

Alterações precoces da albumina sérica: impacto sobre a mortalidade aos 2 anos em pacientes incidentes em hemodiálise

Authors

Giselly Rosa Modesto Pereira¹

Jorge Paulo Strogoff-de-Matos¹

Frederico Ruzany²

Sergio Fernando Ferreira dos Santos²

Eufrônio D'Almeida Filho³

Marcos Sandro Fernandes de Vasconcelos³

Ana Beatriz Barra³

Jocemir Ronaldo Lugon¹

¹ Universidade Federal Fluminense (UFF).

² Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

³ Fresenius Medical Care, Brasil.

Submitted on: 04/29/2014.

Approved on: 10/05/2014.

Correspondence to:

Jocemir Ronaldo Lugon.
Universidade Federal Fluminense.
Hospital Universitário Antônio Pedro.
Rua Marquês de Paraná, nº 303,
2º Andar, Centro de Diálise.
Centro, Niterói, RJ, Brasil.
CEP: 24033-900.
E-mail: jocerl@huap.uff.br
Tel: 55 (21) 2629-9260.

DOI: 10.5935/0101-2800.20150032

RESUMO

Introdução/objetivo: Avaliou-se o impacto das alterações precoces na albumina sérica (sAlb) na mortalidade em 2 anos de hemodialisados incidentes. **Métodos:** Estudo longitudinal retrospectivo usando o banco de dados da Fresenius Medical Care da América Latina. Adultos iniciando diálise de janeiro de 2000 a junho de 2004, originados de 25 centros de diálise foram incluídos. Mudanças na sAlb durante os primeiros 3 meses em hemodiálise foram usadas como a variável de principal interesse. O desfecho foi morte por qualquer causa. **Resultados:** Um total de 1.679 pacientes incidentes foi incluído. Eles tinham 52 ± 15 anos, 58,7% eram do sexo masculino e 21,5%, diabéticos, com sAlb mediana de 38,0 g/L (bromocresol verde). Novecentos e vinte e três pacientes tiveram sAlb $\leq 38,0$ g/L (Grupo sAlb baixa) e 756, sAlb $> 38,0$ g/L (Grupo sAlb adequada). A mortalidade foi significativamente maior no Grupo sAlb baixa (17% vs. 11%, $p < 0,001$). Alterações precoces na sAlb afetaram significativamente a mortalidade em dois anos. Fatoração da curva de Kaplan-Meier do Grupo sAlb baixa pela presença de um aumento na sAlb revelou uma diferença na mortalidade favorecendo aqueles cuja sAlb subiu (19% vs. 15%, $p = 0,043$). Em contraste, pacientes do Grupo sAlb adequada que mostraram diminuição na sAlb tiveram maior taxa de mortalidade (13% vs. 8%, $p = 0,029$). **Conclusão:** Alterações precoces na sAlb mostraram um poder preditor significativo sobre a mortalidade em 2 anos em hemodialisados incidentes. Casos com sAlb inicial baixa melhoraram seu prognóstico quando houve elevação na sAlb, enquanto que aqueles com níveis iniciais satisfatórios tiveram um agravamento de seu prognóstico quando houve redução na sAlb.

Palavras-chave: albumina sérica; diálise renal; falência renal crônica; mortalidade.

INTRODUÇÃO

Os pacientes em hemodiálise (HD) estão sujeitos a taxas de mortalidade inaceitavelmente elevadas, predominantemente por causas cardiovasculares.¹⁻³ Uma nova sigla foi cunhada na última década, a síndrome MIA, para indicar a presença de desnutrição, inflamação e aterosclerose^{4,5} e destacar a relação entre esses distúrbios. A associação entre cada variável isolada dessa tríade e a mortalidade de pacientes em HD já foi abordada em vários estudos. Foi identificado que elevações no nível sérico de proteína C-reativa (PCR),^{6,7} reduções na albumina sérica (Alb)^{8,9} e aumentos na espessura da camada íntima-média - marcador precoce de aterosclerose^{10,11} - estão todos individualmente associados a maior mortalidade no decurso da diálise.

A maioria dos pacientes com doença renal crônica apresenta hipoalbuminemia ao início da diálise, com tendência a apresentar elevações nos níveis de Alb com o passar do tempo.¹² Contudo, o perfil nutricional não é muito melhor entre pacientes prevalentes. Kalantar-Zadeh *et al.*¹³ identificaram prevalência de hipoalbuminemia, definida como Alb < 38 g/L pelo método do verde de bromocresol, em mais de 50% dos pacientes em hemodiálise de manutenção, e níveis ótimos de Alb > 40 g/L em apenas 28% desses pacientes. Hipoalbuminemia está associada a maus desfechos em hemodiálise. Por causa da estreita associação entre inflamação e hipoalbuminemia, não está claro se uma intervenção nutricional poderia mudar o prognóstico dos pacientes desnutridos em diálise. Um estudo observacional sugeriu que suplementos nutricionais orais

oferecidos durante a diálise melhoram a sobrevivência de pacientes em hemodiálise de manutenção com hipoalbuminemia.¹⁴

De especial relevância para o presente estudo, dois relatos anteriores que incluíram predominantemente pacientes prevalentes indicaram que mudanças longitudinais nos parâmetros nutricionais podem surtir efeitos sobre a mortalidade dos pacientes em HD.^{13,15} Com base nesses conceitos, avaliamos o impacto de mudanças longitudinais na Alb ao longo dos três primeiros meses de tratamento por HD sobre a taxa de mortalidade de dois anos de uma coorte de pacientes incidentes em HD.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta análise retrospectiva incluiu todos os pacientes incidentes adultos (≥ 20 anos) em HD de todos os centros de diálise franqueados pela Fresenius Medical Care no Brasil, atendidos entre 1º de Janeiro de 2000 e 30 de junho de 2004. Os dados foram suprimidos aos dois anos de seguimento. O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Universitário Pedro Ernesto. As 25 unidades de diálise localizavam-se em sete dos 26 estados que compõem o país. Os dados foram coletados aos dois anos de seguimento. Os dados dos pacientes foram suprimidos no momento em que os mesmos interromperam a diálise por motivos outros que não óbito. O desfecho primário foi mortalidade por qualquer causa. As medidas laboratoriais foram realizadas em um laboratório central (NefroLab, Belo Horizonte, MG). Albumina sérica foi medida pelo método do verde de bromocresol (Bioclin, Belo Horizonte, MG). Os pacientes cujos níveis de Alb não estavam disponíveis ao início do estudo ou ao final dos três meses de HD foram excluídos da análise.

PROCEDIMENTOS DE DIÁLISE

As sessões de hemodiálise foram realizadas utilizando máquinas de mistura proporcional (modelos 4008B ou 4008S, Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg, Alemanha), com fluxo de sangue configurado para 300-450 ml/min, dialisato tamponado com bicarbonato ($[Ca] = 2,5-3,0$ mEq/L) a 500 ml/min e dialisadores de alto fluxo de fibra oca com membrana de polissulfona.

Osmose inversa foi utilizada para o tratamento da água. Os dialisadores foram reprocessados com ácido peracético como agente esterilizante e descartados após o décimo-segundo uso ou conforme necessário, caso o volume interno das fibras ocas fosse reduzido em mais de 20%.

PARÂMETROS

Foram analisados os dados demográficos e as medidas laboratoriais de rotina. Exceto pela coleta inicial de sangue, realizada no dia do início do tratamento dialítico regular, as amostras de sangue foram colhidas antes do início da sessão de diálise com os pacientes fora de regime de jejum, logo antes de uma sessão no meio da semana. A dosagem da diálise foi medida mensalmente pela ureia e pelo Kt/V equilibrado.¹⁶

Para efeitos do estudo, os pacientes foram dicotomizados de acordo com sua Alb inicial, em grupos de Alb Baixa (indivíduos com Alb inicial \leq mediana) e Alb Adequada (pacientes com Alb $>$ mediana). Posteriormente, os pacientes de cada grupo foram divididos segundo a variação da Alb durante os primeiros três meses em diálise. Os pacientes com Alb Baixa foram dicotomizados por presença ou ausência de elevação na Alb, e os do grupo com Alb Adequada por presença ou ausência de redução da Alb. As alterações percentuais na Alb foram calculadas em função das diferenças entre os valores no terceiro mês de HD e o valor inicial. De modo a considerar o coeficiente de variação intra e inter-ensaio na determinação da Alb, apenas as alterações da Alb superiores a três por cento foram levadas em conta.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram expressas na forma de média \pm desvio padrão. As diferenças entre Alb Baixa e Alb Adequada foram analisadas através de um teste *t* não pareado ou do teste de Mann-Whitney, conforme o caso. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências. A taxa de mortalidade foi calculada pelo método de Kaplan-Meier e as curvas foram comparadas pelo teste de Log-Rank. A taxa de risco para mortalidade foi estimada pelo modelo de risco proporcional de Cox, no qual a variável de interesse primário foi mudança na Alb nos três primeiros meses inserida como variável dicotômica e controlada para dados demográficos, comorbidades, exames

laboratoriais e parâmetros relacionados à diálise. A inclusão efetiva da variável no modelo multivariado exigiu uma alta probabilidade de associação com mortalidade na análise univariada ($p < 0,10$). A análise multivariada foi realizada passo a passo, através da inclusão progressiva de variáveis independentes que poderiam influenciar a mortalidade. Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados significativos. As alterações na albumina sérica (elevações no grupo com Alb Baixa e reduções no grupo com Alb Adequada) foram divididas em tercís e seu impacto sobre a mortalidade foi avaliado em modelos separados.

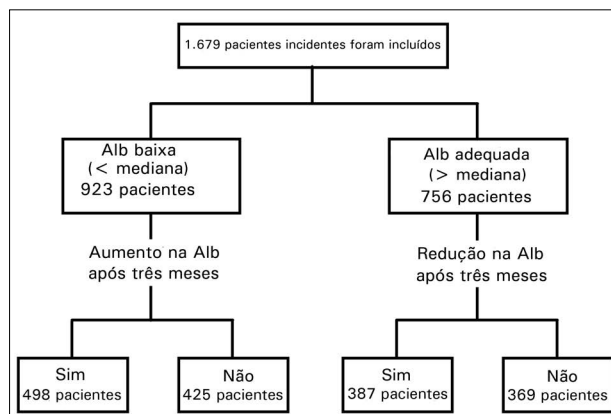
O software SPSS, versão 18.0 para Windows (IBM, Chicago, IL, EUA), foi utilizado na análise estatística.

RESULTADOS

Dos 1.834 pacientes incidentes adultos em hemodiálise, 1.679 satisfizeram os critérios de seleção (disponibilidade de albumina sérica ao início e ao final do terceiro mês de diálise) e foram incluídos no estudo. A Alb mediana da população do estudo foi de 38 g/L. Novecentos e vinte e três pacientes tinham Alb ≤ 38 g/L (grupo Alb Baixa) e 756 apresentavam Alb > 38 g/L (grupo Alb Adequada). A Figura 1 ilustra fluxograma adotado no estudo até o terceiro mês. As características gerais dos pacientes encontram-se na Tabela 1. Os pacientes com Alb inicial adequada eram predominantemente jovens do sexo masculino com menor susceptibilidade para diabetes e hepatite C em relação aos indivíduos com Alb inicial baixa. Quatrocentos e oitenta e nove pacientes não concluíram o período de seguimento de dois anos, 206 por terem ido a óbito. Dos 281 restantes que saíram por outros motivos, 141 foram transferidos para outros centros, 101 receberam transplantes renais, 16 estavam em processo de recuperação da função renal, 12 deixaram o centro de tratamento e 11 foram encaminhados para diálise peritoneal. Ao fim de dois anos, a taxa de mortalidade acumulada foi de 12,5%. A análise da curva de mortalidade de Kaplan-Meier sob a óptica da Alb mediana revelou que os pacientes com Alb baixa apresentaram uma taxa acumulada de mortalidade (17%) significativamente mais elevada do que os indivíduos com Alb adequada (11%) ($p < 0,001$; Figura 2).

Análises adicionais foram realizadas para avaliar a influência de alterações longitudinais nos níveis de albumina sérica durante os três primeiros meses de diálise sobre a mortalidade de dois anos em cada grupo. A análise da curva de Kaplan-Meier

Figura 1. Pacientes incluídos, estratificação segundo albumina sérica (Alb) inicial e status após três meses de hemodiálise.



dos indivíduos com Alb baixa separados em dois subconjuntos em função da presença de aumento na Alb nos três primeiros meses de diálise permitiu a detecção de uma diferença estatisticamente significativa na mortalidade, favorecendo os pacientes cuja Alb se elevou (19% x 15%, $p = 0,043$; Figura 3A). As alterações médias na albumina sérica nestes subgrupos foram -2 ± 3 g/L e 5 ± 4 g/L. Comparativamente, os pacientes do grupo com Alb adequada e diminuição na Alb apresentaram mortalidade estatisticamente mais elevada (13% x 8%, $p = 0,029$; Figura 3B). As alterações médias na albumina sérica dos subgrupos de indivíduos com Alb adequada foram 2 ± 3 g/dL e -6 ± 4 g/dL.

Os pacientes com Alb baixa que não tiveram elevações nos níveis de Alb apresentaram maior proporção de soropositividade para hepatite C (8,3% x 4,9%, $p = 0,04$). Neste grupo, a proporção de pacientes que iniciou diálise com catéter endovenoso foi semelhante entre os que apresentaram ou não elevações na Alb (48,8% x 50,54%, $p = 0,701$). De forma semelhante, os números relativos ao uso de catéter no grupo com Alb adequada não diferiram entre os que tiveram ou não reduções na Alb (47,1% x 46,5%, $p = 0,896$).

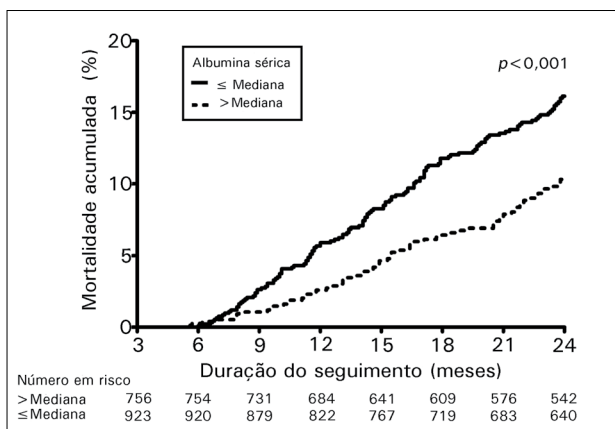
A análise univariada do grupo com Alb baixa revelou que elevação da Alb, Alb inicial, idade, diabetes e Kt/V médio apresentavam alta probabilidade de associação com mortalidade de dois anos (Tabela 2). Quando estes parâmetros foram inseridos passo a passo em uma série de modelos multivariados, elevação na Alb nos três primeiros meses foi associada a menor mortalidade até o último modelo (Tabela 3). Neste ponto, valores mais elevados de Alb ao início e Kt/V médio dos três primeiros meses também foram associados a risco reduzido de mortalidade, enquanto que idade avançada, como esperado, elevou o risco de óbito.

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES INCIDENTES

	Todos (N = 1679)	Albumina Inicial		p ^a
		≤ 38 g/L (N = 923)	> 38 g/L (N = 756)	
Sexo (% masculino)	58,7	55,3	63,1	0,01
Idade, anos	52 ± 15 ^b	54 ± 15	50 ± 15	< 0,001
> 65 anos, %	20,0	23,0	15,3	< 0,001
Doença renal primária, %				
Diabetes	21,5	25,4	16,8	< 0,001
Hipertensão	18,0	19,9	15,6	0,027
Glomerulonefrite crônica	7,9	7,0	8,9	0,190
Doença policística do adulto	2,8	2,7	2,9	0,910
Outras	19,8	19,6	20,0	0,880
Desconhecida	30,1	25,4	35,8	< 0,001
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	22,8 ± 4,4	22,7 ± 4,6	23,0 ± 4,1	0,10
Anti-HCV positivo (%)	4,5	5,9	2,7	0,01
HBsAg positivo (%)	1,3	1,7	0,8	0,11
HIV positivo (%)	0,6	0,6	0,5	0,73
Hematócrito (%)	30,9 ± 6,1	34,0 ± 6,2	31,1 ± 5,9	0,29
Alb (g/L) ^c	38,0 ± 5,3	3,4 ± 0,4	4,2 ± 0,3	< 0,001
Mudanças na Alb (g/L) ^d	0,3 ± 5,5	2,2 ± 4,9	-2,1 ± 5,4	< 0,001
Catéter vascular ao início, %	48,2	49,4	46,9	0,414
Kt/V ^e	1,36 ± 0,25	1,37 ± 0,25	1,35 ± 0,25	< 0,322

^a > 38 g/L x ≤ 38 g/L; ^b Média ± DP; ^c Alb_i = albumina sérica inicial; ^d Calculada como Alb₃ - Alb_i onde Alb₃ é a albumina sérica colhida ao final do terceiro mês de hemodiálise regular; ^e Média dos três primeiros meses de hemodiálise.

Figura 2. Taxa de mortalidade acumulada de Kaplan-Meier de pacientes incidentes em hemodiálise com albumina sérica inicial > 38 g/L (linha tracejada) ou ≤ 38 g/L (linha contínua) durante 24 meses (p < 0,001). a Número incluído no intervalo.



A análise univariada do grupo com Alb adequada revelou que redução da Alb, idade, diabetes e variação percentual do peso seco apresentavam associação com mortalidade em dois anos (Tabela 4). Na análise multivariada, a inclusão progressiva das variáveis independentes com valores de p < 0,10 identificadas na análise univariada revelou que redução na Alb de três

meses apresentava alta probabilidade de associação com mortalidade mais elevada até o modelo 2 (Tabela 5). Após a inserção das outras variáveis de controle, apenas idade e diabetes permaneceram como fatores independentemente associados a maior risco de mortalidade nesse grupo.

O risco de mortalidade foi analisado de acordo com a ordem de grandeza da alteração precoce na Alb observada em cada grupo. No grupo com Alb baixa, apenas após o ajuste o risco de mortalidade foi estatisticamente inferior para os pacientes nos tercís intermediário e mais alto de elevação da albumina sérica após três meses de hemodiálise (Figura 4A). No grupo com Alb adequada, o risco de mortalidade não ajustada foi estatisticamente superior nos tercís intermediário e mais alto. Após o ajuste, a diferença estatística não foi mantida (Figura 4B).

DISCUSSÃO

O principal objetivo do presente estudo foi determinar se alterações precoces na Alb poderiam ser utilizadas como marcador prognóstico de longo prazo para

Figura 3. Taxa de mortalidade acumulada de Kaplan-Meier de pacientes incidentes em hemodiálise com albumina sérica inicial ≤ 38 g/L (considerando a ocorrência de elevação na albumina sérica em três meses, painel 3A) ou > 38 g/dL (considerando a ocorrência de redução na albumina sérica em três meses, painel 3B).

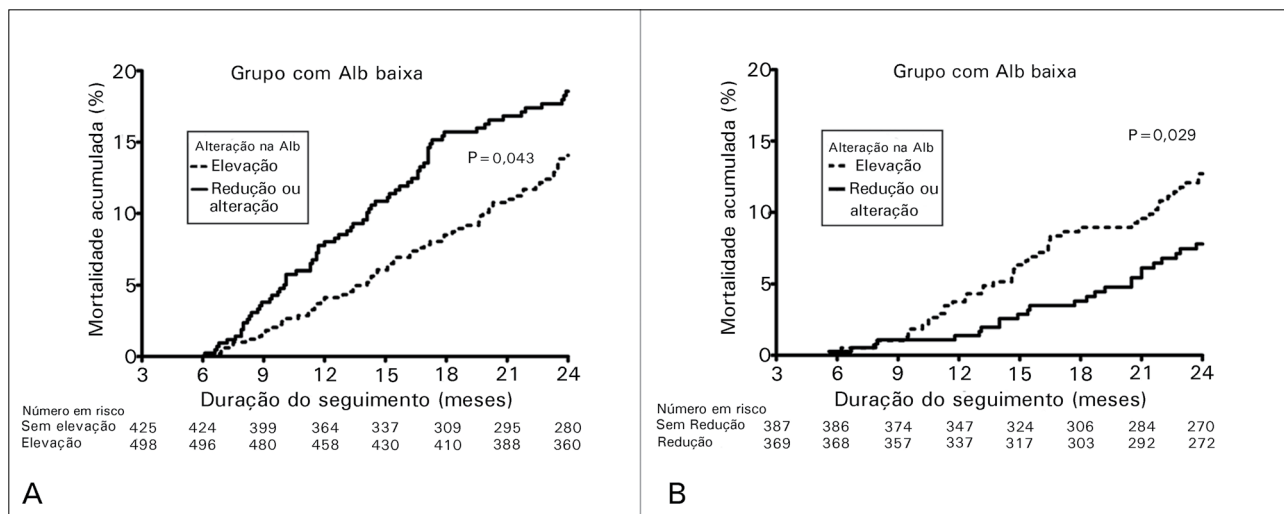


TABELA 2 TAXAS DE RISCO (H.R.) PROPORCIONAIS DE COX E INTERVALOS DE CONFIANÇA (I.C.) DE 95% EM ANÁLISE UNIVARIADA PARA FATORES ASSOCIADOS A MORTALIDADE EM DOIS ANOS NO GRUPO COM ALB BAIXA (ALBUMINA SÉRICA INICIAL ≤ 38 G/L)

	H.R. (I.C. 95%)	p
Elevação na Alb (s/n) ^a	0,707 (0,505-0,990)	0,044
Alb (g/L) inicial	0,66 7 (0,441-1,009)	0,055
Idade, anos	1,032 (1,019-1,044)	< 0,001
Sexo masculino	1,041 (0,741-1,461)	0,818
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	0,991 (0,952-1,031)	0,670
Diabetes	1,629 (1,146-2,315)	0,007
Hematócrito inicial (%)	0,989 (0,962-1,016)	0,415
Sorologia positiva para hepatite C	1,566 (0,842-2,911)	0,156
Variação % de peso seco no terceiro mês	0,987 (0,968-1,007)	0,210
Kt/V ^b	0,236 (0,118-0,472)	< 0,001

^a Calculado como aumento percentual $> 3\%$ ao terceiro mês de hemodiálise; ^b Média dos três primeiros meses de hemodiálise.

pacientes incidentes em HD. Os dados para análise foram obtidos a partir de 25 centros de um importante provedor de serviços de diálise no país, com práticas de manejo padronizadas e medidas laboratoriais realizadas de forma centralizada.

No geral, os pacientes do estudo eram mais jovens e com menor proporção de diabetes em comparação aos dados comunicados sobre populações em diálise em países desenvolvidos.¹⁷ Estas diferenças podem ter contribuído para a relativamente baixa taxa de mortalidade acumulada de dois anos (12,5%) encontrada no estudo. A baixa taxa de mortalidade também pode ser explicada pela exclusão dos óbitos ocorridos antes do fim do terceiro mês de diálise, realizada em função da necessidade de se relatar os níveis de Alb ao início e após três meses de tratamento.

De modo a atingir o objetivo principal, foi adotada a estratégia de dividir a população do estudo de acordo com a Alb inicial mediana em grupos com Alb baixa (≤ 38 g/L) e Alb adequada (38 g/L), dado que baixos níveis séricos de albumina no início do tratamento são um reconhecido fator de risco para mortalidade.^{8,9}

Os pacientes pertencentes ao grupo com Alb baixa de nosso estudo foram, provavelmente, aqueles que chegaram com grau mais grave de desnutrição/inflamação, condições associadas a risco aumentado de internação e mortalidade.¹⁷⁻²¹ Estes indivíduos eram mais velhos, tinham maior proporção de diabetes e, assim como observado em relatos anteriores,^{22,23} apresentavam maior prevalência de soropositividade para hepatite C. Este grupo possivelmente incluía a maior fração de pacientes com atenção pré-dialítica deficiente. Em contraste, o grupo com Alb adequada, composto presumivelmente por pacientes saudáveis, teve maior proporção de indivíduos do sexo masculino, menor fração de pacientes acima de 65 anos

TABELA 3 TAXAS DE RISCO (H.R.) AJUSTADAS E INTERVALOS DE CONFIANÇA (I.C.) DE 95% PARA ASSOCIAÇÃO ENTRE ALBUMINA SÉRICA E MORTALIDADE NO GRUPO COM ALB BAIXA (ALBUMINA SÉRICA INICIAL ≤ 38 G/L)

VARIÁVEIS	MODELO 1		MODELO 2		MODELO 3		MODELO 4	
	H.R. (I.C. 95%)	<i>p</i>	H.R. (I.C. 95%)	<i>p</i>	H.R. (I.C. 95%)	<i>p</i>	H.R. (I.C. 95%)	<i>p</i>
Elevação na Alb (s/n)	0,579 (0,399-0,838)	0,004	0,592 (0,410-0,856)	0,005	0,602 (0,416-0,872)	0,007	0,065 (0,405-0,847)	0,005
Alb inicial (g/L)	0,514 (0,334-0,792)	0,003	0,484 (0,309-0,758)	0,002	0,493 (0,312-0,779)	0,002	0,526 (0,336-0,823)	0,005
Idade (anos)			1,032 (1,019-1,045)	< 0,001	1,031 (1,018-1,044)	< 0,001	1,031 (1,018-1,044)	< 0,001
Diabetes (s/n)					1,396 (0,980-1,988)	0,065	1,311 (0,919-1,871)	0,135
Kt/V médio							0,261 (0,130-0,526)	< 0,001

Modelos proporcionais de Cox com inclusão progressiva de variáveis independentes com valores de $p < 0,10$ na análise univariada.

TABELA 4 TAXAS DE RISCO (H.R.) PROPORCIONAIS DE COX E INTERVALOS DE CONFIANÇA (I.C.) DE 95% EM ANÁLISE UNIVARIADA PARA FATORES ASSOCIADOS A MORTALIDADE EM DOIS ANOS NO GRUPO COM ALB ADEQUADA (ALBUMINA SÉRICA INICIAL > 38 G/L)

	H.R. (I.C. 95%)	<i>p</i>
Redução na Alb (S/N) ^a	1,716 (1,051-2,804)	0,031
Alb inicial (g/L)	1,033 (0,510-2,089)	0,929
Idade, anos	1,039 (1,021-1,057)	< 0,001
Sexo masculino	1,041 (0,541-1,415)	0,586
Índice de massa corporal inicial (Kg/m ²)	1,022 (0,966-1,081)	0,452
Diabetes	2,337 (1,408-3,877)	0,001
Hematócrito inicial (%)	0,994 (0,955-1,035)	0,774
Sorologia positiva para hepatite C	1,182 (0,289-4,831)	0,816
Varição % do peso seco ao terceiro mês	0,954 (0,908-1,002)	0,061
Kt/V ^b	0,851 (0,328-2,210)	0,741

^a Calculada como redução percentual > 3% no terceiro mês de hemodiálise; ^b Média dos três primeiros meses de hemodiálise. Modelos proporcionais de Cox com inclusão progressiva de variáveis independentes com valores de $p < 0,10$ na análise univariada. Modelos proporcionais de Cox com inclusão progressiva de variáveis independentes com valores de $p < 0,10$ na análise univariada.

e causa primária da doença renal predominantemente desconhecida. Assim como observado em estudos anteriores,²⁴⁻²⁶ a taxa de mortalidade de dois anos de

17% encontrada no grupo com Alb baixa na curva de Kaplan-Meier foi significativamente superior aos 11% encontrados nos demais casos.

Dadas as diferenças encontradas entre os grupos ao início da diálise e nas taxas de mortalidade em dois anos, recorremos a uma estratégia em que cada nova análise seria realizada mantendo separados os grupos com albumina sérica baixa e adequada. Ao analisar as alterações na Alb, apenas as alterações acima do coeficiente de variação intra e inter-ensaio da técnica foram consideradas. Apesar do prognóstico geralmente reservado atribuído aos pacientes com Alb inicial baixa, bons desfechos foram observados nas curvas de Kaplan-Meier para os indivíduos do referido grupo quando a Alb se elevou nos primeiros três meses de diálise. Notadamente, os pacientes sem elevação na Alb exibiram maior prevalência de soropositividade para a hepatite C, sugerindo que a presença de infecção perturba a recuperação do estado nutricional nestes pacientes. Por outro lado, o risco de óbito aumentou significativamente para os pacientes com Alb inicial acima da mediana, mas caiu logo após o início da diálise. O uso de catéter endovenoso pareceu não afetar as mudanças nos níveis de Alb em nenhum dos grupos, mas a inclusão seletiva de pacientes que sobreviveram aos três primeiros meses de diálise pode ter mascarado parcialmente o impacto do uso do catéter neste tocante.

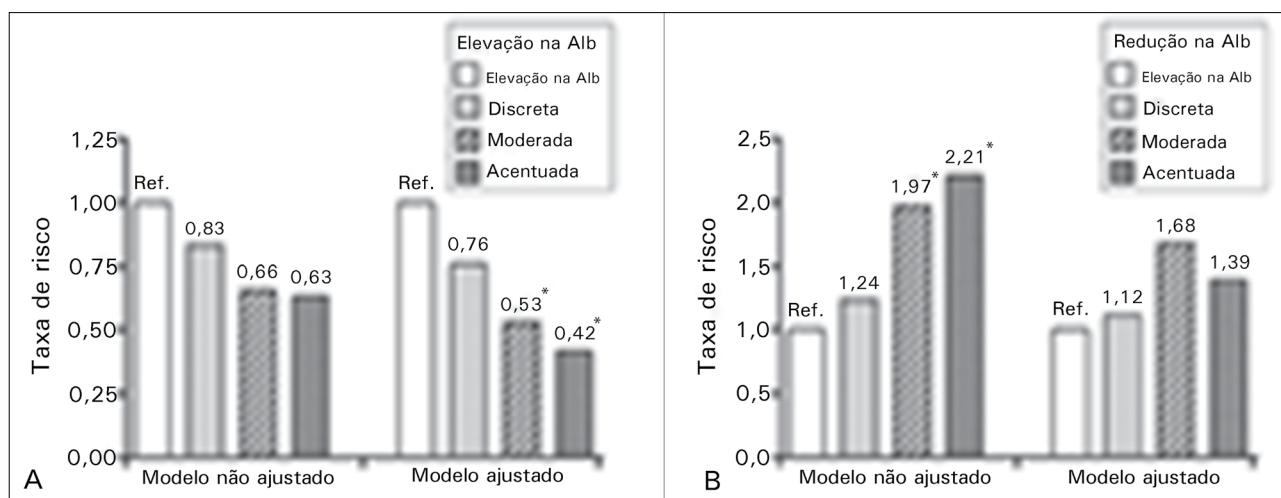
Quando a associação entre alterações na Alb e mortalidade foi controlada para albumina sérica ao início do estudo, dados demográficos, comorbidades e variáveis relacionadas à diálise, resultados instigantes foram observados. No grupo com Alb baixa, o efeito benéfico da elevação na Alb nos três primeiros meses

TABELA 5 TAXAS DE RISCO (H.R.) AJUSTADAS E INTERVALOS DE CONFIANÇA (I.C.) DE 95% PARA ASSOCIAÇÃO ENTRE REDUÇÃO DA ALBUMINA SÉRICA E MORTALIDADE NO GRUPO COM ALB ADEQUADA (ALBUMINA SÉRICA INICIAL > 38 G/L)

VARIÁVEIS	MODELO 1		MODELO 2		MODELO 3	
	H.R. (I.C. 95%)	p	H.R. (I.C. 95%)	p	H.R. (I.C. 95%)	p
Redução na Alb (s/n)	1,642 (1,005-2,683)	0,048	1,600 (0,979-2,617)	0,061	1,360 (0,818-2,261)	0,236
Idade (anos)	1,038 (1,021-1,056)	< 0,001	1,036 (1,018-1,054)	0,000	1,036 (1,017-1,055)	< 0,001
Diabetes (s/n)			1,864 (1,118-3,107)	0,017	1,870 (1,094-3,196)	0,022
Variação % do peso seco					0,956 (0,909-1,005)	0,077

Modelos proporcionais de Cox com inclusão progressiva de variáveis independentes com valores de $p < 0,10$ na análise univariada.

Figura 4. Risco de óbito segundo os tercis de ordem de grandeza da mudança percentual inicial aos três meses na Alb. Para as elevações na Alb do grupo com Alb baixa (Painel A): sem mudança (referência), elevação discreta (> 3,0%-9,1%), elevação moderada (> 9,1%-17,7%) e elevação acentuada (> 17,7%). Para as reduções na Alb do grupo com Alb adequada (Painel B): sem mudança (referência), redução discreta (> 3,0%-8,3%), redução moderada (> 8,3%-17,5%) e redução acentuada (> 17,5%). Ajustes foram realizados para variáveis com $p < 0,10$ na análise univariada das tabelas 2 e 4.



de diálise apresentou associação estatisticamente significativa com mortalidade até o modelo 4. Notadamente, Alb inicial, idade e elevações do Kt/V, variável definitivamente modificável, também mantiveram-se independentemente associadas a mortalidade neste grupo. Estes resultados indicam que, no grupo com Alb baixa, os dois fatores de risco potencialmente modificáveis associados à mortalidade foram mudanças na Alb aos três meses e qualidade da diálise. Contudo, não podemos afirmar se a elevação precoce na Alb, associada a risco mais baixo de mortalidade, ocorreu por conta da melhora dos parâmetros nutricionais ou em parte por conta da correção secundária da hipervolemia responsável pela diluição da albumina.

A observação dos resultados do grupo com Alb adequada revelou que a associação inicial entre redução na Alb aos três meses e mau prognóstico não mais se manifestava após o controle pelas variáveis derivadas da análise univariada. No fim, apenas idade

e diabetes apresentaram associação independente com mortalidade neste grupo. Estes resultados sugerem que grande parte da mortalidade vista no grupo com Alb adequada se relacionou a características subjacentes dos pacientes.

Algumas limitações do nosso estudo merecem consideração. Certamente seria interessante conhecer a causa dos óbitos, de modo a termos informações sobre comorbidades outras que não a diabetes, as medições de parâmetros que poderiam diagnosticar inflamação de forma mais confiável e a avaliação da função renal residual. Entretanto, os dados disponíveis para análise eram limitados, uma vez que foram obtidos a partir de um banco de dados. Por outro lado, o tamanho da amostra, a utilização de práticas padronizadas de diálise e a centralização dos testes laboratoriais podem ser vistos como pontos que agregam valor à relevância de nossas conclusões.

Em resumo, as mudanças longitudinais nos níveis iniciais de Alb puderam ser utilizadas para prever o

prognóstico de longo prazo de pacientes em hemodiálise. Os que apresentaram aumento na Alb nos três primeiros meses de diálise, apesar da albumina sérica inicial baixa, tiveram prognóstico melhor. Em contraste, aqueles com Alb dentro de níveis aceitáveis e cujos níveis de Alb caíram, apresentaram prognóstico pior.

AGRADECIMENTOS

Parte do presente estudo foi apresentado na *Kidney Week* de 2011 (8-13 de novembro), Filadélfia, Pennsylvania, EUA.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

FR, EAF, MSFV e ABB são funcionários da Fresenius Medical Care. Os demais autores não tem conflito de interesses a relatar.

REFERÊNCIAS

1. United States Renal Data System. USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States. Mortality. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. p.259-68.
2. United States Renal Data System. USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States. Cardiovascular disease. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. p. 247-58.
3. Yao Q, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:405-16. PMID: 15764253 DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/00365590410031715>
4. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L., Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1899-911. PMID: 10231453
5. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:953-60.
6. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35:469-76.
7. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:648-58. PMID:9987089
8. Amaral S, Hwang W, Fivush B, Neu A, Frankenfield D, Furth S. Serum albumin level and risk for mortality and hospitalization in adolescents on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:759-67.
9. Kaysen GA, Dubin JA, Müller HG, Mitch WE, Rosales LM, Levin NW. Relationships among inflammation nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:2240-9. PMID: 12028466
10. Ekart R, Hojs R, Hojs-Fabjan T, Balon BP. Predictive value of carotid intima media thickness in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2005;29:615-9.
11. Papagianni A, Dovas S, Bantis C, Belechri AM, Kalovoulos M, Dimitriadis C, et al. Carotid atherosclerosis and endothelial cell adhesion molecules as predictors of long-term outcome in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2008;28:265-74.
12. Dalrymple LS, Johansen KL, Chertow GM, Grimes B, Anand S, McCulloch CE, et al. Longitudinal measures of serum albumin and prealbumin concentrations in incident dialysis patients: the comprehensive dialysis study. *J Ren Nutr* 2013;23:91-7.
13. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, McAllister CJ, Alcorn H Jr, Kopple JD, et al. Revisiting mortality predictability of serum albumin in the dialysis population: time dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1880-8.
14. Lacson E Jr, Wang W, Zebrowski B, Wingard R, Hakim RM. Outcomes associated with intradialytic oral nutritional supplements in patients undergoing maintenance hemodialysis: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 2012;60:591-600.
15. Pifer TB, McCullough KP, Port FK, Goodkin DA, Maroni BJ, Held PJ, et al. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int* 2002;62:2238-45. PMID: 12427151
16. Depner T, Beck G, Daugirdas J, Kusek J, Eknoyan G. Lessons from the Hemodialysis (HEMO) Study: an improved measure of the actual hemodialysis dose. *Am J Kidney Dis* 1999;33:142-9.
17. United States Renal Data System. USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States. Mortality. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. p.341-52.
18. Bonanni A, Mannucci I, Verzola D, Sofia A, Saffiotti S, Gianetta E. Protein-energy wasting and mortality in chronic kidney disease. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:1631-54.
19. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Why is protein-energy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? *Semin Nephrol* 2009;29:3-14.
20. Kovesdy CP, George SM, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Outcome predictability of biomarkers of protein-energy wasting and inflammation in moderate and advanced chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2009;90:407-14. PMID: 19535427
21. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, et al.; International Society of Renal Nutrition and Metabolism. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int* 2013;84:1096-107. PMID: 23698226
22. Tsai HB, Chen PC, Liu CH, Hung PH, Chen MT, Chiang CK, et al. Association of hepatitis C virus infection and malnutrition-inflammation complex syndrome in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1176-83.
23. Kalantar-Zadeh K, Miller LG, Daar ES. Diagnostic discordance for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:290-300. PMID: 16112048
24. Clark LE, Khan I. Outcomes in CKD: what we know and what we need to know. *Nephron Clin Pract* 2010;114:c95-102.
25. Sesso Rde C, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, Santos DR. Chronic dialysis in Brazil: report of the Brazilian dialysis census, 2011. *J Bras Nefrol* 2012;34:272-7.
26. United States Renal Data System. USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States. Mortality. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. p.237-46.