

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Associação do Red blood cell distribution width (RDW) com readmissão e mortalidade de pacientes críticos na unidade de terapia intensiva

Tiago Antonio Tonietto

Porto Alegre
2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Associação do Red blood cell distribution width (RDW) com readmissão e mortalidade de pacientes críticos na unidade de terapia intensiva

Tiago Antonio Tonietto

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Adolpho Moreira
Faulhaber

Co-orientador: Dr. Márcio Manozzo Boniatti

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2016

CIP - Catalogação na Publicação

Tonietto, Tiago Antonio

Associação do Red blood cell distribution width (RDW) com readmissão e mortalidade de pacientes críticos na unidade de terapia intensiva / Tiago Antonio Tonietto. -- 2016.
88 f.

Orientador: Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber.
Coorientador: Márcio Manozzo Boniatti.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Red blood cell distribution width. 2. RDW. 3. Readmissão do Paciente. 4. Cuidados Críticos. 5. Mortalidade. I. Moreira Faulhaber, Gustavo Adolpho, orient. II. Manozzo Boniatti, Márcio, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rafael Mendonça da Silva Chakr

Prof.^a Dr.^a Silvia Regina Rios Vieira

Prof. Dr. Cassiano Teixeira

Prof. Dr. Renato Seligman

DEDICATÓRIA

Ao meu filho Rafael Teixeira Tonietto, que, a cada dia, me ensina lições que não estão escritas nos livros.

AGRADECIMENTOS

À minha esposa, Vanessa, pelo amor, paciência e incentivo que são fundamentais na minha vida.

Ao meu pai, Juarez, que me ensinou que educação é o maior bem que podemos conquistar.

À minha mãe, Alice, por seu amor e apoio incondicionais em todos os momentos da minha trajetória.

Ao meu irmão, Tulio, por me mostrar sempre o caminho a ser seguido. Certamente, ao seguir seus passos, a minha caminhada tornou-se mais fácil.

Ao meu grande amigo e co-orientador, Márcio, pelo seu otimismo, tranquilidade e, principalmente, pela ajuda incansável na elaboração e execução deste projeto.

À minha amiga e colega, Marina, pela convivência diária, pelos conselhos, pelas cobranças e por ter me ajudado na árdua tarefa de coletar os dados.

Ao amigo e colega, Moreno, pela ajuda na elaboração do banco de dados deste trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber, exemplo de médico, por ter confiado em mim e ter aceitado o desafio de me orientar.

À UFRGS, por me proporcionar uma formação de alta qualidade.

Ao Hospital Nossa Senhora da Conceição, por ter me ajudado a conciliar as funções de médico intensivista e pesquisador.

A todos os professores que, de algum modo, contribuíram para minha formação ao longo da minha vida.

RESUMO

Introdução: O Red blood cell distribution width (RDW) é um preditor de mortalidade em pacientes criticamente enfermos. A associação do RDW na alta da UTI com o risco de readmissão à UTI não é conhecida. Nós fizemos este estudo com o objetivo de investigar a associação entre a presença de anisocitose na alta da UTI e o risco de readmissão à UTI ou óbito inesperado na enfermaria. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo que incluiu 813 pacientes com alta da UTI para a enfermaria em um hospital terciário de Porto Alegre, Brasil. A variável de interesse foi o RDW coletado no momento da alta da UTI. Anisocitose foi definida como RDW > 16%. Desfechos de interesse foram readmissão à UTI, óbito inesperado na enfermaria e óbito hospitalar. *Hazard ratios (HR)* foram estimadas usando o Modelo de Riscos proporcionais de Cox. Variáveis com $P < 0.1$ na análise univariada foram incluídas na análise multivariada para ajuste. **Resultados:** Anisocitose na alta da UTI está independentemente associada com readmissão à UTI ou óbito inesperado na enfermaria ($HR: 1,682$; IC 95% 1,219 – 2,322; $P = 0,002$). Outras variáveis associadas com este desfecho foram: idade, escore *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* na alta da UTI e traqueostomia. Resultados significativos semelhantes foram obtidos após exclusão dos óbitos inesperados na enfermaria ($HR: 2,031$; IC 95% 1,428 – 2,889; $P < 0,001$) e para óbito hospitalar ($HR: 1,716$; IC 95% 1,141 – 2,580; $P = 0,01$). **Conclusões:** Anisocitose no momento da alta da UTI está independentemente associada com readmissão à UTI e óbito hospitalar.

Palavras-chave: Red blood cell distribution width; RDW; unidade de terapia intensiva; readmissão; mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Red blood cell distribution width (RDW) is a predictor of mortality in critically ill patients. The relationship between the RDW at ICU discharge and the risk of ICU readmission is unknown. The purpose of this study was to investigate the association between the presence of anisocytosis at ICU discharge and the risk of ICU readmission or unexpected death in the ward. **Methods:** This retrospective cohort study included 813 patients discharged alive from the ICU to the ward in a tertiary hospital in Porto Alegre, Brazil. The target variable was the RDW collected at the time of ICU discharge. Anisocytosis was defined as an RDW > 16%. Outcomes of interest included readmission to the ICU, unexpected death in the ward and in-hospital death. Hazard ratios (HR) were estimated using the Cox proportional hazards model. Variables with a value of $P < 0.1$ in the univariate analysis were included in the multivariate analysis for adjustment. **Results:** Anisocytosis at ICU discharge was independently associated with readmission to the ICU or unexpected death in the ward (HR: 1.682; 95% CI 1.219-2.322; $P = 0.002$). Other variables associated with this outcome included age, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score at ICU discharge and tracheostomy. Similar significant results were obtained after the exclusion of unexpected deaths in the ward (HR 2.031; CI 1.428 – 2.889; $P < 0.001$) and for in-hospital deaths (HR 1.716; 95% CI 1.141-2.580; $P = 0.01$). **Conclusions:** Anisocytosis at ICU discharge is independently associated with ICU readmission and in-hospital death.

Keywords: Red blood cell distribution width, RDW, intensive care unit, patient readmission, mortality.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas.....	16
Figura 2. Escore SWIFT.....	27
Figura 3. Nomograma para predição do risco de readmissão à UTI durante a mesma hospitalização.....	29
Figura 4. Relação entre anisocitose e o RDW.....	33
Figura 5. Histograma das hemácias.....	34
Figura 6. RDW-CV.....	35
Figura 7. RDW-SD.....	36
Figura 8. Diferença entre os analisadores automáticos para a medida do RDW.....	37
Figura 9. Associação entre RDW no início dos cuidados críticos e mortalidade.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Escore <i>Minimizing ICU Readmission (MIR)</i>	30
Tabela 2. Classificação das anemias de acordo com os valores do VCM e do RDW.	38
Tabela 3. Alterações biológicas e metabólicas que contribuem para anisocitose em doenças humanas.	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APACHE – *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

AUC – *Area under the curve*

FiO₂ – Fração inspirada de oxigênio

HR – *Hazard ratio*

IC – Intervalo de Confiança

ICU – *Intensive Care Unit*

MEWS – *Modified early warning score*

NT-proBNP – *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*

OR – *Odds ratio*

PaO₂ – Pressão parcial de oxigênio no sangue

PaCO₂ – Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue

RDW – *Red blood cell distribution width*

RR – *Risk Ratio*

SAPS – *Simplified Acute Physiology Score*

SIRS – *Systemic Inflammatory Response Syndrome*

SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment*

SWIFT – *Stability and Workload Index for Transfer*

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VCM – Volume Corpuscular médio

INDICE

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES	15
2.2 READMISSÃO À UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA	17
2.2.1 DEFINIÇÃO	17
2.2.2 EPIDEMIOLOGIA	17
2.2.3 READMISSÃO À UTI COMO INDICADOR DE QUALIDADE ASSISTENCIAL	18
2.2.4 FATORES DE RISCO PARA READMISSÃO	20
2.2.5 CAUSAS DAS READMISSÕES	24
2.2.6 DESFECHOS DOS PACIENTES READMITIDOS	25
2.2.7 PREDIÇÃO DO RISCO DE READMISSÃO E ÓBITO APÓS ALTA DA UTI	26
2.3 RDW	33
2.3.1 DEFINIÇÃO	33
2.3.2 AVALIAÇÃO LABORATORIAL DO RDW	34
2.3.3 DETERMINANTES FISIOLÓGICOS DO RDW	37
2.3.4 RDW E DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS	38
2.3.5 RDW E PROGNÓSTICO EM DIFERENTES DOENÇAS	39
2.3.6 RDW E MORTALIDADE NA POPULAÇÃO GERAL	40
2.3.7 RDW NA POPULAÇÃO DE PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS	40
2.3.8 RDW E READMISSÃO	47

2.3.9 FISIOPATOLOGIA DA ASSOCIAÇÃO DO RDW COM PROGNÓSTICO	48
3. JUSTIFICATIVA	51
4. OBJETIVOS	52
4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	52
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	52
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
6. ARTIGO FORMATADO PARA SUBMISSÃO À REVISTA INTENSIVE CARE MEDICINE: “Anisocytosis at ICU discharge is associated with readmission to the intensive care unit”	65
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	87

1. INTRODUÇÃO

Muitos pacientes admitidos nas enfermarias hospitalares estão agudamente doentes e apresentam piora clínica mesmo com o tratamento no ambiente hospitalar. Frequentemente, a deterioração fisiológica desses pacientes não é percebida, resultando em graves complicações clínicas ameaçadoras à vida que poderiam ser evitadas se fossem detectadas precocemente (1).

O subgrupo de pacientes egressos da unidade de terapia intensiva (UTI) tem um risco ainda maior de apresentar tais complicações. Apesar de terem superado a fase aguda de sua doença e não necessitarem de cuidados continuados de UTI, esses pacientes, muitas vezes, apresentam uma recuperação lenta, com novos episódios de deterioração clínica, aumentando o risco de reinternação na UTI.

Estima-se que entre 4 a 6% dos pacientes com alta da UTI sejam readmitidos durante a mesma internação hospitalar (2). Complicações respiratórias e cardiovasculares são as principais causas de readmissão (3, 4), sendo que aproximadamente 40% dos pacientes readmitidos têm diagnóstico semelhante ao da primeira internação na UTI, sugerindo recrudescimento ou perpetuação do problema inicial (5, 6). Readmissão não planejada à unidade de terapia intensiva está associada com aumento da mortalidade, tempo e custos da internação hospitalar (3, 4, 7, 8). Identificar quais pacientes têm condições de alta da UTI e quais têm maior chance de readmissão é uma tarefa difícil. A decisão da alta é frequentemente baseada em critérios subjetivos e influenciada por fatores diversos como pressão por leitos de UTI (9-11). Deste modo, o conhecimento de variáveis capazes de prever readmissão à UTI pode ajudar a identificar pacientes de alto risco antes da decisão da alta para a enfermaria, permitindo que a equipe da UTI postergue a alta ou decida pela alta para uma unidade de maior vigilância que a enfermaria.

O Red Blood Cell Distribution Width (RDW) é um índice laboratorial presente no hemograma que indica a variação do tamanho da população de hemácias de uma pessoa semelhante à anisocitose qualitativa observada no esfregaço do sangue periférico (12). É uma medida amplamente disponível e barata. Durante muitos anos, o RDW foi utilizado para o diagnóstico diferencial das causas de anemia (13). Mais recentemente, o interesse pelo RDW aumentou pelo fato de sua alteração estar

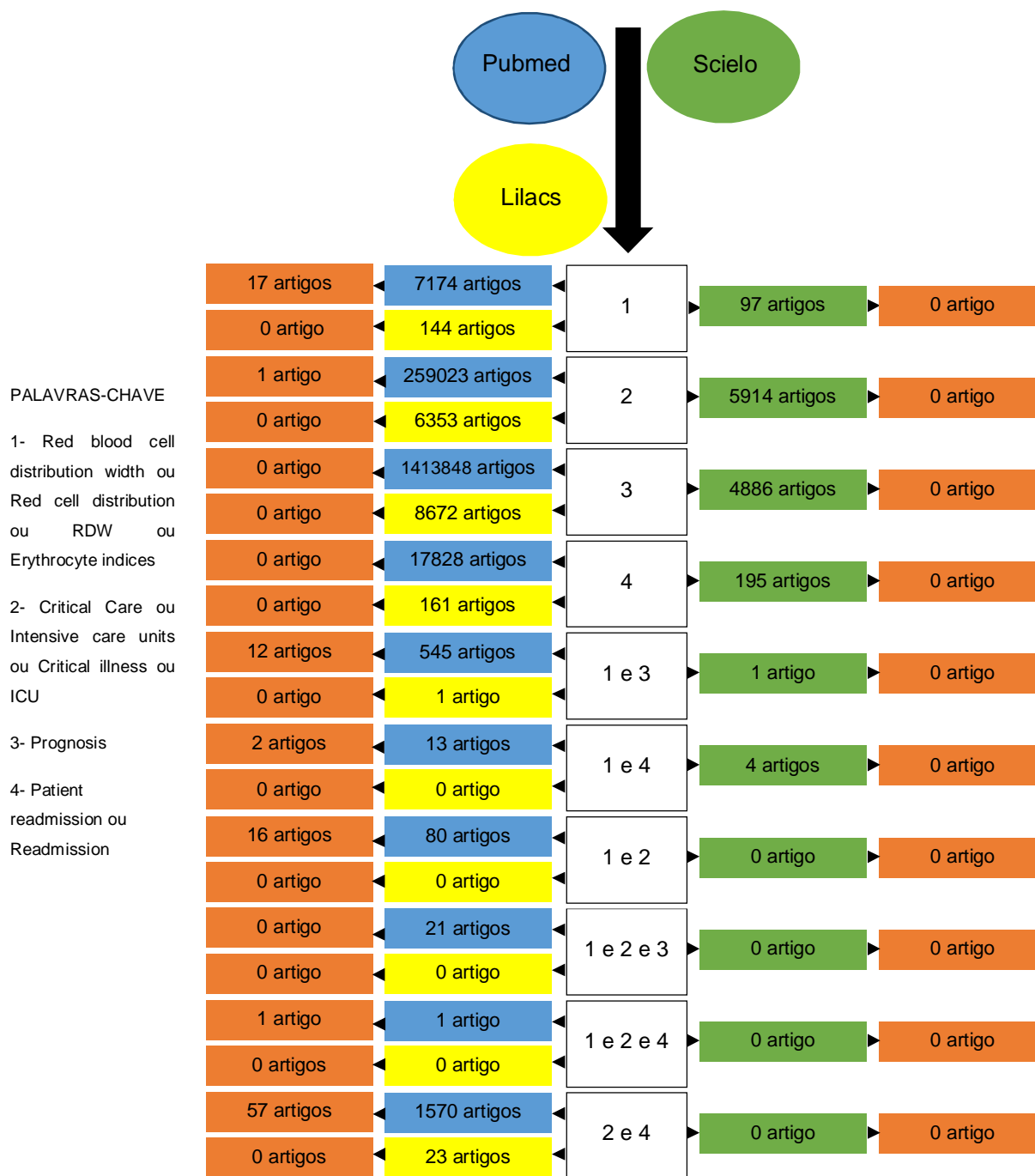
associada com o prognóstico de diversas patologias. Alteração do RDW está associada com pior prognóstico de pacientes portadores de insuficiência cardíaca (14), doença arterial coronariana (15), tromboembolismo pulmonar (16) e câncer (17). Em pacientes criticamente doentes, estudos observacionais recentes sugerem que a elevação do RDW está associada com desfechos desfavoráveis (18-20). No entanto, a associação do RDW na alta da UTI com o risco de readmissão à unidade de terapia intensiva não é conhecida.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

Esta revisão da literatura está focada em readmissão à unidade de terapia intensiva, prognóstico do paciente criticamente enfermo e alteração do RDW. Também focamos na relação entre a alteração do RDW e o prognóstico de diversas doenças. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: LILACS, SciELO e PubMed. Foram realizadas buscas através dos termos “red blood cell distribution width”, “red cell distribution width”, “RDW”, “erythrocyte indices”, “critical care”, “intensive care units”, “critical illness”, “icu”, “prognosis”, “patient readmission”, “readmission” e suas combinações apresentadas na Figura 1.

Figura 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas.



Caixas em laranja indicam os artigos que foram incluídos na revisão.

2.2 READMISSÃO À UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

2.2.1 DEFINIÇÃO

Existem diferentes definições de readmissão à unidade de terapia intensiva na literatura. A mais comumente utilizada é uma segunda admissão à UTI durante a mesma internação hospitalar (7, 8, 21-25). Outras definições, no entanto, diferem unicamente em relação ao período decorrido entre a alta e a reinternação na UTI. Este período pode compreender 48 horas (26), 72 horas (9, 27), 96 horas (28), 7 dias (10, 29, 30) e até mesmo 30 dias (31). As seguintes definições também foram utilizadas nos estudos para readmissão à UTI:

- retorno à mesma UTI após alta para a enfermaria (3, 32). Estes estudos excluíram readmissão em uma UTI diferente com a justificativa de que reinternações em outras UTIs são mais provavelmente eletivas ou resultantes de novas intercorrências que relacionadas aos cuidados dispensados na primeira internação.
- retorno à UTI durante a mesma hospitalização ou dentro de 3 meses após alta da UTI (33).
- mais de uma admissão à unidade de terapia intensiva durante um período de 12 meses (34).

Para fins de valorização das taxas de readmissão como um indicador de qualidade dos cuidados oferecidos na UTI, estudo de coorte retrospectivo recente com mais de 200 mil pacientes sugeriu que a definição de readmissão à UTI que contempla o período de 2 dias completos (e não 48 horas) parece ser a mais adequada (32). Readmissões após este período podem estar relacionadas às características dos pacientes (32) ou podem sofrer influência dos cuidados oferecidos na enfermaria (3).

2.2.2 EPIDEMIOLOGIA

As taxas de readmissão à UTI variam consideravelmente na literatura entre 0,89% a 19% (22). Esta ampla variação é resultado das diversas definições de

readmissão utilizadas, das distintas populações estudadas bem como da localização geográfica dos estudos (que englobam diferentes instituições e sistemas de saúde).

Meta-análise recente que incluiu 58 estudos e mais de dois milhões de pacientes estimou a incidência de readmissão à UTI e óbito após alta da UTI entre 4 a 6% e 3 a 7% respectivamente (2).

No Brasil, estudos recentes evidenciaram taxas de readmissão entre 7,5% a 13,7% (28, 33, 35-37). Deve-se ressaltar que também nestes trabalhos foram utilizadas diferentes definições de readmissão.

2.2.3 READMISSÃO À UTI COMO INDICADOR DE QUALIDADE ASSISTENCIAL

A qualidade dos cuidados oferecidos aos pacientes internados na unidade de terapia intensiva e os desfechos associados são de extrema importância para os gestores de saúde, levando-se em conta os gastos relacionados ao tratamento e a pouca disponibilidade de leitos de UTI (38). Tais desfechos são frequentemente utilizados como indicadores de performance e servem, muitas vezes, para orientar a distribuição dos investimentos de saúde. Um dos desfechos relacionados à internação na UTI mais comumente utilizados é a taxa de readmissão à UTI. Elevadas taxas de readmissão sugerem decisões equivocadas relativas ao processo de alta da UTI e podem ser resultantes da alta de pacientes sem condições de serem cuidados nas enfermarias ou da inadequada transferência de cuidados entre a UTI e a enfermaria.

É intuitivo que a taxa de readmissão à UTI seja considerada um marcador de qualidade já que está associada a desfechos negativos e é facilmente medida (8). Entretanto, existem diversas críticas quanto ao uso da readmissão à UTI como indicador de qualidade (8).

Em primeiro lugar, mesmo que meta-análise recente tenha estimado taxa de readmissão à UTI entre 4 a 6% (2), é difícil estabelecer uma taxa aceitável de readmissão em vista da diferença de características das populações estudadas. Kramer et. al, em estudo de coorte retrospectivo recente com mais de 200 mil pacientes em mais de 105 UTIs norte-americanas, ressaltaram a importância do ajuste das taxas de readmissão conforme a população estudada (8). Neste trabalho, tanto o

tempo de internação hospitalar quanto a mortalidade foram mais altos em unidades com elevadas taxas de readmissão. No entanto, pacientes internados nestas UTIs eram mais graves, mais provavelmente admitidos devido a complicações clínicas e tinham, no mínimo, uma condição crônica de saúde. As UTIs com menores taxas de readmissão tiveram o maior percentual de pacientes inicialmente admitidos após cirurgia cardíaca. Após ajuste para as características dos pacientes, não houve diferença de mortalidade ou tempo de internação hospitalar na comparação entre UTIs com altas e baixas taxas de readmissão. Tais dados sugerem que a readmissão reflete mais provavelmente as características dos pacientes, particularmente a gravidade da doença, que uma medida de qualidade assistencial. Deste modo, a utilização das taxas de readmissão sem o adequado ajuste para as características dos pacientes poderia penalizar UTIs que cuidam de pacientes mais graves (8).

Em segundo lugar, baixas taxas de readmissão podem simplesmente refletir um tempo de internação maior que o necessário, expondo os pacientes internados na UTI a riscos desnecessários e reduzindo o acesso de outros pacientes aos cuidados intensivos (3). Adicionalmente, taxas reduzidas de readmissão podem ser atribuídas à alta hospitalar precoce ou uma mortalidade mais elevada que a esperada (3).

Em terceiro lugar, em UTIs com elevadas taxas de readmissão, não está claro se o prolongamento da internação seria suficiente para prevenir deterioração clínica na enfermaria e readmissão subsequente (8). Além disso, elevadas taxas de readmissão podem significar que sistemas de segurança do hospital, como os times de resposta rápida, podem estar funcionando adequadamente.

Brown, Ratcliffe e Halpern, em grande estudo norte-americano, questionaram a utilidade da readmissão à UTI como indicador de qualidade (39). Os autores compararam as taxas de readmissão à UTI bem como a mortalidade após alta da UTI do período pré com o período pós reforma da carga horária da residência médica. Esta reforma resultou em mudanças operacionais nos hospitais com potencial impacto sobre a incidência de readmissão à UTI como, por exemplo, aumento do número de profissionais da saúde a fim de realizar tarefas anteriormente realizadas pelos médicos residentes. Nos hospitais com residentes, as taxas de readmissão foram reduzidas após a reforma sem mudanças correspondentes na mortalidade. Os autores concluíram que as taxas de readmissão não estão causalmente relacionadas com o

aumento da mortalidade; elas refletem provavelmente políticas operacionais dos cuidados de saúde, tornando-se menos úteis como indicadores de qualidade da UTI.

Apesar das limitações ressaltadas acima, a taxa de readmissão à UTI dentro de 48 horas da alta é recomendada como um indicador da qualidade dos cuidados oferecidos pela UTI (40).

2.2.4 FATORES DE RISCO PARA READMISSÃO

Vários fatores de risco para readmissão à UTI foram identificados na literatura. A maioria está relacionada com as características dos pacientes internados na UTI. Outros fatores estão relacionados ao processo de alta e são passíveis de modificação.

Dentre os fatores relacionados aos pacientes, idade é um fator de risco para readmissão. Pacientes readmitidos à UTI são, como regra, mais velhos quando comparados aos não readmitidos (7, 10, 26, 30, 33, 41). Campbell et al. (42), em estudo com 4376 pacientes, dos quais 8,8% foram readmitidos, mostraram associação entre idade e o risco de readmissão à UTI (*OR* 1,01; *IC* 95% 1-1,02). Ho et al. encontraram associação entre idade e readmissão precoce, definida no estudo como readmissão dentro de 72 horas da alta (41). Kramer, Higgins e Zimmerman, em estudo com quase 14 mil pacientes readmitidos, encontraram uma relação não linear entre readmissão à UTI e idade (7). A incidência de readmissão aumentou até a idade de 80 anos, a partir da qual ela começou a diminuir. O aumento das taxas de readmissão relacionado à idade provavelmente é reflexo da fisiologia do paciente idoso. Esse perfil de paciente tem uma recuperação mais lenta das disfunções orgânicas apresentadas na primeira internação na UTI, tornando-se mais suscetível à deterioração clínica e, conseqüentemente, à readmissão.

A gravidade e a complexidade dos pacientes estão relacionadas com readmissão à UTI. Pacientes readmitidos geralmente foram mais graves na primeira admissão, apresentaram maior número de disfunções orgânicas, maior número de comorbidades e necessitaram de tempo de internação na UTI mais prolongado.

Meta-análise recente com 11 estudos e 220 mil pacientes ilustrou a importância da gravidade dos pacientes na primeira internação na UTI em relação ao aumento da

chance de readmissão (43). Esta meta-análise mostrou uma relação entre o aumento da gravidade do paciente (medida com o uso de escores de gravidade) e o aumento do risco de readmissão à UTI (*OR* 1,43 para cada desvio padrão de aumento da gravidade; IC 95%: 1,3 a 1,6). Além disso, o efeito foi consistente independentemente do momento da medida da gravidade da doença (admissão ou alta da UTI) e do escore utilizado (APACHE ou SAPS). Revisão sistemática com mais de 480 mil pacientes e 32 mil readmissões encontrou resultados semelhantes: readmissão à UTI está associada com escores de gravidade mais altos em pacientes com alta da UTI (44). Esta associação não é modificada pelo tipo de escore utilizado, momento da medida, nem o tipo de UTI.

A presença de disfunções orgânicas residuais no momento da alta da UTI também está associada com aumento do risco de readmissão. Metnitz et al. constataram que pacientes readmitidos necessitaram de mais terapias de suporte para os sistemas cardiovascular, respiratório e renal no dia da alta da UTI que pacientes que não foram readmitidos (45). O tempo entre a extubação e a alta foi significativamente mais curto para os pacientes readmitidos quando comparados com os não readmitidos, sendo que pelo menos 25% dos pacientes readmitidos tiveram o tubo orotraqueal removido no dia da alta. Ventilação mecânica no último dia de UTI foi o preditor de risco mais forte de readmissão (*OR* 3,0; IC 95% 2,31 – 3,89). Adicionalmente, a necessidade de terapia de substituição renal duplicou em pacientes readmitidos entre a primeira e a segunda internação na UTI, fornecendo evidência de que disfunção renal ainda estivesse presente em vários pacientes no momento da alta. Estes achados possivelmente sugerem alta precoce de uma população de pacientes com disfunções orgânicas residuais que, ao piorarem num ambiente com menor monitorização como a enfermaria, necessitaram de readmissão à UTI.

Pacientes readmitidos tem maior número de comorbidades quando comparados aos não readmitidos (5, 7, 41). Ho et al. avaliaram a influência das comorbidades sobre o risco de readmissão à UTI em uma coorte com mais de 16 mil pacientes, dos quais 654 (3,9%) foram readmitidos na mesma internação hospitalar (41). Após análise multivariada, o número de comorbidades do índice de Charlson esteve associado com readmissão tardia, definida no estudo como após 72h da alta da UTI. Rosenberg et al., em estudo com 3310 pacientes, mostraram que aqueles que foram readmitidos apresentaram significativamente mais comorbidades graves

(54% vs. 40%; $p = 0,01$), especialmente insuficiência hepática ou cirrose (5). Esta associação decorre provavelmente do fato de que as comorbidades são importantes em determinar o tempo de internação hospitalar. Um tempo maior de internação pode resultar no aumento do risco de complicações nosocomiais, levando conseqüentemente à readmissão à UTI (41).

Outro fator de risco para readmissão à UTI relacionado às características dos pacientes é o local de procedência antes da primeira internação na UTI. Pacientes procedentes da enfermaria ou transferidos de outro hospital apresentaram maior risco de readmissão quando comparados com pacientes admitidos a partir da emergência ou do ambulatório (*OR* 1,9 e 1,7 respectivamente) conforme estudo de Rosenberg et al. (5). A explicação para tal achado é que este perfil de pacientes responde menos ao tratamento administrado durante a internação, evoluindo com piora clínica e necessidade de reinternação na UTI (5).

Dos fatores de risco para readmissão à UTI relacionados ao processo de alta, destacam-se alta à noite e o aumento da demanda por leitos de UTI.

Diversos estudos mostraram associação entre alta à noite e o aumento do risco de reinternação na UTI (3, 25, 46-48) ou óbito hospitalar (46, 47, 49-53). Grande estudo de coorte norte-americano evidenciou aumento das taxas de readmissão em pacientes com alta à tarde e à noite quando comparados aos pacientes com alta da UTI pela manhã (*OR* 1,2 para readmissões em 48 horas; IC 95% 1,05 – 1,37) (3). Priestap e Martin, em estudo de coorte retrospectivo multicêntrico canadense que incluiu 47 mil pacientes, mostraram que doentes com alta à noite tiveram taxas de readmissão maiores que aqueles com alta durante o dia (46). Além disso, o grupo de pacientes com alta noturna da UTI, mesmo após ajustes para idade, gênero, procedência e gravidade da doença, apresentou maior risco de óbito hospitalar (*OR* 1,22; IC 95% 1,1 – 1,36). Hanane et al., em estudo com mais de onze mil pacientes, dos quais 418 transferidos da UTI para a enfermaria durante o turno da noite, encontraram aumento da taxa de readmissão e aumento do tempo de internação hospitalar para pacientes com alta à noite quando comparados aos que tiveram alta durante o dia (12,2% vs 9%; $p = 0,027$) (48). No entanto, não houve diferença de mortalidade entre os dois grupos. Gantner et al., em estudo realizado na Nova Zelândia e na Austrália, com mais de 700 mil pacientes, mostraram aumento da

readmissão à UTI (5.1% versus 4.5%; $p < 0.001$) e da mortalidade hospitalar (6.4% versus 3.6%; $p < 0.001$) em pacientes com alta à noite (47). Outros estudos também evidenciaram a associação entre alta à noite e aumento do risco de óbito hospitalar (49, 51-53).

Alguns fatores podem explicar a associação entre alta da UTI à noite e desfechos negativos. Um deles é a necessidade de liberação de leito para um paciente mais grave internado na enfermaria dentro de um contexto de indisponibilidade de leitos de UTI (54). A fim de disponibilizar o leito para este paciente, ocorre a transferência precoce de um paciente menos grave, mas ainda com necessidade de cuidados de UTI, para um ambiente com menor monitorização como a enfermaria, colocando-o em risco mais elevado de readmissão (54). Além disso, a equipe assistencial na unidade de destino do paciente da UTI é geralmente menor à noite (50) fazendo com que informações relevantes bem como até mesmo terapias importantes sejam negligenciadas durante a transferência de cuidados. Em vista dos achados acima, diretriz recente a respeito dos processos de admissão e alta da UTI recomenda que os pacientes não tenham alta à noite (55).

Outro aspecto que parece influenciar as taxas de readmissão é o aumento da demanda por leitos de UTI. Baker et al., em estudo realizado em uma UTI de pacientes neurocríticos, constataram que aqueles com alta em dias com maior demanda por leitos de UTI têm aumento do risco de readmissão subsequente não planejada à UTI (9). Após ajuste para a complexidade dos pacientes, a chance de readmissão foi duas vezes maior para aqueles com alta em dias com 10 ou mais admissões à UTI quando comparados com pacientes com alta em dias com menos de 9 admissões (OR 2,34; IC 95%, 1,27 a 4,34). Em outro estudo, Chrusch et al. mostraram uma correlação positiva entre o aumento da ocupação da UTI com o aumento do risco de readmissão e morte prematura após alta da UTI (10). Town et al., em estudo de coorte norte-americano, identificaram associação entre a redução da disponibilidade de leitos de UTI e aumento das taxas de readmissão à UTI dentro de 24 horas da alta (11). Os autores dos três estudos concluíram que a pressão por disponibilidade de leitos de UTI pode afetar a capacidade de tomada de decisão do médico, resultando em altas prematuras possivelmente associadas com desfechos negativos. Estudo de coorte retrospectivo multicêntrico norte-americano com mais de 155 UTIs avaliou a relação entre 3 marcadores de sobrecarga de trabalho na UTI (censo, novas admissões e

acuidade média) com tempo de internação na UTI e diversos desfechos após alta da UTI (56). O aumento nos três marcadores resultou em menor tempo de permanência na UTI às custas do aumento da chance de readmissão, mas sem resultar em aumento do tempo de internação hospitalar, aumento do risco de morte hospitalar ou redução da chance de ter alta para casa. Os autores deste estudo concluíram que, quando as UTIs estão sobrecarregadas, as decisões médicas são afetadas de modo que os pacientes recebem alta mais rapidamente sem apresentar piora de desfechos importantes, mesmo que isso resulte no aumento do risco de readmissão.

2.2.5 CAUSAS DAS READMISSÕES

Embora as razões para readmissão variem, em parte, conforme o tipo de UTI, os distúrbios pulmonares aparecem como a primeira ou segunda causa mais frequente de reinternação nos estudos (3, 4, 31, 34, 57). Tal fato faz com que as patologias pulmonares sejam a principal causa de readmissão à UTI, sendo responsáveis por mais de 50% dos casos em alguns trabalhos (4). Pneumonia nosocomial adquirida após a alta da UTI, insuficiência respiratória relacionada à incapacidade de mobilizar secreções respiratórias e reserva ventilatória insuficiente são razões que justificam estes achados. Além disso, a ocorrência de pneumonia nosocomial está relacionada a vários fatores de risco predisponentes comuns em pacientes criticamente enfermos tais como uso de ventilação mecânica invasiva, tempo de internação hospitalar prolongado e presença de múltiplas comorbidades (4).

As complicações cardiovasculares, das quais se destacam arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva e parada cardiorrespiratória, são a segunda principal causa de readmissão (4).

Outras causas de readmissão incluem sepse e complicações neurológicas (3, 4, 25).

É interessante notar que é comum os pacientes serem readmitidos com um diagnóstico similar ao da admissão inicial na UTI. Chen et al. demonstraram que 45% das readmissões foram devido à recorrência da doença inicial enquanto que 39% estiveram relacionadas a novas complicações (6). No estudo de Rosenberg et al. (5),

41% das readmissões estiveram relacionadas ao recrudescimento do problema original, principalmente nos pacientes readmitidos dentro de 72 horas em comparação aos readmitidos após este período (45% vs. 37%).

2.2.6 DESFECHOS DOS PACIENTES READMITIDOS

Readmissão à UTI está associada com aumento do tempo da internação hospitalar e com aumento da mortalidade.

Estudo norte-americano com quase 200 mil pacientes identificou um tempo de internação hospitalar mais prolongado para pacientes readmitidos quando comparados aos nunca readmitidos à UTI (mediana de tempo de 15 dias versus 8 dias) (3). Outro estudo mostrou um tempo de internação hospitalar 12 dias maior (um aumento de 2,5 vezes) para pacientes que foram readmitidos à UTI quando comparados com aqueles que não foram readmitidos (7). Kramer, Higgins e Zimmerman também evidenciaram aumento do tempo de internação hospitalar em pacientes readmitidos à UTI (13,3 vs. 4,5 dias) (8). Em uma revisão sistemática, Rosemberg e Watts identificaram um tempo de internação hospitalar no mínimo duas vezes maior, 35 a 47 dias vs. 16 a 21 dias, para pacientes readmitidos em comparação aos não readmitidos (4). Araújo et al. descreveram aumento do tempo de internação hospitalar bem como dos custos da internação para pacientes readmitidos à UTI (36). Embora a maioria dos estudos não forneça informações a respeito dos gastos da internação, o tempo de internação hospitalar é frequentemente utilizado como um desfecho substituto da estimativa de custos (4).

Readmissão à UTI também está associada com aumento da mortalidade. Estudo de coorte realizado nos Estados Unidos mostrou um aumento de 4 vezes do risco de óbito dos pacientes readmitidos quando comparados aos que não foram readmitidos (7). Cooper et al. mostraram mortalidade 7 vezes maior entre os pacientes que retornaram à UTI (58). Outros estudos evidenciaram resultados semelhantes com aumento do risco de morte de 1,5 a quase 11 vezes entre os pacientes readmitidos (4-6, 41, 45).

Diversos fatores podem explicar a associação entre readmissão à UTI e aumento do risco de morte hospitalar. Pacientes readmitidos apresentaram maior gravidade da doença durante a primeira internação na UTI e isto já justifica o risco mais elevado de óbito. Além disso, a evidência de escores de gravidade mais altos neste grupo de pacientes no momento da alta pode indicar que eles não respondem adequadamente ao tratamento intensivo, o que resulta em readmissão e/ ou óbito hospitalar. Adicionalmente, a mortalidade mais elevada pode refletir uma alta prevalência de pacientes que recebem tratamentos potencialmente ineficazes. São pacientes que tem alta mortalidade a despeito das terapêuticas administradas (4). E, finalmente, a elevada mortalidade entre os pacientes readmitidos pode sugerir qualidade assistencial precária possivelmente relacionada à saída prematura da UTI, manifestada pela presença de instabilidade clínica no momento da alta (4).

2.2.7 PREDIÇÃO DO RISCO DE READMISSÃO E ÓBITO APÓS ALTA DA UTI

Identificar quais pacientes estão em condições de ter alta da UTI é uma tarefa difícil para a equipe assistencial. Frequentemente, decisões a respeito da alta são subjetivas e influenciadas por fatores organizacionais tais como a disponibilidade de profissionais e leitos de UTI. O conhecimento dos fatores de risco para readmissão à UTI ou óbito após a alta pode auxiliar na identificação de pacientes de alto risco antes que eles sejam transferidos para a enfermaria. Por este motivo, existe um crescente interesse no desenvolvimento de ferramentas que possam informar o risco de desfechos adversos na população de pacientes egressos da UTI. Ferramentas baseadas em dados objetivos podem ajudar a discriminar quais pacientes deveriam permanecer na UTI ou necessitariam de vigilância no período pós-alta (23). Deste modo, foram desenvolvidas algumas ferramentas com o objetivo de identificar pacientes com risco elevado de óbito ou readmissão após alta da UTI.

O escore *Stability and Workload Index for Transfer* (SWIFT) foi desenvolvido por Gajic et al. em 2008 em uma coorte prospectiva de 1131 pacientes clínicos norte-americanos, dos quais 100 tiveram readmissão não planejada à UTI (29). Os fatores preditivos de readmissão dentro de 7 dias da alta da UTI identificados por regressão logística multivariada foram tempo de internação na UTI, unidade de procedência

antes da internação na UTI, escala de coma de Glasgow no dia da alta, última relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ medida e demanda de enfermagem para cuidados respiratórios complexos. Este último elemento foi substituído pela PaCO_2 da última gasometria arterial coletada na UTI, mantendo a performance original do modelo (Figura 2). O escore foi calculado no momento da alta da UTI e foi validado internamente em uma amostra prospectiva de 783 pacientes clínicos, com uma taxa de readmissão não planejada de 8,1%. Na coorte de validação interna, o ponto de corte escolhido foi uma pontuação igual 15, resultando em sensibilidade igual a 54%, especificidade de 83%, com *AUC* igual a 0,75 (IC 95%, 0,7 a 0,8). O escore SWIFT foi em seguida validado externamente em uma amostra de 708 pacientes clínico-cirúrgicos europeus com poder de discriminação similar (*AUC* 0,7; IC 95%, 0,64 a 0,76); no entanto, nesta população, a calibração do modelo não foi boa. A justificativa para tal achado é que, na coorte europeia, existiu uma proporção maior de pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca, com sangramento pós-operatório e arritmias cardíacas sendo causas adicionais de readmissão à UTI (29).

Figura 2. Escore SWIFT

Variable	SWIFT Points
Original source of this ICU admission	
● Emergency department	0
● Transfer from a ward or outside hospital (any type of nursing care unit)	8
Total ICU length of stay (duration in days)	
● <2	0
● 2–10	1
● >10	14
Last measured $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio (during this ICU admission)	
● >400	0
● <400 and ≥ 150	5
● <150 and ≥ 100	10
● <100	13
Glasgow Coma Scale at time of ICU discharge	
● >14	0
● 11–14	6
● 8–10	14
● <8	24
Last arterial blood gas PaCO_2	
● <45 mm Hg	0
● >45 mm Hg	5

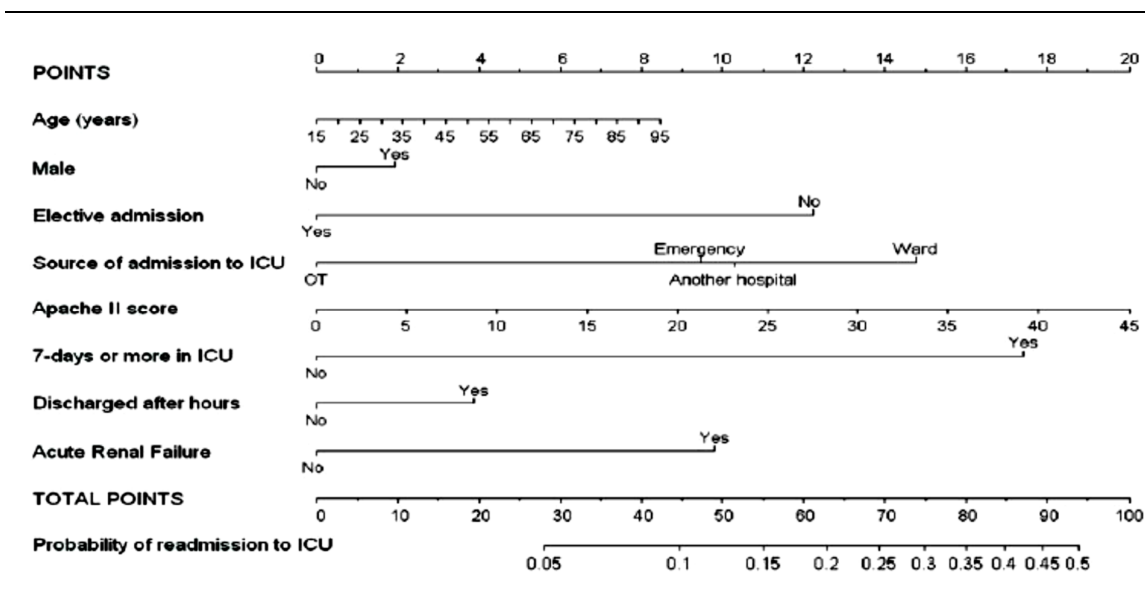
Fonte: Crit Care Med 2008 Vol. 36, No3

Em outro estudo, Kastrup et al. calcularam retrospectivamente o escore SWIFT de 7175 pacientes de 4 UTIs, 1 unidade intermediária e 1 unidade de cuidados pós anestésicos com o objetivo de prever readmissão não planejada à UTI ou óbito inesperado dentro de 7 dias da alta (59). Neste estudo, não existiu diferença entre readmitidos e não readmitidos em relação ao local de procedência para a internação inicial na UTI; a escala de coma de Glasgow e a relação PaO₂/FiO₂ foram maiores em pacientes que não foram readmitidos. O desempenho do escore SWIFT foi ruim, tendo apresentado *AUC* igual a 0,581 (IC 95%, 0,556 a 0,605; $p < 0,001$), com melhor ponto de corte encontrado nesta população de pacientes igual a 13,5.

Ofoma et al. demonstraram que a implementação do escore SWIFT na decisão de alta da UTI modificou a conduta em 30% dos casos em que o escore foi discutido entre os médicos responsáveis pelos pacientes (60). Escores acima de 15 estiveram associados com uma tendência de prolongar a internação na UTI ou decidir por alta para um ambiente monitorado. Entretanto, não existiu diferença nas taxas de readmissão em 24h ou em 7 dias entre os períodos pré e pós implementação do escore, achado que pode ser justificado pelo baixo poder estatístico do estudo em vista da baixa adesão da equipe à utilização do escore. Outros estudos avaliaram o desempenho do escore SWIFT em diferentes populações e encontraram poder de discriminação no máximo moderado (28, 35, 36).

Frost et al., em um estudo com 14952 pacientes de Sidney, Austrália, desenvolveram um modelo de predição e um nomograma com o objetivo de individualizar o risco de readmissão à UTI durante a mesma internação hospitalar de pacientes transferidos para a enfermaria (23). Este escore pontua idade, sexo, caráter da admissão (eletiva ou não), local de procedência, escore *Apache II*, tempo de internação na UTI, alta à noite e falência renal aguda (Figura 3). De acordo com o somatório desta pontuação, é definido o risco de readmissão à UTI. Entretanto, o poder do modelo final em discriminar pacientes que foram dos que não foram readmitidos foi modesto ($AUC = 0,66$).

Figura 3. Nomograma para predição do risco de readmissão à UTI durante a mesma hospitalização.



Fonte Crit Care Resusc 2010; 12: 83–89.

Ouanes et al., em análise retrospectiva de uma base de dados francesa com 3462 pacientes, desenvolveu um modelo com o objetivo de prever o risco de morte ou readmissão não planejada à UTI dentro de sete dias da alta da UTI (30). Seis variáveis identificadas por análise multivariada estiveram independentemente associadas com morte ou readmissão. São elas: idade, *Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II)* na admissão à UTI, uso de cateter venoso central durante a internação na UTI, valor máximo do escore *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)* durante a internação na UTI, escore *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* na alta da UTI e alta à noite. O modelo apresentou boa calibração e capacidade de discriminação moderada (AUC 0,74; IC 95%, 0,68 a 0,79). Baseado neste modelo, foi construído o escore *Minimizing ICU Readmission (MIR)*. Um valor acima de 150 pontos está associado com valor preditivo positivo de 8% e um valor preditivo negativo de 98% (Tabela 1). Em comparação com o *SAPS II* na admissão e com o escore *SWIFT*, o escore *MIR* apresentou melhor poder discriminatório (AUC 0,74 vs 0,64 e 0,61 respectivamente).

Tabela 1. Escore *Minimizing ICU Readmission (MIR)*

<i>Parâmetros relacionados à gravidade do paciente</i>	Número de pontos
SAPS II na admissão à UTI	Escore SAPS II
Uso de cateter venoso central durante a internação	+ 50
Escore SOFA na alta da UTI	+ 10 por unidade SOFA
Escore SIRS > 2 nos últimos 2 dias antes da alta da UTI	+ 40
<i>Parâmetro relacionado à política de admissão e/ou alta</i>	
Alta à noite da UTI	+ 75

Fonte: J Crit Care. 2012;27(4):422.e1-9

Badawi e Breslow, em estudo de coorte multicêntrico retrospectivo com mais de 400 mil pacientes norte-americanos, desenvolveram 2 modelos de predição de risco de morte e readmissão dentro de 48 horas da alta da UTI, o *ICU Readiness Score* (61). Das 59 variáveis inicialmente analisadas, 26 e 23 foram mantidas nos modelos finais para predição de morte e readmissão respectivamente. Os dois modelos foram validados em uma coorte com 234987 pacientes, exibindo *AUC* igual a 0,92 e 0,71 para morte e readmissão respectivamente. Além disso, os dois apresentaram bom desempenho em diferentes tipos de UTI. A diferença entre a capacidade de discriminação entre os modelos para predição de morte e readmissão é justificada pelo fato de que o desfecho morte é menos influenciado por decisões subjetivas após alta da UTI. Apesar de promissores, algumas ressalvas são necessárias em relação aos modelos desenvolvidos por Badawi. Os 2 são complexos, utilizam mais de 20 variáveis e excedem a capacidade humana de processamento dos dados, necessitando do uso de computadores. Além disso, estes escores não

foram comparados com outras ferramentas, e a natureza proprietária deles pode tornar sua avaliação independente difícil (62).

Reini utilizou o *Modified Early Warning Score (MEWS)*, uma ferramenta validada para detecção de risco de deterioração de pacientes em enfermarias clínico-cirúrgicas, com o objetivo de prever readmissão dentro de 72 horas da alta da UTI (63). Este escore pontua variáveis fisiológicas dos pacientes (frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica, temperatura e nível de consciência). No entanto, o escore MEWS não foi capaz de prever a necessidade de readmissão (*OR* 0,98; 0,69 a 1,37).

O Índice de Rothman é um algoritmo que fornece um escore sumário da condição clínica do paciente. Ele é calculado de hora em hora por um programa de computador que utiliza 26 variáveis, incluindo sinais vitais, dados laboratoriais e avaliações da enfermagem. O escore máximo e ótimo é 100. Um índice baixo está associado com deterioração clínica ou estado clínico ruim. Piper et al., em estudo retrospectivo de 1152 pacientes cirúrgicos, compararam o índice de Rothman de pacientes readmitidos dentro de 48 horas de alta da UTI com o dos não readmitidos (64). O escore imediatamente antes da alta da UTI foi maior em pacientes não readmitidos que nos readmitidos (70,4 vs. 49,1, $p < 0,001$). Nenhum paciente com escore maior que 82,9 necessitou de readmissão em 48 horas. Os autores sugerem que este índice pode ajudar nas decisões relativas à alta da UTI.

Daly e Chang, em estudo realizado no Reino Unido, desenvolveram um modelo de triagem a fim de identificar pacientes em risco de óbito após alta da UTI (65). As variáveis identificadas em análise multivariável e incluídas no modelo foram idade, condições crônicas de saúde, tempo de internação na UTI, variáveis fisiológicas na alta da unidade e realização ou não de cirurgia cardiorácica. A *AUC* do modelo para predição do risco de morte foi 0,8 (IC 0,79 a 0,81).

Fernandez et al., em 2006, utilizando uma coorte de 1521 pacientes, desenvolveram o escore Sabadell com o objetivo de prever mortalidade hospitalar de pacientes após alta da UTI (66). O escore consiste em uma avaliação subjetiva do prognóstico dos pacientes realizada pelo médico intensivista no momento da alta da

UTI. De acordo com a avaliação médica, o prognóstico do paciente pode ser classificado em 1 dos quatro grupos abaixo:

- bom prognóstico (0 ponto);
- prognóstico em longo prazo ruim (> 6 meses) sem limitações em relação à readmissão à UTI (1 ponto);
- prognóstico em curto prazo ruim (< 6 meses) com readmissão à UTI discutível (2 pontos);
- óbito esperado durante a internação com recomendação de não readmissão à UTI (3 pontos).

A *AUC* do escore para predição de óbito na enfermaria foi 0,88 (IC 95%, 0,84-0,93). O *odds ratio* para os escores 1, 2 e 3, tomando o grupo de bom prognóstico como referência, foi respectivamente 10, 33 e 202. A mortalidade no grupo de bom prognóstico foi baixa (1,7%). Os autores concluíram que a percepção dos médicos na alta da UTI é uma ferramenta de estratificação de risco claramente correlacionada com o desfecho hospitalar. O escore Sabadell foi validado externamente em estudo multicêntrico que incluiu 3587 pacientes de 31 UTIs da Espanha (67). Neste estudo, o escore manteve o poder de discriminação apresentado no primeiro trabalho (*AUC* 0,84; IC 0,81 a 0,87).

Estratificação de risco de pacientes com alta da UTI é um processo complexo e com muitos desafios potenciais. Diversas ferramentas foram desenvolvidas com esta finalidade. Contudo, até o presente momento, não está claro se elas são superiores ao julgamento clínico ou se podem ser utilizadas para aprimorar os cuidados desta população de pacientes. Avaliação adicional destas ferramentas é necessária antes de sua ampla implementação clínica (62).

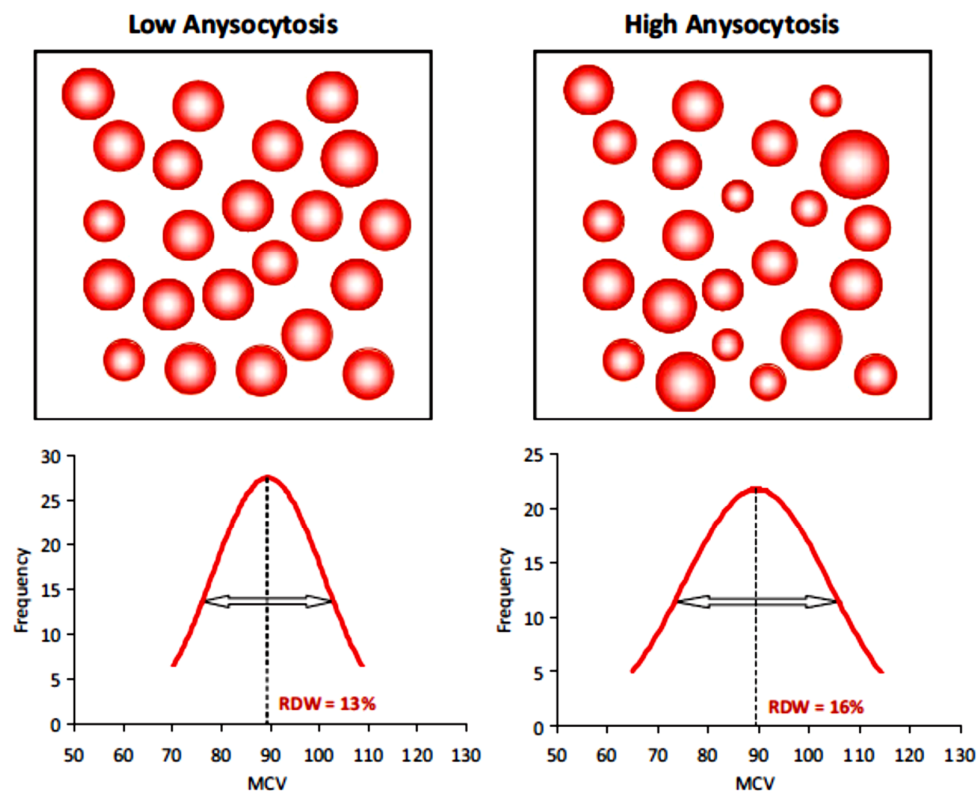
2.3 RDW

2.3.1 DEFINIÇÃO

O Red blood cell distribution width (RDW) é um índice laboratorial presente no hemograma que mede a heterogeneidade do tamanho das hemácias de uma pessoa (12).

A heterogeneidade da distribuição do tamanho dos eritrócitos tem sido historicamente definida pela inspeção qualitativa do esfregaço do sangue periférico. Anisocitose refere-se a um aumento da heterogeneidade acima do normal. O RDW representa uma medida semelhante à anisocitose qualitativa observada no esfregaço do sangue periférico (Figura 4) (12).

Figura 4. Relação entre anisocitose e o RDW.

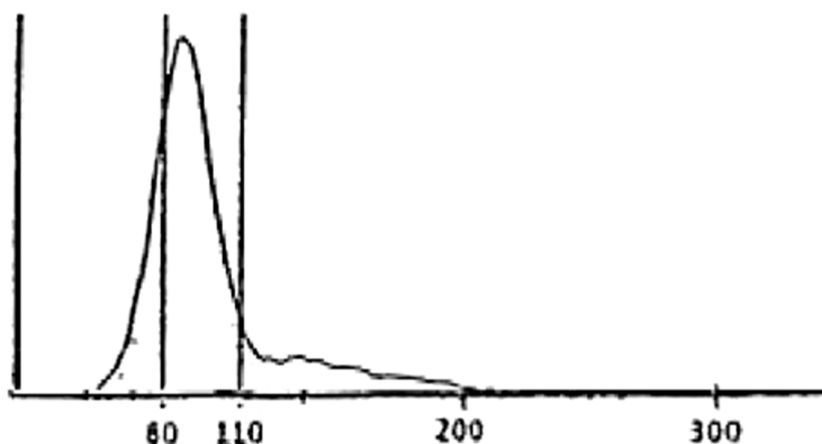


Fonte: Crit Rev Clin Lab Sci 2015; 52(2): 86-105.

2.3.2 AVALIAÇÃO LABORATORIAL DO RDW

Em 1922, Price-Jones relatou medidas diretas dos diâmetros das hemácias bem como os coeficientes calculados da variação desses diâmetros (12). A partir destas medidas, ele desenvolveu histogramas em forma de sino (Figura 5).

Figura 5. Histograma das hemácias.



Fonte: Laboratory Medicine. 2011;42(5): 300-8.

Os histogramas são uma representação gráfica da distribuição do tamanho das hemácias e são atualmente disponibilizados de maneira rotineira na análise do hemograma completo (68). O princípio de Coulter dos analisadores automatizados é a forma clássica de medir o volume corpuscular médio (VCM) e o RDW através da impedância elétrica e provê a base para a geração do histograma (68). Este método conta o número de hemácias e avalia seus tamanhos conforme a mudança de condutância gerada pela passagem do eritrócito através de uma pequena abertura com uma corrente elétrica. A mudança de condutância resulta em um pulso elétrico, cuja amplitude é proporcional ao volume celular. O analisador automático classifica as células em vários canais de tamanho diferentes a partir dos quais se forma o histograma. Cada canal do eixo X representa um tamanho específico (volume) em fentolitros (24 a 360 fL), aumentando da esquerda para a direita. O eixo Y representa o número de células por canal, com cada hemácia sendo armazenada naquele que

representa seu tamanho. Um computador processa as informações adquiridas e gera uma curva correspondente ao histograma (68).

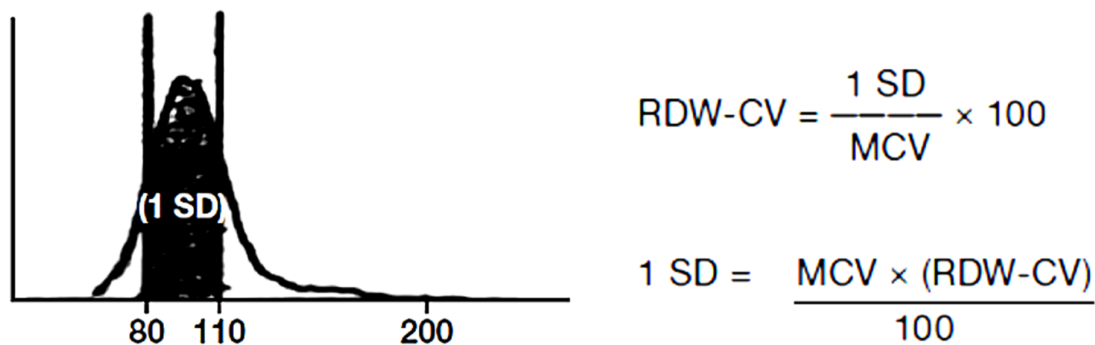
O RDW é calculado a partir do histograma. Os analisadores automáticos utilizam 2 métodos para medir o valor do RDW: o RDW-CV (*coefficient of variation*) e o RDW-SD (*standard deviation*) (68).

O RDW-CV é calculado a partir do histograma através da seguinte fórmula (69):

$$\text{RDW-CV} = 1 \text{ DP} / \text{VCM} \times 100$$

Onde DP é o desvio padrão do volume eritrocitário, e VCM é o volume corpuscular médio das hemácias (figura 6). O resultado é multiplicado por 100 e é expresso em porcentagem. O valor normal varia de acordo com o laboratório, geralmente na faixa de 11 a 15% para pessoas normais (12).

Figura 6. RDW-CV.



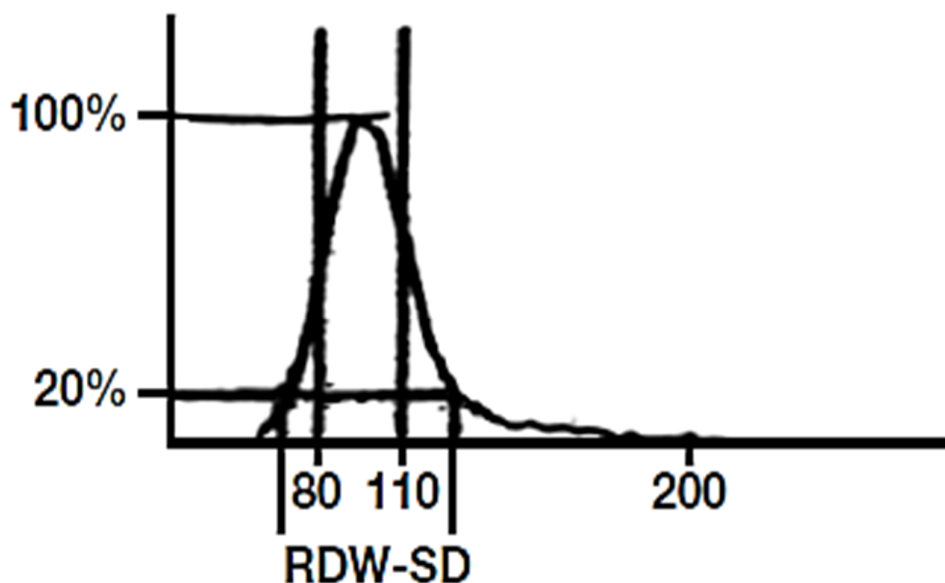
Fonte: Laboratory Medicine. 2013;44(2):e2-e9.

Pelo fato de ser uma proporção, tanto o desvio padrão quanto o VCM podem influenciar o resultado do RDW-CV. Microcitose resultará em elevação do RDW-CV simplesmente pela redução do denominador da equação, o VCM. Por outro lado, a presença de macrocitose, ao aumentar o denominador, pode contrabalançar a mudança no desvio padrão e reduzir o RDW-CV. Como resultado, o RDW-CV é

provavelmente um parâmetro mais sensível em alterações hematológicas que resultam em microcitose (68).

Já o RDW-SD é uma medida direta do RDW realizada à altura de 20% da frequência no histograma (figura 7) (69).

Figura 7. RDW-SD.

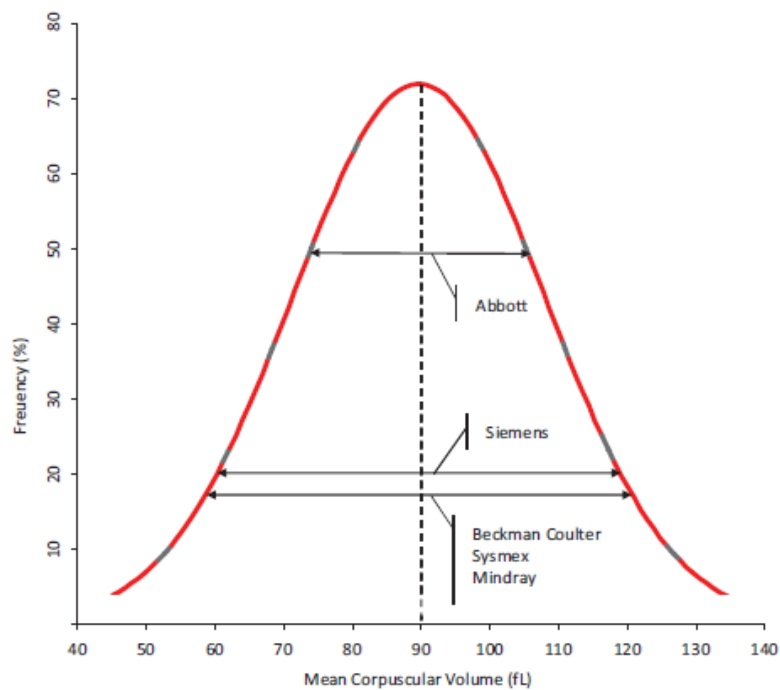


Fonte: Laboratory Medicine. 2013;44(2):e2-e9

As partículas abaixo de 20% são excluídas para evitar interferência na computação do RDW. Estas partículas são artefatos de abertura, 2 ou mais células medidas ao mesmo tempo (células duplicadas ou triplicadas), células aglutinadas, agregados plaquetários e megatrombócitos. Em vista de este último método ser independente do VCM, ele é considerado a medida mais confiável da variabilidade dos eritrócitos, particularmente em condições altamente anormais (69). Seus valores normais são de 39 a 47 fentolitros (68). Entretanto, mesmo para o RDW-SD, existe variabilidade da técnica da medida entre os diversos analisadores hematológicos automáticos disponíveis atualmente (figura 8). Tal fato impede a comparabilidade dos

resultados do RDW-SD obtidos de analisadores hematológicos diferentes, dificultando a existência de valores de referência universais (70).

Figura 8. Diferença entre os analisadores automáticos para a medida do RDW.



Fonte: Crit Rev Clin Lab Sci 2015; 52(2): 86-105.

2.3.3 DETERMINANTES FISIOLÓGICOS DO RDW

A eritropoetina, hormônio que regula a produção e maturação dos eritrócitos, é um dos principais determinantes do RDW (70). Tanto a produção anormal quanto a falta de resposta à eritropoetina podem resultar no aumento de seus valores. Um aumento gradual do RDW também pode ser visto com o envelhecimento. Além disso, o RDW tende a ser maior em pacientes negros e após exercício físico (70).

2.3.4 RDW E DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS

Bessman, a partir da análise de amostras de sangue de 1270 pacientes, propôs uma classificação baseada no VCM e no RDW que permitiu um diagnóstico rápido e acurado das causas de anemia (13). Como regra geral, as anemias causadas por deficiências nutricionais (tais como deficiência de ferro, ácido fólico e vitamina B12) tendem a apresentar maior grau de anisocitose que aquelas causadas por defeitos genéticos ou distúrbios primários da medula óssea (tabela 2). A partir de então, o RDW foi utilizado quase que exclusivamente para o diagnóstico diferencial de anemia. No entanto, embora essa classificação seja útil, sobreposição significativa existe entre as diferentes condições causadoras, particularmente em relação à anemia da doença crônica (70).

Tabela 2. Classificação das anemias de acordo com os valores do VCM e do RDW.

RDW	VCM		
	Baixo (Microcítica)	Normal (Normocítica)	Alto (Macroscítica)
Normal (homogêneo)	Doença crônica	Anemia da doença crônica	Anemia aplásica
	Talassemia (heterozigose)	Hemorragia aguda	Quimioterapia
Alto (Heterogêneo)	Deficiência de ferro	Deficiência inicial de ferro, vitamina B12 ou folato	Anemia hemolítica auto-imune
	Anemia hemolítica	Transfusões	Deficiência de vitamina B12 ou folato
	Talassemia (homozigose)		

Adaptado das referências 12 e 70.

2.3.5 RDW E PROGNÓSTICO EM DIFERENTES DOENÇAS

A alteração do RDW tem associação com o prognóstico de diversas patologias. Um dos cenários mais estudados do RDW como marcador prognóstico é o das doenças cardiovasculares. Meta-análise recente que incluiu 9 estudos de coorte e que avaliou a associação entre RDW e mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca mostrou que cada 1% de aumento do RDW na admissão hospitalar está associado com um risco de morte 10% maior (*HR* ajustado para 1% do RDW igual a 1,1; IC 95% 1,06 a 1,14). A associação do RDW com o prognóstico foi mais forte em estudos com tempo de seguimento maior (> 2 anos) (14). Em um estudo que incluiu pacientes com insuficiência cardíaca crônica, dentre 36 variáveis laboratoriais estudadas, o RDW apresentou a maior associação com morbimortalidade (*HR* ajustado = 1,17 para cada desvio padrão de aumento do RDW; $P < 0,001$). Além disso, o RDW foi um dos principais preditores gerais de prognóstico, com apenas idade e cardiomegalia mostrando uma associação independente melhor com desfechos (71). Em outro estudo, o RDW forneceu informação prognóstica adicional quando combinado ao *N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)* em pacientes com insuficiência cardíaca aguda (72).

Outra meta-análise incluiu 15 estudos que avaliaram a relação entre a alteração do RDW com o prognóstico de pacientes com doença arterial coronariana (15). Todos os estudos, à exceção de um, mostraram uma associação positiva entre a elevação do RDW e mortalidade geral (pooled *RR* na comparação da categoria de RDW mais alto com RDW mais baixo igual a 2,2; IC 95%, 1,42 a 3,39; $P < 0,0004$). Além disso, pacientes com RDW mais alto em comparação aos com RDW mais baixo têm um risco significativamente maior de eventos cardiovasculares fatais (*RR* 1,8; IC 95%, 1,35 a 2,41; $P < 0,0001$) bem como de eventos cardiovasculares não fatais (*RR* 1,86; IC 95%, 1,5 a 2,31; $P < 0,00001$).

Elevação do RDW também está associada com pior prognóstico em pacientes com várias outras doenças tais como tromboembolismo pulmonar (16, 73), pneumonia comunitária (74, 75), câncer (17), doença pulmonar obstrutiva crônica (76), doença renal (77) e doença hepática (78).

2.3.6 RDW E MORTALIDADE NA POPULAÇÃO GERAL

Além de associações clinicamente importantes encontradas entre anisocitose e diversas doenças, o RDW também pode ser utilizado para estratificação de risco de morte na população geral.

Meta-análise que incluiu 7 estudos de base populacional e 11827 adultos idosos mostrou que o risco de morte aumenta 14% a cada 1% de aumento do RDW (*HR* ajustado: 1,14; IC 95%: 1,11 a 1,17). O RDW também está associado fortemente com o risco de morte por doenças cardiovasculares (*HR* ajustado: 1,15; IC 95%: 1,12 a 1,25), por câncer (*HR* ajustado: 1,13; IC 95%: 1,07 a 1,20) e por outras causas (*HR* ajustado: 1,13; IC 95%: 1,07 a 1,18). Além disso, no subgrupo de 1603 adultos idosos sem doenças maiores associadas à idade (anemia, câncer, doença renal crônica, diabetes, infarto do miocárdio, hipertensão arterial sistêmica e acidente vascular encefálico), o RDW permaneceu como forte preditor de mortalidade (*HR* ajustado para 1% de aumento do RDW: 1,32; IC 95%: 1,21 a 1,44). É possível que a alteração do RDW neste subgrupo de pacientes seja resultante de processos de doença subclínicos que causam alteração na homeostase eritrocitária, predizendo o desenvolvimento de doenças relacionadas à idade (79).

Outros estudos evidenciaram resultados semelhantes em populações mais jovens, com aumento significativo da mortalidade em pacientes com RDW elevado mesmo após ajuste para inúmeras variáveis confundidoras (80, 81)

2.3.7 RDW NA POPULAÇÃO DE PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS

Em pacientes criticamente enfermos, o aumento do RDW está associado com aumento da mortalidade, aumento do risco de infecção de corrente sanguínea, aumento do tempo de internação hospitalar e redução do número de dias livres de ventilação mecânica.

Estudo prospectivo chinês que incluiu 602 pacientes admitidos na UTI mostrou associação do RDW com mortalidade e tempo de internação hospitalar (82). Um aumento progressivo e significativo da mortalidade foi evidenciado entre os tercis de RDW (tercil I = 11,2% versus tercil II = 18,8% versus tercil III = 33,8%; $P < 0,001$).

Após regressão logística multivariável, o RDW seguiu como preditor de risco independente de mortalidade (OR 1,551 para cada desvio padrão; IC 95% 1,25 a 1,926; $P < 0,001$). A AUC para predição do risco de mortalidade para o RDW foi $0,672 \pm 0,027$, com melhor ponto de corte identificado $\geq 14,8\%$ (sensibilidade = 51,2% e especificidade = 74,7%). Já a capacidade de discriminação do escore APACHE-II para mortalidade foi melhor que a do RDW ($AUC = 0,832 \pm 0,02$). Entretanto, a combinação do RDW com o APACHE-II aumentou a capacidade de discriminação do risco de morte, com $AUC = 0,885 \pm 0,017$. Além destes achados, pacientes no tercil mais baixo de RDW tiveram tempo de internação hospitalar menor que os pacientes nos tercis II e III ($13,7 \pm 12,5$ dias versus $17,8 \pm 14,8$ e $18,7 \pm 14,5$, respectivamente; $P < 0,05$).

Grande estudo retrospectivo com mais de 50 mil pacientes de 2 hospitais norte-americanos mostrou associação do RDW no início do atendimento de pacientes críticos com mortalidade e risco de infecção de corrente sanguínea (19). Os autores categorizaram o RDW *a priori* em 5 grupos: $\leq 13,3\%$, 13,3% a 14%, 14% a 14,7%, 14,7% a 15,8% e $> 15,8\%$. Após ajuste para um grande número de covariáveis, o risco de óbito em 30 dias aumentou significativamente entre os grupos conforme o aumento do valor do RDW, tomando o grupo com valor $< 13,3\%$ como referência (figura 9).

Este efeito não foi modificado em decorrência de transfusões, mas, na presença de anemia, o risco de óbito em 30 dias somente foi mantido em pacientes com RDW acima de 14,7%. Associações robustas e significativas similares pré e após ajuste multivariável também foram encontradas em relação à mortalidade hospitalar e mortalidade em 90 e em 365 dias do início dos cuidados críticos (figura 9). Além disso, um gradiente de risco significativo de infecção de corrente sanguínea foi evidenciado através dos grupos de RDW (OR 1,19, 1,34, 1,4 e 1,44 para os grupos 2, 3, 4 e 5 tomando o grupo 1 como referência). A AUC do RDW para predição de mortalidade em 30 dias e infecção de corrente sanguínea foi respectivamente 0,67 e 0,57.

Figura 9. Associação entre RDW no início dos cuidados críticos e mortalidade.

	Odds Ratio	95% Confidence Interval	<i>p</i>
30-day mortality			
RDW ≤13.3%	1.00	1.0–1.0	
RDW 13.3–14.0%	1.19	1.08–1.30	<.001
RDW 14.0–14.7%	1.28	1.16–1.42	<.001
RDW 14.7–15.8%	1.69	1.52–1.86	<.001
RDW >15.8%	2.61	2.37–2.86	<.001
90-day mortality			
RDW ≤13.3%	1.00	1.0–1.0	
RDW 13.3–14.0%	1.18	1.09–1.29	<.001
RDW 14.0–14.7%	1.40	1.28–1.54	<.001
RDW 14.7–15.8%	1.79	1.63–1.96	<.001
RDW >15.8%	3.04	2.79–3.31	<.001
365-day mortality			
RDW ≤13.3%	1.00	1.0–1.0	
RDW 13.3–14.0%	1.21	1.12–1.30	<.001
RDW 14.0–14.7%	1.47	1.36–1.60	<.001
RDW 14.7–15.8%	1.92	1.77–2.09	<.001
RDW >15.8%	3.41	3.16–3.69	<.001
Inhospital mortality			
RDW ≤13.3%	1.00	1.0–1.0	
RDW 13.3–14.0%	1.12	1.01–1.23	.03
RDW 14.0–14.7%	1.26	1.13–1.40	<.001
RDW 14.7–15.8%	1.54	1.39–1.71	<.001
RDW >15.8%	2.27	2.06–2.50	<.001

Fonte Crit Care Med 2011 Vol 39, No 8.

Hunziker et al., em estudo de coorte com 17922 pacientes norte-americanos, mostrou que a adição do RDW ao *Simplified Acute Physiology Score (SAPS)* melhorou a capacidade deste escore em predizer o risco de óbito (83). O RDW da admissão à UTI esteve associado com mortalidade hospitalar e mortalidade durante a internação na UTI (OR para cada 1% de aumento do RDW igual a 1,14 e 1,1 respectivamente). A adição do RDW ao SAPS melhorou significativamente a *AUC* para mortalidade hospitalar de 0,746 para 0,774 ($P < 0,001$), correspondendo a uma melhora na classificação de 17,5% dos pacientes. Os resultados para mortalidade na UTI foram similares, e a adição do RDW melhorou a *AUC* de 0,793 para 0,805 ($P < 0,001$), correspondendo a 9% de melhora na classificação do risco dos pacientes. O uso do RDW na predição de mortalidade na UTI aperfeiçoou a classificação de não sobreviventes para classes de risco mais altas e de sobreviventes para categorias de menor risco de morte. Além destes achados, o RDW também esteve associado com

o risco de óbito em 1 ano após ajuste multivariado (*OR* 1,2; IC 95% 1,14 a 1,26; *P* < 0,001).

Um estudo retrospectivo com 470 pacientes avaliou a associação entre RDW e mortalidade de pacientes criticamente enfermos submetidos à diálise contínua na UTI (84). Os pacientes foram classificados em 2 grupos de acordo com o valor do RDW no início da terapia de substituição renal (normal ou RDW < 14,6% e elevado ou RDW \geq 14,6%). A mortalidade em 28 dias foi significativamente maior nos pacientes com RDW elevado mesmo após ajuste para idade, sexo, proteína C reativa, níveis de hemoglobina, albumina, colesterol total, pressão arterial média e escore SOFA (*HR* 1,23; IC 95% 1,02 a 1,59; *P* < 0,05). As *AUCs* do RDW e do escore SOFA para predição de mortalidade em 28 dias foram respectivamente 0,586 e 0,694. Já a *AUC* da combinação das duas variáveis foi maior (0,746; *P* < 0,01).

Estudo com 566 pacientes com sepse grave e choque séptico avaliou a associação do RDW coletado na admissão à emergência com mortalidade em 28 dias (85). Neste estudo, o RDW dos pacientes que morreram foi significativamente maior que o RDW dos que sobreviveram. Os *HRs* dos grupos de RDW 14,1 a 15,7% e \geq 15,8% foram iguais a 1,66 e 2,57 respectivamente quando comparados ao grupo de pacientes com RDW \leq 14%. A *AUC* do RDW para discriminação de mortalidade em 28 dias foi igual a 0,68.

Estudo chinês com 1539 pacientes evidenciou que aqueles que evoluíram com óbito na UTI apresentaram RDW significativamente mais alto que pacientes que sobreviveram à internação com mediana de 14,5% versus 13,8%, *P* < 0,01 (18). No modelo multivariado, o RDW esteve independentemente associado com mortalidade hospitalar (*OR* igual a 1,1; *P* = 0,002). A *AUC* do RDW para predição de mortalidade foi 0,62 (IC 95% 0,589 a 0,651). No entanto, a variação do RDW, conforme medidas adicionais realizadas ao longo da internação, não esteve associada com mortalidade hospitalar. O estudo também constatou que pacientes com RDW elevado (definido como > 14,8%) tiveram tempo de internação na UTI mais longo que pacientes com RDW normal.

Já outro estudo que avaliou 329 pacientes com sepse grave ou choque séptico mostrou que o aumento do RDW após 72h do início do tratamento está associado

com aumento da mortalidade (86). Os pacientes foram categorizados em 4 grupos de acordo com o valor do RDW no início do tratamento e sua variação em 72h:

- grupo 1 – RDW normal no início e variação $\leq 0,2\%$ em 72h;
- grupo 2 – RDW elevado no início e variação $\leq 0,2\%$ em 72h;
- grupo 3 – RDW normal no início e variação $> 0,2\%$ em 72h;
- grupo 4 – RDW elevado no início do tratamento e variação $> 0,2\%$ em 72h.

Após ajuste para idade, sexo, escore SOFA, comorbidades, necessidade de terapia de substituição renal, albumina, hemoglobina, lactato, proteína C reativa e foco de infecção, apenas os pacientes do grupo 4 tiveram mortalidade em 28 dias significativamente mais elevada (*HR* 9,97; IC 95% 1,99 a 49,91; *P* = 0,005) quando comparados aos pacientes do grupo 1 (grupo de referência). Já a mortalidade em 90 dias do grupo 4 foi a mais alta (*HR* 13,74; IC 95% 2,95 a 64,10; *P* = 0,001) seguida do grupo 3 (*HR* 4,78; IC 95% 1,07 a 21,31; *P* = 0,04). Além disso, o grupo 4 apresentou o maior tempo de internação hospitalar.

Estudo de coorte retrospectivo com 279 pacientes investigou a associação entre o RDW coletado no primeiro dia de choque séptico com mortalidade hospitalar e mortalidade na UTI (87). Os pacientes foram categorizados em quintis de acordo com os valores de RDW. Após ajuste multivariável, o RDW mostrou-se um forte preditor de risco de óbito hospitalar com gradiente de risco significativo entre os grupos conforme evidenciado abaixo:

- RDW $< 13,5\%$ - *OR* 1 (grupo de referência)
- RDW 13,5% a 15,5% - *OR* 4,6
- RDW 15,6% a 17,5% - *OR* 8
- RDW 17,6% a 19,4% - *OR* 25,3
- RDW $> 19,4\%$ - *OR* 12,3

Os resultados foram semelhantes para mortalidade na UTI. O RDW apresentou poder de discriminação moderado para mortalidade hospitalar (AUC = 0,74). Além

disso, a adição do RDW ao APACHE II melhorou a *AUC* deste último para predição de óbito hospitalar (0,69 para 0,77).

Estudo de coorte retrospectivo com 2915 pacientes avaliou o RDW-SD coletado 24h antes a 24h depois da admissão à UTI como preditor de mortalidade hospitalar (88). Em análise multivariada, o RDW permaneceu como fator de risco independente de óbito após correção para escore APACHE II, idade, tipo de admissão e ventilação mecânica (*OR* 1,04 para cada fentoLitro de RDW; IC 95% 1,02 a 1,06). A adição do RDW ao escore APACHE II aumentou a *AUC* para predição de mortalidade apenas marginalmente (de 0,845 para 0,849). Neste estudo, o RDW não esteve correlacionado com proteína C reativa e contagem de leucócitos, sugerindo um mecanismo alternativo além da inflamação para a associação do RDW com mortalidade.

Estudo de coorte prospectivo multicêntrico realizado em 6 UTIs da Espanha avaliou a relação do RDW com gravidade e mortalidade de 297 pacientes durante a primeira semana de choque séptico (89). Neste estudo, o RDW coletado nos dias 1, 4 e 8 esteve associado com mortalidade em 30 dias, e pacientes que morreram apresentaram RDW persistentemente mais elevado durante a primeira semana que os pacientes que sobreviveram. Além disso, o RDW coletado nos dias 1 e 4 mostrou correlação positiva com malondialdeído sérico, um marcador de estresse oxidativo, e o RDW dos dias 4 e 8 esteve correlacionado com fator de necrose tumoral-alfa. O RDW também esteve correlacionado com escore SOFA nos dias 1, 4 e 8. Tais achados sugerem que o RDW está associado com a gravidade e mortalidade de pacientes com sepse e que os mecanismos responsáveis por esta associação são estresse oxidativo e inflamação.

Estudo retrospectivo realizado na Turquia investigou a associação do RDW com mortalidade em 274 pacientes internados na UTI (90). Não houve diferença entre os valores de RDW da admissão entre sobreviventes e não sobreviventes à internação na UTI. No entanto, os pacientes que morreram na UTI apresentaram valores do RDW coletado próximo ao óbito significativamente mais elevados. Os autores justificaram que o RDW é um indicador do estado de saúde dos pacientes e reflexo da progressão da doença durante a internação.

Purtle et al., em estudo de coorte norte-americano com 43212 pacientes que sobreviveram à internação na UTI, avaliaram a associação entre o RDW coletado dentro de 24 horas da alta hospitalar com mortalidade pós-alta (91). Após ajuste multivariável, o RDW mostrou-se forte de preditor de mortalidade em 30 dias após alta hospitalar (OR para os grupos 14% a 14,7%, 14,7 a 15,8% e mais de 15,8% igual a 1,67, 2,45 e 4,47 em comparação ao grupo de referência, RDW \leq 13,3%). Os resultados foram similares para mortalidade em 90 e 365 dias. O RDW da alta hospitalar teve poder de discriminação moderado para mortalidade em 30 dias ($AUC = 0,70$; IC 95% 0,69 a 0,71; $P < 0,0001$).

Outro estudo realizado com 349 pacientes com sepse mostrou que RDW $\geq 16\%$ coletado no departamento de emergência no dia da admissão hospitalar está independentemente associado com escore APACHE II ≥ 15 (92).

Mais recentemente, estudo de coorte retrospectivo avaliou a associação entre o RDW no início dos cuidados críticos com mortalidade em 90 dias de 500 pacientes cirúrgicos internados na UTI (93). Apenas pacientes com RDW coletado dentro de uma hora da admissão à UTI foram incluídos. Foram excluídos pacientes que receberam transfusão de sangue 4 horas antes e em qualquer momento após a admissão. Os pacientes foram classificados em dois grupos de acordo com o valor do RDW (normal versus elevado). Regressão logística multivariável demonstrou que pacientes com RDW elevado tiveram o dobro do risco de morte que os pacientes do grupo de RDW normal (OR 2,28; IC 95% 1,20 a 4,33).

Além das associações com mortalidade e tempo de internação hospitalar demonstradas acima, RDW elevado no início do atendimento de pacientes críticos está relacionado com menor número de dias livres de ventilação mecânica. Tal achado foi encontrado em estudo recente com 637 pacientes que evidenciou que aqueles com RDW elevado (coletado dentro de 1 hora de admissão à UTI) têm 32% menos dias livres de ventilação mecânica quando comparados com pacientes com RDW normal (20). Além disso, o tempo de internação hospitalar foi maior para pacientes com elevação do RDW.

De maneira interessante, um estudo identificou pontos de corte diferentes de RDW para predição de mortalidade em pacientes críticos dependendo do diagnóstico

principal que resultou na admissão à UTI (94). Este estudo dividiu 829 pacientes em 2 grupos de acordo o diagnóstico na admissão:

- grupo 1: doenças cardíacas não infecciosas, tais como arritmias, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca descompensada, derrame pericárdico e crise hipertensiva.
- grupo 2: todos os pacientes não incluídos no grupo 1.

Ambos os grupos foram adicionalmente divididos em 2 subgrupos de acordo com o valor da mediana do RDW (16,1% no estudo). Este ponto de corte foi capaz de identificar pacientes com maior risco de morte no grupo 2, mas não no grupo 1.

2.3.8 RDW E READMISSÃO

Poucos trabalhos avaliaram a associação entre alteração do RDW e o risco de readmissão hospitalar.

Estudo realizado em pacientes idosos com insuficiência cardíaca descompensada mostrou que tanto o RDW da admissão hospitalar quanto a variação do RDW durante a internação estiveram associados com readmissão hospitalar em 30 dias (95).

Em outro estudo com pacientes que foram hospitalizados devido à angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supra-desnivelamento de ST, RDW elevado foi preditor independente de reinternação hospitalar por qualquer causa (*HR* 1,35; IC 1,02 a 1,79; *P* = 0,033) (96). No entanto, o RDW não foi preditor de readmissão em 30 dias nem foi preditor de readmissão por complicações cardíacas.

Recentemente, Jones et al., em estudo que investigou fatores de risco para readmissão hospitalar em pacientes que haviam sido internados com o diagnóstico de sepse, relataram que RDW elevado na alta hospitalar é fator de risco independente para readmissão hospitalar com *OR* para o grupo 15 a 18,4% igual a 1,34 (IC 95% 1,07 a 1,66; *P* = 0,009) quando comparado ao grupo de referência de RDW < 15%

(97). Os autores justificaram tal achado pelo fato de o RDW estar associado com inflamação residual, reserva fisiológica e dependência funcional após doença crítica.

2.3.9 FISIOPATOLOGIA DA ASSOCIAÇÃO DO RDW COM PROGNÓSTICO

O mecanismo da associação do RDW com desfechos negativos não é completamente conhecido. Qualquer processo que resulte em produção inefetiva ou destruição de eritrócitos (85) bem como na liberação de reticulócitos na circulação sanguínea resultará em elevação do RDW (19). Diversas anormalidades metabólicas e biológicas associadas com as doenças humanas podem exercer influência significativa sobre a eritropoiese e, deste modo, alterar o RDW (tabela 3).

Tabela 3. Alterações biológicas e metabólicas que contribuem para anisocitose em doenças humanas.

-
1. Geral: encurtamento do tamanho dos telômeros; estresse oxidativo; inflamação
 2. Doenças cardiovasculares: inflamação; dislipidemia
 3. Câncer: desnutrição; fragmentação eritrocitária
 4. Doença renal: declínio da síntese da eritropoetina; hiporresponsividade à eritropoetina
 5. Doença crítica: inflamação; estresse oxidativo; resposta neuro-humoral ao estado de choque circulatório
-

Adaptado de Crit Rev Clin Lab Sci 2015; 52(2): 86-105.

Uma das hipóteses para justificar a associação da alteração do RDW com desfechos negativos é o encurtamento dos telômeros. Telômeros são sequências repetitivas de DNA encontradas nas extremidades dos cromossomos. Sua função principal é estabilizar a estrutura do cromossomo. Encurtamento dos telômeros é um marcador do envelhecimento celular e está associado com diversas doenças

humanas tais como doença cardíaca, câncer e diabetes. Telômeros curtos levam à senescência dos progenitores hematopoiéticos, principalmente da linhagem eritróide, ocasionando diminuição da maturação dos eritrócitos e, conseqüentemente, alteração do RDW. Estudo recente com 3157 pacientes mostrou que a presença de telômeros mais curtos está significativamente e independentemente associada com valores elevados de RDW (98).

Inflamação é um dos principais mecanismos propostos para a alteração do RDW nas diferentes doenças. Elevação do RDW pode ter um impacto negativo sobre a sobrevivência dos pacientes ao refletir a extensão do processo inflamatório subjacente (19). RDW elevado está associado com níveis mais altos de marcadores inflamatórios na população geral (99). Em pacientes criticamente enfermos, RDW tem correlação positiva com fator de necrose tumoral alfa na primeira semana de choque séptico (89). Em pacientes com doença coronariana, uma correlação positiva foi encontrada entre RDW e proteína C reativa ultrasensível (100). Aterosclerose é um processo patológico multifacetado que ocorre como resultado de múltiplas alterações metabólicas que incluem essencialmente inflamação, dislipidemia e trombose (70). Inflamação afeta a eritropoiese através de vários mecanismos, incluindo mielossupressão direta dos precursores eritróides, promoção da apoptose das hemácias, redução da produção de eritropoietina, redução da biodisponibilidade de ferro e resistência à eritropoietina na linhagem de precursores eritróides (19, 101, 102). Citocinas inflamatórias suprimem a maturação eritrocitária, permitindo que novos e maiores reticulócitos entrem na circulação sanguínea e aumentem o RDW (103).

Outro mecanismo proposto para os desfechos negativos em pacientes com RDW elevado é o estresse oxidativo (19). Estresse oxidativo elevado está presente em pacientes sépticos através da geração de espécies reativas de oxigênio por leucócitos ativados (19). Este é um achado comum também a outras patologias tais como doenças cardiovasculares, câncer e doença renal (70). Estresse oxidativo contribui para elevação do RDW ao reduzir a sobrevivência das hemácias e ao promover a liberação de células vermelhas imaturas na corrente sanguínea (19, 104).

A resposta neuro-humoral ao estado de choque circulatório no doente crítico também pode justificar a associação do RDW com aumento da mortalidade (19). Tal resposta envolve o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema simpático.

Ativação do sistema renina-angiotensina desencadeia uma aceleração da produção eritrocitária, resultando em elevação do RDW devido à macrocitose resultante do menor número de divisões celulares (19, 105).

Outros mecanismos propostos são deficiências nutricionais (deficiência de ferro, vitamina B12 e ácido fólico), declínio da síntese de eritropoetina e hiporresponsividade à eritropoetina (70) .

Interessantemente, estudo recente com 6447 pacientes submetidos a cineangiocoronariografia mostrou que 18 variáveis estão relacionadas com a alteração do RDW. Entretanto, o modelo final contendo as 18 variáveis explicou apenas 21% da variação do RDW, sugerindo outros mecanismos envolvidos (106).

Independentemente dos mecanismos fisiopatológicos implicados, a alteração do RDW reflete uma modificação profunda da homeostase eritrocitária, comum a uma variedade de doenças, caracterizada pela alteração do metabolismo e sobrevivência das hemácias. Deste modo, ao estar associado com múltiplas causas de morte, o RDW é provavelmente um marcador de disfunção de diversos sistemas fisiológicos (79).

3. JUSTIFICATIVA

O RDW é uma medida não dispendiosa e amplamente disponível no hemograma coletado rotineiramente no paciente criticamente enfermo. Assim, torna-se uma variável atrativa para ser utilizada na estratificação do risco de readmissão e óbito de pacientes críticos.

A elevação persistente do RDW na alta da UTI pode ser um indício de um processo fisiopatológico subjacente ainda não completamente resolvido, fazendo com que o paciente apresente maior chance de reinternação na UTI e maior risco de óbito.

Em vista da necessidade de racionalizar os recursos para os cuidados dos pacientes críticos, variáveis capazes de prever agravamento da condição clínica ou mortalidade pós-alta da UTI podem ser úteis para orientar intervenções precoces com o objetivo de melhorar desfechos.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a associação do RDW no momento da alta da UTI com o risco de readmissão à UTI ou óbito inesperado na enfermaria.

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar a associação do RDW no momento da alta da UTI com o risco de readmissão à UTI.

Avaliar a associação do RDW no momento da alta da UTI com o risco de óbito hospitalar.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hillman KM, Bristow PJ, Chey T, Daffurn K, Jacques T, Norman SL, et al. Duration of life-threatening antecedents prior to intensive care admission. *Intensive care medicine*. 2002;28(11):1629-34.
2. Hosein FS, Roberts DJ, Turin TC, Zygun D, Ghali WA, Stelfox HT. A meta-analysis to derive literature-based benchmarks for readmission and hospital mortality after patient discharge from intensive care. *Critical care (London, England)*. 2014;18(6):715.
3. Brown SE, Ratcliffe SJ, Kahn JM, Halpern SD. The epidemiology of intensive care unit readmissions in the United States. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;185(9):955-64.
4. Rosenberg AL, Watts C. Patients readmitted to ICUs* : a systematic review of risk factors and outcomes. *Chest*. 2000;118(2):492-502.
5. Rosenberg AL, Hofer TP, Hayward RA, Strachan C, Watts CM. Who bounces back? Physiologic and other predictors of intensive care unit readmission. *Critical care medicine*. 2001;29(3):511-8.
6. Chen LM, Martin CM, Keenan SP, Sibbald WJ. Patients readmitted to the intensive care unit during the same hospitalization: clinical features and outcomes. *Critical care medicine*. 1998;26(11):1834-41.
7. Kramer AA, Higgins TL, Zimmerman JE. Intensive care unit readmissions in U.S. hospitals: patient characteristics, risk factors, and outcomes. *Critical care medicine*. 2012;40(1):3-10.
8. Kramer AA, Higgins TL, Zimmerman JE. The association between ICU readmission rate and patient outcomes. *Critical care medicine*. 2013;41(1):24-33.
9. Baker DR, Pronovost PJ, Morlock LL, Geocadin RG, Holzmueller CG. Patient flow variability and unplanned readmissions to an intensive care unit. *Critical care medicine*. 2009;37(11):2882-7.

10. Chrusch CA, Olafson KP, McMillan PM, Roberts DE, Gray PR. High occupancy increases the risk of early death or readmission after transfer from intensive care. *Critical care medicine*. 2009;37(10):2753-8.
11. Town JA, Churpek MM, Yuen TC, Huber MT, Kress JP, Edelson DP. Relationship between ICU bed availability, ICU readmission, and cardiac arrest in the general wards. *Critical care medicine*. 2014;42(9):2037-41.
12. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *The Journal of emergency medicine*. 1991;9 Suppl 1:71-4.
13. Bessman JD, Gilmer PR, Jr., Gardner FH. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *American journal of clinical pathology*. 1983;80(3):322-6.
14. Huang YL, Hu ZD, Liu SJ, Sun Y, Qin Q, Qin BD, et al. Prognostic value of red blood cell distribution width for patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PloS one*. 2014;9(8):e104861.
15. Su C, Liao LZ, Song Y, Xu ZW, Mei WY. The role of red blood cell distribution width in mortality and cardiovascular risk among patients with coronary artery diseases: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thoracic disease*. 2014;6(10):1429-40.
16. Zorlu A, Bektasoglu G, Guven FM, Dogan OT, Gucuk E, Ege MR, et al. Usefulness of admission red cell distribution width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*. 2012;109(1):128-34.
17. Koma Y, Onishi A, Matsuoka H, Oda N, Yokota N, Matsumoto Y, et al. Increased red blood cell distribution width associates with cancer stage and prognosis in patients with lung cancer. *PloS one*. 2013;8(11):e80240.
18. Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H. Red cell distribution width is associated with hospital mortality in unselected critically ill patients. *Journal of thoracic disease*. 2013;5(6):730-6.

19. Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Christopher KB. Red cell distribution width and all-cause mortality in critically ill patients. *Critical care medicine*. 2011;39(8):1913-21.
20. Otero TM, Yeh DD, Bajwa EK, Azocar RJ, Tsai AL, Belcher DM, et al. Elevated Red Cell Distribution Width Is Associated With Decreased Ventilator-Free Days in Critically Ill Patients. *Journal of intensive care medicine*. 2016.
21. Kaben A, Correa F, Reinhart K, Settmacher U, Gummert J, Kalff R, et al. Readmission to a surgical intensive care unit: incidence, outcome and risk factors. *Critical care (London, England)*. 2008;12(5):R123.
22. Elliott M. Readmission to intensive care: a review of the literature. *Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses*. 2006;19(3):96-8, 100-4.
23. Frost SA, Tam V, Alexandrou E, Hunt L, Salamonson Y, Davidson PM, et al. Readmission to intensive care: development of a nomogram for individualising risk. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*. 2010;12(2):83-9.
24. Pilcher DV, Duke GJ, George C, Bailey MJ, Hart G. After-hours discharge from intensive care increases the risk of readmission and death. *Anaesthesia and intensive care*. 2007;35(4):477-85.
25. Renton J, Pilcher DV, Santamaria JD, Stow P, Bailey M, Hart G, et al. Factors associated with increased risk of readmission to intensive care in Australia. *Intensive care medicine*. 2011;37(11):1800-8.
26. E Boudesteijn SA, P Berg van den. Predictors of intensive care unit readmission within 48 hours after discharge. *Critical Care*. 2007;11(Suppl 2):475.
27. Utzolino S, Kaffarnik M, Keck T, Berlet M, Hopt UT. Unplanned discharges from a surgical intensive care unit: readmissions and mortality. *Journal of critical care*. 2010;25(3):375-81.

28. Santos MC, Boniatti MM, Lincho CS, Pellegrini JA, Vidart J, Rodrigues Filho EM, et al. Inflammatory and perfusion markers as risk factors and predictors of critically ill patient readmission. *Revista Brasileira de terapia intensiva*. 2014;26(2):130-6.
29. Gajic O, Malinchoc M, Comfere TB, Harris MR, Achouiti A, Yilmaz M, et al. The Stability and Workload Index for Transfer score predicts unplanned intensive care unit patient readmission: initial development and validation. *Critical care medicine*. 2008;36(3):676-82.
30. Ouanes I, Schwebel C, Francais A, Bruel C, Philippart F, Vesin A, et al. A model to predict short-term death or readmission after intensive care unit discharge. *Journal of critical care*. 2012;27(4):422.e1-9.
31. Timmers TK, Verhofstad MH, Moons KG, Leenen LP. Patients' characteristics associated with readmission to a surgical intensive care unit. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses*. 2012;21(6):e120-8.
32. Brown SE, Ratcliffe SJ, Halpern SD. An empirical derivation of the optimal time interval for defining ICU readmissions. *Medical care*. 2013;51(8):706-14.
33. Japiassu AM, Cukier MS, Queiroz AG, Gondim CR, Penna GL, Almeida GF, et al. Early predictive factors for intensive care unit readmission. *Revista Brasileira de terapia intensiva*. 2009;21(4):353-8.
34. Lai JI, Lin HY, Lai YC, Lin PC, Chang SC, Tang GJ. Readmission to the intensive care unit: a population-based approach. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2012;111(9):504-9.
35. Rosa RG, Roehrig C, Oliveira RP, Maccari JG, Antonio AC, Castro Pde S, et al. Comparison of Unplanned Intensive Care Unit Readmission Scores: A Prospective Cohort Study. *PloS one*. 2015;10(11):e0143127.
36. Araujo TG, Rieder Mde M, Kutchak FM, Franco Filho JW. Readmissions and deaths following ICU discharge: a challenge for intensive care. *Revista Brasileira de terapia intensiva*. 2013;25(1):32-8.

37. Oakes DF, Borges IN, Forgiarini Junior LA, Rieder Mde M. Assessment of ICU readmission risk with the Stability and Workload Index for Transfer score. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2014;40(1):73-6.
38. Elliott M. Using ICU readmissions as a marker of care quality: time for a rethink? *British Journal of Intensive Care*. 2012;22((3)):86-9.
39. Brown SE, Ratcliffe SJ, Halpern SD. Assessing the utility of ICU readmissions as a quality metric: an analysis of changes mediated by residency work-hour reforms. *Chest*. 2015;147(3):626-36.
40. Rhodes A, Moreno RP, Azoulay E, Capuzzo M, Chiche JD, Eddleston J, et al. Prospectively defined indicators to improve the safety and quality of care for critically ill patients: a report from the Task Force on Safety and Quality of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Intensive care medicine*. 2012;38(4):598-605.
41. Ho KM, Dobb GJ, Lee KY, Finn J, Knuiman M, Webb SA. The effect of comorbidities on risk of intensive care readmission during the same hospitalization: a linked data cohort study. *Journal of critical care*. 2009;24(1):101-7.
42. Campbell AJ, Cook JA, Adey G, Cuthbertson BH. Predicting death and readmission after intensive care discharge. *British journal of anaesthesia*. 2008;100(5):656-62.
43. Frost SA, Alexandrou E, Bogdanovski T, Salamonson Y, Davidson PM, Parr MJ, et al. Severity of illness and risk of readmission to intensive care: a meta-analysis. *Resuscitation*. 2009;80(5):505-10.
44. Wong EG, Parker AM, Leung DG, Brigham EP, Arbaje AI. Association of severity of illness and intensive care unit readmission: A systematic review. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2016;45(1):3-9.e2.
45. Metnitz PG, Fioux F, Jordan B, Lang T, Moreno R, Le Gall JR. Critically ill patients readmitted to intensive care units--lessons to learn? *Intensive care medicine*. 2003;29(2):241-8.

46. Priestap FA, Martin CM. Impact of intensive care unit discharge time on patient outcome. *Critical care medicine*. 2006;34(12):2946-51.
47. Gantner D, Farley K, Bailey M, Huckson S, Hicks P, Pilcher D. Mortality related to after-hours discharge from intensive care in Australia and New Zealand, 2005-2012. *Intensive care medicine*. 2014;40(10):1528-35.
48. Hanane T, Keegan MT, Seferian EG, Gajic O, Afessa B. The association between nighttime transfer from the intensive care unit and patient outcome. *Critical care medicine*. 2008;36(8):2232-7.
49. Duke GJ, Green JV, Briedis JH. Night-shift discharge from intensive care unit increases the mortality-risk of ICU survivors. *Anaesthesia and intensive care*. 2004;32(5):697-701.
50. Manoj Y Singh VN, Peter T Clark and Carolyn Kim. Does after-hours discharge of ICU patients influence outcome? *Critical Care and Resuscitation*. 2010;12(3):156-61.
51. Beck DH, McQuillan P, Smith GB. Waiting for the break of dawn? The effects of discharge time, discharge TISS scores and discharge facility on hospital mortality after intensive care. *Intensive care medicine*. 2002;28(9):1287-93.
52. C Goldfrad KR. Consequences of discharges from intensive care at night. *Lancet* 2000;355:1138–42.
53. JD TAS. After-hours discharges from intensive care are associated with increased mortality. *The Medical journal of Australia*. 2006;184(7):334-7.
54. Morris PE. Assessing ICU transfers at night: a call to reduce mortality and readmission risk. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses*. 2009;18(1):6-8.
55. Nates JL, Nunnally M, Kleinpell R, Blosser S, Goldner J, Birriel B, et al. ICU Admission, Discharge, and Triage Guidelines: A Framework to Enhance Clinical Operations, Development of Institutional Policies, and Further Research. *Critical care medicine*. 2016;44(8):1553-602.

56. Wagner J, Gabler NB, Ratcliffe SJ, Brown SE, Strom BL, Halpern SD. Outcomes among patients discharged from busy intensive care units. *Annals of internal medicine*. 2013;159(7):447-55.
57. Lee HF, Lin SC, Lu CL, Chen CF, Yen M. Revised Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score as a predictor of neurosurgery intensive care unit readmission: a case-controlled study. *Journal of critical care*. 2010;25(2):294-9.
58. Cooper GS, Sirio CA, Rotondi AJ, Shepardson LB, Rosenthal GE. Are readmissions to the intensive care unit a useful measure of hospital performance? *Medical care*. 1999;37(4):399-408.
59. Kastrup M, Powollik R, Balzer F, Rober S, Ahlborn R, von Dossow-Hanfstingl V, et al. Predictive ability of the stability and workload index for transfer score to predict unplanned readmissions after ICU discharge. *Critical care medicine*. 2013;41(7):1608-15.
60. Ofoma UR, Chandra S, Kashyap R, Herasevich V, Ahmed A, Gajic O, et al. Findings from the implementation of a validated readmission predictive tool in the discharge workflow of a medical intensive care unit. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014;11(5):737-43.
61. Badawi O, Breslow MJ. Readmissions and death after ICU discharge: development and validation of two predictive models. *PloS one*. 2012;7(11):e48758.
62. Hosein FS, Bobrovitz N, Berthelot S, Zygun D, Ghali WA, Stelfox HT. A systematic review of tools for predicting severe adverse events following patient discharge from intensive care units. *Critical care (London, England)*. 2013;17(3):R102.
63. Reini K, Fredrikson M, Oscarsson A. The prognostic value of the Modified Early Warning Score in critically ill patients: a prospective, observational study. *European journal of anaesthesiology*. 2012;29(3):152-7.
64. Piper GL, Kaplan LJ, Maung AA, Lui FY, Barre K, Davis KA. Using the Rothman index to predict early unplanned surgical intensive care unit readmissions. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2014;77(1):78-82.

65. Kathleen Daly RB, R W S Chang. Reduction in mortality after inappropriate early discharge from intensive care unit: logistic regression triage model. *BMJ (Clinical research ed)*. 2001;322:1-6.
66. Rafael Fernandez FB, Gema Navarro and Antonio Artigas. A modified McCabe score for stratification of patients after intensive care unit discharge: the Sabadell score. *Critical Care*.10(6):R179.
67. Fernandez R, Serrano JM, Umaran I, Abizanda R, Carrillo A, Lopez-Pueyo MJ, et al. Ward mortality after ICU discharge: a multicenter validation of the Sabadell score. *Intensive care medicine*. 2010;36(7):1196-201.
68. Constantino B. The Red Cell Histogram and The Dimorphic Red Cell Population. *LabMedicine*. 2011;42(5):300-8.
69. Constantino BT. Red Cell Distribution Width, Revisited. *Laboratory Medicine*. 2013;44(2):e2-e9.
70. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2015;52(2):86-105.
71. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(1):40-7.
72. 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. *European journal of heart failure*. 2010;12(2):129-36.
73. Abul Y, Ozsu S, Korkmaz A, Bulbul Y, Orem A, Ozlu T. Red cell distribution width: a new predictor for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *Chronic respiratory disease*. 2014;11(2):73-81.

74. Braun E, Kheir J, Mashiach T, Naffaa M, Azzam ZS. Is elevated red cell distribution width a prognostic predictor in adult patients with community acquired pneumonia? *BMC infectious diseases*. 2014;14:129.
75. Lee JH, Chung HJ, Kim K, Jo YH, Rhee JE, Kim YJ, et al. Red cell distribution width as a prognostic marker in patients with community-acquired pneumonia. *The American journal of emergency medicine*. 2013;31(1):72-9.
76. Seyhan EC, Ozgul MA, Tutar N, Omur I, Uysal A, Altin S. Red blood cell distribution and survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Copd*. 2013;10(4):416-24.
77. Ujszaszi A, Molnar MZ, Czira ME, Novak M, Mucsi I. Renal function is independently associated with red cell distribution width in kidney transplant recipients: a potential new auxiliary parameter for the clinical evaluation of patients with chronic kidney disease. *British journal of haematology*. 2013;161(5):715-25.
78. Beyazit Y, Kekilli M, Ibis M, Kurt M, Sayilir A, Onal IK, et al. Can red cell distribution width help to discriminate benign from malignant biliary obstruction? A retrospective single center analysis. *Hepato-gastroenterology*. 2012;59(117):1469-73.
79. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2010;65(3):258-65.
80. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Archives of internal medicine*. 2009;169(6):588-94.
81. 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. *Archives of internal medicine*. 2009;169(5):515-23.
82. Wang F, Pan W, Pan S, Ge J, Wang S, Chen M. Red cell distribution width as a novel predictor of mortality in ICU patients. *Annals of medicine*. 2011;43(1):40-6.

83. Hunziker S, Celi LA, Lee J, Howell MD. Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients. *Critical care (London, England)*. 2012;16(3):R89.
84. Oh HJ, Park JT, Kim JK, Yoo DE, Kim SJ, Han SH, et al. Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in acute kidney injury patients treated with continuous renal replacement therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(2):589-94.
85. Jo YH, Kim K, Lee JH, Kang C, Kim T, Park HM, et al. Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock. *The American journal of emergency medicine*. 2013;31(3):545-8.
86. Kim CH, Park JT, Kim EJ, Han JH, Han JS, Choi JY, et al. An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Critical care (London, England)*. 2013;17(6):R282.
87. Sadaka F, O'Brien J, Prakash S. Red cell distribution width and outcome in patients with septic shock. *Journal of intensive care medicine*. 2013;28(5):307-13.
88. Meynaar IA, Knook AH, Coolen S, Le H, Bos MM, van der Dijs F, et al. Red cell distribution width as predictor for mortality in critically ill patients. *The Netherlands journal of medicine*. 2013;71(9):488-93.
89. Lorente L, Martin MM, Abreu-Gonzalez P, Sole-Violan J, Ferreres J, Labarta L, et al. Red blood cell distribution width during the first week is associated with severity and mortality in septic patients. *PloS one*. 2014;9(8):e105436.
90. Caglayan UBIGGAO. Red Blood Cell Distribution Width and Mortality in ICU patients: A Cross Sectional Retrospective Analysis Red Blood Distribution Width and Mortality in ICU Patients. *Enliven: Journal of Anesthesiology and Critical Care Medicine*. 2014;1(4):1-4.
91. Purtle SW, Moromizato T, McKane CK, Gibbons FK, Christopher KB. The association of red cell distribution width at hospital discharge and out-of-hospital mortality following critical illness*. *Critical care medicine*. 2014;42(4):918-29.

92. Mahmood NA, Mathew J, Kang B, DeBari VA, Khan MA. Broadening of the red blood cell distribution width is associated with increased severity of illness in patients with sepsis. *International journal of critical illness and injury science*. 2014;4(4):278-82.
93. Otero TM, Canales C, Yeh DD, Hou PC, Belcher DM, Quraishi SA. Elevated red cell distribution width at initiation of critical care is associated with mortality in surgical intensive care unit patients. *Journal of critical care*. 2016;34:7-11.
94. Fujita B, Franz M, Figulla HR, Pfeifer R, Kabisch B, Fritzenwanger M, et al. Red cell distribution width and survival in patients hospitalized on a medical ICU. *Clinical biochemistry*. 2015;48(16-17):1048-52.
95. Muhlestein JB, Lappe DL, Anderson JL, Muhlestein JB, Budge D, May HT, et al. Both initial red cell distribution width (RDW) and change in RDW during heart failure hospitalization are associated with length of hospital stay and 30-day outcomes. *International journal of laboratory hematology*. 2016;38(3):328-37.
96. Ephrem G. Red blood cell distribution width is a predictor of readmission in cardiac patients. *Clinical cardiology*. 2013;36(5):293-9.
97. Jones TK, Fuchs BD, Small DS, Halpern SD, Hanish A, Umscheid CA, et al. Post-Acute Care Use and Hospital Readmission after Sepsis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(6):904-13.
98. Kozlitina J, Garcia CK. Red blood cell size is inversely associated with leukocyte telomere length in a large multi-ethnic population. *PloS one*. 2012;7(12):e51046.
99. 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. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(4):628-32.
100. Lappe JM, Horne BD, Shah SH, May HT, Muhlestein JB, Lappe DL, 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. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2011;412(23-24):2094-9.

101. Scharte M, Fink MP. Red blood cell physiology in critical illness. *Critical care medicine*. 2003;31(12 Suppl):S651-7.
102. Ghali JK. Anemia and heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24(2):172-8.
103. Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion*. 2005;20(2):83-90.
104. Ghaffari S. Oxidative stress in the regulation of normal and neoplastic hematopoiesis. *Antioxidants & redox signaling*. 2008;10(11):1923-40.
105. Vlahakos DV, Kosmas EN, Dimopoulou I, Ikonomidou E, Jullien G, Vassilakos P, et al. Association between activation of the renin-angiotensin system and secondary erythrocytosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of medicine*. 1999;106(2):158-64.
106. Guimaraes PO, Sun JL, Kragholm K, Shah SH, Pieper KS, Kraus WE, et al. Association of standard clinical and laboratory variables with red blood cell distribution width. *American heart journal*. 2016;174:22-8.

6. ARTIGO FORMATADO PARA SUBMISSÃO À REVISTA INTENSIVE CARE MEDICINE: “Anisocytosis at ICU discharge is associated with readmission to the intensive care unit”

Tiago Antonio Tonietto ^{a,b*}, Marcio Manozzo Boniatti ^b, Marina Verçoza Viana ^{a,b}, Moreno Calcagnotto dos Santos ^b, Carla Silva Lincho ^a, José Augusto Santos Pellegrini ^b, Josi Vidart ^b, Jeruza Lavanholi Neyeloff ^c, Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber ^d.

^a Department of Critical Care Medicine, Hospital Nossa Senhora da Conceição – Porto Alegre (RS), Brazil.

^b Department of Critical Care Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brazil

^c Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brazil.

^d Department of Internal Medicine, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brazil.

Running title: RDW and ICU readmission.

*Corresponding Author: Tiago Antonio Tonietto. Department of Critical Care Medicine, Hospital Nossa Senhora da Conceição, 596 Francisco Trein Av., Porto Alegre, 91350-200, Brazil. Phone: +5551 33572021, e-mail tiagotonietto@hotmail.com

Abstract

Purpose: Red blood cell distribution width (RDW) is a predictor of mortality in critically ill patients. The relationship between the RDW at ICU discharge and the risk of ICU readmission is unknown. The purpose of this study was to investigate the association between the presence of anisocytosis at ICU discharge and the risk of ICU readmission or unexpected death in the ward.

Methods: This retrospective cohort study included 813 patients discharged alive from the ICU to the ward in a tertiary hospital in Porto Alegre, Brazil. The target variable was the RDW collected at the time of ICU discharge. Anisocytosis was defined as an RDW > 16%. Outcomes of interest included readmission to the ICU, unexpected death in the ward and in-hospital death. Hazard ratios (HR) were estimated using the Cox proportional hazards model. Variables with a value of $P < 0.1$ in the univariate analysis were included in the multivariate analysis for adjustment.

Results: Anisocytosis at ICU discharge was independently associated with readmission to the ICU or unexpected death in the ward (HR: 1.682; 95% CI 1.219-2.322; $P = 0.002$). Other variables associated with this outcome included age, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score at ICU discharge and tracheostomy. Similar significant results were obtained after the exclusion of unexpected deaths in the ward (HR 2.031; CI 1.428 – 2.889; $p < 0.001$) and for in-hospital deaths (HR 1.716; 95% CI 1.141-2.580; $P = 0.01$).

Conclusions: Anisocytosis at ICU discharge is independently associated with ICU readmission and in-hospital death.

Keywords: Red blood cell distribution width, RDW, intensive care unit, patient readmission, mortality

Introduction

It is estimated that 4-6% of patients discharged from the intensive care unit (ICU) are readmitted during the same hospitalization [1]. Readmitted patients are usually older [2] and have more comorbidities [3] and greater severity during their first ICU stay [4, 5]. Respiratory and cardiovascular complications are the main causes of readmission [6, 7], and approximately 40% of readmitted patients have a similar diagnosis to that of their first ICU stay, suggesting intensification or perpetuation of the initial problem [8, 9]. Moreover, unplanned readmission to the ICU is associated with increased mortality, higher costs and longer hospital stays [2, 6, 7, 10]. Identification of patients who are ready for discharge from the ICU and those who have a higher risk of readmission is difficult. Discharge decisions are often based on subjective criteria and influenced by different factors such as the demand for ICU beds [11-13]. Thus, knowing the variables that can predict ICU readmission can help identify high-risk patients before ICU discharge and avoid the early transfer of patients who can still benefit from ICU support or enable the transfer of these patients to an intermediate unit.

The red blood cell distribution width (RDW) is a laboratory index included in the complete blood count that indicates the variation of red blood cell size, similar to the qualitative anisocytosis observed in the peripheral blood smear [14]. The RDW is calculated by dividing the standard deviation of the red blood cell size by the mean corpuscular volume (MCV) and multiplying the resulting value by 100% [15]. It is a widely available parameter, and its values vary depending on the laboratory, but generally fall in the range of 11-15% [14]. For many years, the RDW has been used for the differential diagnosis of the causes of anemia [16]. More recently, interest in the RDW has increased as changes in the RDW have become associated with various disease prognosis. For instance, a change in the RDW is associated with a worse prognosis for patients with heart failure [17], coronary artery disease [18], pulmonary embolism [19] and cancer [20]. Additionally, recent observational studies have shown that the RDW is a strong predictor of mortality in critically ill patients, with higher values associated with significantly increased risk [21, 22]. In patients with severe sepsis and septic shock, an increased RDW within the first 72 hours after hospitalization is associated with shorter survival times and longer hospital stays [23]. In addition, patients admitted to the ICU and who had higher RDW values at the time of hospital

discharge exhibited greater mortality after 30, 90 and 365 days of follow-up [24]. However, the relationship between the RDW at the time of discharge from the ICU and the subsequent risk of ICU readmission is unknown. The purpose of this study was to investigate the association between the RDW at ICU discharge and the risk of ICU readmission or unexpected death in the ward. We hypothesized that patients with anisocytosis (or a high RDW) at the time of discharge would have a higher risk for ICU readmission or unexpected death.

Methods

We designed a retrospective cohort study that included patients who were admitted to the ICU at the Nossa Senhora da Conceição Hospital (NSCH) in Porto Alegre, Brazil, from August 2011 to August 2012. NSCH is a public tertiary hospital with 843 beds and approximately 26,000 annual hospitalizations. The ICU has 59 beds, of which 14 are postoperative beds used after major surgery, and the others are clinical beds.

Patients

The study included all patients ≥ 18 years of age consecutively admitted to the ICU during the study period and who were discharged alive to the ward. We excluded patients who 1) did not survive the initial ICU stay, 2) were transferred to another hospital, 3) were discharged from the ICU with documented limitations on life support and 4) whose RDW values were not available at the time of ICU discharge. For patients with more than one ICU admission during the study period, only the first admission was considered in the study.

Data collection

Two methods of data collection were used: a review of a prospectively designed database and a review of electronic medical records. Demographic and clinical data

along with outcomes of interest were collected prospectively. The following variables were included: age, gender, race, diagnosis at admission, unit of origin, comorbidities, Simplified Acute Physiology Score (SAPS) 3 at ICU admission, length of hospital stay prior to the ICU admission, ICU length of stay, duration of mechanical ventilation, time between discharge and readmission to the ICU or unexpected death in the ward, time between discharge from the ICU and death or hospital discharge, need for tracheostomy and evidence of contamination by any multidrug-resistant organism upon discharge from the ICU. The recorded comorbidities included heart failure, cirrhosis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic kidney disease (CKD) requiring dialysis and immunosuppression. At the time of discharge from the ICU, the value of C-reactive protein (CRP), shift at discharge (day/night) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score were recorded. The variables collected through a review of the electronic chart included need for dialysis during the ICU stay, body mass index (BMI), hemoglobin, mean corpuscular volume, RDW and platelet count at the following times: within the first 24 hours of ICU admission and on the day of discharge from the ICU (or within 24 hours prior to discharge if the tests were not available on the day of discharge). The RDW-coefficient of variation (RDW-CV) was determined using an automated hematology analyzer (Sysmex - XE2100™, Sysmex Corporation, Kobe, Japan) and normal reference values are considered to be between 11.5% and 16% at our institution. Patients were classified according to the presence or absence of anisocytosis at ICU discharge. Anisocytosis was defined as an RDW higher than 16%. Patients were followed until the day of hospital discharge or death.

Definitions

ICU readmission was defined as a return to the ICU at any time during hospitalization after discharge from the ICU to the ward. Unexpected death in the ward was defined as any death that occurred in the ward before a patient without treatment limitation had the opportunity to be readmitted to the ICU. Discharge decisions were made at the discretion of the assigned ICU physician. Night discharge was defined as discharge from the ICU between 6:00 p.m. and 7:00 a.m. The definition of heart failure included only cases classified as New York Heart Association (NYHA) functional class

4. Severe chronic obstructive lung disease included only patients with hypercapnia, pulmonary hypertension or those using home oxygen therapy. Immunosuppression encompassed patients undergoing chemotherapy or radiotherapy, corticosteroid users (chronic use or recent use at high doses) or those with immunosuppressive diseases (lymphoma, leukemia and acquired immune deficiency syndrome).

Outcomes of interest

The primary outcome was a composite of readmission to the ICU or unexpected death in the ward following discharge from the ICU. Secondary outcomes included readmission to the ICU and in-hospital death.

Ethical aspects

The study was approved by the Ethics and Institutional Research Committee under protocol number 1017618. In view of the retrospective nature of the study, the need for informed consent was waived.

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as the means \pm SD or medians and interquartile ranges (IQR). Categorical variables are presented as absolute numbers and percentages. Student's t-test or a Mann-Whitney test were used for continuous variables, and the chi-square test was used for categorical variables. Association between two continuous variables were assessed with Pearson's correlations. Baseline characteristics were compared between patients with and without the primary outcome. Variables with a value of $P < 0.1$ in the univariate analysis or with biological plausibility for the occurrence of the outcome were included in the Cox proportional hazards model using forward regression. Event-free survival curves were generated using this model. A two-tailed significance level of $P < 0.05$ was chosen for statistical significance. The statistical analysis was performed using SPSS version 22.0.

Results

During the study period, 1379 patients were assessed for eligibility. We excluded 566 patients, resulting in 813 remaining patients (Fig. 1). A total of 138 readmissions to the ICU and 44 unexpected deaths in the ward occurred. The overall hospital mortality rate was 14%. The median time between ICU discharge and ICU readmission was 8 days (IQR 4-17).

Table 1 shows a descriptive analysis of patient characteristics. Patients readmitted to the ICU or with unexpected death in the ward were older, were more often admitted from the ward and had higher SAPS 3 scores. In addition, these patients were more frequently discharged at night and required more frequent dialysis and tracheostomy during their ICU stay.

Regarding the targeted variable, in the univariate analysis, patients with the primary outcome had a significantly higher RDW at both ICU admission and discharge. These patients also showed a greater difference between the RDW at ICU discharge and RDW at admission than other patients (median = 0.5% and 0.2%, respectively; $P = 0.02$). In addition, when the RDW was used as a continuous variable, an almost linear relationship between the RDW and the probability of ICU readmission or unexpected death in the ward was observed (Fig. 2). Regarding inflammation, the RDW at discharge showed a very weak inverse correlation with the CRP level ($r = -0.14$; $P < 0.001$).

In the Cox regression, anisocytosis at ICU discharge was independently associated with the composite outcome (Table 2; Fig. 3). An analysis after the exclusion of unexpected deaths in the ward found similar results and maintained statistical significance (adjusted HR for ICU readmission: 2.031; CI 1.428 – 2.889; $p < 0.001$). In addition, the presence of anisocytosis at ICU discharge was independently associated with in-hospital death (adjusted HR: 1.716; 95% CI 1.141-2.580; $P = 0.01$).

Discussion

In this study, we investigated the association between the presence of anisocytosis upon ICU discharge and subsequent ICU readmission or unexpected

death in the ward. We showed that patients with anisocytosis upon discharge from the ICU had a significantly higher risk of readmission or unexpected death than patients without anisocytosis, even after adjusting for several known risk factors associated with this outcome. The association with ICU readmission remained after excluding patients who unexpectedly died in the ward. Furthermore, patients with the primary outcome had a significantly more pronounced increase in RDW during their ICU stay than other patients. The presence of anisocytosis at discharge from the ICU was also associated with hospital mortality.

To our knowledge, this is the first study to investigate the association between high RDW and ICU readmission. Other studies of patients with decompensated heart failure, acute coronary syndrome and sepsis have shown an association between an increased RDW and hospital readmission [25-27]. This may have occurred because the RDW is associated with inflammation, physiological reserve and functional dependence [27, 28]. Functional disability, which is common following critical illness [29], may be an explanation for our findings. Although we did not assess the functional ability of patients discharged from the ICU, it is possible that readmitted patients with a higher RDW represent a population with greater functional disability and lower physiological reserve. These aspects may make this population of patients less capable of managing new complications following their discharge from the ICU, and thus, increasing the risk of readmission.

Although the mechanism of association of the RDW with adverse events is not fully understood, one of the main assumptions is the presence of inflammation. A change in the RDW would reflect the extent of a current inflammatory process [21]. High RDW is associated with an increase in inflammatory markers, including the erythrocyte sedimentation rate and ultra-sensitive CRP, in outpatients [30]. Studies of septic patients have shown that the RDW is associated with TNF-alpha levels in the first week of treatment [31]. Inflammation can change the RDW due to its effects on erythropoiesis. Inflammation causes suppression of red blood cell production, reduction in erythropoietin production, resistance to erythropoietin and reduction in iron availability [21, 32, 33]. In addition to these effects, erythrocyte maturation is also affected, leading to a new population of immature red blood cells entering the circulatory system, resulting in an increase in the RDW value [21]. The increased risk of readmission among patients discharged from the ICU with a high RDW may be

related to an underlying pathophysiological abnormality manifested by inflammation at the time of ICU discharge. However, we did not observe a direct relationship between RDW at discharge and CRP levels in our study.

Regardless of the responsible pathophysiological mechanism, a high RDW identifies a population of more severe patients, which could explain its association with readmission to the ICU or unexpected death in the ward. Several studies of critically ill patients have shown an association between the RDW and hospital mortality [21-23]. In addition, the RDW is correlated with the SOFA score in septic patients during the first week of treatment [31]. A recent cohort study showed that the addition of the RDW to the SAPS improved the ability of this score to predict the risk of death [34]. In our study, the RDW at ICU discharge was associated with readmission and in-hospital death regardless of whether our results were adjusted for the SAPS 3 and SOFA scores.

Most studies of critical patients have assessed the relationship between the RDW obtained at admission and clinical outcomes. Few studies have assessed the kinetics of the RDW throughout hospitalization. One recent study including patients with severe sepsis or septic shock showed that patients with a high RDW at the beginning of treatment and variation $> 0.2\%$ at 72 hours had significantly higher mortality at 28 days than patients with a normal RDW and variation $\leq 0.2\%$ [23]. Another study, however, did not show any benefits for predicting mortality using additional measurements of RDW during hospitalization [35]. Our study showed that in addition to patients with the primary outcome exhibiting a higher RDW, the increase of RDW between admission and ICU discharge was significantly higher in this population of patients. This finding may reflect new complications that occurred during the ICU stay or that were still taking place at the time of discharge, making these patients more susceptible to ICU readmission. However, this result should be interpreted with caution because this was a post hoc analysis.

Readmission rates are a recommended quality of care indicator [36]. However, predicting the possibility of deterioration after discharge from the ICU is a difficult task. A number of tools for predicting the risk of readmission and death following ICU discharge have been developed with promising results, but they still require additional assessment before being widely implemented clinically [37]. Identifying patients at risk

for ICU readmission may allow the ICU staff to postpone discharge or to decide to discharge the patient to an intermediate unit instead of the ward. Thus, the use of an inexpensive and widely available laboratory variable such as the RDW can be useful for this task.

Our study has some limitations that should be noted. For instance, it is a retrospective study that, although we adjusted our results for several covariates that are known to be associated with the outcome, may have been influenced by other variables that were not taken into account. Additionally, our sample was derived from a patient cohort in a single hospital, which likely reduces the generalizability of our results. We were unable to adjust our analyses for blood transfusion because this information was not available. However, a recent major study showed no significant change in the association of the RDW with mortality with regard to blood transfusions [21]. Furthermore, we did not have information about the care that patients received in the ward following their discharge from the ICU, which could also have influenced readmission rates.

Conclusions

Our results show that anisocytosis at ICU discharge is independently associated with ICU readmission and in-hospital death. A high RDW likely identifies a population of more severe patients with higher risk of deterioration after discharge from the ICU. Further prospective studies are needed to assess these findings and to further define how the RDW can be used for management of this patient population.

References

1. Hosein FS, Roberts DJ, Turin TC, Zygun D, Ghali WA, Stelfox HT, (2014) A meta-analysis to derive literature-based benchmarks for readmission and hospital mortality after patient discharge from intensive care. *Critical care (London, England)* 18: 715
2. Kramer AA, Higgins TL, Zimmerman JE, (2012) Intensive care unit readmissions in U.S. hospitals: patient characteristics, risk factors, and outcomes. *Critical care medicine* 40: 3-10
3. Ho KM, Dobb GJ, Lee KY, Finn J, Knuiman M, Webb SA, (2009) The effect of comorbidities on risk of intensive care readmission during the same hospitalization: a linked data cohort study. *Journal of critical care* 24: 101-107
4. Frost SA, Alexandrou E, Bogdanovski T, Salamonson Y, Davidson PM, Parr MJ, Hillman KM, (2009) Severity of illness and risk of readmission to intensive care: a meta-analysis. *Resuscitation* 80: 505-510
5. Wong EG, Parker AM, Leung DG, Brigham EP, Arbaje AI, (2016) Association of severity of illness and intensive care unit readmission: A systematic review. *Heart & lung : the journal of critical care* 45: 3-9.e2
6. Brown SE, Ratcliffe SJ, Kahn JM, Halpern SD, (2012) The epidemiology of intensive care unit readmissions in the United States. *American journal of respiratory and critical care medicine* 185: 955-964
7. Rosenberg AL, Watts C, (2000) Patients readmitted to ICUs* : a systematic review of risk factors and outcomes. *Chest* 118: 492-502
8. Rosenberg AL, Hofer TP, Hayward RA, Strachan C, Watts CM, (2001) Who bounces back? Physiologic and other predictors of intensive care unit readmission. *Critical care medicine* 29: 511-518
9. Chen LM, Martin CM, Keenan SP, Sibbald WJ, (1998) Patients readmitted to the intensive care unit during the same hospitalization: clinical features and outcomes. *Critical care medicine* 26: 1834-1841

10. Kramer AA, Higgins TL, Zimmerman JE, (2013) The association between ICU readmission rate and patient outcomes. *Critical care medicine* 41: 24-33
11. Baker DR, Pronovost PJ, Morlock LL, Geocadin RG, Holzmueller CG, (2009) Patient flow variability and unplanned readmissions to an intensive care unit. *Critical care medicine* 37: 2882-2887
12. Chrusch CA, Olafson KP, McMillan PM, Roberts DE, Gray PR, (2009) High occupancy increases the risk of early death or readmission after transfer from intensive care. *Critical care medicine* 37: 2753-2758
13. Town JA, Churpek MM, Yuen TC, Huber MT, Kress JP, Edelson DP, (2014) Relationship between ICU bed availability, ICU readmission, and cardiac arrest in the general wards. *Critical care medicine* 42: 2037-2041
14. Evans TC, Jehle D, (1991) The red blood cell distribution width. *The Journal of emergency medicine* 9 Suppl 1: 71-74
15. Constantino B, (2011) The Red Cell Histogram and The Dimorphic Red Cell Population. *LabMedicine* 42: 300-308
16. Bessman JD, Gilmer PR, Jr., Gardner FH, (1983) Improved classification of anemias by MCV and RDW. *American journal of clinical pathology* 80: 322-326
17. Huang YL, Hu ZD, Liu SJ, Sun Y, Qin Q, Qin BD, Zhang WW, Zhang JR, Zhong RQ, Deng AM, (2014) Prognostic value of red blood cell distribution width for patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PloS one* 9: e104861
18. Su C, Liao LZ, Song Y, Xu ZW, Mei WY, (2014) The role of red blood cell distribution width in mortality and cardiovascular risk among patients with coronary artery diseases: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thoracic disease* 6: 1429-1440
19. Zorlu A, Bektasoglu G, Guven FM, Dogan OT, Gucuk E, Ege MR, Altay H, Cinar Z, Tandogan I, Yilmaz MB, (2012) Usefulness of admission red cell distribution

- width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism. *The American journal of cardiology* 109: 128-134
20. Koma Y, Onishi A, Matsuoka H, Oda N, Yokota N, Matsumoto Y, Koyama M, Okada N, Nakashima N, Masuya D, Yoshimatsu H, Suzuki Y, (2013) Increased red blood cell distribution width associates with cancer stage and prognosis in patients with lung cancer. *PloS one* 8: e80240
 21. Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Christopher KB, (2011) Red cell distribution width and all-cause mortality in critically ill patients. *Critical care medicine* 39: 1913-1921
 22. Wang F, Pan W, Pan S, Ge J, Wang S, Chen M, (2011) Red cell distribution width as a novel predictor of mortality in ICU patients. *Annals of medicine* 43: 40-46
 23. Kim CH, Park JT, Kim EJ, Han JH, Han JS, Choi JY, Han SH, Yoo TH, Kim YS, Kang SW, Oh HJ, (2013) An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Critical care (London, England)* 17: R282
 24. Purtle SW, Moromizato T, McKane CK, Gibbons FK, Christopher KB, (2014) The association of red cell distribution width at hospital discharge and out-of-hospital mortality following critical illness*. *Critical care medicine* 42: 918-929
 25. Muhlestein JB, Lappe DL, Anderson JL, Muhlestein JB, Budge D, May HT, Bennett ST, Bair TL, Horne BD, (2016) Both initial red cell distribution width (RDW) and change in RDW during heart failure hospitalization are associated with length of hospital stay and 30-day outcomes. *International journal of laboratory hematology* 38: 328-337
 26. Ephrem G, (2013) Red blood cell distribution width is a predictor of readmission in cardiac patients. *Clinical cardiology* 36: 293-299
 27. Jones TK, Fuchs BD, Small DS, Halpern SD, Hanish A, Umscheid CA, Baillie CA, Kerlin MP, Gaieski DF, Mikkelsen ME, (2015) Post-Acute Care Use and

- Hospital Readmission after Sepsis. *Annals of the American Thoracic Society* 12: 904-913
28. de Gonzalo-Calvo D, de Luxan-Delgado B, Rodriguez-Gonzalez S, Garcia-Macia M, Suarez FM, Solano JJ, Rodriguez-Colunga MJ, Coto-Montes A, (2012) Interleukin 6, soluble tumor necrosis factor receptor I and red blood cell distribution width as biological markers of functional dependence in an elderly population: a translational approach. *Cytokine* 58: 193-198
 29. Jutte JE, Erb CT, Jackson JC, (2015) Physical, Cognitive, and Psychological Disability Following Critical Illness: What Is the Risk? *Seminars in respiratory and critical care medicine* 36: 943-958
 30. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC, (2009) Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Archives of pathology & laboratory medicine* 133: 628-632
 31. Lorente L, Martin MM, Abreu-Gonzalez P, Sole-Violan J, Ferreres J, Labarta L, Diaz C, Gonzalez O, Garcia D, Jimenez A, Borreguero-Leon JM, (2014) Red blood cell distribution width during the first week is associated with severity and mortality in septic patients. *PloS one* 9: e105436
 32. Scharte M, Fink MP, (2003) Red blood cell physiology in critical illness. *Critical care medicine* 31: S651-657
 33. Ghali JK, (2009) Anemia and heart failure. *Curr Opin Cardiol* 24: 172-178
 34. Hunziker S, Celi LA, Lee J, Howell MD, (2012) Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients. *Critical care (London, England)* 16: R89
 35. Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H, (2013) Red cell distribution width is associated with hospital mortality in unselected critically ill patients. *Journal of thoracic disease* 5: 730-736

36. Rhodes A, Moreno RP, Azoulay E, Capuzzo M, Chiche JD, Eddleston J, Endacott R, Ferdinande P, Flaatten H, Guidet B, Kuhlen R, Leon-Gil C, Martin Delgado MC, Metnitz PG, Soares M, Sprung CL, Timsit JF, Valentin A, Task Force on S, Quality of European Society of Intensive Care M, (2012) Prospectively defined indicators to improve the safety and quality of care for critically ill patients: a report from the Task Force on Safety and Quality of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Intensive care medicine* 38: 598-605
37. Hosein FS, Bobrovitz N, Berthelot S, Zygun D, Ghali WA, Stelfox HT, (2013) A systematic review of tools for predicting severe adverse events following patient discharge from intensive care units. *Critical care (London, England)* 17: R102

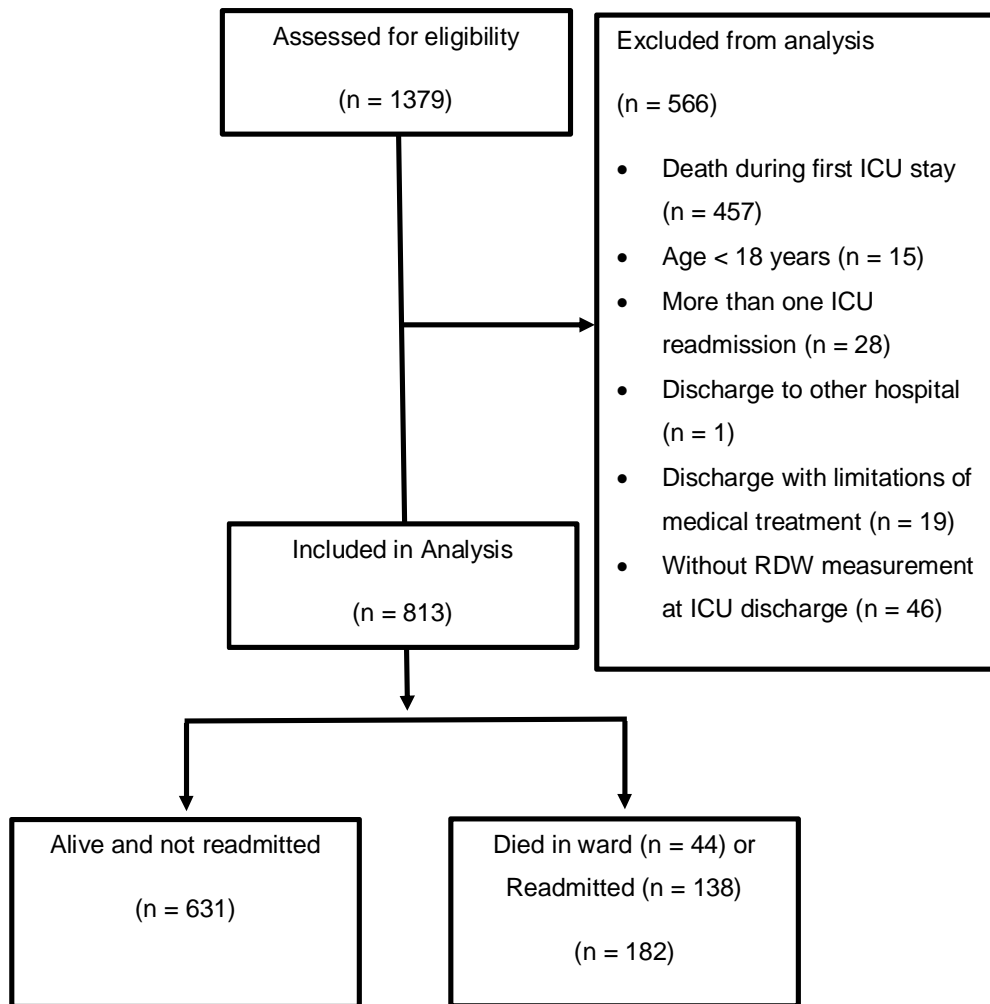


Figure 1. Flow diagram for inclusion

Figure 2: Relationship between the RDW at ICU Discharge and Predicted Primary Outcome Probability

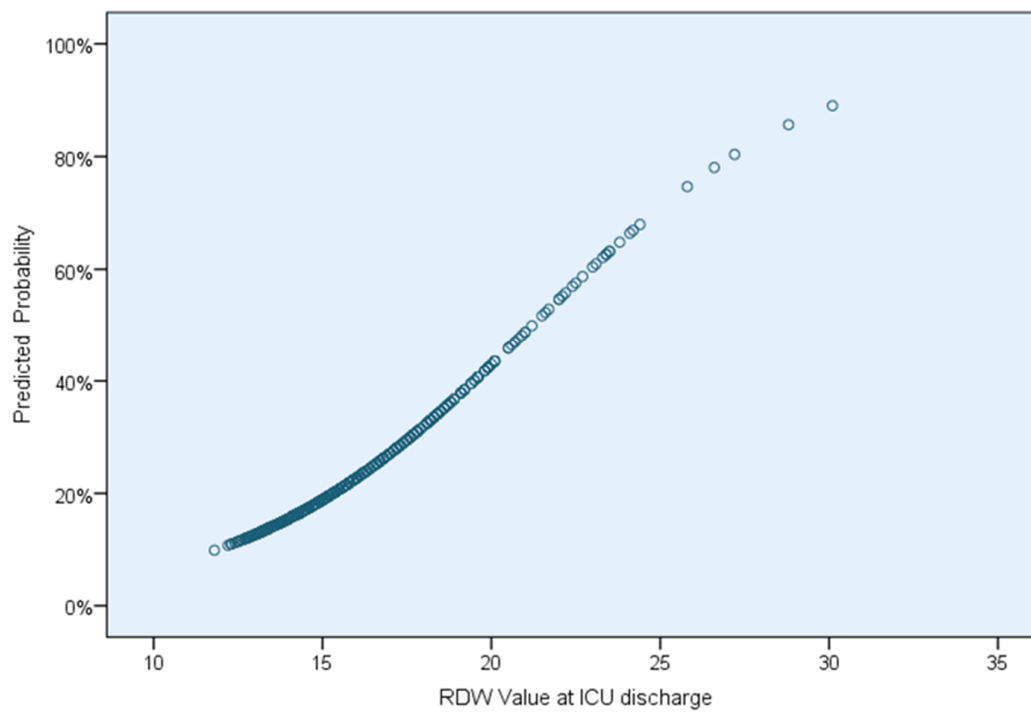


Figure 3: Cox Regression showing cumulative event free survival in patients with vs without anisocytosis at ICU discharge

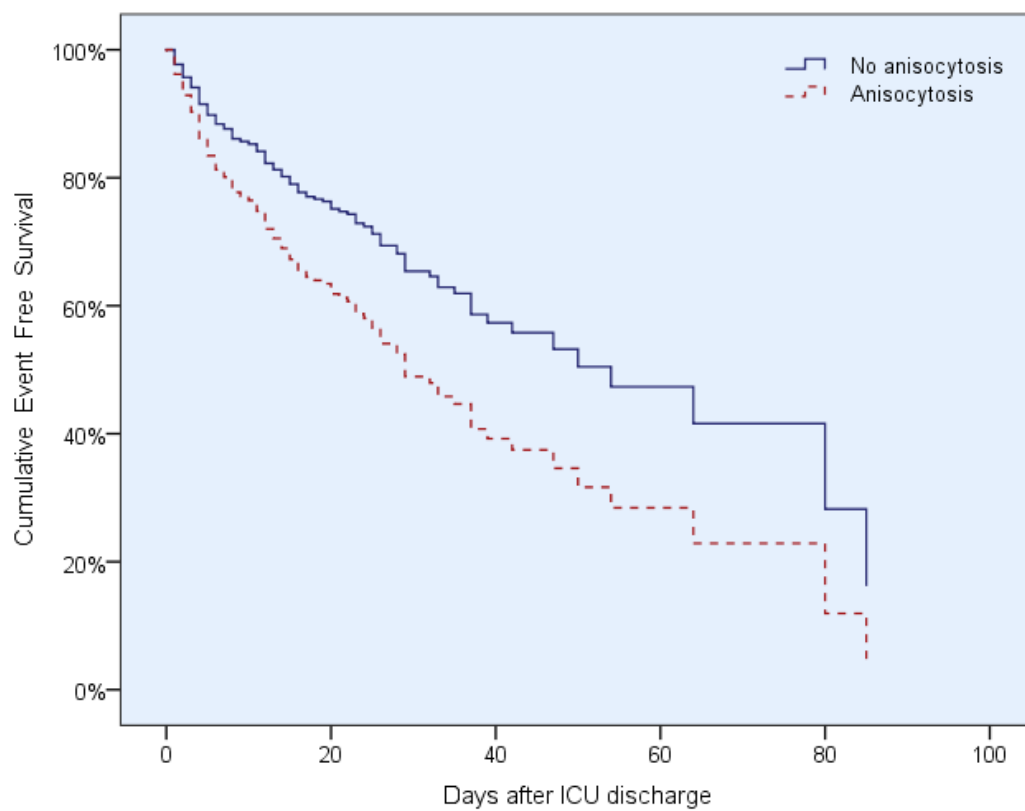


Table 1. Univariate comparison of patient characteristics during the first ICU admission according to their status after ICU discharge

Variables	Unexpected death in ward or readmitted to the ICU		<i>P</i>
	No (n = 631)	Yes (n = 182)	
<i>ICU admission</i>			
Age in years, median (IQR)	58 (46-67)	66 (54-74)	< 0.001
Male, n (%)	332 (52.6)	105 (57.7)	0.23
Race, n (%)			0.76
White	560 (88.7)	160 (87.9)	
Nonwhite	71 (11.3)	22 (12.1)	
Days from hospital to ICU admission, Median (IQR)	5 (1-17)	8 (2-17)	0.003
Location before ICU admission, n (%)			< 0.001
Ward	155 (24.6)	80 (44.0)	
Emergency	159 (25.2)	48 (26.4)	
Other hospital	8 (1.3)	3 (1.6)	
Operating room	309 (49.0)	51 (28.0)	
Comorbidities, n (%)			
HF	38 (6.0)	11 (6.0)	0.99
CKD	13 (2.1)	6 (3.3)	0.40
Cirrhosis	16 (2.5)	10 (5.5)	0.06
Immunosuppression	50 (7.9)	23 (12.6)	0.05
COPD	46 (7.3)	13 (7.1)	0.95
Diagnosis at admission, n (%)			< 0.001
Sepsis	118 (18.7)	52 (28.6)	
Cardiovascular	55 (8.7)	21 (11.5)	
Respiratory	88 (13.9)	34 (18.7)	
Neurologic	40 (6.3)	15 (8.2)	

Gastrointestinal	13 (2.1)	8 (4.4)	
Postoperative, elective	262 (41.5)	31 (17)	
Postoperative, urgent	48 (7.6)	20 (11.0)	
Others	7 (1.1)	1 (0.5)	
SAPS 3, mean (SD)	50.6 (16.5)	62.7 (17.2)	< 0.001
BMI (kg/m ²), median (IQR)	24.2 (21.3-28.2)	23.5 (20.0-27.9)	0.1
RDW at ICU admission (%), median (IQR)	14.5 (13.5-15.7)	15.4 (14.2-17.6)	< 0.001
Hb (g/dL) at ICU admission, mean (SD)	10.8 (2.4)	10 (2.3)	< 0.001
Platelets at ICU admission (1000/ μ L), Median (IQR)	204.5 (142-273)	208 (132-305)	0.60
MCV at ICU admission (fL), median (IQR)	86.6 (83.1-90.3)	87.3 (82.9-91.1)	0.49
ICU Stay			
ICU length of stay, days (IQR)	4 (3-9)	9.5 (4-19.3)	< 0.001
Days on mechanical ventilation, median (IQR)	0 (0-5)	5 (0-13)	< 0.001
Dialysis, n (%)	71 (11.3)	41 (22.5)	< 0.001
Tracheostomy, n (%)	25 (4.0)	38 (20.9)	< 0.001
ICU discharge			
RDW at ICU discharge (%), median (IQR)	14.8 (13.9-16.0)	16.2 (14.9-18.3)	< 0.001
Anisocytosis at ICU discharge, n (%)	154 (24.4)	94 (51.6)	< 0.001
Hb (g/dL) at ICU discharge, median (IQR)	9.5 (8.3-10.9)	8.8 (8.1-10.1)	< 0.001
Platelets at ICU discharge (1000/ μ L), Median (IQR)	210 (154.8-303)	233 (152.5-324.5)	0.45
MCV at ICU discharge (fL), median (IQR)	87.3 (84.2-90.9)	88.9 (84.8-93.6)	0.001

CRP at ICU discharge (mg/L), median (IQR)	78 (30-141)	83.0 (30-152.0)	0.98
SOFA score at ICU discharge, median (IQR)	1 (0-2)	2 (1-3)	< 0.001
Night discharge, n (%)	147 (23.3)	67 (36.8)	< 0.001
MDR, n (%)	109 (17.3)	75 (41.2)	< 0.001
Outcomes			
Hospital length of stay, days (IQR)	27 (17-41)	56.0 (37.0-82.5)	< 0.001
Hospital mortality, n (%)	---	114 (62.6%)	

IQR = Interquartile range; SAPS = Simplified Acute Physiology Score; BMI = Body Mass Index; RDW = Red blood cell distribution width; Hb = Hemoglobin; μL = microliter; MCV = Mean corpuscular volume; fL = femtoliter; CRP = C-reactive protein; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; MDR = colonized by multidrug resistant organism at ICU discharge.

Table 2. Cox proportional hazards analysis for ICU readmission or unexpected death in the ward.

	aHR	(95% IC)	P-value
Age (in years)	1.017	(1.006 – 1.028)	0.002
SOFA	1.094	(1.001 – 1.197)	0.047
Tracheostomy	1.827	(1.244 – 2.682)	0.002
Anisocytosis at ICU discharge	1.682	(1.219 – 2.322)	0.002

aHR: adjusted hazard ratio.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Readmissão não planejada à UTI é um evento indesejado e acompanhado de alta morbimortalidade. Predizer piora clínica e risco de readmissão após alta da UTI é uma tarefa difícil. Nosso estudo mostrou que a presença de anisocitose no momento da alta da UTI está fortemente associada com readmissão à UTI e óbito inesperado no andar. Este achado vai ao encontro da literatura recente que mostra que a alteração do RDW está associada com pior prognóstico em diversos cenários clínicos.

O RDW provavelmente identifica uma população de pacientes mais graves e com maior risco de readmissão. Entretanto, estudos adicionais são necessários a fim de determinar como devem ser tratados os pacientes com evidência de anisocitose no momento da alta da UTI.