Documento descarregado de http://www.elsevier.pt el 23/05/2013. Copia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

Rev Port Cardiol. 2012;**31(7–8)**:493–502

Revista Portuguesa de
Cardiologia
Portuguese Journal of ***Cardiology***
www.revportcardiol.org

ARTIGO ORIGINAL

Taxa de filtração glomerular: que fórmula deverá ser usada em doentes com enfarte agudo do miocárdio?

Sérgio Barra*, Rui Providência, Joana Silva, Pedro Lourenço Gomes, Luís Seca, José Nascimento, António Leitão-Marques

Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Hospital Geral, Coimbra, Portugal

Recebido a 2 de maio de 2011; aceite a 21 de janeiro de 2012
Disponível na Internet a 13 de junho de 2012

PALAVRAS-CHAVE
Taxa de filtração glomerular;
Enfarte;
Coronariopatia

Resumo

Introdução: A escolha do melhor método para avaliação da função renal em doentes com enfarte agudo do miocárdio não é ainda consensual. Este estudo visa comparar 2 fórmulas habitualmente usadas para avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG) (Cockcroft-Gault [CG] e MDRD) em termos de predição de extensão da doença coronária (DC) e risco cardiovascular (CV) global.

População e métodos: 452 doentes admitidos numa Unidade de Cuidados Intensivos Cardíacos (idade 69,01 ± 13,64, 61,7% do sexo masculino, 38,5% diabéticos) foram incluídos e seguidos por 2 anos após alta. A TFG foi calculada usando as fórmulas CG e MDRD e estas foram comparadas em termos de predição da extensão da DC, risco de mortalidade intra-hospitalar (MIH) e risco CV durante o *follow-up*.

Resultados: TFG < 60mL/min/1,73m^2 pela fórmula MDRD associou-se a DC marginalmente mais extensa (2,70 segmentos afetados vs. 2,20, p = 0,052) e maior risco de: mortalidade aos 2 anos (p < 0,001, OR 3,84, CI95% 2,04-7,22); reenfarte (p < 0,001, OR 4,09, CI95% 2,00-8,39); insuficiência cardíaca descompensada (ICd) [p < 0,001, OR 3,95, CI95% 2,04-7,66]; eventos cardiovasculares combinados (p = 0,001, OR 2,47, CI95% 1,47-4.17). A TFG < 60mL/min/1,73m^2 pela fórmula de CG previu apenas maior risco de ICd (p = 0,016, OR 4,5, CI95% 1,11-16,57) e uma tendência para maior número de *endpoints* cardiovasculares (p = 0,09, OR 2,84). Ambas as fórmulas previram o risco de MIH.

Discussão/Conclusões: Este estudo confirmou o valor da TFG na predição de múltiplos *endpoints* CV em doentes com EAM. A fórmula MDRD foi significativamente mais útil na predição da gravidade da DC e do risco CV.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.
Correio eletrónico: sergioncbarra@gmail.com (S. Barra).

0870-2551/$ – see front matter © 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.
http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2012.05.003

Documento descarregado de http://www.elsevier.pt em 23/05/2013. Cópia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

KEYWORDS
Glomerular filtration rate;
Myocardial infarction;
Coronary artery disease

Glomerular filtration rate: Which formula should be used in patients with myocardial infarction?

Abstract
Introduction: There is disagreement regarding the best method for assessing renal dysfunction in patients with myocardial infarction (MI). This study aims to compare two commonly used formulas for measuring glomerular filtration rate (GFR) (Cockcroft-Gault [CG] and modification of diet in renal disease [MDRD]) in terms of predicting extent of coronary artery disease (CAD) and short- and long-term cardiovascular risk.
Methods: We studied 452 patients admitted to a cardiac intensive care unit (ICU) with MI (age 69.01 ± 13.64 years; 61.7% male, 38.5% diabetic) and followed for two years. CG and MDRD GFR estimates were compared in terms of prediction of CAD extent, in-hospital mortality risk and cardiovascular risk during follow-up.
Results: GFR <60 ml/min/1.73 m^2 using the MDRD formula was associated with a tendency for more extensive CAD (2.70 affected segments vs. 2.20, $p = 0.052$) and higher two-year mortality risk ($p < 0.001$, OR 3.84, 95% CI 2.04-7.22) and risk for reinfarction ($p < 0.001$, OR 4.09, 95% CI 2.00-8.39), decompensated heart failure (DHF) ($p < 0.001$, OR 3.95, 95% CI 2.04-7.66) and combined cardiovascular endpoints ($p = 0.001$, OR 2.47, 95% CI 1.47-4.17). Using the CG formula, GFR < 60 ml/min/1.73 m^2 only predicted higher risk for DHF ($p = 0.016$, OR 4.5, 95% CI 1.11-16.57), despite a tendency for more overall combined cardiovascular endpoints ($p = 0.09$, OR 2.84). Both formulas predicted in-hospital mortality.
Discussion/Conclusions: This study confirmed the value of GFR in predicting various cardiovascular endpoints in patients with MI. Compared to the CG formula, the MDRD formula was significantly more accurate in predicting the severity of CAD and two-year CV risk in patients admitted to the ICU with MI.
© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A doença renal crónica prediz maior risco de doença e mortalidade cardiovascular[1] e, frequentemente, associa-se a doença aterosclerótica mais extensa[2]. Contudo, a aplicação de estratégias agressivas em doentes renais para redução da morbilidade/mortalidade cardiovascular tem sido limitada[3].

A função renal, estimada pela taxa de filtração glomerular (TFG), é fator prognóstico em doentes admitidos numa Unidade de Cuidados Intensivos Cardíacos (UCIC) com o diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio (EAM), assumindo-se como preditora de mortalidade intra-hospitalar[4]. Mesmo a insuficiência renal (IR) ligeira pode ser considerada fator de risco *major* para complicações no pós-EAM[5].

A fórmula de Cockcroft-Gault e a fórmula MDRD podem ser usadas para a avaliação/estimativa da função renal em doentes com insuficiência cardíaca (IC) ou EAM, permitindo avaliação mais precisa que aquela fornecida pelos valores séricos de creatinina[6,7]. Contudo, não está ainda determinado qual das duas fórmulas prevê com maior acuidade a mortalidade a curto e longo prazo, assim como outros *endpoints* cardiovasculares, sendo os resultados existentes até ao momento contraditórios.

O objetivo deste estudo consiste em avaliar e comparar a importância prognóstica de duas fórmulas conceituadas na estimativa da função renal (fórmulas MDRD e Cockcroft-Gault) em doentes admitidos por EAM, nomeadamente a capacidade de predição de mortalidade intra-hospitalar (MIH) e aos 2 anos pós-alta do internamento (*endpoints* primários). Foi secundariamente avaliada a capacidade de as duas fórmulas ajudarem a prever o risco de reinternamento por insuficiência cardíaca (IC) descompensada durante seguimento de 2 anos, reenfarte, angina recorrente e AVC isquémico (*endpoints* secundários).

Métodos e população

Estudo prospetivo envolvendo 452 doentes admitidos consecutivamente na UCIC durante período de 16 meses (1 novembro de 2006 a 28 fevereiro de 2008) com o diagnóstico de EAM (baseado nos critérios revistos da Organização Mundial de Saúde[8]).

Relativamente a cada doente, foram recolhidos os seguintes dados:

- Resultados da coronariografia (número de vasos e segmentos com lesões significativas nos 362 pacientes submetidos a cateterismo; a não realização de cateterismo em 90 casos teve várias explicações: 1 - a idade muito avançada de alguns dos doentes em causa, com múltiplas comorbilidades que aumentavam significativamente o risco da estratificação invasiva, em particular a insuficiência renal (n = 53); 2 - o falecimento de alguns doentes previamente à realização do cateterismo (n = 18); 3 - a existência de coronariopatia severa previamente tida como não revascularizável em alguns casos; n = 19);
- Realização de procedimentos de revascularização (dos 362 doentes cateterizados, 274 foram revascularizados,

Documento descarregado de http://www.elsevier.pt el 23/05/2013. Copia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

Tabela 1 Descrição da amostra do estudo

Idade	$69 \pm 13,6$
Sexo masculino	61,7%
Tipo de enfarte	STEMI – 44,5%; NSTEMI 52,4%
Diabetes *Mellitus*	38%
Hipertensão arterial prévia	74,8%
Dislipidemia	56,2%
Tabagismo ativo	26,1%
Doença coronária prévia conhecida	28,1%
Killip Class na admissão médio	1,42
Killip Class máximo médio	1,66
Número de vasos com lesões significativas[a]	1,68
Número de segmentos com lesões significativas[a]	2,36
Troponina I máxima atingida	$44,7 \pm 83,2$
Creatinina na admissão	$123,4 \pm 114,1$
TFG MDRD na admissão	$66,8 \pm 30,3$
TFG CGC na admissão	$77,3 \pm 47,5$
Score de GRACE	$161,7 \pm 44,6$
Score de TIMI[b]	$3,4 \pm 1,3$

TFG CG – Taxa de Filtração Glomerular calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault; TFG MDRD: Taxa de Filtração Glomerular calculada pela fórmula MDRD; [a]Lesão coronária significativa definida como estenose de $\geq$ 50% numa das principais artérias coronárias epicárdicas ou $\geq$ 30% no caso de se tratar do Tronco Comum; [b]Aplicado apenas a doentes com enfarte sem supradesnivelamento do segmento ST.

dos quais 258 por via percutânea e 16 por cirurgia de revascularização miocárdica);
- Valores analíticos na admissão (glicemia, creatinina, hemoglobina e proteína C reativa);
- Valores máximos de troponina I;
- Exame objetivo na admissão e caracterização do enfarte de acordo com classificação Killip.

Para cada doente, foi calculado o valor da TFG usando a fórmula MDRD [TFG (mL/min/1,73m^2) = 186*(Creatinina plasmática)$^{-0,154}$ * (idade)$^{-0,203}$ *(0,742 se mulher)*(1,210 se Afro-Americano)] e Cockcroft-Gault (TFG = [(140-idade)*(Peso)*(0,85 se sexo feminino)]/(72*Creatinina plasmática), e os valores do *score* de GRACE. Em adição, foi calculado o *score* de TIMI para aqueles com enfarte sem supradesnivelamento do segmento ST [NSTEMI], para melhor caracterização deste subgrupo (Tabela 1).

Realizado *follow-up* de 24 meses (contacto telefónico realizado cada 3 meses) para avaliação da ocorrência de mortalidade por qualquer causa (*endpoint* primário), reenfarte, angina recorrente [definida como a recorrência de dor torácica de características idênticas à dor ocorrida aquando do EAM; ou novo episódio passível de categorizaçao como angina atípica ou angina típica], reinternamento por IC descompensada (obrigando a período de permanência no Hospital superior a 48 horas) e acidente vascular cerebral (AVC) isquémico (confirmado com a realização de TAC cranioencefálico).

As duas fórmulas de estimativa da TFG foram comparadas quanto ao impacto prognóstico neste tipo de doentes, nomeadamente a capacidade de predição de *endpoints* primários – MIH e mortalidade durante seguimento de 2 anos – e de *endpoints* secundários (descritos previamente) num *follow-up* de 2 anos. Como informação complementar, foi feita breve análise de eventual vantagem de alguma das fórmulas na avaliação da extensão/severidade da doença coronária.

Os doentes foram divididos em dois grupos: TFG < 60 mL/min/1,73 m^2 vs. TFG $\geq$ 60 mL/min/1,73 m^2.

Realizada análise estatística com SPSS v16.0: comparação de variáveis nominais com teste *chi-square*; teste *t-student* para comparação de variáveis contínuas; testes não paramétricos equivalentes quando adequado; análise univariada com teste *chi-square* para estabelecer eventual relação entre valor de TFG < 60 mL/min/1,73 m^2 e determinados *endpoints* cardiovasculares (com risco relativo respetivo e intervalo de confiança de 95%); análise multivariada com regressão logística para avaliar se a TFG, estimada pelas fórmulas MDRD e Cockcroft-Gault, pode ser incluída em modelos preditores de risco. Resultados com $p < 0,05$ considerados significativos. Traçadas curvas Kaplan-Meier para avaliar sobrevida consoante valores de TFG (*cut-off* 60 mL/min/1,73 m^2). Realizadas curvas ROC para comparar o valor prognóstico de ambas as fórmulas.

Resultados

Durante o internamento, verificaram-se 48 óbitos (10,6% dos doentes): idade média $77,2 \pm 9,9$ anos, 52,9% do sexo feminino, classe Killip (KK) médio na admissão $2,1 \pm 1,1$, Troponina I máxima $68,5 \pm 131,4$ ng/mL, *score* de GRACE $210,5 \pm 36,6$ (*score* de TIMI $3,9 \pm 0,9$ naqueles com NSTEMI) e TFG de $43,3 \pm 19,3$ mL/min/1,73m^2 pela fórmula MDRD e $52,5 \pm 30,3$ mL/min/1,73m^2 pela fórmula Cockcroft-Gault.

Durante o *follow-up*, verificaram-se 80 óbitos (19,8% dos doentes que tiveram alta após o EAM), apresentando estes doentes sobrevida média de $10,2 \pm 7,2$ meses, sendo maioritariamente do sexo masculino (55,8%), com idade média $77,4 \pm 10$, *score* de GRACE $180,4 \pm 34,8$ (*score* de TIMI $3,97 \pm 1,14$ naqueles com NSTEMI) e TFG de $50,14 \pm 28,5$ mL/min/1,73m^2 pela fórmula MDRD e $57,17 \pm 25,28$ mL/min/1,73m^2 pela fórmula Cockcroft-Gault.

Excluindo os doentes que faleceram no internamento (n = 48) ou durante o seguimento (n = 80), o *follow-up* médio foi de 23,8 meses. 313 doentes foram seguidos durante 24 meses completos, porém, em 10 casos, o seguimento não atingiu os 2 anos (*follow-up* médio de 17 meses neste pequeno grupo).

113 doentes (27,9%) apresentaram angina recorrente e 57 (14,2%) foram admitidos por novo EAM. 57 doentes (14,2%) foram recateterizados durante o *follow-up*, 70 (17,4%) admitidos por IC descompensada e em 20 doentes (4,9%) foi feito o diagnóstico de AVC. Reportados 397 eventos cardio/cerebrovasculares num período de 2 anos, dispersos por 200 doentes (49,6% dos 404 que tiveram alta após o EAM).

Fórmula MDRD

A TFG calculada pela fórmula MDRD separou os doentes em estadios consoante a presença/ausência de IR e a gravidade da mesma:

Documento descarregado de http://www.elsevier.pt el 23/05/2013. Copia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

- Estadio 2 (TFG entre 60 e 89 mL/min/1,73 m^2): N = 165 (36,5%);
- Estadio 3 (30-59 mL/min/1,73 m^2): N = 125 (27,7%);
- Estadio 4 (15-29 mL/min/1,73 m^2): N = 36 (8,2%);
- Estadio 5 (< 15 mL/min/1,73 m^2): N = 19 (4,2%);
- Todos os restantes: N = 107 (23,4%).

Os 48 doentes que faleceram durante o internamento apresentavam TFG mais baixa que os restantes 404 (43,3 ± 19,3 vs. 69,5 ± 30,2 mL/min/1,73m^2, p < 0,001). A TFG (MDRD) correlacionou-se negativamente com o *score* de GRACE (p < 0,001, r = −0,526) e um valor < 60 mL/min/1,73m^2 associou-se a doença coronária mais extensa (1,84 vasos afetados vs. 1,61, p = 0,047; 2,70 segmentos afetados vs. 2,20, p = 0,050) e maior risco de: MIH (20,2% vs. 3,8%, p < 0,001, OR 6,44, IC95% 3,11-13,32); IC aguda, [= KK máximo > KK na admissão ou KK na admissão > 1 em doente sem história de IC] (56,3% vs. 22,3%, p < 0,001, OR 4,47, IC95% 2,96-6,75); mortalidade no *follow-up* (34,8% vs. 12,2%, p < 0,001, OR 3,84, IC95% 2,04-7,22); reenfarte (26,4% vs. 8,0%, p < 0,001, OR 4,09, IC95% 1,99-8,39); re-internamento por IC descompensada (31,5% vs. 10,4%, p < 0,001, OR 3,95, IC95% 2,04-7,66); qualquer evento cardio/cerebrovascular (64,1% vs. 42%, p = 0,001, OR 2,47, IC95% 1,47-4,17). Considerando apenas doentes que faleceram durante o *follow-up*, uma TFG < 60 mL/min/1,73 m^2 associou-se a menor tempo médio de vida (16,3 vs. 19,5 meses, p = 0,001).

Modelo preditor de MIH em análise multivariada (*Hosmer-Lemeshow test*: 1,0; Nagelkerke R square: 0,606) incluindo valores da TFG calculados pelas duas fórmulas (variáveis contínuas) e todos os preditores de MIH em análise univariada, localizados previamente, incluiu as variáveis IC aguda na admissão (p = 0,022, OR 3,12, IC95% 1,80-9.06), GRACE para MIH (p = 0,014, OR 1,024, IC95% 1,004-1,044), TFG pela fórmula MDRD (p = 0,048, OR = 0,970, IC95% 0,94-0,98) e realização de revascularização (p = 0,018, OR 3,34, IC95% 2,01-9,87). A idade do doente, fatores de risco CV, extensão da necrose miocárdica e doença coronária, níveis de hemoglobina na admissão, valores da TFG calculados pela fórmula de Cockcroft-Gault e frequência cardíaca na admissão não foram incluídos no modelo preditor. Sujeitos com *missing values* para o modelo foram excluídos.

Análise multivariada incluindo valores da TFG calculados pelas duas fórmulas e outras variáveis com valor prognóstico aos 2 anos em análise univariada estabeleceu modelo preditor do mortalidade durante o seguimento (Hosmer-Lemeshow *test*: 0,612; Nagelkerke R *square*: 0,412) que incluiu as variáveis TFG calculada pela fórmula MDRD (variável contínua) [p < 0,001, OR 0,976, IC95% 0,962-0,989] e *score* de GRACE para MIH (p = 0,006, OR 1,013, IC95% 1,004-1,023). As restantes variáveis incluídas na análise, nomeadamente os fatores de risco CV tradicionais, ocorrência de IC aguda na admissão, extensão da doença coronária e presença prévia da mesma, TFG pela fórmula Cockcroft-Gault, níveis máximos de Troponina I, Hemoglobina na admissão e idade do doente não acrescentaram valor ao modelo.

A Tabela 2 e a curva Kaplan-Meier na Figura 1 avaliam a importância da TFG (fórmula MDRD) na avaliação do prognóstico destes doentes.

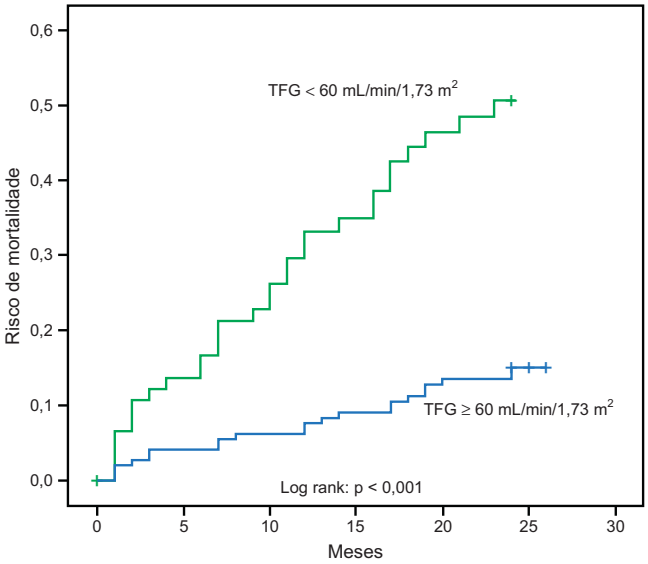

Figura 1 Curva Kaplan-Meier demonstrando o impacto da TFG calculada pela fórmula MDRD no risco de mortalidade nos 2 primeiros anos pós-alta.

A distribuição de eventos no *follow-up* (404 doentes) de acordo com o estadio de IR avaliado pela fórmula MDRD pode ser observada na Tabela 3.

Fórmula de Cockcroft-Gault

A fórmula de Cockcroft-Gault permitiu igualmente a separação dos doentes em estadios: 13 (2,9%) apresentavam IR estadio 5, 28 (6,3%) encontravam-se no estadio 4, 119 (26,4%) no estadio 3 e 130 (28,7%) no estadio 2 (os restantes 162 — 35,7% — não apresentavam IR).

Os 48 doentes que faleceram durante o internamento apresentavam TFG na admissão mais baixa (50,1 ± 28,5 vs. 77,9 ± 48,1 mL/min/1,73 m^2, p = 0,001), tal como sucedido com a fórmula MDRD. Uma TFG < 60 mL/min/1,73 m^2 não se associou a doença coronária mais extensa ou maior extensão da necrose miocárdica. Porém, este grupo de doentes apresentou *scores* de GRACE mais elevados, tanto para MIH (178,6 vs. 139,2, p < 0,001) como para mortalidade aos 6 meses (146,4 vs. 111,1, p < 0,001). Este valor de TFG associou-se a maior risco de MIH (20,3 vs. 3,4%, p < 0,001, OR 7,11, IC95% 2,28-22,2) e re-internamento por IC descompensada (20% vs. 5,3%, p = 0,016, OR 4,5, IC95% 1,22-16,57).

O risco de mortalidade pós-alta consoante os valores de TFG estimada por esta fórmula pode ser avaliado na Figura 2, enquanto a Tabela 4 descreve a sua capacidade de predição de risco. A distribuição de eventos no *follow-up* (404 doentes) de acordo com o grau de IR pode ser observada na Tabela 3.

O valor da TFG calculado por esta fórmula não foi incluído em quaisquer modelos preditores de MIH ou mortalidade no seguimento em análise multivariada por regressão logística, contrariamente ao sucedido com a fórmula MDRD. Este dado manteve-se inalterado mesmo após remoção da TFG calculada pela fórmula MDRD do grupo de variáveis testadas.

Para comparação mais fidedigna entre as duas fórmulas, as Figuras 3 e 4 ilustram curvas ROC avaliando o impacto

Documento descarregado de http://www.elsevier.pt em 23/05/2013. Cópia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

Tabela 2 Valor prognóstico da TFG calculada pela fórmula MDRD

TFG (mL/min/1,73 m^2) Fórmula MDRD	< 60	> 60	p
Vasos afetados	1,84 ± 1,03	1,61 ± 0,94	0,047
Segmentos afetados	2,70 ± 2,07	2,20 ± 1,73	0,050
Troponina I maxima	53,46 ± 106,78	39,18 ± 62,56	N.S.
GRACE mortalidade intra-hospitalar	181,5 ± 43,19	141,4 ± 35,65	< 0,001
GRACE mortalidade aos 6 meses	149,8 ± 32,24	114,1 ± 30,19	< 0,001
Score de TIMI (doentes com NSTEMI)	3,68 ± 1,21	3,12 ± 1,29	0,001
Mortalidade intra-hospitalar	20,2%	3,8%	< 0,001, OR 6,44 IC95% 3,11-13,32
Insuficiência cardíaca aguda	56,3%	22,3%	< 0,001, OR 4,47 IC95% 2,96-6,75
Mortalidade no *follow-up*	34,8%	12,2%	< 0,001, OR 3,84 IC95% 2,04-7,22
Insuficiência cardíaca descompensada	31,5%	10,4%	< 0,001, OR 3,95 IC95% 2,04-7,66
Angina recorrente	33,3%	24,9%	0,14
Reenfarte	26,4%	8,0%	< 0,001, OR 4,09 IC95% 1,99-8-39
Recateterização	10,9%	16,4%	0,23
Acidente vascular cerebral	6,6%	4,1%	0,37
Qualquer *endpoint*	64,1%	42,0%	0,001, OR 2,47 IC95% 1,47-4,17

da TFG calculada pelas fórmulas MDRD e Cockcroft-Gault no risco de mortalidade no seguimento e readmissão por IC descompensada.

Discussão

Um estudo realizado por Lekston et al. relatou o impacto prognóstico adverso da disfunção renal na doença cardiovascular[9]. Rutherford et al. confirmaram esta ideia, referindo que a estimativa da função renal, pelos valores de creatinina ou TFG calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault, tinha elevado valor preditor de mortalidade a curto/médio prazo em doentes com EAM[10]. Mielniczuk et al. descreveram um aumento do risco de reenfarte, angina recorrente ou outros *endpoints* cardiovasculares em doentes com declínio agudo da função renal nas primeiras horas de admissão por EAM[11], corroborando achados de Goldberg

Tabela 3 Distribuição de eventos conforme estadio da insuficiência renal [IR] (avaliada pelas fórmulas MDRD e Cockcroft-Gault)

Estadio de IR	Sem IR ou grau I	Grau II	Grau III	Grau IV	Grau V	p
Fórmula MDRD						
N	105	155	101	27	16	
Mortalidade	4,3%	18,2%	23,1%	66,7%	70%	< 0,001
Reenfarte	10%	7%	19,7%	23,1%	80%	< 0,001
Angina recorrente	33,3%	19%	28,8%	41,7%	60%	0,024
Recateterização	23,2%	12,2%	9%	15,4%	20%	0,17
Acidente vascular cerebral	2,9%	5,1%	8,8%	0%	0%	0,43
Insuficiência cardíaca descompensada	7,2%	13%	28,8%	41,7%	33,3%	0,001
Qualquer evento	43,5%	41,6%	58,8%	76,9%	88,9%	0,004
Fórmula de Cockcroft-Gault						
N	114	130	119	28	13	
Mortalidade	4,8%	12,1%	21,4%	0%	0%	N. S.
Reenfarte	4,7%	8,8%	20,7%	7,1%	0%	0,16
Angina recorrente	28,6%	20,6%	31%	0%	33,3%	N. S.
Recateterização	18,6%	15,2%	14,3%	0%	0%	N. S.
Acidente vascular cerebral	0%	6,1%	7,1%	0%	0%	N. S.
Insuficiência cardíaca descompensada	7%	3%	24,1%	21,4%	0%	0,056
Qualquer evento	34,9%	38,2%	55,2%	0%	50%	0,10

Documento descarregado de http://www.elsevier.pt el 23/05/2013. Copia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

Tabela 4 Valor prognóstico da TFG calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault

TFG (mL/min/1,73 m^2) Fórmula Cockcroft-Gault	< 60	> 60	p
Vasos afetados	1,81 ± 1,05	1,63 ± 0,89	0,21
Segmentos afetados	2,54 ± 2,17	2,22 ± 1,69	0,64
Troponina I máxima	59,95 ± 138,42	43,47 ± 70,43	0,096
GRACE mortalidade intra-hospitalar	178,6 ± 47,51	139,2 ± 37,84	< 0,001
GRACE mortalidade aos 6 meses	146,4 ± 36,31	111,1 ± 31,82	< 0,001
Score de TIMI (doentes com NSTEMI)	3,29 ± 1,33	3,22 ± 1,32	0,94
Mortalidade intra-hospitalar	20,3%	3,4%	< 0,001, OR 7,11 IC95% 2,28-22,2
Insuficiência cardíaca aguda	51,9%	22,4%	< 0,001, OR 3,73 IC95% 2,01-6,95
Mortalidade no *follow-up*	17,1%	8%	0,19
Insuficiência cardíaca descompensada	20%	5,3%	0,016, OR 4,5 IC95% 1,22-16,57
Angina recorrente	30,6%	25%	0,53
Reenfarte	16,7%	6,5%	0,089
Recateterização	14,3%	17,1%	0,71
Acidente vascular cerebral	5,7%	2,7%	0,43
Qualquer evento	51,4%	36,4%	0,09

et al., que demonstraram um aumento do risco cardiovascular a longo prazo (mortalidade e IC) em doentes com lesão renal moderada-severa (creatinina > 0,5 mg/dL acima do valor basal) na admissão pelo EAM índex[12].

A importância da avaliação da função renal foi também demonstrada em doentes submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP). Xie D. et al. relataram aumento da incidência de eventos cardiovasculares *major* pós-angioplastia com *stent* em doentes com TFG < 60 mL/min/1,73 m^2 vs. doentes sem IR[13]. Um estudo de Celik T. et al. realizado para investigar o impacto da TFG no grau de perfusão miocárdica pós-ICP concluiu que TFG < 60 mL/min/1,73 m^2 se associou a menor taxa de sucesso na obtenção de fluxo TIMI > 1[14].

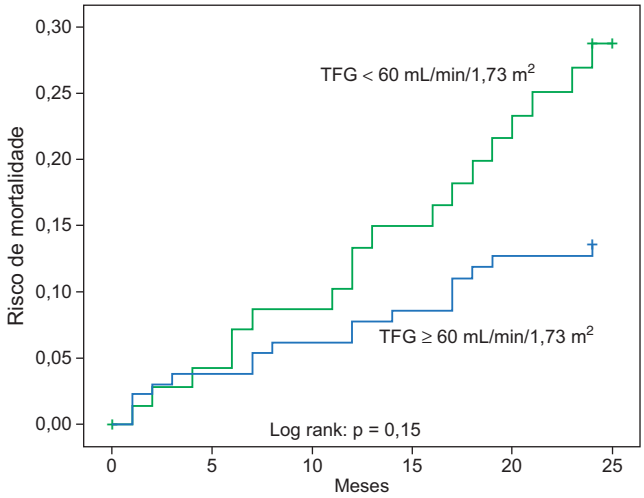

Figura 2 Curva Kaplan-Meier avaliando o impacto da TFG calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault no risco de mortalidade nos 2 primeiros anos pós-alta.

Cardarelli F. et al. concluiram que a IR grave se associa a maior risco de MIH pós-ICP, sobretudo em doentes jovens[15].

O impacto prognóstico da TFG na amostra atual não diferiu significativamente dos resultados obtidos nos estudos citados. Independentemente da fórmula usada, doentes que faleceram durante o internamento apresentavam TFG na admissão significativamente inferiores, e doentes com TFG < 60 mL/min/1,73 m^2 apresentaram *scores* de GRACE consideravelmente superiores, o que não surpreende, dada

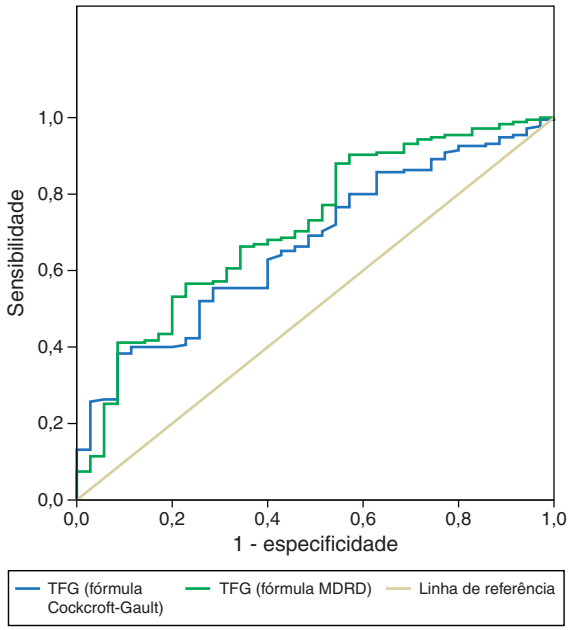

Figura 3 Curvas ROC avaliando e comparando o impacto da TFG calculada pelas 2 fórmulas em estudo no risco de mortalidade aos 2 anos: AUC (MDRD): 0,714; AUC (Cockcroft-Gault): 0,654.

Documento descarregado de http://www.elsevier.pt em 23/05/2013. Cópia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

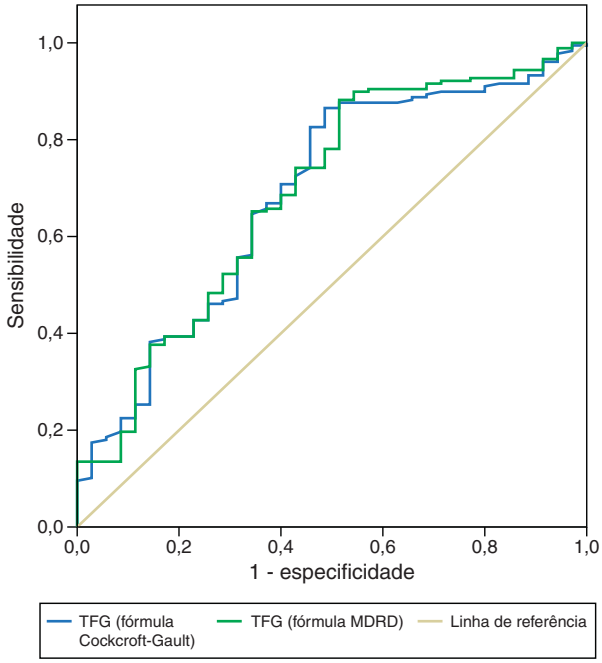

Figura 4 Curvas ROC avaliando e comparando o impacto da TFG calculada pelas 2 fórmulas em estudo no risco de readmissão por IC descompensada: AUC (MDRD): 0,689; AUC (Cockcroft-Gault): 0,685.

a inclusão dos valores de creatinina na fórmula de cálculo deste *score*. O risco de MIH, IC aguda e reinternamento por IC descompensada no seguimento foi superior em doentes com IR (independentemente da fórmula usada), corroborando os dados de Tamoaki N. et al., que sublinharam a importância da disfunção renal na predição do risco de IC refratária em doentes com doença coronária[16].

Apesar destes achados, múltiplos estudos têm sugerido que doentes com IR não recebem uma terapêutica suficientemente agressiva que o seu maior risco cardiovascular deveria exigir[3]. O elevado risco hemorrágico limita o uso de terapêutica antiagregante/hipocoagulante e reduz a taxa de revascularização percutânea. Na nossa amostra, pudemos constatar que doentes com IR foram menos vezes submetidos a estudo angiográfico, o que constitui um paradoxo, já que estes doentes apresentaram maior risco de reenfarte e angina recorrente (neste caso, sem atingir significância estatística).

A TFG assume papel de relevo na estratificação de risco de doentes com EAM e tal foi demonstrado na amostra atual. Têm sido desenvolvidos trabalhos comparando múltiplas formas de cálculo da TFG no que respeita à capacidade de predição de risco a curto, médio e longo prazo. Duas fórmulas têm merecido particular destaque: MDRD e Cockcroft-Gault.

Um estudo de Poggio E. et al. demonstrou superioridade da fórmula MDRD na estimativa da função renal em doentes com nefropatia diabética e/ou TFG < 60 mL/min/1,73 m^2 (avaliada pela excreção de 125 l-iotalamato). Pelo contrário, esta fórmula mostrou tendência a subestimar a TFG em indivíduos saudáveis e ambas as fórmulas sobrestimaram a força da associação da TFG com os níveis séricos de creatinina[17]. Chiara M. et al. relataram diferenças significativas nos valores de TFG calculados pelas fórmulas em estudo em cerca de 20% dos doentes, afetando os necessários ajustes terapêuticos nos doentes suscetíveis a complicações hemorrágicas e acrescentou que o doseamento baseado na fórmula de Cockcroft-Gault é preferível em doentes do sexo feminino, baixo peso e idade avançada[18]. O'Meara E. et al. compararam as duas fórmulas em doentes com IC avançada e concluíram que a fórmula MDRD apresenta maior sensibilidade e capacidade de estimativa da TFG quando esta atinge valores inferiores a 60 mL/min/1,73 m^2 [19]. Por sua vez, Szummer K. et al. compararam as duas fórmulas quanto ao valor prognóstico em doentes com EAM e concluíram que a fórmula de Cockcroft-Gault classifica uma maior percentagem de doentes nos níveis moderado/grave de IR, sobretudo em grupos do sexo feminino, idade avançada e baixo peso, e prevê mais eficientemente o risco de mortalidade aos 12 meses[20]. Em doentes pós-EAM com indicação para revascularização cirúrgica, a fórmula de Cockcroft-Gault mostrou-se mais eficaz na predição de MIH e a longo prazo[21].

Abaci A. et al. concluíram que a IR é um dos preditores mais importantes da extensão e gravidade da aterosclerose coronária, sobretudo em doentes diabéticos[22]. Na nossa amostra, doentes com TFG < 60 mL/min/1,73 m^2 calculada pela fórmula MDRD apresentaram maior extensão da coronariopatia, o mesmo não sucedendo quando a fórmula de Cockcroft-Gault foi usada. O aumento de risco cardiovascular proporcionado pela IR foi independente dos achados angiográficos, já que a extensão da doença coronária não se associou ao risco de mortalidade. Estes dados coincidem com os achados de Srinivasan B. et al., que relataram que a IR de grau moderado a grave aumenta o risco de EAM e mortalidade cardiovascular independentemente de quaisquer outras variáveis clínicas e qualquer evidência angiográfica prévia de doença coronária e respetiva extensão[23].

Na nossa amostra, não se verificou correlação entre os níveis máximos de Troponina I e a TFG (apesar de tendência para níveis mais altos de troponina I máxima em doentes com TFG < 60 mL/min/1,73 m^2 calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault). Estes achados confirmam as conclusões do VALIANT *Echo Study*[24], que visava determinar se seriam alterações da estrutura ou função cardíaca a determinar o aumento de risco pós-EAM de doentes com IR. Neste estudo, a função sistólica global, fração de ejeção, a dimensão dos segmentos enfartados e a função ventricular direita pós-EAM não foram influenciados pela função renal, sugerindo que seria sobretudo a disfunção diastólica a mediar o aumento de risco. Na amostra atual, a ausência de correlação entre os níveis de troponina I máxima e a TFG sugere que a disfunção sistólica ventricular esquerda pós-EAM em doentes com maior extensão de necrose miocárdica não será o mecanismo pelo qual a redução da TFG exerce o seu impacto prognóstico adverso.

As duas fórmulas em análise demonstraram capacidade preditora de MIH e IC aguda no internamento pelo EAM, sugerindo uma similaridade de eficácia na predição do risco cardiovascular intra-hospitalar (curto prazo), apesar de a fórmula MDRD ter a potencial vantagem adicional de ajudar a prever a extensão da doença coronária (ainda que de forma insuficientemente fidedigna para poder ser usada de forma isolada). Porém, apenas a TFG calculada

Documento descarregado de http://www.elsevier.pt em 23/05/2013. Cópia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

por esta última fórmula foi incluída em modelo preditor de MIH em análise multivariada, algo sucedido mesmo quando as duas fórmulas foram concomitantemente incluídas na análise. Os valores de TFG pela fórmula MDRD assumem valor prognóstico a curto prazo independente de qualquer outra variável e capaz de acrescentar valor a modelo bem estabelecido na comunidade científica, *score* de GRACE, e à ocorrência de IC aguda na admissão, reconhecidamente associada a pior prognóstico.

A ausência de associação, na nossa amostra, entre a TFG (Cockcroft-Gault) e o *score* de TIMI nos doentes com NSTEMI justifica um esclarecimento adicional. A documentação prévia de doença coronária é um dos itens do *score* de TIMI que poderia limitar a força de eventual associação com a TFG calculada pela fórmula Cockcroft-Gault. Na verdade, esta não se revelou preditora da extensão da doença coronária na nossa amostra e provavelmente não seria preditora de lesões estenóticas prévias (um dos itens do TIMI), já que doentes com doença coronária prévia conhecida não apresentavam TFG significativamente mais baixas na admissão, na nossa população. A exclusão de doentes com disfunção renal moderada a grave do estudo que originou o *score* de TIMI (ainda que não fosse explicitamente um critério *major* de exclusão)[25] pode ter estado também na origem destes achados.

O maior impacto prognóstico do cálculo da TFG pela fórmula MDRD (vs. Cockcroft-Gault) foi bem visível a médio prazo. De facto, esta fórmula ajudou a prever o risco de mortalidade no seguimento, a taxa de reinternamento por IC descompensada e o reenfarte. Doentes com TFG < 60 mL/min/1,73 m^2 (vs. TFG $\geq$ 60 mL/min/1,73 m^2) calculada por esta fórmula (MDRD) apresentaram risco de um qualquer evento cardiovascular num *follow-up* de 2 anos quase 2,5 vezes superior. A TFG calculada pela fórmula MDRD (mas não a calculada pela fórmula Cockcroft-Gault) assumiu-se como preditora independente de mortalidade no *follow-up*, acrescentando valor ao próprio *score* de GRACE. Porém, a maior taxa de reenfarte e angina recorrente (neste caso, sem atingir significância estatística) nestes doentes não se traduziu numa maior taxa de recateterização, paradoxo já referido e documentado em estudos anteriores[26].

O impacto prognóstico da TFG calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault não foi tão pronunciado. De facto, apesar da eficácia enquanto preditora univariada de risco intrahospitalar e de IC (aguda e aos 2 anos), esta fórmula não foi incluída em qualquer modelo de predição de MIH e mortalidade no seguimento em análise multivariada e não ajudou a prever o risco de reenfarte. Doentes com TFG < 60 mL/min/1,73 m^2 por esta fórmula mostraram apenas uma tendência para maior risco cardiovascular global aos 2 anos (ocorrência de qualquer *endpoint*; p = 0,09). As curvas ROC desenvolvidas estabelecem ligeira superioridade da fórmula MDRD na predição do risco de mortalidade no *follow-up* e uma equiparidade na predição do risco de readmissão por IC descompensada.

A aparente ausência de associação entre a TFG e o risco de AVC requer clarificação, dado que os estudos feitos até ao momento nesta área têm sido contraditórios. Alan G. et al. relataram aumento do risco de tromboembolia cerebral em doentes renais com fibrilhação auricular proporcional à gravidade da IR, independente de quaisquer outros potenciais preditores e aditivo à capacidade preditora da proteinúria[27]. Pelo contrário, um estudo de Bouchi R. et al. demonstrou que o aumento do risco de AVC em indivíduos com IR é mediado pela albuminúria e não pela TFG *per se*[28], e Bos M. et al. descreveram uma forte associação entre baixos níveis de TFG e o risco de AVC hemorrágico, negando, no entanto, qualquer associação com o risco global de AVC (independentemente do tipo) e o risco de AVC isquémico[29]. Na nossa amostra, a TFG não ajudou a prever o risco de AVC isquémico, embora se tenham verificado mais casos de AVC no grupo de doentes com TFG < 60 mL/min/1,73 m^2 independentemente da fórmula usada. O baixo número de eventos cerebrovasculares documentados limitou esta análise.

Os nossos resultados sugerem menor validação da fórmula de Cockcroft-Gault na estratificação do risco a médio prazo em doentes admitidos por EAM, ainda que a desvantagem para a fórmula MDRD seja pouco significativa, como comprovam as curvas ROC. Apesar da utilidade na avaliação prognóstica no internamento e na predição do risco de IC, a capacidade preditora do risco a médio prazo parece ser ligeiramente inferior à proporcionada pela fórmula MDRD, contrariamente ao que outros autores demonstraram[20,21].

Fórmulas de estimativa da TFG são menos fidedignas em populações com características diferentes daquelas que as originaram. Quando uma fórmula é usada numa amostra com um intervalo de TFG diferente do da população que lhe deu origem, verifica-se tendência para desvio das TFG calculadas em direção à média na população de origem (regressão para a média). Uma equação desenvolvida numa população com baixa TFG tenderá a subestimar a TFG se usada numa amostra de indivíduos saudáveis. As fórmulas atuais foram desenvolvidas em doentes com IR crónica, pelo que tenderão globalmente a subestimar a TFG na amostra atual de doentes admitidos por EAM (a maioria dos quais com função renal relativamente conservada). Por outro lado, estas fórmulas não têm em conta todos os determinantes dos níveis de creatinina sérica, como alterações do peso/massa muscular não dependentes da idade, sexo ou raça, a dieta e maior/menor secreção tubular. De referir ainda que estas fórmulas não foram inicialmente criadas para aplicação em doentes hemodinamicamente instáveis (uma parcela pequena, porém não negligenciável, da amostra)[30]. Estes vieses condicionam o impacto prognóstico da TFG em doentes admitidos por EAM e acredita-se que a sua influência seja ligeiramente superior na fórmula de Cockcroft-Gault por ser uma fórmula menos recente/atualizada.

As últimas *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia relativas a doentes com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST referem que a avaliação da função renal pela fórmula MDRD é mais adequada, ressalvando que, na prática clínica diária, o cálculo do *clearance* da creatinina pela fórmula de Cockcroft-Gault é também uma opção viável[31].

Apesar de todas estas considerações, é de particular importância para o clínico a noção de que a disfunção renal, mesmo que subclínica, identifica um maior risco cardiovascular e se associae a pior prognóstico. A sua associação a doença coronária mais extensa, maior exposição aos efeitos secundários dos fármacos, maior taxa de complicações de procedimentos invasivos, maior incidência de comorbilidades, entre outros, impossibilitam que este tema seja reduzido a uma questão quase matemática, dada a sua enorme complexidade.

Documento descarregado de http://www.elsevier.pt em 23/05/2013. Cópia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

Algumas das limitações deste estudo deverão ser mencionadas:

- tamanho da amostra. Estudos com amostras de maiores dimensões serão necessários para conclusões mais fidedignas;
- Não foi calculado o *score* de TIMI para os doentes com STEMI, apenas naqueles com NSTEMI;
- reinternamento por IC descompensada é um evento difícil de definir e uniformizar. Os autores incluíram apenas doentes cuja estadia no Hospital tenha sido superior a 48 horas; porém, esta medida não impede que tenham sido incluídos na mesma análise doentes com apresentações clínicas de gravidade muito variável;
- A classificação de Killip foi usada para avaliar a eventual presença de IC aguda. No entanto, os autores reconhecem a imprecisão do termo. De facto, a IC é um quadro clínico bem definido e que implica a presença de sintomas (de gravidade variável). Um doente em classe II de Killip não apresenta necessariamente sintomas de IC, pelo que não será totalmente correto classificá-lo como tendo IC aguda;
- Seria importante dispor de outros parâmetros de avaliação da função renal, nomeadamente os níveis de ureia e cistatina C na admissão, já que, segundo estudos recentes, estas variáveis poderão equiparar-se à TFG ou mesmo ultrapassá-la na capacidade de predição de risco. Seria interessante avaliar se a TFG calculada pela fórmula MDRD se manteria como preditora independente de mortalidade se os níveis de ureia e/ou cistatina C fossem incluídos na análise.

Conclusões

A estimativa da TFG é indispensável em doentes admitidos por EAM. Além de permitir a administração de doses eficazes e seguras de amplo espetro de fármacos necessários nestes doentes, permite estratificação global do risco cardiovascular intra-hospitalar e a médio prazo.

O estudo atual sugere ligeira superioridade da fórmula MDRD na avaliação prognóstica destes doentes quando comparada com a fórmula de Cockcroft-Gault. De facto, a TFG calculada pela primeira fórmula assumiu-se como preditora independente de mortalidade intra-hospitalar e nos dois primeiros anos pós-alta, algo não verificado quando a segunda fórmula foi utilizada. Os modelos estabelecidos em análise multivariada e as curvas ROC desenvolvidas comprovaram a maior adequabilidade da aplicação da fórmula MDRD, em detrimento da fórmula de Cockcroft-Gault, na avaliação clínica destes doentes e na estratificação de risco cardiovascular, sugerindo que seja dada preferência à fórmula MDRD em doentes admitidos numa UCIC com o diagnóstico de EAM. Importa reter, no entanto, que a diferença entre o valor prognóstico das duas fórmulas não é particularmente significativa, pelo que a avaliação da função renal *per se*, independentemente da fórmula usada, deverá assumir papel primordial sem constrangimentos associados à escolha da fórmula mais adequada.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Anavekar N, Pfeffer M. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. Kidney International. 2004;66:S11–5.
2. Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Renal Function and Risk of Coronary Heart Disease in General Populations. PLoS Med. 2007;4:e270.
3. Wright R, Reeder G, Herzog C, et al. Acute Myocardial Infarction and Renal Dysfunction: A High-Risk Combination. Ann Intern Med. 2002;137:563–70.
4. Afshinnia F, Avazi P, Chadow HL. Glomerular filtration rate on admission independently predicts short-term in-hospital mortality after acute myocardial infarction. Am J Nephrol. 2006;26:408–14.
5. Avanekar N, McMurray J, Velazquez E, et al. Relation between Renal Dysfunction and Cardiovascular Outcomes after Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2004;351:1285–95.
6. Holzmann J, Ivert T, Jungner I, et al. Renal function assessed by two different formulas and incidence of myocardial infarction and death in middle-aged men and women. J Inter Med. 2010;267:357–69.
7. Pimenta E, Ramos R, Gun C, et al. Evolução da função renal na fase aguda do enfarto do miocárdio como fator prognóstico de eventos na fase intra-hospitalar e em um ano de seguimento. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2006;86:170–4.
8. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. Int J Epidemiol. 2011;40:139–46.
9. Lekston A, Kurek A, Tynior B. Impaired renal function in acute myocardial infarction. Cardiol J. 2009;16:400–6.
10. Rutherford E, Leslie S, Soiza R. Creatinine and eGFR are similarly predictive of outcome of acute coronary syndrome. Int J Cardiol. 2010;141:118–20.
11. Mielniczuk LM, Pfeffer MA, Lewis EF, et al. Acute decline in renal function, inflammation, and cardiovascular risk after an acute coronary syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4: 1811–7.
12. Goldberg A, Kogan E, Hammerman H, et al. The impact of transient and persistent acute kidney injury on long-term outcomes after acute myocardial infarction. Kidney Int. 2009;76: 900–6.
13. Xie D, Hou YQ, Hou FF, et al. Coronary stenting does not improve the long-term cardiovascular outcome of patients with mild to moderate renal insufficiency. Chin Med J. 2009;122:158–64.
14. Celik T, Iyisoy A, Yuksel CU, et al. Impact of admission glomerular filtration rate on the development of poor myocardial perfusion after primary percutaneous intervention in patients with acute myocardial infarction. Coron Artery Dis. 2008;19:543–9.
15. Cardarelli F, Bellasi A, Ou FS, et al. Combined impact of age and estimated glomerular filtration rate on in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2009;103:766–71.
16. Nakata T, Hashimoto A, Wakabayashi T, et al. Prediction of New-Onset Refractory Congestive Heart Failure Using Gated Myocardial Perfusion SPECT Imaging in Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol Img. 2009;2:1393–400.
17. Poggio E, Wang X, Greene T, et al. Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations in the Estimation of GFR in Health and in Chronic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol. 2005;16:459–66.
18. Melloni C, Peterson E, Chen A, et al. Cockcroft-Gault Versus Modification of Diet in Renal Disease: Importance of Glomerular Filtration Rate Formula for Classification of Chronic Kidney Disease in Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. J Am Coll Cardiol. 2008;51:991–6.

Documento descarregado de http://www.elsevier.pt el 23/05/2013. Copia para uso pessoal, está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma.

19. Meara E, Chong K, Gardner R, et al. The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equations provide valid estimations of glomerular filtration rates in patients with advanced heart failure. Eur J Heart Fail. 2006;8:63–7.
20. Szummer K, Lundman P, Jacobson S, et al. Cockcroft-Gault is better than the Modification of Diet in Renal Disease study formula at predicting outcome after a myocardial infarction: data from the Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). Am Heart J. 2010;159:979–86.
21. Lin Y, Zheng Z, Li Y, et al. Impact of Renal Dysfunction on Long-Term Survival After Isolated Coronary Artery Bypass Surgery. Ann Thorac Surg. 2009;87:1079–84.
22. Abaci A, Sen N, Yazici H, et al. Renal dysfunction is the most important predictor of the extent and severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. Coron Artery Dis. 2007;18:463–9.
23. Beddhu S, Allen-Brady K, Cheung A, et al. Impact of renal failure on the risk of myocardial infarction and death. Kidney International. 2002;62:1776–83.
24. Verma A, Anavekar N, Meris A, et al. The Relationship Between Renal Function and Cardiac Structure, Function, and Prognosis After Myocardial Infarction: The VALIANT Echo Study. J Am Coll Cardiol. 2007;50:1238–45.
25. Antman E, Cohen M, Bernink P, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non–ST Elevation MI. JAMA. 2000;284:835–42.
26. Radia H. STEMI and NSTEMI patients with CKD receive fewer evidence-based treatments and show higher mortality rates. Circulation. 2010;121:345–7.
27. Go A, Fang M, Udaltsova N, et al. Impact of Proteinuria and Glomerular Filtration Rate on Risk of Thromboembolism in Atrial Fibrillation. Circulation. 2009;119:1363–9.
28. Bouchi R, Babazono T, Nyumura I, et al. Is a reduced estimated glomerular filtration rate a risk factor for stroke in patients with type 2 diabetes? Hypertension Res. 2009;32:381–6.
29. Bos M, Koudstaal P, Hofman A, et al. Decreased Glomerular Filtration Rate Is a Risk Factor for Hemorrhagic But Not for Ischemic Stroke. Stroke. 2007;38:3127.
30. Stevens L, Levey A. Clinical Implications of Estimating Equations for Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med. 2004;141:959–61.
31. Hamm C, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2011;32:2999–3054.