

INDICE DE ANISOCITOSE (RDW): UM FACTOR DE PROGNÓSTICO NA PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE?

Autores:

Ana Mafalda Dias Ferreira dos Santos¹

Tiago M. Alfaro²

Carlos Robalo Cordeiro³

¹Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

² Assistente Hospitalar do Serviço de Pneumologia A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

³ Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Pneumologia A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

ÍNDICE

RESUMO	3
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO.....	7
MATERIAL E MÉTODOS.....	10
RESULTADOS	12
DISCUSSÃO	18
REFERÊNCIAS	22

RESUMO

A pneumonite de hipersensibilidade é uma doença pulmonar intersticial granulomatosa de etiologia conhecida, que resulta da inalação intensa ou repetida de agentes orgânicos por indivíduos susceptíveis. O prognóstico é variável e os factores de risco para evolução desfavorável não são adequadamente conhecidos.

O índice de anisocitose (red blood cell distribution width - RDW) surge actualmente como um preditor independente de prognóstico entre várias patologias respiratórias, agudas e crónicas. Como o aumento do RDW pode estar, entre outros factores, relacionado com processos inflamatórios, este estudo propõe-se a avaliar o valor preditivo do RDW no prognóstico de doentes com pneumonite de hipersensibilidade.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo observacional, num Serviço de Pneumologia universitário, durante um período de estudo de 10 anos (2006-2015). Foram incluídos todos os doentes com diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade. As variáveis clínicas e os resultados dos testes realizados foram recolhidos através da base de dados do hospital e do processo clínico electrónico do doente. A análise de prognóstico foi realizada através do estudo do agravamento da capacidade vital e da média anual de internamentos durante três anos de seguimento.

Resultados: Foram identificados 37 doentes, 13 homens e 24 mulheres, com uma idade média de $60,5 \pm 14,8$ anos. A etiologia mais frequente foi associada exposição a proteínas aviárias. Observaram-se valores de RDW aumentados em doentes expostos a aves, grupo que se associou a elevado número de admissões hospitalares e diminuição de função pulmonar.

Índice de Anisocitose (RDW): um factor de prognóstico na pneumonite de hipersensibilidade?

Na análise ajustada observou-se relação significativa entre RDW superior a 14.5% e maior número de admissões hospitalares e uma maior probabilidade de perda de função pulmonar.

Conclusão: O RDW poderá ser um bom factor preditor de prognóstico nos doentes com pneumonite de hipersensibilidade. Estes achados ajudam a identificar grupos de doentes com um risco aumentado de uma evolução clínica mais grave e que necessitam de um acompanhamento individualizado e mais regular.

ABSTRACT

Hypersensitivity pneumonitis is a granulomatous interstitial lung disease of unknown etiology, resulting of the intense or repeated inhalation of organic agentes by susceptible individuals. The prognosis varies, and the risk factors for predicting unfavorable evolution are not properly known.

The red blood cell distribution width recently arised as an independent prognosis predictor amongst multiple lung diseases both acute an chronic. As a rise in the RDW value can be related, amongst other factors, to inflammatory conditions, this study aims to evaluate its predictive value concerning the prognosis of patients with hypersensibility pneumonitis.

Methods: A retrospective observational study was conducted in a Pneumology Department of a Universitary Hospital, concerning a study period of 10 years (2006-2015). All the patients diagnosed with hypersensibility pneumonitis were included. The clinical variables and the performed test results were collected from the Hospital database and the patients' electronic health record. The prognosis analyses was performed through the degradation rate of the patients' vital capacity and the study of the annual average of hospital admissions during three years of follow-up.

Results: 37 patients were identified, 13 men and 24 women, with an average age of $60,5 \pm 14,8$ years. The most frequent etiology was exposure to avian proteins.. High RDW values were observed in patients exposed to birds, group associated with high frequency of hospital admissions and pulmonary function decrease.

In the adjusted analyses, we observed a significant correlation between RDW values over 14.5% and higher number of hospital admissions as well as higher probability of pulmonary function decrease.

Conclusion: RDW may be a good prognosis predictor in patients suffering from hypersensitivity pneumonitis. Our findings help to identify groups of patients who possess a higher risk of worse clinical evolution and that may benefit from a more regular and individualized follow-up plan.

INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares intersticiais (DPI) são um conjunto extenso e heterogéneo de distúrbios que envolvem primariamente o interstício pulmonar, com desenvolvimento de graus variáveis de inflamação, granulomatose e fibrose. Estas apresentam etiologias díspares, sendo desconhecidas numa proporção significativa (doenças idiopáticas).

A pneumonite de hipersensibilidade (PH), também denominada alveolite alérgica extrínseca (AAE), é uma doença intersticial granulomatosa de etiologia conhecida, que afecta predominantemente os alvéolos e vias respiratórias terminais.(1) (2) Caracteriza-se pelo desenvolvimento de inflamação pulmonar em resposta à inalação intensa ou repetida de antigénios orgânicos por um hospedeiro susceptível.(1) É uma patologia incomum, com distribuição mundial e que pode ser causada por diversas exposições, incluindo proteínas de origem aviária, bacteriana ou fúngica assim como os isocianatos, compostos de baixo peso molecular que podem funcionar como haptenos. (3)

Numa escala global, as proteínas aviárias e associadas ao bolor do feno são as causas mais frequentes. Em Portugal destaca-se a suberose em trabalhadores da indústria da cortiça pela sua frequência. (4) Saliencia-se que as diversas causas resultam numa fisiopatologia comum. Uma questão importante sobre a fisiopatologia da doença é o facto de apenas alguns dos indivíduos expostos ao agente causal desenvolverem a doença. De acordo com um modelo de dois eventos foi sugerido que a doença aconteça em indivíduos com susceptibilidade genética ou ambiental preexistente (primeiro evento) quando expostos ao antigénio causal (segundo evento). (5) A resposta imunopatológica acontece apenas nesta situação. Esta é provavelmente mediada por imunocomplexos na forma aguda e por células Th1 nas formas subaguda e crónica. Histopatologicamente, a PH é caracterizada por uma alveolite linfocítica granulomatosa

bronquiocêntrica, que evolui para fibrose na forma crónica. As manifestações clínicas são bastante heterogêneas, sendo classicamente descritos três tipos de apresentação: aguda, subaguda ou crónica, embora se observe sobreposição entre eles.

O diagnóstico é geralmente estabelecido na presença de exposição a um antígeno conhecido associado a achados clínicos, radiológicos, laboratoriais e histológicos típicos. Um alto índice de suspeita é fundamental e a doença deve ser considerada em qualquer doente que apresente evidência clínica de doença intersticial pulmonar. O tratamento baseia-se no afastamento da exposição causal e uso de anti-inflamatórios e imunomoduladores nos casos em que a cessação da exposição não é possível ou eficaz ou em que a doença é grave. O prognóstico é variável e os factores de risco para evolução desfavorável não são completamente conhecidos. Alguns estudos apontam para o sucesso no afastamento da fonte causal e a evolução clínica, funcional e radiológica como factores de prognóstico. A ausência de marcadores fidedignos de prognóstico dificulta especialmente a decisão da introdução de terapêutica medicamentosa, pelo que o conhecimento detalhado destes factores poderá contribuir para melhorar os resultados clínicos. (6)

O índice de anisocitose (red blood cell distribution width - RDW), uma das variáveis rotineiramente analisadas no hemograma, fornece informação sobre o grau de heterogeneidade do volume dos eritrócitos circulantes.(7) Este parâmetro foi recentemente estudado em patologias transversais a diversas especialidades médicas, tendo sido demonstrado valor preditivo para o prognóstico em várias delas, incluindo insuficiência cardíaca, pneumonia adquirida na comunidade (PAC), doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), doença inflamatória intestinal e fibrose pulmonar idiopática (FPI). (8) (9) (10) Um aumento no valor do RDW também tem sido associado a um aumento da mortalidade, tanto em populações saudáveis como doentes. (9) A

explicação fisiopatológica desta associação não é totalmente conhecida. Não foi ainda estabelecido se um valor elevado de RDW é um factor de risco em si ou um epifenómeno de um desequilíbrio biológico e metabólico subjacente, mas parece razoável sugerir que a avaliação deste parâmetro poderá ser alargada para além do diagnóstico diferencial da anemia. O aumento do RDW espelha uma modificação da homeostasia dos eritrócitos, que induz alterações na eritropoiese, na deformabilidade da membrana do eritrócito e na semivida dos mesmos. (11) Estas alterações podem ser atribuídas a desregulações metabólicas subjacentes tais como inflamação, encurtamento dos telómeros, stresse oxidativo, estado nutricional alterado, dislipidémia, hipertensão e alteração da função da eritropoietina.(12)

Este projecto pretende avaliar o valor preditivo do RDW no prognóstico de doentes com pneumonite de hipersensibilidade. Um eventual estabelecimento do RDW como um preditor de prognóstico na PH seria uma ferramenta útil no acompanhamento destes doentes, uma vez que é um valor disponível e de baixo custo, facilitando as decisões terapêuticas nestes doentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo incluindo todos os doentes com diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade seguidos em Consulta de Interstício Pulmonar no Serviço de Pneumologia A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) nos últimos 10 anos (2006-2015), e com mais de 3 anos de follow-up. Os dados foram obtidos através da consulta do processo clínico e incluíram variáveis demográficas, clínicas, funcionais, analíticas, imagiológicas, terapêuticas e de prognóstico. Todas as variáveis foram consideradas à altura do diagnóstico à excepção do estudo funcional. A avaliação do prognóstico foi realizada através de análise evolutiva do estudo funcional e internamentos em Pneumologia durante o tempo de follow-up. No estudo foi considerada a existência de anemia na presença de hemoglobina > 12.0g/dL. A capacidade de difusão alvéolo-capilar foi considerada diminuída na presença de valores inferiores a 75% do previsto.

A análise estatística foi realizada no software STATA 13.1 (StataCorp, EUA). As variáveis numéricas foram expressas utilizando medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio padrão) e as variáveis categóricas através de proporções. As diferenças entre médias foram testadas utilizando o teste t de Student ou Mann-Whitney de acordo com a normalidade, testada utilizando o teste Shapiro-Wilk. As diferenças entre proporções foram testadas através do teste do qui-quadrado. Para a avaliação dos factores de prognóstico, calculou-se a evolução da capacidade vital dividindo a diferença entre o valor em % do previsto mais recente e mais antigo pelo número de meses entre a sua realização. Foi realizada análise univariada comparando a proporção de doentes com evolução negativa da FVC (inferior a 0%/mês) para cada

uma das variáveis de confundimento. Para este efeito as variáveis numéricas (idade, RDW, e hemoglobina sérica) foram objecto de transformação binária. As variáveis significativas a um $p < 0.25$ foram depois introduzidas num modelo de regressão logística, sendo utilizada uma estratégia de *step-down* para selecção das variáveis a incluir no modelo final. Foi também realizada uma análise do número médio de exacerbações. Começou-se por calcular a média de internamentos por ano para cada doente durante o tempo de seguimento. A análise univariada foi realizada comparando a média de internamentos para cada variável binária utilizando o teste t de Student. Os factores significativos a um $p < 0.25$ foram depois introduzidos num modelo de regressão linear, sendo também utilizada uma estratégia de *step-down* para selecção das variáveis a incluir no modelo final. Foi considerado significativo um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram incluídos um total de 37 doentes. As características demográficas, clínicas, laboratoriais, funcionais e de tratamento da amostra podem ser consultadas na tabela 1.

Tabela 1: Características Epidemiológicas, Clínicas, Laboratoriais, Funcionais e de Tratamento da Amostra em Estudo

Variáveis	
Género n (%)	13 (35,0) M 24 (65,0) F
Idade (anos)	
Total	60,5 ± 14,8
Masculino	53,7 ± 16,5
Feminino	64,2 ± 12,6
Tabagismo n (%)	
Total	8 (21,6)
Masculino	6 (46,1)
Feminino	2 (8,3)
IC n (%)	5 (13,5)
Hemograma	
Hemoglobina g/dL	13,5 ± 1,4
VGM fL	89,7 ± 4,6
RDW %	
Média	14,3 ± 1,0
Intervalo	12,6-17,2
Precipitinas aviárias n (%)	15 (45,4)
Espirometria	
CVF média(%)	77,1 ± 25,6
FEV média (%)	81,1 ± 25,2
DLCO diminuído n (%)	24 (70,5)
Exposição n (%)	
Aves	20 (54,0)
Outros	2 (5,4)
Desconhecido	15 (40,5)
Tratamento n (%)	
OLD	14 (37,8)
Corticoterapia	30 (81,0)
Imunomoduladores	8 (21,0)

* Valores são expressos como média ± desvio padrão.

IC-insuficiência cardíaca, VGM – volume glomerular médio, RDW (red cell distribution width) – índice de anisocitose, CVF – capacidade vital forçada, FEV – volume expiratório forçado no primeiro segundo, DLCO – capacidade de difusão do monóxido de carbono, OLD – oxigenioterapia de longa duração.

A idade média no momento do diagnóstico era $60,5 \pm 14,8$ anos (mínimo de 17 e máximo de 83). O sexo feminino foi o mais frequente, constituindo 65% da amostra e apresentava uma média de idade ao diagnóstico de $64,2 \pm 2,5$ versus $53,8 \pm 4,6$ anos no sexo masculino ($p < 0,05$, t de Student). Observavam-se hábitos tabágicos em 8 doentes (22,0%), 2 (8,3%) mulheres e 6 (46,2%) homens ($p < 0,01$, qui-quadrado). Em termos de exposição, foi registada a aves em 20 doentes (54,0%) e a outros antigénios em 2 (5,4%), não tendo sido identificada em 15 (40,5%). A pesquisa de comorbilidades revelou que apenas 5 doentes sofriam de insuficiência cardíaca (13,5%). O valor médio da hemoglobina da população em estudo foi de $13,6 \pm 1,4$ g/dL com um valor mínimo de 10,1 g/dL e máximo de 16,5 g/dL. O valor médio encontrado para o sexo feminino foi de $13,05 \pm 1,4$ g/dL e para o sexo masculino foi de $14,6 \pm 0,9$ g/dL ($p < 0,001$, t de Student). No nosso estudo foi definido um valor diminuído de hemoglobina quando < 12 g/dL, verificando-se que 6 doentes se incluíam neste grupo (16,0%). O Volume Globular Médio (VGM) teve o valor médio de $89,8 \pm 4,6$ fL. O valor médio de RDW nos 37 doentes foi de $14,3 \pm 1,1\%$ com um intervalo de valores desde 12,6% até 17,2%. Os resultados de pesquisa de precipitinas séricas estavam disponíveis em 33 doentes, os quais foram positivos em 15 (45,5%). A avaliação da função pulmonar no momento do diagnóstico revelou um valor médio da capacidade vital forçada (CVF) de $77,1 \pm 25,6\%$ e um valor de volume de expiratório forçado no primeiro segundo (FEV) de $81,2 \pm 25,2\%$. Os doentes a realizar oxigenioterapia de longa duração (OLD) corresponderam a 14 dos 37 analisados (37,8%). Sobre o tratamento farmacológico realizado, foi possível observar que 81% dos doentes fizeram corticoterapia e 21% realizaram imunomoduladores. Registaram-se 2 mortes, ambas em doentes do sexo feminino, por falência respiratória crónica aos 30 e 35 meses após o diagnóstico.

Na pesquisa da etiologia, verificou-se que 50% dos indivíduos expostos a aves tinham um valor de RDW superior 14,5 ($p < 0,05$, qui-quadrado). Foram também comparados os valores médios de RDW: o grupo de doentes expostos a aves obteve um valor médio de $14,6 \pm 1,0$ e o grupo que desconhecia exposições relevantes obteve um valor médio de $13,9 \pm 1,1$ ($p < 0,05$, t de Student).

Na relação entre tipo de exposição e a função pulmonar foi possível verificar que os doentes com PH que relatavam exposição a aves obtiveram um valor médio da CVF aquando o diagnóstico consideravelmente inferior em relação aos restantes doentes estudados.

O grupo de doentes expostos a aves obteve uma média de internamentos por ano de 0,8 enquanto os doentes não expostos obtiveram um valor de 0,2 internamentos ($p < 0,05$, t de Student).

A análise do prognóstico foi realizada através do número médio de admissões hospitalares no período de follow-up e da perda de capacidade vital funcional.

Os resultados da análise univariada e multivariada podem ser consultados na tabela 4 (internamentos) e 2 (perda de capacidade vital).

Tabela 2: Perda de Capacidade Vital Forçada (%) para cada uma das variáveis analisadas.

Variável		n	Perda de Capacidade Vital Forçada	p
Análise univariada*				
Sexo	Masculino	13	36,8%	0,823
	Feminino	24	63,2%	
Idade	> 60 A	20	57,9%	0,630
	< 60 A	17	42,1%	
RDW	> 14,5	13	47,4%	<u>0,109</u>
	< 14,5	24	52,6%	
Hábitos Tabágicos	Fumador	8	21,1%	0,931
	Não Fumador	29	78,9%	
LBA	Linfócitos > 15%	23	52,6%	<u>0,219</u>
	Linfócitos <15%	14	47,4%	
OLD	Sim	14	52,6%	<u>0,057</u>
	Não	23	47,4%	
IC	Sim	5	5,3%	<u>0,132</u>
	Não	32	94,7%	
Anemia	Sim	6	15,8%	0,942
	Não	31	84,2%	
Corticoterapia	Sim	30	78,9%	0,734
	Não	7	21,1%	
Imunomoduladores	Sim	8	36,8%	<u>0,021</u>
	Não	29	63,2%	
Análise multivariada**				
RDW > 14,5		37		<u>0,035</u>
LBA (linfócitos > 15%)		23		0,185

*Análise univariada foi realizada utilizando o t de Student.

**Análise multivariada foi realizada utilizando regressão logística.

Valores da análise univariada são expressos como média ± desvio padrão.

RDW (red cell distribution width) – índice de anisocitose, LBA – lavado broncoalveolar, OLD – oxigenioterapia, IC – insuficiência cardíaca.

Tabela 3: Valor Médio de Internamentos por ano para cada uma das variáveis analisadas.

Variável		n	Internamentos (/ano)	p
Análise univariada*				
Sexo	Masculino	13	0,07 ± 0,12	<u>0,114</u>
	Feminino	24	0,03 ± 0,04	
Idade	> 60 A	20	0,63 ± 0,9	0,462
	< 60 A	17	0,39 ± 1,01	
RDW	> 14,5	13	1,02 ± 1,47	<u>0,017</u>
	< 14,5	24	0,25 ± 0,32	
Hábitos Tabágicos	Fumador	8	0,52 ± 1,46	0,777
	Não Fumador	29	0,49 ± 0,81	
LBA	Linfócitos > 15%	23	0,47 ± 0,90	0,693
	Linfócitos <15%	14	0,60 ± 1,09	
OLD	Sim	14	0,92 ± 1,44	<u>0,047</u>
	Não	23	0,27 ± 0,36	
IC	Sim	5	0,36 ± 0,56	0,707
	Não	32	0,54 ± 1,02	
Anemia	Sim	6	0,71 ± 0,46	0,611
	Não	31	0,48 ± 1,04	
Corticoterapia	Sim	30	0,61 ± 1,05	0,253
	Não	7	0,14 ± 0,27	
Imunomoduladores	Sim	8	0,87 ± 1,36	0,254
	Não	29	0,42 ± 0,83	
Análise multivariada**				
RDW > 14,5		37		<u>0,019</u>
Sexo		37		0,117

*Análise univariada foi realizada utilizando o t de Student.

**Análise multivariada foi realizada utilizando regressão logística.

Valores da análise univariada são expressos como média ± desvio padrão.

RDW (red cell distribution width) – índice de anisocitose, LBA – lavado broncoalveolar, OLD – oxigenioterapia, IC – insuficiência cardíaca.

Em relação à perda de função pulmonar, verificou-se uma relação estatisticamente significativa a um $p < 0,25$ entre valores de RDW superiores a 14,5 e uma diminuição da capacidade vital forçada (CVF). Ainda na análise univariada, obtivemos uma relação também estatisticamente significativa ($p < 0,25$, qui-quadrado) entre uma diminuição da capacidade vital e linfocitose no LBA, realização de oxigenioterapia e IC. Observou-se uma relação significativa a um $p < 0,05$ entre uma diminuição da CVF e a realização de imunomoduladores. Na análise multivariada, verificou-se significância apenas na relação entre a diminuição da CVF e um valor de RDW superior a 14,5 ($p < 0,05$, regressão linear). Estes resultados podem ser consultados na tabela 2.

Relativamente ao número de exacerbações, na análise univariada, observou-se uma relação estatisticamente significativa a um $p < 0,25$ entre valores de RDW superiores a 14,5 e um número de admissões hospitalares aumentada, como pode ser consultado na tabela 3. Também foi possível verificar uma relação com significância entre um número de internamentos aumentado e o sexo dos doentes e a realização de oxigenioterapia ($p < 0,25$, t de Student). Na análise multivariada, só se verificou um resultado significativo entre um número elevado de admissões hospitalares e um RDW superior a 14,5 ($p < 0,05$, regressão linear).

DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo foi a associação significativa entre um RDW superior a 14.5 e uma maior probabilidade de perda de capacidade vital forçada e frequência superior de admissões hospitalares no follow-up em doentes com pneumonite de hipersensibilidade. De acordo com a pesquisa realizada, este é o primeiro estudo sobre o papel do RDW na avaliação do prognóstico desta doença. Foi também observada uma relação entre os doentes expostos a aves e valores mais elevados de RDW. Neste último grupo, tanto a perda de CVF como o número de admissões hospitalares foram superiores em relação aos doentes não expostos a aves.

Na análise ajustada, encontrámos maior probabilidade de perda de CVF entre o grupo de doentes com um valor de RDW superior a 14,5 ($p < 0,035$). A perda de função pulmonar ocorre principalmente na PH crónica uma vez que esta é caracterizada por vários graus de inflamação e fibrose progressiva causada por exposição persistente a variados antigénios inalados. Um estudo prévio mostrou que a diminuição anual da CVF constituiu um preditor significativo e independente de mau prognóstico na PH crónica. (13) Sobre a Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), a mais comum das DPIs e a associada a pior prognóstico (10), foram realizados diversos estudos nos quais se reitera que a diminuição da CVF é um preditor independente de mau prognóstico desta patologia e que pode ser um preditor mais forte de mau prognóstico do que a maioria das características de base. (10,14) No nosso estudo, a diminuição da CVF – valor calculado a partir da medição da CVF na data do diagnóstico e a medição 3 a 5 anos após o diagnóstico - nos doentes com $RDW > 14,5$ correspondeu a 4,1% por ano. Um estudo anterior sugere que uma diminuição da CVF entre 2 a 6% na FPI é clinicamente

relevante para efeito de previsão de prognóstico.(14) Em paralelo com os resultados obtidos, um estudo sobre sarcoidose pulmonar, outra DPI com marcado componente inflamatório, verificou que estadios mais avançados da patologia se associavam a valores mais elevados de RDW e a uma perda mais significativa de CVF, comparativamente àqueles com uma forma inicial da doença. (15) Assim, uma vez que foi já descrita a correlação entre a diminuição da CVF e um pior prognóstico em várias patologias pulmonares, inclusive a PH crónica, e uma vez que no nosso estudo a diminuição da CVF se associou a valores elevados de RDW, existe uma base lícita para inferir que o valor elevado do RDW pode estar relacionado com pior prognóstico da PH.

Dos resultados descritos, foi possível observar que os doentes com um valor de RDW superior a 14,5 no momento do diagnóstico tinham um número mais elevado de admissões hospitalares em Pneumologia no período de seguimento: 1,02 internamentos/ano versus 0,25 internamentos/ano nos doentes com valores de RDW inferior a 14,5 - um valor 4 vezes maior. Na análise ajustada, esta relação manteve significância ($p < 0.01$). Este resultado demonstra a aplicabilidade clínica do valor de RDW. Sendo preditor de uma evolução mais grave da PH no momento do diagnóstico, o RDW pode constituir um sinal de alerta e reflectir-se num acompanhamento mais regular destes doentes de forma a evitar as complicações que conduzem às admissões hospitalares.

A abordagem da doença dos criadores de aves (DCA), uma das formas mais prevalentes de PH em Portugal, tem especial relevo por tratar-se de uma patologia, que quando subaguda/crónica, está associada a um risco particular de morbilidade e mortalidade mais elevado em relação a outros tipos de PH. (1) (16) No que diz respeito à função pulmonar na DCA, a diminuição mais acentuada da CVF no grupo de doentes expostos

a aves está relacionada com o facto de estes desenvolverem mais frequentemente fibrose e eventualmente acabarem por falecer devido a falência respiratória. (17) Um estudo anterior acompanhou a evolução da função pulmonar em doentes com DCA e outras etiologias durante 14 anos e observou um declínio mais acentuado tanto da CVF como da DLCO, bem como um prognóstico mais sombrio nos doentes com DCA versus outros subtipos de PH.(18) O número superior de admissões hospitalares observado neste grupo de doentes foi também verificado num estudo realizado anteriormente que mostrou que os doentes com DCA crónica associada a padrão fibrótico tinham maior frequência de exacerbações quando comparados com outros subtipos de PH. (19) No nosso estudo, o grupo de doentes exposto a aves também apresentou uma diminuição da CVF mais acentuada, assim como um número superior de admissões hospitalares. A análise dos resultados mostrou um valor médio de RDW mais elevado (14,6) do que no grupo de doentes não expostos (13,9). O facto de os doentes apresentarem um valor de RDW mais elevado quando associados a uma patologia com pior prognóstico e mortalidade mais elevada, permite reforçar o papel do RDW como um factor prognóstico.

Uma vez que este estudo incide em diagnósticos efectuados num passado recente (10 anos), o estudo sobre a mortalidade não foi possível – apenas 2 doentes faleceram no follow-up, ambos por falência respiratória associada a patologia pulmonar crónica. No entanto, a relação entre valores de mortalidade superiores nos doentes com um valor de RDW mais elevado está bem estabelecida em outras patologias pulmonares. Um estudo anteriormente citado sobre sarcoidose verificou que os valores elevados de RDW estavam associados a maior gravidade radiológica da sarcoidose e uma sobrevivência diminuída. (15) Na fibrose pulmonar idiopática (FPI) obtiveram-se resultados semelhantes, que descreviam o RDW como um preditor, independente e viável, de

prognóstico de mortalidade.(20) Sobre a pneumonia adquirida na comunidade (PAC) um estudo anterior, que incluiu doentes jovens (idade máxima de 60 anos), concluiu que existia um número superior de complicações no internamento assim como uma taxa de mortalidade superior entre os doentes com um valor de RDW aumentado, independentemente do valor da leucocitose. Por último, um estudo anterior transversal a diversas patologias mostrou, através de uma análise ajustada, que um aumento correspondente a 1% do valor de RDW no momento de admissão hospitalar corresponde a um aumento na probabilidade de morte intra-hospitalar de 24%.(21) Assim, é possível concluir que o RDW tem sido definido como um forte e independente preditor de mortalidade.

Após o estabelecimento de uma associação estatisticamente significativa entre o valor de RDW e alguns factores de prognóstico convencionais de mortalidade (diminuição da CVF, número elevado de admissões hospitalares) é possível concluir que um valor elevado de RDW pode estar associado a um prognóstico menos favorável na PH. Tratando-se de um estudo retrospectivo, esta conclusão deveria ser confirmada num estudo prospectivo.

Por fim, interessa referir que este estudo tem várias limitações. Tratando-se de um estudo retrospectivo, a informação clínica obtida depende da qualidade dos registos consultados. A medição da eritropoietina, dos reticulócitos, da hepcidina ou marcadores para a disponibilidade de ferro não foi realizada no nosso estudo, no entanto o ajuste para a hemoglobina e para o VGM feito na análise multivariada mostrou que o valor de RDW tem um valor prognóstico independente, apesar da presença de anemia. Finalmente, uma outra limitação prende-se com o facto de não ser possível descrever o mecanismo que justifica a relação estabelecida entre o RDW e o seu valor prognóstico na PH.

Em conclusão, este estudo revelou que valores elevados de RDW têm uma relação com parâmetros da PH, tanto etiológicos, como a exposição a aves, como prognósticos como são a diminuição da CVF e um número elevado de admissões hospitalares no Serviço de Pneumologia. Apesar dos mecanismos exactos que sustentam esta relação ainda não terem sido esclarecidos, esta associação é relevante porque é independente de vários factores como a anemia ou a idade. O RDW pode por isso tornar-se num elemento-chave na avaliação inicial uma vez que é económico, acessível e prático.

REFERÊNCIAS

1. Selman M, Pardo A, King TE. Hypersensitivity pneumonitis: Insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:314–24.
2. Costa T. Caso Clínico Case Report. 2009;XV:313–8.
3. Kurup VP, Zacharisen MC, Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2000;48:115–28.
4. TI I. Doença Respiratória dos Trabalhadores da Indústria da Cortiça.
5. Selman M, Pardo A. Update in diffuse parenchymal lung disease 2012. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(11):920–5.
6. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin JC, Ando M, Morell F, et al. Clinical Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:952–8.
7. Thame M, Grandison Y, Mason K, Thompson M, Higgs D, Morris J, et al. The red cell distribution width in sickle cell disease--is it of clinical value? *Clin Lab Haematol.* 1991;13:229–37.
8. Felker G, Allen L. Red Cell Distribution Width as a Novel Prognostic Marker in Heart Failure Data From the CHARM Program and the Duke Databank. *J* 2007 Jul 3;50(1):40–7.
9. 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. *Am J Emerg Med.* Elsevier Inc.; 2012;31(1):72–9.
10. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(3):431–40.
11. Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Christopher KB. Red cell distribution width and all-cause mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2011;39(8):1913–21.
12. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci.* Informa Healthcare USA, Inc; 2014;00(00):1–20.
13. Yasushi, Ishikawa, Nobuhisa. Annual changes in pulmonary function are independent prognostic factors for the patients with chronic hypersensitivity pneumonia. 2014
14. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Test

- properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(19):1382–9.
15. Ozsu S, Ozcelik N, Oztuna F, Ozlu T. Prognostic Value of Red Cell Distribution Width in Patients With Sarcoidosis. *Clin Respir J.* 2014;34–8.
 16. Zacharisen MC, Schlueter DP, Kurup VP, Fink JN. The long-term outcome in acute, subacute, and chronic forms of pigeon breeder's disease hypersensitivity pneumonitis. *Ann Allergy Asthma Immunol. American College of Allergy, Asthma & Immunology;* 2002;88(2):175–82.
 17. Gaxiola M, Buendía-Roldán I, Mejía M, Carrillo G, Estrada A, Navarro MC, et al. Morphologic diversity of chronic pigeon breeder's disease: Clinical features and survival. *Respir Med.* 2011;105:608–14.
 18. Agache IO, Rogozea L. Management of hypersensitivity pneumonitis. *Clin Transl Allergy. Clinical and Translational Allergy;* 2013;3(1):5.
 19. Chan AL, Juarez MM, Leslie KO, Ismail H a., Albertson TE. Bird fancier's lung: A state-of-the-art review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;43:69–83.
 20. Nathan SD, Reffett T, Brown a. W, Fischer CP, Shlobin O a., Ahmad S, et al. The red cell distribution width as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2013;143:1692–8.
 21. Hunziker S, Stevens J, Howell MD. Red Cell Distribution Width and Mortality in Newly Hospitalized Patients. *AJM. Elsevier Inc.;* 2012;125(3):283–91.