

A hipoalbuminemia parece estar associada a uma maior taxa de hospitalização nos pacientes em hemodiálise

Hypoalbuminemia seems to be associated with a higher rate of hospitalization in hemodialysis patients

Autores

Sandra Azevedo Antunes¹
 Maria Eugenia F. Canziani²
 Arnor Farias Campos³
 Rosana Quintela Brandão Vilela⁴

¹ Universidade Federal de Alagoas.

² Universidade Federal de São Paulo.

³ Hospital Sanatório.

⁴ Universidade Federal de Alagoas.

Data de submissão: 02/03/2015.

Data de aprovação: 15/09/2015.

Correspondência para:

Maria Eugenia F. Canziani.
 Disciplina de Nefrologia,
 Universidade Federal de São Paulo,
 Rua Pedro de Toledo, nº 282, São
 Paulo, SP, Brasil.
 CEP: 04039-000.
 E-mail: dialisefor@uol.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20160011

RESUMO

Introdução: Anemia, inflamação e hipoalbuminemia são complicações frequentemente observadas em pacientes submetidos à hemodiálise crônica. Existem poucos dados nacionais que avaliam a associação dessas condições à morbidade e mortalidade especialmente considerando a região nordeste do país onde a ocorrência de anemia e desnutrição é elevada. **Objetivo:** O objetivo desse estudo foi avaliar o impacto da presença da anemia, inflamação e hipoalbuminemia sobre os desfechos clínicos (óbito e hospitalização) de pacientes sob hemodiálise. **Método:** Trata-se de um estudo de coorte prospectivo observacional com pacientes previamente avaliados 221 pacientes adultos, considerando-se os valores de hemoglobina, proteína C reativa (PCR), albumina sérica no início do estudo. A ocorrência de hospitalização e óbito foi computada em um seguimento aproximado de 13 meses. **Resultados:** A ocorrência de hospitalização e óbito não diferiu entre os grupos com e sem anemia ($Hb \leq 10g/dL$) ou inflamação ($PCR \geq 0,5mg/dL$). Houve um maior número de hospitalização entre os pacientes com hipoalbuminemia. A albumina não apresentou correlação com os níveis séricos de PCR. Observou-se um menor tempo livre de hospitalização entre os pacientes com hipoalbuminemia ($p = 0,008$), houve uma tendência de menor tempo livre de hospitalização entre os pacientes com PCR aumentado ($p = 0,08$), e a anemia não se relacionou com o tempo livre de hospitalização. Não houve diferença na sobrevida em relação à presença de anemia, inflamação e hipoalbuminemia. A análise de regressão de Cox apontou a hipoalbuminemia como fator independente relacionado à hospitalização, mesmo após ajustes para idade, presença de diabetes, PCR e hemoglobina. **Conclusão:** A hipoalbuminemia, e não anemia ou inflamação, mostrou-se um marcador independente de hospitalização em pacientes submetidos à hemodiálise.

Palavras-chave: anemia; diálise; hipoalbuminemia; inflamação.

ABSTRACT

Introduction: Anemia, inflammation and hypoalbuminemia are frequent disorders among patients underwent hemodialysis. There are few national data, particularly from Northeast region where anemia and malnourished were common findings, analyzing the association between these conditions and clinical outcomes. **Objective:** The aim of this study was to evaluate the impact of the presence of anemia, inflammation and hypoalbuminemia on clinical outcomes (death and hospitalization) of hemodialysis patients. **Methods:** In this prospective observational study 221 adult patients were evaluated, considering the presence of anemia (hemoglobin ≤ 10 g/dL), inflammation (C-reactive protein (CRP) $\geq 0,5$ mg/dL) and hypoalbuminemia (albumin $< 3,8$ g/dL) at baseline. Clinical outcomes were recorded over 13 months. **Results:** The occurrence of hospitalization and death did not differ between the groups with and without anemia or inflammation. Patients with hypoalbuminemia had more hospitalizations, and the presence of hypoalbuminemia was associated with shorter hospitalization event-free time ($p = 0.008$). There was a trend of shorter hospitalization event-free time among patients with increased PCR ($p = 0.08$). There was no correlation between albumin and CRP levels. The presence of anemia, inflammation and hypoalbuminemia were not associated with lower survival. Adjusting for confounders, hypoalbuminemia was a predictor of hospitalization in hemodialyzed patients. **Conclusion:** The presence of hypoalbuminemia, but not anemia or inflammation, was able to predict hospitalization in hemodialysis patients.

Keywords: anemia; dialysis; hypoalbuminemia; inflammation.

INTRODUÇÃO

Apesar do avanço tecnológico das últimas décadas, a morbimortalidade dos pacientes submetidos à hemodiálise ainda permanece bastante alta.¹⁻³ Dados nacionais são escassos, Sesso *et al.*⁴ relatam que a taxa anual de mortalidade foi de 17,9% e a taxa mensal de hospitalização foi de 5,8%. Vários fatores são associados com esta alta prevalência; entre eles, destacam-se a anemia, inflamação e hipoalbuminemia.⁵⁻⁷

A anemia é uma complicação frequentemente observada em pacientes com doença renal crônica (DRC), especialmente naqueles submetidos à diálise. Dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia de 2012 demonstraram que 34,4% dos pacientes em hemodiálise apresentavam anemia.⁴ Esta condição se associa com alterações cardiovasculares e um marcado aumento do risco de hospitalização e mortalidade.^{5,6,8,9} Assim como a anemia, a inflamação é uma complicação frequente da DRC.¹⁰ Estudos sugerem que os níveis de citocinas pró-inflamatórias são de 8 a 10 vezes mais elevados em pacientes renais crônicos, quando comparados a indivíduos saudáveis.¹¹ A proteína C-reativa (PCR) é considerada um bom marcador inflamatório nessa população e está associada à progressão da arteriosclerose e a eventos cardiovasculares, sendo um preditor independente de hospitalização e mortalidade.^{12,13} A albumina, por ser uma proteína que aumenta na fase aguda da inflamação, tem sido consistentemente considerada um marcador de inflamação nessa população.¹⁴ Entretanto, a diminuição da concentração da albumina pode representar uma ingestão inadequada de nutrientes, sendo também um indicador do estado nutricional.^{15,16}

De fato, em alguns estudos, a suplementação alimentar adequada melhora hipoalbuminemia e o desfecho clínico.¹⁷ A *International Society of Renal Nutrition and Metabolism* considera a hipoalbuminemia, definida por um valor de albumina sérica < 3,8 g/dL, como um marcador de risco nutricional.^{18,19} A presença de hipoalbuminemia tem sido associada a um aumento no risco de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à hemodiálise.^{18,19}

Existem poucos dados sobre populações em diálise nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, que apresentam características socioeconômicas distintas das demais regiões do país. Um recente estudo realizado com pacientes em tratamento dialítico em São Luiz do Maranhão evidenciou que a incidência de anemia e hipoalbuminemia estavam bem acima da média nacional.²⁰ O papel dessas complicações em desfechos

nas populações das regiões Norte e Nordeste ainda não foi estabelecido. Assim, o objetivo desse estudo foi avaliar o impacto da presença da anemia, inflamação e hipoalbuminemia sobre a ocorrência de hospitalização e óbito em pacientes submetidos à hemodiálise em dois centros em Maceió.

MÉTODOS

A população de estudo foi composta por uma amostra de conveniência, na qual todos os pacientes adultos (n = 275) dos programas de hemodiálise do Instituto de Nefrologia Ribamar Vaz da Santa Casa de Misericórdia de Maceió (INRV-SCMM) e do Centro de Doenças Renais do Hospital Sanatório (CDR-Sanatório) foram convidados a participar. Os critérios de inclusão foram: idade > 18 anos e estar em hemodiálise há mais de 3 meses, e os de exclusão foram: pacientes que faltaram no dia da coleta (n = 2) e aqueles que apresentavam infecção ativa na data da coleta de sangue (n = 5) ou não aceitaram participar do estudo (n = 47). Dos 221 pacientes que participaram do estudo, 11 (4,9%) estavam com cateter temporário no momento do início do estudo. O tratamento de água e a realização de reuso de capilares obedeciam aos padrões preconizados pela Legislação Brasileira, nos dois centros de diálise durante todo o período do estudo.

DESENHO DO ESTUDO

Neste estudo prospectivo observacional, pacientes com DRC prevalentes em programa de hemodiálise foram avaliados em um seguimento aproximado de 1 ano. Os dados clínicos, demográficos e as doses de eritropoietina e ferro intravenoso foram coletados nos prontuários dos pacientes e em entrevista médica estruturada, no início do estudo. Dados sobre a ocorrência de eventos foram avaliados mensalmente pelos registros médicos. Hospitalização foi definida como permanência em hospital por um período superior a 12 horas.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Os exames de rotina dos centros de diálise foram utilizados no estudo, coletados na segunda diálise da semana, antes da sessão. Nas amostras de sangue total foram avaliadas: hemoglobina (Hb), ferritina sérica (turbidimetria), saturação de transferrina (TSAT), Proteína-C Reativa ultrasensível (PCR, imunoquimioluminescência - Immulite, DPC - DPC-Biermann, Hessen, Germany) e albumina sérica (Imunoturbidimetria), do início do período de seguimento. Considerou-se anemia quando a Hb estava < 10 g/dL²¹ e hipoalbuminemia quando a

albumina estava $< 3,8$ g/dL.¹⁹ A presença de inflamação foi analisada tanto pela presença de PCR aumentado (≥ 0.5 mg/dL)²² isoladamente, quanto acompanhada da presença de hipoalbuminemia.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos em média e desvio padrão ou mediana e interquartis. As comparações entre os grupos foram feitas pelos testes *t-Student* e Mann-Whitney de acordo com as características das variáveis. Testes qui-quadrado ou Fischer foram utilizados para comparações de proporções, quando apropriado. Análise univariada, com o teste de correlação de Spearman, foi utilizada para avaliar relação entre PCR e albumina. O tempo livre de hospitalização e óbito foi estimado pelo método de Kaplan-Meier e comparado pelo teste long-rank. A análise de regressão de Cox foi utilizada para avaliar se a presença de anemia, inflamação e hipoalbuminemia estavam relacionadas de forma independente à hospitalização. O modelo foi ajustado para idade e presença de diabetes e as associações foram descritas por meio de Hazard Ratios e intervalo de confiança de 95%. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As análises foram realizadas pelo programa SPSS for Windows (Versão 18 do SPSS Inc, Chicago, IL).

RESULTADOS

As características clínicas e demográficas dos 221 pacientes estão apresentadas na Tabela 1. A maioria dos pacientes estudados eram homens de meia idade, sendo um terço diabético e o tempo médio de diálise foi de 7 anos. A população era constituída de famílias de baixa renda, sendo que 80% recebiam menos que 3 salários mínimos/mês/família e 37% recebiam menos que 1 salário mínimo/mês/família.

No início do estudo, a anemia esteve presente em 36% dos pacientes, e a hipoalbuminemia em 63%. A inflamação, quando avaliada pela presença de PCR aumentado, esteve presente em 49%. Já quando avaliada pela presença dos 2 marcadores (PCR aumentado e hipoalbuminemia), estava presente em 33% dos pacientes.

Na comparação entre os pacientes com e sem anemia, observou-se que aqueles com anemia eram mais jovens [47 (34-58) vs. 52 (40-63) anos, $p = 0,02$] e não houve diferença entre os grupos quanto a gênero, presença de diabetes, tempo em diálise, PCR e albumina. Quando comparamos pacientes inflamados (com PCR elevada e hipoalbuminemia concomitante) e não inflamados,

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES NO INÍCIO DO ESTUDO

Variável	Total
N	221
Idade (anos)	50 (38-63)
Sexo masculino	130 (59%)
Tempo de Hemodiálise (anos)	7 (4-9)
Diabetes	64 (29%)
Kt/V	1,4 (1,2-1,6)
Ferritina (ng/dl)	424,8 (212,5-560)
Saturação de transferrina (%)	29,8 \pm 10,6
Hemoglobina (g/dl)	10,6 \pm 1,9
Proteína C Reativa (mg/dl)	1,0 (0,19-1,29)
Albumina (g/dl)	3,6 (3,4-3,9)

Mediana (interquartil); média \pm desvio padrão.

observou-se que aqueles com inflamação tinham idade mais elevada [57 (40-67) vs. 50 (36-61) anos, $p = 0,01$] e não houve diferença entre os grupos quanto a gênero, presença de diabetes, tempo em diálise e Hb. Comparados os pacientes com e sem PCR aumentado, aqueles com PCR ≥ 0.5 mg/dl eram mais velhos [54 (42-65) vs. 46 (34-57) anos, $p < 0,001$], não havendo outras diferenças entre os grupos. Não houve diferença entre os pacientes com albumina normal e com hipoalbuminemia quanto à idade, gênero, presença de DM, tempo de diálise e PCR. Não houve correlação entre as concentrações de PCR e albumina ($r = -0,1$, $p = 0,14$).

As doses de eritropoetina foram maiores nos pacientes com anemia, quando comparados com aqueles sem anemia [12.000 Unidades/semana (12.000-12.000) vs. 8.000 Unidades/semana (0-12.000), $p < 0,00$], enquanto as doses de ferro não diferiram [200 mg/mês (0-800) vs. 200 mg/mês (0-800), $p = 0,73$]. As doses de eritropoetina e ferro não foram diferentes nos pacientes com e sem PCR aumentado [12.000 unidades/semana (0-12.000) vs. 8000 unidades/semana (0-12000), $p = 0,25$]; e [200 mg/mês(0-800) vs. 200 mg/mês (0-800), $p = 0,97$], respectivamente, e nos pacientes com e sem hipoalbuminemia, [8.000 unidades/semana (0-12.000) vs. 8.000 unidades/semana (0-12.000), $p = 0,72$]; e 200 mg/mês (0-800) vs. 200 mg/mês (0-800), $p = 0,14$], respectivamente.

Os pacientes foram seguidos por aproximadamente 13 meses (389 \pm 35 dias). Ocorreram 71 hospitalizações nesse período: 25 (35,2%) por causa cardiovascular; 23 (32,4%) por infecção e 23 (32,4%) por outras causas. O tempo médio de hospitalização foi de 4 (2-8)

dias. Durante o estudo, ocorreram 7 óbitos, todos em pacientes hospitalizados, sendo 1 (14,3%) por causa cardiovascular, 4 (57,1%) por infecção e 2 (28,6%) de outras causas. No decorrer do estudo, 4 pacientes transplantaram e 3 foram transferidos para outro centro de diálise.

A ocorrência de hospitalização e óbito entre os pacientes quanto à presença ou não de anemia, PCR aumentado e hipoalbuminemia estão apresentados na Tabela 2. A hospitalização foi significativamente maior nos pacientes com hipoalbuminemia, mas não houve diferença entre os pacientes com anemia ou com PCR aumentado. Não existiu diferença na mortalidade em relação à presença de anemia, PCR aumentado ou hipoalbuminemia. Vale ressaltar que as doses de eritropoetina e ferro não diferiram quando comparados os pacientes que hospitalizaram aos que não hospitalizaram, [12.000 unidades/semana (0-12.000) *vs.* 8.000 unidades/semana (0-12.000), $p = 0,32$]; e [200 mg/mês (0-800) *vs.* 200 mg/mês (0-800), $p = 0,97$], respectivamente, como também não houve divergência entre os pacientes que morreram ou não [12.000 unidades/semana (8.000-12.000) *vs.* 8.000 unidades/semana (0-12.000), $p = 0,85$]; e [200 mg/mês (100-800) *vs.* 200 mg/mês(0-800), $p = 0,92$], respectivamente.

Os pacientes com albumina < 3,8 g/dL apresentaram um menor tempo livre de hospitalização ($p = 0,01$), houve tendência de menor tempo livre de hospitalização entre os pacientes com PCR aumentado ($p = 0,08$). Anemia não se relacionou com o tempo livre de hospitalização (Figura 1). Não houve diferença na sobrevida em relação à presença de anemia, PCR aumentado e hipoalbuminemia (Figura 2).

A análise de Cox apontou apenas a hipoalbuminemia como fator independente relacionado à hospitalização, mesmo após ajustes para idade, presença de diabetes, anemia e inflamação (Tabela 3). Na análise de regressão de Cox, anemia, PCR aumentando e hipoalbuminemia não foram determinantes de óbito.

DISCUSSÃO

No presente estudo, no qual uma população de pacientes com DRC submetida à hemodiálise em Maceió foi avaliada, observou-se que a hipoalbuminemia, e não a anemia ou a inflamação, foi um fator independente associado à hospitalização em seguimento de um ano. A ocorrência de óbito não se relacionou à presença de anemia, inflamação ou hipoalbuminemia.

TABELA 2 OCORRÊNCIA DE HOSPITALIZAÇÃO E ÓBITO NOS GRUPOS DE PACIENTES COM E SEM ANEMIA, INFLAMAÇÃO E HIPOALBUMINEMIA

Anemia	Hb < 10 g/ dL	Hb ≥ 10 g/ dL	<i>p</i>
	N = 80	N = 141	
Hospitalização	29 (36%)	42 (30%)	0,32
Óbito	4 (5%)	3 (2%)	0,24
Inflamação	PCR ≥ 5 mg/dL	PCR < 5 mg/dL	<i>p</i>
	N = 108	N = 113	
Hospitalização	41 (38%)	30 (26,5%)	0,10
Óbito	5 (4,6%)	2 (1,8%)	0,24
Hipoalbuminemia	Alb < 3,8 g/dL	Alb ≥ 3,8 g/ dL	<i>p</i>
	N = 139	N = 82	
Hospitalização	54 (39%)	17 (21%)	< 0,001
Óbito	5 (3,6%)	2 (2,4%)	0,63

A prevalência de anemia descrita no censo de 2012 pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) foi de 34% nos pacientes em diálise, considerando-se Hb < 11 g/dL na definição da anemia. No presente estudo, uma prevalência semelhante foi descrita, mas a anemia foi considerada somente quando a Hb < 10 g/dL. Utilizando o mesmo critério acima, essa prevalência seria de 54%, maior que a média nacional, e mais próxima do que foi encontrado em recente estudo realizado em outra capital do Nordeste (63,6%).²⁰ De maneira intrigante, os pacientes com anemia eram mais jovens, fato esse que pode explicar parcialmente a falta de associação entre a presença de anemia e hospitalização ou óbito observada neste estudo. Este resultado difere de dados nacionais e internacionais,^{5,6,8,9,23} e não foi possível encontrar uma justificativa para esse achado.

Inflamação esteve presente em cerca de 50% da população estudada, prevalência semelhante à descrita em estudos nacionais que apontam PCR aumentado em 38-59% dos pacientes sob hemodiálise.^{7,10} Vale ressaltar que ainda não existe um consenso sobre a concentração de PCR a partir da qual se define inflamação em pacientes urêmicos.²¹ Wanner *et al.*²⁴ sugeriram que um PCR > 0,5 mg/L deveria ser considerado alterado nesta população. Além disso, as concentrações de PCR flutuam de forma significativa ao longo do tempo em um mesmo paciente, e coletas seriadas parecem ser mais efetivas que amostras isoladas na identificação de uma população inflamada.²² A presença de inflamação tem sido associada a piores desfechos em vários estudos.^{12,13,25} No presente estudo,

Figura 1. Tempo livre de hospitalização em paciente com e sem anemia (A), inflamação (B) e hipoalbuminemia (C).

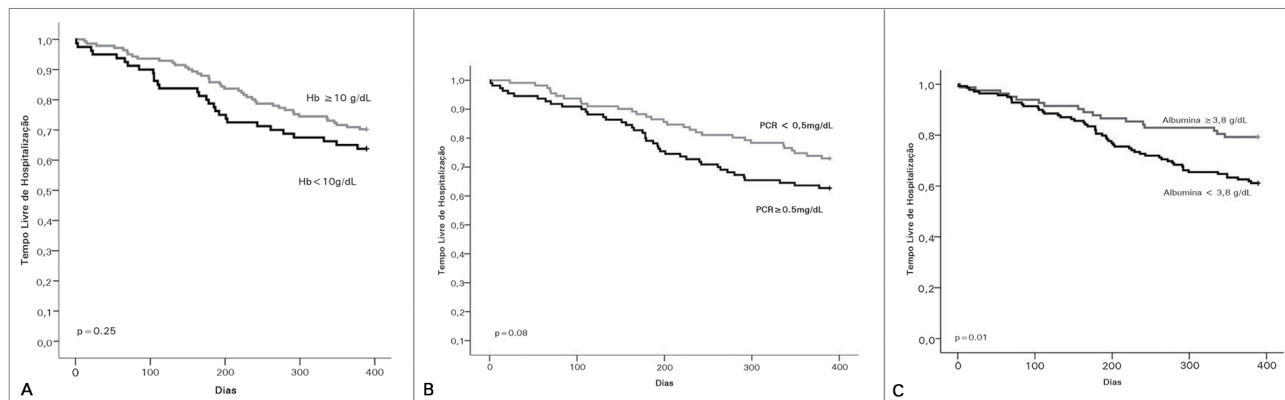


Figura 2. Comparação sobrevida entre pacientes com e sem anemia (A), inflamação (B) e hipoalbuminemia (C).

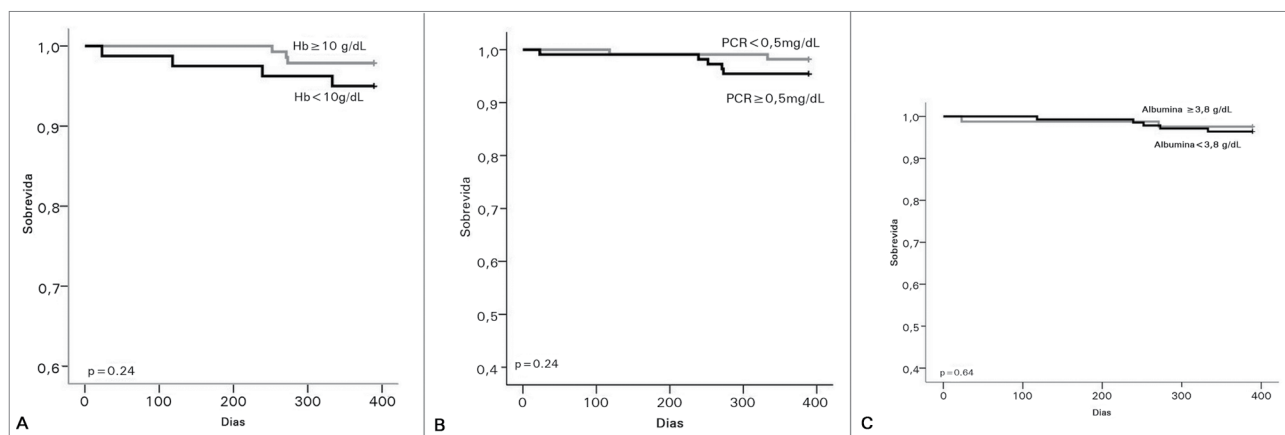


TABELA 3 ANÁLISE DE REGRESSÃO DE COX PARA FATORES ASSOCIADOS À HOSPITALIZAÇÃO

	Hazard Ratio	Intervalo de confiança (95%)	p
Albumina < 3,8 g/dl	2,10	1,21 - 3,63	0,01
Idade (anos)	1,00	0,99 - 1,02	0,43
Diabete	1,35	0,78 - 2,33	0,28
Hb > 10 g/dl	1,37	0,84 - 2,23	0,20
PCR ≥ 0,5 mg/dl	1,44	0,88 - 2,34	0,14

houve tendência a menor tempo livre de hospitalização no grupo de pacientes com PCR aumentado. A baixa ocorrência de óbito e a mensuração única de PCR podem ser possíveis explicações para não termos observado uma relação entre inflamação e mortalidade nessa população.

A prevalência de hipoalbuminemia em pacientes em hemodiálise no Brasil varia de 15 a 85,3%. Essa grande variabilidade pode ser parcialmente explicada pelo valor utilizado para definir hipoalbuminemia e pelas características das populações estudadas. No censo

de 2012 da SBN, a incidência de hipoalbuminemia em pacientes em hemodiálise foi de 15,2%, considerando um valor de albumina sérica < 3,5 g/dL.⁴ Em estudo realizado em outra capital do nordeste brasileiro, com a maioria dos pacientes (87%) pertencentes às classes socioeconômicas C, D e E, observou-se que 85,3% dos pacientes apresentavam albumina < 4,0 g/dL.²⁰ No presente estudo a ocorrência foi elevada, 63% considerando albumina sérica < 3,8 g/dL e seria de 33% (dado não apresentado), caso fosse considerada albumina < 3,5 g/dL. Essa alta incidência, maior que a média nacional, pode ser associada à baixa renda da população estudada e pelo tempo prolongado em tratamento dialítico.

A hipoalbuminemia foi o único fator associado a hospitalização no presente estudo. Apesar de a albumina ser uma proteína da fase aguda da inflamação, não observamos relação entre as concentrações da albumina e PCR, o que pode sugerir que, nesta população, a hipoalbuminemia esteja refletindo uma condição nutricional desfavorável. Infelizmente outros parâmetros nutricionais não estavam disponíveis para

permitir um diagnóstico preciso do estado nutricional dessa população. Em um recente estudo, pacientes com albumina < 3,8 g/dL que receberam intervenção nutricional precoce apresentaram um tempo livre de hospitalização maior.¹⁷ Porém, a intervenção nutricional não teve influência sobre a mortalidade.¹⁷ O aumento do risco de mortalidade parece estar associado a níveis de albumina sérica mais baixos (< 2,5 g/dL).²⁶

Apesar da amostra relativamente pequena, o período de seguimento curto e um terço das causas de hospitalização não estarem relacionadas à infecção ou a doença cardiovascular, esse estudo foi capaz de identificar a hipoalbuminemia como um marcador de morbidade em uma população característica do Nordeste do Brasil. Uma melhor caracterização de parâmetros nutricionais e dosagem seriada de PCR ou ainda mensuração de outros marcadores de inflamação possibilitariam entender melhor o significado clínico da albumina sérica baixa nesta população.

O presente estudo evidenciou a hipoalbuminemia, e não anemia ou PCR aumentado, como um marcador independente de risco para hospitalização em pacientes submetidos à hemodiálise.

REFERÊNCIAS

1. U.S. Renal Data System, USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda; 2009.
2. U.S. Renal Data System, USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda; 2010.
3. U.S. Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda; 2013.
4. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, Santos DR. Relatório do censo brasileiro de diálise crônica 2012. *J Bras Nefrol* 2014;36:48-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140009>
5. Xia H, Ebben J, Ma JZ, Collins AJ. Hematocrit levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1309-16.
6. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:610-9.
7. Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Qureshi AR, Hayashi SY, Manfro RC, Pachaly MA, et al. The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2803. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfh493>
8. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:121-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfg458>
9. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, Akizawa T, Asano Y, Locatelli F, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004;44:94-111. PMID: 15211443 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.03.023>
10. Romão JE Jr, Haiashi AR, Elias RM, Luders C, Ferraboli R, Castro MC, et al. Positive acute-phase inflammatory markers in different stages of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006;26:59-66. PMID: 16508248
11. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Alleyne S, Cruz I, et al. Psychosocial factors, behavioral compliance and survival in urban hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998;54:245-54. PMID: 9648085 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00989.x>
12. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1956-60. PMID: 10462277 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/14.8.1956>
13. Kato A, Tsuji T, Sakao Y, Ohashi N, Yasuda H, Fujimoto T, et al. A comparison of systemic inflammation-based prognostic scores in patients on regular hemodialysis. *Nephron Extra* 2013;3:91-100. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000355148>
14. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial* 2004;17:432-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.0894-0959.2004.17603.x>
15. Leon JB, Majerle AD, Soinski JA, Kushner I, Ohri-Vachaspati P, Sehgal AR. Can a nutrition intervention improve albumin levels among hemodialysis patients? A pilot study. *J Ren Nutr* 2001;11:9-15. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1051-2276\(01\)79890-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1051-2276(01)79890-1)
16. Leon JB, Albert JM, Gilchrist G, Kushner I, Lerner E, Mach S, et al. Improving albumin levels among hemodialysis patients: a community-based randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2006;48:28-36. PMID: 16797384 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.03.046>
17. Cheu C, Pearson J, Dahlerus C, Lantz B, Chowdhury T, Sauer PF, et al. Association between oral nutritional supplementation and clinical outcomes among patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:100-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.13091211>
18. Kopple JD. Nutritional status as a predictor of morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *ASAIO J* 1997;43:246-50.
19. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:391-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002585>
20. Cavalcante MCV, Lamy ZC, Lamy Filho F, França AKTC, Santos AM, Thomaz EBAF, et al. Fatores associados à qualidade de vida de adultos em hemodiálise em uma cidade do nordeste do Brasil. *J Bras Nefrol* 2013;35:79-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20130014>
21. Bregman R, Pecoits-Filho R. Alvo de hemoglobina. *J Bras Nefrol* 2014;36:24-6.
22. Meuwese CL, Stenvinkel P, Dekker FW, Carrero JJ. Monitoring of inflammation in patients on dialysis: forewarned is forearmed. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:166-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2011.2>
23. Ribeiro-Alves MA, Gordan PA. Diagnóstico de anemia em pacientes portadores de doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2014;36:9-12.
24. Wanner C, Richardson D, Fouque D, Stenvinkel P. OPTA-Influence of inflammation/infection on anaemia therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:iii7-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm015>
25. Lacson E Jr, Ikizler TA, Lazarus JM, Teng M, Hakim RM. Potential impact of nutritional intervention on end-stage renal disease hospitalization, death, and treatment costs. *J Ren Nutr* 2007;17:363-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2007.08.009>
26. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990;15:458-82. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)70364-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(12)70364-5)