Desidratação	Sim	<input type="text"/> 1	Não	<input type="text"/> 2
/	Edema	Sim	<input type="text"/> 1	Não	<input type="text"/> 2
/	Edema diurético resistente	Sim	<input type="text"/> 1	Não	<input type="text"/> 2
/	Hipovolemia	Sim	<input type="text"/> 1	Não	<input type="text"/> 2

### Observações

---



---



---



---

## Formulário de Coleta de Dados de Prontuário – Uso de Albumina Humana

### Instruções de preenchimento

---

#### Página 1

---

**Nº Ordem:** Copiar o número de ordem de cada paciente na listagem, usando o algarismo zero para preencher as caselas de milhares, centenas e dezenas vazias (001...010...100).

#### Dados Gerais:

- **Extrair os dados constantes na AIH (autorização de internação hospitalar):**

**Prontuário:** copiar o número do prontuário ou matrícula, escrevendo um algarismo em cada quadrado e preenchendo os campos vazios com zero.

**Nome:** copiar o nome completo do paciente, escrevendo uma letra em cada quadrado e deixando um espaço em branco entre os nomes e sobrenomes.

**Data nascimento:** copiar a data de nascimento (dia, mês e ano), escrevendo um algarismo em cada quadrado e preenchendo os campos vazios com zero. Dia: 01...31; Mês: 01...12; Ano: 01...99

#### **Observação importante:**

Os dados acima são os que permitem a identificação do paciente e, após conferência, esta parte do formulário será destacada e arquivada em separado.

---

**Nº Ordem:** repetir o número copiado na primeira parte do formulário.

**Data admissão:** copiar a data de entrada no hospital (dia e mês), escrevendo um algarismo em cada quadrado e preenchendo os campos vazios com zero. Dia: 01...31; Mês: 01...12; Ano: 01

**Data alta/óbito:** copiar a data de alta ou óbito (dia e mês) , escrevendo um algarismo em cada quadrado e preenchendo os campos vazios com zero. Dia: 01...31; Mês: 01...12; Ano: 01. Assinalar com um círculo sobre a palavra o desfecho correspondente, isto é, se foi **alta** ou **óbito**.

**Idade:** a idade será convertida a partir da data de nascimento, no momento da conferência dos dados.

**Sexo:** assinalar com um círculo o número 1 para o sexo feminino e o número 2 para o sexo masculino.

### **Dados Clínicos:**

**Diagnósticos:** copiar os diagnósticos constantes na AIH.

**CID** – copiar o código completo, escrevendo um algarismo em cada quadrado e preenchendo os campos vazios com zero. Se não estiver anotado na AIH, faça um traço no local.

### **Hábitos:**

- Assinalar com um círculo em **1** (Sim) ou **2** (Não) os hábitos de uso de álcool, drogas ou fumo que estiverem relatados na anamnese realizada após a internação. Se não houver anotações a respeito dos hábitos, assinalar **3** (Sem informação).

### **Exames complementares:**

- **Data:** dia/mês Exemplo: 05/09
- Copiar os resultados dos exames anexados ao prontuário, anotando um algarismo em cada quadrado, respeitando a separação da casa decimal e preenchendo os campos vazios com zero.
- **Proteínas totais** (g/dl) Exemplo: 07,2
- **Albumina** (g/dl) Exemplo: 03,4
- **Hematócrito** (%) Exemplo: 41,5
- **Hemoglobina** (g/dl) Exemplo: 12,3
- Anotar na tabela os resultados de até cinco exames:
  - Registrar o resultado do exame anterior à 1ª prescrição de albumina
  - Registrar no máximo os resultados de 3 exames distribuídos no período de uso de albumina
  - Registrar o resultado do exame posterior à última prescrição de albumina

---

### **Página 2**

---

**Nº Ordem:** repetir o número copiado na primeira parte do formulário.

### **Terapêutica**

- Copiar dos registros da Enfermagem no prontuário.

#### **Albumina humana**

**Data:** dia/mês

**Clínica:** Copiar a abreviação do nome da clínica que prescreveu a albumina.

**Unidades:** total da prescrição diária, efetivamente administrada. Certifique-se da existência do sinal correspondente à administração dos medicamentos ( √ ).

**Observação:** Se houver mais de 20 prescrições, usar a página 2 de outra ficha. Destacar o grampo e extrair a página 2 da outra ficha; destacar o grampo da primeira ficha e encaixar a nova página 2 após a primeira página 2 e regrampear. Guardar as páginas que restaram da ficha desmontada (páginas 1 e 3), para posterior reaproveitamento.

#### **Expansores de volume**

- **Data:** dia /mês em que houve prescrição de cada tipo de expansor (cristalóide, colóide não protéico ou plasma).

**Observação:** No caso de cristalóides e colóides não protéicos, anotar o medicamento usado em nome genérico ou comercial. Os nomes comerciais serão posteriormente convertidos em nome genérico.

#### **Diurético de alça - furosemida**

- **Data:** dia/mês em que houve prescrição de furosemida.

#### **Reações adversas**

- **Data da reação:** dia/mês
- Assinalar com um círculo o número correspondente, a partir dos registros clínicos ou de enfermagem do prontuário.

**Observação:** No caso de defeito de coagulação, hipersensibilidade ou outras, anotar resumidamente a reação descrita no prontuário.

---

#### **Página 3**

---

**Nº Ordem:** repetir o número copiado na primeira parte do formulário.

#### **Indicação terapêutica:**

- **Data:** da primeira indicação de albumina durante a internação, se estiver anotada no prontuário.
- Assinalar com um círculo os números correspondentes, de acordo com as informações encontradas nas anotações clínicas. Não há limite para o máximo de indicações; é possível anotar duas ou mais indicações.
- **Cirurgia abdominal radical** – copiar o nome da cirurgia realizada.

- **Cirurgia cardíaca** – a data deve ser a da cirurgia.
- **Atenção:** Cirurgia cardíaca → circulação extra-corpórea = “by pass”
- **Outra** – especificar a indicação
- Assinalar com um círculo em **1** (Sim) ou **2** (Não) as informações adicionais.
- Usar os protocolos como apoio.
- No caso de indicações onde conste **ir para sinais complementares**, deve ser preenchido o quadro seguinte: **Sinais complementares**.
- Anotar no item **Observações**, ao final do formulário, se a indicação de albumina foi explicitada ou não, em função da patologia de base ou de condições clínicas concorrentes.

#### **Sinais complementares:**

- Estas informações são importantes em alguns tipos de indicação para diferenciar uso adequado e uso inadequado de albumina. Exemplo: Cirrose crônica é considerado inadequado, porém em presença de desidratação, pode ser considerado adequado.
- **Data:** de início dos sinais, que devem corresponder às imediatamente anteriores à administração da albumina ( 1 a 2 dias antes)
- Os sinais podem constar das anotações clínicas ou dos registros da enfermagem e, ainda podem não estar anotados (anotar no item **Observações**).
- **Pressão arterial** – anotar um algarismo em cada quadrado, respeitando a separação da casa decimal e preenchendo os campos vazios com zero.. Exemplo: Máxima 140 Mínima: 80
- Assinalar com um círculo em **1** (Sim ) ou **2** (Não) os demais sinais.

#### **Observações**

- Anotar informações complementares relevantes para a análise da indicação de uso, como por exemplo:
  - Não foi possível encontrar nos registros clínicos o motivo da prescrição de albumina
  - A indicação de uso está explicitada nos registros clínicos
  - Não constam anexados no prontuário exames laboratoriais.
  - Nos registros de enfermagem consta uso de nutrição parenteral
  - Nos registros de enfermagem consta dieta com restrição de sódio
  - Não há anotação dos sinais complementares
  - Qualquer outra informação relevante para a caracterização de uso de albumina.

**As dificuldades encontradas e as sugestões devem ser escritas no caderno de anotações.**





## TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS

Título do Projeto	<b>Avaliação do uso de albumina humana em hospital do Rio de Janeiro</b>
-------------------	--

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital ..... . Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Rio de Janeiro, de                      de 200

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
GUACIRA CORRÊA DE MATOS	
ISABEL CRISTINA MARTINS EMMERICK	
DURVAL MARTINS PONTES JUNIOR	



PROCEDIMENTOS ESPECIAIS REFERENTES A MEDICAMENTOS - SIH/SUS, 2005				
Nº	Código	Procedimento	Quant. Máxima	Valor Unitário (R\$)
01	92017010	CONCENTRADO FATOR VIII HUMANO 250 UI	99	59,45
02	92021018	FATOR IX DE COAGULACAO HUMANA 500 UI	99	118,88
03	92033016	FATORES II, VII, IX, X DE COAGULACAO 500 UI	99	147,89
04	92034012	IMUNOGLOBINA ANTITETANICA FR/AMP C/250UI + SOL 2ML	30	19,95
05	92035019	IMUNOGLOBINA HUMANA FR/AMP C/320MG+DILUENTE 2ML	99	19,95
06	92036015	IMUNOGLOBINA "G" P/USO ENDOVENOSO FR/AMP 250MG+DIL	99	0,35
07	92037011	ALBUMINA HUMANA 20% FR/AMP C/ 50ML	99	55
08	92039014	PRAZIQUANTEL 500MG (4 COMPR)	5	2,61
09	92040012	FIBRINOGENIO HUMANO FR/AMP 1G + DILUENTE	99	5,84
10	92041019	PEROLAS DE BENTAMICINA		46,53
11	92041027	PEROLAS DE BENTAMICINA		93,05
12	92041035	PEROLAS DE BENTAMICINA		139,58
13	92042015	IMUNOGLOBINA HUMANA ENDOVENOSA 1 G	10	41,24
14	99020017	VACINA ANTI-RH		84,8
15	99061015	CICLOSPORINA SOLUCAO ORAL	5	282,6
16	99062011	CICLOSPORINA INJETAVEL	10	10,95
17	99063018	ESTREPTOQUINASE 250000 UI	6	66,24
18	99065010	SURFACTANTE FR/AMP	1	472,49
19	99070014	CICLOSPORINA 25 MG - CAPSULAS (BLISTER COM 10)	72	15
20	99071010	CICLOSPORINA 50 MG - CAPSULAS (BLISTER COM 10)	48	29,25
21	99072017	CICLOSPORINA 100 MG - CAPSULAS (BLISTER COM 10)	24	56,5
22	99073013	METILPREDNISOLONA 500 MG - FRASCO - AMPOLA	6	20,96
23	99074010	ANTICORPO MONOCLONAL MURINO ANTI-CD3, 05ML/5MG	10	703,13
24	99075016	GLOBULINA ANTITIMOCITARIA, ORIGEM EQUINA: 05ML/100MG	84	91,59
25	99076012	GLOBULINA ANTITIMOCITARIA, OBTIDA/COELHOS: 05ML/25MG	84	145,55
26	99077019	GLOBULINA ANTITIMOCITARIA, OBTIDA COELHOS: 05ML/100MG	56	225
27	99078015	GLOBULINA ANTITIMOCITARIA, OBTIDA/COELHOS: 10ML/200MG	28	450
28	99082012	ABCIXIMAB	3	873
29	99087014	CLORIDRATO DE TIROFIBAN	3	411,2
30	99092018	ADMINISTRACAO DE INIBIDOR DE LACTACAO EM PUERPERAS HIV + (CABERGOLINA 0,5)	2	47,62
31	99870010	CICLOSPORINA 25MG	72	1,68
32	99871017	CICLOSPORINA 50MG	60	3,32
33	99872013	CICLOSPORINA 100MG	60	6,58
34	99873010	METILPREDNISOLONA 500MG INJ.	6	20,96
35	99874016	ANTICORPO MONOCLONAL MURINO ANTI CD3 05ML/100MG	10	703,13
36	99875012	GLOBULINA ANTILINFOCITARIA, ORIGEM EQUINA 05ML/100 MG	84	91,59
37	99876019	GLOBULINA ANTITIMOCITARIA OBTIDA/COELHOS 05ML/25MG	84	145,55

<b>PROCEDIMENTOS ESPECIAIS REFERENTES A MEDICAMENTOS - SIH/SUS, 2005</b>				
<b>Nº</b>	<b>Código</b>	<b>Procedimento</b>	<b>Quant. Máxima</b>	<b>Valor Unitário (R\$)</b>
38	99877015	GLOBULINA ANTITIMOCITARIA OBTIDA/COELHOS 05ML/100MG	56	225
39	99878011	GLOBULINA ANTITIMOCITARIA OBTIDA/COELHOS 10ML/200MG	28	450
40	99879018	MICOFENOLATO MOFETIL 500 MG COMPRIMIDOS	120	3,9
41	99880016	TACROLIMUS,5MG - CAPSULA/MES	140	17,95
42	99881012	TACROLIMUS 0,5MG/01ML AMP/MES	2	206,81
43	99882019	BASILIXIMAB, 20MG-AMPOLA/MES	2	2.581,87
44	99883015	CICLOSPORINA, 10MG CAPSULA/DIA	120	0,71
45	99885018	TACROLIMUS 1MG - CAPSULA/MES	220	3,61
46	99886014	IMUNOGLOBULINA HIPERIMUNE ANTI-HBS APRESENTACAO FRASCO/AMPOLA 02 E 10 ML	33	350
47	99887010	DACLIZUMAB - APRESENTACAO AMPOLA 25 MG	10	697
48	99888017	SIROLIMUS 1 MG/ML	60	11,84



## Avaliação do uso de albumina humana em hospital do Rio de Janeiro, Brasil

Guacira Corrêa de Matos <sup>1</sup>  
Suely Rozenfeld <sup>1</sup>

### Abstract

*Human albumin is frequently used without correspondence between its pharmacological properties and the disease. We investigated the prescription of human albumin, with emphasis on adherence to international guidelines, in a Brazilian public hospital. Data were extracted from pharmacy and medical records. From March to August 2001, 99 patients, 15 years and older, received 1,475 units of human albumin, which were ordered in 498 prescriptions. The reason for prescribing human albumin was independently collected from the medical records by two health professionals and the agreement of this information was measured by the kappa statistics (CI95%: 0.72-0.85). According to different guidelines, prescriptions were classified as appropriate (33.1%), inappropriate (61.8%), controversial (4.6%) or undetermined (0.4%). Two cases of probable adverse reactions were identified. The proportion of inappropriate prescriptions is worrisome due to the high cost of the product and its potential to cause adverse reactions. An appropriate strategy would be to stimulate the application of the guidelines issued by the national regulatory agency in order to promoting the rational use of human albumin as well as to maximize patient safety.*

*Serum Albumin; Drug Utilization; Services Evaluation*

### Introdução

A albumina humana é um produto de ampla utilização e de custo elevado. O consumo mundial, de cerca de seiscentas toneladas por ano, corresponde a um gasto de mais de US\$ 1,2 bilhão <sup>1</sup>. Está disponível no mercado brasileiro em solução injetável nas concentrações de 20 a 25%, e existem mais de cinquenta registros do produto no Ministério da Saúde (MS), entre importadores e produtores <sup>2</sup>.

No Brasil, a administração de albumina humana integra o elenco de procedimentos especiais do MS <sup>3</sup>. O consumo interno atinge a mais de 10.000kg, sendo que a produção nacional atende a menos de 10,0% do total. Atualmente, o MS desenvolve um projeto de implantação de unidades industriais públicas, que visa a atingir auto-suficiência em hemoderivados, utilizando o plasma excedente dos Serviços de Hemoterapia do país <sup>4</sup>.

A albumina humana é um medicamento hemoderivado injetável, extraído do plasma humano, desenvolvido na década de 1940. A partir da coleta de sangue humano são obtidos os produtos sangüíneos lábeis (hemocomponentes), por fracionamento do sangue total, e os produtos sangüíneos estáveis (hemoderivados), que passaram por fracionamento e processos de purificação e estabilização industriais. Dessa forma são produzidos os hemoderivados não anti-hemofílicos, como a albumina humana, e os anti-hemofílicos <sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

#### Correspondência

G. C. Matos  
Departamento de  
Epidemiologia e Métodos  
Quantitativos em Saúde,  
Escola Nacional de Saúde  
Pública, Fundação Oswaldo  
Cruz, Rua Leopoldo Bulhões  
1480, Rio de Janeiro, RJ  
21041-210, Brasil.  
gmatos@matrix.com.br

A albumina é considerada um produto seguro quanto à transmissão de doenças infecciosas, desde que garantidas as boas práticas de fabricação, armazenamento e administração. Na fase de fabricação, o produto é submetido a um processo de esterilização por pasteurização a 60°C por dez horas. Entretanto, subsiste sempre um risco potencial de transmissão de vírus e de partículas subvirais e, atualmente, há estudos que visam ao aperfeiçoamento do processo de inativação por nanofiltração<sup>5,6</sup>.

As indicações terapêuticas da albumina humana estão, em sua maioria, relacionadas à reposição de perdas volêmicas agudas e à manutenção da pressão coloidosmótica do plasma. Em muitos casos é recomendada a substituição terapêutica da albumina humana por expansores plasmáticos sintéticos, que reduzem a chance de efeitos adversos e os custos de tratamento. Os principais expansores sintéticos são as soluções cristalóides (cloreto de sódio, Ringer) e os colóides não protéicos (dextrana, poligelina, amido hidroxetil)<sup>7,8</sup>.

As atualizações mais recentes de duas revisões sistemáticas de ensaios clínicos, realizadas pelo *Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers*, não encontraram evidências de que os colóides sejam mais efetivos ou seguros do que os cristalóides na ressuscitação e na expansão de volume em pacientes críticos<sup>9,10</sup>. Outra revisão *Cochrane*<sup>11</sup>, atualizada em 2004, não encontrou evidências de benefícios do uso da albumina humana na redução da mortalidade de pacientes críticos com hipovolemia, queimaduras e hipoalbuminemia, quando comparado com o uso de outros expansores plasmáticos. O maior peso do resultado dessa revisão advém de um grande ensaio clínico randomizado, realizado na Austrália e Nova Zelândia, com 6.997 pacientes, que comparou a efetividade da albumina 4,0% e da solução salina 0,9% como fluidos de ressuscitação e não encontrou evidências de vantagens de um tratamento sobre o outro<sup>12</sup>.

Desde meados da década de 1970, instituições e pesquisadores de diversos países desenvolvem protocolos práticos para a racionalização de indicação e prescrição da albumina humana<sup>7,13</sup>. Em 1975, o National Institute of Health (NIH), Bethesda, Estados Unidos, realizou uma conferência de consenso para desenvolver um protocolo de uso da albumina humana<sup>14,15</sup>. O estudo, publicado em 1977, foi, durante duas décadas, a base de protocolos de vários hospitais, de estudos clínicos, artigos de revisão, livros-texto e da prática terapêutica corrente<sup>7</sup>.

Entretanto, mesmo vários anos após a adoção dos protocolos, o nível de adesão não atinge taxas elevadas, mantendo-se alta a proporção de prescrições em desacordo com as diretrizes<sup>8,16</sup>. Esse problema, comum a todos os tipos de protocolos práticos, está ligado a fatores como a resistência à interferência na prática clínica, o emprego de estratégias inadequadas ou insuficientes de adesão, a rigidez da condução terapêutica proposta e os conflitos de interesses<sup>17,18</sup>.

Estudos observacionais realizados em diversos países encontraram cerca de 10,0 a 30,0% de prescrições em conformidade com as diretrizes dos protocolos adotados. Em muitos casos, não havia contra-indicações para o uso dos substitutos terapêuticos da albumina humana ou ainda, os pacientes não necessitavam qualquer tipo de expansor plasmático. Em todos os estudos foram evidenciadas as repercussões econômicas do uso irracional da albumina humana<sup>8,13,16,19,20</sup>.

No Brasil, os estudos de utilização da albumina humana são escassos, embora existam algumas iniciativas isoladas de adequação e controle do uso da albumina humana<sup>21,22</sup>. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), publicou em 11 de maio de 2004, a *Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n. 115*, que estabelece diretrizes para o uso terapêutico da albumina humana<sup>23</sup>.

O estudo das características do consumo e da prescrição da albumina humana pode fornecer importantes subsídios para o delineamento de ações que visem à racionalização do seu uso e a efetiva implantação do protocolo nacional.

O presente estudo pretende descrever e analisar, criticamente, as características do uso de albumina humana em hospital selecionado da rede pública de saúde, localizado no Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

## Método

### Método, população e fonte de dados

Este é um estudo seccional realizado em hospital geral da rede pública federal de saúde no Rio de Janeiro, com mais de 440 leitos, distribuídos em vinte clínicas. Os critérios de seleção do hospital foram: o perfil assistencial, o quantitativo de consumo de albumina humana e a viabilidade de acesso aos dados. O elevado consumo anual de albumina humana vem sen-



do alvo de preocupação da direção do hospital. Em 2001, segundo os registros do Serviço de Farmácia, foram consumidas 7.980 unidades de 50ml de albumina humana 20,0%, correspondendo a um gasto de R\$ 344 mil. O Serviço de Farmácia atende os pedidos de albumina humana por meio de prescrições diárias por paciente e por clínica, o que permite a localização dos prontuários médicos no arquivo do Serviço de Documentação Científica, usando-se o sistema informatizado de busca.

A população do estudo é constituída por adultos, com 15 anos ou mais, internados nas enfermarias, no período de março a agosto de 2001. As crianças abaixo de 15 anos foram excluídas, com o objetivo de tornar a população do estudo mais homogênea. Também foram excluídos os adultos internados no CTI porque são pacientes críticos, com quadros clínicos complexos e polimedicados, o que torna a análise da adequação de uso controversa e imprecisa. Os pacientes da emergência também foram excluídos, porque, em sua maioria, não possuem prontuário médico, impossibilitando o acesso aos dados.

#### **Coleta de dados**

Os dados foram obtidos dos registros de controle de entrada de albumina humana no Serviço de Farmácia, dos registros diários de prescrição de albumina humana do Serviço de Farmácia e dos prontuários médicos dos pacientes que receberam albumina humana, durante o período estudado, e que atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos.

As informações coletadas a partir dos registros de controle de entradas no Serviço de Farmácia foram consolidadas no Mapa de Registro de Entradas de Albumina Humana 20% – 50ml e tornaram possível conhecer o quantitativo, a procedência e o custo unitário.

Nos registros diários de prescrição do Serviço de Farmácia de 2001, obtiveram-se as informações sobre os pacientes e as clínicas e os quantitativos individuais diários prescritos e dispensados. Como não havia número de prontuário anotado, esse dado foi obtido com o Serviço de Documentação Científica. Os registros do Serviço de Hemoterapia foram consultados, complementarmente, para facilitar a identificação dos números de prontuário, uma vez que é freqüente a prescrição de hemocomponentes e de hemoderivados para um mesmo paciente. Os dados extraídos deram origem à tabela dos quantitativos de dispensação de albumina humana, referente ao ano de 2001, discriminados por clínica, paciente, unidades, prescrições e

data. Com base nesses dados foram gerados, também, os cadastros nominais de pacientes para os quais foi dispensada albumina humana, durante o período do estudo.

Dos prontuários médicos dos pacientes selecionados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, foram extraídas as informações relativas ao paciente e às variáveis identificadas como necessárias para o estabelecimento das características do uso da albumina humana. Para tanto, foram desenvolvidos o Formulário de Coleta de Dados de Prontuário e o respectivo Manual de Instruções de Preenchimento, cujo processo de elaboração passamos a descrever abaixo.

As variáveis e respectivas categorias foram selecionadas com base nas utilizadas nos estudos realizados no Hospital Tenon, em Paris, França<sup>20</sup>, e em hospitais universitários americanos<sup>19</sup> e espanhóis<sup>8</sup>.

As variáveis foram agrupadas em dados gerais, dados clínicos, hábitos, exames complementares, terapêutica, reações adversas, indicação terapêutica e sinais complementares.

Uma versão preliminar do formulário foi testada com 13 prontuários, buscando identificar problemas quanto ao formato e funcionalidade e quanto à adequação das variáveis aos objetivos do estudo.

Em seguida, foram incorporados ao trabalho quatro alunos do curso de especialização em vigilância sanitária da Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ), que aplicaram a segunda versão do formulário e a primeira versão do manual de preenchimento. Esse piloto foi realizado em 31 prontuários do período de estudo. As informações de cada prontuário foram coletadas duas vezes, em formulários separados, por pesquisadores diferentes, para aperfeiçoar o manual de instruções e verificar a confiabilidade no tocante à indicação terapêutica. A versão final do formulário foi submetida a um especialista em hematologia e hemoterapia para avaliação.

A coleta definitiva foi realizada por dois pesquisadores contratados, ambos farmacêuticos, treinados pela investigadora principal. Antes do início da coleta foi feita a reordenação de cada prontuário por data e setor (evolução clínica, registros de cirurgia, registros de enfermagem, exames complementares). Os prontuários foram solicitados, por ordem de data, de acordo com a listagem, ao Serviço de Documentação Científica. Foram registrados os motivos da não localização de alguns prontuários. Todos os formulários preenchidos e os respectivos prontuários foram revisados pela responsável pelo estudo.

## **Análise**

As informações foram digitadas no programa Epi Data versão 3.0, duplicadas e validadas. As análises foram feitas no programa SPSS versão 10.0. As variáveis quantitativas foram expressas em média, desvio padrão e mediana, e as variáveis com distribuição não paramétrica em média, desvio padrão, mediana e intervalo interquartil (IQ). O teste  $\chi^2$  foi usado para avaliar a associação da adequação da prescrição com o tipo de clínica (cirúrgicas e não cirúrgicas).

As indicações terapêuticas foram avaliadas como apropriadas, inapropriadas e controversas, de acordo com a Síntese de Protocolos (Tabela 1), que foi elaborada com base em quatro protocolos padrão de países diferentes, desenvolvidos por consenso de especialistas e baseados em evidências<sup>7,8,20,23</sup>. Os casos em que não foi possível determinar a indicação terapêutica, com base no prontuário, foram classificados como indeterminados.

## **Aspectos éticos**

O principal procedimento recomendado para garantir o respeito aos princípios éticos é a anuência dos sujeitos da pesquisa, por intermédio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Devido à inviabilidade de obtenção dos termos de consentimento individuais, pela impossibilidade de localização dos pacientes, a autorização para acesso aos documentos foi obtida da direção do hospital.

O projeto do estudo foi aprovado pelo parecer n. 110/02 do Comitê de Ética em Pesquisa da ENSP/FIOCRUZ.

Os pesquisadores assinaram um Termo de Compromisso de Utilização de Dados, onde se comprometem a preservar a privacidade dos dados, em somente utilizá-los para a execução do projeto e a divulgar os resultados de forma anônima.

Do formulário de coleta de dados constam informações de identificação dos pacientes: nome, número de prontuário, data de internação e data de alta ou óbito. Não há identificação dos prescritores. A investigadora principal conferiu os dados coletados e destacou a primeira parte dos formulários, onde constam os dados identificados e o número de ordem do formulário, mantendo-os sob sua guarda pessoal. Esses dados foram digitados pela investigadora principal em computador não ligado à rede de informática e salvos em discos flexíveis, que também ficaram sob sua guarda exclusiva. Ao seguir para a digitação, restaram apenas os dados não identificados e o número

de ordem, repetido na segunda parte do formulário.

## **Resultados**

Entre março e agosto de 2001, a farmácia dispensou 3.521 unidades de albumina humana para 308 pacientes das diversas clínicas, incluindo o CTI, a emergência, a UTI infantil e a pediatria.

Foram identificados, baseando-se nos registros da farmácia hospitalar, 115 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão e para os quais foi prescrita e dispensada albumina humana, durante o período do estudo. Houve 16 perdas, cujos motivos estão detalhados na Tabela 2, restando 99 pacientes.

A confiabilidade entre pesquisadores da coleta da indicação terapêutica, realizada na fase piloto do estudo pela estatística kappa, foi de 0,79 (IC95%: 0,72-0,85).

No total da amostra de pacientes, 56 eram homens e 43 mulheres. Quanto ao desfecho da internação, 67 obtiveram alta e 32 foram a óbito. A idade média foi de  $56 \pm 16$  anos (mediana = 58, intervalo = 17-87). Quanto aos hábitos de vida, foi reportado uso de álcool em 28, de drogas em 3 e de fumo em 30 pacientes. O período médio de internação foi de  $34 \pm 29$  dias (mediana = 27, IQ = 24, intervalo = 2-165). A média de albumina humana usada por paciente foi de  $15 \pm 24$  unidades (mediana = 6, IQ = 11, intervalo = 1-160) para tratamento médio de  $5 \pm 7$  dias (mediana = 2, IQ = 4, intervalo = 1-37), que corresponde a uma dose diária média em gramas por paciente de  $30 \pm 18$ g (mediana = 28, IQ = 10, intervalo = 10-120).

As clínicas de onde se originaram mais prescrições de albumina humana foram a cirurgia geral, a clínica médica, a cardiologia e a cirurgia vascular. Houve discrepância entre o consumo registrado nas clínicas e aquele do Serviço de Farmácia, o último tendo dispensado 1.540 unidades e sendo a utilização efetiva registrada nos prontuários de 1.475 unidades. Somente a cirurgia geral foi responsável pela diferença negativa de 50 (76,9%) das 65 unidades cujo consumo não foi localizado. Observa-se que diversas clínicas encaminharam ao Serviço de Farmácia menos prescrições do que as que constam nos prontuários. Por exemplo, a cardiologia solicitou albumina humana para 106 pacientes mas, segundo os prontuários, utilizou o produto em 118 pacientes (Tabela 3).

Os 99 pacientes, cujos dados foram coletados em prontuário, receberam albumina humana para 139 indicações terapêuticas. O nú-

Tabela 1

Síntese dos protocolos de uso de albumina humana. 7,8,20,23.

<b>Usos apropriados (evidências suficientes de efetividade)</b>	
Cirurgia cardiopulmonar com circulação extracorpórea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• “prime” da bomba de circulação extracorporeal</li> <li>• contra-indicação de colóide não protéico</li> </ul>
Paracentese/ascite/cirrose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• remoção &gt; 4 litros de líquido ascítico</li> <li>• ascites diurético-refratárias</li> <li>• paracenteses evacuadoras de ascites neoplásicas</li> </ul>
Plasmaferese	<ul style="list-style-type: none"> <li>• trocas plasmáticas &gt; 20ml/kg/1 sessão ou &gt; 20ml/kg/semana em sessões repetidas</li> </ul>
Grandes queimaduras	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 a 48 horas após grandes queimaduras com perda protéica importante, depleção severa de albumina</li> <li>• terapia com cristalóide não efetiva</li> <li>• pressão de dióxido de carbono &lt; 20; albumina &lt; 2,5g/dl</li> <li>• contra-indicação de colóide não protéico</li> </ul>
Ressecção hepática/transplante hepático	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pré e intra-operatório em pressão coloidosmótica &lt; 12mmHg, pós-operatório imediato</li> <li>• albuminemia &lt; 2,5g/dl</li> <li>• hematócrito &gt; 30%</li> <li>• falência hepática</li> </ul>
Síndrome nefrótica/nefrose aguda	<ul style="list-style-type: none"> <li>• com diurético de alça</li> <li>• albuminemia &lt; 2,0g/dl</li> <li>• edema diurético resistente, falência renal</li> <li>• edema pulmonar agudo, derrame pleural, pericárdico ou ascite</li> </ul>
<b>Usos controversos ou que necessitam de mais estudos (evidências insuficientes de efetividade)</b>	
Cirurgia abdominal radical	<p>Exceções apropriadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intra-operatório com albuminemia &lt; 3,0g/dl</li> <li>• pós-operatório com hipoalbuminemia severa não corrigida por nutrição parenteral</li> </ul>
Desintoxicação/hiperbilirrubinemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• antes ou após ex-sangüíneo em neonatos</li> <li>• não há evidências conclusivas em transporte de proteínas em adultos</li> </ul>
Pancreatite severa necrosante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• efetivo na prática – não há evidências conclusivas de efetividade</li> </ul>
Síndrome de angústia respiratória do adulto	<p>Exceções apropriadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• contra-indicação de colóide não protéico</li> <li>• quantidade máxima de colóide não protéico excedida</li> </ul>
Síndrome de hiperestimulação ovariana	<ul style="list-style-type: none"> <li>• como prevenção durante ou no dia da coleta do óvulo</li> <li>• efetivo na prática – não há evidências conclusivas de efetividade</li> </ul>
<b>Usos inapropriados (não há evidências de efetividade)</b>	
Choque hipovolêmico (hemorrágico, não hemorrágico, séptico)	<p>Exceções apropriadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• necessidade de restrição de sódio</li> <li>• contra indicação de CNP, dose de CNP excedida</li> <li>• grávidas</li> <li>• pressão sistólica &lt; 80 mmHg, pressão venosa central &lt; 6cm H<sub>2</sub>O, pressão capilar pulmonar &lt; 10mmHg e/ou pressão coloidosmótica &lt; 15mmHg</li> </ul>
Isquemia cerebral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• não recomendado para hemodiluição</li> </ul>
Pancreatite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• não há evidências de efetividade</li> </ul>
Reposição nutricional/hipoalbuminemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• não indicado como repositores de albumina ou fonte protéica</li> </ul> <p>Exceções apropriadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diarreia (&gt; 2l/dia), hipoalbuminemia (&lt; 2,0g/dl)</li> <li>• intolerância de nutrição enteral</li> </ul>
Transplante (exceto hepático)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intra e pós-operatório de transplante renal – não há evidência de efetividade</li> </ul> <p>Exceção apropriada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pâncreas – doador e receptor</li> </ul>

Tabela 2

Perdas de prontuários selecionados e excluídos da análise – março a agosto de 2001.

Motivos de perda	Pacientes	Unidades
Prescrição atendida pela farmácia e suspensão (não usou albumina humana)	5	13
Prontuário não localizado pelo Serviço de Documentação Científica	6	56
Prontuário não devolvido ao Serviço de Documentação Científica	2	44
Internação no período não arquivada no prontuário	3	42
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>155</b>

mero não corresponde ao de pacientes porque alguns receberam albumina humana para mais de uma indicação (Tabela 4). Não foi possível determinar, pelos registros dos prontuários, o motivo da indicação para dois pacientes.

As 29 (20,9%) indicações classificadas como *outras* correspondem àquelas que não estão referidas nos protocolos utilizados, como por exemplo, cirurgia cardíaca sem circulação extracorpórea (n = 4) e septicemia (n = 3). Entretanto, em 16 pacientes não era a única indicação, o que resulta numa frequência de 13 (9,3%) indicações únicas classificadas como *outras*.

Em 23 (16,5%) indicações de albumina humana para correção de hipoalbuminemia/reposição nutricional, apenas 10 (43,5%) foram prescritas para pacientes com nível crítico de albuminemia (< 2,0g/l).

Foram encontrados dois relatos de suspeitas de reações adversas. Um paciente apresentou defeito de coagulação (petéquias) e hipotensão. O outro apresentou hipersensibilidade (febre 39,5°C, tremores, calafrios, elevação da pressão arterial), sugerindo reação pirogênica.

Após a análise da adequação, 165 prescrições (33,1%) foram consideradas apropriadas, 308 (61,8%) inapropriadas e 23 (4,6%) controversas, restando 2 (0,4%) indeterminadas por carência de dados no prontuário. A proporção de inadequações corresponde a 800 unidades de 50ml a 20%, equivalentes a 8.000g (61,8%) de albumina humana (Tabela 5).

A cirurgia geral foi o setor responsável pela maior proporção de inadequações, correspondentes a 189 (38,0%) prescrições e 499 unidades (33,8%). A clínica médica apresentou a menor proporção de inadequação, com 15,5% (n = 16) das prescrições dessa clínica (n = 103) classificadas como inapropriadas. Foi encontrada associação significativa (p < 0,01) entre o tipo de clínica (cirúrgicas e não cirúrgicas) e a frequência de prescrições inapropriadas.

## Discussão

O presente estudo analisou criticamente as características de utilização da albumina humana em um hospital da rede pública no Rio de Janeiro, entre março e agosto de 2001. Os 99 pacientes incluídos no estudo têm uma distribuição equilibrada quanto ao sexo e idade média de 56 anos. As clínicas que mais prescreveram e consumiram albumina humana foram a cirurgia geral, a cardiologia e a clínica médica.

Cerca de 62,0% das prescrições foram consideradas inadequadas. As maiores proporções de inadequação de prescrição provêm da cirurgia geral, da cardiologia e da cirurgia vascular, em termos absolutos e relativos. Embora todos os protocolos considerados não recomendem a albumina humana para reposição protéica, o estudo apontou que esta corresponde a 17,0% das indicações, das quais 56,0% não apresentavam hipoalbuminemia severa (< 2,0g/dl).

A associação encontrada entre as clínicas cirúrgicas (cardiologia, cirurgia geral, cirurgia vascular e ortopedia) e a inadequação de uso de albumina humana confirma os achados de outros estudos<sup>16,19</sup> e indica a necessidade de concentrar as intervenções educativas nesses setores.

Os resultados mostram que as 8.000g de albumina humana usadas inadequadamente totalizam gastos da ordem de US\$ 16 mil a US\$ 20 mil. Esse montante poderia ser reduzido, tanto nos casos em que não haveria necessidade de qualquer expansor plasmático, como naqueles em que poderia ter sido empregado um substituto terapêutico de custo mais baixo.

O presente estudo encontrou resultados compatíveis com os estudos de outros países. Entretanto, os dados obtidos estão possivelmente subestimados uma vez que não foram incluídos os pacientes do CTI e da emergência, que consumiram, juntos, 44,0% do total de unidades do produto dispensadas pelo Serviço de Farmácia no período analisado. Optamos por

Tabela 3

Uso de albumina humana segundo fonte de informação, por clínica – março a agosto de 2001.

Clínica	Prontuários (n)	Farmácia (n)	Diferença entre prontuários e farmácia (%)
Cirurgia geral			
Unidades	606	656	-7,6
Prescrições	229	235	-2,6
Clínica médica			
Unidades	448	457	-2,0
Prescrições	103	94	+9,6
Cardiologia			
Unidades	314	316	-0,6
Prescrições	118	106	+11,3
Cirurgia vascular			
Unidades	56	54	+3,7
Prescrições	22	18	+22,2
Ginecologia			
Unidades	25	26	-3,8
Prescrições	15	15	0,0
Nefrologia			
Unidades	15	15	0,0
Prescrições	5	5	0,0
Obstetrícia			
Unidades	7	6	+16,7
Prescrições	3	2	+50,0
Diálise Peritoneal			
Unidades	2	4	-50,0
Prescrições	1	2	-50,0
Hemodiálise			
Unidades	1	4	-75,0
Prescrições	1	2	-50,0
Ortopedia			
Unidades	1	2	-50,0
Prescrições	1	1	0,0
<b>Total</b>			
Unidades	1.475	1.540	-4,2
Prescrições	498	480	+3,8

excluir o CTI porque, para a análise do uso de albumina humana em pacientes críticos, poli-medicados e com quadros clínicos complexos, seria necessária a participação de painel de especialistas. A emergência foi excluída devido à inexistência de prontuário da maioria dos pacientes e a possibilidade de perdas diferenciadas, que poderia enviesar o estudo.

Em 1993, o *Clinical Practice Advancement Center*, ligado ao *University Hospital Consortium* (UHC), dos Estados Unidos, desenvolveu um protocolo para o uso apropriado de soluções de albumina humana, de colóides não protéicos e de cristalóides. Isso porque no ano anterior os gastos com albumina humana variaram entre US\$ 60 mil e US\$ 800 mil, por hospital membro do UHC, e havia a necessidade de incorporar os avanços de conhecimento pós 1975, ano da elaboração do protocolo NIH 7. Cerca de quatro meses após a distribuição do protocolo, sem que se fizessem esforços educativos para o seu emprego, foi realizado um estudo observacional prospectivo em 15 hospitais do UHC. Os resultados mostraram que no total de 982 prescrições, 24,0% eram apropriadas e 76,0% inapropriadas<sup>19</sup>.

Em 2000, o UHC desenvolveu um novo protocolo de albumina humana e substitutos, incorporando as evidências científicas surgidas desde 1993. Alguns meses após foi realizado um *Estudo de Utilização de Medicamento*, com o intuito de avaliar o padrão de uso de albumina humana em 53 hospitais do UHC e da *Voluntary Hospital Association*. A média de inadequação entre clínicas foi de 57,8% em adultos e de 52,2% em crianças<sup>16</sup>.

Um estudo observacional prospectivo, realizado em dois hospitais universitários na Espanha, avaliou a adequação da prescrição e a repercussão econômica do uso inapropriado. O protocolo de referência foi o publicado em 1995 por Vermeulen et al. 7. Foram analisadas as prescrições de albumina de 197 pacientes, que receberam um total de 3.208 frascos de 50ml de albumina humana 20%. Apenas 8,1% das prescrições foram consideradas apropriadas. Mais de 90,0% dos frascos foram consumidos em prescrições inapropriadas, o que acarretou um impacto de custos importante<sup>13</sup>.

O *Grupo Andaluz para Estudos de Utilización de Medicamentos* desenvolveu, em 1997, um protocolo de consenso, avaliado posteriormente em 22 hospitais públicos da Espanha. Em 242 prescrições foram consumidas 62.282g do produto. Somente 23,0% foram consideradas apropriadas. O custo do uso inapropriado foi de US\$ 140.891,00 (77,0%). Os resultados sugerem melhoria nos padrões de prescrição,

quando comparados com os obtidos no estudo de Vargas et al.<sup>13</sup>, desenvolvido antes da disseminação do protocolo, embora tenham sido realizados com instituições e profissionais diferentes<sup>8</sup>.

Um estudo de 1996 num hospital de 850 leitos, na França, comparou os níveis de consumo e os padrões de prescrição, antes e após a difusão de protocolo de albumina humana. Inicialmente, houve 25,5% de adequação e 38,5% de inadequação; após a difusão do protocolo, a proporção de adequação elevou-se para 47,5% e a de inadequação caiu para 14,5%. O processo de avaliação foi mantido nos meses subsequentes e a proporção de adequação atingiu 59,0%, sendo o restante, prescrições controversas ou com poucas evidências e não houve mais prescrições inapropriadas. A redução de consumo durante o período do estudo foi da ordem de 60,0%, indicando a importância do

Tabela 4

Indicações de uso de albumina humana – março a agosto de 2001.

Indicações	n	%
Reposição nutricional/hipoalbuminemia	23	16,5
Paracentese	21	15,1
Cirurgia cardiopulmonar com circulação extracorpórea	18	12,9
Cirurgia abdominal radical	15	10,8
Cirrose crônica	12	8,6
Nefrose aguda	7	5,0
Nefrose crônica	6	4,3
Choque hemorrágico	3	2,2
Choque não hemorrágico	2	1,4
Isquemia cerebral	2	0,7
Pancreatite	2	1,4
Outras	29	20,9
<b>Total</b>	<b>139</b>	<b>100,0</b>

Tabela 5

Adequação de uso de albumina humana por clínicas – março a agosto de 2001.

Clínica	Apropriado		Inapropriado		Uso Controverso		Indeterminado		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cirurgia geral										
Unidades	53	3,6	499	33,8	51	3,5	3	0,2	606	41,1
Prescrições	19	3,8	189	38,0	20	4,0	1	0,2	229	46,0
Clínica médica										
Unidades	397	26,9	49	3,3	0	0,0	2	0,1	448	30,4
Prescrições	86	17,3	16	3,2	0	0,0	1	0,2	103	20,7
Cardiologia										
Unidades	146	9,9	168	11,4	0	0,0	0	0,0	314	21,3
Prescrições	54	10,8	64	12,9	0	0,0	0	0,0	118	23,7
Cirurgia vascular										
Unidades	0	0,0	56	3,8	0	0,0	0	0,0	56	3,8
Prescrições	0	0,0	22	4,4	0	0,0	0	0,0	22	4,4
Outras										
Unidades	16	1,1	28	1,9	7	0,5	0	0,0	51	3,5
Prescrições	6	1,2	17	3,4	3	0,6	0	0,0	26	5,2
Total										
Unidades	612	41,5	800	54,2	58	4,0	5	0,3	1.475	100,0
Prescrições	165	33,1	308	61,8	23	4,6	2	0,4	498	100,0



envolvimento dos profissionais de saúde, especialmente do corpo clínico, na elaboração e implantação do protocolo, o que aumenta a aceitabilidade e os impactos positivos <sup>20</sup>.

A albumina humana é um hemoderivado considerado mal utilizado na prática clínica, em desacordo com as diretrizes dos protocolos internacionalmente aceitos. As revisões *Cochrane* indicaram a necessidade de estimular a realização de estudos que produzam evidências consistentes para o uso racional da albumina humana e dos substitutos terapêuticos <sup>24</sup>.

Entretanto, a simples divulgação de um protocolo tem pouco impacto e, para que o protocolo divulgado pela ANVISA <sup>23</sup> possa se converter em um instrumento efetivo de racionalização terapêutica, sua implantação deve vir acompanhada por estratégias ativas e específicas de disseminação, e por estudos de avaliação de efetividade e eficiência <sup>25</sup>.

Encontramos dois relatos de suspeitas de reações adversas. O monitoramento dos efeitos adversos atribuídos ao uso de hemoderivados integra o campo da farmacovigilância, porque são medicamentos <sup>5</sup>. As reações adversas à administração intravenosa de albumina humana são pouco freqüentes, de diversas naturezas, algumas graves <sup>25</sup>. Os relatos encontrados de suspeitas de reações adversas não foram avaliados quanto à causalidade, mas descrevem sintomas compatíveis com os apontados pela literatura. Se confirmadas, indicariam que 2,0% dos pacientes apresentaram reação adversa (reações freqüentes:  $\geq 1,0\%$  a  $< 10,0\%$  <sup>26</sup>). O achado aponta para a importância do monitoramento intensivo dos eventos adversos durante o uso de albumina humana.

Consideramos os resultados obtidos confiáveis e válidos. A avaliação da concordância

quanto à indicação terapêutica numa subamostra revelou uma boa confiabilidade.

Houve discordância entre os registros da farmácia e os dos prontuários quanto às unidades do produto consumidas. Esse fato não interferiu nos resultados do estudo, uma vez que as informações basearam-se nos prontuários. Entretanto, sugere possíveis falhas no controle interno do hospital.

Outro problema foi a inexistência do número de matrícula dos pacientes nas prescrições encaminhadas à farmácia, o que dificultou a localização dos prontuários. As perdas do estudo não parecem introduzir vieses por não serem diferenciadas quanto às características dos pacientes, das clínicas e da terapêutica, em relação aos casos incluídos.

Os procedimentos adotados para a calibração do instrumento de medida (Formulário de Coleta de Dados de Prontuário), durante o pré-teste e o estudo piloto, levaram a melhorias no manual de instruções e no treinamento da equipe. A elaboração do instrumento, em particular nas indicações terapêuticas e sinais complementares, contou com o suporte de especialista clínico de hospital de referência, externo ao hospital selecionado.

Sugerimos a repetição do estudo em outros hospitais para estabelecer comparações e para definir melhor os padrões de utilização da albumina humana e seus determinantes. Da mesma forma, estudos prospectivos sobre a prescrição de albumina humana e expansores sintéticos, com a participação da Comissão de Farmácia e Terapêutica e de painel de especialistas, podem trazer importantes contribuições para a racionalização do uso do produto, inclusive incorporando o componente custo na avaliação.

## Resumo

*A albumina humana é freqüentemente usada sem que haja correspondência entre suas propriedades farmacológicas e as doenças. Este é um estudo das prescrições de albumina humana em um hospital da rede pública no Rio de Janeiro, com ênfase no grau de adesão das mesmas a protocolos de tratamento. As informações foram extraídas dos registros do Serviço de Farmácia e dos prontuários médicos de 99 pacientes adultos, que receberam, entre março e agosto de 2001, 1.475 unidades de albumina humana, solicitadas em 498 prescrições. A análise de confiabilidade das informações sobre indicação terapêutica resultou num kappa de 0,79 (IC95%: 0,72-0,85). As indicações terapêuticas foram avaliadas como apropriadas, inapro-*

*priadas ou controversas, com base em quatro protocolos de países diferentes. Do total de prescrições, 33,1% foram consideradas apropriadas, 61,8% inapropriadas, 4,6% controversas e 0,4% indeterminadas. Identificaram-se dois casos suspeitos de reações adversas. A proporção de prescrições inapropriadas é preocupante, dado o elevado custo do produto e o seu potencial para causar reações adversas. A implantação das diretrizes nacionais expressas no protocolo da ANVISA é estratégica para a promoção do uso racional da albumina humana em hospitais.*

*Albumina Sérica; Uso de Medicamentos; Avaliação dos Serviços*

## Colaboradores

G. C. Matos fez a revisão da literatura, executou o trabalho de campo, realizou a análise de dados e a redação do trabalho. S. Rozenfeld concebeu o estudo e o desenho, orientou a coleta e a análise de dados e participou da redação do texto.

## Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. Luiz Amorim (HEMORIO) pelas críticas e sugestões; a Isabel Cristina Martins Emmerick e Durval Martins Pontes Jr., pela coleta dos dados; a Haroldo Leal Cazes, pela criação e arte do formulário. À Coordenação de Pós-graduação (Escola Nacional de Saúde Pública) pela contratação dos coletadores e à Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro pela bolsa de auxílio à pesquisa concedida à autora principal.

## Referências

1. Sena JL. Cuidados intensivos 600.000 litros em excesso. Se demuestra que el tratamiento con albúmina causa más problemas que beneficios. <http://www.el-mundo.es/salud/1998/306/02082.html> (acessado em 13/Mai/2001).
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Registro de produtos. <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro> (acessado em 01/Fev/2003).
3. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares. Procedimentos especiais. <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/decas/pesqdescrep.asp> (acessado em 10/Jul/2004).
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa Nacional de Hemoderivados. <http://www.anvisa.gov.br/sangue> (acessado em 30/Jul/2003).
5. Lesne-Hulin A, Bourget Ph, Silvie M, Barath V, Singlas E. Traçabilité des médicaments dérivés du sang: réglementation et implications pharmaco-économiques après 24 mois d'exercice dans un CHU parisien. *Path Biol (Paris)* 1997; 45:741-50.
6. Sweetman SC. Martindale: the complete drug reference. [CD-ROM]. London: Pharmaceutical Press Micromedex Inc.; 2001.
7. Vermeulen LC, Ratko TA, Erstad BL, Brecher ME, Matuszewski KA. A paradigm for consensus: the University Hospital Consortium Guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* 1995; 155:373-9.
8. Remohi MJT, Arcos AS, Ramos BS, Paloma JB, Aznar MDG. Costs related to inappropriate use of albumin in Spain. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1198-205.
9. Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solution for fluid resuscitation. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Oxford: Update Software.
10. Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Oxford: Update Software.
11. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, Li L, Roberts I, et al. The albumin review. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Oxford: Update Software.
12. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Eng J Med* 2004; 350:2247-56.
13. Vargas E, de Miguel V, Portoles A, Avendaño C, Ambit MI, Torralba A, et al. Use of albumin in two Spanish university hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52:465-70.
14. Tullis JL. Albumin. 1. Background and use. *JAMA* 1977; 237:355-9.
15. Tullis JL. Albumin. 2. Guidelines for clinical use. *JAMA* 1977; 237:460-3.
16. Tanzi M, Gardner M, Megellas M, Lucio S, Restino M. Evaluation of the appropriate use of albumin in adult and pediatric patients. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60:1330-5.
17. Woolf SH. Evidence-based medicine and practice guidelines – an overview. *Cancer Control* 2000; 7:362-7.
18. Scott IA, Buckmaster ND, Harvey KH. Clinical practice guidelines: perspectives of clinicians in Queensland public hospitals. *Intern Med J* 2003; 33:273-9.
19. Yim JM, Vermeulen LC, Erstad BL, Matuszewski KA, Burnett DA, Vlasses PH. Albumin and non-protein colloid solution use in US Academic Health Centers. *Arch Intern Med* 1995; 155:2450-5.
20. Debrix I, Combeau D, Stephan F, Benomar A, Becker A. Clinical practice guidelines for the use of albumin: results of a drug use evaluation in a Paris hospital. *Pharm World Sci* 1999; 21:11-6.
21. Hospital Israelita Albert Einstein. Manual de administração de sangue, componentes, derivados, fatores de crescimento de medula óssea e de aféreses terapêuticas. São Paulo: Hospital Israelita Albert Einstein; 1997.
22. Ribeiro E. Avaliação do uso de um instrumento educativo para solicitação de albumina humana em um hospital universitário de São Paulo [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2001.
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Ministério da Saúde. Resolução de Diretoria Colegiada RDC n. 115. Aprova as diretrizes para o uso de albumina. *Diário Oficial da União* 2004; 11 mai.
24. Erstad BL. Concerns with defining appropriate uses of albumin by meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56:1451-4.
25. Gonzalez ER, Kannwurf B. The clinical use of albumin. *US Pharm* 1998; 23:HS15-HS26.
26. Uppsala Monitoring Centre, World Health Organization. Definitions. <http://www.who-umc.org/index2.html> (acessado em 04/Jul/2004).

Recebido em 02/Ago/2004

Versão final reapresentada em 27/Jan/2005

Aprovado em 14/Mar/2005