

# Impacto da função renal na mortalidade e incidência de eventos cardiovasculares adversos *major* em doentes com síndromes coronárias agudas [90]

CAROLINA LOURENÇO, ROGÉRIO TEIXEIRA, NATÁLIA ANTÓNIO, SÍLVIA MONTEIRO, RUI BAPTISTA, ELISABETE JORGE, FRANCISCO GONÇALVES, PEDRO MONTEIRO, LINO GONÇALVES, MÁRIO FREITAS, LUÍS A. PROVIDÊNCIA

Serviço de Cardiologia e Clínica Universitária de Cardiologia – Faculdade de Medicina e Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E., Coimbra, Portugal

Rev Port Cardiol 2010; 29 (09): 1331-1352

## RESUMO

*Introdução:* Os doentes com disfunção renal apresentam mau prognóstico no contexto de síndromes coronárias agudas (SCA). Vários estudos têm demonstrado que esta população tem sido sub-tratada, beneficiando menos frequentemente do uso de agentes e intervenções cardiovasculares.

O objectivo deste estudo foi analisar a população de doentes hospitalizados por SCA que apresentava disfunção renal, identificando as características clínicas basais, o seu tratamento e prognóstico. Para além disso, avaliou-se se a presença de insuficiência renal foi preditora de mortalidade e de eventos cardiovasculares.

*Material e métodos:* Efectuou-se um estudo observacional, longitudinal, prospectivo e contínuo, que incluiu 1039 doentes consecutivamente admitidos num único centro por SCA. Comparámos dois grupos de acordo com os valores da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe): TFGe  $\geq 60$  ml/min (Grupo A) e TFGe  $< 60$  ml/min (Grupo B). Foi efectuado um seguimento clínico mediano de 12 meses após a alta hospitalar. Foi usada a análise multivariada para determinar preditores de mortalidade e de eventos cardiovasculares adversos *major*

## Impact of renal function on mortality and incidence of major adverse cardiovascular events following acute coronary syndromes

### ABSTRACT

*Background:* Renal failure patients have a dismal prognosis in the setting of acute coronary syndromes (ACS). Several studies have shown that this population is under-treated, benefiting less frequently from cardiovascular agents and interventions. The aim of our study was to evaluate patients hospitalized for ACS who also presented renal dysfunction, identifying baseline clinical characteristics, treatment options and prognosis. We also assessed whether renal failure was an independent predictor of mortality and cardiovascular events.

*Methods:* We performed an observational, longitudinal, prospective and continuous study, including 1039 consecutive patients hospitalized in a single center for ACS. Two groups were compared according to estimated glomerular filtration rate (eGFR): eGFR  $\geq 60$  ml/min (group A) and eGFR  $< 60$  ml/min (group B). The mean follow-up was twelve months after discharge. Multivariate

(MACE) nesta população. Resultados: Os doentes do grupo B eram mais idosos e mais frequentemente do sexo feminino, apresentaram maior prevalência de factores de risco e de antecedentes de doença cardiovascular, bem como doença coronária mais severa. Os doentes do grupo B apresentavam mais frequentemente enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de ST, glicemia e frequência cardíaca mais elevadas na admissão, bem como fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) inferior.

Verificou-se que este grupo foi menos frequentemente submetido a tratamento com os principais agentes terapêuticos cardiovasculares e a estratégia invasiva. O grupo B apresentou ainda mortalidade intra-hospitalar mais elevada (9,1 versus 2,5%,  $p < 0,001$ ). No seguimento clínico verificou-se que as taxas de sobrevivência e sobrevivência livre de MACE foram significativamente inferiores neste grupo - (86,6 versus 93,6%,  $p < 0,001$  e 76,2 versus 86,2%,  $p < 0,001$ , respectivamente). A análise multivariada revelou que uma TFGe  $< 30$  ml/min foi preditora independente de mortalidade intra-hospitalar (OR 6,92; *c-statistic* = 0,87) e que uma TFGe  $< 60$  ml/min foi preditora independente de MACE no seguimento clínico (OR 2,19 *c-statistic* = 0,71).

Conclusão: A disfunção renal moderada a severa é comum em doentes com SCA, tendo-se verificado que esta variável foi preditora independente de mortalidade e de MACE. Contudo, verifica-se que estes doentes são sub-tratados, o que poderá em parte explicar o seu mau prognóstico. É importante a identificação precoce destes doentes de alto risco, de forma a poder tratá-los recorrendo mais frequentemente aos procedimentos aconselhados nas recomendações internacionais.

**Palavras chave:**

Síndromes coronárias agudas; Insuficiência renal; Tratamento; Prognóstico

analysis was used to identify predictors of mortality and major adverse cardiovascular events (MACE) in this population.

**Results:** Group B patients were older and more frequently female, and presented a higher prevalence of cardiovascular risk factors and previous cardiovascular disease, and more severe coronary artery disease. Group B also had more cases of non-ST-elevation acute myocardial infarction, as well as higher blood glucose, higher heart rate on admission, and lower left ventricular ejection fraction. Patients in group B were less frequently treated with the main cardiovascular drugs or by an invasive strategy; this group also presented higher in-hospital mortality (9.1 vs. 2.5%,  $p < 0.001$ ). During clinical follow-up, survival and MACE-free rates were significantly lower in group B patients (86.6 vs. 93.6%,  $p < 0.001$ , and 76.2 vs. 86.2%,  $p < 0.001$ , respectively). Multivariate analysis showed that eGFR of  $< 30$  ml/min was an independent predictor of in-hospital mortality (OR 6.92; *C statistic* = 0.87) and that eGFR of  $< 60$  ml/min was an independent predictor of MACE during follow-up (OR 2.19; *C statistic* = 0.71). **Conclusion:** We found that moderate to severe renal dysfunction is common in ACS patients, and this variable was an independent predictor of mortality and MACE. However, we also found that these patients are undertreated, which may contribute to their poor prognosis. Early identification of these high-risk patients is important so that the procedures recommended in the international guidelines can be more consistently implemented.

**Key words**

Acute coronary syndrome; Renal failure; Treatment; Prognosis

## INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular é a principal causa de morbi-mortalidade em doentes com disfunção renal crónica<sup>(1-8)</sup>, sendo que vários estudos e registos revelaram um aumento significativo do risco quando a TFGe é inferior a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup><sup>(3,6,8-11)</sup>, apesar de ter sido demonstrado um aumento deste risco mesmo para graus ligeiros de disfunção<sup>(2,3,12)</sup>. Em doentes com patologia cardiovascular, nomeadamente doença coronária e insuficiência cardíaca, a prevalência de doença renal cifra-se entre 30 a 60%, sendo que alguns autores referem que 30 a 50% dos doentes com SCA apresentam uma TFGe inferior a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, e 10 a 15% uma TFGe inferior a 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup><sup>(1)</sup>. Vários estudos sugerem uma associação entre a disfunção renal e os eventos cardiovasculares adversos<sup>(2-4,6-10,12,13)</sup>, sendo que alguns a identificaram como preditor independente de morbilidade e mortalidade em portadores de doença cardiovascular.<sup>(1-3,5,8-13)</sup> Alguns autores revelam que a mortalidade intra-hospitalar para doentes com insuficiência renal e SCA ronda os 20-30%<sup>(1)</sup>, sendo a mortalidade a dois anos em doentes com doença renal terminal cerca do dobro da mortalidade da população geral<sup>(3)</sup>. O risco parece ser progressivo e paralelo ao agravamento da função renal<sup>(2,3,6-9,12)</sup>. Apesar de as recomendações internacionais para SCA apresentarem, ainda que com algumas particularidades, diretrizes semelhantes para esta população e para a população geral<sup>(6)</sup>, vários registos e estudos observacionais têm revelado que estes doentes são frequentemente subtratados<sup>(3,6,7,9,12)</sup>. Este facto pode dever-se aos receios relativos a efeitos adversos como complicações hemorrágicas, nefrotoxicidade de certos fármacos e procedimentos, bem como ao facto de ainda não estar validado o benefício do uso de grande parte dos agentes terapêuticos cardiovasculares, bem como de outras intervenções nesta população<sup>(3,4,6,7,11)</sup>. Efectivamente, são ainda escassos os dados referentes à segurança e aos benefícios de vários procedimentos, neste contexto, uma vez que a maioria dos estudos aleatorizados têm excluído doentes com insu-

## INTRODUCTION

Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality in patients with chronic renal dysfunction<sup>(1-8)</sup>. Various studies and registries have shown a significant increase in cardiovascular risk in those with estimated glomerular filtration rate (eGFR) of less than 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup><sup>(3,6,8-11)</sup>, and the risk is higher even for mild renal dysfunction<sup>(2,3,12)</sup>. Among patients with cardiovascular disease, especially coronary disease and heart failure, the prevalence of renal disease is 30-60%; some authors report that 30-50% of patients with acute coronary syndrome (ACS) have eGFR of less than 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, and that 10-15% have eGFR of less than 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup><sup>(1)</sup>. Several studies have demonstrated an association between renal dysfunction and adverse cardiovascular events<sup>(2-4,6-10,12,13)</sup>, with some identifying it as an independent predictor of morbidity and mortality in patients with cardiovascular disease<sup>(1-3,5,8-13)</sup>. According to some authors, in-hospital mortality for patients with renal failure and ACS is 20-30%<sup>(1)</sup>, and two-year mortality in patients with end-stage renal disease is double that in the general population<sup>(3)</sup>. The risk appears to be progressive and to parallel worsening renal function<sup>(2,3,6-9,12)</sup>. Although recommendations in international guidelines for acute coronary syndromes are similar for patients with renal dysfunction and for the general population<sup>(6)</sup>, observational studies and registries show that such patients are often undertreated<sup>(3,6,7,9,12)</sup>. This may be due to fears of adverse effects such as bleeding complications and the nephrotoxicity of certain drugs and procedures; furthermore, the benefit of many cardiovascular therapies has not been proven in this population<sup>(3,4,6,7,11)</sup>. There is in fact little evidence on the safety and efficacy of many interventions in this population, since most randomized trials exclude patients with renal failure<sup>(1,3,4,6,7)</sup>. However, some studies have shown benefits<sup>(1,3-5,7)</sup>, and it is plausible that this high-risk population would benefit from cardiovascular therapies to a similar extent as the general population, even though

ficiência renal<sup>(1,3,4,6,7)</sup>; refira-se, porém, que alguns estudos revelaram benefício nestes doentes<sup>(1,3-5,7)</sup>. É plausível que esta população de alto risco possa beneficiar das terapêuticas cardiovasculares de uma forma semelhante à da população em geral, apesar de o risco de certas intervenções ser inquestionavelmente mais elevado<sup>(6,7,14)</sup>. Torna-se assim difícil definir a relação risco-benefício e a decisão terapêutica transforma-se num dilema. Pelo facto desta população de alto risco ter vindo ao longo do tempo a ser excluída da maioria dos estudos, pouco se sabe sobre o seu prognóstico, nomeadamente sobre a incidência de eventos cardiovasculares após SCA.

Este trabalho teve vários objectivos: em primeiro lugar comparar o grupo de doentes com SCA que apresentou valores de TFGe <60 ml/min com o que apresentou TFGe ≥60 ml/min, relativamente a características demográficas e clínicas, terapêuticas instituídas, evolução clínica; em segundo lugar avaliar o impacto da função renal no prognóstico intra-hospitalar e ao longo do seguimento. Finalmente, pretendeu-se identificar preditores independentes de mortalidade e MACE nesta população.

## MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo observacional, longitudinal, prospectivo e contínuo, incluindo 1039 de um total de 1329 doentes de ambos os sexos, consecutivamente admitidos numa mesma Unidade de Cuidados Intensivos Coronários por SCA, entre Maio de 2004 e Dezembro de 2006, dos quais foi possível obter dados relativos à taxa TFGe. Excluíram-se os 290 doentes (21,8%) em que não foi possível obter esta informação.

Procedeu-se à análise de uma base de dados com registos padronizados, efectuados durante o internamento dos doentes e que incluem: dados demográficos, clínicos, electrocardiográficos e laboratoriais, terapêutica previamente instituída e durante o internamento (incluindo eventual revascularização por angioplastia), tipo de SCA, duração do internamento, mortalidade intra-hospitalar e medicação no mo-

the risk of certain interventions is undoubtedly higher<sup>(6, 7, 14)</sup>. It is thus difficult to determine the risk-benefit relation and therapeutic decision-makers face a dilemma. Since this high-risk population has long been excluded from most studies, little is known concerning their prognosis, particularly the incidence of cardiovascular events after ACS.

This study has several aims: to compare ACS patients with eGFR <60 ml/min and ≥60 ml/min, in terms of demographic and clinical characteristics, treatment, and clinical course; to assess the impact of renal function on prognosis, both in-hospital and during follow-up; and to identify independent predictors of mortality and major adverse cardiovascular events (MACE) in this population.

## METHODS

We performed an observational, longitudinal, prospective and continuous study, including 1039 out of 1329 consecutive patients of both sexes admitted consecutively to a single coronary care unit for ACS between May 2004 and December 2006 for whom eGFR data were available. Patients for whom this information was not available (n=290) were excluded.

Standardized data recorded during hospitalization were analyzed, including demographic, clinical, electrocardiographic and laboratory data, treatment before and during hospital stay (including revascularization by angioplasty), type of ACS, length of hospital stay, in-hospital mortality and discharge medication. The Modification of Diet in Renal Disease formula was used to calculate eGFR, based on creatinine level on the day of admission. All patients underwent echocardiography before discharge to assess left ventricular systolic function, with ejection fraction determined by Simpson's method. The occurrence of bleeding was determined indirectly by the magnitude of hemoglobin drop, i.e. the difference between hemoglobin value at admission and the minimum level during hospitalization. Minor and major bleeding were defined as a

mento da alta hospitalar. O valor da TFG<sub>e</sub> foi calculado através da equação de Modificação da Dieta na Doença Renal, utilizando o valor de creatinina do primeiro dia de internamento. Todos os doentes realizaram ecocardiograma antes da alta hospitalar, com avaliação da função ventricular sistólica (determinação da FEVE utilizando o Método de Simpson). Como forma indirecta de avaliação da ocorrência de hemorragias foi avaliada a magnitude da queda do valor da hemoglobina (diferença entre o valor apresentado à entrada e o valor mínimo apresentado durante o internamento). Foram definidas hemorragias *minor* e *major*, respectivamente, pela queda do valor de hemoglobina compreendida entre 3 e 5 mg/dl e superior a 5 mg/dl, de acordo com a classificação TIMI para hemorragias<sup>(6)</sup>.

Os doentes foram alvo de um seguimento clínico realizado telefónica ou presencialmente, em média 12 meses após a alta hospitalar. Foi avaliada e datada a ocorrência de complicações: MACE - resultado combinado (morte de causa cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio não fatal, re-admissão por angina instável e intervenção percutânea não programada) e mortalidade por todas as causas, aos 30, 180 e 365 dias.

A população em estudo foi dividida em subgrupos de acordo com o valor da TFG<sub>e</sub>: Grupo A - doentes com TFG<sub>e</sub>  $\geq 60$  ml/min (n=675); Grupo B - doentes com TFG<sub>e</sub>  $< 60$  ml/min, que se definiu como insuficiência renal moderada a severa (n=364). Utilizou-se o *cut-off* de  $< 60$  ml/min, de acordo com a definição actual da National Kidney Foundation<sup>(15)</sup> para insuficiência renal significativa e pelo facto de muitos estudos revelarem um aumento significativo de eventos cardiovasculares a partir deste valor. Entrou-se igualmente em linha de conta com outros *cut-offs* para a análise multivariada, e nesse sentido definiu-se insuficiência renal severa para valores de TFG<sub>e</sub>  $< 30$  ml/min.

#### Análise estatística

As variáveis contínuas são apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão, tendo sido utili-

decrease in hemoglobin concentration of 3-5 g/dl and over 5 g/dl, respectively, according to the TIMI bleeding classification<sup>(6)</sup>.

Follow-up was by telephone contact or face-to-face interview an average of 12 months after discharge. The occurrence and date of MACE - cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction (MI), readmission for unstable angina and unscheduled percutaneous coronary intervention (PCI) - and all-cause mortality were recorded at 30, 180 and 365 days.

The study population was divided into two groups according to eGFR: group A, with eGFR  $\geq 60$  ml/min (n=675), and group B, with eGFR  $< 60$  ml/min, defined as moderate to severe renal failure (n=364). The 60 ml/min cutoff, in accordance with the current National Kidney Foundation definition of significant renal failure<sup>(15)</sup>, was used because many studies have demonstrated a significant increase in cardiovascular events below this threshold. Other cutoffs were considered in the multivariate analysis, with severe renal failure defined as eGFR  $< 30$  ml/min.

#### Statistical analysis

Continuous variables are expressed as means  $\pm$  standard deviation and the Student's t test and the Kolmogorov-Smirnov and Mann-Whitney tests were used to compare the two groups. Categorical variables are expressed as frequencies and percentages and analyzed by Fisher's exact test and the chi-square test. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify independent predictors of in-hospital mortality and of mortality and MACE during one-year follow-up, including the following clinically relevant variables: gender, Killip class  $> 1$ , previous hypertension, known diabetes, previous MI, previous medication with aspirin, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, beta-blockers and statins, electrocardiographic data (normal, sinus rhythm, atrial fibrillation and complete left bundle branch block (LBBB), medication in the first 24 hours (aspirin, clopidogrel, enoxaparin, glycoprotein

zados os testes t de Student, Kolmogorov-Smirnov e Mann-Whitney para a análise comparativa dos dois subgrupos. As variáveis categóricas são expressas em frequências e percentagens, tendo sido analisadas através dos testes Exacto de Fisher e Qui-Quadrado. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Foi realizada análise de regressão logística multivariada para determinar preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar e de mortalidade e MACE no seguimento clínico a um ano. Nestes modelos de regressão logística multivariada testámos variáveis clinicamente relevantes predeterminadas: sexo, classe de Killip Kendal  $>1$ , hipertensão arterial prévia, diabetes conhecida, enfarte agudo de miocárdio (EAM) prévio, medicação prévia com aspirina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), beta-bloqueantes, estatinas, dados electrocardiográficos [como ECG normal, ritmo sinusal, fibrilhação auricular e bloqueio completo de ramo esquerdo (BCRE)], medicação nas primeiras 24h [como aspirina, clopidogrel, enoxaparina, inibidores das glicoproteínas (IGP) IIb-IIIa, beta-bloqueantes, IECAs, estatinas], realização de cateterismo, tipo de SCA (EAM com supradesnivelamento de ST, EAM sem supradesnivelamento de ST ou angina instável), idade, troponina máxima, CK MB massa máxima, colesterol LDL, glicemia na admissão, FEVE, índice de massa corporal, frequência cardíaca e grupos de TFG. O impacto da função renal (TFGe  $<60$  ml/min *versus* TFG  $\geq 60$  ml/min) na mortalidade e incidência de MACE no seguimento clínico a um ano foi avaliado através da análise de Kaplan-Meier.

## RESULTADOS

### Caracterização geral dos grupos em estudo

Dos 1039 doentes em estudo, 675 (65%) apresentavam TFG  $\geq 60$  ml/min (Grupo A), sendo que 364 (35%) tinham valores  $<60$  ml/min (Grupo B). Os doentes do grupo B eram significativamente mais idosos ( $74,0 \pm$

[GP] IIb/IIIa inhibitors, beta-blockers, ACE inhibitors and statins), catheterization, type of ACS (ST-segment elevation MI, non-ST-segment elevation MI or unstable angina), age, peak troponin, peak CK-MB, LDL cholesterol, admission blood glucose, left ventricular ejection fraction (LVEF), body mass index (BMI), heart rate, and eGFR group. The impact of renal function (eGFR  $\geq 60$  ml/min vs.  $<60$  ml/min) on mortality and incidence of MACE during one-year follow-up was assessed by Kaplan-Meier analysis.

## RESULTS

### Population characteristics

Of the 1039 patients in the study population, 675 (65%) had eGFR  $\geq 60$  ml/min (group A), and 364 (35%) had eGFR  $<60$  ml/min (group B). Group B patients were older ( $74.0 \pm 9.0$  vs.  $63.0 \pm 12.0$  years,  $p < 0.001$ ) and more frequently female (43.4 vs. 25.0%,  $p < 0.001$ ). With regard to cardiovascular risk factors, group B presented a higher prevalence of diabetes, hypertension and dyslipidemia, but a lower percentage of smokers. Group B patients also more often had a history of MI, heart failure (HF), peripheral arterial disease and stroke. Although there were no statistically significant differences in revascularization strategies, previous coronary artery bypass grafting (CABG) tended to be more frequent, and PCI less frequent, in group B, in whom non-ST-segment elevation MI was more common and unstable angina less common than in group A (Table I).

Analysis of previous medication showed that at admission group B patients were more often medicated with ACE inhibitors, diuretics and insulin (Table IV).

In terms of hemodynamic and electrocardiographic findings on admission, patients with eGFR  $<60$  ml/min had significantly higher heart rate, TIMI scores (data not shown) and Killip class at admission, and lower blood pressure, both systolic and diastolic. They were also more likely to have atrial fibrillation and LBBB (Table II).

9,0 versus 63,0 ± 12,0 anos, p <0,001) e mais frequentemente do sexo feminino (43,4 versus 25,0%, p <0,001). Relativamente aos factores de risco cardiovascular, verificou-se que os doentes deste grupo apresentavam uma maior prevalência de diabetes *mellitus*, hipertensão arterial e dislipidemia, assim como uma menor percentagem de fumadores. Quanto aos antecedentes pessoais cardiovasculares, os doentes do grupo B também apresentavam mais frequentemente antecedentes de EAM e insuficiência cardíaca (IC), bem como de doença arterial periférica e acidente vascular cerebral (AVC). Apesar de não se terem registado diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito a terapêuticas de revascularização, verificou-se uma tendência para uma maior frequência de cirurgia de revascularização coronária e menor de intervenção coronária percutânea (ICP) prévias no grupo B. Este grupo apresentou EAM sem supradesnivelamento de ST mais frequentemente e angina instável mais raramente que o grupo A (Tabela I).

Of the laboratory parameters assessed, mean eGFR values were 81.0±35.0 and 41.0±22.0 ml/min for group A and group B, respectively. Group B patients had significantly higher admission blood glucose (144.0 [113.0-202.0] vs. 123.0 [104.0-164.0] mg/dl, p<0.001), and lower total and LDL cholesterol, triglycerides, hemoglobin and platelet count. They also had more major and minor bleeding events on the definition given above, although the difference did not reach statistical significance. No significant difference was seen in markers of myocardial necrosis (Table II).

With regard to ventricular function, Group B patients presented significantly lower LVEF (49.0±13.0 vs. 53.0±10.0%, p<0.001).

### Hemodynamic laboratory findings and treatment options

Patients with renal dysfunction were less frequently treated by an invasive strategy than those without (42.3 vs. 68.4%, p<0.001). When coronary angiography was performed,

Tabela I: Características gerais da população em estudo

	Grupo A (TFGe ≥ 60 ml/min)	Grupo B (TFGe <60 ml/min)	p
Nº Total Doentes	675	364	
<b>Dados Demográficos</b>			
Sexo masculino (%)	506/675 (75,0)	206/364 (56,6)	<0,001
Idade média (anos) (DP)	63,0 ± 12,0	74,0 ± 9,0	<0,001
<b>Diagnóstico Admissão (%)</b>			
EAMCSST	232/655 (35,4)	115/352 (32,7)	0,381
EAMSSST	279/655 (42,6)	178/352 (50,6)	0,015
AI	131/655 (20,0)	42/352 (11,9)	0,001
<b>Factores Risco Cardiovascular e IMC</b>			
Diabetes tipo 2 (%)	162/669 (24,2)	136/355 (38,3)	<0,001
Hipertensão arterial (%)	420/627 (67,0)	277/336 (82,4)	<0,001
Dislipidemia (%)	420/620 (67,7)	270/328 (82,3)	<0,001
Tabagismo (%)	152/673 (22,6)	23/364 (6,3)	<0,001
Stress/Sedentarismo (%)	133/673 (19,8)	42/364 (11,5)	0,001
História familiar de doença coronária (%)	84/675 (12,4)	27/364 (7,4)	0,012
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (P25-P75)	27,2 (24,6-29,4)	27,0 (24,4-29,4)	0,668
<b>Antecedentes Cardiovasculares (%)</b>			
Enfarte prévio	80/607 (13,2)	72/312 (23,1)	<0,001
Doença coronária prévia	386/669 (57,7)	219/355 (61,7)	0,216
ICP prévia	60/657 (9,1)	29/345 (8,4)	0,701
Cirurgia coronária prévia	35/657 (5,3)	23/356 (6,5)	0,459
IC prévia	4/344 (1,2)	9/180 (5,0)	0,014
AVC/AIT prévios	33/667 (4,9)	44/355 (12,4)	<0,001
DAP prévia	16/667 (2,4)	28/355 (7,9)	<0,001

EAMCSST- enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; EAMSSST - enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; AI - angina instável; IMC - índice de massa corporal; ICP - intervenção coronária percutânea; IC - insuficiência cardíaca; AVC/AIT - acidente vascular cerebral/acidente isquémico transitório; DAP - doença arterial periférica; DP - desvio padrão; Percentis 25.º-P75.º

**Table I. General characteristics of the study population**

	Group A (eGFR $\geq$ 60 ml/min)	Group B (eGFR <60 ml/min)	p
Total no. of patients	675	364	
<b>Demographic data</b>			
Male (%)	506/675 (75.0)	206/364 (56.6)	<0.001
Mean age (years) (SD)	63.0 $\pm$ 12.0	74.0 $\pm$ 9.0	<0.001
<b>Admission diagnosis (%)</b>			
STEMI	232/655 (35.4)	115/352 (32.7)	0.381
NSTEMI	279/655 (42.6)	178/352 (50.6)	0.015
UA	131/655 (20.0)	42/352 (11.9)	0.001
<b>Cardiovascular risk factors and BMI</b>			
Type 2 diabetes (%)	162/669 (24.2)	136/355 (38.3)	<0.001
Hypertension (%)	420/627 (67.0)	277/336 (82.4)	<0.001
Dyslipidemia (%)	420/620 (67.7)	270/328 (82.3)	<0.001
Smoking (%)	152/673 (22.6)	23/364 (6.3)	<0.001
Stress/Sedentarism (%)	133/673 (19.8)	42/364 (11.5)	0.001
Family history of coronary disease (%)	84/675 (12.4)	27/364 (7.4)	0.012
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (P25-P75)	27.2 (24.6-29.4)	27.0 (24.4-29.4)	0.668
<b>Cardiovascular history (%)</b>			
MI	80/607 (13.2)	72/312 (23.1)	<0.001
Coronary disease	386/669 (57.7)	219/355 (61.7)	0.216
PCI	60/657 (9.1)	29/345 (8.4)	0.701
CABG	35/657 (5.3)	23/356 (6.5)	0.459
HF	4/344 (1.2)	9/180 (5.0)	0.014
Stroke/TIA	33/667 (4.9)	44/355 (12.4)	<0.001
PAD	16/667 (2.4)	28/355 (7.9)	<0.001

BMI: body mass index; CABG: coronary artery bypass grafting; HF: heart failure; MI: myocardial infarction; NSTEMI: non-ST-elevation myocardial infarction; P25-P75: 25th-75th percentile; PAD: peripheral arterial disease; PCI: percutaneous coronary intervention; SD: standard deviation; STEMI: ST-elevation myocardial infarction; TIA: transient ischemic attack; UA: unstable angina

No que diz respeito à medicação prévia, verificou-se que os doentes do grupo B estavam, na admissão, mais frequentemente medicados com IECAs, diuréticos e insulina (*Tabela IV*).

Relativamente aos dados hemodinâmicos e electrocardiográficos na admissão, verificou-se que o grupo com TFGe <60 ml/min apresentou valores significativamente mais elevados de frequência cardíaca, *scores* de TIMI (dados não apresentados) e classes Killip Kendal na admissão, bem como valores mais baixos de tensão arterial, tanto sistólica como diastólica. Estes doentes apresentavam-se também mais frequentemente com fibrilhação auricular e BCRE (*Tabela II*).

Nos parâmetros laboratoriais avaliados, verificou-se que os valores médios de TFGe foram, respectivamente, de 81,0  $\pm$  35,0 e 41,0  $\pm$  22,0 ml/min, para o grupo A e o grupo B. Os doentes do grupo B apresentaram valores significativamente mais elevados de glicemia na admissão [144,0 (113,0-202,0) *versus* 123,0 (104,0-164,0) mg/dl, p <0,001], e valores inferiores de colesterol total, LDL,

group B patients were less often revascularized, and when they were, they were less likely to undergo complete revascularization or implantation of drug-eluting stents. Three-vessel and left main disease were more frequent in group B (*Table III*). Low-osmolarity nonionic contrast was used, the average quantity injected being around 150 ml, although this figure varied considerably depending on the procedure and operator. Whenever possible the quantity of contrast was minimized in patients with known renal dysfunction.

In terms of medical therapy, group B patients more frequently required diuretics in the first 24 hours of hospitalization, while use of aspirin, beta-blockers, ACE inhibitors and statins was significantly lower. Doses were adjusted according to renal function whenever indicated; in patients with eGFR <60 ml/min half the recommended dose was used of enoxaparin and GP IIb/IIIa inhibitors, of which tirofiban was the most commonly prescribed. Except in cases of emergency catheterization, measures were taken to protect against contrast nephropathy

triglicéridos, hemoglobina e plaquetas. Os doentes do grupo B apresentaram ainda ocorrência superior de hemorragias, tanto *minor* como *major*, pela definição previamente apresentada, embora a diferença não tenha atingido significado estatístico. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito a valores de marcadores de necrose miocárdica (*Tabela II*).

Relativamente à avaliação da função ventricular, verificou-se que os doentes do grupo B apresentavam FEVE significativamente inferior ( $49,0 \pm 13,0$  versus  $53,0 \pm 10,0\%$ ,  $p < 0,001$ ).

### Dados do laboratório de hemodinâmica e abordagem terapêutica

Os doentes com disfunção renal foram mais raramente submetidos a uma estratégia invasiva precoce em comparação com os doentes do grupo A ( $42,3$  versus  $68,4\%$ ,  $p < 0,001$ ). Nas situações em que foi realizada angiografia coronária, este grupo foi menos frequentemente revascularizado e quando tal aconteceu, as taxas de revascularização completa e de uso de *stents* farmacológicos foram inferiores. Quanto à anatomia coronária, verificou-se uma maior prevalência de doença de 3 vasos e do tronco comum no grupo B (*Tabela III*). De notar que é usado contraste não iónico de baixa osmolalidade, sendo o valor médio injectado cerca de 150 ml, apesar da grande variabilidade existente de acordo com o procedimento e operador. Sempre que possível, a quantidade de contraste foi minimizada nos doentes com disfunção renal conhecida previamente à realização do cateterismo.

No que diz respeito a terapêutica médica, os doentes do grupo B requereram mais frequentemente o uso de diuréticos nas primeiras 24 horas de hospitalização; a administração de aspirina, beta-bloqueantes, IECAs e estatinas durante o internamento foi significativamente inferior. De notar que foi efectuada uma adaptação das doses de fármacos de acordo com a função renal sempre que indicado. No caso particular da enoxaparina, foi usada metade da dose recomendada em doentes com

in patients with significant renal dysfunction, including hydration and administration of acetylcysteine when the patient's clinical condition permitted.

At discharge, group B patients were less often prescribed beta-blockers and clopidogrel, but there were no significant differences in other cardiovascular drugs (*Table IV*).

### In-hospital outcome

The group with eGFR  $< 60$  ml/min had longer mean hospital stay ( $6.0 \pm 4.0$  vs.  $5.0 \pm 2.0$  days,  $p = 0.045$ ), as well as significantly higher in-hospital mortality ( $9.1$  vs.  $2.5\%$ ,  $p < 0.001$ ) (*Table V*). On multivariate logistic regression analysis, eGFR  $< 30$  ml/min was an independent predictor of in-hospital mortality compared to eGFR  $\geq 60$  ml/min (OR 6.92;  $p < 0.001$ ; C statistic = 0.87). The other predictors of in-hospital mortality were age  $> 72.5$  years, peak troponin  $> 10.23$  ng/l, admission blood glucose  $> 190.5$  mg/dl and BMI  $< 24.48$  kg/m<sup>2</sup>. The administration of beta-blockers was a protective factor (*Table V*).

### Post-discharge outcome

Information on 12-month follow-up was obtained for 980 of the 1039 patients, corresponding to 94.3% of the study population. Kaplan-Meier analysis showed that group B patients had a much lower cumulative survival rate than those in group A; this was noticeable one month after discharge and became more marked throughout follow-up (*Figure I*). MACE-free survival was also lower in group B for all the periods of follow-up considered (*Figure II*). Rates of mortality and MACE for both groups at 30, 180 and 365 days, and stroke and heart failure at one year, are presented in *Table VI*.

Multivariate logistic regression analysis revealed independent predictors of one-year mortality to be admission blood glucose  $> 136.5$  mg/dl, Killip class  $> 1$ , previous hypertension, age  $> 72.5$  years, peak troponin  $> 38.9$  ng/ml and LVEF  $< 48.5\%$ . The different cut-offs for eGFR did not reach statistical significance for this endpoint (*Table VI*). Independent predictors of MACE at one year on multivari-

**Tabela II: Dados hemodinâmicos, electrocardiográficos e laboratoriais**

	<b>Grupo A</b> (TFGe $\geq 60$ ml/min)	<b>Grupo B</b> (TFGe $< 60$ ml/min)	<b>p</b>
<b>Dados hemodinâmicos</b>			
Frequência Cardíaca (b.p.m) (DP)	76,0 $\pm$ 14,0	81,0 $\pm$ 18,0	<0,001
Tensão Arterial Sistólica (mmHg) (DP)	138,0 $\pm$ 23,0	136,0 $\pm$ 29,0	<0,001
Tensão Arterial Diastólica (mmHg) (DP)	74,0 $\pm$ 13,0	72,0 $\pm$ 16,0	0,004
Classe I Killip inicial (%)	603/666 (90,5)	267/362 (73,8)	<0,001
Classe II Killip inicial (%)	59/666 (8,9)	75/362 (20,7)	<0,001
Classe III Killip inicial (%)	2/666 (0,3)	10/362 (2,8)	0,001
Classe IV Killip inicial (%)	2/666 (0,3)	10/362 (2,8)	0,001
FEVE (%) (DP)	53,0 $\pm$ 10,0	49,0 $\pm$ 13,0	<0,001
<b>Dados electrocardiográficos (%)</b>			
Ritmo sinusal	617/669 (92,2)	287/355 (80,8)	<0,001
Fibrilhação Auricular	39/669 (5,8)	46/355 (13,0)	<0,001
BCRE	20/669 (3,0)	29/355 (8,2)	<0,001
<b>Parâmetros laboratoriais</b>			
TI Máx (ng/L) (P25 - P75)	11,3 (1,81-38,5)	10,9 (2,6-34,5)	0,339
CK-MB Massa Máx (ng/L) (P25 - P75)	37,5 (5,9-138,3)	35,5 (9,6-102,2)	0,835
Colesterol LDL (mg/dl) (P25 - P75)	128,0 (107,0-152,0)	119,0 (95,0-146,0)	<0,001
Colesterol HDL (mg/dl) (P25 - P75)	41,0 (36,0-47,0)	41,0 (34,0-50,0)	0,937
Triglicérides (mg/dl) (P25 - P75)	143,8 (102,0-216,0)	131,0 (97,0-177,0)	0,002
TFGe (ml/min) (DP)	81,0 $\pm$ 35,0	41,0 $\pm$ 22,0	<0,001
Glicemia na Admissão (mg/dl) (P25 - P75)	123,0 (104,0-164,0)	144,0 (113,0-202,0)	<0,001
Hemoglobina (g/dl) (DP)	14,1 $\pm$ 1,6	13,0 $\pm$ 2,0	<0,001
Queda da hemoglobina 3-5 mg/dl (%)	10,0	13,2	0,139
Queda da hemoglobina > 5 mg/dl (%)	1,8	3,2	0,143
Plaquetas ( $10^3/\mu\text{L}$ ) (P25 - P75)	188,0 (158,0-221,0)	176,0 (146,0-215,0)	0,004

FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; BCRE – bloqueio completo do ramo esquerdo; DP - Desvio padrão  
TFGe – taxa de filtração glomerular estimada; P25-P75 - (25 -75)

**Table II: Hemodynamic, electrocardiographic and laboratory data**

	<b>Group A</b> (eGFR $\geq 60$ ml/min)	<b>Group B</b> (eGFR $< 60$ ml/min)	<b>p</b>
<b>Hemodynamic data</b>			
Heart rate, bpm (SD)	76.0 $\pm$ 14.0	81.0 $\pm$ 18.0	<0.001
Systolic blood pressure, mmHg (SD)	138.0 $\pm$ 23.0	136.0 $\pm$ 29.0	<0.001
Diastolic blood pressure, mmHg (SD)	74.0 $\pm$ 13.0	72.0 $\pm$ 16.0	0.004
Killip class I at admission (%)	603/666 (90.5)	267/362 (73.8)	<0.001
Killip class II at admission (%)	59/666 (8.9)	75/362 (20.7)	<0.001
Killip class III at admission (%)	2/666 (0.3)	10/362 (2.8)	0.001
Killip class IV at admission (%)	2/666 (0.3)	10/362 (2.8)	0.001
LVEF (%) (SD)	53.0 $\pm$ 10.0	49.0 $\pm$ 13.0	<0.001
<b>Electrocardiographic data (%)</b>			
Sinus rhythm	617/669 (92.2)	287/355 (80.8)	<0.001
Atrial fibrillation	39/669 (5.8)	46/355 (13.0)	<0.001
LBBB	20/669 (3.0)	29/355 (8.2)	<0.001
<b>Laboratory data</b>			
Peak TI (ng/l) (P25-P75)	11.3 (1.81-38.5)	10.9 (2.6-34.5)	0.339
Peak CK-MB (ng/l) (P25-P75)	37.5 (5.9-138.3)	35.5 (9.6-102.2)	0.835
LDL cholesterol (mg/dl) (P25-P75)	128.0 (107.0-152.0)	119.0 (95.0-146.0)	<0.001
HDL cholesterol (mg/dl) (P25-P75)	41.0 (36.0-47.0)	41.0 (34.0-50.0)	0.937
Triglycerides (mg/dl) (P25-P75)	143.8 (102.0-216.0)	131.0 (97.0-177.0)	0.002
eGFR (ml/min) (SD)	81.0 $\pm$ 35.0	41.0 $\pm$ 22.0	<0.001
Blood glucose at admission (mg/dl) (P25-P75)	123.0 (104.0-164.0)	144.0 (113.0-202.0)	<0.001
Hemoglobin (g/dl) (SD)	14.1 $\pm$ 1.6	13.0 $\pm$ 2.0	<0.001
Hemoglobin drop 3-5 mg/dl (%)	10.0	13.2	0.139
Hemoglobin drop >5 mg/dl (%)	1.8	3.2	0.143
Platelets ( $10^3/\mu\text{L}$ ) (P25-P75)	188.0 (158.0-221.0)	176.0 (146.0-215.0)	0.004

eGFR: estimated glomerular filtration rate; LBBB: left bundle branch block; LVEF: left ventricular ejection fraction; P25-P75: 25th - 75th percentile; SD: standard deviation; TI: troponin I

TFG  $< 60$  ml/min. Entre os IGP IIB-IIIa, o tirofiban foi o agente mais usado e também esta classe de fármacos foi alvo de redução da dose para metade para TFG  $< 60$  ml/min. Excluindo as situações em que esteve indicada a realiza-

ate analysis were eGFR  $< 60$  ml/min, compared to  $> 90$  mg/dl (OR 2.19;  $p=0.036$ ; C statistic=0.71), admission blood glucose  $> 130.5$  mg/dl and LVEF  $< 47.5\%$ . An invasive strategy had a protective effect (Table VI).

ção de cateterismo de forma emergente, foram usadas medidas de protecção da nefropatia por contraste em doentes com disfunção renal significativa. Estas incluíram a administração de acetilcisteína e reforço da hidratação, sempre que a condição clínica do doente o permitiu.

À data da alta, verificou-se uma prescrição inferior de beta-bloqueantes e de clopidogrel nos doentes do grupo B, não tendo havido diferenças significativas no que diz respeito aos restantes fármacos cardiovasculares (Tabela IV).

### Prognóstico intra-hospitalar

O grupo com TFGe <60 ml/min apresentou uma duração média de internamento superior ( $6,0 \pm 4,0$  versus  $5,0 \pm 2,0$  dias,  $p=0,045$ ), bem como uma taxa de mortalidade intra-hospitalar significativamente mais elevada ( $9,1$  versus  $2,5\%$ ,  $p < 0,001$ ) (Tabela V). A análise de regressão logística multivariada revelou que uma TFGe <30 ml/min foi preditora independente de mortalidade intra-hospitalar, quando comparada com TFGe  $\geq 60$  ml/min (OR 6,92;  $p < 0,001$ ) (*c-statistic*=0,87). Os res-

## DISCUSSION

The National Kidney Foundation, the American Heart Association and the Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure consider kidney disease an independent cardiovascular risk factor<sup>(13, 15)</sup>. However, many international randomized trials in ACS patients excluded those with renal failure<sup>(1, 3, 4, 6, 7)</sup>. The few that did not, based determination of renal function on serum creatinine levels, a parameter which is inherently insensitive to dysfunction<sup>(2, 3, 8, 15)</sup>, the most common cutoff being 2.5 mg/dl<sup>(3, 5)</sup>. The result is a lack of information on outcome and of evidence of the beneficial (or harmful) effects of most recommended cardiovascular agents and procedures, such as PCI or CABG. It is therefore important to obtain data on this high-risk population to complement the findings of large trials in ACS patients.

Our results show that a significant proportion (around 35%) of patients hospitalized for ACS have moderate to severe renal failure.

Tabela III: Dados do laboratório de hemodinâmica

	Grupo A (TFGe $\geq 60$ ml/min)	Grupo B (TFGe <60 ml/min)	p
Cateterismo durante o internamento (%)	462/675 (68,4)	154/364 (42,3)	<0,001
Coronariografia sem lesões (%)	66/462 (14,3)	24/154 (15,6)	0,693
Doença de 1 vaso (%)	206/462 (44,6)	51/154 (33,1)	0,012
Doença de 2 vasos (%)	110/462 (23,8)	34/154 (22,1)	0,660
Doença de 3 vasos (%)	78/462 (16,9)	41/154 (26,6)	0,008
Doença do tronco comum (%)	13/462 (2,8)	11/154 (7,1)	0,016
Revascularização completa (%)	209/396 (52,8)	49/130 (37,7)	0,003
Revascularização parcial (%)	93/396 (23,5)	33/130 (25,4)	0,660
Ausência de revascularização (%)	94/396 (23,7)	48/130 (36,9)	0,003
Uso de stent (%)	297/462 (64,3)	77/154 (50,0)	0,002
Stent farmacológico (%)	224/296 (75,7)	46/76 (60,5)	0,008

Table III. Hemodynamic laboratory data

	Group A (eGFR $\geq 60$ ml/min)	Group B (eGFR <60 ml/min)	p
Catheterization during hospitalization (%)	462/675 (68.4)	154/364 (42.3)	<0.001
No lesions on coronary angiography (%)	66/462 (14.3)	24/154 (15.6)	0.693
Single-vessel disease (%)	206/462 (44.6)	51/154 (33.1)	0.012
2-vessel disease (%)	110/462 (23.8)	34/154 (22.1)	0.660
3-vessel disease (%)	78/462 (16.9)	41/154 (26.6)	0.008
Left main disease (%)	13/462 (2.8)	11/154 (7.1)	0.016
Complete revascularization (%)	209/396 (52.8)	49/130 (37.7)	0.003
Partial revascularization (%)	93/396 (23.5)	33/130 (25.4)	0.660
No revascularization (%)	94/396 (23.7)	48/130 (36.9)	0.003
Stent implantation (%)	297/462 (64.3)	77/154 (50.0)	0.002
Drug-eluting stent (%)	224/296 (75.7)	46/76 (60.5)	0.008

Tabela IV – Terapêutica farmacológica – prévia, no internamento e na alta hospitalar

	Medicação prévia ao internamento			Medicação nas primeiras 24 horas			Medicação à data de alta		
	Grupo A (TFGe ≥60 ml/min)	Grupo B (TFGe <60 ml/min)	p	Grupo A (TFGe ≥60 ml/min)	Grupo B (TFGe <60 ml/min)	p	Grupo A (TFGe ≥60 ml/min)	Grupo B (TFGe <60 ml/min)	p
AAS (%)	41,0	39,9	0,789	97,3	94,5	0,021	87,3	88,2	0,665
Enoxaprina (%)	-	-	-	97,2	97,0	0,849	-	-	-
Clopidogrel (%)	13,6	17,7	0,155	78,8	75,0	0,160	53,9	39,8	<0,001
IGP IIb-IIIa (%)	-	-	-	25,1	22,7	0,552	-	-	-
β-bloq. (%)	24,3	19,4	0,147	87,3	69,0	<0,001	78,8	67,6	<0,001
IECA (%)	37,3	45,6	0,040	93,3	89,0	0,015	87,1	83,8	0,142
Estatina (%)	33,4	26,6	0,070	99,3	96,7	0,002	94,2	94,5	0,851
Diurético (%)	15,9	34,7	<0,001	19,9	48,1	<0,001	MD	MD	MD

AAS - ácido acetilsalicílico; β-bloq. - beta-bloqueantes; IGP IIb-IIIa - inibidores das glicoproteínas IIb-IIIa; IECA - inibidores da enzima de conversão da angiotensina

Table IV. Medication: previous, during hospitalization and after discharge

	Medication before admission			Medication in first 24 hours			Medication at discharge		
	Group A (eGFR ≥60 ml/min)	Group B (eGFR <60 ml/min)	p	Group A (eGFR ≥60 ml/min)	Group B (eGFR <60 ml/min)	p	Group A (eGFR ≥60 ml/min)	Group B (eGFR <60 ml/min)	p
Aspirina (%)	41.0	39.9	0.789	97.3	94.5	0.021	87.3	88.2	0.665
Enoxaparin (%)	-	-	-	97.2	97.0	0.849	-	-	-
Clopidogrel (%)	13.6	17.7	0.155	78.8	75.0	0.160	53.9	39.8	<0.001
GP IIb-IIIa (%) inhibitors (%)	-	-	-	25.1	22.7	0.552	-	-	-
Beta-blockers (%)	24.3	19.4	0.147	87.3	69.0	<0.001	78.8	67.6	<0.001
ACEIs (%)	37.3	45.6	0.040	93.3	89.0	0.015	87.1	83.8	0.142
Statins (%)	33.4	26.6	0.070	99.3	96.7	0.002	94.2	94.5	0.851
Diuretics (%)	15.9	34.7	<0.001	19.9	48.1	<0.001	MD	MD	MD

ACEIs: angiotensin-converting enzyme inhibitors

tantes preditores de mortalidade intra-hospitalar foram idade >72,5 anos, troponina máxima >10,23 ng/L, glicémia na admissão >190,5 mg/dl e índice de massa corporal <24,48 kg/m<sup>2</sup>, sendo que o uso de beta-bloqueantes foi um factor protector (Tabela V).

### Prognóstico após a alta hospitalar - Seguimento clínico de 12 meses

Foi possível obter informação relativa ao *follow-up* em 980 dos 1039 doentes, o que corresponde a 94,3% da população total em estudo. A análise de Kaplan-Meyer revelou que os doentes do grupo B tiveram uma taxa cumulativa de sobrevida muito inferior quando comparados com os do grupo A, diferença que foi logo notória 1 mês após a alta hospitalar e se foi acentuando ao longo do período de seguimento clínico (Figura 1). A sobrevida livre de MACE foi também muito inferior no grupo B em todos os períodos do seguimento clínico considerados (Figura 2). As taxas de mortalidade e de MACE para ambos os grupos aos 30, 180 e 365 dias, bem como as de AVC e IC a um ano estão descritas na Tabela VI.

This figure is similar to that in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), in which 35.5% of patients had creatinine clearance of <60 ml/min<sup>(12)</sup>, and to the 33.6% in a substudy of the VALIANT trial on patients with heart failure in the setting of ACS<sup>(3)</sup>. In the A to Z Trial it was 29%<sup>(9)</sup>. The number of patients with renal dysfunction in our study may be underestimated, since some patients have impaired renal function despite normal eGFR values, particularly women, the elderly and those with low BMI<sup>(9, 11)</sup>. Furthermore, in our study, no data was available on duration of renal dysfunction, and hence it could not be classified as acute or chronic, since the latter is defined by the presence of renal damage as reflected by eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> for at least three consecutive months<sup>(15)</sup>.

As in other studies and registries<sup>(3, 4, 9, 12)</sup>, this high-risk population is older and includes more women. This may reflect the known reduction of eGFR with age and supports the idea that eGFR could be a more sensitive measure of renal function<sup>(9, 11)</sup>, and hence of cardiovascular risk, than serum creatinine<sup>(3, 9, 11)</sup>. Measurement

**Tabela V: Evolução e preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar**

	<b>Grupo A</b> (TFGe $\geq 60$ ml/min)	<b>Grupo B</b> (TFGe $< 60$ ml/min)	<b>p</b>
Duração internamento, dias (DP)	5,0 $\pm$ 2,0	6,0 $\pm$ 4,0	0,045
Mortalidade intra-hospitalar (%)	2,5	9,1	<0,001
<b>Preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar</b>			
	OR	IC	p
Troponina máxima >10,23 ng/L	2,97	1,23 – 7,15	0,015
Glicemia na admissão >190,5 mg/dl	5,46	2,47 – 12,06	<0,001
Idade >72,5 anos	3,28	1,36 – 7,92	0,008
IMC <24,48 kg/m <sup>2</sup>	3,22	1,47 – 7,06	0,003
TFGe <30 ml/min.*	6,92	2,33 – 20,57	<0,001
Tratamento hospitalar com $\beta$ -bloqueantes	0,37	0,17 – 0,82	0,014

IMC - índice de massa corporal; TFGe - taxa de filtração glomerular estimada  
 \*Comparado com TFGe >60 ml/min. c-statistic (IC a 95%) = 0,87 (0,8 - 0,94)

**Table V. Clinical course and independent predictors of in-hospital mortality**

	<b>Group A</b> (eGFR $\geq 60$ ml/min)	<b>Group B</b> (eGFR $< 60$ ml/min)	<b>p</b>
Hospital stay (days) (SD)	5.0 $\pm$ 2.0	6.0 $\pm$ 4.0	0.045
In-hospital mortality (%)	2.5	9.1	<0,001
<b>Independent predictors of in-hospital mortality</b>			
	OR	IC	p
Peak troponin >10,23 ng/L	2.97	1.23 – 7.15	0.015
Admission blood glucose >190.5 mg/dl	5.46	2.47 – 12.06	<0.001
Age >72.5 years	3.28	1.36 – 7.92	0.008
BMI <24.48 kg/m <sup>2</sup>	3.22	1.47 – 7.06	0.003
eGFR <30 ml/min.*	6.92	2.33 – 20.57	<0.001
In-hospital beta-blockers	0.37	0.17 – 0.82	0.014

BMI: body mass index; eGFR: estimated glomerular filtration rate; SD: standard deviation  
 \* Compared with >60 ml/min. C statistic (95% CI)= 0.87 (0.8-0.94)

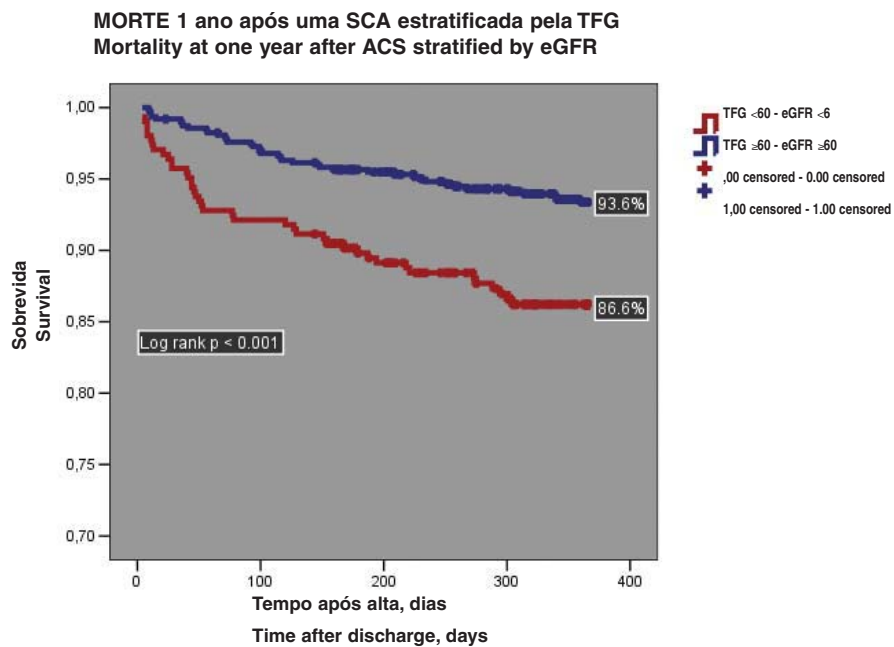


Figure 1. Kaplan-Meier para mortalidade a um ano nos doentes com TFGe  $\geq 60$  ml/min e TFGe  $< 60$  ml/min

Figure 1. Kaplan-Meier curves for one-year mortality in patients with eGFR  $\geq 60$  ml/min and  $< 60$  ml/min

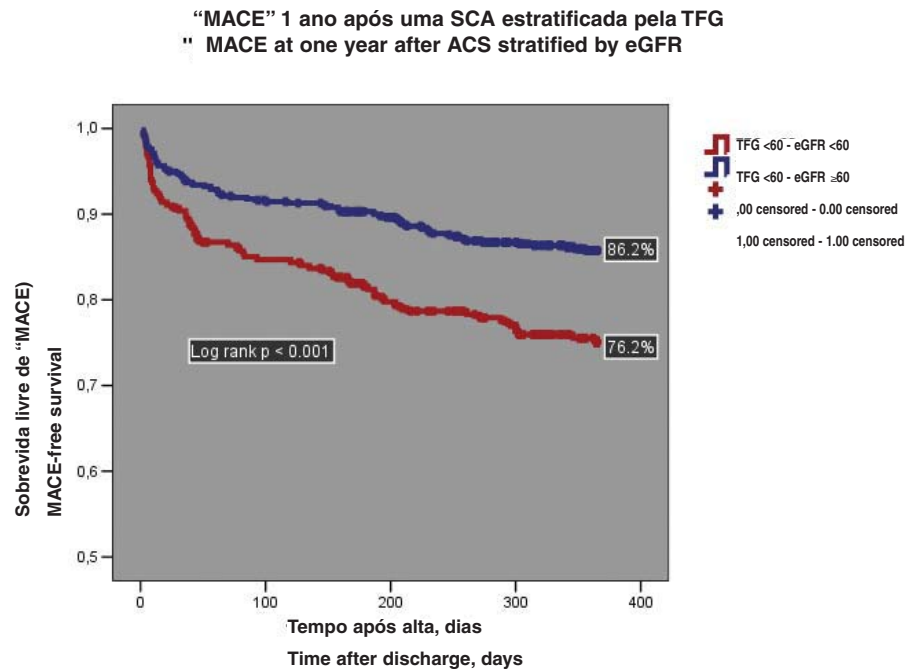


Figure 2. Kaplan-Meier para MACE a um ano nos doentes com TFG  $\geq 60$  ml/min e TFG  $< 60$  ml/min

Figure 2. Kaplan-Meier curves for MACE at one year in patients with eGFR  $\geq 60$  ml/min and  $< 60$  ml/min

A análise de regressão logística multivariada revelou como preditores independentes de mortalidade a um ano, glicemia na admissão  $>136,5$  mg/dl, classes de Killip Kendal  $>1$ , hipertensão arterial prévia, idade  $>72,5$  anos, troponina máxima  $>38,9$  ng/mL e FEVE  $<48,5\%$ , sendo que os vários *cut-offs* considerados para TFGe não obtiveram significado estatístico para este *endpoint* (Tabela VI). Relativamente aos preditores de MACE a um ano, a análise de regressão logística multivariada revelou que uma TFGe  $<60$  ml/min, quando comparada com uma TFGe  $>90$  mg/dl, foi preditora independente para este *endpoint* (OR 2,19;  $p=0,036$ ) (*c-statistic* = 0,71), tal como foram a glicemia na admissão  $>130,5$  mg/dl e FEVE  $<47,5\%$ . A realização de estratégia invasiva revelou-se um factor protector neste contexto (Tabela VI).

## DISCUSSÃO

A National Kidney Foundation, a American Heart Association e o Seventh Joint Committee

of this parameter as part of the standard laboratory test panel could improve identification of patients with unsuspected chronic renal failure<sup>(11)</sup>. Also as in previous studies, our study population more often had a history of cardiovascular risk factors. The fact that group B patients presented a more favorable lipid profile, despite more frequent history of dyslipidemia (as found in another registry<sup>(2)</sup>), may be due to their poor nutritional status and more advanced age, which could result in a degree of liver dysfunction. Also in agreement with published data<sup>(2-4, 8, 9, 12)</sup>, these patients more often had a history of cardiovascular events, which reflects an advanced stage of generalized atherosclerotic disease and more severe and diffuse coronary disease.

Registries and observational studies have shown that these patients are undertreated compared to those with unimpaired renal dysfunction – so-called “therapeutic nihilism” – benefiting less frequently from the pharmacological agents and interventions recommended in international guidelines<sup>(3, 6, 7, 9, 12)</sup>. The results of our study are in line with this tendency. One of the reasons for this may be fear

**Tabela VI: Evolução e preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar**

	<b>Grupo A</b> (TFGe $\geq 60$ ml/min)	<b>Grupo B</b> (TFGe $< 60$ ml/min)	<b>p</b>
<b>Endpoints no seguimento clínico (%)</b>			
Morte a 1 mês	5/623 (0,8)	13/305 (4,3)	<0,001
Morte a 6 meses	27/623 (4,3)	31/305 (10,2)	0,001
Morte a 1 ano	40/623 (6,4)	41/305 (13,4)	<0,001
MACE a 1 mês	33/655 (5,0)	27/325 (8,3)	0,044
MACE a 6 meses	63/658 (9,6)	60/331 (18,1)	<0,001
MACE a 1 ano	86/621 (13,8)	72/303 (23,8)	<0,001
AVC a 1 ano	24/631 (3,8)	18/322 (5,6)	0,204
IC a 1 ano	22/631 (3,5)	36/322 (11,2)	<0,001
<b>Preditores independentes de mortalidade a 1 ano - c-statistic (IC a 95%) = 0,84 (0,8 - 0,89)</b>			
	OR	IC	p.
Classe de Killip >1	3,19	1,54 - 6,60	0,002
Hipertensão arterial	2,45	1,07 - 5,61	0,035
Troponina máxima >38,9 ng/L	3,27	1,69 - 6,35	<0,001
FEVE <48,5%	2,63	1,36 - 5,08	0,004
Idade >72,5 anos	2,86	1,46 - 5,62	0,002
TFGe <60 ml/min*	0,709	0,2 - 2,517	0,594
TFGe 60-90 ml/min**	0,827	0,25-2,70	0,753
<b>Preditores independentes de MACE a 1 ano - c-statistic (IC a 95%) = 0,71 (0,66 - 0,76)</b>			
	OR	IC	p.
FEVE <47,5%	2,355	1,54 - 3,61	<0,001
Glicemia na admissão >130,5 mg/dl	2,117	1,39 - 3,23	0,001
TFGe <60 ml/min**	2,189	1,05 - 4,56	0,036
Estratégia invasiva	0,541	0,35 - 0,83	0,005

MACE – eventos cardiovasculares adversos *major*; AVC – acidente vascular cerebral; IC – insuficiência cardíaca; FEVE - fracção de ejeção ventricular esquerda; TFGe - taxa de filtração glomerular estimada.

\*Comparado com TFGe >60 ml/min. \*\* Comparado com TFGe >90 ml/min.

**Table VI. Endpoints during follow-up and predictors of mortality and MACE at one year**

	<b>Group A (eGFR <math>\geq 60</math> ml/min)</b>	<b>Group B</b> (TFGe $< 60$ ml/min)	<b>p</b>
<b>Endpoints during follow-up</b>			
Death at 1 month	5/623 (0.8)	13/305 (4.3)	<0.001
Death at 6 months	27/623 (4.3)	31/305 (10.2)	0.001
Death at 1 year	40/623 (6.4)	41/305 (13.4)	<0.001
MACE at 1 month	33/655 (5.0)	27/325 (8.3)	0.044
MACE at 6 months	63/658 (9.6)	60/331 (18.1)	<0.001
MACE at 1 year	86/621 (13.8)	72/303 (23.8)	<0.001
Stroke at 1 year	24/631 (3.8)	18/322 (5.6)	0.204
HF at 1 year	22/631 (3.5)	36/322 (11.2)	<0.001
<b>Independent predictors of mortality at one year: C statistic (95% CI)=0.84 (0.8-0.89)</b>			
	OR	CI	p
Killip class >1	3.19	1.54-6.60	0.002
Hypertension	2.45	1.07-5.61	0.035
Peak troponin >38.9 ng/l	3.27	1.69-6.35	<0.001
LVEF <48.5%	2.63	1.36-5.08	0.004
Age >72.5 years	2.86	1.46-5.62	0.002
eGFR <60 ml/min*	0.709	0.2 - 2.517	0.594
eGFR 60-90 ml/min**	0.827	0.25-2.70	0.753
<b>Independent predictors of MACE at one year: C statistic (95% CI)=0.71 (0.66-0.76)</b>			
	OR	CI	p
LVEF <47.5%	2.355	1.54-3.61	<0.001
Admission blood glucose >130.5 mg/dl	2.117	1.39-3.23	0.001
eGFR <60 ml/min**	2.189	1.05-4.56	0.036
Invasive strategy	0.541	0.35-0.83	0.005

eGFR: estimated glomerular filtration rate; HF: heart failure; LVEF: left ventricular ejection fraction; MACE: major adverse cardiovascular events

\*Compared with >60 ml/min. \*\* Compared with >90 ml/min.

for Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure consideraram a doença renal um factor de risco cardiovascular independente<sup>(13, 15)</sup>. No entanto, grande parte dos estudos aleatorizados internacionais em doentes com SCA tem excluído doentes com insuficiência renal<sup>(1,3,4,6,7)</sup>. Os poucos que incluíram doentes com esta patologia basearam a determinação da função renal no nível de creatinina sérica, o qual é um parâmetro *per se* insensível de disfunção,<sup>(2,3,8,15)</sup> tendo sido usado frequentemente o *cut-off* de 2,5 mg/dl<sup>(3,5)</sup>. Este facto justifica a falta de informação referente ao prognóstico, bem como conhecimento que demonstre benefício ou prejuízo da maioria dos agentes cardiovasculares recomendados e de intervenções como revascularização coronária percutânea ou cirúrgica. Neste sentido, é importante obter dados nesta subpopulação de alto risco para complementar os achados dos grandes estudos em doentes com SCA.

Os nossos resultados revelaram que uma porção significativa da população hospitalizada por SCA apresenta insuficiência renal moderada a severa, percentagem que ronda os 35%. Este número é semelhante ao revelado pelo Registo Global de Eventos Coronários Agudos (GRACE), no qual cerca de 35,5% dos doentes apresentaram *clearance* da creatinina <60 ml/min<sup>(12)</sup>; de forma semelhante, numa sub-análise do estudo VALIANT, que seleccionou doentes com IC no contexto de SCA, esta percentagem rondou os 33,6%<sup>(3)</sup>. No A to Z Trial este valor cifrou-se em 29%<sup>(9)</sup>. De notar que o número total de doentes com disfunção renal na nossa população pode estar subestimado, uma vez que alguns doentes apresentam compromisso da função renal apesar de valores de TFGe normais, nomeadamente doentes do sexo feminino, mais idosos e com baixo índice de massa corporal<sup>(9, 11)</sup>. Importa ainda referir que a base de dados deste estudo não compreende informação relativa à duração da disfunção renal, pelo que não é possível classificá-la em aguda ou crónica, uma vez que esta última se define pela presença de lesão renal, reflectida por uma TFGe <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> por, pelo menos, três meses consecutivos.<sup>(15)</sup>

of adverse effects such as bleeding complications, worsening of renal function and contrast nephropathy that are more common in this population, as well as the lack of evidence for the benefit of most of these procedures for such patients in the setting of ACS<sup>(1, 3, 4, 6, 7)</sup>. Despite this lack of validation, some observational studies and subanalyses of randomized trials have shown benefit<sup>(1,3,4)</sup>, such as with the use of GP IIb/IIIa inhibitors in patients with mild to moderate renal failure<sup>(7,5)</sup>. Concerning the safety of GP IIb/IIIa inhibitors, the PROTECT-TIMI 30 study and the CRUSADE registry showed that in patients with non-ST-segment elevation treated with eptifibatide, the presence of renal dysfunction was associated with greater bleeding risk<sup>(6, 14)</sup>. The OASIS-5 study comparing fondaparinux and enoxaparin showed much lower bleeding risk for the former, even in patients with severe renal dysfunction, which means it could be beneficial in this population<sup>(6)</sup>. There have been no studies on the safety and efficacy of thienopyridines or aspirin in patients with renal dysfunction<sup>(6, 7)</sup>. Another controversial issue is the use of inhibitors of the renin-angiotensin system; while they have been shown to reduce microalbuminuria and progression towards end-stage renal dysfunction, their use can be complicated by hyperkalemia and further worsening of renal function<sup>(6)</sup>. However, ACE inhibitors and statins have been shown to reduce the risk of cardiovascular events in patients with renal dysfunction and should therefore be used in the setting of ACS<sup>(6)</sup>.

The scarcity of data extends to revascularization strategies<sup>(4, 6, 7)</sup>. Some studies have shown higher rates of restenosis and procedure-related mortality in these patients<sup>(1, 4, 7)</sup>, but this tendency is decreasing as techniques improve. Some authors consider that drug-eluting stents will reduce restenosis, although there is no evidence for this view<sup>(7)</sup>. Mortality associated with surgical revascularization was also higher in renal patients<sup>(7)</sup>. In the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) trial, higher cardiovascular and all-cause mortality was seen during follow-up, as well as more frequent rehospitalization in

À semelhança de resultados de outros estudos e registos<sup>(3,4,9,12)</sup>, esta população de alto risco é mais idosa e mais frequentemente do sexo feminino. Este facto pode reflectir a já esperada diminuição da TFGe com a idade, e corrobora a ideia de que a determinação da TFGe pode ser um meio mais sensível do que a creatinina sérica para estimar a função renal,<sup>(9,11)</sup> sugerindo que nestes grupos a determinação da TFGe pode ser um marcador de risco cardiovascular mais potente do que a creatinina sérica<sup>(3,9,11)</sup>. De facto, a determinação deste parâmetro por rotina como parte do painel analítico *standard*, poderá aumentar a precisão na detecção de doentes com insuficiência renal crónica não esperada<sup>(11)</sup>. Igualmente de acordo com estudos prévios, esta população apresenta com mais frequência antecedentes de factores de risco cardiovascular. O facto de os doentes do grupo B terem apresentado um perfil lipídico mais favorável, apesar de antecedentes de dislipidémia mais frequentes, à semelhança do que foi detectado noutro registo,<sup>(2)</sup> pode dever-se ao *status* nutricional de maior carência e ao facto de serem mais idosos, podendo por isso apresentar algum grau de disfunção hepática. Ainda de acordo com dados já publicados<sup>(2, 4, 8, 9, 12)</sup>, estes doentes apresentavam mais frequentemente antecedentes de eventos cardiovasculares, o que reflecte doença aterosclerótica generalizada num estágio avançado, bem como doença coronária mais severa e difusa.

Alguns registos e estudos observacionais revelaram que, em comparação com a população com função renal não comprometida, esta população de doentes é sub-tratada, o denominado “nihilismo terapêutico”, beneficiando muito mais raramente dos agentes farmacológicos e procedimentos recomendados pelas directrizes internacionais<sup>(3,6,7,9,12)</sup>, os resultados deste estudo estão de acordo com esta tendência. Uma das razões que pode justificar este sub-tratamento são os receios de efeitos adversos associados, como complicações hemorrágicas, agravamento da função renal, ocorrência de nefropatia por contraste, complicações mais frequentes nesta população, bem como a falta de evidência que de-

patients with chronic renal failure treated with CABG or PCI<sup>(7)</sup>. Although there have been no randomized trials comparing the two strategies, some (but not all) observational studies show that surgery is superior in terms of prognosis<sup>(4, 7)</sup>. The APPROACH registry demonstrated the advantages of both CABG and PCI for all degrees of renal failure compared to no revascularization, as well as of surgery compared to PCI, which suggests that these patients should not be excluded from revascularization strategies<sup>(4)</sup>. As in the APPROACH registry, patients in our study with renal dysfunction had higher rates of incomplete revascularization, which may be because they had more severe and diffuse coronary disease and more complex lesions. Bare-metal stents were used more often in this population, probably to avoid the increased bleeding risk from the prolonged dual antiplatelet therapy required with drug-eluting stents and because of the possible need for subsequent revascularization surgery. We were unable to obtain data on elective revascularization after hospital discharge, which is a significant limitation of the study; differing rates of scheduled revascularization between the two groups following discharge could have had an important impact on the results. However, most of our patients for whom revascularization is indicated and whose clinical condition permits will undergo the procedure during initial hospitalization, whenever possible by PCI, which minimizes the bias that could result from the lack of this information.

Several studies have shown an association between various eGFR cutoffs and cardiovascular and all-cause mortality and cardiovascular events, most of them demonstrating increased risk with worsening renal function<sup>(2, 3, 6-9, 12)</sup>. In most cases, as in our study, eGFR of <60 ml/min<sup>(3, 6, 8-11)</sup> indicated a significant increase in cardiovascular risk. This is also the threshold below which other effects of renal failure begin to appear, such as decrease in hemoglobin concentration, elevated homocysteine levels<sup>(11)</sup> and increased calcium-phosphate product<sup>(2)</sup>. In the A to Z Trial, eGFR <60 ml/min, compared to >75 ml/min, was a

monstre benefício da maioria dos referidos procedimentos<sup>(1,3,4,6,7)</sup>. Apesar de o valor de grande parte das intervenções terapêuticas nesta população em contexto de SCA não estar validado, alguns estudos observacionais e sub-análises de estudos aleatorizados revelaram benefício<sup>(1, 3, 4)</sup>. Alguns deles mostraram evidência de que doentes com insuficiência renal ligeira a moderada poderão beneficiar do uso de IGP IIb-IIIa<sup>(7,5)</sup>. No que diz respeito à segurança do referido grupo de fármacos, o estudo PROTECT-TIMI 30, à semelhança do que foi reportado no registo CRUSADE, revelou que em doentes com SCA sem supradesnívelamento de ST tratados com eptifibatide, a presença de disfunção renal foi associada a maior risco hemorrágico<sup>(6, 14)</sup>. O estudo OASIS-5, que comparou fondaparinux com enoxaparina, revelou risco de complicações hemorrágicas muito inferior para o primeiro fármaco, mesmo em doentes com disfunção renal severa, pelo que o mesmo poderá apresentar vantagens nesta população<sup>(6)</sup>. Ainda no que diz respeito a terapêutica anti-agregante, refira-se que não há estudos de segurança e eficácia com tienopiridinas ou aspirina<sup>(6,7)</sup>. Outro tema envolto em controvérsia neste contexto prende-se com o uso de inibidores do eixo renina-angiotensina: se por um lado esta classe terapêutica demonstrou uma redução da microalbuminúria e da progressão para doença renal terminal, o seu uso pode complicar-se por hipercalemiemia e agravamento adicional da função renal nesta população<sup>(6)</sup>. Contudo, os IECAs mostraram reduzir o risco de eventos cardiovasculares em doentes com disfunção renal, pelo que se recomenda o seu uso no contexto de SCA, o mesmo sucedendo com as estatinas<sup>(6)</sup>.

A escassez de dados publicados estende-se às estratégias de revascularização<sup>(4,6,7)</sup>. Alguns estudos demonstraram taxas de reestenose e de mortalidade associada ao procedimento superiores nestes doentes<sup>(1,4,7)</sup>, tendência que tem vindo a diminuir com o avanço das técnicas. Neste contexto alguns autores consideram que os *stents* farmacológicos poderão diminuir as taxas de reestenose, apesar de não haver dados disponíveis nesse sentido<sup>(7)</sup>. A taxa de mor-

predictor of cardiovascular death and events<sup>(9)</sup>, while in the Health ABC study, eGFR of <60 ml/min, compared to >60 ml/min, was a strong predictor of cardiovascular death<sup>(10)</sup>. Another study showed that eGFR of <45 ml/min, compared to >60 ml/min, was the threshold below which all-cause mortality and cardiovascular events increased significantly<sup>(8)</sup>. In the APPROACH registry, eGFR of <79 ml/min, compared to >90 ml/min, was the cutoff for a statistically significant increase in all-cause mortality<sup>(2)</sup>. The results of the present study, in agreement with the literature, show that severe renal dysfunction (eGFR <30 ml/min), compared to >60 ml/min, is an independent predictor of in-hospital mortality. Similarly, moderate to severe dysfunction (eGFR <60 ml/min), compared to >90 ml/min, is an independent predictor of MACE.

Renal dysfunction has also been identified as an independent predictor of bleeding, the risk increasing with progression of the disease<sup>(6)</sup>. The data from our population do not support this association, although there was a tendency for more bleeding in patients with eGFR <60 ml/min.

Various factors could explain the relationship between kidney disease and cardiovascular risk that would explain the dismal prognosis of these patients, among them the high incidence of traditional cardiovascular risk factors such as diabetes, hypertension and dyslipidemia<sup>(3, 4, 6-8, 11)</sup>, as well as non-traditional factors such as hyperhomocysteinemia, the proinflammatory and prothrombotic states that are part of the pathophysiology of renal dysfunction<sup>(1, 3, 6-9, 11)</sup>, the proteinuria and anemia that frequently accompany it, elevated lipoprotein(a) and oxidative stress, greater arterial stiffness, endothelial dysfunction and altered phosphate-calcium homeostasis<sup>(1-3, 7, 8, 11)</sup>. A 2005 study showed that in patients with renal dysfunction traditional risk factors have a stronger association with cardiovascular mortality than non-traditional factors<sup>(13)</sup>. The fact that strategies to modify cardiovascular risk are less often used in these patients<sup>(3, 6, 7, 9, 12)</sup>, and that they are older and have more comorbidities and more severe coronary disease, also contributes to their poor prognosis<sup>(4, 5)</sup>.

talidade associada a revascularização cirúrgica foi também superior nesta população<sup>(7)</sup>. O seguimento clínico dos doentes que participaram no *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation* (BARI) revelou um maior risco de mortalidade cardiovascular e de todas as causas, bem como re-internamento superior em doentes com insuficiência renal crónica submetidos a cirurgia de revascularização coronária ou ICP<sup>(7)</sup>. Apesar de não haver estudos aleatorizados que comparem as duas estratégias, alguns estudos observacionais, mas não todos, revelaram superioridade da cirurgia em termos de prognóstico<sup>(4, 7)</sup>. O registo APPROACH revelou vantagem tanto da cirurgia de revascularização coronária como da ICP para todos os graus de insuficiência renal comparativamente à ausência de revascularização, bem como da cirurgia em relação à ICP, o que sugere que estes doentes não devem ser excluídos de estratégias de revascularização<sup>(4)</sup>. À semelhança do último registo referenciado<sup>(4)</sup>, os doentes deste estudo tiveram taxas de revascularização percutânea incompleta superiores, o que poderá ser explicado pelo facto de terem apresentado doença coronária mais severa, difusa e com lesões mais complexas. Os *stents* mais usados nesta população têm sido os não-farmacológicos, provavelmente devido ao receio do risco hemorrágico superior inerente à dupla antiagregação plaquetar mais prolongada a que os *stents* farmacológicos obrigam e à eventual necessidade posterior de cirurgia de revascularização. Na nossa população não foi possível obter dados referentes a revascularização electiva após a alta hospitalar, aspecto que constitui uma limitação importante deste trabalho. Um recurso a terapêuticas de revascularização programadas não homogénea entre os grupos após a alta hospitalar poderia ter um impacto relevante nos resultados. No entanto, importa referir que a maioria dos nossos doentes com indicação e condições para procedimentos de revascularização são alvo desse tipo de estratégia durante o internamento, e sempre que possível por angioplastia percutânea, o que minimiza o viés que poderá ser causado pela ausência desta informação.

It has also been demonstrated that ACS patients with renal dysfunction undergoing dialysis have a worse prognosis than those that do not yet require this treatment<sup>(16)</sup>, which is in agreement with published data, since such patients have severe or end-stage disease. Information on dialysis was not available for our population, which we recognize as a limitation.

## LIMITATIONS

We acknowledge as a significant limitation of this study the lack of information on duration of renal dysfunction, which means that the percentage of patients with chronic renal failure could not be determined. This is, however, a limitation common to most studies on ACS.

Estimating GFR solely on the basis of serum creatinine is not a reliable method, given the different rates of production of this substance, mainly due to differences in muscle mass, and so women and the elderly may have relatively low serum creatinine levels even though their eGFR may be lower<sup>(11)</sup>.

As pointed out above, the data on which this study was based did not include information on dialysis, which could have been of interest in the analysis. We were also unable to obtain information on elective revascularization after hospital discharge to ascertain how many patients underwent scheduled CABG or PCI. Finally, this study is subject to the inherent limitations of all observational and non-randomized studies.

## CONCLUSION

The present study demonstrates that moderate to severe renal dysfunction is common in patients hospitalized for ACS, and is an independent predictor of in-hospital mortality and long-term MACE. However, although at high risk, these patients are undertreated, benefiting less frequently from the therapies recommended in the international guidelines, which may contribute to their poor prognosis. Such

Vários estudos têm verificado a associação de vários *cut-offs* de TFGe a risco de morte de causa cardiovascular e de todas as causas, e a eventos cardiovasculares, sendo que a maioria tem demonstrado um aumento do risco com o agravamento da função renal<sup>(2,3,6-9,12)</sup>. A maior parte destes estudos, à semelhança dos resultados agora apresentados, apontou para que um valor de TFGe inferior a 60 ml/min<sup>(3,6,8-11)</sup> marque um aumento significativo do risco cardiovascular. É também a partir deste valor que outros efeitos da insuficiência renal (como queda de hemoglobina, o aumento de níveis de homocisteína<sup>(11)</sup> e elevação do produto fosfo-cálcico<sup>(2)</sup>) começam a surgir. No A to Z Trial, uma TFGe <60 ml/min, quando comparada com uma TFGe >75 ml/min, foi preditora de morte cardiovascular e eventos cardiovasculares<sup>(9)</sup>; no estudo Health ABC uma TFGe <60 ml/min, quando comparada com uma TFGe >60 ml/min, revelou-se também um poderoso preditor de morte cardiovascular<sup>(10)</sup>. Outra análise mostrou que uma TFGe <45 ml/min, quando comparada com TFGe >60 ml/min, correspondia ao valor a partir do qual o risco de morte de todas as causas e eventos cardiovasculares aumentava significativamente<sup>(8)</sup>.

Já no registo APPROACH, verificou-se que TFGe <79 ml/min, quando comparada com TFGe >90, foi o *cut-off* a partir do qual houve um aumento estatisticamente significativo de mortalidade de todas as causas.<sup>(2)</sup> Os resultados do presente estudo também mostraram, em concordância com dados da literatura, que a disfunção renal severa (TFGe <30 ml/min), quando comparada com TFGe >60 ml/min, foi preditora independente de mortalidade hospitalar. De forma semelhante, a disfunção moderada a severa (TFGe <60 ml/min), quando comparada com TFGe >90 ml/min, foi preditora independente de MACE.

A disfunção renal tem também sido considerada um preditor independente de hemorragias, sendo este risco crescente com a progressão da doença<sup>(6)</sup>. Os dados da nossa população não são sobreponíveis em relação a esse aspecto, apesar de se ter demonstrado uma tendência para uma ocorrência superior desta complicação nos doentes com TFGe <60 ml/min.

high-risk patients should not be excluded from internationally recommended interventions without evidence for this exclusion. It is therefore important to perform randomized trials on this population so that in the future, evidence-based knowledge can be used to determine the best clinical approach.

Pedido de Separatas para:  
Address for Reprints:

Carolina Lourenço  
Serviço de Cardiologia  
Hospital da Universidade de Coimbra  
Avenida Bissaya Barreto  
3000-076 Coimbra - Portugal  
Telef. +351 239 483 755  
Fax. +351 239 780 522  
email:carolinanegrier@gmail.com

Vários factores poderão explicar a relação entre doença renal e doença cardiovascular, justificando o mau prognóstico associado a estes doentes. Entre eles destacam-se a elevada incidência de factores de risco cardiovascular, como diabetes, hipertensão arterial e dislipidémia<sup>(3,4,6-8,11)</sup>, bem como factores de risco não-tradicionais como aumento da homocisteinémia, estados pró-inflamatório e pró-trombótico inerentes à fisiopatologia da disfunção renal,<sup>(1,3,6-9,11)</sup> a proteinúria e anemia que frequentemente a acompanham, níveis mais elevados de lipoproteína (a) e *stress* oxidativo, maior rigidez arterial, disfunção endotelial e perturbação da homeostasia fosfo-cálcica<sup>(1-3,7,8,11)</sup>. Um estudo mostrou recentemente que, em doentes com disfunção renal, os factores de risco tradicionais apresentam uma associação mais poderosa com a mortalidade cardiovascular, comparativamente aos factores de risco não tradicionais<sup>(13)</sup>. O recurso menos frequente a estratégias para modificar o risco cardiovascular<sup>(3,6,7,9,12)</sup> e o facto de se tratar de uma população mais idosa, apresentando mais co-morbilidades e doença coronária mais severa, são elementos que também poderão contribuir para o prognóstico sombrio destes doentes<sup>(4,5)</sup>.

Foi ainda demonstrado que os doentes com disfunção renal submetidos a tratamento por técnicas dialíticas apresentam pior prognóstico no contexto de SCA comparativamente com os que ainda não necessitam deste tipo de tratamento<sup>(16)</sup>, o que está de acordo com os dados previamente expostos, tratando-se de doentes com doença severa ou terminal. Na nossa população não foi possível ter acesso a este dado, o que reconhecemos como uma limitação.

## LIMITAÇÕES

Consideramos uma importante limitação deste estudo o facto de não haver informação relativa à duração da disfunção renal, não sendo por isso possível estimar a percentagem de doentes que apresentavam efectivamente insuficiência renal crónica. Admite-se, no entanto, que esta será uma limitação comum à maioria dos estudos realizados no contexto de SCA.

A inferência da TFGe apenas através do valor da creatinina sérica não é fidedigna, dada a diferença na taxa da produção desta substância, sobretudo pela diferença de formação de massa muscular. Desta forma, as mulheres e os idosos podem apresentar níveis de creatinina sérica relativamente baixos, apesar de valores de TFGe inferiores<sup>(11)</sup>.

Como foi referido e discutido anteriormente, a base de dados em que este estudo se baseou não compreende informação sobre a utilização de técnicas dialíticas, o que poderia ter interesse nesta análise. Também não foi possível obter dados referentes a revascularização electiva após a alta hospitalar, sabendo que alguns doentes foram submetidos a revascularização cirúrgica e outros a ICP programada. Por fim, tratou-se de um estudo observacional e não aleatorizado, com as limitações inerentes a esse facto.

## CONCLUSÃO

O presente trabalho demonstrou que a disfunção renal moderada a severa é comum em doentes hospitalizados por SCA, sendo preditora independente de mortalidade intrahospitalar e de MACE a longo prazo. Apesar de serem de alto risco, estes doentes são subtratados, não beneficiando, em muitos casos, do tratamento preconizado pelas directrizes internacionais, o que poderá contribuir para o seu mau prognóstico. Doentes de tão alto risco não devem ser excluídos das intervenções recomendadas internacionalmente sem haver dados que fundamentem tal exclusão. Como tal, importa promover a realização de estudos aleatorizados nesta população, para que o conhecimento baseado na evidência possa, no futuro, melhor orientar a sua abordagem clínica.

## BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

- 1 - Coca SG, Krumholz HM, Garg AX, et al. Underrepresentation of Renal Disease in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Disease. *JAMA* 2006;296:1377-1384.
- 2 - Hemmelgarn BR, Southern DA, Humphries KH, Culleton BF, Knudtson ML, Ghali WA, for the Alberta Provincial Project for Outcomes Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Refined characterization of the association between kidney function and mortality in patients undergoing cardiac catheterization. *Eur Heart J* 2006;27:1191-1197.
- 3 - Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between Renal Dysfunction and Cardiovascular Outcomes after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285-1295.
- 4 - Hemmelgarn BR, Southern D, Culleton BF, Mitchell LB, Knudtson ML, Ghali WA, for the Alberta Provincial Project for Outcomes Assessment in Coronary Heart Disease Investigators. Survival After Coronary Revascularization Among Patients With Kidney Disease. *Circulation* 2004;110:1890-1895.
- 5 - Januzzi JL, Cannon CP, DiBattiste PM, Murphy S, Weintraub W, Braunwald E, for the TACTICS-TIMI 18 Investigators. Effects of Renal Insufficiency on Early Invasive Management in Patients With Acute Coronary Syndromes (The TACTICS-TIMI 18 Trial). *Am J Cardiol* 2002;90:1246-1249.
- 6 - Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28:1598-1660.
- 7 - Gupta R, Birnbaum Y, Uretsky BF. The Renal Patient With Coronary Artery Disease - Current Concepts and Dilemmas. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1343-1353.
- 8 - Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
- 9 - Mielniczuk LM, Pfeffer MA, Lewis EF, et al. Estimated glomerular filtration rate, inflammation, and cardiovascular events after an acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2008;155:725-731.
- 10 - Deo R, Fyr CW, Fried LF, et al. Kidney dysfunction and fatal cardiovascular disease - an association independent of atherosclerotic events: Results from the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study. *Am Heart J* 2008;155:62-68.
- 11 - Hostetter TH. Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1344-1346.
- 12 - Santopinto JJ, Fox KAA, Goldberg RJ, et al., on behalf of the GRACE Investigators. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart* 2003; 89:1003-1008.
- 13 - Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, et al. Cardiovascular Mortality Risk in Chronic Kidney Disease: Comparison of Traditional and Novel Risk Factors. *JAMA* 2005; 293:1737-1745.
- 14 - Kirtane AJ, Piazza G, Murphy SA, et al. Correlates of Bleeding Events Among Moderate-to High-Risk Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and Treated With Eptifibatide - Observations From the PROTECT-TIMI-30 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2374-2379.
- 15 - National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-S266.
- 16 - Bonello L, De Labriolle A, Roy P, et al. Impact of optimal medical therapy and revascularization on outcome of patients with chronic kidney disease and on dialysis who presented with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008 Sep 1; 102(5):535-40.