

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL PROGNÓSTICO DA
ANEMIA E DO RDW NA ESTRATIFICAÇÃO DE
RISCO EM PACIENTES COM SÍNDROME
CORONARIANA AGUDA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Manuela Borges Sangoi

**Santa Maria, RS, Brasil
2013**

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL PROGNÓSTICO DA ANEMIA
E DO RDW NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO EM
PACIENTES COM SÍNDROME CORONARIANA AGUDA**

por

Manuela Borges Sangoi

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Ciências Farmacêuticas

ORIENTADOR: Prof. Dr. Rafael Noal Moresco
COORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. Melissa Orlandin Premaor

Santa Maria, RS, Brasil
2013

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL PROGNÓSTICO DA ANEMIA E DO
RDW NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO EM PACIENTES COM
SÍNDROME CORONARIANA AGUDA**

elaborada por
Manuela Borges Sangoi

como requisito parcial para a obtenção do grau de
Mestre em Ciências Farmacêuticas

COMISSÃO EXAMINADORA

Rafael Noal Moresco, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)

Lúcia Mariano da Rocha Silla, Dr^a. (UFRGS)

Angela Regina Maciel Weinmann, Dr^a. (UFSM)

Santa Maria, 03 de abril de 2013.

Dedico este trabalho:

À minha família, amigos e a todos aqueles que fazem parte da minha vida e que compartilharam comigo cada passo desta caminhada.

AGRADECIMENTOS

“Quando se sonha sozinho, é apenas um sonho. Quando se sonha junto, é o começo da realidade” (Dom Quixote). Apenas com simples palavras, mas com toda a minha sinceridade e profunda gratidão agradeço à todos que são parte deste sonho realizado.

À Deus, que além de me conceder o dom da vida, é o responsável por tudo o que tenho e por tudo o que sou. “Bem sei eu que tudo podes, e que nenhum dos teus propósitos pode ser impedido” (Jó 42,2) e, verdadeiramente, tenho visto Teus planos se cumprirem na minha vida. Obrigada por me sustentar a cada dia, por ser meu amigo, meu auxiliador, meu Senhor.

Ao meu marido Giandre, meu companheiro de todas as horas, que sempre esteve ao meu lado doando-me amor e carinho e me incentivando a continuar mesmo que, para isso, tivéssemos que passar a maioria dos dias distantes.

Aos meus pais, Marcos e Sandra, pelos ensinamentos para toda a vida, pelo apoio, pela dedicação, pelas renúncias e, principalmente, pelo amor incondicional a cada novo dia.

À minha querida irmã Sabrina, minha incentivadora nos momentos de desânimo, consoladora nos momentos de tristeza e presente nas alegrias de minhas conquistas.

Ao meu orientador, professor Rafael, por todas as oportunidades concedidas, por confiar e acreditar no meu trabalho e por ser fundamental na concretização dele. Pelos conhecimentos e experiências de vida transmitidos. Obrigada pelo tempo e atenção despendidos em questões científicas ou não. Agradeço por me ensinar a aprender, refletir, pesquisar e interrogar.

À minha coorientadora, professora Melissa, pela paciência, dedicação e empenho em tornar possível a realização de um trabalho que parecia tão complicado inicialmente, além das palavras tranquilizadoras nos momentos de ansiedade.

Aos colegas do Labiclin, pelo convívio diário, por me presentear com sua amizade verdadeira, não só com sorrisos e brincadeiras, mas com abraços ou palavras que me motivaram. Saibam que mais do que simplesmente meus “corégas”, os considero grandes amigos! Em especial, agradeço à Lara e à Naiara, minhas incansáveis companheiras de revisão de prontuários e pesquisas em banco de dados, além de alguns “trabalhinhos chatos” realizados.

À Dra Ana Paula, pela disposição e pelo tempo despendido na participação deste projeto, mesmo após noites de plantões.

Às acadêmicas da medicina Pietra e Priscila por integrarem este projeto e fazerem com que ele se tornasse possível.

Aos componentes da banca, pela disponibilidade em avaliar e contribuir para o meu trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) pela bolsa de estudos concedida.

À Universidade Federal de Santa Maria, que me concedeu a oportunidade de estudar gratuitamente, disponibilizando não somente sua infra-estrutura, mas especialmente os professores que foram responsáveis por parte do conhecimento adquirido até aqui. Também agradeço ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, por tornar possível a conquista deste título.

A todos vocês a minha gratidão!

*“O que ninguém nunca viu nem ouviu, e o que jamais alguém
pensou que podia acontecer, foi isso o que Deus
preparou para aqueles que o amam”*

Bíblia Sagrada (1 Coríntios 2,9)

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal de Santa Maria

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL PROGNÓSTICO DA ANEMIA E DO RDW NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO EM PACIENTES COM SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

AUTORA: MANUELA BORGES SANGOI
ORIENTADOR: PROF. DR. RAFAEL NOAL MORESCO
COORIENTADORA: PROF^a. DR^a. MELISSA ORLANDIN PREMAOR

Local e Data da Defesa: Santa Maria, 03 de abril de 2013.

A cardiopatia isquêmica destaca-se entre as doenças que acometem o sistema cardiovascular, devido à sua alta prevalência e a seu impacto sobre a mortalidade na população em geral. As doenças isquêmicas do coração são a principal causa de mortalidade mundial, nas Américas e no Brasil. O termo SCA é usado para descrever um espectro heterogêneo de condições clínicas associadas com isquemia aguda do miocárdio, incluindo angina instável e infarto agudo do miocárdio (IAM). A diversidade na apresentação clínica de pacientes com esta patologia representa um desafio para os clínicos em termos de diagnóstico e de estratificação de risco apropriada. Algumas ferramentas clínicas como exame físico, observações eletrocardiográficas e escores de risco, são de extrema relevância na identificação de pacientes com alto risco de desfechos clínicos desfavoráveis. Além disso, alguns biomarcadores plasmáticos também vêm sendo utilizados com este propósito e a busca por novos parâmetros com potencial prognóstico tem sido alvo de intensas pesquisas. Neste contexto, destaca-se a utilização dos testes hematológicos de rotina na estratificação de risco, uma vez que o hemograma é um exame amplamente disponível para uso clínico e possui uma boa relação custo benefício. Estudos recentes tem investigado o potencial papel de alguns dos índices hematimétricos, especialmente anemia e amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW), na avaliação prognóstica de pacientes apresentando diversas condições cardiovasculares. A presença de anemia, bem como valores elevados de RDW em pacientes com SCA tem sido independentemente associados com maior risco de eventos adversos como mortalidade, desenvolvimento de insuficiência cardíaca e ocorrência de eventos isquêmicos recorrentes. Os escores de estratificação de risco, principalmente o *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE), são amplamente utilizados na avaliação prognóstica de pacientes com SCA. No entanto, os modelos disponíveis atualmente não incluem os índices hematimétricos na determinação do risco do paciente. Considerando que a estratificação de risco é parte fundamental da avaliação de pacientes com SCA, podendo evitar ou mesmo minimizar consequências adversas nestes indivíduos, o principal objetivo deste estudo foi investigar se a inclusão de anemia ou RDW, avaliados na admissão hospitalar, ao escore GRACE para a predição de mortalidade durante o período de internação hospitalar, podem melhorar a calibração e discriminação do modelo, bem como a estratificação de risco em pacientes com SCA. Para isso, um estudo de coorte, incluindo 109 pacientes com IAM, foi realizado. Modelos de regressão de Cox incluindo as variáveis do escore GRACE e o RDW ou a anemia foram construídos. Medidas de calibração e discriminação também foram calculadas, bem como o percentual de reclassificação dos pacientes para os novos modelos

propostos. Os novos modelos, tanto com a inclusão de anemia, quanto com a adição de RDW, apresentaram adequada calibração e discriminação. Além disso, a adição destes parâmetros ao modelo original permitiu uma adequada reclassificação dos pacientes em diferentes categorias de risco. Os índices hematimétricos, anemia e RDW, demonstraram potencial prognóstico para utilização na avaliação de risco de pacientes com SCA, permitindo o aprimoramento da estratificação de risco realizada através do escore GRACE.

Palavras-chave: Prognóstico. Anemia. Amplitude de distribuição dos eritrócitos. Escore de risco *Global Registry of Acute Coronary Events*. Síndrome Coronariana Aguda.

ABSTRACT

Master Dissertation
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal de Santa Maria

ASSESSMENT OF PROGNOSTIC POTENTIAL OF ANEMIA AND RDW IN RISK STRATIFICATION OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

AUTHOR: MANUELA BORGES SANGOI
ADVISOR: PROF. DR. RAFAEL NOAL MORESCO
CO-ADVISOR: PROF^a. DR^a. MELISSA ORLANDIN PREMAOR

Place and Date: Santa Maria, April 03, 2013.

Ischemic heart diseases stands out among the diseases that affect the cardiovascular system due to its high prevalence and its impact on mortality in the general population. Ischemic heart disease is the leading worldwide cause of mortality. Fenomenum that also happens in the Americas and Brazil. The term acute coronary syndrome (ACS) is used to describe a heterogeneous spectrum of clinical conditions associated with acute myocardial ischemia, including unstable angina and acute myocardial infarction (AMI). The plurality in its clinical presentation represents a diagnostic challenge for clinicians. Moreover, appropriate risk stratification is mandadatory in all patients with ACS. Some clinical tools such as physical examination, electrocardiographic observations and risk scores are extremely usefull to identify patients at high risk of unfavorable clinical outcomes. Scores of risk stratification, among those the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), are widely used in the prognostic evaluation of patients with ACS. Some plasma biomarkers have also been used to improve risk stratification. The GRACE score is a fundamental part of the assessment of patients with ACS and may even prevent or minimize adverse consequences in these individuals. Nevertheless, the search for new potential prognostic parameters that could add information to these establised scores has been the subject of intense research. In this context, stands out the use of routine hematological tests , since the complete blood count is readily available for clinical use and has a good cost-benefit relationship. Recent studies have investigated the potential role of some of red cell indices, especially anemia and red cell distribution width (RDW), in the prognostic evaluation of patients with several cardiovascular conditions. The presence of anemia and elevated RDW in patients with ACS have been independently associated with increased risk of adverse events such as heart failure, recurrent ischemic events, and death. We have hipotezazed that the addition of the hemalological indices to the GRACE score would improve its ability to stratify patients. The main objective of this study was to investigate whether inclusion of anemia or RDW, assessed at admission, in the GRACE score model to predic in-hospital mortality, could improve the discrimination and calibration of these model, as well as risk stratification in patients with ACS. For this, a cohort study, including 109 patients with AMI was carried out. Cox regression models including the variables of the GRACE score and RDW or anemia were constructed. Measures of calibration and discrimination, and reclassification of patients were also calculated for the new models. The new models, either with the inclusion of anemia, or the addition of RDW showed adequate calibration and discrimination. Furthermore, the addition of these

parameters to the original model allowed adequate reclassification of patients in different categories of risk. The red cell indices, anemia and RDW showed potential prognostic for use in risk assessment of patients with ACS, allowing the improvement of risk stratification performed through the GRACE score.

Keywords: Prognostic. Anemia. Red blood cell distribution width. Global Registry of Acute Coronary Events risk score. Acute Coronary Syndrome.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Implicações do escore <i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i> (TIMI) para as síndromes coronarianas agudas sem elevação do segmento ST.....	32
Tabela 2- Esquema para a determinação do escore de risco <i>Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin (eptifibatide)</i> (PURSUIT). 33	
Tabela 3- Sugestões para a comparação de modelos de predição de risco.....	37

ARTIGO

Table 1- Baseline clinical characteristics of the cohort.....	57
Table 2- Cox univariate and multivariable logistic regression analyses on in-hospital mortality for components of Global Registry of Acute Coronary Events score, RDW and anemia.	58
Table 3- Fitting prediction of models	59
Table 4- Comparison of observed and predicted risk (in-hospital mortality) using the Global Registry of Acute Coronary Events score model with and without RDW information and percentage of patients reclassified into different risk categories.....	60
Table 5- Comparison of observed and predicted risk (in-hospital mortality) using the Global Registry of Acute Coronary Events score model with and without anemia information and percentage of patients reclassified into different risk categories.....	61

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Probabilidade de desfechos adversos no modelo <i>Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Supression Using Integrilin (eptifibatide)</i> (PURSUIT).	34
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIC: critério de informação de Akaike
AST: aspartato aminotransferase
BIC: critério de informação Bayesiano
BNP: peptídeo natriurético tipo B
CHCM: concentração hemoglobínica corpuscular média
CK: creatina quinase
CK-MB: creatina quinase fração MB
cTnI: troponina cardíaca I
cTnT: troponina cardíaca T
DAC: doença arterial coronariana
ECG: eletrocardiograma
EDTA: ácido etilenodiamino tetra-acético
GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*
HCM: hemoglobina corpuscular média
hs-cTn: troponina cardíaca ultrasensível
IAM: infarto agudo do miocárdio
IAM-CSST: infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST
IAM-SSST: infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST
LDH: lactato desidrogenase
NT-pró-BNP: fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B
OMS: Organização Mundial da Saúde
PCR: proteína C reativa
PDW: amplitude de distribuição das plaquetas
PURSUIT: *Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin (eptifibatide)*
RDW: amplitude de distribuição dos eritrócitos
ROC: *Receiver Operating Characteristic*
SCA: síndrome coronariana aguda
TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*
VCM: volume corpuscular médio
VPM: volume plaquetário médio
WBC: contagem total de leucócitos

LISTA DE ANEXOS

Anexo A – Carta de aprovação do protocolo de pesquisa	79
Anexo B – Comprovante de submissão do artigo científico	80

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Síndrome Coronariana Aguda	18
1.1.1 Aspectos epidemiológicos e fisiopatológicos.....	18
1.1.2 Aspectos diagnósticos.....	20
1.1.3 Aspectos prognósticos	23
1.2 Índices hematimétricos	26
1.3 Escores de risco	31
1.3.1 Escore de risco Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)	34
1.3.2 Avaliação de novos modelos de estratificação de risco	35
1.4 Índices hematimétricos e estratificação de risco na síndrome coronariana aguda	37
2 OBJETIVOS	40
2.1 Objetivo Geral	40
2.2 Objetivos Específicos	40
3 ARTIGO CIENTÍFICO	41
4 CONCLUSÕES	62
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
6 ANEXOS	79

APRESENTAÇÃO

Os resultados que fazem parte desta dissertação estão apresentados sob a forma de artigo, o qual se encontra no item **ARTIGO CIENTÍFICO**. As seções Materiais e Métodos, Resultados e Discussão encontram-se no próprio artigo e representam a íntegra deste estudo. O item **CONCLUSÕES**, encontrado no final desta dissertação, apresenta interpretações e comentários gerais sobre o artigo científico contido neste trabalho. As **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS** referem-se somente às citações que aparecem nos itens **INTRODUÇÃO** e **CONCLUSÕES** desta dissertação, uma vez que as referências utilizadas para a elaboração do artigo estão mencionadas no próprio artigo.

1 INTRODUÇÃO

A cardiopatia isquêmica destaca-se entre as doenças que acometem o sistema cardiovascular, devido à sua alta prevalência e a seu impacto sobre a mortalidade na população em geral (SARMENTO et al., 1998). As doenças isquêmicas do coração são a principal causa de mortalidade no mundo (12,8%) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011) e nas Américas (35,7%) (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2010). No Brasil, também representam umas das principais causas de morte (52,4 óbitos a cada 100.000 habitantes), sendo que o Rio Grande do Sul é o estado que possui os maiores índices de óbitos por habitantes (73,1 óbitos a cada 100.000 habitantes) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Síndrome coronariana aguda (SCA) refere-se a um conjunto de sinais e sintomas clínicos compatíveis com isquemia aguda do miocárdio, incluindo angina instável e infarto agudo do miocárdio (IAM) (KUMAR e CANNON, 2009). Este termo é utilizado para designar uma população ampla e heterogênea, que compreende desde pacientes com desconforto torácico atípico, mudanças não específicas no eletrocardiograma (ECG) e biomarcadores cardíacos normais até pacientes com elevação do segmento ST, IAM e choque cardiogênico. Desta forma, a diversidade na apresentação clínica destes pacientes representa um desafio para os clínicos não somente em termos de diagnóstico, mas também de estratificação de risco apropriada (SCIRICA, 2010).

A estratificação de risco precoce é fundamental na avaliação de pacientes com suspeita de sintomas isquêmicos agudos, uma vez que irá direcionar a utilização de estratégias terapêuticas em pacientes com alto risco (RAMASAMY, 2011) para ocorrência de desfechos clínicos adversos como IAM, insuficiência cardíaca, complicações arrítmicas e morte (MISTRY e VESELY, 2012). Algumas ferramentas clínicas como exame físico, observações eletrocardiográficas e escores de risco, são de extrema relevância na identificação destes pacientes (KLEIN et al., 2001). Além disso, alguns biomarcadores plasmáticos também vem sendo utilizados com este propósito e a busca por novos biomarcadores com potencial prognóstico permanece alvo de intensas pesquisas. No entanto, a ampla variedade de parâmetros disponíveis tem resultado em tentativas de reduzir a utilização desnecessária de testes laboratoriais (TURNER et al., 2008). Neste contexto, destaca-se a utilização dos testes hematológicos de rotina na estratificação de risco, uma vez que o hemograma é um exame amplamente disponível para uso clínico e sua relação custo-benefício é de especial interesse (GREENBERG et al., 2010). Estudos recentes tem investigado o potencial papel de alguns

dos índices hematimétricos, especialmente anemia e amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW), na avaliação prognóstica de pacientes apresentando diversas condições cardiovasculares. A presença de anemia, bem como valores elevados de RDW em pacientes com SCA tem sido independentemente associados com maior risco de eventos clínicos desfavoráveis como mortalidade (ILHAN et al., 2012; YOUNGE et al., 2012), desenvolvimento de insuficiência cardíaca (HASIN et al., 2009; DABBAH et al., 2010) e ocorrência de eventos isquêmicos recorrentes (ROSSEAU et al., 2010; VAYA et al., 2012).

Os escores de estratificação de risco, principalmente o *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE), são amplamente utilizados na avaliação prognóstica de pacientes com SCA. No entanto, os modelos disponíveis atualmente não incluem os índices hematimétricos na determinação do risco do paciente. Recentemente, alguns estudos tem demonstrado que a inclusão da anemia no escore GRACE melhora a capacidade preditiva do modelo, permitindo uma melhor estratificação de risco (MENEVEAU et al., 2009; MARÉCHAUX et al., 2012). Desta forma, considerando que a estratificação de risco é parte fundamental da avaliação de pacientes com SCA, podendo evitar ou mesmo minimizar consequências adversas nestes indivíduos, o aprimoramento das ferramentas já existentes para a avaliação prognóstica, como os escores de risco, é de extrema importância. Neste contexto, os testes hematológicos de rotina parecem ser uma excelente estratégia com esta finalidade. Além disso, é importante ressaltar que, embora o papel dos índices hematimétricos na avaliação prognóstica de pacientes com SCA venha sendo estudado, há poucos estudos na literatura que avaliam seu uso em combinação com escores de risco. Sendo assim, é de extrema relevância a realização de novos estudos que possam esclarecer as vantagens e limitações desta aplicação, bem como confirmar o uso dos índices hematimétricos no cenário das SCA.

1.1 Síndrome Coronariana Aguda

1.1.1 Aspectos epidemiológicos e fisiopatológicos

As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de mortalidade tanto em âmbito nacional, quanto mundial. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS),

em 2008, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 29,8% das mortes mundiais. Nos próximos 20 anos estima-se que as mortalidades por causas cardiovasculares terão um acréscimo de aproximadamente 6 milhões de óbitos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

Dentre as doenças cardiovasculares, a cardiopatia isquêmica tem ganhado atenção devido à sua alta prevalência, mortalidade e morbidade. As doenças isquêmicas do miocárdio são a maior causa de mortalidade mundial, sendo responsáveis por 7,3 milhões de óbitos (12,8%) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008). Semelhantemente, nas Américas, a cardiopatia isquêmica também representa a principal causa de mortalidade (35,7%) (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2010).

Nos Estados Unidos, uma em cada seis mortes que ocorrem são devido a doenças cardiovasculares. A cada 34 segundos aproximadamente, um norte-americano sofre um IAM. Esta patologia apresenta uma incidência anual de 610.000 novos casos e 325.000 recorrências. A mortalidade decorrente de IAM corresponde a 33% dos óbitos por doenças cardiovasculares, sendo que 54,1% destes óbitos são em homens e 45,9% em mulheres (ROGER et al., 2012).

No cenário nacional, as cardiopatias isquêmicas também representam uma das principais causas de mortalidade (52,4 óbitos a cada 100.000 habitantes), sendo o Rio Grande do Sul o estado que apresenta a maior taxa de mortalidade específica por tais patologias (73,1 óbitos a cada 100.000 habitantes). Em 2010, foram documentados 99.955 óbitos por cardiopatia isquêmica no país, correspondendo a 8,8% do total de óbitos e, representando 30,6% dos óbitos por doenças do aparelho circulatório (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

O termo SCA é usado para descrever um espectro heterogêneo de condições clínicas associadas com isquemia aguda do miocárdio que apresentam origens fisiopatológicas semelhantes. Esta definição inclui angina instável, IAM sem elevação do segmento ST (IAM-SSST) e IAM com elevação do segmento ST (IAM-CSST) (AYALA et al., 2006).

A isquemia miocárdica ocorre quando a demanda de oxigênio excede o suprimento. Nas SCA, isto decorre tipicamente de uma redução súbita no fluxo sanguíneo e conseqüentemente, diminuição do suprimento de oxigênio. Há algumas causas pelas quais esse cenário pode ocorrer. A mais comum e mais importante clinicamente envolve o rompimento de uma placa aterosclerótica com a formação de um trombo que oclui parcialmente ou totalmente o lúmen arterial, reduzindo a perfusão miocárdica. Dois tipos de trombo podem ser formados, um coágulo rico em plaquetas (referido como coágulo branco) que oclui parcialmente a artéria, ou um coágulo rico em fibrina (referido como coágulo

vermelho), que resulta de uma cascata de coagulação ativada e diminui o fluxo na artéria. Os coágulos vermelhos frequentemente se sobrepõem aos coágulos brancos, causando oclusão total. Coágulos brancos são encontrados principalmente em pacientes com IAM-SSST e coágulos vermelhos são formados em pacientes com IAM-CSST. As diferenças na fisiopatologia do IAM-SSST e IAM-CSST são as bases para as diferentes estratégias terapêuticas (RAMASAMY, 2011).

Outra causa de isquemia miocárdica é o estreitamento do lúmen arterial, causado pelo avanço da aterosclerose crônica. A inflamação pode levar ao estreitamento arterial ou à desestabilização da placa, com ruptura da mesma e trombose (BRAUNWALD, 1998). Além disso, a estenose coronária pode envolver causas não-ateroscleróticas como anormalidades congênitas das artérias coronárias, doença vascular do colágeno, estenose valvar aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica (RAMASAMY, 2011). Finalmente, qualquer outra condição sistêmica que aumente a demanda de oxigênio miocárdica (febre, hipertireoidismo, taquiarritmias sustentadas), diminua o fluxo sanguíneo coronário (hipotensão sistêmica) ou o suprimento de oxigênio (anemia profunda) pode causar isquemia miocárdica (BRAUNWALD, 1998).

1.1.2 Aspectos diagnósticos

O diagnóstico rápido e preciso de SCA é extremamente importante. Pacientes que são admitidos na unidade de emergência com desconforto torácico ou outros sintomas sugestivos de SCA devem ser considerados casos de alta prioridade (KUMAR e CANNON, 2009). Estes devem ser efetivamente identificados pelo clínico, em tempo hábil para o início de estratégias clínicas específicas (BINGISSER et al., 2012), uma vez que o diagnóstico tardio irá implicar em maior risco de complicações cardíacas e mortalidade, bem como na elevação de custos para o sistema de saúde (POPE et al., 2000). Para chegar ao diagnóstico definitivo (causa não cardíaca, angina estável crônica, possível SCA ou SCA definida), o clínico deve interpretar os resultados no contexto da história do paciente, exame físico, ECG e biomarcadores laboratoriais (KAVSAK et al., 2010).

A avaliação da dor torácica aguda deve começar com a anamnese clínica, a qual leva em consideração as características da dor no peito, a duração e o horário de início dos sintomas, bem como os sinais vitais e o *status* cardiovascular (LEE e GOLDMAN, 2000).

Pacientes com sintomas sugestivos de SCA frequentemente se apresentam com vários tipos de desconforto (dor ou aperto) no peito, pescoço, mandíbula, braços, costas ou regiões epigástricas. Algumas vezes, a dor pode ser difusa e acompanhada de náusea, vômito, sudorese e dispnéia (THYGESSEN et al., 2007). A dor pode ser recorrente e episódica, como na angina decorrente de aterosclerose. Quando está associada a baixos níveis de estresse, ou até mesmo em situações de repouso, a dor torácica sugere angina instável, ao invés de angina estável. O IAM pode causar dor recorrente e episódica, como na angina de causa aterosclerótica, ou mesmo ser assintomático em pacientes com resposta prejudicada à dor ou com circulação colateral pré-existente. A dor torácica também pode ser decorrente de dissecação aórtica ou pericardite, além de causas não-cardíacas como embolia pulmonar, úlcera péptica, colecistite e dano muscular (RAMASAMY, 2011).

As mudanças no ECG dependem da natureza do processo (por exemplo, isquemia reversível ou irreversível), da duração (aguda ou crônica), da extensão (transmural ou subendocárdica) e da localização (anterior ou ínfero-posterior), bem como da presença de outras anormalidades subjacentes (hipertrofia ventricular, defeitos de condução). Quando há isquemia transmural, as ondas do ECG registram elevação do segmento ST. Quando há isquemia subendocárdica o ECG registra depressão do segmento ST. Elevações do segmento ST são tipicamente seguidas dentro de horas ou dias pelo envolvimento de inversões de ondas de T e Q. No entanto, o ECG deve ser interpretado com cautela, uma vez que outras condições cardíacas podem estar relacionadas com alterações do segmento ST, como elevações, na pericardite e miocardite aguda, e depressões, na hipertrofia ventricular esquerda, no tratamento com digitálicos e na hipocalcemia. Além disso, o ECG pode ser relativamente não-diagnóstico ou mesmo normal nos estágios precoces ou horas após o infarto. Um bloqueio de ramo esquerdo ou um marcapasso podem mascarar as alterações de um IAM. Sendo assim, o ECG deve ser considerado uma perspectiva clínica e, mesmo na ausência de alterações clássicas, o diagnóstico de IAM não deve ser descartado. Até 10% dos pacientes que tem história compatível podem evoluir para IAM, apesar do ECG normal inicialmente (RAMASAMY, 2011).

Como o próprio nome indica, o diagnóstico de IAM-CSST é feito através dos resultados do ECG, porém muitos infartos não apresentam elevação do segmento ST (KAVSAK et al., 2010). Nesse caso, com quadro clínico compatível, está-se diante de uma SCA sem elevação do segmento ST, podendo se tratar de angina instável ou IAM-SSST. IAM-SSST é definido pela presença de dano no miocárdio (tipicamente detectado por marcadores de necrose miocárdica) na ausência de elevação do segmento ST (BRAUNWALD

et al., 2002), enquanto que na angina instável a necrose não ocorre. Sua patogênese, apresentação clínica e aparência angiográfica são praticamente indistinguíveis da angina instável, salvo pela evidência de necrose miocárdica, a qual geralmente não é aparente na admissão do paciente (DeWOOD et al., 1986; FUSTER et al., 1992).

Os marcadores de lesão miocárdica são macromoléculas intracelulares liberadas após lesão dos miócitos decorrente de sua necrose. A velocidade de aparecimento dessas macromoléculas na circulação periférica depende de vários fatores, incluindo localização intracelular, o peso molecular e o fluxo sanguíneo e linfático local (ADAMS et al., 1993). No entanto, alguns desses biomarcadores de necrose cardíaca como, por exemplo, creatina quinase (CK), creatina quinase fração MB (CK-MB), lactato desidrogenase (LDH) e aspartato aminotransferase (AST) não são completamente específicos e geralmente aumentam com uma necrose muscular significativa não cardíaca (WU et al., 1992; JAFFE et al., 1996). A mensuração dos níveis séricos das troponinas cardíacas T (cTnT) e I (cTnI) tem contribuído para o correto diagnóstico do IAM, já que estas são consideradas marcadores sensíveis e específicos para a avaliação das lesões do miocárdio (KATUS et al., 1992; PENTILLÀ et al., 1999). As diretrizes atuais recomendam que a troponina cardíaca seja o biomarcador de escolha no diagnóstico de IAM (THYGESEN et al., 2007). Os níveis de troponinas elevam-se, geralmente, em até 6 horas do início dos sintomas e devem ser mensuradas seriadamente, 8 a 12 horas após o início da dor torácica, para o correto diagnóstico de IAM. A normalização das concentrações de troponinas ocorre dentro de 5 a 14 dias após a necrose miocárdica (KUMAR e CANNON, 2009). No entanto, a maior limitação dos ensaios padrão de troponinas cardíacas é a sua baixa sensibilidade para o diagnóstico de IAM no momento da apresentação do paciente com dor torácica (REICHLIN et al., 2009). Neste contexto, uma nova geração de ensaios de troponinas cardíacas com alta sensibilidade e melhor precisão foi desenvolvido. Estes ensaios conhecidos como troponinas ultrasensíveis (hs-cTn) tem demonstrado melhor capacidade na detecção precoce do IAM (LATINI et al., 2007; MELANSON et al., 2007; APPLE et al., 2008; VENGI et al., 2009), quando comparados com os ensaios convencionais (REICHLIN et al., 2009; MELKI et al., 2011), sendo capazes de detectar elevações nas concentrações de troponinas cardíacas em menos de 2 horas após o início da dor torácica (REICHLIN et al., 2009; SCHREIBER et al., 2012).

1.1.3 Aspectos prognósticos

A estratificação de risco precoce é útil para escolha da unidade de tratamento (unidade coronariana ou unidades de cuidado intermediário), das estratégias terapêuticas (farmacológicas ou invasivas), bem como para a estimativa prognóstica (KUMAR e CANNON, 2009). Estimativa prognóstica está, por definição, baseada em probabilidade e tem a intenção de prever futuras consequências usando modelos que incorporam características de risco conhecidas (SCIRICA, 2010).

O resultado do processo isquêmico nas SCA depende, em grande parte, da intensidade e duração da privação do fluxo, podendo levar a consequências como arritmias, insuficiência cardíaca e, até mesmo morte súbita (ROBBINS et al., 2005). Características clínicas, observações eletrocardiográficas e resultados laboratoriais avaliados na admissão do paciente, podem fornecer informações prognósticas a respeito do risco de desenvolvimento dessas consequências (SCIRICA, 2010).

Algumas características clínicas estão associadas com maior probabilidade de desfechos adversos em pacientes com SCA, como: idade avançada (CANNON et al., 1997; BOERSMA et al., 2000), sexo masculino (KLEIN et al., 2001), diabetes (pacientes diabéticos com angina instável ou IAM-SSST têm 50% mais risco que pacientes não diabéticos) (THÉROUX et al., 2000; ROFFI et al., 2001), doença vascular não-cardíaca (COTTER et al., 2000), história de disfunção ventricular esquerda ou evidência de insuficiência cardíaca congestiva (classificação de clínica Killip ≥ 2) (JABER et al., 1999; BOERSMA et al., 2000; KLEIN et al., 2001), manifestação prévia de doença arterial coronariana (DAC) (angina ou IAM prévio), bem como presença e duração da dor torácica (KLEIN et al., 2001).

O ECG, além de ser uma importante ferramenta diagnóstica na identificação de pacientes com SCA, permite também a estratificação de risco. Pacientes que não possuem alterações no ECG têm menor risco de complicações do que aqueles que apresentam alterações eletrocardiográficas (SOVANITTO et al., 1999). A presença de depressão do segmento ST identifica pacientes com maior risco de eventos cardíacos recorrentes e de mortalidade, comparados àqueles que apresentam somente inversão de ondas T (CANNON et al., 1997; HYDE et al., 1999; SOVANITTO et al., 1999). Elevações transitórias, alternando com depressões do segmento ST também identificam pacientes com maior risco (SOVANITTO et al., 1999). Além disso, o número de derivações que apresentam elevação do segmento ST tem sido um marcador de risco útil em pacientes com IAM-CSST (MAURI et

al., 2002). Nestes indivíduos, o monitoramento do segmento ST representa um método não invasivo para a avaliação da reperfusão após a fibrinólise e grau de resolução do segmento ST está intimamente relacionado com o prognóstico (SCIRICA, 2010).

Os biomarcadores cardíacos podem ser utilizados tanto para o diagnóstico, quanto para o prognóstico das doenças cardíacas. Inevitavelmente, há uma sobreposição entre estas duas funções, pois um teste positivo irá identificar pacientes com a patologia e que possuem um pior prognóstico. Apesar disso, o uso dos biomarcadores cardíacos para a estratificação de risco é diferente do seu uso para o diagnóstico (RAMASAMY, 2011).

As troponinas cardíacas são uma importante ferramenta para a estratificação de risco em pacientes apresentando sintomas de isquemia cardíaca aguda (KUMAR e CANNON, 2009). A presença de níveis elevados de troponinas identifica pacientes de alto risco, que se beneficiam de terapêuticas farmacológicas mais agressivas como heparinas de baixo peso molecular, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa e de estratégias invasivas de revascularização precoce (MISTRY e VESELY, 2012). O alto risco associado com a elevação dos níveis de troponina é independente de outros fatores de risco como alterações eletrocardiográficas, observadas em repouso ou através de monitoramento contínuo, e marcadores inflamatórios. Além disso, o risco de novos eventos cardiovasculares e de mortalidade está associado com o grau e a duração da elevação dos níveis de troponinas (ANTMAN et al., 1996; BERTRAND et al., 2000), sendo que a probabilidade de morte ou IAM recorrente pode ser aproximadamente 4 vezes maior em pacientes com concentrações elevadas de troponinas, comparado àqueles com níveis de troponinas normais (HEESCHEN et al., 2000; HEIDENREICH et al., 2001; JAMES et al., 2006). O pico da concentração de troponinas também se correlaciona com a extensão do infarto determinada por imagem nuclear (PANTEGHINI et al., 2002).

Recentemente, alguns estudos utilizando hs-cTn confirmam que, mesmo pequenas elevações nas concentrações deste biomarcador fornecem informações prognósticas importantes (VENGE et al., 2009; KAVSAK et al., 2009; CELIK et al., 2011). Em pacientes com suspeita de SCA tratados com estratégia invasiva precoce, concentrações de hs-cTn acima do percentil 99 são capazes de prever independentemente mortalidade por todas as causas a longo prazo, bem como a ocorrência do desfecho composto de morte ou IAM (GIANNITSIS e KATUS, 2009; CELIK et al., 2011). Em pacientes com diagnóstico de SCA confirmado, o uso de hs-cTn é capaz de melhorar a estratificação de risco, identificando pacientes com maior risco de eventos cardíacos (LINDAHL et al., 2010; CELIK et al., 2011; NDREPEPS et al., 2011). Além disso, existem estudos que sugerem que as concentrações de

hs-cTn podem auxiliar na estratificação de risco de pacientes com embolismo pulmonar (LANKEIT et al., 2011), insuficiência cardíaca congestiva (XUE et al., 2011), sepse (ROSJO et al., 2011), emergência hipertensiva (AFONSO et al., 2011) e doença pulmonar obstrutiva crônica (HOISETH et al., 2011).

A aplicabilidade clínica dos biomarcadores cardíacos nas SCA não está limitada àqueles que indicam necrose miocárdica, como as troponinas. Marcadores de estresse hemodinâmico, como o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e a fração N-terminal do pró-BNP (NT-pró-BNP) e marcadores de inflamação, como a proteína C reativa (PCR) também tem sido utilizados na estratificação de risco de pacientes com SCA (RAMASAMY, 2011), uma vez que o critério atual para caracterização de pacientes de alto risco, incluindo marcadores de necrose miocárdica e observações eletrocardiográficas, não é suficiente para identificar todos os indivíduos com risco de desfechos clínicos adversos (POLLACK et al., 2008).

Os peptídeos natriuréticos, marcadores de estresse miocárdico, podem se elevar em diversas condições cardiovasculares, inclusive na isquemia cardíaca. Embora apresentem boa sensibilidade, não possuem especificidade para excluir ou confirmar o diagnóstico de SCA (SCIRICA, 2010). No entanto, possuem um bom potencial prognóstico. Níveis elevados de peptídeos natriuréticos estão fortemente associados com desfechos adversos em todo o espectro das SCA (de LEMOS et al., 2001), incluindo angina instável, IAM-SSST (JAMES et al., 2003) e também IAM-CSST (MEGA et al., 2004; SABATINE et al., 2008). Concentrações persistentemente elevadas de peptídeos natriuréticos, ao longo dos dias ou semanas subsequentes à SCA, podem identificar pacientes com alto risco de mortalidade por causa cardiovascular ou desenvolvimento de insuficiência cardíaca, mesmo em indivíduos com fração de ejeção ventricular normal (LINDAHL et al., 2005; MORROW et al., 2005; SCIRICA et al., 2009). Além disso, o pico dos níveis de BNP aumenta proporcionalmente com a extensão do infarto do miocárdio (ARAKAWA et al., 1994).

Apesar de não suficientemente específica para o diagnóstico de SCA, a PCR também apresenta-se como um marcador prognóstico a ser avaliado. Vários estudos tem demonstrado que níveis elevados de PCR, mensurados na admissão de pacientes com SCA, estão associados com desfechos clínicos desfavoráveis (LIUZZO et al., 1994; BIASUCCI et al., 1999), independentemente de outros marcadores de risco como as troponinas (LINDAHL et al., 2000). Foi descrito que os níveis de PCR permitem a diferenciação entre indivíduos de baixo e de alto risco, mesmo que estes apresentem concentrações normais de troponinas (MORROW et al., 1998). Altas concentrações de PCR tem sido independentemente associadas com a mortalidade a curto (MUELLER et al., 2002; SULEIMAN et al., 2003;

JAMES et al., 2003; MORROW et al., 2007; CAIXETA et al., 2010; SCHIELE et al., 2010) e a longo prazo (LINDHAL et al., 2000; SULEIMAN et al., 2006; CAIXETA et al., 2010), bem como com o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (SULEIMAN et al., 2003; SULEIMAN et al., 2006) em pacientes com SCA .

Além do uso isolado das troponinas cardíacas, do BNP e da PCR, foi sugerida uma abordagem de estratificação de risco utilizando-os em conjunto. Estes três marcadores foram preditores independentes de mortalidade, IAM e insuficiência cardíaca (SABATINE et al., 2002). Quando os pacientes foram estratificados de acordo com o número de biomarcadores elevados na admissão, o risco de ocorrência destes desfechos aumentou para cada biomarcador adicional elevado, sugerindo que troponinas, BNP e PCR podem, em conjunto, fornecer uma única informação prognóstica (SABATINE et al., 2002). Recentemente, outro estudo avaliou o uso combinado de PCR e NT-pró-BNP em pacientes com dor torácica decorrente de SCA, que apresentavam ECG normal ou não diagnóstico. A elevação de ambos biomarcadores foi útil para identificar indivíduos com maior risco de mortalidade cardiovascular a longo prazo (van der ZEE et al, 2011).

Embora estes parâmetros já venham sendo utilizados com propósito prognóstico, muitos estudos tem se dedicado à pesquisa de novos biomarcadores que estejam facilmente disponíveis para uso clínico e que tenham uma boa relação custo-benefício (GREENBERG et al., 2010). Neste contexto, os testes hematológicos de rotina podem desempenhar um importante papel na predição de desfechos adversos em pacientes com SCA e seu potencial tem sido investigado em alguns estudos clínicos.

1.2 Índices hematimétricos

O hemograma constitui-se como um importante exame laboratorial, que permite a avaliação do estado de saúde geral do indivíduo (BEUTLER e WAALLER, 2006). É considerado um exame complementar, não apenas no âmbito de interesse da hematologia, mas de várias especialidades médicas, tais como infectologia, reumatologia e pneumologia (de PAULA,1998). Devido à diversidade de informações que pode oferecer e à sua ótima relação custo-benefício, o hemograma é um dos exames mais solicitados na prática clínica e cirúrgica (GROTTO, 2009). Dentre os parâmetros disponibilizados pelo hemograma pode-se

citar: volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração hemoglobínica corpuscular média (CHCM), RDW e volume plaquetário médio (VPM), além das dosagens de hemoglobina e hematócrito e da contagem total de leucócitos (WBC) e hemácias (HOFFMANN et al., 2007). Recentemente, alguns destes parâmetros tem demonstrado potencial aplicabilidade na predição de desfechos adversos em pacientes com SCA (GREENBERG et al., 2010). O potencial prognóstico de alguns destes parâmetros como o VPM, a WBC, a hemoglobina e o RDW tem sido descrito na literatura.

Os equipamentos que realizam a contagem de plaquetas também fornecem o VPM. As plaquetas desempenham um papel importante na patogênese das SCA (FROSSARD et al., 2004). O tamanho das plaquetas, mensurado pelo VPM, correlaciona-se com a sua reatividade (VAN der LOO e MARTIN, 1999). Consequentemente, plaquetas grandes são muito densas, metabolicamente e enzimaticamente mais ativas e tem um maior potencial trombótico do que as plaquetas menores (KARPATKEN, 1969; CORASH et al., 1977). Existe correlação inversa entre o VPM e a contagem de plaquetas (OLIVEIRA, 2007). Embora a maioria dos casos de IAM seja causada por doença aterosclerótica coronariana, isto também pode ocorrer em pessoas com artérias coronárias normais. Um dos possíveis mecanismos causadores desse tipo de IAM é a oclusão temporária da artéria relacionada ao infarto, devido à hiperatividade das plaquetas e trombose. Valores elevados de VPM tem sido encontrados em pacientes com angina instável e IAM, comparados àqueles com angina estável ou dor no peito de origem não cardíaca. VPM elevado tem sido reconhecido como um fator de risco independente para IAM e acidente vascular cerebral (CAMERON et al., 1983; PIZZULI et al., 1998; ENDLER et al., 2002; BATH et al., 2004). Também está associado com eventos clínicos adversos em pacientes pós-IAM (MARTIN et al., 1991; PABON et al., 1998). No entanto, algumas considerações a respeito da avaliação deste índice hematimétrico devem ser destacadas. A amostra de sangue geralmente utilizada para a realização do hemograma é coletada com o anticoagulante ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), o qual acarreta em mudanças no VPM ao longo do tempo. Quando é mensurado pela tecnologia de impedância, o uso de EDTA resulta valores elevados de VPM. Já quando o VPM é medido por densidade óptica, o efeito do EDTA é imprevisível, podendo aumentar os valores de VPM nas amostras de alguns indivíduos, e diminuir em outras (BEYAN, 2012). Além disso, tem sido sugerido que a amplitude de distribuição das plaquetas (PDW) é um marcador mais sensível de ativação plaquetária do que o VPM (VAGDATLI et al., 2010).

A contagem total de células brancas consiste na determinação do número de leucócitos por mm^3 (ou μL) de sangue (OLIVEIRA, 2007). Leucocitose e leucopenia designam

respectivamente as contagens acima e abaixo dos limites de referência, porém cada indivíduo tem seu número normal de leucócitos devendo a interpretação do leucograma ser avaliada com base na observação da contagem diferencial das células brancas (FAILACE, 2003). Embora, geralmente, valores elevados de WBC sejam usados como indicador de inflamação sistêmica, estudos recentes tem demonstrado o papel prognóstico deste parâmetro para prever a mortalidade a longo prazo em pacientes com IAM (NÚÑES et al., 2005; SANCHIS et al., 2006) e a curto prazo em pacientes com SCA sem elevação do segmento ST (YEN et al., 2003). Este parâmetro também foi descrito como um preditor independente de mortalidade intra-hospitalar e desenvolvimento de insuficiência cardíaca em indivíduos com SCA (FURMAN et al., 2004). Outras publicações relataram que um aumento na WBC está associado com maior risco de doenças cardiovasculares (CAVUSOGLU et al., 2006; ORAKZAI et al., 2007) e mortalidade por todas as causas (COOPER et al., 1999; LEE et al., 2001). Apesar destes resultados descritos na literatura, alguns estudos tem sugerido que certos subtipos específicos de leucócitos tem maior valor preditivo na avaliação do risco cardiovascular do que a WBC como, por exemplo, a razão entre neutrófilos e linfócitos (HORNE et al., 2005; DUFFY et al., 2006).

Hemoglobina é o dado básico do eritrograma, pois anemia é definida como a sua deficiência abaixo dos limites de referência para a população (FAILACE, 2003). A anemia tem se tornado cada vez mais reconhecida como um importante fator prognóstico no cenário das SCA (HASIN et al., 2009). Valores baixos de hemoglobina ou anemia são frequentemente observados em pacientes com SCA (BINDRA et al., 2006), particularmente em idosos (WU et al., 2001). Estudos de coorte tem consistentemente demonstrado que um baixo nível de hemoglobina na admissão hospitalar de pacientes com SCA está independentemente associado com ao aumento do risco de desfechos adversos a curto e a longo prazo. Lipisic et al. (2005), demonstraram que baixas concentrações de hemoglobina (<10 g/dL) na admissão hospitalar de pacientes com IAM, estão independentemente associadas com maior taxa de mortalidade por todas as causas, em 30 dias. González-Ferrer et al. (2008), descreveram que níveis mais baixos de hemoglobina, na admissão hospitalar, bem como o decréscimo nas concentrações de hemoglobina >1,8 g/dL, durante a internação hospitalar, estão independentemente associados com maior risco de mortalidade por todas as causas, bem como com a ocorrência de choque cardiogênico neste período. Cavusoglu et al. (2006), reportaram que a presença de anemia em indivíduos encaminhados para angiografia coronária é um preditor independente de mortalidade ou IAM a longo prazo (2 anos). Archbold et al. (2006) , demonstraram que, entre pacientes com SCA, aqueles que apresentavam anemia na

admissão hospitalar possuíam maior risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Rosseau et al. (2010), relataram uma relação inversa e independente entre os níveis de hemoglobina, na admissão hospitalar de pacientes com SCA sem elevação do segmento ST, e a ocorrência de isquemia recorrente detectada através de monitoramento eletrocardiográfico contínuo, durante 48 horas. Younge et al. (2012), descreveram que a presença e a severidade da anemia, na admissão hospitalar, são preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar e a longo prazo, após eventos de SCA.

Além disso, a anemia adquirida no hospital, bem como a presença de anemia na alta hospitalar, são preditores de um prognóstico desfavorável nas SCA. Vaglio et al. (2006), demonstraram que a presença de anemia severa/moderada na alta hospitalar está independentemente associada com maiores taxas de mortalidade em dois anos. Hasin et al. (2009), reportaram que anemia persistente ou mesmo desenvolvimento de anemia após a alta hospitalar de pacientes com IAM, estão relacionadas com maior risco de mortalidade e insuficiência cardíaca, em um período de aproximadamente 2 anos. Salisbury et al. (2011), avaliaram o impacto da anemia adquirida no hospital na mortalidade ocorrida durante a internação de pacientes com IAM. Anemia adquirida no hospital foi independentemente associada com maiores índices de mortalidade intra-hospitalar, sendo que o risco aumentou com a severidade da anemia. Recentemente, Meroño et al. (2012), descreveram que, em pacientes com SCA, a anemia adquirida no hospital é um preditor independente de morbidade e mortalidade cardiovascular em 1 ano.

RDW é o coeficiente da variação de volume dos eritrócitos e, portanto, valores elevados de RDW refletem grande heterogeneidade no tamanho das células vermelhas do sangue (anisocitose), geralmente causada por perturbação na maturação ou degradação de tais células (PATEL et al., 2009). Este parâmetro é reportado rotineiramente como parte do hemograma, sendo geralmente utilizado em combinação com o VCM, como um indicador no diagnóstico diferencial das anemias (TEFFERI et al., 2005). No entanto, recentemente, alguns estudos tem demonstrado a relação do RDW com a mortalidade e morbidade em uma série de condições cardiovasculares, bem como com o risco da incidência de doenças cardíacas. Tonelli et al. (2008), foram os primeiros a relatar a relação do RDW com desfechos cardiovasculares desfavoráveis. Em 2008, este grupo de pesquisadores descreveu que valores elevados de RDW estão independentemente associados com o risco de mortalidade decorrente de eventos cardiovasculares a longo prazo, em pacientes com IAM prévio, mas sem sinais de insuficiência cardíaca. Semelhantemente, Perlstein et al. (2009), relataram que valores elevados de RDW estão independentemente associados com a mortalidade por causas

cardiovasculares na população em geral. Cavusoglu et al. (2010), demonstraram que um RDW elevado é um forte e independente preditor de mortalidade por todas as causas a longo prazo, em uma população de homens encaminhados para angiografia coronária. Zalawadiya et al. (2010), reportaram que o RDW é um preditor independente de eventos cardiovasculares futuros, em uma ampla população de pacientes, sem evidências de quaisquer doenças cardiovasculares.

Valores elevados de RDW também têm sido relacionados a um prognóstico desfavorável em pacientes com IAM. Dabbah et al. (2010), demonstraram que há uma associação positiva e independente entre valores de RDW, na admissão e na alta hospitalar, e o risco de mortalidade por todas as causas, bem como com o desenvolvimento de insuficiência cardíaca em pacientes com IAM. Além disso, neste estudo, a elevação dos valores de RDW durante o período de internação hospitalar foi associada com maior risco de mortalidade em um ano. Sangoi et al. (2011), descreveram uma relação entre o RDW e a prevalência de IAM fatal em indivíduos admitidos em um serviço de emergência com dor torácica. Vaya et al. (2012), relataram uma relação independente entre valores elevados de RDW e a ocorrência de eventos cardiovasculares recorrentes (angina instável, IAM, acidente vascular cerebral e morte por causa cardiovascular) em pacientes com IAM, durante aproximadamente 21 meses de acompanhamento. Ilhan et al. (2012), avaliaram, retrospectivamente, o impacto do RDW em uma população de indivíduos com IAM, submetidos a intervenção coronária percutânea primária. Nesta população, RDW elevado na admissão hospitalar foi independente associado com maior risco de mortalidade intra-hospitalar por causas cardiovasculares. Isik et al. (2012), reportaram que um valor elevado de RDW, na admissão hospitalar de pacientes com IAM, está independentemente associado com perfusão miocárdica deficiente após intervenção coronária percutânea primária, bem como com a mortalidade por causa cardiovascular em seis meses.

Além disso, o RDW também tem sido descrito como um marcador prognóstico útil e de boa relação custo-benefício (AL-NAJJAR et al., 2009; HOLMSTRÖM et al., 2012) na avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca, sendo associado com a mortalidade (FELKER et al., 2007; AL-NAJJAR et al., 2009; FÖRHÉCZ et al., 2009; VAN KIMMENADE et al., 2010) e com a predição do desenvolvimento de anemia nestes pacientes (PASCUAL-FIGAL et al., 2012).

1.3 Escores de risco

A maioria das estratégias utilizadas em pacientes com SCA sejam elas farmacológicas ou invasivas, possuem riscos e benefícios associados, que devem ser considerados. Em pacientes de intermediário e alto risco, os benefícios das terapias mais agressivas se sobrepõem ao risco. No entanto, em pacientes de baixo risco, os benefícios destas terapias podem ser mínimos, e o risco é substancial. Sendo assim, o objetivo da avaliação de risco é proporcionar escolhas terapêuticas apropriadas nos diferentes estratos de risco (MISTRY e VESELY, 2012). Alguns escores de estratificação de risco como o *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI), o *Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin (eptifibatide)* (PURSUIT) e o GRACE, tem sido ferramentas úteis na avaliação e tomada de decisões clínicas em pacientes admitidos em unidades de emergência com suspeita de SCA. Estes modelos consideram algumas variáveis em comum para a avaliação de risco, tais como: idade avançada, desvio do segmento ST e elevação de marcadores de necrose miocárdica (RAMASAMY, 2011). Os desfechos avaliados incluem mortalidade, ocorrência de infarto na admissão hospitalar ou infarto recorrente, necessidade urgente de revascularização e desenvolvimento de insuficiência cardíaca (MISTRY e VESELY, 2012).

O escore de risco TIMI foi inicialmente desenvolvido para a avaliação de risco em pacientes com angina instável ou IAM-SSST e tem sido validado em diversas populações (SABATINE e ANTMAN, 2003; VESLEY, et al., 2006; HOLLY et al., 2012). Este escore inclui sete preditores: idade ≥ 65 anos, três ou mais fatores de risco para DAC (história familiar, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes e tabagismo), estenose arterial coronariana significativa ($\geq 50\%$), dois ou mais episódios de angina de peito nas últimas 24 horas, uso de ácido acetilsalicílico até sete dias antes da hospitalização, desvio do segmento ST $\geq 0,05\text{mV}$ e elevação de marcadores cardíacos. Para cada preditor positivo presente no modelo assume-se o valor de um ponto, podendo a pontuação do escore variar de 0 a 7. Assim, o escore permite a estratificação dos pacientes em categorias prognósticas de baixo (1 - 2), intermediário (3 - 4) e alto risco (> 4) (Tabela 1). Os desfechos avaliados incluem: ocorrência de infarto na admissão hospitalar ou infarto recorrente, isquemia recorrente grave com necessidade de revascularização miocárdica e mortalidade por todas as causas. O escore TIMI correlaciona-se com a ocorrência destes desfechos em 14 dias, em 30 dias e em um ano (ANTMAN et al., 2000). Este escore tem sido amplamente utilizado devido à sua simplicidade, uma vez que

todos os preditores utilizados no modelo contribuem com igual pontuação para o risco (MYSTRY e VESELY, 2012).

Tabela 1- Implicações do escore *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) para as síndromes coronarianas agudas sem elevação do segmento ST.

Escore TIMI	Composto de desfechos em 14 dias (%)	Categoria de risco
0 – 1	4,7	Baixo
2	8,3	Baixo
3	13,2	Intermediário
4	19,9	Intermediário
5	26,2	Alto
6 – 7	40,9	Alto

Fonte: Adaptado de MYSTRY e VESELY, 2012.

Composto de desfechos inclui: mortalidade por todas as causas, ocorrência de infarto na admissão ou infarto recorrente e isquemia recorrente grave com necessidade de revascularização miocárdica.

O PURSUIT representa um modelo de risco alternativo em pacientes com SCA sem elevação do segmento ST. As variáveis utilizadas no modelo incluem características demográficas (idade e sexo), história médica (piora da classificação de angina pela *Canadian Cardiovascular Society* nas últimas seis semanas e sinais de insuficiência cardíaca) e condição hemodinâmica na admissão (pressão arterial sistólica, frequência cardíaca e desvio do segmento ST). Para cada variável presente no escore são atribuídas diferentes pontuações, conforme indicado na Tabela 2. Cabe ressaltar que, com relação à idade e à frequência cardíaca, pontos distintos foram designados de acordo com o diagnóstico de angina instável ou IAM. A soma dos pontos do escore total de cada paciente pode ser convertida na probabilidade do evento adverso por meio de um gráfico (Figura 1). Este escore avalia o risco de mortalidade ou do desfecho composto de mortalidade ou infarto recorrente em 30 dias (BOERSMA et al., 2000).

Tabela 2 - Esquema para a determinação do escore de risco Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Supression Using Integrilin (eptifibatide) (PURSUIT).

		Pontuação	
		Mortalidade	Mortalidade ou infarto
Idade (anos)	50	0	8 (11)
	60	2 (3)	9 (12)
	70	4 (6)	11 (13)
	80	6 (9)	12 (14)
Sexo	Masculino	0	0
	Feminino	1	1
Piora da classe CCS de angina nas últimas 6 semanas	Sem agina; classe I ou II	0	0
	Classe III ou IV	2	2
Frequência cardíaca (bpm)	80	0	0
	100	1 (2)	0
	120	2 (5)	0
Pressão arterial sistólica (mmHg)	120	0	0
	100	1	0
	80	2	0
Sinais de insuficiência cardíaca (estertores)	Sim	0	0
	Não	3	2
Presença de depressão do segmento ST no ECG	Sim	0	0
	Não	3	1

Fonte: Adaptado de Boersma et al., 2000.

CCS: *Canadian Cardiovascular Society*; bpm: batimentos por minuto; mmHg: milímetros de mercúrio.

* Com relação à idade e à frequência, pontos distintos foram designados de acordo com o diagnóstico de angina instável ou infarto do miocárdio (entre parênteses).

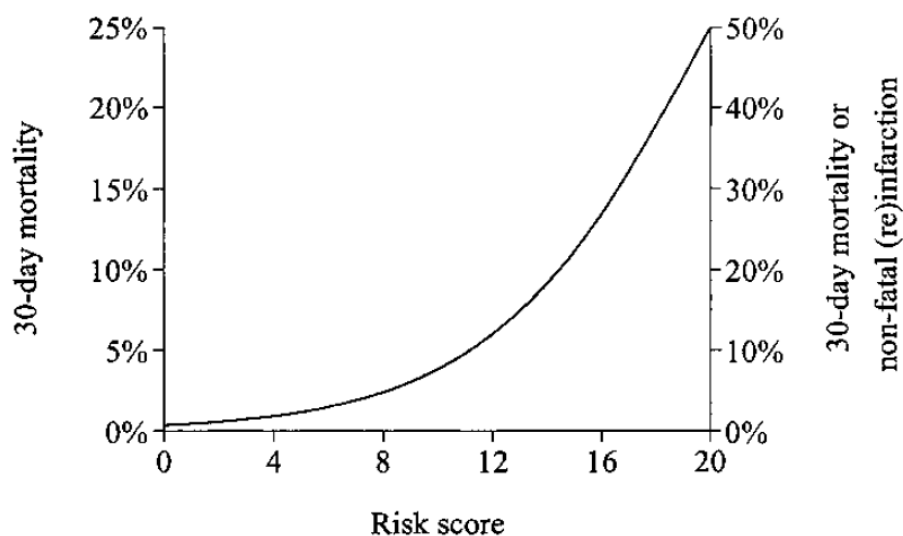


Figura 1 –Probabilidade de desfechos adversos no modelo Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin (eptifibatide) (PURSUIT).

Fonte: Reproduzido de Boersma et al.,2000.

1.3.1 Escore de risco *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE)

O escore de risco GRACE é o de validação mais recente e aplicável a todos os tipos de SCA (com e sem elevação do segmento ST), podendo ser avaliado tanto na admissão, quanto na alta hospitalar (ABU-ASSI et al., 2010). Este modelo considera oito variáveis obtidas na admissão hospitalar (idade, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, creatinina, classificação de Killip, desvio do segmento ST, elevação de enzimas cardíacas e parada cardíaca na admissão) (FOX et al., 2006) para predizer o risco de mortalidade ou IAM no hospital e após 6 meses, em pacientes com suspeita de SCA (RAMASAMY, 2011). Na alta hospitalar, o risco de mortalidade ou IAM após seis meses obtido através do escore GRACE é estimado por dez variáveis (idade, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, creatinina, insuficiência cardíaca congestiva, intervenção coronária percutânea na internação, cirurgia de revascularização do miocárdio na internação, história de IAM, depressão do segmento ST e elevação de enzimas cardíacas) (EAGLE et al., 2004). Este escore tem sido validado em diversas populações (ALTER et al., 2006; ELBAROUNI et al., 2009; MAHMOUD et al., 2010; ABU-ASSI et al., 2010; CHAN et al., 2011) e, recentemente, foi descrito que ele ainda

mantém seu excelente desempenho na estratificação de risco nas coortes contemporâneas (ABU-ASSI et al., 2010).

Embora o modelo GRACE tenha sido desenvolvido para a predição de desfechos adversos intra-hospitalares e em seis meses em pacientes com SCA, a precisão deste escore na avaliação de risco a longo prazo e também na estratificação de pacientes sem SCA definida foi descrita. Um estudo recente demonstrou que o modelo GRACE possui capacidade para avaliação do risco de mortalidade intra-hospitalar de pacientes admitidos em uma unidade de emergência com dor torácica decorrente de qualquer causa, permitindo a triagem e monitoramento destes pacientes (STRACKE et al., 2010). A estimativa do escore GRACE na alta hospitalar permite a avaliação do risco de mortalidade em seis meses. No entanto, alguns estudos reportaram que ele é capaz de prever precisamente o risco mortalidade a longo prazo após eventos de SCA (TANG et al., 2007; EGGERS et al., 2010). Além disso, embora o modelo GRACE não leve em consideração as possíveis diferenças nos desfechos entre pacientes apresentando SCA com ou sem elevação do segmento ST, foi reportado que ele é capaz de determinar o risco de morte em todo o espectro das SCA (PIEPER et al., 2009)

Atualmente, os escores de risco GRACE e TIMI são os mais utilizados na prática clínica. O TIMI tem a seu favor a simplicidade de aplicação. No entanto, o escore GRACE utiliza um maior número de variáveis, algumas dela computadas em vários níveis como a idade, a função renal e sinais de disfunção ventricular esquerda. Essa maior complexidade do GRACE é compensada por uma superioridade prognóstica a curto e a longo prazo em pacientes com IAM-CSST (D'ASCENZO et al., 2012). Este escore também apresenta melhor desempenho na avaliação do risco de desfechos adversos intra-hospitalares (CORREIA et al., 2009; ARAGAM et al., 2009; D'ASCENZO et al., 2012) e a longo prazo (ARAGAM et al., 2009; D'ASCENZO et al., 2012) em indivíduos com IAM-SSST e com angina instável.

1.3.2 Avaliação de novos modelos de estratificação de risco

Modelos de predição de risco são amplamente utilizados no cenário cardiovascular para prever o risco de futuros desfechos ou para estratificar indivíduos aparentemente saudáveis em diferentes categorias de risco (COOK e RIDKER, 2009). A precisão de novos modelos pode ser avaliada de várias maneiras. Os dois componentes principais dessa avaliação são a discriminação e a calibração (HARRELL, 2001).

Discriminação é uma medida da capacidade do modelo de distinguir entre indivíduos que possuem e que não possuem a patologia ou o desfecho de interesse. Esta medida é comumente avaliada através da área sob a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC), ou estatística *c*. A área sob a curva ROC, ou estatística *c*, pode variar de 0.5 (indicando falta de discriminação) ao máximo teórico de 1, sendo esta área equivalente a uma discriminação perfeita (COOK, 2007). No entanto, embora a área sob a curva ROC seja tradicionalmente utilizada para a avaliação de modelos de risco (HANLEY e McNEIL, 1982), este método tem sido apontado como uma medida insensível para a comparação entre modelos, além de ter uma pequena relevância clínica direta (HARRELL, 2001).

Calibração é uma medida de quão bem as probabilidades preditas concordam com o risco real observado. Quando o risco predito dentro de um subgrupo de uma coorte prospectiva, por exemplo, corresponde a proporção que realmente desenvolve a doença ou o desfecho de interesse, assume-se que o modelo está bem calibrado (COOK, 2007). A estatística de Hosmer-Lemeshow compara diretamente estas proporções (HOSMER et al., 1980), avaliando a calibração individual do modelo. Um resultado significativo indica uma calibração deficiente (COOK e RIDKER, 2009).

Existem também medidas de ajuste global de modelos, que combinam calibração e discriminação, como as estatísticas baseadas na função logarítmica da verossimilhança. Estas incluem o Critério de Informação de Akaike (AIC) e o Critério de Informação Bayesiano (BIC), os quais são utilizados para comparação entre os modelos em termos de ajuste. Valores baixos destes critérios indicam um melhor ajuste (COOK, 2007).

O AIC é definido como:

$$\text{AIC} = -2 \ln(L_p) + 2p,$$

onde L_p é a função de máxima verossimilhança do modelo e p é o número de variáveis explicativas consideradas no modelo (POSADA e BUCKLEY, 2004).

O BIC é definido como:

$$\text{BIC} = -2 \ln(L_p) + p \ln(n),$$

onde L_p é a função de máxima verossimilhança do modelo, p é o número de variáveis explicativas consideradas no modelo e n é o tamanho da amostra (POSADA e BUCKLEY, 2004).

Além disso, a avaliação da capacidade dos novos modelos em reclassificar os indivíduos em diferentes categorias de risco também é de extrema relevância (COOK, 2007). No entanto, a comparação entre o risco predito e o observado em cada categoria é mais importante do que a percentagem de indivíduos reclassificados. A reclassificação é

considerada apropriada se o risco observado é mais próximo da nova categoria de risco do que da categoria de risco anterior (COOK e RIDKER, 2009).

A Tabela 3 mostra as recomendações de Cook (2007) para a comparação entre modelos de predição de risco.

Tabela 3 – Sugestões para a comparação de modelos de predição de risco.

-
1. Para comparar o ajuste global do modelo, use uma medida baseada no logaritmo da verossimilhança, como o Critério de Informação Bayesiano, no qual valores baixos indicam um melhor ajuste e uma penalidade é atribuída às variáveis adicionadas ao modelo;
 2. Compare os índices gerais de calibração (como a estatística de Hosmer-Lemeshow, que compara o risco predito e o observado nas categorias de risco) e de discriminação (como a estatística c);
 3. Se o ajuste global é melhor para um modelo, mas a calibração e discriminação são semelhantes, o ajuste pode ser melhor entre alguns indivíduos (por exemplo, para aqueles de alto risco). Determine quantos indivíduos seriam reclassificados nas categorias clínicas de risco e se a nova categoria de risco é mais precisa para os indivíduos reclassificados;
 4. Para o uso clínico de novos biomarcadores caros ou invasivos, determine se a mudança na estimativa de risco poderia alterar as decisões de tratamento para um determinado paciente.
-

Fonte: Adaptado de COOK, 2007.

1.4 Índices hematimétricos e estratificação de risco na síndrome coronariana aguda

Embora o potencial prognóstico dos índices hematimétricos seja alvo de intensas pesquisas e sua utilização para tal propósito venha sendo demonstrada, os modelos de escores de risco atuais não os incluem como variáveis para a determinação do risco do paciente. No entanto, recentemente alguns estudos tem proposto a adição de anemia ao escore GRACE, demonstrando que este parâmetro pode melhorar a capacidade preditiva do modelo, bem como aprimorar a estratificação de risco em pacientes com SCA.

Meneveau et al. (2009), avaliaram o valor preditivo da anemia, quando adicionada ao escore GRACE, na estratificação de risco em pacientes com IAM. A inclusão de anemia

melhorou a capacidade discriminatória e a calibração do modelo, bem como possibilitou uma melhor discriminação dos pacientes com maior risco de mortalidade em 30 dias. Além disso, a anemia, quando adicionada ao escore GRACE, permitiu a reclassificação de uma grande proporção dos pacientes, sendo esta reclassificação considerada apropriada especialmente nas categorias de maior risco.

Maréchaux et al. (2012), analisaram a significância prognóstica da anemia e do declínio nos valores de hemoglobina durante o período de internação hospitalar, em uma população de pacientes com SCA que não sofreram complicações hemorrágicas e nem foram submetidos a transfusão sanguínea. Tanto a presença de anemia, quanto o decréscimo nos valores de hemoglobina $\geq 0,9$ g/dL, foram preditores independentes de mortalidade ou IAM em seis meses. Estes autores propuseram 2 modelos: escore GRACE com a adição de anemia e escore GRACE com adição de anemia e declínio nas concentrações de hemoglobina $\geq 0,9$ g/dL. Ambos os modelos apresentaram melhorias na calibração e discriminação, quando comparados ao escore GRACE original, sendo o último proposto superior.

Recentemente, Ang et al. (2012), investigaram o papel da anemia na admissão hospitalar e da anemia adquirida no hospital na estratificação de risco de pacientes com IAM. Ambos os parâmetros foram preditores independentes de mortalidade por todas as causas ou re-hospitalização devido a IAM. A adição de anemia, avaliada na admissão hospitalar, ao escore GRACE melhorou a capacidade discriminatória do modelo, quanto a predição de risco a longo prazo (30 meses) e possibilitou uma melhor discriminação dos pacientes de alto risco, durante o período de acompanhamento. No entanto, os índices de calibração e a porcentagem de reclassificação dos indivíduos em diferentes categorias de risco não foram avaliados.

Em contraste com estes estudos, Timóteo et al. (2012) descreveram que a anemia não é um preditor independente de mortalidade a curto (intra-hospitalar e 30 dias) e a médio prazo (1 ano), em pacientes com SCA. A anemia somente apresentou pequeno valor adicional no escore GRACE para a predição de mortalidade intra-hospitalar. No entanto, a adição de anemia ao escore não foi capaz de melhorar a capacidade do modelo em prever a mortalidade em 30 dias e em um ano.

Sendo assim, há poucos estudos na literatura que avaliam o uso combinado dos índices hematimétricos com os escores de risco. Considerando que, a anemia (hemoglobina) tem demonstrado potencial no aprimoramento da estratificação de risco realizada pelo escore de risco GRACE e que o hemograma é um exame de ampla viabilidade técnica de execução e de boa relação custo-benefício, torna-se relevante conduzir novos estudos que visem investigar o potencial prognóstico de outros índices hematimétricos como, por exemplo o RDW. Além

disso é de extrema importância esclarecer e confirmar a utilização da anemia (hemoglobina) na estratificação de risco de pacientes com SCA.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o potencial prognóstico da anemia e do RDW na estratificação de risco de pacientes com IAM, admitidos em um serviço de emergência.

2.2 Objetivos Específicos

- Investigar se a inclusão de anemia, avaliada na admissão hospitalar, ao escore GRACE para a predição de mortalidade durante o período de internação hospitalar, pode melhorar a calibração e discriminação do modelo, bem como a estratificação de risco em pacientes com IAM;
- Investigar se a inclusão dos valores de RDW, avaliados na admissão hospitalar, ao escore GRACE para a predição de mortalidade durante o período de internação hospitalar, pode melhorar a calibração e discriminação do modelo, bem como a estratificação de risco em pacientes com IAM.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

As seções “Métodos”, “Resultados” e “Discussão” estão apresentadas no próprio manuscrito, o qual foi submetido para publicação no periódico *Clinica Chimica Acta*.

Red blood cell indices improve risk stratification in patients with acute myocardial infarction

Manuela Borges Sangoi^a, Naiara dos Santos Guarda^a, Ana Paula Porto Rödel^b, Pietra Zorzo^c, Priscila Obregon Borges^c, Lara Peruzzolo Cargnin^a, José Antonio Mainardi de Carvalho^{a,b}, Melissa Orlandin Premaor^c, Rafael Noal Moresco^{a*}

^aLaboratório de Pesquisa em Bioquímica Clínica, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Avenida Roraima 1000, Prédio 26, Sala 1401, Camobi, 97105-900, Santa Maria-RS, Brazil.

^bHospital Universitário de Santa Maria, Universidade Federal de Santa Maria, Avenida Roraima 1000, Prédio 22, Camobi, 97105-900, Santa Maria-RS, Brazil.

^cDepartamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Avenida Roraima 1000, Prédio 26, Sala 1337, Camobi, 97105-900, Santa Maria-RS, Brazil.

***Corresponding Author:** Rafael Noal Moresco

Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Avenida Roraima 1000, Prédio 26, Sala 1401, Camobi, 97105-900, Santa Maria-RS, Brazil.

Phone.: +55 55 32208941; Fax: +55 55 32208018; E-mail: rnmoresco@yahoo.com.br

Abstract

Background: The aim of this study was to assess whether red blood cell distribution width (RDW) and anemia have additional prognostic value on Global Acute of Coronary Events (GRACE) risk score in prediction of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction (AMI) and whether these indices could improve risk stratification.

Methods: A cohort was carried out at the University Hospital of Santa Maria-RS. The laboratory database and medical registry were used to identify patients with AMI. A total of 109 patients were eligible for the present study. Cox regression models were calculated including GRACE risk score variables plus RDW or anemia. The primary outcome evaluated was all-cause in-hospital mortality.

Results: The addition of RDW to the model showed adequate discrimination (c- statistic 0.769) and calibration (Hosmer-Lemeshow p-value 0.174) and led to appropriate reclassification of 65.2 and 16% of patients in the high risk categories. When anemia was added to the GRACE risk score, it improved discrimination (c-statistic 0.754) and calibration (Hosmer-Lemeshow p-value 0.501). Moreover, the reclassification of 66.9%, 65.2 %, and 20% of patients in different risk categories, were considered appropriate.

Conclusions: We found that RDW and anemia may provide additional information over the GRACE risk score in patients with AMI.

Keywords: Anemia; Myocardial Infarction; Red blood cell distribution width; Risk stratification.

List of Abbreviations

ACS, Acute coronary syndromes

AIC, Akaike information criterion

AMI, Acute myocardial infarction

BIC, Bayes information criterion

cTnI, Cardiac troponin I

RDW, Red blood cell distribution width

1. Introduction

Abundant research has been devoted to search for prognostic factors that have predictive value for the outcomes of patients with acute coronary syndromes (ACS) [1]. Anemia is known as a predictor of poor outcomes in several cardiovascular conditions [2-7]. More recently, red blood cell distribution width (RDW), a measurement of the variability in the size of circulating erythrocytes (anisocytosis), has been recognized as a strong prognostic indicator in heart failure [8-10] and across the whole spectrum of ACS [11-15]. Moreover, risk stratification scores, such as Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score, are a useful tool for assisting decision making in patients presenting to the emergency department with suspected ACS [16]. Red blood cell indices also add information to these scores, since they provide important prognostic information. Interestingly enough, they are readily available and have good cost-benefit relationship [1]. Nonetheless, the current risk prediction models do not consider red cell indices for risk stratification. Therefore, the aim of the present study was assess whether RDW and anemia have additional prognostic value on GRACE risk score in prediction of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction (AMI) and whether these indices could improve risk stratification.

2. Methods

2.1. Study population

A historic cohort was carried out at the University Hospital of Santa Maria – RS, Brazil. Individuals who visited the emergency department due to thoracic pain or ACS and had at least one cardiac troponin I (cTnI) and one complete blood count measurement were included. The laboratory database (SQL Server, Scola SADT[®] system, version 6.0.37.36) was

used to identify the eligible subjects. The inclusion time was from September 2008 to August 2009. The clinical study characteristics, such as demographic and clinical data, medical history, in-hospital variables, including variables for estimating GRACE risk score, the clinical diagnosis previously established, and death were recorded by reviewing the hospital's medical registry. Furthermore, AMI and electrocardiographic studies were adjudicated by a cardiologist physician. For this analysis only subjects with AMI were included. Data from 692 participants were screened, of whom 109 patients were eligible for the present study. This study protocol was approved by the local ethics committee (number 0249.0.243.000-11) and it was in conformity with the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki.

2.2. Assessment of blood biomarkers and clinical characteristics

Serum levels of cTnI were measured by chemiluminescence (Immulite 2000[®], Siemens Healthcare Diagnostics, (Los Angeles, USA). Baseline values of RDW and hemoglobin levels were determined using the Coulter STKS[®] (Beckman Coulter, Villepinte, France) automated analyzer. Anemia was defined as hemoglobin levels <13 g/dL in men and <12 g/dL in women, in accordance with the World Health Organization criteria [17]. The GRACE risk score to predict in-hospital death was calculated using the following variables: age (years), heart rate (bpm), systolic blood pressure (mmHg), creatinine (mg/dL), Killip class, ST-segment deviation, elevated cardiac enzymes and cardiac arrest [18]. The primary outcome evaluated in this study was all-cause in-hospital mortality.

2.3. Statistical Analysis

Continuous variables with normal distribution were expressed as mean \pm standard deviation (SD), and those with skewed distribution as median [interquartile range, (IQR)]. Categorical variables were expressed as frequencies and percentages. Univariate followed by multivariable Cox regression were constructed to assess the independent relation between

RDW or anemia at presentation and in-hospital mortality. Multivariable Cox regression models were adjusted for components of GRACE risk score. The predictive abilities of new models were calculated including GRACE risk score with and without RDW or GRACE risk score with and without anemia to reclassify individuals with AMI into higher or lower risk strata, in accordance with Cook recommendations [19]. As Meneveau et al. [20], the study patients were stratified according to GRACE risk score into four risk categories of 0 to < 1%, 1 to < 5%, 5 to < 10% and $\geq 10\%$ in-hospital mortality rates. Risk was then recalculated using GRACE risk score plus anemia or GRACE risk score plus RDW, and patients were reclassified according to the new results [20]. Observations in a reclassified cell were considered appropriately if the observed actual death rate is closer to the new than the old risk stratum [21]. Receiver operating characteristic curve analysis, a measure of discrimination, was used to evaluate the ability of GRACE risk score with and without RDW or the ability of GRACE risk score with and without anemia to predict in-hospital mortality in patients with AMI. Moreover, measures of calibration were also calculated. Bayes information criterion (BIC) and Akaike information criterion (AIC) were used for comparison between models in terms of goodness-of-fit. Lower values for the BIC and AIC indicated better fit. In addition, the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit statistic and corresponding p value for each model was calculated to determine the predictive ability of the individual models. A p value <0.05 indicate poor fit. Two-tailed p values <0.05 were considered as significant, and confidence intervals (95% CI) are provided where appropriate. All statistical analyses were performed using Statistical Package for Social Sciences, version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

3. Results

Table 1 summarizes the baseline clinical characteristics of the 109 study patients with diagnosis of AMI. The mean age of study subjects was 62.2 ± 12.4 years and 61.5% were male. The great majority of the patients were hypertensive (87.0%), had ST-segment deviation (81.5%) and Killip class I (79.6%). Cardiac arrest at admission was observed in 13.0% of patients. Coronary angioplasty was performed in 41.7% of patients. Baseline values of RDW values were $13.7\% \pm 1.46$ and anemia was detected in 42 (38.9%) patients. Mean of hospital stay was 10.8 ± 10.6 (range 1 - 59) days and 22 (20.2%) patients died in-hospital.

The results of univariate and multivariable analysis are shown in Table 2. When included in a predictive model based on the GRACE risk score, RDW became an independent predictor of in-hospital mortality (HR 1.358, 95% CI 1.04 – 1.77; $p=0.023$). However, anemia was not a predictor of mortality in univariate analysis (HR 1.55, 95% CI 0.64 – 3.73; $p=0.332$) nor after adjustment (HR 1.30, 95% CI 0.46 - 3.52; $p=0.639$). Furthermore, cardiac arrest at admission remained an independent predictor of in-hospital mortality in multivariable analysis in all models.

Table 3 lists the results of measures of fit for proposed models. The model c-statistic and Hosmer-Lemeshow p value was 0.769 and 0.174, respectively, for addition of RDW to GRACE risk score, indicating adequate calibration and discrimination. Additionally, there was also decreased AIC value. On other hand, BIC and chi-square increased with the addition of RDW to the original score. The addition of anemia to the GRACE risk score also improved discrimination (c- statistic 0.754) and calibration (Hosmer-Lemeshow p-value 0.501). Although this proposed model showed decreased chi-square it showed increased AIC and BIC values.

The study population was divided into 4 risk strata in accordance to the GRACE risk score (<1%, 1 to < 5%, 5 to < 10% and $\geq 10\%$). Tables 4 and 5 show the percentage of patients reclassified into different risk categories based on GRACE risk score model with RDW (Table 4) or based on GRACE risk score model with anemia (Table 5). The addition of RDW to the GRACE risk score led to reclassification of 65.2 and 16% of patients in the high risk categories (5 to < 10% and $\geq 10\%$, respectively) and these reclassifications were considered appropriate. When anemia was added to the GRACE risk score, the reclassification of 66.9%, 65.2 %, and 20% of patients in risk categories of 1 to < 5%, 5 to <10%, and $\geq 10\%$, respectively, were considered appropriate.

4. Discussion

The present study evaluated the added predictive value of RDW or anemia over the GRACE risk score for in-hospital mortality. Our results have shown that the inclusion of RDW or anemia on the GRACE risk score allows the appropriate reclassification of the great majority of the patients in the high risk categories.

To the best of our knowledge, there are no other published studies that evaluated the addition of RDW on the GRACE risk score for prediction of in-hospital mortality, albeit much attention has been focused on the role of RDW as an independent predictor of mortality after ACS [11, 14, 15]. Increased RDW values are related to ineffective erythropoiesis (e.g. nutritional deficiencies of iron, folic acid and vitamin B12), increased red cell destruction (hemolytic anemia) and blood transfusion [8, 22]. Nonetheless, the mechanisms underlying the association between RDW and unfavorable clinical outcomes in ACS remain unclear. Systemic inflammation and oxidative stress, conditions related to the ACS, could be involved

in the mechanist links between elevated RDW and increased mortality [23-28]. Inflammation possibly contributes to an increased RDW by impairing iron metabolism and inhibiting the production of or response to erythropoietin [29]. Exposure to greater oxidative stress can cause anisocytosis by reducing red blood cell survival, thereby escalating release of premature red blood cells into the peripheral circulation [30]. Importantly, the RDW may be increased in early iron deficiency when the mean platelet volume and hemoglobin are still normal but anisocytosis is present. Indeed, increased heterogeneity of red blood cell size is associated with poorer outcomes even in patients with normal hemoglobin levels [11].

Anemia has the potential to amplify the myocardial ischemic insult in AMI and other ACS [7]. The already high myocardial oxygen extraction at baseline permits a very limited reserve of oxygen supply in the setting of anemia. Anemia can also increase the adrenergic tone, increasing the myocardial oxygen demand and thereby promoting ischemia [31]. Taken together, these factors cause an imbalance between oxygen delivery and myocardial oxygen demand. Moreover, anemia on admission for ACS has been recognized as a powerful independent predictor of poorer outcomes [7, 20, 32].

Interestingly enough, RDW it was not a univariate predictor of in-hospital mortality. Nevertheless, it became an independent predictor of in-hospital death after the inclusion in the adjusted. On the other hand, anemia was not a predictor of in-hospital mortality on univariate analysis and after the inclusion in the model adjusted for the GRACE Although this last finding is similar to that of Timóteo et al. [33] it did not confirm previous data that found anemia as an independent predictor of in-hospital mortality [7, 20, 32].

Few studies evaluated the impact of anemia combined with the GRACE risk score. A recent study by Maréchaux et. al investigated the addition of anemia to the GRACE risk score in intensive care unit subjects. Their outcome was death or AMI within 6 months [34]. Similar to us, the addition of anemia in the model improved the discrimination, global fit, and

calibration. However, this study was carried out in patients who had neither bleeding nor blood transfusion and follow-up period was 6 months, differing from our study. Meneveau et al. also demonstrated that the addition of anemia to the GRACE risk score for prediction of in-hospital mortality improved both the discriminatory capacity (c-statistic) and calibration (AIC, BIC and Hosmer-Lemeshow) of the model [20]. Besides, Timóteo et al. showed that the inclusion of anemia at admission in the GRACE predictive model provided only slight additional value with regard to in-hospital mortality discrimination and calibration (Hosmer-Lemeshow) [33]. We also found a slight improvement on discriminatory power (c-statistic) and calibration (Hosmer-Lemeshow) for GRACE score model with anemia. Intriguingly, the other measures of fit (AIC and BIC chi-square) were not improved in the anemia model in our study. To the best of our knowledge this is the first study to evaluate the inclusion of the RDW in the GRACE model. Despite the fact that the RDW model presented a slightly worst fit (Hosmer-Lemeshow and BIC criterion) it presented the best discrimination and AIC criterion.

Indeed, the proposed models in the present study (adding RDW or anemia to the GRACE risk score) were able to reclassify the most of the patients into different risk categories. Moreover, a large proportion of patients were better categorized after the inclusion of RDW or anemia to the original score. Our results are similar to those of Meneveau et al. [20], who demonstrated that GRACE risk score plus anemia allowed reclassification of a large proportion of patients appropriately. Therefore, our findings suggest that both the anemia and RDW may be improving risk stratification in patients with AMI.

Some potential limitations of the current study should be taken into consideration. First, it was a single-centre study and the cohort size was small. Second, our analysis is retrospective in nature and may be only viewed as hypothesis-generating. Third, this study didn't provide information about the relation between RDW and anemia. Nonetheless, recent

studies have suggested that RDW may predict mortality in subjects without anemia [11, 35]. Finally, the present study did not have exclusion criteria which may represent some background bias due to the heterogeneity of the subjects. However, this can facilitate the generalization of the data.

In conclusion, we found that RDW and anemia may provide additional information over the GRACE risk score in patients with AMI. Hence, improving risk stratification in these patients. RDW and anemia are widely available, they are routinely reported in completed blood count, and its measurement requires no additional cost. Therefore, these red cell indices have the potential to be very useful in the assessment of patients with AMI enhancing the high-risk patients' identification. Further multicenter studies are required to evaluate the impact of red cells indices to the GRACE risk score in large populations.

References

1. Greenberg G, Assali A, Vaknin-Assa H, et al. Hematocrit level as a marker of outcome in ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;105:435-40.
2. Hasin T, Sorkin A, Markiewicz W, Hammerman H, Aronson D. Prevalence and prognostic significance of transient, persistent, and new-onset anemia after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104:486-91.
3. Kurek T, Lenarczyk R, Kowalczyk J, et al. Effect of anemia in high-risk groups of patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2010;105:611-8.
4. Meroño O, Cladellas M, Recasens L, et al. In-hospital Acquired Anemia in Acute Coronary Syndrome. Predictors, In-hospital Prognosis and One-year Mortality. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:742-8.

5. Salisbury AC, Amin AP, Reid KJ, et al. Hospital-acquired anemia and in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2011;162:300-9 e3.
6. Vaglio J, Safley DM, Rahman M, et al. Relation of anemia at discharge to survival after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:496-9.
7. Younge JO, Nauta ST, Akkerhuis KM, Deckers JW, van Domburg RT. Effect of anemia on short- and long-term outcome in patients hospitalized for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2012;109:506-10.
8. Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, Cleland JG, Clark AL. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1155-62.
9. Förhécz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J* 2009;158:659-66.
10. van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, van der Meer P, Felker GM, Januzzi JL Jr. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *Am J Cardiol* 2010;12:129-36.
11. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;105:312-7.
12. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:818-27.
13. İlhan E, Guvenc TS, Altay S, et al. Predictive value of red cell distribution width in intrahospital mortality and postintervention thrombolysis in myocardial infarction flow in patients with acute anterior myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2012;23:450-4.

14. Isik T, Kurt M, Ayhan E, Tanboga IH, Ergelen M, Uyarel H. The impact of admission red cell distribution width on the development of poor myocardial perfusion after primary percutaneous intervention. *Atherosclerosis* 2012;224:143-9.
15. Sangoi MB, Da Silva SH, da Silva JE, Moresco RN. Relation between red blood cell distribution width and mortality after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2011;146:278-280.
16. Ramasamy I. Biochemical markers in acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 2011;412:1279-96.
17. Organization WH. Nutritional anaemias: report of WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1968;405:3-37.
18. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333 :1091.
19. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007;115:928-35.
20. Meneveau N, Schiele F, Seronde MF, et al. Anemia for risk assessment of patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2009;103:442-7.
21. Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern Med* 2009;150:795-802.
22. Zalawadiya SK, Veeranna V, Niraj A, Pradhan J, Afonso L. Red cell distribution width and risk of coronary heart disease events. *Am J Cardiol* 2010;106:988-93.
23. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail* 2010;16:230-8.

24. Jackson CE, Dalzell JR, Bezlyak V, et al. Red cell distribution width has incremental prognostic value to B-type natriuretic peptide in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1152-4.
25. Lappé JM, Horne BD, Shah SH, et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta* 2011;412:2094-9.
26. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:628-32.
27. Semba RD, Patel KV, Ferrucci L, et al. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: the Women's Health and Aging Study I. *Clin Nutr* 2010;29:600-4.
28. Wen Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension. *Exp Clin Cardiol* 2010;15:37-40.
29. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23.
30. Ghaffari S. Oxidative stress in the regulation of normal and neoplastic hematopoiesis. *Antioxid Redox Signal* 2008;10:1923-40.
31. Rousseau M, Yan RT, Tan M, et al. Relation between hemoglobin level and recurrent myocardial ischemia in acute coronary syndromes detected by continuous electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol* 2010;106:1417-22.
32. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, Clark LT, Eng C, Marmur JD. Usefulness of anemia in men as an independent predictor of two-year cardiovascular outcome in patients presenting with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2006;98:580-4.

33. Timóteo AT, Hamad H, Miranda F, et al. Can the presence of anemia on admission improve the predictive value of the GRACE risk score for short- and medium-term mortality after acute coronary syndrome?. *Rev Port Cardiol* 2012;31:279-85.
34. Maréchaux S, Barrailler S, Pincon C, et al. Prognostic value of hemoglobin decline over the GRACE score in patients hospitalized for an acute coronary syndrome. *Heart Vessels* 2012;27:119-27.
35. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med* 2009;169:515-23.

Table 1. Baseline clinical characteristics of the cohort

Variable	Overall cohort (n=109)
<i>Demographic and clinical data</i>	
Men	67 (61.5%)
Age (years)	62.2 ± 12.4
Race	
Black	2 (2.4%)
White	74 (89.2%)
Other	7 (8.4%)
<i>Medical History</i>	
Diabetes mellitus	52 (48.1%)
High blood pressure	94 (87.0%)
Previous myocardial infarction	21 (20.0%)
Previous coronary angioplasty	9 (8.3%)
Previous coronary bypass	3 (2.8%)
Previous stroke	6 (5.6%)
<i>In-hospital variables</i>	
Heart rate (beat/min)	85.9 ± 21.9
Systolic blood pressure (mmHg)	131.2 ± 27.4
Diastolic blood pressure (mmHg)	81.7 ± 18.9
Creatinine (mg/dL)	1.2 ± 1.1
Cardiac troponin T (ng/mL)	25.1 (6.97 – 88.35)
ST-segment deviation	88 (81.5%)
Killip class	
I	86 (79.6%)
II	3 (2.8%)
III	7 (6.5%)
IV	12 (11.1%)
Cardiac arrest	14 (13.0%)
Medication	
Aspirin	95 (88.0%)
β Blocker	80 (74.1%)
Diuretics	35 (32.4%)
Warfarin	3 (2.8%)
Fibrinolytic	17 (15.7%)
Clopidogrel	90 (83.3%)
Heparin	40 (37.0%)
Enoxaparin	35 (32.4%)
Statins	95 (88.0%)
Other	98 (90.7%)
Coronary angioplasty	45 (41.7%)
Coronary bypass	12 (11.1%)

Values expressed as number (percent), mean ± SD, or median (interquartile range).

Table 2. Cox univariate and multivariable logistic regression analyses on in-hospital mortality for components of Global Registry of Acute Coronary Events score, RDW and anemia.

Preditor			GRACE risk score		Model with RDW		Model with anemia	
	Univariate HR (95% CI)	p value	Multivariate HR (95% CI)	p value	Multivariate HR (95% CI)	p value	Multivariate HR (95% CI)	p value
Age	1.01 (0.97 – 1.06)	0.472	1.03 (0.99 – 1.08)	0.182	1.02 (0.98 – 1.07)	0.296	1.03 (0.99 – 1.09)	0.172
Heart rate	1.00 (0.98 – 1.02)	0.803	0.99 (0.97 – 1.01)	0.464	0.99 (0.97 – 1.02)	0.695	0.99 (0.97 – 1.02)	0.495
Systolic blood pressure	1.0 (0.97 – 1.01)	0.179	0.99 (0.97 – 1.01)	0.342	0.99 (0.97 – 1.01)	0.326	0.99 (0.97 -1.01)	0.331
Creatinine	1.18 (0.87 – 1.61)	0.281	0.99 (0.66 – 1.48)	0.955	0.97 (0.63 – 1.50)	0.904	0.95 (0.61 – 1.48)	0.826
Killip class	1.54 (1.11 – 2.14)	0.011	1.20 (0.81 – 1.77)	0.373	1.18 (0.80 – 1.77)	0.419	1.20 (0.81 – 1.77)	0.367
Cardiac arrest at admission	5.78 (2.35 – 14.22)	<0.001	6.2 (1.97 – 19.66)	0.002	7.22 (2.27 – 23.0)	0.001	6.1 (1.95 – 19.20)	0.002
ST-segment deviation	0.99 (0.35 – 2.78)	0.983	1.54 (0.45 – 5.33)	0.491	2.16 (0.58 – 8.08)	0.252	1.4 (0.40 – 5.12)	0.575
RDW	1.19 (0.95 – 1.49)	0.124	-	-	1.358 (1.04 – 1.77)	0.023	-	-
Anemia	1.55 (0.64 – 3.73)	0.332	-	-	-	-	1.30 (0.46 – 3.52)	0.639

HR, Hazard ratio; CI, confidence interval; RDW, red blood cell distribution width

Table 3. Fitting prediction of models

Measures of Fit	In Hospital Mortality		In Hospital Mortality	
	Without anemia	With anemia	Without RDW	With RDW
BIC	170.912	175.391	170.912	171.143
AIC	149.312	151.091	149.312	146.843
C-Statistic	0.745	0.754	0.745	0.769
Chi-square (Hosmer-Lemeshow)	9.137 (0.331)	7.337 (0.501)	9.137 (0.331)	11.516 (0.174)

BIC, Bayes information criterion; AIC, Akaike information criterion.

Table 4. Comparison of observed and predicted risk (in-hospital mortality) using the Global Registry of Acute Coronary Events score model with and without RDW information and percentage of patients reclassified into different risk categories

Model with RDW	Model without RDW			
	0 to < 1% n= 0	1 to < 5% n= 29	5 to < 10% n= 24	≥ 10% n= 51
0 to < 1% (n= 5)	0 (0%)	4 (13.8%)	0 (0%)	1 (1.9%)
Actual death rate (%)	0	0	0	0
1 to < 5% (n= 51)	0 (0%)	22 (75.9%)	14 (58.3%)	15 (29.4%)
Actual death rate (%)	0	3.4	0	7.8
5 to < 10% (n= 23)	0 (0%)	1 (3.4%)	8 (33.3%)	14 (27.5%)
Actual death rate (%)	0	0	4.2	7.8
≥ 10% (n= 25)	0 (0%)	2 (6.9%)	2 (8.4%)	21 (41.2%)
Actual death rate (%)	0	3.4	0	17.6
Reclassified (%)	0	56.9	65.2	16
Appropriately (%)	100	29.4	65.2	16
Inappropriately (%)	0	27.5	0	0

Table 5. Comparison of observed and predicted risk (in-hospital mortality) using the Global Registry of Acute Coronary Events score model with and without anemia information and percentage of patients reclassified into different risk categories

Model with anemia	Model without anemia			
	0 to < 1% n= 0	1 to <5% n= 31	5 to < 10% n= 28	≥ 10% n= 45
0 to < 1% (n= 5)	0 (0%)	4 (12.9%)	1 (3.6%)	0 (0%)
Actual death rate (%)	0	0	0	0
1 to < 5% (n= 51)	0 (0%)	22 (71.0%)	16 (57.1%)	13 (28.9%)
Actual death rate (%)	0	3.2	3.6	6.7
5 to < 10% (n= 23)	0 (0%)	3 (9.7%)	8 (28.6%)	12 (26.7%)
Actual death rate (%)	0	3.2	3.6	6.7
≥ 10% (n= 25)	0 (0%)	2 (6.4%)	3 (10.7%)	20 (44.4%)
Actual death rate (%)	0	3.2	0	20
Reclassified (%)	100	66.9	65.2	20
Appropriately (%)	0	66.9	65.2	20
Inappropriately (%)	100	0	0	0

4 CONCLUSÕES

- A inclusão de anemia, avaliada na admissão hospitalar, ao escore de risco GRACE para a predição de mortalidade durante o período de internação hospitalar, melhorou a calibração e a discriminação do modelo. Além disso, a adição de anemia ao modelo permitiu uma adequada reclassificação da maioria dos pacientes em diferentes categorias de risco;
- A adição do RDW, avaliado na admissão hospitalar, ao modelo GRACE para a predição de mortalidade durante o período de internação hospitalar, apresentou adequada calibração e discriminação. A inclusão de RDW no modelo, permitiu a reclassificação adequada dos pacientes, especialmente nas categorias de maior risco;
- As variáveis anemia e RDW demonstraram potencial prognóstico para utilização na avaliação de risco de pacientes com SCA, permitindo o aprimoramento da estratificação de risco realizada através do escore GRACE.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABU- ASSI, E. et al. Validation of the GRACE risk score for predicting death within 6 months of follow-up in a contemporary cohort of patients with acute coronary syndrome. **Revista Española de Cardiología**, v. 63, p. 640-648, 2010.

ADAMS, J.E. 3rd; ABENDSCHEIN, D.R.; JAFFE. A.S. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? **Circulation**, v. 88, p. 750-763, 1993.

AFONSO, L. et al. Prevalence, determinants, and clinical significance of cardiac troponin-I elevation in individuals admitted for a hypertensive emergency. **The Journal of Clinical Hypertension**, v.13, p. 551-556, 2011.

AL-NAJJAR, Y. et al. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. **European Journal of Heart Failure**, v. 11, p. 1155- 1162, 2009.

ALTER, D.A. et al. Evaluating the performance of the Global Registry of Acute Coronary Events risk adjustment index across socioeconomic strata among patients. **American Heart Journal**, v. 151, p. 323-331, 2006.

ANG, D.S. et al. The prognostic significance of early and late anemia in acute coronary syndrome. **QJM: monthly journal of the Association of Physicians**, v. 105, p. 445-454, 2012.

ANTMAN, E.M. et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. **The New England Journal of Medicine**, v. 335, p. 1342-1349, 1996.

ANTMAN, E.M. et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 284, p. 835-842, 2000.

APPLE, F.S. et al. . Use of the Centaur TnI-Ultra assay for detection of myocardial infarction and adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. **Clinical Chemistry**, v.54, p. 723-728, 2008.

ARAGAM, KG. et al. Does simplicity compromise accuracy in A.C.S. risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. **PLoS one**, v. 4, p. e7947, 2009.

ARAKAWA, N. et al. Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. **Cardiology**, v. 85, p. 334-340, 1994.

ARCHOBOLD, R. A. et al. Hemoglobin concentration is an independent determinant of heart failure in acute coronary syndrome: a cohort analysis of 2310 patients. **American Heart Journal**, v. 152, p. 1091-05, 2006.

AYALA, T.H.; SCHULMAN, S.P. Pathogenesis and Early Management of Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes. **Cardiology Clinics**, v. 24, p. 19-35, 2006.

BATH, P. et al. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. **Stroke**, v. 35, p. 622-626, 2004.

BETRAND, M.E. et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. **European Heart Journal**, v. 21, p. 1406-1432, 2000.

BEUTLER, E.; WALER, J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? **Blood**, v. 107, p. 1747-1750, 2006.

BEYAN, C. Is mean platelet volume a predictive marker in patients with venous thrombosis? **Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v.18, p. 670-671, 2012.

BIASUCCI, L.M. et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. **Circulation**, v. 99, p. 855-860, 1999.

BINDRA, K. et al. Abnormal haemoglobin levels in acute coronary syndromes. **QJM: Montly Journal of the Association of Physicians**, v. 99, p. 851-862, 2006.

BINGISSER, R. et al. Cardiac troponin: a critical review of the case for point-of-care testing in the ED. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 30, p. 1639-1649, 2012.

BOERSMA, E. et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. **Circulation**, v. 101, p. 2557-2567, 2000.

BRAUNWALD, E. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-STsegment elevation myocardial infarction: a report of the

American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Journal of the American College of Cardiology*, v. 40, p. 1366-1374, 2002.

BRAUNWALD, E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation*, v. 98, p. 2219-2222, 1998.

CAIXETA, A. et al. Predictive value of C-reactive protein on 30-day and 1-year mortality in acute coronary syndromes: an analysis from the AQUIITY trial. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, v. 31, p. 154-164, 2011.

CAMERON, H.P.; IBBOTSON, R.M.; CARSON, P.H.M. Platelet size in myocardial infarction. *British Medical Journal*, v. 28, p. 449-451, 1983.

CANNON, C.P. et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 30, p. 133-140, 1997.

CAVUSOGLU, E. et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *International Journal of Cardiology*, v. 141, p. 141-146, 2010.

CAVUSOGLU, E. et al. Usefulness of anemia in men as an independent predictor of two years cardiovascular outcome in patients presenting with acute coronary syndrome. *The American Journal of Cardiology*, v. 98, p. 580-584, 2006.

CAVUSOGLU, E. et al. Usefulness of the White Blood Cell Count as a Predictor of Angiographic Findings in an Unselected Population Referred for Coronary Angiography. *The American Journal of Cardiology*, v. 98, p. 1189-1193, 2006.

CELIK, S.; GIANNITSIS, E.; WOLLERT, K.C. Cardiac troponin T concentrations above the 99th percentile value as measured by a new high-sensitivity assay predict long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes undergoing routine early invasive strategy. *Clinical Research in Cardiology*, v. 100, p. 1077-1085, 2011.

CHAN, M.Y. et al. Recalibration of the Global Registry of Acute Coronary Events risk score in a multiethnic Asian population. *American Heart Journal*, v. 162, p. 291-299, 2011.

COOK, N.R. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation*, v. 115, p. 928 – 935, 2007.

COOK, N.R., RIDKER, P.M. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. **Annals of Internal Medicine**, v. 150, p. 795 – 802, 2009.

COOPER, H.A. et al. White blood cell count and mortality in patients with ischemic and nonischemic left ventricular systolic dysfunction (an analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction [SOLVD]). **The American Journal of Cardiology**, v. 84, p. 252-257, 1999.

CORASH, L.; TAN H.; GRALNICK, H.R. Heterogeneity of human whole blood platelet subpopulations. I. Relationship between buoyant density, cell volume, and ultrastructure. **Blood**, v. 49, p. 71-87, 1977.

CORREIA, LC. et al. Prognostic value of GRACE scores versus TIMI score in acute coronary syndromes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, p. 613-619, 2010.

COTTER, G. et al. Prior peripheral vascular disease and cerebrovascular disease are independent predictors of increased 1 year mortality in patients with acute coronary syndromes: results from OPUS-TIMI 16. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 35, p. 410A, 2000.

DABBAH, S. et al. Relation between red blood cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. **The American Journal of Cardiology**, v. 105, p. 312-317, 2010.

D'ASCENZO, F. et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. **Contemporary Clinical Trials**, v. 33, p. 507-514, 2012.

DE LEMOS, J.A. et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, p. 1014-1021, 2001.

DE PAULA, A.A. Hemograma na prática médica. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v. 75, p. 55-72, 1998.

DeWOOD M.A. et al. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. **The New England Journal of Medicine**, v. 315, p. 417-423, 1986.

DUFFY, BK. et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long term mortality after percutaneous coronary intervention. **The American Journal of Cardiology**, v. 97, p. 993-996, 2006.

EAGLE, K.A. et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. **The Journal of the American Medical Association**, v. 291, p. 2727-2733, 2004.

EGGERS, KM. et al. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. **American Heart Journal**, v. 160, p. 88-94, 2010.

ELBAROUNI, B. et al. Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Investigators. Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. **American Heart Journal**, v. 158, p. 392-399, 2009.

ENDLER, G. et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. **British Journal of Haematology**, v. 117, p. 399-404, 2002.

FAILACE, R. Hemograma: manual de interpretação, 4 ed. Artmed Editora, 2003.

FELKER, G.M. et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank for Cardiovascular Diseases. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 50, p. 40-47, 2007.

FOX, K.A. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). **British Medical Journal**, v. 333, p. 1091-1096, 2006.

FÖRHÉCZ, Z. et al. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. **American Heart Journal**, v. 158, p. 659-666, 2009.

FROSSARD, M. et al. Platelet function predicts myocardial damage in patients with acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 110, p. 1392-1397, 2004.

FURMAN, M.I. et al. Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). **American Heart Journal**, v. 147, p. 42-48, 2004.

FUSTER, V. et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. **The New England Journal of Medicine**, v. 326, p. 242-50; 310-318, 1992.

GIANNITSIS, E.; KATUS, H.A. Troponins and high-sensitivity troponins as markers of necrosis in CAD and heart failure. **Herz**, v. 34, p. 600-606, 2009.

GONZÁLEZ-FERRER, J.J. et al. Influence of hemoglobin level on in-hospital prognosis in patients with acute coronary syndrome. **Revista Española de Cardiología**, v. 61, p. 945-952, 2008.

GREENBERG, G.; et al. Hematocrit Level as a Marker of Outcome in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. **The American Journal of Cardiology**, v. 105, p. 435-440, 2010.

GROTTO, H.Z.W. O hemograma: importância para a interpretação da biópsia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, p. 178-182, 2009.

HASIN, T. et al. Prevalence and Prognostic Significance of Transient, Persistent, and New-Onset Anemia After Acute Myocardial Infarction. **The American Journal of Cardiology**, v. 104, p. 486-91, 2009.

HARRELL, F.E. Jr. *Regression Modeling Strategies*, 1ª ed. Springer, 2001.

HOSMER, D.W., LEMESHOW, S. A goodness-of-fit test for the multiple logistic regression model. **Communications in Statistics** 1980, v. A10, p. 1043-1069, 1980.

HEESCHEN, C. et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 35, p.1535-1542, 2000.

HEIDENREICH, P.A. et al. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 38, p. 478-485, 2001.

HOFFMANN, L.P. et al. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 39, p. 25-28, 2007.

HOISETH, A.D. et al. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**, v.66, p. 775-781, 2011.

HOLLY, J. et al. Prospective evaluation of the use of the thrombolysis in myocardial infarction score as a risk stratification tool for chest pain patients admitted to an ED observation unit. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 31, p. 185-189, 2012.

HOLMSTRÖM, A. et al. Red blood cell distribution width and its relation to cardiac function and biomarkers in a prospective hospital cohort referred for echocardiography. **European Journal of Internal Medicine**, v. 23, p. 604-609, 2012.

HORNE, BD. et al. Which white blood cells subtypes predict increased cardiovascular risk? **Journal of the American College of Cardiology**, v.45, p. 1638-1643, 2005.

HYDE, T.A. et al. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. **The American Journal of Cardiology**, v. 84, p. 379-385, 1999.

ILHAN, E. et al. Predictive value of red cell distribution width in intrahospital mortality and postintervention thrombolysis in myocardial infarction flow in patients with acute anterior myocardial infarction. **Coronary Artery Disease**, v. 23, p. 450-454, 2012.

ISIK, T. et al. The impact of admission red cell distribution width on the development of poor myocardial perfusion after primary percutaneous intervention. **Atherosclerosis**, v. 224, p. 143-149, 2012.

JABER, W.A. et al. CHF on presentation is associated with markedly worse outcomes among patients with acute coronary syndromes: PURSUIT trial findings. **Circulation**, v. 100, I433, 1999.

JAFFE, A.S. et al. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosis of acute myocardial infarction. **Clinical Chemistry**, v. 42, p. 1770-1776, 1996.

JAMES, S.K. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. **Circulation**, v. 108, p. 275-281, 2003.

JAMES, S.K. et al. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 48, p. 1146-1154, 2006.

JAMES, SK. et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 41, p. 916-924, 2003.

KARPATKIN, S. Heterogeneity of human platelets. I. Metabolic and kinetic evidence suggestive of young and old platelets. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 48, p. 1073-1082, 1969.

KATUS, H.A. et al. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. **Clinical Chemistry**, v. 38, p. 386-393, 1992.

KAVSAK, P.A. et al. Identification of myocardial injury in the emergency setting. **Clinical Biochemistry**, v. 43, p. 539-544, 2010.

KAVSAK, P.A. et al. Short- and long-term risk stratification using a next-generation, high-sensitivity research cardiac troponin I (hs-cTnI) assay in an emergency department chest pain population. **Clinical Chemistry**, v. 55, p. 1809-1085, 2009.

KLEIN, W.; HÖDL, R.; KRAXNER, W. Diagnosis and risk stratification in patients with acute coronary syndromes according to ESC guidelines. **Thrombosis Research**, v. 103, p. 57-61, 2001.

KUMAR, A.; CANNON, C.P. Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, part I. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 84, p. 917-938, 2009.

LATINI, R. et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. **Circulation**, v.116, p. 1242-1249.

LEE, C.D. et al. White blood cell count and incidence of coronary heart disease and ischemic stroke and mortality from cardiovascular disease in African-American and White men and women: atherosclerosis risk in communities study. **American Journal of Epidemiology**, v. 154, p. 758-764, 2001.

LEE, T.H.; GOLDMAN L. Evaluation of the patient with acute chest pain. **The New England Journal of Medicine**, v. 342, p. 1187-1195, 2000.

LINDAHL, B. et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during instability in coronary artery disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 343, p. 1139-1147, 2000.

LINDAHL, B. et al. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-STsegment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 45, p. 533-541, 2005.

LINDAHL, B.; VENGE, P.; JAMES, S. The new high-sensitivity cardiac troponin T assay improves risk assessment in acute coronary syndromes. **American Heart Journal**, v. 160, p. 224-229, 2010.

LIPSIC, E. et al. Hemoglobin levels and 30-day mortality in patients after myocardial infarction. **International Journal of Cardiology**, v. 100, p. 289-292, 2005.

LIUZZO, G. et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. **The New England Journal of Medicine**, v. 331, p. 417-424, 1994.

MAHMOUD, W.E. et al. Validation of TIMI and GRACE acute coronary risk scores in Alexandria Governorate and their role in the comparison of quality of care between hospitals. *The Journal of the Egyptian Public Health Association*, v. 85, p. 1-28, 2010.

MARÉCHAUX, S. et al. Prognostic value of hemoglobin decline over the GRACE score in patients hospitalized for an acute coronary syndrome. **Heart Vessels**, v. 27, p. 119-127, 2012.

MARTIN, J.; BATH, P.M.W.; BURR, M.L. Increased platelet size following myocardial infarction is associated with subsequent death and nonfatal reinfarction. **Lancet**, v. 338, p. 1409-1411, 1991.

MAURI, F. et al. Clinical value of 12-lead electrocardiography to predict the long-term prognosis of GISSI-1 patients. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, p. 1594-1600, 2002.

MEGA, J.L. et al. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 44, p. 335-339, 2004.

MELANSON, S.E.; MORROW, D.A.; JAROLIN, P. Earlier detection injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 128, p. 282-286, 2007.

MELKI, D.; AGEWALL, S.; JEMBERG, T. Diagnostic value of high sensitive troponin T in chest pain patients with no persistent ST-elevation. **Scandinavian Cardiovascular Journal**, v. 45, p. 198-204, 2011.

MENEVEAU, N. et al. Anemia for risk assessment of patients with acute coronary syndromes. **The American Journal of Cardiology**, v. 103, p. 442-447, 2009.

MERÓN, O. et al. In-hospital Acquired Anemia in Acute Coronary Syndrome. Predictors, In-hospital Prognosis and One-year Mortality. **Revista Española de Cardiología**, v. 65, p. 742-748, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Indicadores e dados básicos 2011- Taxa de Mortalidade Específica por Doenças Isquêmicas do Coração em 2010**. Disponível em <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2011/c08.def>>. Acesso em: 13 nov. 2012.

MISTRY, NF.; VESELY, MR. Acute coronary syndromes: from the emergency department to the cardiac care unit. **Cardiology Clinics**, v. 30, p. 617-627, 2012.

MORROW, D.A. et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy thrombolysis in myocardial infarction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 31, p. 1460-1465, 1998.

MORROW, D.A. et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. **Circulation**, v. 115, p. 356-375, 2007.

MORROW, D.A. et al. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 294, p. 2866-2871, 2005.

MUELLER, C. et al. Inflammation, long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in consecutive patients. **Circulation**, v. 105, p. 1412-1415, 2002.

NDREPEPS, G. et al. Comparison of prognostic value of high-sensitivity and conventional troponin T in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. **Clinica Chimica Acta**, v. 412, p. 1350-1356, 2011.

NÚÑEZ, J. et al. Prognostic Value of White Blood Cell Count in Acute Myocardial Infarction: Long-Term Mortality. **Revista Española de Cardiología**, v. 58, p. 631-639, 2005.

OLIVEIRA, R.A.G. Hemograma: como fazer e interpretar. Livraria Médica Paulista Editora, 2007.

ORAKZAI, S.H. et al. Relationship between White Blood Cell Count and Framingham Risk Score in Asymptomatic Men. **Archives of Medical Research**, v. 38, p. 386-391, 2007.

PABON, P. et al. The effect of mean platelet volume on the short-term prognosis of acute myocardial infarction. **Revista Española de Cardiología**, v. 51, p. 816-822, 1998.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Distribution of Causes of Deaths**. Disponível em: <http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=6722&Itemid=2391&lang=en>. Acesso: 12 de novembro de 2012.

PANTEGHINI M. et al. Single-point cardiac troponin T at coronary care unit discharge after myocardial infarction correlates with infarct size and ejection fraction. **Clinical Chemistry**, v. 48, p.1432-1436, 2002.

PASCUAL-FIGAL, DA. et al. Red blood cell distribution width predicts new-onset anemia in heart failure patients. **International Journal of Cardiology**, v. 160, p. 196-200, 2012.

PATEL, K.V. et al. Red Blood Cell Distribution Width and the Risk of Death in Middle-aged and Older Adults. **Archives of Internal Medicine**, v. 169, p. 515-523, 2009.

PENTTILÄ, K. et al. Myoglobin, creatine kinase MB, troponin T, troponin I - rapid bedside assays in patients with acute chest pain. **International Journal of Clinical & Laboratory Research**, v. 29, p. 93-101, 1999.

PERLSTEIN, T. S. et al. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. **Archives of Internal Medicine**, v. 169, p. 588-594, 2009.

PIEPER, KS. et al. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Investigators. Validity of a risk-prediction tool for hospital mortality: the Global Registry of Acute Coronary Events. **American Heart Journal**, v. 157, p. 1097-1105, 2009.

PIZZULI, L. et al. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable or non-cardiac chest pain. **European Heart Journal**, v. 19, p. 80-84, 1998.

POLLACK, CV.; BRAUNWALD, E. 2007 update to the ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: implications for emergency department practice. **Annals of Emergency Medicine**, v. 51, p.591-606, 2008.

POPE, J.H. et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. **The New England Journal of Medicine**, v. 342, p. 1163-1170, 2000.

POSADA, D. BUCKLEY, T.R. Model selection and model averaging in phylogenetics: advantages of akaike information criterion and Bayesian approaches over likelihood ratio tests. **Systematic Biology**, v. 53, p. 793 – 808, 2004.

RAMASAMY, I. Biochemical markers in acute coronary syndrome. **Clinica Chimica Acta**, v. 412, p. 1279-1296, 2011.

REICHLIN, T. et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. **The New England Journal of Medicine**, v. 361, p. 858-867, 2009.

ROBBINS, S.L. et al. Robbins & Cotran: As bases patológicas das doenças, 7^a ed. Elsevier, 2005.

ROFFI, M. et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. **Circulation**, v. 104, p. 2767-2771, 2001.

ROGER, V.L. et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update : A Report From the American Heart Association. **Circulation**, v. 125, p. e2-e220, 2012.

ROSJO, H. et al. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: Distribution, associated factors, and relation to outcome. **Intensive Care Medicine**, v. 37, p. 77-85, 2011.

ROSSEAU, M. et al. Relation between hemoglobin level and recurrent myocardial ischemia in acute coronary syndromes detected by continuous electrocardiographic monitoring. **The American Journal of Cardiology**, v. 106, p. 1417-1422, 2010.

SABATINE, M.S. et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. **Circulation**, v. 117, p. 1936-1944, 2008.

SABATINE, MS. et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. **Circulation**, v. 105, p. 1760-1763, 2002.

SABATINE, MS.; ANTMAN, EM. The thrombolysis in myocardial infarction risk score in unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 41, p. 89-95, 2003.

SALISBURY, A. et al. Hospital-acquired anemia and in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. **American Heart Journal**, v. 162, p. 300-309, 2011.

SANCHIS, J. et al. Prognostic Usefulness of White Blood Cell Count on Admission and One-Year Outcome in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Chest Pain. **The American Journal of Cardiology**, v. 98, p. 885-889, 2006.

SANGOI, M.B. et al. Relation between red blood cell distribution width and mortality after acute myocardial infarction. **International Journal of Cardiology**, v. 146, p. 278-280, 2011.

SARMENTO, L.R.; GUS, M. Terapia trombolítica no infarto agudo do miocárdio. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, v. 4, p. 38-42, 1998.

SCHIELE, F. et al. C-reactive protein improves risk prediction in patients with acute coronary syndromes. **European Heart Journal**, v. 31, p. 290-297, 2010.

SCHREIBER, D.H. et al. Short-term (90 min) diagnostic performance for acute non-ST segment elevation myocardial infarction and 30-day prognostic evaluation of a novel third-generation high sensitivity troponin I assay. **Clinical Biochemistry**, v. 45, p.1295-1301, 2012.

SCIRICA, B.M. Acute Coronary Syndrome: Emerging Tools for Diagnosis and Risk Assessment. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55, p. 1403-1415, 2010.

SCIRICA, B.M. et al. Concentrations of C-reactive protein and B-type natriuretic peptide 30 days after acute coronary syndromes independently predict hospitalization for heart failure and cardiovascular death. **Clinical Chemistry**, v. 55, p. 265-273, 2009.

SOVANITTO, S. et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. **The Journal of the American Medical Association**, v. 281, p. 707-713, 1999.

STRACKE, S. et al. GRACE risk score as predictor of in-hospital mortality in patients with chest pain. **Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society**, v. 99, p. 627-631, 2010.

SULEIMAN, M. et al. Admission C-reactive protein levels and 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. **The American Journal of Medicine**, v. 115, p. 695-701, 2003.

SULEIMAN, M. et al. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction predictive role of C-reactive protein. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 47, p. 962-896, 2006.

TANG, EW.; WONG, CK.; HERBISON, P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. **American Heart Journal**, v. 153, p. 29-35, 2007.

TEFFERI, A.; HANSON, C.A.; INWARDS, D.J. How to interpret and pursue an abnormal complete blood cell count in adults. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 80, p. 923-936, 2005.

THEROUX, P. et al. Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade improves outcomes in diabetic patients presenting with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: results from the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) study. **Circulation**, v. 102, p. 2466-2472, 2000.

THYGESEN, K.; ALPERT, J.S.; WHITE, H.D. Universal definition of myocardial infarction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 50, p. 2173-2195, 2007.

TIMÓTEO, A.T. et al. Can the presence of anemia on admission improve the predictive value of the GRACE risk score for short- and medium-term mortality after acute coronary syndrome? **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 31, p. 279-285, 2012.

TONELLI, M. et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. **Circulation**, v. 117, p. 163-168, 2008.

TURNER S.J. et al. Routine hematologic clinical tests as prognostic markers in patients with acute coronary syndromes. **American Heart Journal**, v. 155, p. 806-816, 2008.

VAGDATLI, E. et al. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. **Hippokratia**, v. 14, p. 28-32, 2010.

VAGLIO, J. et. al. Relation of anemia at discharge to survival after acute coronary syndromes. **The American Journal of Cardiology**, v. 96, p. 496-499, 2005.

VAN der LOO, B.; MARTIN, J.F. A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 19, p. 672-679, 1999.

VAN DER ZEE, PM. et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide identifies patients with chest pain at high long-term cardiovascular risk. **The American Journal of Medicine**, v. 124, p. 961-969, 2011.

VAN KIMMENADE, R.R. et al. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. **European Journal of Heart Failure**, v. 12, p. 129-136, 2010.

VAYA, A. et al. Association between red blood cell distribution width and the risk of future cardiovascular events. **Clinical Hemorheology and Microcirculation**, v. 50, p. 221-225, 2012.

VENGE, P.; JANSSON, L.; LINDAHL, B. Clinical performance of two highly sensitive cardiac troponin I assays. **Clinical Chemistry**, v. 55, p. 109-116, 2009.

VENGE, P. et al. High-sensitivity cardiac troponin I access prototype assay and the impact on the diagnosis of myocardial ischemia. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 54, p. 1165-1172, 2009.

VESLEY, MR.; KELEMAN, MD. Cardiac risk assessment: matching intensity of therapy to risk. **Cardiology Clinics**, v. 24, p. 67-78, 2006.

XUE, Y. et al. Serial changes in high-sensitive troponin I predict outcome in patients with decompensated heart failure. **European Journal of Heart Failure**, v. 13, p. 37-42, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Disponível em: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_chapter1.pdf>. Acesso: 13 de novembro de 2012. **lege of Cardiology**, v. 54, p. 1165-1172, 2009.

VESLEY, MR.; KELEMAN, MD. Cardiac risk assessment: matching intensity of therapy to risk. **Cardiology Clinics**, v. 24, p. 67–78, 2006.

XUE, Y. et al. Serial changes in high-sensitive troponin I predict outcome in patients with decompensated heart failure. **European Journal of Heart Failure**, v. 13, p. 37-42, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on noncommunicable diseases 2010**. Disponível em: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_chapter1.pdf>. Acesso: 13 de novembro de 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The top 10 causes of death 2008**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>>. Acesso: 13 de novembro de 2012.

WU, A.H.B. et al. Creatine kinase MB isoforms in patients with myocardial infarction and skeletal muscle injury. Ramifications for early detection of acute myocardial infarction. **Clinical Chemistry**, v. 38, p. 2396-23400, 1992.

WU, W.C. et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, p. 1230-1236, 2001.



YEN, M.H. et al. Association between Admission White Blood Cell Count and One-Year Mortality in Patients with Acute Coronary Syndromes. **The American Journal of Medicine**, v. 115, p. 318-21, 2003.

YOUNGE, J.O. et al. Effect of anemia on short- and long-term outcome in patients hospitalized for acute coronary syndromes. **The American Journal of Cardiology**, v. 109, p. 506-510, 2012.

ZALAWADIYA, S.K. et al. Red cell distribution and risk of coronary heart disease events. **The American Journal of Cardiology**, v. 106, p. 988-993, 2010.

6 ANEXOS

Anexo A – Carta de aprovação do protocolo de pesquisa

	<p>MINISTÉRIO DA SAÚDE Conselho Nacional de Saúde Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)</p>	<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa Comitê de Ética em Pesquisa - CEP- UFSM REGISTRO CONEP: 243</p>	
---	--	---	---

CARTA DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa – UFSM, reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – (CONEP/MS) analisou o protocolo de pesquisa:

Título: Avaliação do Potencial Prognóstico de Índices Hematimétricos em Pacientes com Suspeita de Síndrome Coronária Aguda
Número do processo: 23081.012137/2011-11
CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética): 0249.0.243.000-11
Pesquisador Responsável: Rafael Moresco

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as Diretrizes estabelecidas na Resolução 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente a este Comitê. O pesquisador deve apresentar ao CEP:

Julho/2012 - Relatório parcial
Fevereiro/2013 - Relatório final

Os membros do CEP-UFSM não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores.

DATA DA REUNIÃO DE APROVAÇÃO: 21/10/2011

Santa Maria, 24 de Outubro de 2011



Félix A. Antunes Soares
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa-UFSM
 Registro CONEP N. 243.

Anexo B – Comprovante de submissão do artigo científico

Elsevier Editorial System(tm) for Clinica Chimica Acta
Manuscript Draft

Manuscript Number: CCA-D-13-00226

Title: Red blood cell indices improve risk stratification in patients with acute myocardial infarction

Article Type: Research Paper

Keywords: Anemia; Myocardial Infarction; Red blood cell distribution width; Risk stratification.

Corresponding Author: Prof. Rafael Moresco, PhD

Corresponding Author's Institution: Universidade Federal de Santa Maria

First Author: Manuela B Sangoi

Order of Authors: Manuela B Sangoi; Naiara S Guarda; Ana Paula P Rödel; Pietra Zorzo; Priscila O Borges; Lara P Cargin; José Antonio M De Carvalho; Melissa O Premaor; Rafael Moresco, PhD

Abstract: Background: The aim of this study was assess whether red blood cell distribution width (RDW) and anemia have additional prognostic value on Global Acute of Coronary Events (GRACE) risk score in prediction of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction (AMI) and whether these indices could improve risk stratification.

Methods: A cohort was carried out at the University Hospital of Santa Maria-RS. The laboratory database and medical registry were used to identify patients with AMI. A total of 109 patients were eligible for the present study. Cox regression models were calculated including GRACE risk score variables plus RDW or anemia. The primary outcome evaluated was all-cause in-hospital mortality. The addition of RDW to the model showed adequate discrimination (c- statistic 0.769) and calibration (Hosmer-Lemeshow p-value 0.174) and led to appropriate reclassification of 65.2 and 16% of patients in the high risk categories. When anemia was added to the GRACE risk score, it improved discrimination (c-statistic 0.754) and calibration (Hosmer-Lemeshow p-value 0.501). Moreover, the reclassification of 66.9%, 65.2 %, and 20% of patients in different risk categories, were considered appropriate.

Conclusions: We found that RDW and anemia may provide additional information over the GRACE risk score in patients with AMI.

Suggested Reviewers: Andrew T Yan
yana@smh.ca

Pierre V Ennezat
ennezat@yahoo.com

Doron Aronson
daronson@techunix.technion.ac.il

Hotmail

Novo | Responder Responder a todos Encaminhar | Excluir Lixo Eletrônico Limpar ▾ Marcar como ▾ Mover para ▾ Categorias

Caixa de Entrada

Pastas

Lixo (15)

Rascunhos

Enviados

Excluídos (19)

Nova pasta

Visualizações rápida:

Documentos

Fotos

Sinalizadas

Nova categoria

Messenger

Entrar no Messenger

Início

Contatos

Calendário

Atualização
gratuita
Outlook.com

Enc: A manuscript number has been assigned: CCA-D-13-00226 [Voltar para mensagens](#) |

Professor Rafael
Para Manuela Sangoi

15:26
Responder ▾

 1 anexo (331,1 KB)

Exibição Ativa do Hotmail



CCA-D-13-...pdf
Baixar (331,1 KB)

Baixar como zip

— Mensagem encaminhada —

De: Alan Wu <us-cca@comcast.net>**Para:** mmoresco@yahoo.com.br**Enviadas:** Terça-feira, 5 de Março de 2013 14:56**Assunto:** A manuscript number has been assigned: CCA-D-13-00226

Ms. Ref. No.: CCA-D-13-00226

Title: Red blood cell indices improve risk stratification in patients with acute myocardial infarction

Clínica Química Acta

Dear Prof. Rafael Moresco,

Your submission entitled "Red blood cell indices improve risk stratification in patients with acute myocardial infarction" has been been assigned the following manuscript number: CCA-D-13-00226.

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/cca/>.

Your username is: mmoresco@yahoo.com.br

If you need to retrieve password details, please go to: http://ees.elsevier.com/cca/automail_query.asp

Thank you for submitting your work to this journal.

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

Kind regards,

Alan H. Wu, Ph.D.
Editor
Clínica Química Acta