

Associação entre o índice de anisocitose (RDW) e a ocorrência de morte ou enfarte aos seis meses em doentes com síndrome coronária aguda [73]

SÉRGIO NABAIS^{1,3}, NUNO LOSA², ANTÓNIO GASPAR^{1,3}, SÉRGIA ROCHA^{1,3}, JOÃO COSTA^{1,4}, PEDRO AZEVEDO^{1,4}, LUÍS BASTO^{1,5}, MIGUEL ÁLVARES PEREIRA^{1,5}, ADELINO CORREIA^{1,5,6}

1 Serviço de Cardiologia, Hospital de S. Marcos, Braga, Portugal
2 Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho, Braga, Portugal

Rev Port Cardiol 2009; 28 (9): 905-924

RESUMO

Introdução: Recentemente foi descrito que valores elevados do índice de anisocitose (RDW) podem estar associados a eventos adversos em doentes com insuficiência cardíaca e em doentes com doença coronária estável. O objectivo deste estudo foi determinar o valor prognóstico do RDW em doentes com síndrome coronária aguda (SCA).

Métodos: Foram estudados 1796 doentes admitidos por SCA na Unidade de Cuidados Intensivos de Cardiologia do nosso Serviço. Os doentes foram agrupados segundo os tercís da distribuição de RDW e foram comparadas as características clínicas e laboratoriais, tratamento e eventos adversos de acordo com o valor basal do RDW. O evento adverso primário do estudo foi a ocorrência de morte ou enfarte do miocárdio no seguimento aos seis meses.

Resultados: Os doentes com valores mais elevados de RDW tinham idade mais avançada e história mais frequente de enfarte do miocárdio, e apresentaram mais frequentemente disfunção renal, anemia e classe Killip >I na admissão ($p < 0,05$). Níveis mais elevados de RDW encontraram-se associados a maior mortalidade (tercil 1: 8,2%; tercil 2: 10,9%; tercil 3: 15,5%; $p = 0,001$ para a tendência) e a maior ocorrência do evento combinado de morte ou

ABSTRACT

Background: Higher values of red cell distribution width (RDW) may be associated with adverse outcomes in patients with heart failure and in those with stable coronary artery disease. We assessed the hypothesis that higher RDW values are associated with adverse cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes (ACS).

Methods: We studied 1796 patients with ACS admitted to a coronary care unit. We analyzed clinical and laboratory characteristics, management, and outcomes of patients according to tertiles of baseline RDW. The primary outcome was death or myocardial infarction (MI) during six-month follow-up.

Results: Patients with higher RDW values tended to be older, were more likely to be female and have a history of MI, and more often had renal dysfunction, anemia, and Killip class >I on admission ($p < 0.05$). Higher RDW values were associated with increased 6-month mortality (tertile 1: 8.2%; tertile 2: 10.9%; tertile 3: 15.5%; $p = 0.001$ for trend) and increased 6-month death/MI rates (tertile 1, 13.0%; tertile 2, 17.2%; tertile 3, 22.9%; $p < 0.0001$ for trend). An association between higher RDW and increased 6-month death/MI rates was found in patients with non-ST-elevation ACS (10.5% vs. 15.3% vs. 22.7%; $p < 0.001$ for trend), with a tendency in

enfarte do miocárdio aos seis meses (tercil 1: 13,0%; tercil 2: 17,2%; tercil 3: 22,9%; $p < 0,0001$ para a tendência). A associação entre níveis elevados de RDW e a ocorrência de morte ou enfarte do miocárdio aos seis meses verificou-se nos doentes admitidos por SCA sem supradesnivelamento do segmento ST (10,5% vs 15,3% vs 22,7%; $p < 0,001$ para a tendência), com uma forte tendência nos doentes admitidos por SCA com supradesnivelamento ST (15,1% vs 19,1% vs 23,1%; $p = 0,053$ para a tendência). Após ajuste para as características basais e tratamento num modelo de regressão logística multivariada, níveis mais elevados de RDW permaneceram associados de forma independente ao evento adverso primário do estudo mas não à mortalidade por qualquer causa. Utilizando o primeiro tercil como referência, o odds ratio (OR) ajustado para morte/enfarte do miocárdio aos seis meses para os doentes no grupo com RDW mais elevado foi 1,43 (intervalo de confiança [IC] a 95%: 1,00-2,05; $p = 0,049$). Tomando o RDW como uma variável contínua, o OR ajustado para morte/enfarte do miocárdio aos seis meses foi 1,16 (IC a 95%: 1,03-1,30; $p = 0,017$) para cada aumento de 1% no RDW.

Conclusões: O RDW é um factor prognóstico de fácil identificação após uma SCA. Valores elevados de RDW estão associados de forma progressiva e independente à ocorrência de eventos adversos em doentes com SCA.

Palavras-Chave

Síndrome coronária aguda; Enfarte do Miocárdio; Índice de anisocitose; RDW; Hemoglobina; Anemia; Prognóstico.

patients admitted with ST-elevation MI (15.1% vs. 19.1% vs. 23.1%; $p = 0.053$ for trend). After adjustment for baseline characteristics and treatment, higher RDW values remained independently associated with the study's primary composite outcome but not with all-cause death. Using the first tertile of RDW as reference, the adjusted odds ratio (OR) for 6-month death/MI among patients in the highest RDW tertile was 1.43 (95% confidence interval [CI], 1.00-2.05; $p = 0.049$). Using RDW as a continuous variable, the adjusted OR for 6-month death/MI was 1.16 (95% CI, 1.03-1.30; $p = 0.017$) per 1% increase in RDW.

Conclusions: RDW is an easily determined predictor of outcome after ACS. We found a graded independent association between higher RDW values and adverse outcomes in patients with ACS.

Key words

Acute coronary syndrome; Myocardial infarction; Red blood cell distribution width; RDW; Hemoglobin; Anemia; Prognosis.

INTRODUÇÃO

Em doentes com síndrome coronária aguda (SCA) são necessários marcadores prognósticos para identificar os doentes que apresentam risco mais elevado de eventos adversos como morte, recorrência de isquemia e/ou (re-)enfarte, insuficiência cardíaca, choque e acidente vascular cerebral. A adequada estratificação do risco nas SCA é

INTRODUCTION

In acute coronary syndromes (ACS), prognostic markers are needed to identify patients with a higher risk of adverse outcomes such as death, recurrence of ischemia, (re)infarction, heart failure, shock or stroke. Accurate risk stratification in ACS is essential for deciding when to employ more aggressive treatment strategies^(1, 2). Researchers are con-

fundamental para a correcta aplicação de estratégias de tratamento mais invasivas nos doentes de risco superior ^(1, 2). A procura de novos biomarcadores que possam fornecer informação prognóstica é bastante activa, e inclui a investigação em moléculas como a proteína C reactiva, peptídeo natriurético do tipo B, ligando do sCD40, mieloperoxidase, albumina modificada por isquemia, factor de crescimento placentário, colina e cistatina C ⁽³⁾. Embora exista grande interesse nestes novos marcadores, pode ser obtida informação prognóstica importante a partir do hemograma obtido por rotina na admissão. Vários estudos apontam para o potencial prognóstico nas SCA da hemoglobina e das contagens leucocitária e plaquetária ⁽⁴⁾. Um dos parâmetros analisados no hemograma é o índice de anisocitose (RDW – red blood cell distribution width), uma avaliação numérica da variabilidade de tamanho dos eritrócitos circulantes. Recentemente foi reportada uma associação independente entre o RDW e o risco de eventos adversos em doentes com insuficiência cardíaca⁽⁵⁾, em doentes com doença coronária conhecida sem clínica de insuficiência cardíaca⁽⁶⁾, e em doentes com história de acidente vascular cerebral ⁽⁷⁾. No entanto, o valor prognóstico do RDW em doentes admitidos por SCA não está ainda estabelecido⁽⁸⁾. Neste trabalho avaliamos a hipótese de níveis mais elevados de RDW estarem associados a eventos cardiovasculares adversos numa população não seleccionada de doentes com SCA.

MÉTODOS

Desenho do estudo e amostra

De um total de 1839 doentes admitidos consecutivamente na Unidade de Cuidados Intensivos de Cardiologia (UCIC) do nosso Serviço por SCA entre 1 de Janeiro de 2003 e 31 de Agosto de 2007, foram analisados 1796 doentes com RDW determinado na admissão (foram excluídos 43 doentes por ausência de determinação basal do RDW no Laboratório central do nosso Hospital). Os doentes incluídos no presente estudo apresentavam his-

stantly investigating new prognostic biomarkers, including C-reactive protein, B-type natriuretic peptide, sCD40 ligand, myeloperoxidase, ischemia-modified albumin, placental growth factor, choline and cystatin C ⁽³⁾. Interesting as these new markers are, valuable prognostic information can be obtained from routine admission blood tests. Various studies indicate that hemoglobin levels and leukocyte and platelet counts have prognostic value in ACS ⁽⁴⁾; another parameter assessed in routine tests is red blood cell distribution width (RDW), a quantitative measure of variability in the size of circulating red blood cells. An independent association has recently been reported between RDW and risk of adverse events in patients with heart failure ⁽⁵⁾, in those with known coronary disease but no clinical signs of heart failure ⁽⁶⁾, and in those with previous stroke ⁽⁷⁾. However, the prognostic value of RDW in patients admitted with ACS is not yet established ⁽⁸⁾. The aim of this study was to assess the hypothesis that higher RDW values are associated with adverse cardiovascular outcomes in patients with ACS.

METHODS

Study design and population

Of a total of 1839 consecutive patients admitted to our department's coronary care unit between January 1 2003 and August 31 2007, we studied 1796 patients in whom RDW was measured on admission (the remaining 43 being excluded because baseline RDW had not been assessed by our hospital's laboratory). The patients included in the study presented a history of chest pain at rest or symptoms suggestive of ACS, the most recent episode being up to 24 hours before admission. Symptoms included persistent or transient ST-segment elevation, ST-segment depression, or T-wave inversion on the ECG, or elevated biomarkers of cardiac injury. The biomarkers used were cardiac troponin I (cTnI) and the MB fraction of creatinine kinase (CK-MB), with a threshold of positivity of 0.06 and 3.5 ng/ml

tória de dor torácica em repouso ou sintomas sugestivos de SCA, com o episódio mais recente 24 horas antes da admissão. A sintomatologia podia estar associada a elevação persistente ou transitória do segmento ST, depressão do segmento ST, ou inversão da onda T no electrocardiograma, ou a níveis elevados de biomarcadores de lesão cardíaca. Os biomarcadores usados foram a troponina I cardíaca (cTnI) e a creatinina cinase MB (CK-MB massa) com um limiar de positividade de 0,06 e 3,5 ng/mL, respectivamente. Os doentes com angina instável e ECG normal na admissão também foram incluídos (n=27). A fracção de ejeção ventricular esquerda foi avaliada por ecocardiografia 1 a 6 dias após a admissão. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada pela equação do estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)⁽⁹⁾: TFG estimada (ml por minuto por 1,73 m² de área de superfície corporal) = 186 x (creatinina sérica [mg/dl])^{-1.154} x (idade [em anos])^{-0.203}. Para as mulheres, o valor obtido foi multiplicado por 0,742. Para a definição de anemia foi utilizada a definição da Organização Mundial de Saúde (hemoglobina <12 g/dl nas mulheres e <13 g/dl nos homens)⁽¹⁰⁾. As complicações hemorrágicas foram definidas de acordo com os critérios TIMI⁽¹¹⁾. Foram consideradas hemorragia *major*, todas as hemorragias intracranianas ou associadas a uma diminuição ≥ 5 g/dL da concentração de hemoglobina; foi definida como hemorragia *minor* qualquer hemorragia clinicamente evidente associada a uma diminuição da concentração de hemoglobina entre 3 e 5 g/dL (o cálculo da queda da concentração de hemoglobina foi ajustado para as transfusões, assumindo-se que a transfusão de uma unidade de glóbulos vermelhos resultaria num aumento de 1 g/dl na hemoglobina). Embora este estudo seja retrospectivo, os dados clínicos relativos às características clínicas basais, história clínica e tratamento intra-hospitalar foram registados prospectivamente numa base de dados informatizada.

respectively. Patients with unstable angina and normal admission ECG were also included (n=27). Left ventricular (LV) ejection fraction was assessed by echocardiography 1 to 6 days after admission. Glomerular filtration rate (GFR) was estimated by the Modification of Diet in Renal Disease equation⁽⁹⁾: GFR (ml/min per 1.73 m² of body surface area) = 186 x (serum creatinine [mg/dl])^{-1.154} x (age [in years])^{-0.203}. For women, the value was multiplied by 0.742. Anemia was defined according to the World Health Organization criteria (hemoglobin <12 g/dl in women and <13 g/dl in men)⁽¹⁰⁾. Bleeding complications were defined according to the TIMI criteria⁽¹¹⁾. Major bleeding events were defined as intracranial hemorrhage or bleeding associated with ≥ 5 g/dl decrease in hemoglobin concentration, and minor bleeding as clinically overt bleeding with 3 to 5 g/dl decrease in hemoglobin concentration (the calculated fall in hemoglobin concentration was adjusted for blood transfusions, assuming that transfusion of one unit of packed red blood would result in a rise of 1 g/dl in hemoglobin).

Although the study was retrospective, the data on baseline characteristics, clinical history and in-hospital treatment were recorded prospectively in a computerized database.

Follow-up and adverse events

The study's primary composite outcome was cumulative all-cause mortality or non-fatal myocardial infarction (MI). Secondary outcomes were fatal and non-fatal MI, and all-cause mortality. MI during follow-up was defined as chest pain associated with elevation of cTnI of >0.06 ng/ml, or elevation of CK-MB of >3 times the upper normal limit after percutaneous coronary intervention (PCI). Patients in this study were also included in the National Registry of Acute Coronary Syndromes and were monitored for six months or until occurrence of the primary outcome. Follow-up and confirmation of adverse events were by telephone contact and by consultation of the hospital's databases and

Seguimento e eventos adversos

O evento primário do estudo foi a incidência cumulativa combinada de morte por qualquer causa ou enfarte do miocárdio (EM) não fatal. Consideramos como eventos secundários a ocorrência de EM fatal e não fatal e a mortalidade total. Definiu-se a ocorrência de EM durante o seguimento clínico por uma história de dor torácica com elevação associada da cTnI $>0,06$ ng/ml; após intervenção coronária percutânea definiu-se EM por uma elevação da CK-MB $>3x$ o limite superior do normal. Os doentes do presente estudo foram também incluídos no Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas e foram monitorizados por um período de seis meses ou até à ocorrência do evento primário. O seguimento e a confirmação dos eventos adversos foram realizados por entrevista telefónica e por consulta das bases de dados informatizadas do Hospital e processos hospitalares. O seguimento aos seis meses foi completo em 1743 doentes (97,0% da população do estudo).

Análise estatística

Os doentes foram agrupados de acordo com o tercil de RDW na admissão (Tercil 1: RDW $\leq 12,8\%$, $n=613$; Tercil 2: RDW 12,9%-13,6%, $n=627$; Tercil 3: RDW $\geq 13,7\%$, $n=556$) e foram comparadas as características basais de cada um destes grupos. As variáveis categóricas foram expressas em percentagens e as comparações efectuadas pelo teste de qui-quadrado. As variáveis contínuas foram descritas como média \pm desvio padrão e comparadas com ANOVA.

Para determinar os factores associados a níveis basais mais elevados de RDW, foi realizada uma análise de regressão linear multivariada. As variáveis incluídas na análise foram a idade, género e índice de massa corporal; história de diabetes *mellitus*, hipertensão, dislipidemia, EM, doença arterial periférica, acidente vascular cerebral/acidente isquémico transitório, intervenção coronária percutânea ou cirurgia de revascularização coronária; medicação prévia com aspirina, bloqueador-beta, estatina ou inibidor da enzima

records. Six-month follow-up was achieved in 1743 patients (97% of the study population).

Statistical analysis

Patients were divided into groups by tertile of admission RDW (tertile 1: RDW $\leq 12.8\%$, $n=613$; tertile 2: RDW 12.9%-13.6%, $n=627$; tertile 3: RDW $\geq 13.7\%$, $n=556$) and the groups were compared in terms of baseline characteristics. Categorical variables were expressed as percentages and compared by the chi-square test; continuous variables were expressed as means \pm standard deviation and compared by ANOVA.

Multivariate linear regression analysis was performed to determine which variables were associated with higher baseline RDW, and included age, gender and body mass index; history of diabetes, hypertension, dyslipidemia, MI, peripheral arterial disease, stroke/transient ischemic attack, PCI or coronary artery bypass grafting; previous medication with aspirin, beta-blockers, statins or angiotensin-converting enzyme inhibitors; smoking; GFR and hemoglobin on admission; and type of ACS (with or without ST-segment elevation).

To assess the association between baseline RDW values and occurrence of adverse events at 6 months, multivariate logistic regression analysis was performed, the models being constructed with baseline RDW as a continuous variable (in 1% increments) or a categorical variable (tertiles of distribution) and including all other covariables associated with adverse outcomes at 6 months. The threshold for retaining a variable in the final model was set at $p < 0.1$. The covariables considered were age and gender; history of diabetes, hypertension, dyslipidemia, MI, peripheral arterial disease, stroke/transient ischemic attack, PCI or coronary artery bypass grafting; smoking; previous medication (aspirin, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, or statins); renal failure (GRF < 60 ml/min/1.73m²), hemoglobin, mean red cell volume, Killip class $> I$, ST-segment elevation, systolic blood pressure and heart rate on admission; LV systolic dysfunction (ejection fraction $< 50\%$); and coronary

conversora da angiotensina; tabagismo; TFG e hemoglobina na admissão; e o tipo de SCA (com supradesnivelamento versus sem supradesnivelamento do segmento ST).

Para avaliar a associação entre o nível basal de RDW e a ocorrência de eventos clínicos adversos aos seis meses foi realizada uma análise de regressão logística multivariada. Foram construídos modelos de regressão logística multivariada forçando a entrada do nível basal de RDW como variável contínua (incrementos de 1%) ou categórica (tercis da distribuição) nos modelos e incluindo todas as outras co-variáveis associadas com eventos adversos aos seis meses. O limiar para a retenção de uma variável no modelo final foi estabelecido a $p < 0,1$. As co-variáveis consideradas no modelo foram a idade e o género; história de diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, dislipidemia, EM, doença arterial periférica, acidente vascular cerebral/acidente isquémico transitório, intervenção coronária percutânea, e cirurgia de revascularização coronária; tabagismo; medicação basal (aspirina, bloqueador-beta, inibidor da enzima conversora da angiotensina, estatina); insuficiência renal (TFG < 60 ml/min/1,73m²), hemoglobina, volume globular médio, classe de Killip $> I$, supradesnivelamento do segmento ST, pressão arterial sistólica e frequência cardíaca na admissão; disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (fracção de ejeção ventricular esquerda $< 50\%$); e revascularização coronária na hospitalização. Foram criadas curvas de Kaplan-Meier para ilustrar a sobrevida livre de eventos aos seis meses para os doentes agrupados segundo o tercil de RDW na admissão. Foi utilizado o teste de Log-Rank para comparar as curvas de sobrevida. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado como indicador de significado estatístico. O programa utilizado foi o SPSS versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA).

RESULTADOS

Características basais

Dos 1796 doentes incluídos no presente estudo, 898 doentes (50,0%) apresentaram-se

revascularização durante hospital stay. Kaplan-Meier survival curves were constructed to compare event-free survival at 6 months according to RDW tertile on admission, using the log-rank test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. The statistical software used was SPSS version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RESULTS

Baseline characteristics

Of the 1796 patients enrolled in the study, 898 (50.0%) had ST-segment elevation MI (STEMI), 833 (46.4%) had non-ST-segment elevation MI (NSTEMI), and 65 (3.6%) had a final diagnosis of unstable angina.

RDW ranged between 9.3% and 27.0% (median: 13.2%; interquartile range: 12.6% to 13.8%; mean: $13.3 \pm 1.1\%$). The demographic characteristics of the study population by RDW tertile on admission are shown in *Table I*. Patients with higher RDW values tended to be older, were more likely to be female, more frequently had a history of hypertension, MI, peripheral arterial disease and coronary revascularization, were more likely to be medicated with aspirin, beta-blockers, angiotensin-converting enzymes and statins, and more often presented with non-ST-segment elevation ACS (NSTEMI-ACS), anemia, renal failure and Killip class $> I$.

Table II shows patients' in-hospital treatment and angiographic and echocardiographic characteristics according to RDW tertile. Overall, reperfusion therapy and unfractionated heparin were used less in patients with higher RDW. Since these patients also less frequently presented with STEMI, a further analysis was carried out of reperfusion therapy only in patients admitted with STEMI, which showed no significant differences in its use between the different RDW tertiles (59.6% vs. 54.3% vs. 59.3%; $p = 0.3$). PCI was performed less often and thienopyridines were used more in patients

Quadro I. Características clínicas basais segundo o tercil de RDW na admissão

Característica	Tercil 1 (≤12,8%) (n=613)	Tercil 2 (12,9-13,6%) (n=627)	Tercil 3 (≥13,7%) (n=556)	Valor p
Demografia				
Idade (anos)	61,6±13,2	64,0±13,1	67,2±12,6	<0,0001
Sexo feminino (%)	24,5	26,0	31,7	0,016
IMC (Kg/m ²)	26,7±3,8	27,4±4,0	27,3±4,2	0,016
Fatores de risco CV (%)				
Diabetes mellitus	24,6	25,5	29,0	0,2
Hipertensão arterial	54,5	61,1	70,5	<0,0001
Dislipidemia	46,2	46,1	46,2	1,0
Tabagismo activo	30,7	24,7	16,4	<0,0001
História CV (%)				
EM	13,4	15,3	23,4	<0,0001
AVC	5,1	6,2	8,1	0,10
DAP	1,6	1,4	4,1	0,003
ICP	2,8	4,6	5,8	0,040
CABG	1,6	2,2	5,6	<0,0001
Medicação prévia				
Aspirina	17,8	22,8	28,6	<0,0001
β-bloqueador	14,0	20,4	23,6	<0,0001
Inibidor ECA	21,9	26,8	29,5	0,010
Estatina	20,9	22,0	30,6	<0,0001
Apresentação clínica				
Supradesniv. ST (%)	55,0	50,2	44,2	0,001
Classe Killip >I (%)	18,5	21,0	30,6	<0,0001
PAS (mmHg)	137±26	137±27	137±27	0,3
PAD (mmHg)	78±16	78±16	78±17	0,9
FC (bpm)	77±19	75±19	78±20	0,006
Insuficiência renal*(%)	16,2	18,0	35,0	<0,0001
Anemia† (%)	14,8	17,8	29,4	<0,0001
Hemoglobina (g/dl)	14,1±1,5	14,0±1,7	13,4±2,1	<0,0001
Contagem leucocitária (x10 ³ /ul)	11,3±4,1	10,7±3,9	10,7±5,2	0,022
Contagem plaquetária (x10 ³ /ul)	224±78	218±63	219±74	0,3
Glicemia (mg/dl)	169±89	154±80	166±86	0,01

Os dados são apresentados como proporção (%) de doentes (variáveis categóricas) ou média ± desvio padrão (variáveis contínuas). AVC, acidente vascular cerebral; CABG, cirurgia de revascularização coronária; DAP, doença arterial periférica; ECA, enzima convertora da angiotensina; EM, enfarte do miocárdio; FC, frequência cardíaca; ICP, intervenção coronária percutânea; IMC, índice de massa corporal; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica.

*Taxa de filtração glomerular <60 ml/min/1.73m². †Definição da Organização Mundial de Saúde (hemoglobina <12 g/dl nas mulheres e <13 g/dl nos homens).

com supradesnívelamento do segmento ST (EAMcSST), 833 doentes (46,4%) apresentaram enfarte do miocárdio sem supradesnívelamento ST (EAMsSST) e 65 doentes (3,6%) tiveram o diagnóstico final de angina instável.

O RDW variou de 9,3% a 27,0% (mediana: 13,2%; intervalo interquartil: 12,6% a 13,8%; média: 13,3±1,1%). As características

with higher RDW, but no significant differences were found in the use of other drugs recommended in the guidelines. Patients with higher RDW tended to have more major bleeding events on the TIMI criteria and more often underwent blood transfusion.

The factors independently associated with baseline RDW are listed in *Table III*.

Table I. Baseline patient characteristics according to RDW tertile on admission

	1st tertile (≤ 12,8%) (n=613)	2nd tertile (12,9-13,6%) (n=627)	3rd tertile (≥13,7%) (n=556)	p
Demographic				
Age (years)	61.6±13.2	64.0±13.1	67.2±12.6	<0.0001
Female (%)	24.5	26.0	31.7	0.016
BMI (kg/m ²)	26.7±3.8	27.4±4.0	27.3±4.2	0.016
CV risk factors (%)				
Diabetes	24.6	25.5	29.0	0.2
Hypertension	54.5	61.1	70.5	<0.0001
Dyslipidemia	46.2	46.1	46.2	1.0
Active smoker	30.7	24.7	16.4	<0.0001
CV history (%)				
MI	13.4	15.3	23.4	<0.0001
Stroke	5.1	6.2	8.1	0.10
PAD	1.6	1.4	4.1	0.003
PCI	2.8	4.6	5.8	0.040
CABG	1.6	2.2	5.6	<0.0001
Previous medication (%)				
Aspirin	17.8	22.8	28.6	<0.0001
Beta-blockers	14.0	20.4	23.6	<0.0001
ACE inhibitors	21.9	26.8	29.5	0.010
Statins	20.9	22.0	30.6	<0.0001
Clinical presentation				
ST-segment elevation (%)	55.0	50.2	44.2	0.001
Killip class >I (%)	18.5	21.0	30.6	<0.0001
SBP (mmHg)	137±26	137±27	137±27	0.3
DBP (mmHg)	78±16	78±16	78±17	0.9
HR (bpm)	77±19	75±19	78±20	0.006
Renal failure * (%)	16.2	18.0	35.0	<0.0001
Anemia† (%)	14.8	17.8	29.4	<0.0001
Hemoglobin (g/dl)	14.1±1.5	14.0±1.7	13.4±2.1	<0.0001
Leukocyte count (x10 ³ /ul)	11.3±4.1	10.7±3.9	10.7±5.2	0.022
Platelet count (x10 ³ /ul)	224±78	218±63	219±74	0.3
Blood glucose (mg/dl)	169±89	154±80	166±86	0.01

Data are presented as proportions (%) for categorical variables or means ± standard deviation for continuous variables.

ACE: angiotensin-converting enzyme; BMI: body mass index; CABG, coronary artery bypass grafting; CV: cardiovascular; DBP: diastolic blood pressure; HR: heart rate; MI: myocardial infarction; PAD: peripheral arterial disease; PCI: percutaneous coronary intervention; SBP: systolic blood pressure. *Glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73 m². †World Health Organization definition (hemoglobin <12 g/dl in women and <13 g/dl in men).

demográficas dos doentes de acordo com o tercil de RDW na admissão encontram-se descritas no Quadro I. Os doentes com valores mais elevados de RDW apresentavam idade mais avançada, maior proporção relativa de mulheres, história mais frequente de hipertensão arterial, enfarte do miocárdio, doença arterial periférica e revascularização coronária, e encontravam-se mais frequente-

Adverse outcomes

Ninety-six patients died during initial hospitalization and 102 died within six months of hospital discharge; 131 suffered fatal or non-fatal (re)infarction and the primary outcome (death or non-fatal MI) was recorded in 305 patients during 6-month follow-up. *Figure 1* shows Kaplan-Meier curves for occurrence of the primary composite outcome during follow-

Quadro II. Tratamento, características angiográficas e ecocardiográficas, e eventos intra-hospitalares dos doentes segundo o tercil de RDW.

Característica	Tercil 1 (≤12,8%) (n=613)	Tercil 2 (12,9-13,6%) (n=627)	Tercil 3 (≥13,7%) (n=556)	Valor p
Medicação intra-hospitalar				
Aspirina	99,5	99,7	99,1	0,4
Beta-bloqueador	88,1	84,8	84,0	0,1
Estatina	90,4	91,9	92,6	0,4
Inibidor ECA	85,6	87,1	86,7	0,8
Nitratos	61,5	64,7	64,7	0,4
Tienopiridina	53,9	62,9	61,6	0,003
HNF	27,8	22,1	17,1	<0,0001
HBPM	90,7	92,6	94,2	0,07
Inibidores GP IIb/IIIa	6,7	6,1	4,9	0,4
Terapêutica reperfusão	33,0	27,4	26,3	0,024
Agentes inotrópicos IV	5,2	8,0	7,7	0,1
Transfusão sangue	0,9	1,4	5,5	<0,0001
Procedimentos				
Cateterismo cardíaco	69,1	68,6	63,8	0,1
ICP	28,5	32,7	25,4	0,021
CABG	11,9	9,3	11,2	0,3
Doença tronco comum/3 vasos	25,6	26,4	29,3	0,5
DSVE	58,7	57,5	63,5	0,1
Eventos intra-hospitalares (%)				
Classe Killip II-IV	30,6	32,0	42,5	<0,0001
Hemorragia maior*	1,9	1,2	3,6	0,052
Hemorragia menor*	5,4	6,8	9,0	0,1
Mortalidade	3,4	6,1	6,7	0,030

Os dados são apresentados como proporção (%) de doentes (variáveis categóricas) ou média ± desvio padrão (variáveis contínuas). CABG, cirurgia de revascularização coronária; DSVE, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (fracção ejeção <50% por ecocardiografia); ECA, enzima conversora da angiotensina; EM, enfarte do miocárdio; GP, glicoproteína; HBPM, heparina de baixo peso molecular; HNF, heparina não fracionada; ICP, intervenção coronária percutânea.

*Critérios TIMI (11). Ver texto.

mente medicados com aspirina, beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina e estatinas. Na admissão, os doentes com RDW superior apresentaram mais frequentemente SCA sem supradesnívelamento ST (SCAsSST), anemia, insuficiência renal e classe Killip >I.

No Quadro II apresentam-se os dados relativos ao tratamento hospitalar e características angiográficas e ecocardiográficas dos doentes segundo o tercil de RDW. A utilização global de terapêutica de reperfusão e heparina não fracionada foi menos frequente nos doentes com RDW superior. Uma vez que estes doentes se apresentaram menos frequentemente com EAMcSST, foi adicionalmente analisada a administração de terapêutica de reperfusão apenas nos doentes admitidos por EAMcSST. Não se verificaram diferenças significativas relativamente à utilização de terapêutica de

up according to RDW on admission. Patients with higher RDW had a higher incidence of the primary outcome (13.0% vs. 17.2% vs. 22.9%; $p<0.0001$ for trend) and increased mortality (8.2% vs. 10.9% vs. 15.5%; $p=0.001$ for trend) at 6 months, as well as a tendency for more frequent fatal or non-fatal MI (5.7% vs. 7.6% vs. 9.5%; $p=0.050$ for trend). When patients were classified by type of ACS (STEMI vs. NSTEMI-ACS), those with higher RDW had increased mortality and higher 6-month death/MI rates (Figure 2).

Since RDW is a prognostic factor in heart failure, we analyzed the occurrence of the primary outcome with the patients stratified according to Killip class (class I vs. >I) on admission. This showed that those with higher RDW had a greater incidence of 6-month death/MI, although this only reached statistical significance for those in Killip class I ($n=1334$;

Table II. Treatment, angiographic and echocardiographic characteristics, and in-hospital events according to RDW tertile

	1st tertile (≤12,8%) (n=613)	2nd tertile (12,9-13,6%) (n=627)	3rd tertile (≥13,7%) (n=556)	p
In-hospital medication				
Aspirin	99.5	99.7	99.1	0.4
Beta-blockers	88.1	84.8	84.0	0.1
Statins	90.4	91.9	92.6	0.4
ACE inhibitors	85.6	87.1	86.7	0.8
Nitrates	61.5	64.7	64.7	0.4
Thienopyridines	53.9	62.9	61.6	0.003
UFH	27.8	22.1	17.1	<0.0001
LMWH	90.7	92.6	94.2	0.07
GP IIb/IIIa inhibitors	6.7	6.1	4.9	0.4
Reperfusion therapy	33.0	27.4	26.3	0.024
IV inotropics	5.2	8.0	7.7	0.1
Blood transfusion	0.9	1.4	5.5	<0.0001
Procedures				
Cardiac catheterization	69.1	68.6	63.8	0.1
PCI	28.5	32.7	25.4	0.021
CABG	11.9	9.3	11.2	0.3
Left main/3-vessel disease	25.6	26.4	29.3	0.5
LVSD	58.7	57.5	63.5	0.1
In-hospital events (%)				
Killip class II-IV	30.6	32.0	42.5	<0.0001
Major bleeding*	1.9	1.2	3.6	0.052
Minor bleeding*	5.4	6.8	9.0	0.1
Mortality	3.4	6.1	6.7	0.030

Data are presented as proportions (%).

ACE: angiotensin-converting enzyme; CABG, coronary artery bypass grafting; CV: cardiovascular; GP: glycoprotein; LMWH: low molecular weight heparin; LVSD: left ventricular systolic dysfunction (ejection fraction <50% on echocardiography); PCI: percutaneous coronary intervention; UFH: unfractionated heparin. *TIMI criteria⁽¹¹⁾ (see text).

Quadro III. Factores associados a níveis mais elevados de RDW por regressão linear multivariada

Variável	Aumento de 1% do RDW	IC a 95%	p
Idade (por década)	0,06	0,00 a 0,11	0,049
Hipertensão arterial	0,15	0,02 a 0,27	0,026
História de enfarte do miocárdio	0,25	0,05 a 0,44	0,013
História de CABG	0,37	0,02 a 0,72	0,039
Doença arterial periférica	0,52	0,13 a 0,91	0,01
TFG (diminuição de 10 ml/min/1,73m ²)	0,03	0,01 a 0,05	0,002
Hemoglobina (por g/dl)	-0,10	-0,13 a -0,06	<0,0001

Os coeficientes positivos indicam uma relação directa entre a característica e níveis mais elevados de RDW.

CABG, cirurgia de revascularização coronária; TFG, taxa de filtração glomerular; IC, intervalos de confiança.

Table III. Factors associated with higher RDW values by multivariate linear regression analysis.

Variable	1% increase in RDW	95% CI	p
Age (per decade)	0.06	0.00 to 0.11	0.049
Hypertension	0.15	0.02 to 0.27	0.026
Previous MI	0.25	0.05 to 0.44	0.013
Previous CABG	0.37	0.02 to 0.72	0.039
Peripheral arterial disease	0.52	0.13 to 0.91	0.01
GFR (fall of 10 ml/min/1.73m ²)	0.03	0.01 to 0.05	0.002
Hemoglobin (per g/dl)	-0.10	-0.13 to -0.06	<0.0001

Positive coefficients indicate a direct relation between the characteristic and higher RDW values.

CABG: coronary artery bypass grafting; CI: confidence interval; GFR: glomerular filtration rate; MI: myocardial infarction

reperusão entre os grupos de RDW (59,6% vs 54,3% vs 59,3%; $p=0,3$) nos doentes admitidos por EAMcSST. A realização de intervenção coronária percutânea foi inferior e a administração de tienopiridinas foi superior nos doentes com valores mais elevados de RDW. Não se verificaram diferenças significativas entre os grupos de RDW relativamente à administração de outros fármacos recomendados pelas *guidelines*. Os doentes com RDW superior apresentaram tendência para a ocorrência mais frequente de hemorragia TIMI *major* e foram mais frequentemente submetidos a transfusão sanguínea.

Os factores associados de forma independente com o nível basal de RDW encontram-se descritos no Quadro III.

Eventos adversos

Noventa e seis doentes faleceram durante o internamento hospitalar inicial e 102 doentes faleceram após a alta hospitalar e antes dos seis meses; cento e trinta e um doentes apresentaram (re-)enfarte do miocárdio fatal ou não fatal e 305 doentes sofreram um evento primário (morte ou EM não fatal) durante os seis meses de seguimento do estudo. Na Figura 1 estão representadas as curvas de Kaplan-Meier para a ocorrência do evento primário no seguimento aos seis meses segundo o tercil de RDW na admissão. Os doentes com valores mais elevados de RDW apresentaram maior incidência do evento primário composto do estudo (13,0% versus 17,2% versus 22,9%; $p<0,0001$ para a tendência) e maior mortalidade (8,2% versus 10,9% versus 15,5%; $p=0,001$ para a tendência) aos seis meses. Verificou-se ainda uma tendência para a ocorrência mais frequente de EM fatal ou não-fatal nos doentes com valores superiores de RDW (5,7% versus 7,6% versus 9,5%; $p=0,050$ para a tendência). Na estratificação dos doentes de acordo com o tipo de SCA (EAMcSST versus SCAsSST) verificou-se que os doentes com valores superiores de RDW apresentaram maior mortalidade e maior ocorrência de morte/EM aos seis meses, em ambos os tipos de SCA (Figura 2).

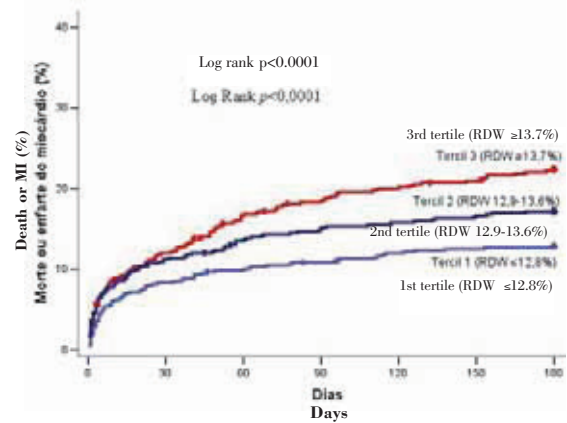


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para o evento combinado de morte ou enfarte do miocárdio segundo o tercil de RDW na admissão.

Figure 1. Kaplan-Meier curves for the composite outcome of death or myocardial infarction (MI) according to RDW tertile on admission.

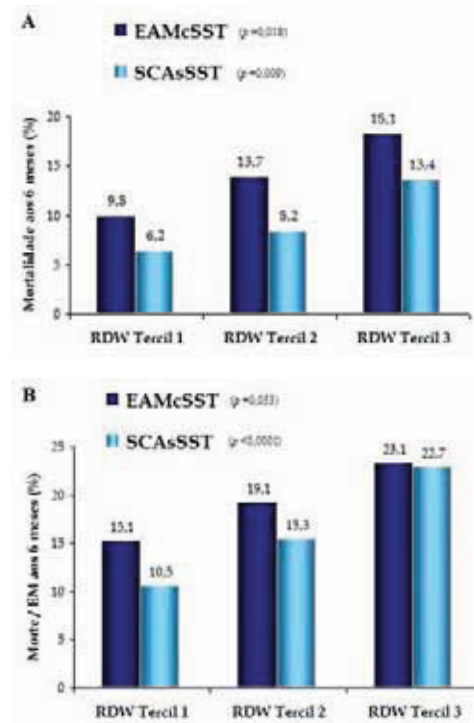


Figura 2. Eventos aos 6 meses (A: mortalidade; B: morte ou enfarte do miocárdio [EM]) segundo o tercil de RDW na admissão, estratificados pelo tipo de síndrome coronária aguda: com supradesnivelamento ST (EAMcSST) e sem supradesnivelamento ST (SCAsSST). No topo de cada barra, está anotada a frequência dos eventos (% de doentes).

Figure 2. Events at 6 months (A: mortality; B: death or MI) according to RDW tertile on admission, classified by type of ACS: ST-segment elevation MI (STEMI) or non-ST-segment elevation ACS (NSTEMI-ACS). The figure at the top of each bar denotes the frequency of events (% of patients).

Quadro IV. Associação entre o valor de RDW na admissão e eventos clínicos no seguimento aos seis meses

	Não ajustada		Ajustada para idade e género		Ajustada para modelo completo*	
	Eventos, n (%)	Odds Ratio (IC 95%)	Odds Ratio (IC 95%)	Odds Ratio (IC 95%)	Odds Ratio (IC 95%)	Odds Ratio (IC 95%)
Evento primário (morte ou enfarte do miocárdio)						
Tercil 1	78 (13,0%)	1	1	1	1	1
Tercil 2	104 (17,2%)	1,39 (1,01-1,91)	1,25 (0,90-1,74)	1,35 (0,94-1,93)	1,35 (0,94-1,93)	1,35 (0,94-1,93)
Tercil 3	123 (22,9%)§	1,99 (1,46-2,72)	1,57 (1,14-2,17)	1,43 (1,00-2,05)	1,43 (1,00-2,05)	1,43 (1,00-2,05)
Por %		1,32 (1,19-1,47)	1,21 (1,09-1,35)	1,16 (1,03-1,30)	1,16 (1,03-1,30)	1,16 (1,03-1,30)
Mortalidade						
Tercil 1	49 (8,2%)	1	1	1	1	1
Tercil 2	66 (10,9%)	1,37 (0,93-2,03)	1,18 (0,79-1,77)	1,39 (0,87-2,21)	1,39 (0,87-2,21)	1,39 (0,87-2,21)
Tercil 3	83 (15,5%)†	2,05 (1,41-2,98)	1,49 (1,01-2,21)	1,35 (0,86-2,11)	1,35 (0,86-2,11)	1,35 (0,86-2,11)
Por %		1,34 (1,19-1,51)	1,21 (1,06-1,37)	1,13 (0,98-1,31)	1,13 (0,98-1,31)	1,13 (0,98-1,31)
Enfarte do miocárdio fatal ou não-fatal						
Tercil 1	34 (5,7%)	1	1	1	1	1
Tercil 2	46 (7,6%)	1,37 (0,87-2,16)	1,30 (0,82-2,06)	1,30 (0,80-2,10)	1,30 (0,80-2,10)	1,30 (0,80-2,10)
Tercil 3	51 (9,5%)‡	1,75 (1,11-2,74)	1,55 (0,98-2,45)	1,48 (0,92-2,38)	1,48 (0,92-2,38)	1,48 (0,92-2,38)
Por %		1,22 (1,05-1,40)	1,16 (1,00-1,35)	1,15 (0,98-1,35)	1,15 (0,98-1,35)	1,15 (0,98-1,35)

*Ver texto. §p<0,0001 para a tendência; †p=0,001 para a tendência; ‡p=0,050 para a tendência.

Uma vez que o RDW é um factor de prognóstico em doentes com insuficiência cardíaca analisamos a ocorrência do evento primário com os doentes estratificados segundo a classe Killip (classe I *versus* classe maior que I) na admissão. Verificamos que os doentes com valores mais elevados de RDW apresentaram maior incidência de morte ou EM aos seis meses, embora a tendência tenha atingido significado estatístico apenas nos doentes com classe Killip I (n=1334; tercil 1,

tercil 1, 8.6%; tercil 2, 11.5%; tercil 3, 15.5%; p=0.008 for trend) and not for those admitted in class >I (n=405; tercil 1, 32.4%; tercil 2, 38.1%; tercil 3, 39.3%; p=0.49 for trend).

Figure 3 shows occurrence of the primary outcome with patients grouped according to baseline RDW, in 2% increments. Higher RDW values were associated with graded increases in the composite outcome of 6-month death/MI.

Figura 3. Morte ou enfarte do miocárdio (EM) aos 6 meses segundo o RDW na admissão (incrementos de 2%). No topo de cada barra, está anotada a frequência dos eventos (% de doentes). Na porção inferior de cada barra encontra-se o número de doentes em cada grupo de RDW. p<0,0001 para o aumento na frequência de eventos com níveis superiores de RDW na admissão.

Figure 3. Six-month death or MI according to RDW tertile on admission (in 2% increments). The figure at the top of each bar denotes the frequency of events (% of patients). At the bottom of each bar is the number of patients in each RDW tertile. p=0.0001 for increased frequency of events with higher admission RDW.

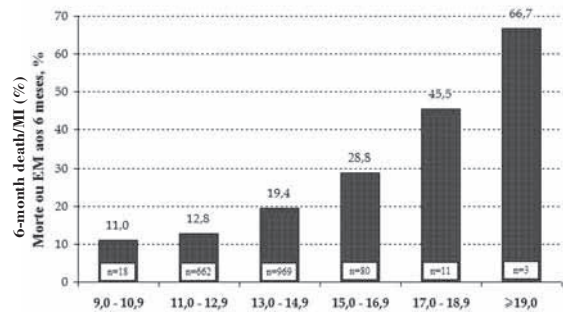


Figura 3. Índice de anisocitose (RDW, %)

Table IV. Association between admission RDW and clinical outcomes at 6 months

	Unadjusted		Adjusted for age and gender	Adjusted for all variables*
	Events, n (%)	Odds ratio (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
Primary outcome (death or MI)				
1st tertile	78 (13.0%)	1	1	1
2nd tertile	104 (17.2%)	1.39 (1.01-1.91)	1.25 (0.90-1.74)	1.35 (0.94-1.93)
3rd tertile	123 (22.9%)§	1.99 (1.46-2.72)	1.57 (1.14-2.17)	1.43 (1.00-2.05)
per %		1.32 (1.19-1.47)	1.21 (1.09-1.35)	1.16 (1.03-1.30)
Mortality				
1st tertile	49 (8.2%)	1	1	1
2nd tertile	66 (10.9%)	1.37 (0.93-2.03)	1.18 (0.79-1.77)	1.39 (0.87-2.21)
3rd tertile	83 (15.5%)†	2.05 (1.41-2.98)	1.49 (1.01-2.21)	1.35 (0.86-2.11)
per %		1.34 (1.19-1.51)	1.21 (1.06-1.37)	1.13 (0.98-1.31)
Fatal or non-fatal MI				
1st tertile	34 (5.7%)	1	1	1
2nd tertile	46 (7.6%)	1.37 (0.87-2.16)	1.30 (0.82-2.06)	1.30 (0.80-2.10)
3rd tertile	51 (9.5%)‡	1.75 (1.11-2.74)	1.55 (0.98-2.45)	1.48 (0.92-2.38)
per %		1.22 (1.05-1.40)	1.16 (1.00-1.35)	1.15 (0.98-1.35)

CI: confidence interval; MI: myocardial infarction. *See text. §p<0.0001 for trend; †p=0.001 for trend; ‡p=0.050 for trend.

8,6%; tercil 2, 11,5%; tercil 3, 15,5%; p=0,008 para a tendência) e não nos doentes admitidos com classe >I na admissão (n=405; tercil 1, 32,4%; tercil 2, 38,1%; tercil 3, 39,3%; p=0,49 para a tendência).

Na Figura 3 ilustra-se a ocorrência do evento primário do estudo com os doentes estratificados de acordo com o nível basal de RDW em incrementos de 2%. Níveis mais elevados de RDW encontram-se associados de forma progressiva a maior frequência do evento combinado de morte ou EM aos seis meses.

No Quadro IV apresentam-se os resultados dos modelos de regressão logística multivariada para a ocorrência dos eventos adversos aos seis meses segundo os tercís de RDW e considerando o RDW como variável contínua (em incrementos de 1%). Após ajuste para potenciais confundidores, os doentes no tercil mais elevado de RDW apresentaram maior ocorrência de morte ou EM aos seis meses em comparação com os doentes no

In Table IV, the results of multivariate logistic regression analysis are presented for the occurrence of adverse events at 6 months taking RDW as a categorical variable (tertiles) and as a continuous variable (in 1% increments). After adjustment for possible confounding factors, patients in the highest RDW tertile had a higher incidence of 6-month death/MI than those in the lowest tertile, with an odds ratio (OR) of 1.43 (95% confidence interval [CI], 1.00-2.05; p=0.049). Using RDW as a continuous variable, the adjusted OR for 6-month death/MI was 1.16 (95% CI, 1.03-1.30; p=0.017) per 1% increase in RDW. Of the variables analyzed, age, renal failure, LV systolic dysfunction, Killip class, systolic blood pressure, heart rate, history of PCI and RDW remained as independent predictors of the primary outcome (Table V).

The association between higher RDW and all-cause mortality detected in univariate analysis remained in the logistic regression

primeiro tercil, sendo o odds ratio (OR) ajustado de 1,43 (intervalos de confiança [IC] a 95%: 1,00 - 2,05; p=0,049). Tomando o RDW como uma variável contínua, o OR ajustado para morte ou EM aos seis meses foi de 1,16 (IC a 95%: 1,03 - 1,30; p=0,017) por cada aumento de 1% no RDW. De entre as variáveis estudadas permaneceram como preditores independentes do evento primário a idade, insuficiência renal, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, classe de Killip, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, história de intervenção coronária percutânea e o RDW (Quadro V).

Quadro V. Preditores independentes de morte ou enfarte do miocárdio no seguimento aos 6 meses

Variável	OR (IC 95%)	p
Idade (em décadas)	1,36 (1,20-1,55)	<0,0001
Insuficiência renal (TFG <60 mL/min/1,73m ²)	1,77 (1,29-2,43)	<0,0001
Classe Killip >I na admissão	2,00 (1,45-2,77)	<0,0001
Pressão arterial sistólica (por cada mmHg)	0,990 (0,985-0,996)	<0,0001
Frequência cardíaca (por cada bpm)	1,013 (1,005-1,020)	0,001
Disfunção sistólica do VE*	1,92 (1,37-2,69)	<0,0001
História de intervenção coronária percutânea	2,03 (1,08-3,82)	0,028
RDW (incrementos de 1%)	1,16 (1,03-1,30)	0,018

*Fracção de ejeção ventricular esquerda <50%, avaliada por ecocardiografia.

IC, intervalo de confiança; RDW, índice de anisocitose; TFG, taxa de filtração glomerular.

Relativamente à mortalidade por qualquer causa, constatou-se que associação entre os níveis mais elevados de RDW e a ocorrência deste evento verificada na análise univariada, se mantinha no modelo de regressão logística com ajuste para a idade e género. No entanto, no modelo de regressão logística global (com ajuste para todas as variáveis associadas com a mortalidade) não se verificou uma associação independente entre o RDW e a mortalidade aos seis meses. A associação entre os valores mais elevados de RDW e a ocorrência de EM fatal ou não-fatal também não foi

model when adjusted for age and gender. However, in the overall logistic regression model (adjusted for all variables associated with mortality), no independent association was found between RDW and 6-month mortality. Similarly, the association between higher RDW and fatal or non-fatal MI did not reach statistical significance in the overall multivariate logistic regression analysis (Table IV).

Table V. Independent predictors of 6-month death or MI

Variable	OR (95% CI)	p
Age (per decade)	1.36 (1.20-1.55)	<0.0001
Renal failure (GFR <60 mL/min/1.73m ²)	1.77 (1.29-2.43)	<0.0001
Killip class >I on admission	2.00 (1.45-2.77)	<0.0001
SBP (per mmHg)	0.990 (0.985-0.996)	<0.0001
HR (per bpm)	1.013 (1.005-1.020)	0.001
LVSD	1.92 (1.37-2.69)	<0.0001
Previous PCI	2.03 (1.08-3.82)	0.028
RDW (1% increments)	1.16 (1.03-1.30)	0.018

CI: confidence interval; GFR: glomerular filtration rate; HR: heart rate; LVSD: left ventricular systolic dysfunction (ejection fraction <50% on echocardiography); MI: myocardial infarction; PCI: percutaneous coronary intervention; SBP: systolic blood pressure

DISCUSSION

RDW is a measure of variability in the size of circulating red blood cells. It is routinely assessed in automated blood analyses and is a reported parameter in a complete blood test. In our study, we found an independent and graded association between higher RDW values and occurrence of adverse outcomes (death or MI) in patients admitted with ACS. These findings suggest that RDW has prognostic value in real-world ACS patients, a population of cardiovascular patients in whom such an association has not been established. RDW has been identified as a prognostic marker in two large studies, one in heart failure patients and the other in patients with coronary disease but no manifestations of heart failure^(5, 6). An association between high RDW values and increased mortality was also seen in data from

significativa no modelo de regressão logística multivariada global (Quadro IV).

DISCUSSÃO

O RDW reflecte a variabilidade de tamanho dos eritrócitos circulantes (anisocitose). É avaliado por rotina pelos analisadores hematológicos automatizados e é reportado como um parâmetro do hemograma completo. Neste estudo observacional realizado num único centro, encontramos uma associação progressiva e independente entre níveis mais elevados de RDW e a ocorrência de eventos adversos (morte ou EM) em doentes admitidos por SCA. Os nossos achados sugerem que o RDW tem significado prognóstico em doentes do “mundo real” com SCA, uma população de doentes do foro cardiovascular em que esta associação não está ainda estabelecida. O RDW foi previamente identificado como marcador prognóstico em dois grandes estudos em doentes com insuficiência cardíaca e em doentes com doença coronária mas sem manifestações de insuficiência cardíaca^(5, 6). Foram também apresentados dados de uma grande coorte comunitária, relativos à associação entre valores elevados de RDW e maior mortalidade⁽¹²⁾. Muito recentemente, foi descrita a associação de valores elevados de RDW e maior mortalidade em doentes com história de acidente vascular cerebral⁽⁷⁾ e numa pequena população (n=389) de doentes do sexo masculino submetidos a angiografia coronária (incluindo 193 doentes com SCA)⁽⁸⁾.

A explicação para a associação entre valores elevados de RDW e o pior prognóstico em doentes com doença coronária ou insuficiência cardíaca não está esclarecida^(5, 6). O RDW é um parâmetro utilizado mais frequentemente no diagnóstico diferencial das anemias e encontra-se elevado em contextos de produção ineficaz de eritrócitos (deficiência de ferro, vitamina B12 ou folato), destruição acelerada dos eritrócitos (hemólise) ou após transfusões sanguíneas. Sabe-se ainda que as citocinas pró-inflamatórias

a large community-based cohort⁽¹²⁾, in patients with stroke⁽⁷⁾ and in a small population (n=389) of men referred for coronary angiography, including 193 patients with ACS⁽⁸⁾.

The reason for the association between high RDW and worse prognosis in patients with coronary disease or heart failure has not been fully clarified^(5, 6). RDW is often used in the differential diagnosis of anemia, as it is elevated in cases of inadequate red blood cell production (due to iron, vitamin B12 or folate deficiency), increased destruction of red blood cells (hemolysis), and following blood transfusion. Proinflammatory cytokines inhibit erythropoietin-induced erythrocyte maturation, which can also result in raised RDW⁽¹³⁾. It has been conjectured that elevated RDW values may reflect an underlying inflammatory state, which is associated with adverse events⁽¹⁴⁾ and impairs red blood cell maturation⁽¹⁵⁾. RDW may thus be a measure of various pathophysiological processes in cardiovascular disease, including nutritional deficiencies, renal failure and inflammatory stress, which would explain its association with adverse outcomes⁽⁵⁾.

In the present study, we found that higher RDW values, determined on admission by the same laboratory, are associated with increased incidence of adverse outcomes, namely death or MI, in an unselected population of patients admitted for ACS. The link between RDW and the study's primary outcome (death or non-fatal MI during 6-month follow-up) remained after adjustment in multivariate logistic regression analysis for various baseline clinical and laboratorial characteristics, including hemoglobin, that could influence the risk of cardiovascular events. As pointed out above, RDW has been shown to be a prognostic marker in heart failure⁽⁵⁾. After stratification of patients according to signs of heart failure on admission, we found that patients with higher RDW had a greater incidence of the primary outcome at six months in both groups, although the tendency only reached statistical significance in patients in Killip class I on admission. The fact that the association was not significant in those in higher Killip classes may be due to

inibem a maturação dos eritrócitos induzida pela eritropoietina, o que por sua vez se pode reflectir num aumento do RDW⁽¹³⁾. Especula-se que níveis superiores de RDW possam reflectir um estado inflamatório subjacente, o qual está associado a eventos clínicos adversos⁽¹⁴⁾ e compromete a maturação eritrocitária⁽¹⁵⁾. Desta forma, o RDW pode representar uma medida que engloba múltiplos processos fisiopatológicos na doença cardiovascular, como carências nutricionais, disfunção renal e *stress* inflamatório, entre outras, podendo explicar a sua associação a eventos adversos⁽⁵⁾.

No presente estudo, verificamos que valores mais elevados de RDW (determinados na admissão e no mesmo laboratório) estão associados à ocorrência mais frequente de eventos adversos, nomeadamente morte ou EM, numa população não seleccionada de doentes internados por SCA. A associação entre o valor de RDW e o evento combinado primário do estudo (morte ou EM não-fatal no seguimento aos seis meses) manteve-se mesmo após ajuste, em modelos de regressão logística multivariada, para diversas características clínicas e laboratoriais basais, incluindo a hemoglobina, que potencialmente influenciam o risco de eventos cardiovasculares. Como referido anteriormente, o RDW revelou-se um factor de prognóstico em doentes com insuficiência cardíaca⁽⁵⁾. Após estratificação dos doentes segundo a presença de sinais de insuficiência cardíaca na admissão, verificamos que os doentes com valores mais elevados de RDW apresentaram maior incidência do evento primário aos seis meses em ambos os grupos, embora a tendência tenha atingido significado estatístico apenas nos doentes com classe Killip I na admissão. A ausência de significado estatístico para a tendência nos doentes com classe Killip >I na admissão poderá dever-se ao menor número de doentes neste grupo. Na análise estratificada relativa ao tipo de apresentação da SCA, valores de RDW mais elevados permaneceram associados a um maior número de eventos adversos nos doentes admitidos por EAMcSST e nos doentes admitidos por SCAsSST, o que reforça

the smaller number of patients in this group. When patients were stratified by type of ACS, higher RDW was still associated with more adverse events in patients admitted both for STEMI and for NSTEMI-ACS, which supports its usefulness as a clinical predictor in ACS patients. However, unlike studies in other populations with cardiovascular disease⁽⁵⁻⁸⁾, we did not find an independent link between RDW and all-cause mortality. We believe that larger studies are required to clarify this association in ACS patients.

Some of the findings of our study merit particular comment, since they may help to elucidate the relationship between RDW and increased risk of adverse outcomes in ACS patients. In the present study, factors independently associated with baseline RDW included older age, hypertension, previous history of MI and CABG, and peripheral arterial disease, renal dysfunction, and lower hemoglobin levels, which suggests there may be an association indicating more severe and diffuse atherosclerotic vascular disease. We also found that patients with higher RDW had a worse risk profile on admission, which may help to explain the association between RDW and greater incidence of adverse events.

In-hospital treatment should be analyzed bearing in mind that patients with higher RDW less frequently had STEMI. Overall, reperfusion therapy and unfractionated heparin were used less in patients with higher RDW, although no significant differences were found in reperfusion therapy between RDW tertiles among STEMI patients. PCI was used less, and thienopyridines used more, in those with higher RDW, but there were no significant differences between RDW tertiles in the use of other drugs recommended in the guidelines. The greater use of thienopyridines in patients with higher RDW was mainly due to the fact that they were more likely to be admitted with NSTEMI-ACS. Thienopyridines were used in 59.4% of the total population, 37.5% of those with STEMI and 81.4% of those with NSTEMI-ACS. It should be noted that the first patient in this study was admitted on January 1, 2003, and the last on August 31,

o seu papel como preditor clínico em doentes com SCA. No entanto, em contraste com estudos prévios noutras populações com doença cardiovascular⁽⁵⁻⁸⁾, não foi possível demonstrar uma associação independente entre o valor de RDW e a mortalidade por qualquer causa. Pensamos que são necessários estudos de maior dimensão para esclarecer esta associação em doentes com SCA.

Alguns dos achados do nosso trabalho merecem um comentário específico e podem servir para melhor entender a associação do RDW com risco aumentado de eventos adversos em doentes com SCA. No presente estudo os factores associados de forma independente com o valor geral de RDW incluíram a idade, hipertensão arterial, história de enfarte do miocárdio, história de cirurgia de revascularização coronária, doença arterial periférica e disfunção renal. O RDW revelou ainda uma associação inversa com o valor de hemoglobina. Estes dados sugerem que o RDW está associado e pode servir como um marcador da presença de doença vascular aterosclerótica mais grave e difusa. Verificamos também que os doentes com valores mais elevados de RDW apresentavam um pior perfil de risco na admissão; o que pode explicar parcialmente a relação do RDW com a maior incidência de eventos adversos.

O tratamento efectuado durante o internamento deve ser analisado tendo em conta que os doentes com RDW superior se apresentaram menos frequentemente com EAMcSST. A utilização global de terapêutica de reperfusão e heparina não fraccionada foi menos frequente nos doentes com RDW superior; contudo, não se verificaram diferenças significativas relativamente à utilização de terapêutica de reperfusão entre os grupos de RDW nos doentes admitidos por EAMcSST. A realização de intervenção coronária percutânea foi inferior e a administração de tienopiridinas foi superior nos doentes com valores mais elevados de RDW, não se verificando diferenças significativas entre os grupos de RDW relativamente à administração de outros fármacos recomendados pelas *guidelines*. A superior

2007, and the recommendation for the addition of clopidogrel to aspirin in STEMI patients treated with fibrinolysis is relatively recent (16, 17). The reperfusion therapy used during the study period was mainly fibrinolysis with TNK, as our center only began a 24-hour primary angioplasty program in 2008. Analyzing in-hospital treatment of patients admitted in 2007 (between January 1 and August 31, n=276), we found that thienopyridines were used in 89.5% of the total, 81.4% of those with STEMI and 95.1% of those with NSTEMI-ACS.

An important finding of the present study was that patients with higher RDW had a tendency for more major bleeding events on the TIMI criteria and were more likely to undergo blood transfusion. The link between RDW and bleeding events may be explained by the association of RDW with older age and renal failure, known predictors for major bleeding⁽¹⁸⁾. Several observational studies have demonstrated a link between bleeding complications and increased risk of death and ischemic events in ACS patients⁽¹⁸⁻²⁰⁾, although it has been suggested that bleeding events are often merely an indicator of patients at higher risk for adverse outcomes⁽²¹⁾. There is also evidence that blood transfusions can contribute to the increased cardiovascular risk associated with bleeding⁽²²⁻²⁴⁾. The association between RDW and risk for in-hospital bleeding and transfusion may be an additional factor in the link between RDW and increased risk of adverse outcomes in ACS patients.

LIMITATIONS

Certain limitations should be borne in mind when interpreting our study. Since it was a retrospective, non-randomized observational study conducted in a single center, the results may have been influenced by confounding factors, identified or not (particularly inflammatory comorbidities besides those included), and thus no causality can be

o seu papel como preditor clínico em doentes com SCA. No entanto, em contraste com estudos prévios noutras populações com doença cardiovascular⁽⁵⁻⁸⁾, não foi possível demonstrar uma associação independente entre o valor de RDW e a mortalidade por qualquer causa. Pensamos que são necessários estudos de maior dimensão para esclarecer esta associação em doentes com SCA.

Alguns dos achados do nosso trabalho merecem um comentário específico e podem servir para melhor entender a associação do RDW com risco aumentado de eventos adversos em doentes com SCA. No presente estudo os factores associados de forma independente com o valor geral de RDW incluíram a idade, hipertensão arterial, história de enfarte do miocárdio, história de cirurgia de revascularização coronária, doença arterial periférica e disfunção renal. O RDW revelou ainda uma associação inversa com o valor de hemoglobina. Estes dados sugerem que o RDW está associado e pode servir como um marcador da presença de doença vascular aterosclerótica mais grave e difusa. Verificamos também que os doentes com valores mais elevados de RDW apresentavam um pior perfil de risco na admissão; o que pode explicar parcialmente a relação do RDW com a maior incidência de eventos adversos.

O tratamento efectuado durante o internamento deve ser analisado tendo em conta que os doentes com RDW superior se apresentaram menos frequentemente com EAMcSST. A utilização global de terapêutica de reperfusão e heparina não fraccionada foi menos frequente nos doentes com RDW superior; contudo, não se verificaram diferenças significativas relativamente à utilização de terapêutica de reperfusão entre os grupos de RDW nos doentes admitidos por EAMcSST. A realização de intervenção coronária percutânea foi inferior e a administração de tienopiridinas foi superior nos doentes com valores mais elevados de RDW, não se verificando diferenças significativas entre os grupos de RDW relativamente à administração de outros fármacos recomendados pelas *guidelines*. A superior

2007, and the recommendation for the addition of clopidogrel to aspirin in STEMI patients treated with fibrinolysis is relatively recent (16, 17). The reperfusion therapy used during the study period was mainly fibrinolysis with TNK, as our center only began a 24-hour primary angioplasty program in 2008. Analyzing in-hospital treatment of patients admitted in 2007 (between January 1 and August 31, n=276), we found that thienopyridines were used in 89.5% of the total, 81.4% of those with STEMI and 95.1% of those with NSTEMI-ACS.

An important finding of the present study was that patients with higher RDW had a tendency for more major bleeding events on the TIMI criteria and were more likely to undergo blood transfusion. The link between RDW and bleeding events may be explained by the association of RDW with older age and renal failure, known predictors for major bleeding⁽¹⁸⁾. Several observational studies have demonstrated a link between bleeding complications and increased risk of death and ischemic events in ACS patients⁽¹⁸⁻²⁰⁾, although it has been suggested that bleeding events are often merely an indicator of patients at higher risk for adverse outcomes⁽²¹⁾. There is also evidence that blood transfusions can contribute to the increased cardiovascular risk associated with bleeding⁽²²⁻²⁴⁾. The association between RDW and risk for in-hospital bleeding and transfusion may be an additional factor in the link between RDW and increased risk of adverse outcomes in ACS patients.

LIMITATIONS

Certain limitations should be borne in mind when interpreting our study. Since it was a retrospective, non-randomized observational study conducted in a single center, the results may have been influenced by confounding factors, identified or not (particularly inflammatory comorbidities besides those included), and thus no causality can be

utilização de tienopiridinas nos doentes com valores mais elevados de RDW deve-se principalmente ao facto destes doentes terem sido mais frequentemente admitidos por SCAsSST. No presente estudo, foram utilizadas tienopiridinas em 59,4% da população global, em 37,5% dos doentes admitidos com EAMcSST e em 81,4% dos doentes admitidos por SCAsSST. Devemos salientar que o primeiro doente do estudo foi admitido em 1 de Janeiro de 2003 e o último em 31 de Agosto de 2007 e que a recomendação para a utilização de clopidogrel em adição à aspirina nos doentes admitidos por EAMcSST e tratados com fibrinólise é relativamente recente ^(16, 17). A terapêutica de reperfusão utilizada durante o período do presente estudo foi predominantemente a fibrinólise com TNK, uma vez que o nosso centro apenas iniciou o programa de angioplastia primária 24/24h 7 dias por semana em 1 de Abril de 2008. Quando analisamos apenas os doentes admitidos em 2007 (1 de Janeiro a 31 de Agosto, n=276), verificamos que a utilização intra-hospitalar de tienopiridinas ocorreu em 89,5% da população global do estudo, em 81,4% dos doentes admitidos por EAMcSST e em 95,1% dos doentes admitidos por SCAsSST.

Um aspecto importante da presente investigação foi o achado de que os doentes com RDW superior apresentaram uma tendência para a ocorrência mais frequente de hemorragia TIMI *major* e foram mais frequentemente submetidos a transfusão sanguínea. A relação do RDW com eventos hemorrágicos pode justificar-se parcialmente pela associação do RDW com idade avançada e disfunção renal, que são conhecidos preditores de hemorragia *major* ⁽¹⁸⁾. Vários estudos observacionais demonstraram uma associação entre as complicações hemorrágicas e risco aumentado de morte e eventos isquémicos em doentes com SCA ⁽¹⁸⁻²⁰⁾, embora tenha sido sugerido que os eventos hemorrágicos possam muitas vezes ser apenas um marcador de doentes com risco superior de eventos adversos ⁽²¹⁾. Existem também dados que sugerem que as transfusões sanguíneas

determinadas. This type of study does not aim to find the answer to a problem; rather, it raises possibilities that can then be investigated in prospective studies.

CONCLUSIONS

In this study, we found a graded association between higher RDW values and adverse outcomes in patients with ACS. Notwithstanding the constant search for new prognostic markers in ACS, valuable prognostic information can be obtained from routine blood tests, at no extra cost. Further studies are needed to discover why high RDW adversely affects prognosis in patients with ACS.

Pedido de separatas:
Address for reprints:

Sérgio Nabais
Serviço de Cardiologia
Hospital de São Marcos
Apartado 2242
4701-965 Braga - Portugal
e-mail: sergionnabais@gmail.com

podem contribuir para o risco cardiovascular aumentado associado às hemorragias⁽²²⁻²⁴⁾. A associação entre o RDW e o risco de hemorragia intra-hospitalar e de transfusões poderá ser um dado adicional na relação do RDW com risco aumentado de eventos adversos em doentes com SCA.

LIMITAÇÕES

Na interpretação do nosso estudo devem ser tidas em conta algumas limitações. Uma vez que se trata de um estudo observacional retrospectivo e não-randomizado conduzido num único centro, os resultados podem ter sido influenciados por factores confundidores identificados e não identificados (nomeadamente comorbilidades de natureza infla identificados e não identificados (nomeadamente comorbilidades de natureza inflamatória para além das incluídas) e não pode ser determinada qualquer causalidade. Este tipo de estudo não pretende obter a resposta

para o problema em causa mas sim levantar uma possibilidade a ser esclarecida em estudos prospectivos subsequentes.

CONCLUSÕES

Neste estudo, encontramos uma associação progressiva entre valores elevados de RDW e maior ocorrência de eventos adversos em doentes com SCA. Apesar da procura de novos marcadores prognósticos nas SCA ser bastante activa, pode ser obtida importante informação prognóstica no hemograma de rotina, sem custos adicionais. São necessários estudos adicionais para perceber o motivo pelo qual o RDW influencia negativamente o prognóstico em doentes com SCA.1 – Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2008;28:1598-1660.

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1 – Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2008;28:1598-1660.

2 – Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:803-877.

3 – Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1-11.

4 – Turner SJ, Ketch TR, Gandhi SK, Sane DC. Routine hematologic clinical tests as prognostic markers in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;155:806-16.

5 – Felker GM, Allen LA, Pocock S, 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. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:40-47.

6 – Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2008;117:163-68.

7 – Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci* 2008;277:103-108.

8 – Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, 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. *Int J Cardiol* 2009, doi: 10.1016/j.ijcard.2008.11.187

9 – Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.

10 – Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1968;405:5-37.

11 – Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (EXTRACT-TIMI 25) *Am Heart J* 2005;149:217-26.

- 12 – Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Increased red blood cell distribution width is associated with greater risk of all-cause, cardiovascular and non-cardiovascular mortality in a large community-based cohort. *Circulation* 2008;118:S_1089.
- 13 – Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion* 2005;20:83-90.
- 14 – Mattsson Hultén L, et al. C-reactive protein, interleukin-6, secretory phospholipase A2 group IIA and intercellular adhesion molecule-1 in the prediction of late outcome events after acute coronary syndromes. *J Intern Med* 2007;262:526-36.
- 15 – Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23.
- 16 – COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
- 17 – Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
- 18 – Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24:1815-23.
- 19 – Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:1200-6.
- 20 – Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse Impact of Bleeding on Prognosis in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2006;114:774-82.
- 21 – Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, et al. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation* 2007;116:2793-2801.
- 22 – Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1555-62.
- 23 – Yang X, Alexander KP, Chen AY, et al. The implications of blood transfusions for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1490-5.
- 24 – Aronson D, Dann EJ, Bonstein L, et al. Impact of red blood cell transfusion on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;102:115-9.

APAPE
ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE ARRITMOLOGIA,
PACING E ELECTROFISIOLOGIA

Reunião Anual dos Centros de Electrofisiologia
H20TEL congress & medical spa, Unhais da Serra, Covilhã,
21 de Novembro de 2009

Reunião Internacional de Arritmologia
Hotel Cascais Miragem, Cascais, 12 e 13 de Fevereiro de 2010

Secretariado
APAPE
Tel: 217 817 634
Fax: 217 931 095
apape@spc.pt