

EDUARDO GOMES LIMA

Avaliação prognóstica em longo prazo de pacientes diabéticos portadores de insuficiência renal crônica leve a moderada e doença coronária multiarterial submetidos aos tratamentos clínico, cirúrgico ou angioplastia

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Whady Armindo Hueb

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Lima, Eduardo Gomes

Avaliação prognóstica em longo prazo de pacientes diabéticos portadores de insuficiência renal crônica leve a moderada e doença coronária multiarterial submetidos aos tratamentos clínico, cirúrgico ou angioplastia / Eduardo Gomes Lima. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: Whady Armino Hueb.

Descritores: 1.Doença das coronárias 2.Insuficiência renal crônica
3.Diabetes Mellitus 4.Revascularização miocárdica 5.Angioplastia

USP/FM/DBD-361/14

Dedicatória

A Deus, pela sua providência e soberano propósito, permitiu que a história de minha vida tomasse um rumo dedicado ao estudo e cuidado ao outro.

A minha esposa Katiússia e meu filho Filipe, alegrias de minha vida, tão pacientes no tempo dispensado à ciência.

A meus pais, João Cláudio e Neuma, pelo exemplo de caráter e ética tão cruciais em minha formação.

“Bem-aventurado o homem que acha sabedoria, e o homem que
adquire conhecimento. Porque melhor é a sua mercadoria do que a
mercadoria de prata, e a sua renda do que o ouro mais fino.”

Provérbios 3:13,14

Agradecimentos

Ao Professor Dr. Whady Hueb, com quem tive a honra de conviver diariamente durante os últimos 8 anos. Professor na acepção mais correta da palavra, modelo de médico e pesquisador, ensinou-me aquilo que não se aprende nos livros.

Aos professores José Otho Leal Nogueira e José Walter Correia, para que eu não caia no erro da ingratidão de não reconhecer aqueles que me fizeram tomar gosto pela medicina clínica durante a graduação, observando-os no raciocínio clínico e no lidar com o paciente.

A todos do grupo MASS, pelo apoio e dedicação durante todo o tempo, desde a concepção deste projeto até o presente momento.

A Laura Caringe, Myrthes Takiuti e Eliana Lima, pelo companheirismo extremo ao longo desta caminhada.

A Marcela Silva, Teryo Nakano e Priscyla Myiamoto, pela ajuda tão preciosa na coleta dos dados para esta pesquisa.

Ao Prof. Carlos Serrano e demais colegas da Unidade de Aterosclerose, pelo estímulo no desenvolvimento desta tese.

A Simone Santos e Monique Torres, que tanto me ajudam na lida diária.

A Cibele Garzillo, minha dupla no trabalho diário, pelo apoio durante a execução desta tese.

A Paulo Cury Rezende, pela ajuda na revisão do presente trabalho.

A Desiderio Favarato, pelo ensino tão precioso em estatística.

A meu amigo e dupla de residência médica Ricardo Vieira, um verdadeiro exemplo de empolgação com a ciência.

Aos colegas do Hospital Nove de Julho, Aquiles Wanghon, Cristina Molina, Liliane Neves e Fernando Ganem, pelo apoio diário tão importante neste período de pós-graduação.

Aos Residentes do InCor-HCFMUSP, que tanto me incentivam a buscar mais conhecimento, para que possa dividir.

Aos pacientes, verdadeira razão de nossa profissão!

À Igreja Batista Paulistana, pelas orações, incentivo e compreensão nos momentos mais difíceis.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas.....	X
Lista de Tabelas.....	xii
Lista de Figuras.....	xiii
Resumo.....	xvi
Summary.....	xviii
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 MÉTODOS.....	6
2.1 Desenho do estudo	7
2.2 Recrutamento de pacientes no registro	7
2.3 Critérios de inclusão	8
2.4 Critérios de não Inclusão.....	8
2.5 Definições.....	9
2.5.1 Insuficiência renal crônica	9
2.5.2 Diabetes mellitus	10
2.5.3 Doença arterial coronária	10
2.6 Protocolos de tratamento	11
2.7 Seguimento clínico.....	12
2.8 Desfechos	13
2.9 Análise estatística	13
3 RESULTADOS	15
3.1 Características demográficas, laboratoriais e angiográficas iniciais.....	16
3.2 Comparação entre os estratos de função renal	20
3.3 Comparação entre os tipos de tratamento em diferentes estratos de função renal	23
3.3.1 Desfecho por grupo de tratamento no estrato com função renal preservada.....	23
3.3.2 Desfecho por grupo de tratamento no estrato com IRC discreta	35

3.3.3	Desfecho por grupo de tratamento no estrato com IRC moderada	38
3.4	Comparação entre os estratos de função renal nos diferentes tipos de tratamento	41
3.4.1	Desfecho por estrato de função renal em pacientes submetidos à CRM	41
3.4.2	Desfecho por estrato de função renal em pacientes submetidos à ICP	52
3.4.3	Desfecho por estrato de função renal em pacientes submetidos a TM	54
4	DISCUSSÃO.....	56
5	CONCLUSÃO	69
6	REFERÊNCIAS	71

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A1C	-	Hemoglobina glicada
ADA	-	American Diabetes Association
ADMA	-	Asymmetric Dimethyl Arginina
APPROACH	-	Alberta Provincial Project for Outcomes Assessment in Coronary Heart Disease
ARIC	-	Atherosclerosis Risk in the Communities
ARTS	-	Arterial Revascularization Therapies Study
AVE	-	Acidente vascular encefálico
BARI	-	The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation
BMP	-	Bone morphogenetic protein
BMPR	-	Bone morphogenetic protein receptors
BRA	-	Bloqueadores do receptor de angiotensina
CarDia	-	Coronary Artery Revascularization in Diabetes Trial
CCS	-	Canadian Cardiovascular Society
CK-MB	-	Creatinofosfoquinase MB
CRM	-	Cirurgia de revascularização miocárdica
DAC	-	Doença arterial coronária
DM	-	Diabetes mellitus
ECG	-	Eletrocardiograma
FEVE	-	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FREEDOM	-	Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease

HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HMG-CoA	- Hidroximetilglutaril-coenzima A
HOPE	- Heart Outcomes Prevention Evaluation
HR	- Hazard ratio
IAM	- Infarto agudo do miocárdio
IC	- Intervalo de confiança
ICAM-1	- Intercellular cell adhesion molecule 1
ICP	- Intervenção coronária percutânea
IDNT	- Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial
IECA	- Inibidores da enzima de conversão de angiotensina
IRC	- Insuficiência renal crônica
KDOQI	- Kidney disease outcomes quality initiative
MASS	- Medicine, Angioplasty, or Surgery Study
MDRD	- Modification of diet in renal disease
NHANES	- National Health and Nutrition Examination Survey
NO	- Óxido nítrico
PCR	- Proteína C reativa
RENAAL	- Reduction of End Points in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan
RFG	- Ritmo de filtração glomerular
RR	- Risco relativo
TM	- Tratamento medicamentoso
VCAM-1	- Vascular cell adhesion molecule 1
SUS	- Sistema Único de Saúde
SYNTAX	- The Synergy between Percutaneous Coronary Intervention and Cardiac Surgery Study

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estadiamento e classificação da insuficiência renal crônica	9
Tabela 2 - Critérios diagnósticos para o Diabetes	10
Tabela 3 - Características basais dos pacientes	19
Tabela 4 - Taxas de eventos de acordo com a função renal e a opção terapêutica	24

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Gráfico de fluxo da seleção de pacientes	18
Figura 2 -	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência livre de eventos combinados, de acordo com a função renal	20
Figura 3 -	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência, de acordo com a função renal	21
Figura 4 -	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência livre de eventos combinados, de acordo com o tipo de tratamento no estrato com função renal preservada.....	25
Figura 5 -	Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre o evento primário combinado e as opções terapêuticas (ICP e CRM), dentro dos estratos de função preservada	26
Figura 6 -	Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre o evento primário combinado e as opções terapêuticas (CRM e TM), dentro dos estratos de função renal	27
Figura 7 -	Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre morte e as opções terapêuticas (TM e CRM), dentro dos estratos de função renal.....	28
Figura 8 -	Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre o evento primário combinado e as opções terapêuticas (ICP e CRM), dentro dos estratos de função renal	29
Figura 9 -	Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre IAM e as opções terapêuticas (TM e CRM), dentro dos estratos de função renal.....	30
Figura 10 -	Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre IAM e as opções terapêuticas (ICP e CRM), dentro dos estratos de função renal.....	31
Figura 11 -	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência livre de revascularização adicional, de acordo com o tipo de tratamento no estrato com função renal preservada.....	32

Figura 12 - Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre revascularização adicional e as opções terapêuticas (TM e CRM), dentro dos estratos de função renal	33
Figura 13 - Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre revascularização adicional e as opções terapêuticas (ICP e CRM), dentro dos estratos de função renal	34
Figura 14 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência livre de eventos combinados, de acordo com o tipo de tratamento no estrato com IRC discreta.....	36
Figura 15 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência livre de revascularização adicional, de acordo com o tipo de tratamento no estrato com IRC discreta.....	37
Figura 16 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência livre de eventos combinados, de acordo com o tipo de tratamento no estrato com IRC moderada	39
Figura 17 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência livre de revascularização adicional, de acordo com o tipo de tratamento no estrato com IRC moderada	40
Figura 18 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência livre de eventos combinados, de acordo com o estrato de função renal no grupo CRM	42
Figura 19 - Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre o evento primário combinado e os estratos de função renal (IRC discreta e IRC moderada), dentro das opções terapêuticas	43
Figura 20 - Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre o evento primário combinado e os estratos de função renal (função renal preservada e IRC moderada), dentro das opções terapêuticas.....	44
Figura 21 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência, de acordo com o estrato de função renal no grupo CRM	45
Figura 22 - Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre morte e os estratos de função renal (função renal preservada e IRC moderada), dentro das opções terapêuticas.....	46

Figura 23 -	Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre o evento primário combinado e os estratos de função renal (IRC discreta e IRC moderada), dentro das opções terapêuticas	47
Figura 24 -	Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre IAM e os estratos de função renal (função renal preservada e IRC moderada), dentro das opções terapêuticas.....	48
Figura 25 -	Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre IAM e os estratos de função renal (IRC discreta e IRC moderada), dentro das opções terapêuticas.....	49
Figura 26 -	Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre revascularização adicional e os estratos de função renal (IRC discreta e IRC moderada), dentro das opções terapêuticas	50
Figura 27 -	Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre revascularização adicional e os estratos de função renal (função renal preservada e IRC moderada), dentro das opções terapêuticas	51
Figura 28 -	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência livre de eventos combinados, de acordo com o estrato de função renal no grupo ICP	53
Figura 29 -	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência livre de eventos combinados, de acordo com o estrato de função renal no grupo TM	55

Resumo

Lima EG. *Avaliação prognóstica em longo prazo de pacientes diabéticos portadores de insuficiência renal crônica leve a moderada e doença coronária multiarterial submetidos aos tratamentos clínico, cirúrgico ou angioplastia* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2014.

Introdução: Entre pacientes portadores de doença arterial coronária (DAC), o Diabetes mellitus indica um pior prognóstico. A associação com doença renal crônica parece conferir risco cardiovascular adicional a essa população. Há poucos estudos comparando os diferentes tratamentos para DAC na população de diabéticos com insuficiência renal crônica (IRC). **Objetivo:** Comparar diferentes tratamentos para DAC em uma população portadora de diabetes tipo 2 estratificada por níveis de função renal. **Métodos:** Estudo observacional, prospectivo do tipo registro, selecionou do Registro Geral do Grupo MASS pacientes portadores de Diabetes tipo 2 com doença coronariana crônica submetidos aos tratamentos medicamentoso exclusivo (TM), cirúrgico (CRM) ou percutâneo (ICP). Todos os pacientes eram portadores de doença coronária multiarterial, função ventricular preservada, sendo a função renal estimada pelo método de Cockcroft-Gault e grupada em três estratos: 1) função renal preservada (clearance de creatinina > 90 mL/min), 2) IRC discreta (60-89 mL/min) e 3) IRC moderada (30-59 mL/min). Os desfechos primários foram uma combinação de morte, infarto do miocárdio não fatal ou necessidade de intervenções adicionais. **Resultados:** Foram selecionados em um período entre 1995 e 2010, 763 pacientes, com seguimento médio de 5,4 anos e alocados em três estratos: estrato 1 (N=270) foi formado por 122 pacientes submetidos à CRM, 72 submetidos à ICP e 76 submetidos ao TM; estrato 2 (N=367), composto por 167 pacientes submetidos à CRM, 92 submetidos à ICP e 108 submetidos ao TM; estrato 3 (N=126), composto por 46 pacientes submetidos à CRM, 40 pacientes submetidos à ICP e 40 pacientes submetidos ao TM. As taxas de sobrevivência livres de eventos foram 80,4%, 75,7% e 67,5% para os estratos 1, 2 e 3 respectivamente ($P=0,037$). As taxas de sobrevivência entre os pacientes dos estratos 1, 2 e 3 foram 91,1%, 89,6% e 76,2%, respectivamente ($P=0,001$) (HR:0,69; 0,51-0,95; $P=0,024$ para estrato 1 versus 3). Comparando-se as estratégias terapêuticas dentro de cada estrato, observou-se similaridade nas taxas de morte ou infarto em todos os estratos. Por outro lado, observou-se uma menor taxa de revascularização adicional em indivíduos submetidos a CRM ($P<0,001$, $P<0,001$ e $P=0,029$ para os estratos 1, 2 e 3, respectivamente). Uma maior mortalidade foi encontrada entre os estratos 3 e 2 no grupo CRM (HR: 0,42; 0,18-0,99; $P=0,04$). **Conclusão:** Comparados com pacientes com função renal preservada, pacientes portadores de IRC evoluem com maior incidência de mortalidade independente da estratégia terapêutica. Por outro lado, o tratamento medicamentoso alcançou os mesmos índices de eventos cardiovasculares quando comparados com a intervenção cirúrgica ou percutânea. Em contrapartida, a intervenção cirúrgica conferiu menor incidência de reintervenção, independente da condição renal.

Descritores: Doença das Coronárias, Insuficiência Renal Crônica, Diabetes mellitus, Revascularização Miocárdica, Angioplastia.

Summary

Lima EG. *Long-term outcomes of patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus with chronic kidney disease undergoing surgery, angioplasty, or medical treatment* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2014.

Introduction: Diabetes Mellitus is a risk factor associated with worse prognosis in patients with coronary artery disease (CAD). Some studies have demonstrated that this prognosis has additional risk when associated with chronic kidney disease. There are few data available comparing different therapies for multivessel CAD among patients with diabetes and CKD in a long-term follow-up. **Objective:** To compare three different therapeutic strategies for CAD among diabetic patients stratified by renal function. **Methods:** This is a prospective, registry-based and single center study that enrolled patients from the MASS Group Registry. Type 2 diabetic patients with multivessel CAD were allocated to three different treatment strategies: coronary artery bypass graft (CABG), angioplasty (PCI), and optimized medical therapy alone (MT). Data were analyzed according to estimated glomerular filtration rate in 3 strata: normal ($> 90\text{mL/min}$), mild CKD ($60\text{-}89\text{mL/min}$), and moderate CKD ($30\text{-}59\text{mL/min}$). Primary endpoint was combined of overall mortality, acute myocardial infarction (AMI) and need for additional revascularization. Multivariate Cox proportional hazard survival analysis was performed to assess whether the associations of groups with all-cause mortality and other end points considered was independent of potential confounders. Demographic and clinical variables, as well as treatment applied were included in the analysis. **Results:** From 1995 to 2010, patients enrolled ($N=763$) were followed for a mean time of 5.4 years. Among normal renal function patients ($N=270$), 122 underwent CABG, 72 PCI, and 76 MT; among mild CKD patients ($N=367$), 167 underwent CABG, 92 PCI, and 108 MT; and for moderate CKD patients ($N=126$), 46 underwent CABG, 40 PCI, and 40 MT. Survival free of events were 80.4%, 75.7% e 67.5% for strata 1, 2 and 3 respectively ($P=0.037$). Survival rates among patients with no, mild, and moderate CKD are respectively 91.1%, 89.6%, and 76.2% ($P=0.001$) (HR:0.69; 0.51-0.95; $P=0.024$ for stratum 1 versus 3). Comparing treatment strategies in patients according to the renal function strata, we found no differences regarding overall mortality or AMI irrespective of strata. On the other hand, the need of additional revascularization was different in all strata, favoring CABG group ($P<0.001$, $P<0.001$, and $P=0.029$ for no, mild, and moderate CKD respectively). Comparing different strata of renal function among treatments we found a higher risk of death among moderate CKD subjects compared to mild CKD (HR:0.42; 0.18-0.99; $P=0.04$) in CABG group. **Conclusion:** Among diabetic patients with CAD, mortality rates were higher among patients with CKD. Nevertheless, revascularization procedures groups had similar rates of cardiovascular events compared to MT alone, except for less need of additional revascularization in CABG group in all renal function strata.

Descriptors: Coronary Disease; Renal Insufficiency, Chronic; Diabetes Mellitus; Myocardial Revascularization; Angioplasty.

1 Introdução

A doença renal crônica afeta cerca de 13% da população nos Estados Unidos da América. Destes, cerca de 341 mil estão em hemodiálise e 140 mil foram submetidos a transplante renal ⁽¹⁾. Não há dados suficientes disponíveis para estimar a magnitude da prevalência dessa moléstia em nosso meio. Admitindo-se a similaridade populacional americana com a população brasileira, estima-se que no Brasil, cerca de 16 milhões de indivíduos seriam portadores de doença renal crônica em vários estágios de evolução ⁽²⁾. Conforme os dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia, o custo do atendimento em nosso meio chega a 2 bilhões de reais investidos em terapia dialítica pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ⁽³⁾.

A relação entre a insuficiência renal crônica (IRC) e a doença cardiovascular é próxima, e é demonstrada em indivíduos com doença renal avançada. Nessa população, observou-se que metade dos óbitos é em razão de doenças cardiovasculares. Destes, a maior parte pode ser atribuída a doença arterial coronariana (DAC) culminando com morte súbita ou síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis ^(1, 4).

Há evidências conclusivas de que a doença renal crônica agrega risco para eventos coronarianos. É interessante observar que essa relação entre doença renal e mortalidade cardiovascular pode ser encontrada mesmo nos estágios iniciais da doença ⁽⁵⁾ e aumenta à medida que a disfunção renal progride ⁽⁶⁾. É também conhecido que a população portadora

de DAC que possui IRC apresenta maior mortalidade independente do tratamento aplicado para a doença coronária ⁽⁷⁾. No entanto, a IRC está fortemente relacionada a fatores de risco semelhantes e convencionais para DAC, como idade avançada, sexo masculino, Diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade, tabagismo, sedentarismo e história familiar de DAC. Por muito tempo, questionou-se se, de fato, a IRC seria fator de risco independente para DAC.

Alguns estudos epidemiológicos apontam para uma estreita relação entre a doença renal crônica e um maior risco de eventos cardiovasculares comparados com a população com função renal preservada. O Framingham Heart Study foi um dos primeiros estudos a associar a doença renal crônica com eventos cardiovasculares na população geral. Dos 6.233 participantes do estudo, a IRC em estágio 2 foi encontrada em 246 homens e 270 mulheres. Destes, 81% não apresentavam diagnóstico de doença cardiovascular ao se iniciar o estudo. Após 15 anos de seguimento, mostrou-se uma tendência para maior incidência de eventos cardiovasculares na população masculina com IRC estágio 2 ⁽⁸⁾. O estudo National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ⁽⁹⁾, incluiu homens e mulheres no período entre 1999 e 2000, com idade de 20 a 75 anos, sendo 6,2% da população portadores de DM e 26% de HAS. Neste estudo, pacientes com RFG 60-90mL/min/1,73m² apresentaram um aumento de mortalidade cardiovascular com risco relativo (RR) de 1,48 (95% de intervalo de confiança - IC: 1,13 -1,93) sem diferença na mortalidade global ⁽¹⁰⁾. Dados do estudo ARIC (Atherosclerosis Risk in the Communities) também

corroboram um aumento no risco de eventos cardiovasculares nessa mesma população ⁽¹⁰⁾. Quando a RFG é considerada como variável contínua, este estudo aponta para um aumento de 5% a 6% de risco cardiovascular para cada perda de 10ml/min/1,73m² do RFG.

Go e colaboradores ⁽¹¹⁾ avaliaram em um grande estudo uma população de cerca de 1.120.295 participantes, com idade média de 52,2 anos, constituída por 9,6% diabéticos, 19,1% hipertensos e 6,3% com DAC diagnosticada. Observaram um aumento da mortalidade diretamente proporcional à queda do ritmo de filtração glomerular, com um risco relativo de 1,2 (95% IC: 1,1-1,2) entre aqueles com clearance de creatinina entre 45-59 mL/min, chegando a um risco relativo de 5,9 (95% IC:5,4-6,5) entre aqueles com clearance < 15 mL/min.

Dentre os estudos que avaliam o melhor tratamento para DAC em pacientes portadores de IRC, destacam-se os estudos baseados em registros ⁽⁷⁾ e análises post-hoc de grandes estudos prospectivos randomizados como o MASS II ⁽¹²⁾, BARI ⁽¹³⁾ e ARTS ⁽¹⁴⁾. Os resultados são conflitantes, de forma que ainda não está estabelecido o tratamento mais adequado nessa população.

A associação de IRC e DM é comum, e esta última agrega mortalidade à primeira. Esta população específica tem altos índices de mortalidade como apontado por um subestudo do BARI ⁽¹³⁾ que avaliou 3.608 pacientes (randomizados e do registro), estratificando-os em dois grupos: com e sem IRC (que foi definida como creatinina sérica basal maior que 1,5 mg/dL). Do total de pacientes, 1.517 foram submetidos à cirurgia de

revascularização miocárdica (CRM) e 2.091, à intervenção coronária percutânea (ICP). Cerca de 76 pacientes foram considerados como portadores de IRC. Esta população era mais idosa e com maior proporção de hipertensos e diabéticos. Entre os pacientes submetidos à ICP, os pacientes renais crônicos apresentaram uma maior incidência de mortalidade intra-hospitalar e choque cardiogênico. Além disso, a população foi mais susceptível à presença de angina, internações por motivos cardíacos e menor tempo para uma revascularização adicional comparada à população com função preservada. Em 7 anos, a população portadora de IRC apresentou uma maior incidência de mortalidade geral (RR: 2,2; $P < 0,001$) e cardíaca que a população com função renal normal (RR: 2,8; $P < 0,001$). Nesse estudo, observou-se que a subpopulação específica de portadores de IRC e DM tinha uma sobrevivência em 7 anos de apenas 33%.

Dessa forma, a melhor opção terapêutica (intervenção mecânica ou tratamento medicamentoso) para a doença arterial coronária em pacientes diabéticos e com função renal comprometida, permanece em aberto.

Os objetivos do presente estudo foram: 1) comparar a evolução dos diferentes estratos de função renal em termos prognósticos; 2) comparar as diferentes estratégias terapêuticas para DAC estável em uma população de diabéticos tipo 2 em diferentes condições de função renal; 3) avaliar a influência da disfunção renal nos diferentes tratamentos para DAC nessa mesma população.

2 Métodos

2.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma coorte prospectiva, observacional, que incluiu pacientes portadores de doença arterial coronariana, obtidas do Registro Geral do protocolo de pesquisa do “The Medicine Angioplasty, or Surgery Study” (MASS) Trial do Instituto do Coração (InCor – HCFMUSP).

2.2 Recrutamento de pacientes para o registro

O Registro geral do grupo MASS foi criado para incluir pacientes portadores de isquemia miocárdica documentada e confirmada por estudos angiográficos. O banco de dados permitiu incluir pacientes para diversos estudos, sendo os mesmos seguidos regularmente pela equipe médica e de enfermagem do grupo MASS. Dessa forma, pacientes com doença coronariana, definida por estenose $\geq 70\%$ em artérias coronárias maiores e isquemia documentada, foram considerados para inclusão neste estudo. A isquemia miocárdica foi documentada pelo teste de esforço ou presença de angina estável graduada pela Canadian Cardiovascular Society (CCS) como classe II ou III. No presente estudo, foram incluídos os portadores de doença multiarterial com indicação passível para quaisquer das estratégias terapêuticas disponíveis para DAC: revascularização mecânica (por CRM ou ICP) ou tratamento medicamentoso isolado. As principais características dessa seleção estão descritas nos dados da Figura 1.

2.3 Critérios de inclusão

Na análise dos pacientes portadores de DAC estável, foram incluídos aqueles com função sistólica do ventrículo esquerdo preservada e Diabetes mellitus tipo 2, submetidos aos tratamentos medicamentoso isoladamente (TM), cirúrgico (CRM) ou percutâneo (ICP), utilizando *stent* convencional (BMS) ou farmacológico (DES).

2.4 Critérios de não inclusão

Não foram incluídos pacientes com doença degenerativa avançada e com expectativa de vida limitada. Também aqueles incapazes de realizar seguimento ambulatorial regular ou no contexto das síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis. Além disso, não foram admitidos portadores de estenose luminal >50% em tronco de coronária esquerda, IRC grave ou terminal não dialítica, os submetidos à terapia de substituição renal (hemodiálise ou seus equivalentes) ou submetidos a transplante renal.

2.5 Definições

2.5.1 Insuficiência renal crônica

O diagnóstico de doença renal baseou-se na estimativa do ritmo de filtração glomerular estimado (RFG) por meio da fórmula de Crockcroft-Gault⁽¹⁵⁾. Foi considerado preservado um RFG maior ou igual a 90 mL/min/1,73m² de superfície corpórea. A insuficiência renal foi graduada, conforme a classificação do National Kidney Foundation KDOQI Clinical Practice Guidelines (Tabela 1)⁽¹⁶⁾.

Assim, os pacientes incluídos nesta amostra foram estratificados pelo RFG quando da inclusão no registro e agrupados em três estratos: 1) função renal preservada (RFG > 90 mL/min); 2) IRC discreta (RFG 60-89 mL/min) e 3) IRC moderada (RFG 30-59 mL/min)

Tabela 1 - Estadiamento e classificação da IRC

Estágio	RFG (ml/min/1,73m ²)	Grau de IRC
0	> 90	Grupo de risco para IRC. Ausência de Lesão renal.
1	>90	Função renal normal. Presença de lesão renal.
2	89-60	IRC discreta ou funcional
3	59-30	IRC moderada ou laboratorial
4	29-15	IRC grave ou clínica
5	<15	IRC terminal ou pré-dialítica

Extraído das Diretrizes do National Kidney Foundation ⁽¹⁶⁾.

2.5.2 Diabetes mellitus

O diagnóstico de Diabetes mellitus seguiu as mais recentes recomendações da ADA (American Diabetes Association) ⁽¹⁷⁾ de acordo com os dados da Tabela 2.

Tabela 2 - Critérios diagnósticos para o Diabetes

1- A1C maior ou igual a 6,5%. O exame deve ser realizado utilizando o método NGSP
ou
2- Glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dl (7,0 mmol/l). Jejum de pelo menos 8 horas
ou
3- Glicemia de 2h maior ou igual a 200 mg/dl (11,1 mmol/l) durante um Teste de Tolerância Oral a Glicose
ou
4- Em paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou em crise hiperglicêmica, qualquer glicemia maior ou igual a 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

*Na ausência de hiperglicemia inequívoca, os critérios 1-3 devem ser repetidos para confirmação
Extraído das Diretrizes da American Diabetes Association ⁽¹⁷⁾.

2.5.3 Doença arterial coronariana

O diagnóstico de doença coronariana baseou-se na presença de angina pectoris em repouso ou em exercício. Além disso, foi considerada, mesmo na ausência de sintomas, isquemia miocárdica esforço induzido e confirmado pelo exame angiográfico, cujas artérias apresentavam estenose luminal $\geq 70\%$ em, pelo menos, dois vasos epicárdicos maiores (descendente anterior, circunflexa ou coronária direita) ou seus ramos maiores, passíveis de intervenções mecânicas ou para tratamento

medicamentoso. Foi considerada como preservada, função ventricular sistólica esquerda estimada pela fração de ejeção (FEVE) $>0,50$ por ecocardiograma transtorácico.

2.6 Protocolos de tratamento

Para os pacientes submetidos a angioplastia, estavam disponíveis a critério médico os dispositivos percutâneos utilizados, nos quais são incluídos BMS e DES. Excimer laser, aterectomia e uso de rotablator também estavam disponíveis para uso quando necessário. O cardiologista intervencionista foi encorajado a realizar uma revascularização completa pela definição anatômica. A angioplastia foi realizada, respeitando-se os protocolos institucionais padronizados que incluíam o uso de aspirina e/ou tienopiridínicos antes do procedimento. O procedimento foi considerado bem sucedido em caso de estenose residual $<50\%$. O tratamento com antiagregação plaquetária, após a angioplastia, seguiu diretrizes específicas de sociedades nacionais e internacionais.

Para os pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico, uma revascularização completa anatômica também foi almejada. O uso da artéria torácica interna como enxerto foi fortemente encorajado em todos os casos. O procedimento cirúrgico também respeitou técnicas padronizadas, com uso de parada hipotérmica e cardioplegia sanguínea, em casos de cirurgia com circulação extracorpórea. Revascularizações miocárdicas sem uso de circulação extracorpórea também foram realizadas seguindo-se

normatizações institucionais e executadas por cirurgiões com experiência nessa técnica específica.

O tratamento medicamentoso recomendado teve como objetivos o alívio sintomático, bem como a prevenção secundária de eventos cardiovasculares, seguindo alvos terapêuticos conforme recomendados por diretrizes específicas. A medicação utilizada incluía nitratos, aspirina, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores de receptor de angiotensina (BRA) ou uma combinação destes fármacos, a menos que contraindicados. Prescreveram-se ainda inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG- CoA) redutase, além da recomendação de dieta pobre em gorduras saturadas e carboidratos. Insulina (de ação intermediária e/ou rápida) e/ou antidiabéticos orais (biguanidas e/ou sulfonilureias) foram prescritos para o melhor controle do Diabetes. Todos os medicamentos foram prescritos para os três grupos terapêuticos e oferecidos aos pacientes, sem ônus, no Instituto do Coração.

2.7 Seguimento clínico

Neste estudo, os pacientes incluídos foram seguidos regularmente em consultas periódicas semestrais para avaliação clínica rigorosa. Os eventos clínicos foram considerados a partir da data de inclusão no registro. Exames laboratoriais para avaliação de metas terapêuticas lipídicas e glicêmicas foram solicitados semestralmente. Ecocardiograma transtorácico

e exames subsidiários invasivos ou não para avaliação de isquemia (teste ergométrico, cintilografia miocárdica, ecocardiograma de estresse ou cineangiocoronariografia) foram solicitados, conforme indicação clínica no seguimento.

2.8 Desfechos

Os desfechos considerados foram os eventos cardiovasculares morte por qualquer causa, infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal e necessidade de revascularização adicional como desfecho combinado, bem como o número total de ocorrências de cada um isoladamente.

O diagnóstico de IAM foi considerado na observância de novas ondas Q em, pelo menos, duas derivações contíguas do ECG ou em face de dor torácica anginosa (ou sintoma sugestivo de equivalente anginoso) associada ao aumento do nível sérico do marcador de necrose miocárdica CK- MB, três vezes acima do valor normal de referência.

2.9 Análise estatística

As variáveis foram analisadas de forma descritiva. Para as variáveis quantitativas, a análise foi feita por meio de observação de valores mínimos e máximos e cálculo de médias, desvios-padrão e mediana. Para as variáveis qualitativas, calcularam-se as frequências absolutas e relativas. A comparação entre as médias de dois grupos foi feita pelo teste t de Student.

Quando a suposição de normalidade foi rejeitada, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

A avaliação da homogeneidade entre as proporções foi feita pelo teste Qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher.

Para a comparação de médias de três ou mais grupos, recorreu-se à Análise de Variância a um fator com comparações múltiplas baseadas no teste de Bonferroni.

As taxas de eventos foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e nas diferenças entre os grupos utilizou-se o teste do log-rank. Análises multivariadas foram realizadas para avaliar a relação entre as comparações pareadas dos tratamentos e os desfechos dentro de cada estrato de função renal pela análise de risco proporcional de Cox. O mesmo foi empregado para comparações entre os diversos estratos de função renal e os desfechos considerados dentro de cada modalidade terapêutica.

Na análise, variáveis demográficas e clínicas foram consideradas, na qual foram incluídas gênero, idade, FEVE, colesterol total e suas frações, doença triarterial, tabagismo, hipertensão e hemoglobina glicada. Os resultados foram descritos como risco relativo (HR; hazard ratio) com intervalo de confiança (IC) de 95%. Os testes foram bicaudados e os valores de $P < 0,05$ foram considerados como estatisticamente significantes. Os dados foram analisados conforme o princípio da intenção de tratar. As análises foram realizadas utilizando-se o programa SPSS 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) para Macintosh.

3 Resultados

Entre maio de 1995 e outubro de 2010, foram incluídos para análise 763 indivíduos grupados em três estratos de acordo com o RFG (Figura 1). O estrato 1 foi formado por 270 pacientes com função renal preservada, dos quais 122 pacientes submeteram-se à CRM, 76 pacientes ao TM e 72 à ICP. O estrato 2 foi composto por 367 pacientes portadores de IRC discreta, e 167 deles submeteram-se à CRM, 108 pacientes ao TM e 92 à ICP. O estrato 3 foi constituído de 126 pacientes portadores de IRC moderada, dos quais 46 pacientes foram submetidos à CRM, 40 pacientes ao TM e 40 pacientes à ICP. O tempo médio de seguimento foi de $5,4 \pm 1,2$ anos.

3.1 Características demográficas, laboratoriais e angiográficas iniciais

As características iniciais estão expostas nos dados da Tabela 3. Quando comparados os estratos de função renal entre si, observou-se uma diferença significativa na média de idade e na RFG. Além disso, notou-se uma diferença na média da FEVE entre os estratos função renal normal e IRC discreta ($P < 0,05$). Em relação ao tabagismo, foi observada uma maior incidência dessa condição entre os indivíduos com função renal preservada, quando comparados àqueles portadores de IRC moderada ($P = 0,02$).

Quando comparados os grupos de tratamento entre si, dentro de cada estrato, foram constatadas algumas diferenças. Entre aqueles com

função renal preservada, observou-se diferença entre os grupos terapêuticos em relação à proporção de hipertensos, tabagistas e triarteriais ($P=0,01$; $P=0,04$ e $P<0,01$, respectivamente). Entre os grupos terapêuticos no estrato IRC moderada, também foi observada uma diferença na proporção de triarteriais, sendo estes mais prevalentes no grupo CRM ($P=0,02$). Não foram constatadas diferenças em relação às variáveis clínicas, laboratoriais ou angiográficas entre os grupos de tratamento no estrato IRC discreta.

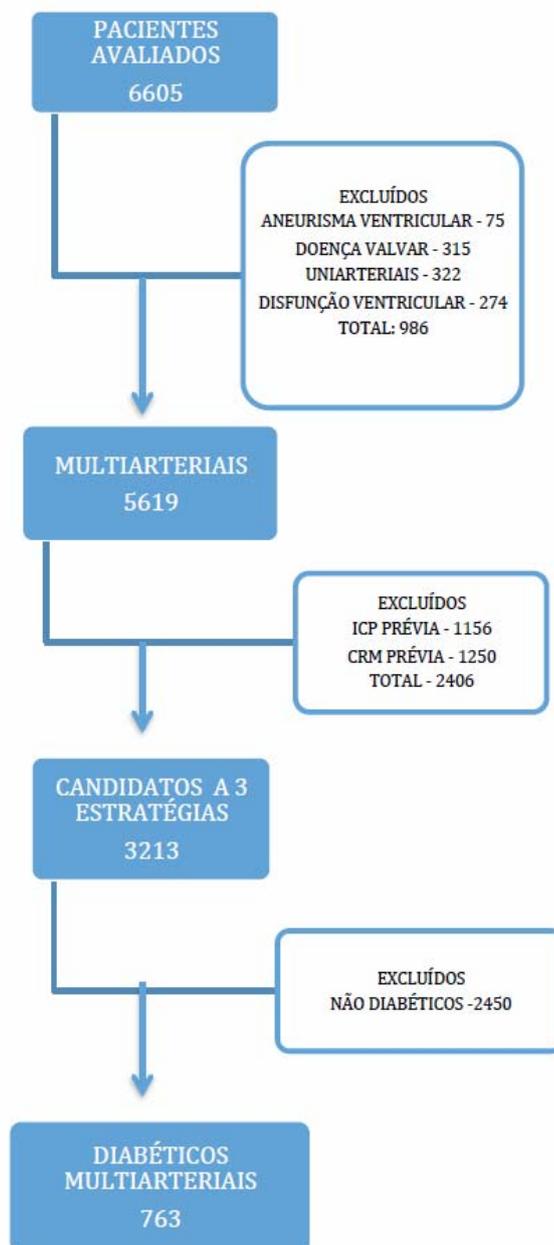


Figura 1 - Gráfico de fluxo da seleção de pacientes

Tabela 3 - Características Basais dos Pacientes

Tratamento	Normal (N=270)			IRC discreta (N=367)			IRC moderada (N=126)		
	CRM (122)	TM (76)	ICP (72)	CRM (167)	TM (108)	ICP (92)	CRM (46)	TM (40)	ICP (40)
Idade (anos) *	56±9	58±9	58±8	62±7	63±8	63±8	67±7	69±6	68±6
Masculino %	69,7	76,3	59,7	67,1	66,7	60,9	65,2	60	52,5
Hipertensão % #	72,1	61,8	77,8	76	67,6	79,3	71,7	67,5	77,5
Tabagismo % ¶	20,5	22,4	8,3	18	9,3	15,2	13	15	2,5
RFG*	106±18	110±21	111±19	77±8	75±8	76±9	51±6	48±7	50±7
CT mg/dL	193±49	192±45	193±49	198±47	198±43	196±54	196±53	187±50	184±46
HDL mg/dL	41±11	39±9	39±10	39±10	42±12	40±10	39±11	44±13	37±10
LDL mg/dL	121±43	118±42	119±40	123±42	124±40	118±44	121±47	115±38	108±40
TG mg/dL	202±189	184±136	172±93	181±102	181±97	238±415	178±71	162±93	195±86
Glicemia de Jejum g/dL	160±66	173±68	167±66	162±60	167±63	164±67	169±65	153±63	169±56
A1C %	7,7±2,0	7,9±2,0	7,9±2,1	7,9±2,0	8,1±2,0	8,1±1,9	7,7±2,0	7,7±1,6	7,8±1,6
FEVE % ‡	58±14	56±17	57±16	63±11	60±13	59±15	61±14	56±20	57±17
Triarteriais % Δ	78,7	64,5	45,8	71,9	64,8	58,7	87	60	60
DES %	NA	NA	48,6	NA	NA	43,4	NA	NA	52,5

CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; DES, stent farmacológico; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density-lipoprotein cholesterol; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TM, tratamento medicamentoso; NA, Não se aplica; ICP, intervenção coronária percutânea; CT, colesterol total; TG, triglicérides.

Valores expressos em porcentagem ou média ± desvio padrão

* $P < 0,05$ para comparações entre os estratos de função renal.

‡ $P < 0,05$ para função renal normal versus IRC discreta.

¶ $P = 0,02$ para função renal normal versus IRC moderada e $P = 0,01$ entre os grupos de tratamento com função renal normal.

$P = 0,04$ entre os grupos de tratamento com função renal normal.

Δ $P < 0,01$ entre os grupos de tratamento com função renal normal e $P = 0,02$ entre os grupos de tratamento com IRC moderada.

3.2 Comparações entre estratos de função renal

Foram observadas 53 ocorrências do desfecho combinado no estrato com função renal preservada, 89 no estrato IRC discreta e 41 no estrato IRC moderada. As taxas de sobrevivência livre de eventos foram 80,4%, 75,7% e 67,5%, respectivamente ($P=0,037$) (Figura 2). A análise de risco proporcional evidenciou um maior risco de eventos associados ao estrato IRC moderada quando comparado ao estrato com função renal preservada (HR:0,49; 95% IC: 0,27-0,88; $P=0,018$), não havendo, porém, diferença de risco na comparação com o estrato IRC discreta (HR: 0,63; 95% IC: 0,39-1,03; $P=0,07$).

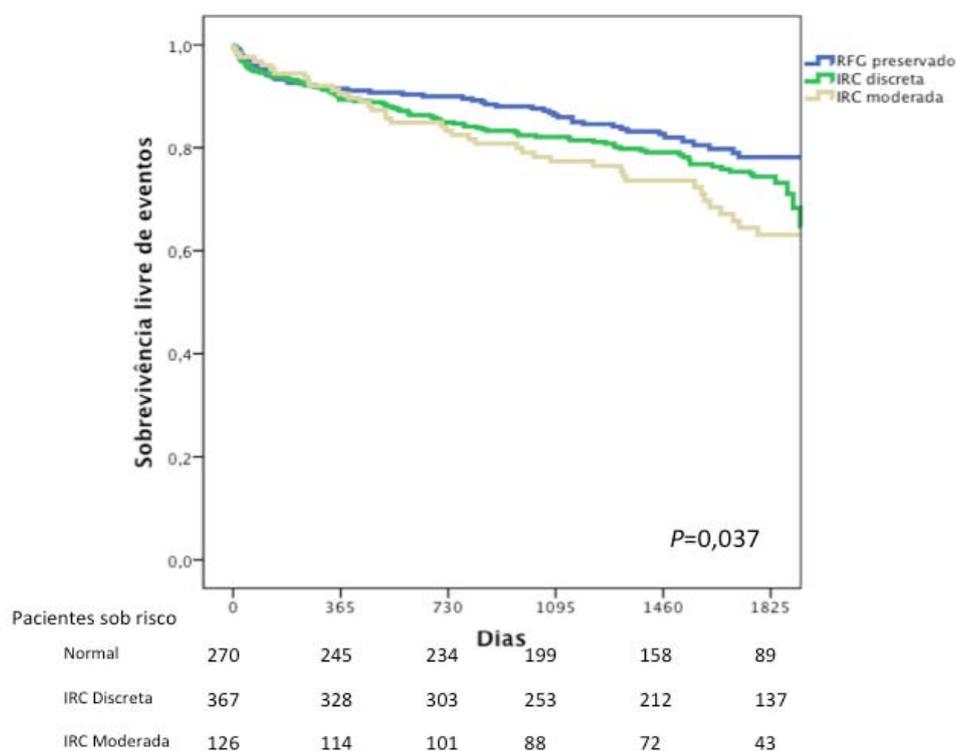


Figura 2 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência livre de eventos combinados, de acordo com a função renal

Em relação à ocorrência de morte, observou-se que 30 pacientes pertenciam ao estrato IRC moderada, 38 ao estrato IRC discreta e 24 ao estrato com função renal preservada. As taxas de sobrevivência foram de 76,2%, 89,6% e 91,1%, respectivamente ($P=0,001$) (Figura 3). Quando comparados com indivíduos com IRC moderada, o risco de morte foi menor entre indivíduos sem disfunção renal (HR:0,69; 95% IC: 0,51-0,95; $P=0,024$), não se observando diferença significativa na comparação com o estrato IRC discreta (HR:0,80; 95% IC: 0,6-1,06; $P=0,131$).

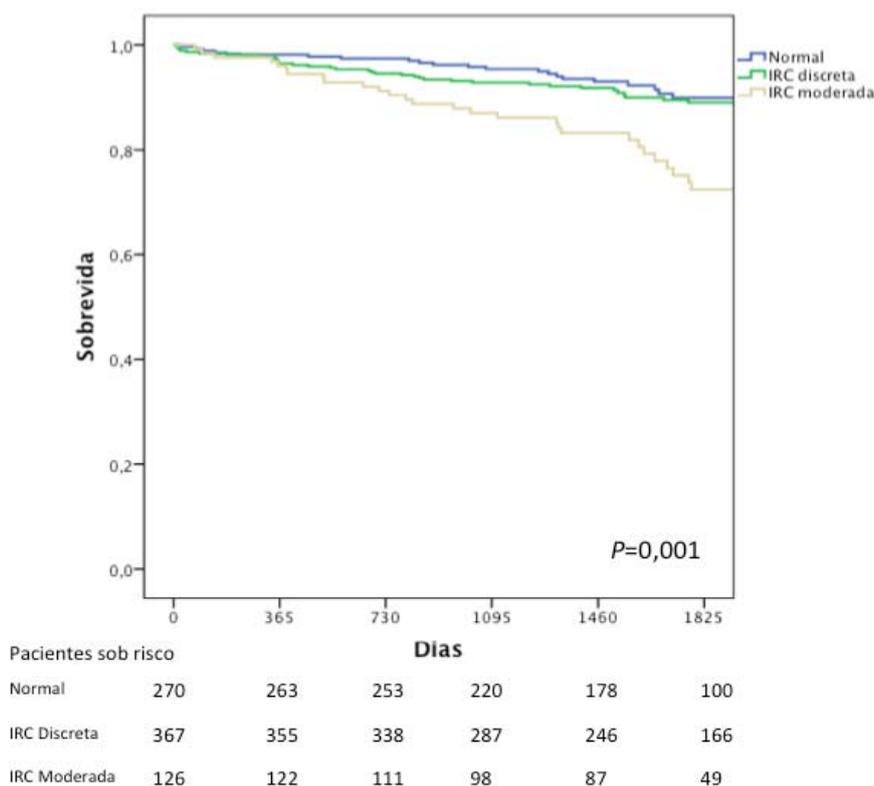


Figura 3 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência, de acordo com a função renal

O diagnóstico de IAM ocorreu em 15, 20 e 12 pacientes nos estratos com função renal preservada, IRC discreta e IRC moderada, respectivamente. A probabilidade de sobrevivência livre de IAM foi de 94,4%, 94,6 e 90,5% para os estratos com função renal preservada, IRC discreta e moderada ($P=0,169$) (HR: 0,82 95% IC: 0,54-1,25, $P=0,37$; HR: 0,80, 95% IC: 0,54-1,18, $P=0,33$ para função renal preservada comparada com IRC moderada e IRC discreta comparada com IRC renal moderada, respectivamente).

Um procedimento de revascularização adicional em 27 pacientes sem disfunção renal, 44 com IRC discreta e 11 com IRC moderada foi necessário. A sobrevivência livre de revascularização adicional foi de 90%, 88% e 91,3% respectivamente ($P=0,92$) (HR: 1,33 95% IC: 0,86-2,05, $P=0,19$; HR:1,34, 95% IC: 0,86-2,08, $P=0,19$ para função renal preservada comparada com IRC moderada e IRC discreta comparada com IRC moderada, respectivamente).

3.3 Comparações entre os tipos de tratamento em diferentes estratos de função renal

3.3.1 Desfechos por tipo de tratamento no estrato com função renal preservada

O desfecho combinado ocorreu em 13 pacientes do grupo CRM, 21 do grupo TM e 19 do ICP, sendo as taxas de sobrevivência livres de eventos de 89,3%, 72,4% e 73,6%, respectivamente ($P=0,004$) (Tabela 4 e Figura 4) (HR:4,4 95% IC:1,51-12,8, $P=0,06$ e HR:5,47 95% IC: 2,07-14,44, $P=0,01$ para ICP e TM comparados com CRM, respectivamente) (Figuras 5 e 6). Comparando-se as diferentes estratégias terapêuticas nesse estrato, não encontramos diferenças entre os grupos terapêuticos em relação à mortalidade ou incidência de IAM ($P=0,152$, $P=0,298$) (Tabela 4, Figuras 7, 8, 9 e 10). Mas, a sobrevivência livre de revascularização adicional foi de 98,4%, 84,2%, e 81,9% para os grupos CRM, TM e ICP, respectivamente ($P<0,001$) (Figura 11) (HR: 9,76 95% IC: 2,10-45,36, $P=0,004$; HR: 18,17 95% IC: 3,62-91,10, $P<0,001$ para TM e ICP comparada com CRM, respectivamente) (Figuras 12 e 13).

Tabela 4 - Taxa de eventos de acordo com a função renal e a opção terapêutica

	Função Renal Normal (N=270)				IRC discreta (N=367)				IRC moderada (N=126)			
	CRM (122)	TM (76)	ICP (72)	Total	CRM (167)	TM (108)	ICP (92)	Total	CRM (46)	TM (40)	ICP (40)	Total
Eventos Combinados (%)	13 (10,7)	21 (27,6)	19 (26,4)	53 (19,6)	44 (26,3)	25 (23,1)	20 (21,7)	89 (24,3)	15 (32,6)	13 (32,5)	13 (32,5)	41 (32,5)
Morte (%)	8 (6,6)	10 (13,2)	6 (8,3)	24 (8,9)	15 (9,0)	14 (13)	9 (9,8)	38 (10,4)	10 (21,7)	11 (27,5)	9 (22,5)	30 (23,8)
IAM (%)	4 (3,3)	5 (6,6)	6 (8,3)	15 (5,6)	8 (4,8)	7 (6,5)	5 (5,4)	20 (5,4)	3 (6,5)	4 (10)	5 (12,5)	12 (9,5)
Revascularização (%)	2 (1,6)	12 (15,8)	13 (18,1)	27 (10)	4 (2,4)	22 (20,4)	18 (19,6)	44 (12)	0 (0,0)	5 (12,5)	6 (15)	11 (8,7)

CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; IAM, infarto agudo do miocárdio; ICP, intervenção coronária percutânea; IRC, insuficiência renal crônica.

Os valores são expressos em valores absolutos e porcentagem

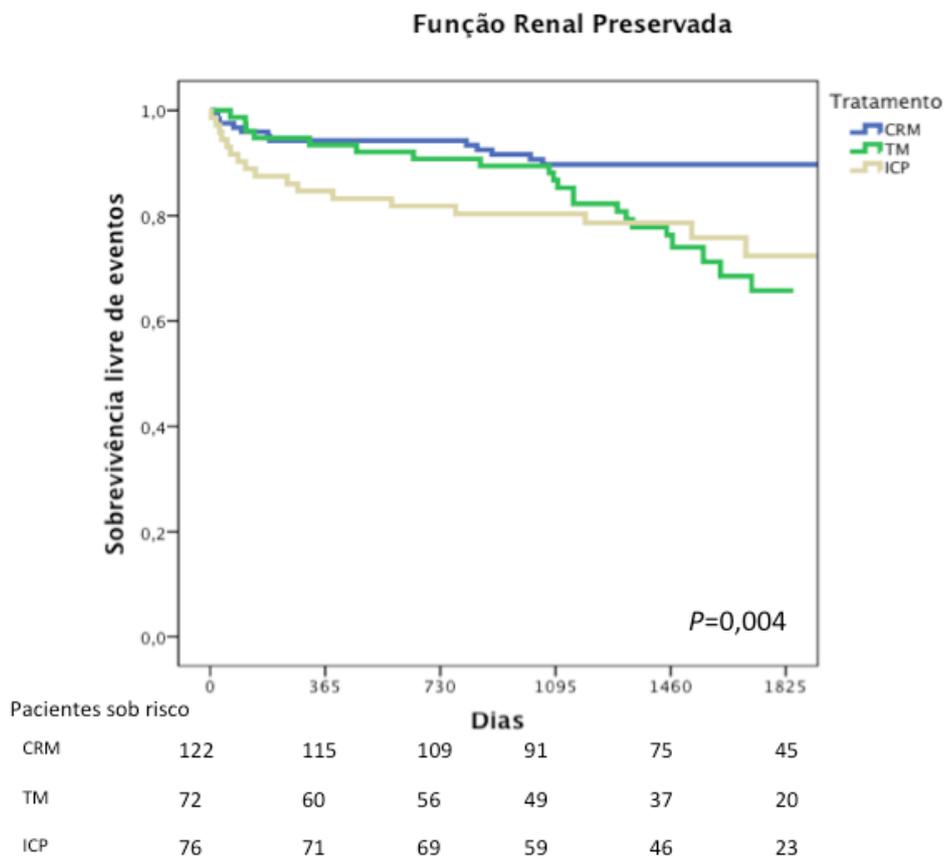


Figura 4 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência livre de eventos combinados, de acordo com o tipo de tratamento no estrato com função renal preservada

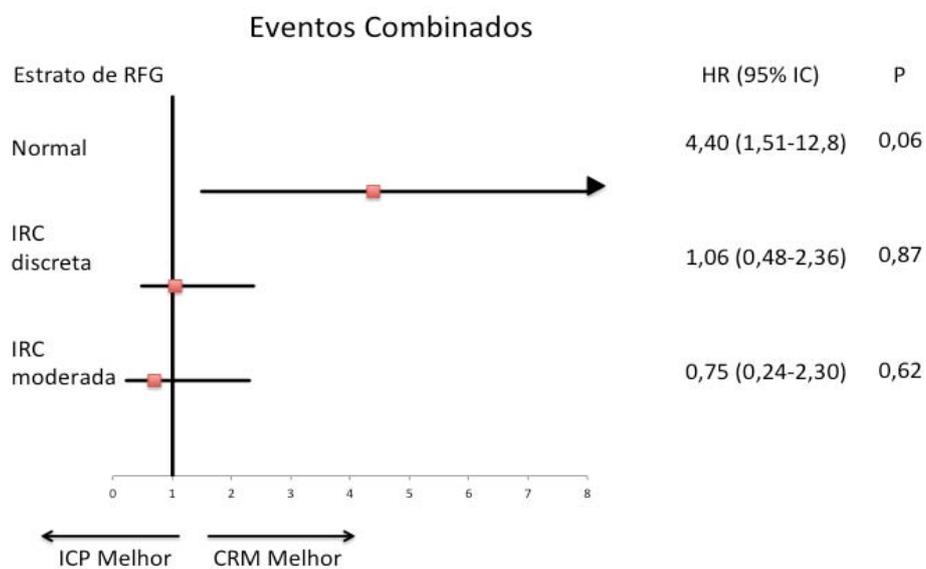


Figura 5 - Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre o evento primário combinado e as opções terapêuticas (ICP e CRM), dentro dos estratos de função preservada

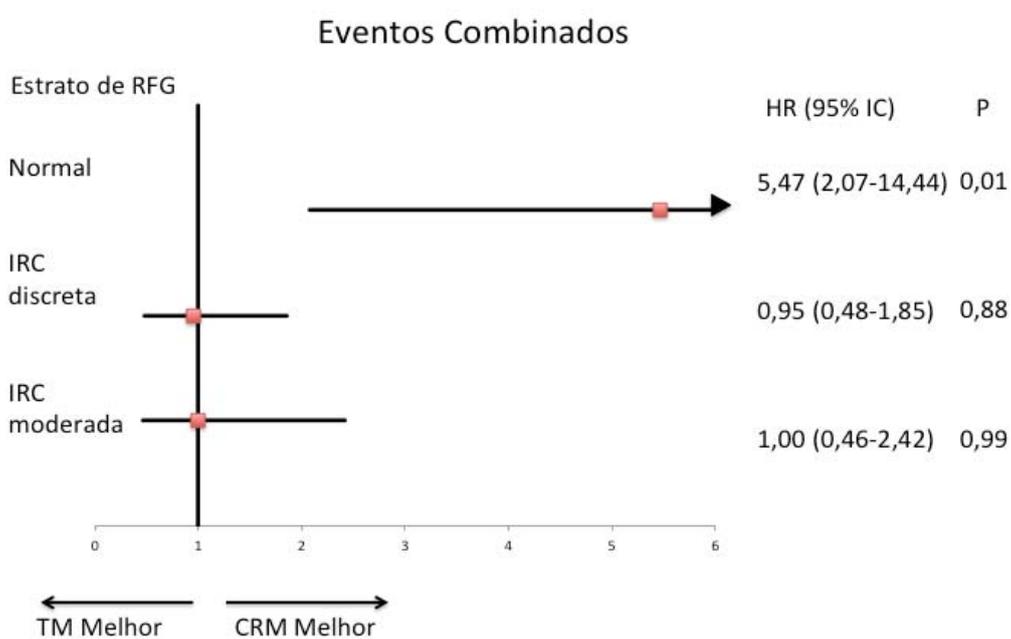


Figura 6 - Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre o evento primário combinado e as opções terapêuticas (CRM e TM), dentro dos estratos de função renal

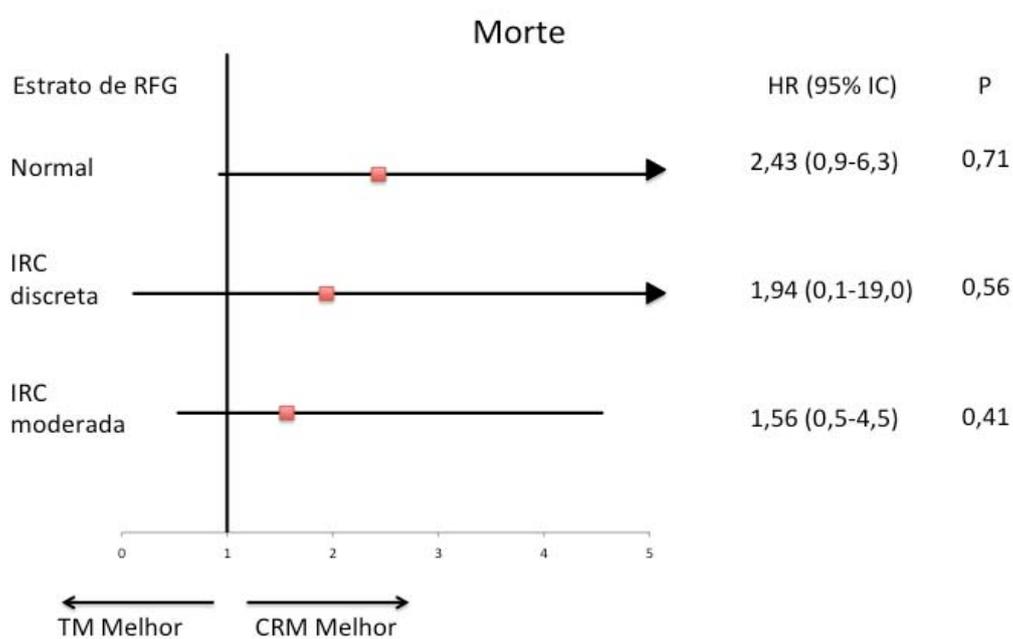


Figura 7 - Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre morte e as opções terapêuticas (TM e CRM), dentro dos estratos de função renal

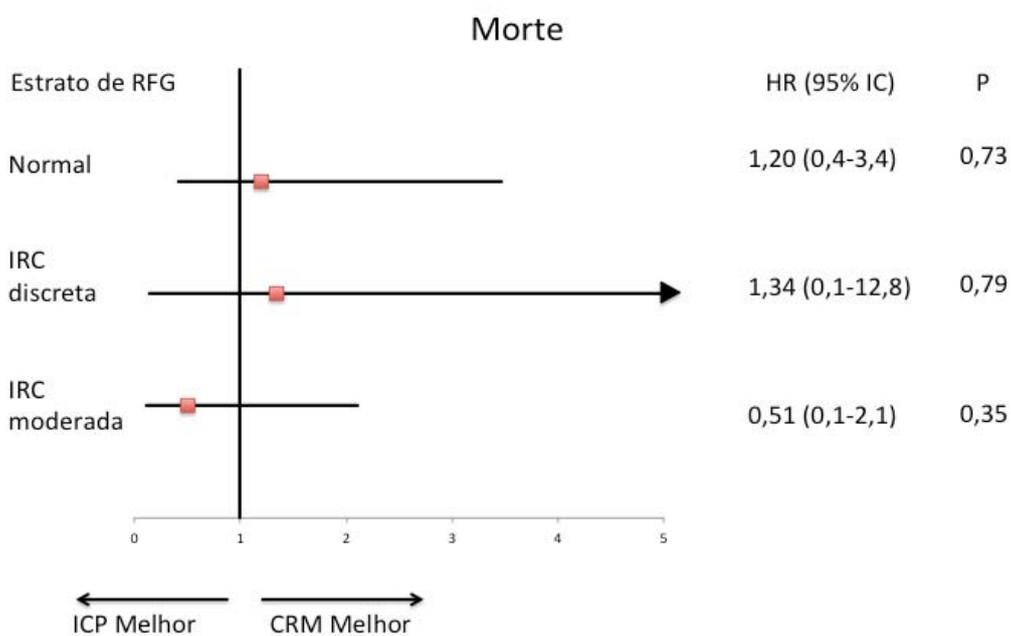


Figura 8 - Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre o evento primário combinado e as opções terapêuticas (ICP e CRM), dentro dos estratos de função renal

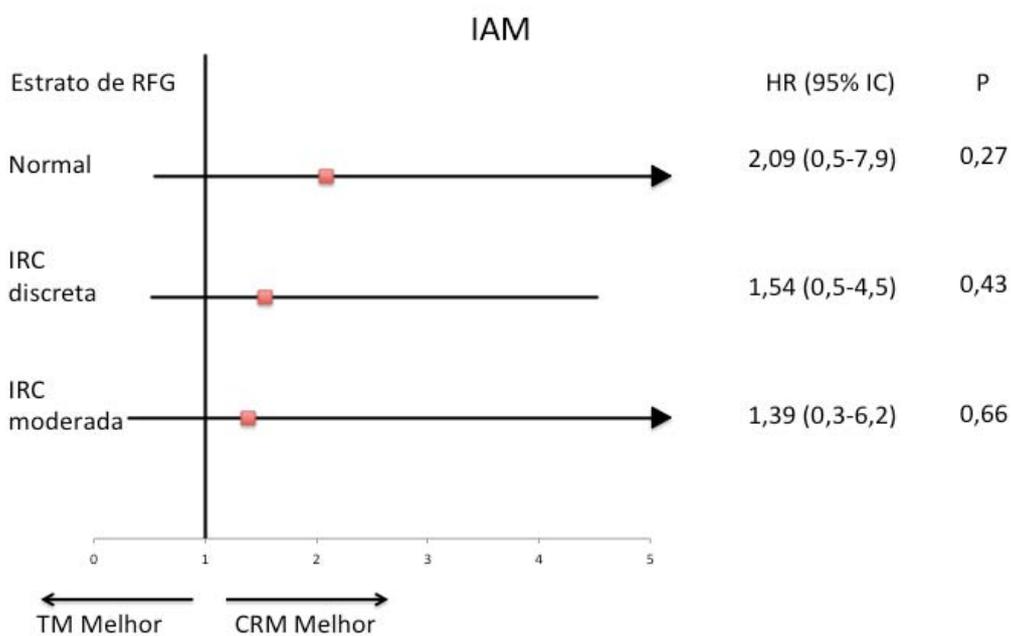


Figura 9 - Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre IAM e as opções terapêuticas (TM e CRM), dentro dos estratos de função renal

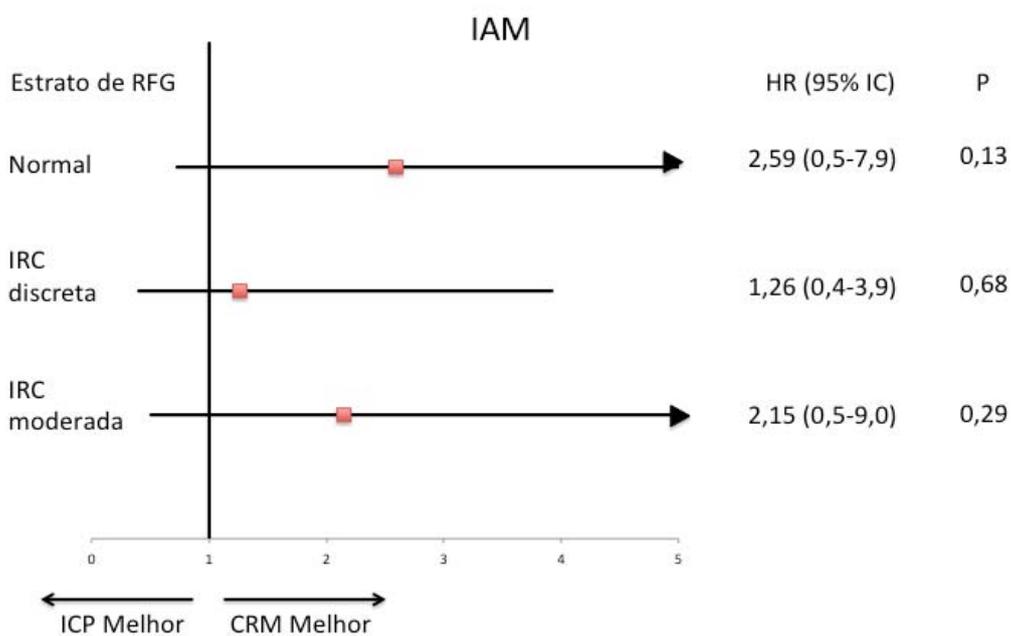


Figura 10 - Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre IAM e as opções terapêuticas (ICP e CRM), dentro dos estratos de função renal

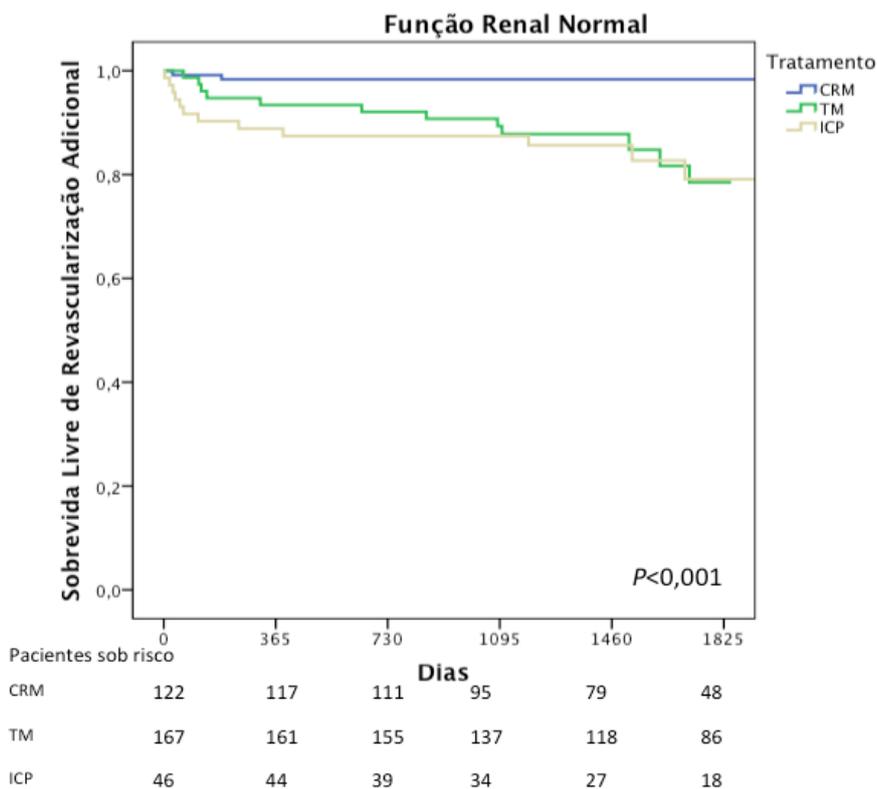


Figura 11 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência livre de revascularização adicional, de acordo com o tipo de tratamento no estrato com função renal preservada

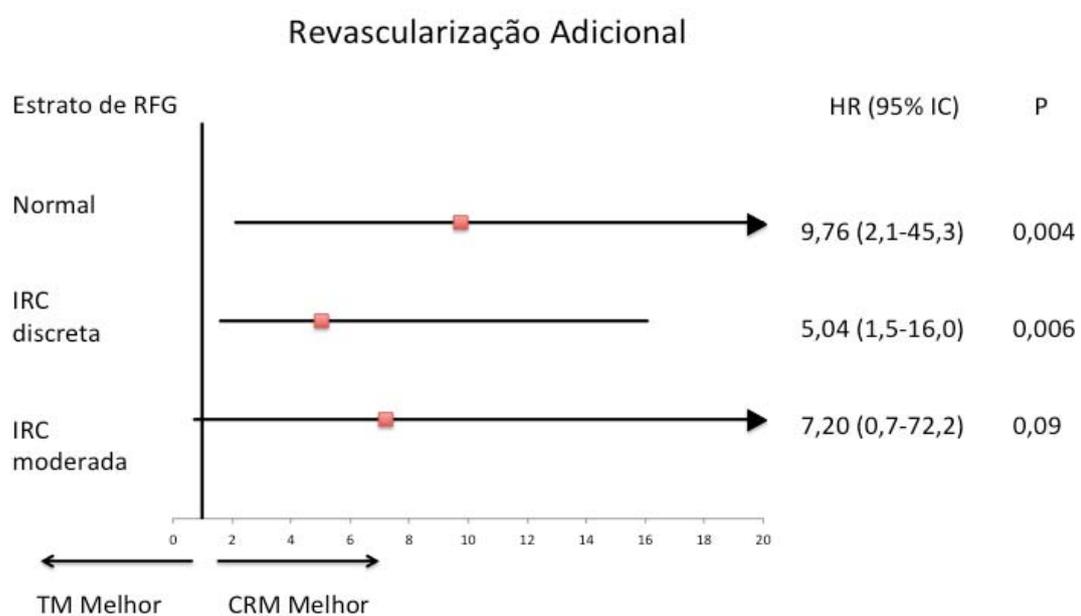


Figura 12 - Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre revascularização adicional e as opções terapêuticas (TM e CRM), dentro dos estratos de função renal

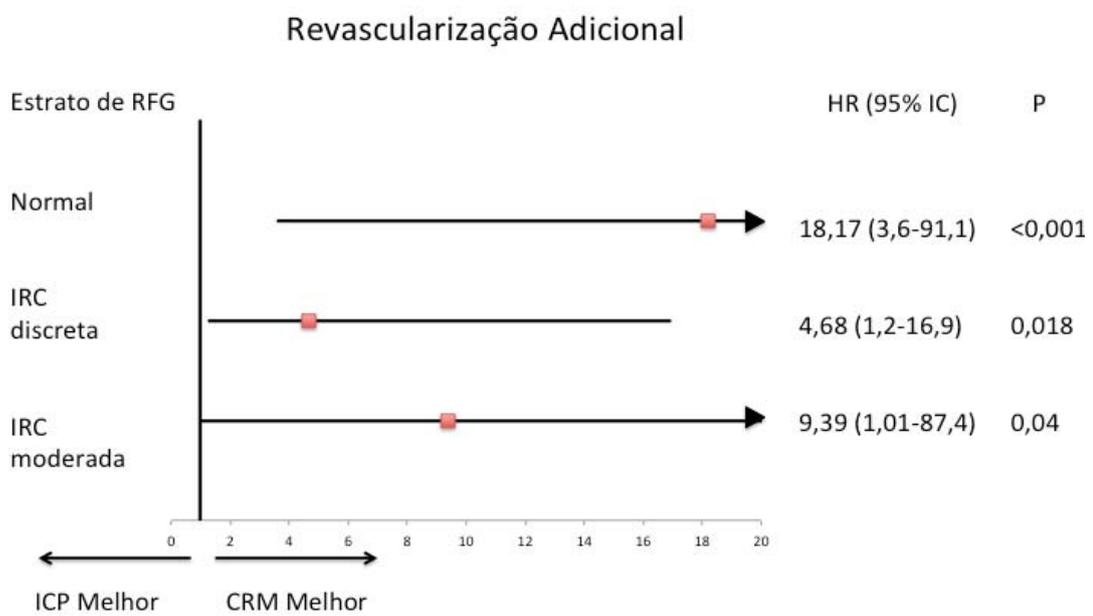


Figura 13 - Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre revascularização adicional e as opções terapêuticas (ICP e CRM), dentro dos estratos de função renal

3.3.2 Desfechos por tipo de tratamento no estrato com IRC discreta

A ocorrência do desfecho combinado no seguimento foi observada em 44 pacientes do grupo CRM, 25 no grupo TM e 20 no grupo ICP. As taxas de sobrevivência livres de eventos foram 73,7%, 76,9% e 78,3%, respectivamente ($P=0,700$) (Figura 14). Neste estrato, não foi observada diferença entre os grupos terapêuticos em relação à mortalidade ou IAM quando avaliados isoladamente ($P=0,288$, $P=0,609$, respectivamente) (Tabela 4 e Figuras 7, 8, 9 e 10). Entretanto, a sobrevivência livre de revascularização adicional foi de 97,6%, 79,6% e 80,4% para CRM, TM e ICP, respectivamente ($P<0,001$) (Figura 15) (HR: 5,04 95% IC: 1,58-16,08, $P=0,006$; HR: 4,68 95% IC: 1,29-16,91, $P=0,018$ para TM e ICP comparadas a CRM, respectivamente) (Figuras 12 e 13).

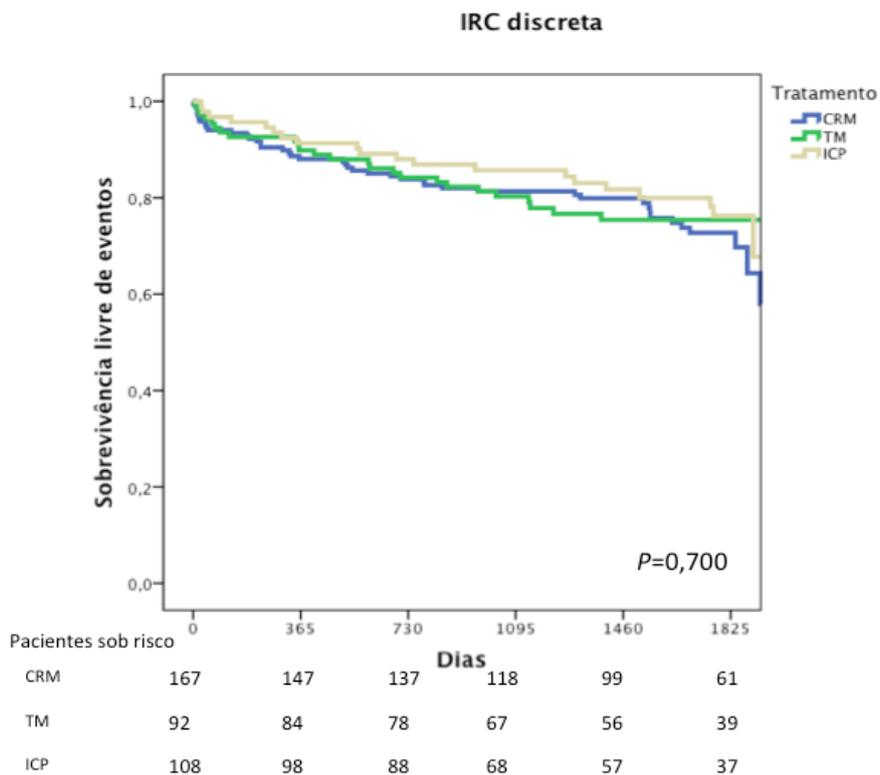


Figura 14 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência livre de eventos combinados, de acordo com o tipo de tratamento no estrato com IRC discreta

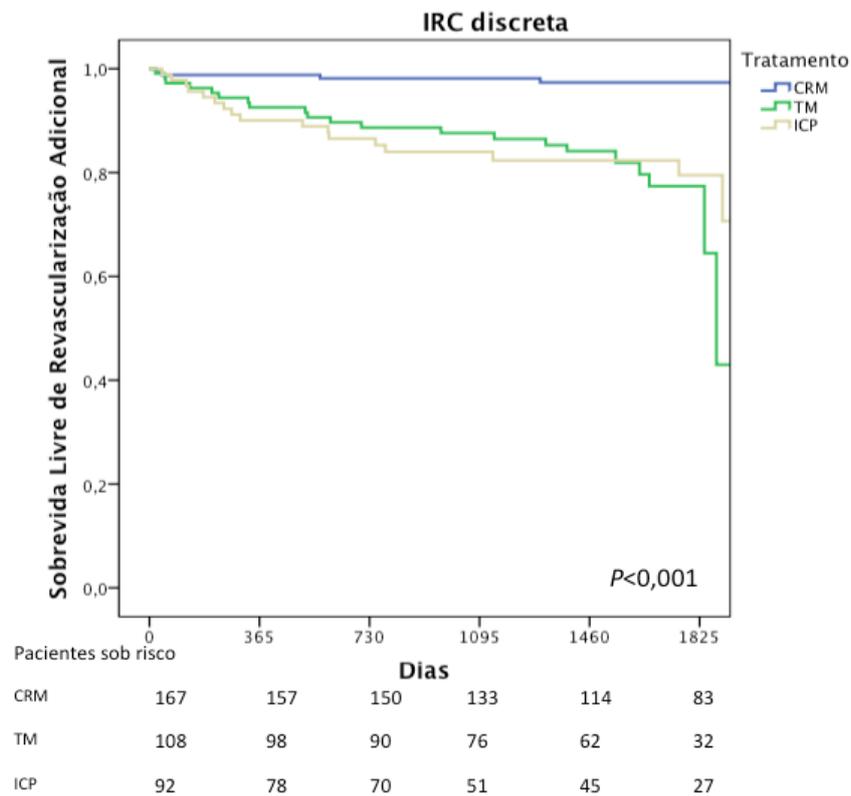


Figura 15 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência livre de revascularização adicional, de acordo com o tipo de tratamento no estrato com IRC discreta

3.3.3 Desfechos por tipo de tratamento no estrato com IRC moderada

O desfecho combinado ocorreu em 15 pacientes no grupo CRM, 13 no grupo TM e 13 no ICP. A probabilidade de sobrevivência livre de eventos foi de 67,4%, 67,5% e 67,5%, respectivamente ($P=0,962$) (Figura 16). A probabilidade de sobrevivência livre de morte e IAM, bem como o risco proporcional comparativo entre os tratamentos foram semelhantes entre os grupos terapêuticos nesse estrato de função renal ($P=0,985$, $P=0,543$, respectivamente) (Tabela 4 e Figuras 7, 8, 9 e 10). A probabilidade de sobrevivência livre de revascularização adicional foi de 100% para CRM, 87,5% para TM e 85% para ICP ($P=0,029$) (Figura 17) (HR: 7,2 95% IC: 0,71-72,2, $P=0,09$; HR: 9,39, 95% IC: 1,01-87,4, $P=0,04$ para TM e ICP comparadas com CRM, respectivamente) (Figuras 12 e 13).

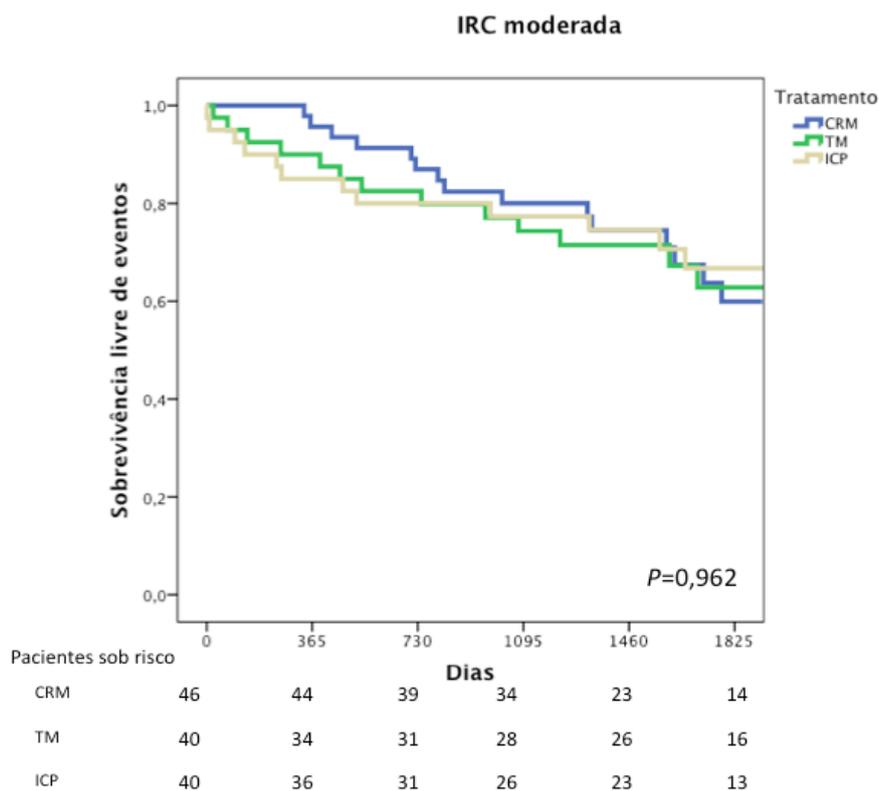


Figura 16 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência livre de eventos combinados, de acordo com o tipo de tratamento no estrato com IRC moderada

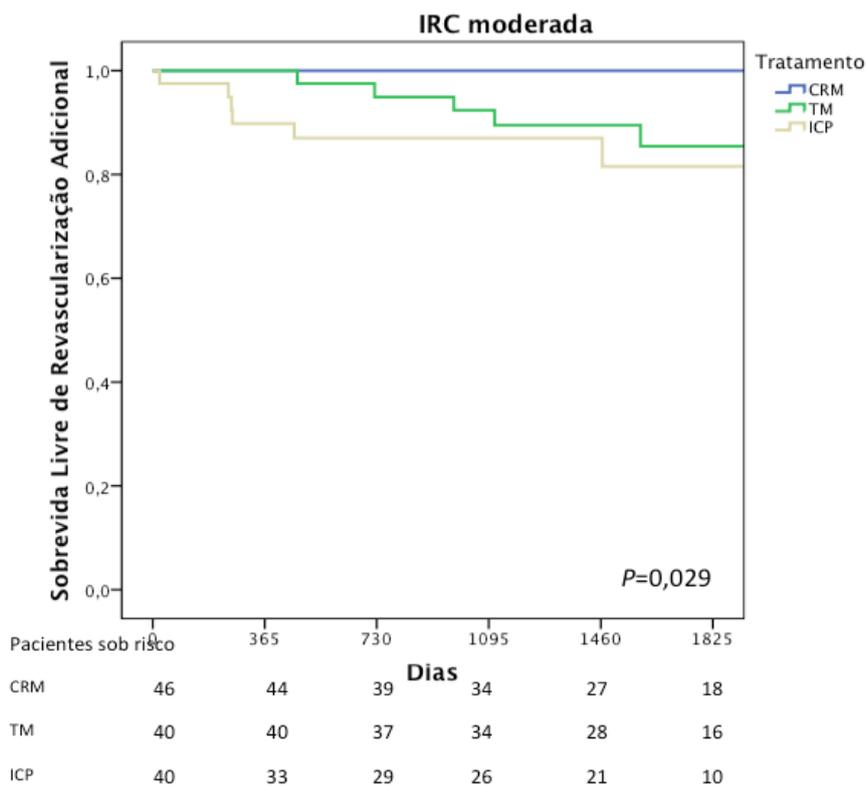


Figura 17 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência livre de revascularização adicional, de acordo com o tipo de tratamento no estrato com IRC moderada

3.4 Comparações entre os estratos de função renal nos diferentes tipos de tratamento

3.4.1 Desfechos por estrato de função renal em pacientes submetidos à CRM

Quando comparados os diversos estratos de função renal entre os pacientes submetidos à CRM, foram observadas 13 ocorrências do desfecho combinado no estrato com função renal preservada, 44 no estrato IRC discreta e em 15 no estrato IRC moderada. As taxas de sobrevivência livre de eventos foram de 89,3%, 73,7% e 67,4%, respectivamente ($P=0,002$) (Figura 18) (HR: 0,74 95% IC: 0,36-1,51, $P=0,41$ para IRC discreta versus IRC moderada e HR: 0,20 95% IC: 0,07-0,55, $P=0,02$ para função renal preservada versus IRC moderada) (Figuras 19 e 20). As taxas de sobrevivência foram de 93,4%, 91% e 78,3% para aqueles com função renal preservada, IRC discreta e IRC moderada, respectivamente ($P=0,005$) (Figura 21) (HR: 0,38, 95% IC: 0,13-1,07, $P=0,06$; HR: 0,42, 95% IC: 0,18-0,99, $P=0,04$ para função renal preservada e IRC discreta comparadas com IRC moderada, respectivamente) (Figuras 22 e 23). Não foram observadas diferenças na sobrevivência livre de IAM e revascularização adicional ($P=0,53$ e $P=0,55$, respectivamente), bem como no risco proporcional para estes eventos na comparação entre os diferentes estratos de função renal (Figuras 24, 25, 26 e 27).

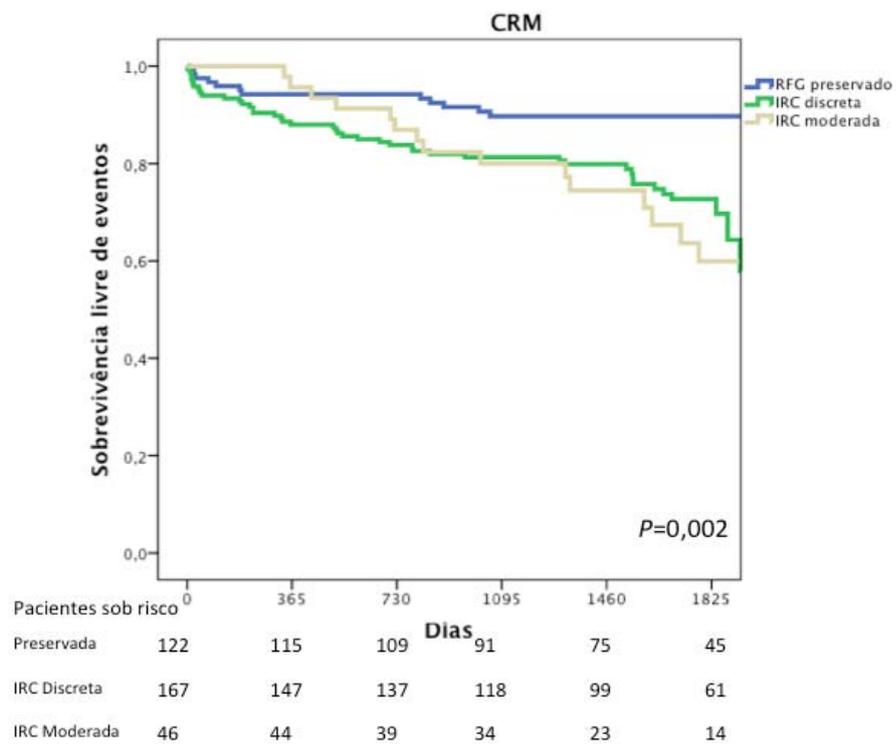


Figura 18 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência livre de eventos combinados, de acordo com o estrato de função renal no grupo CRM

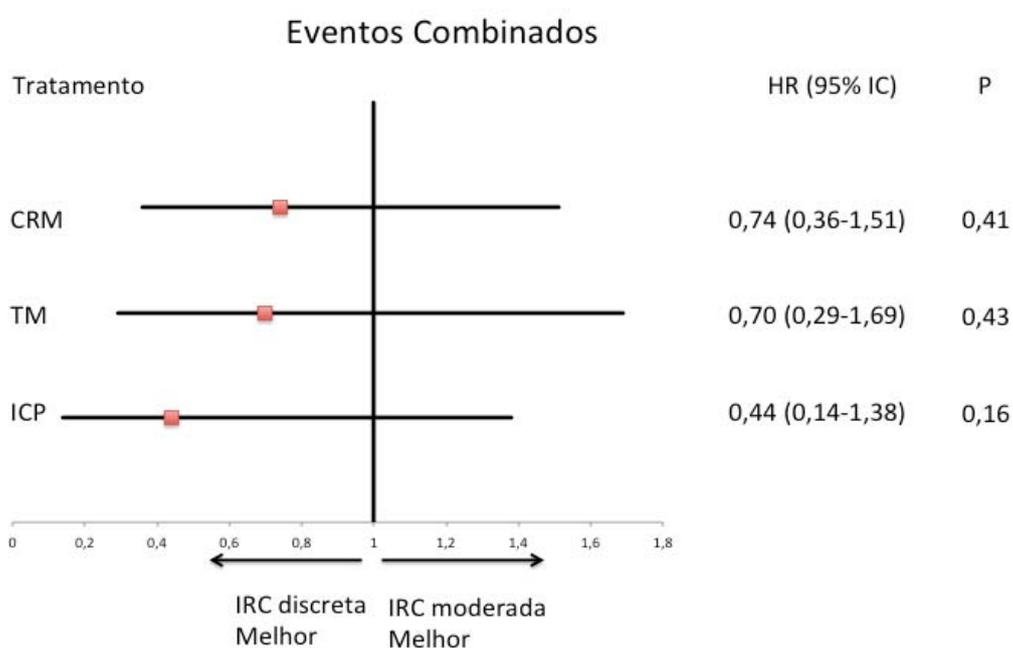


Figura 19 - Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre o evento primário combinado e os estratos de função renal (IRC discreta e IRC moderada), dentro das opções terapêuticas

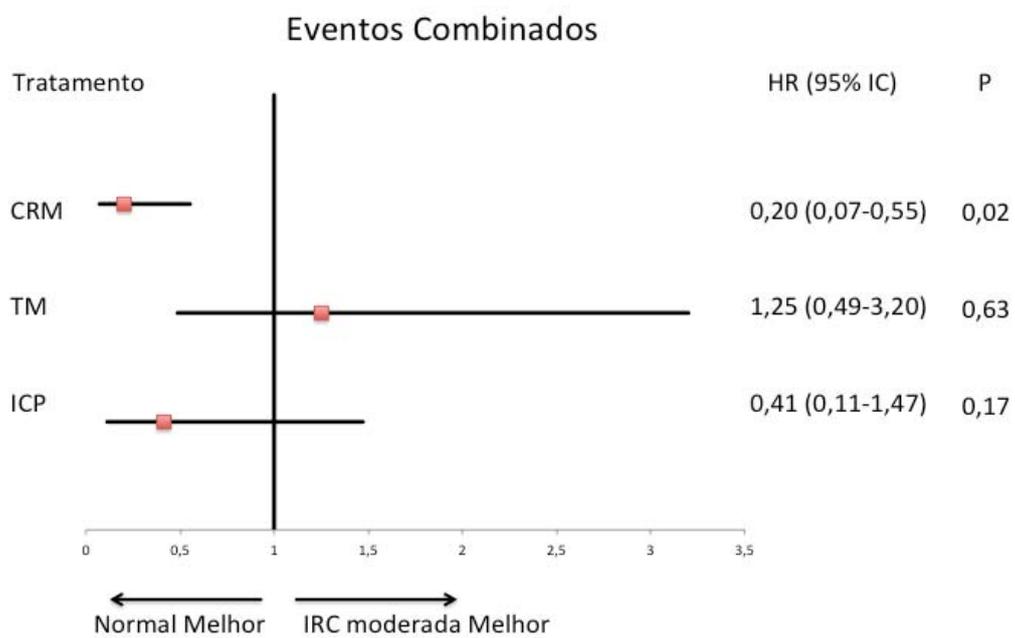


Figura 20 - Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre o evento primário combinado e os estratos de função renal (função renal preservada e IRC moderada), dentro das opções terapêuticas

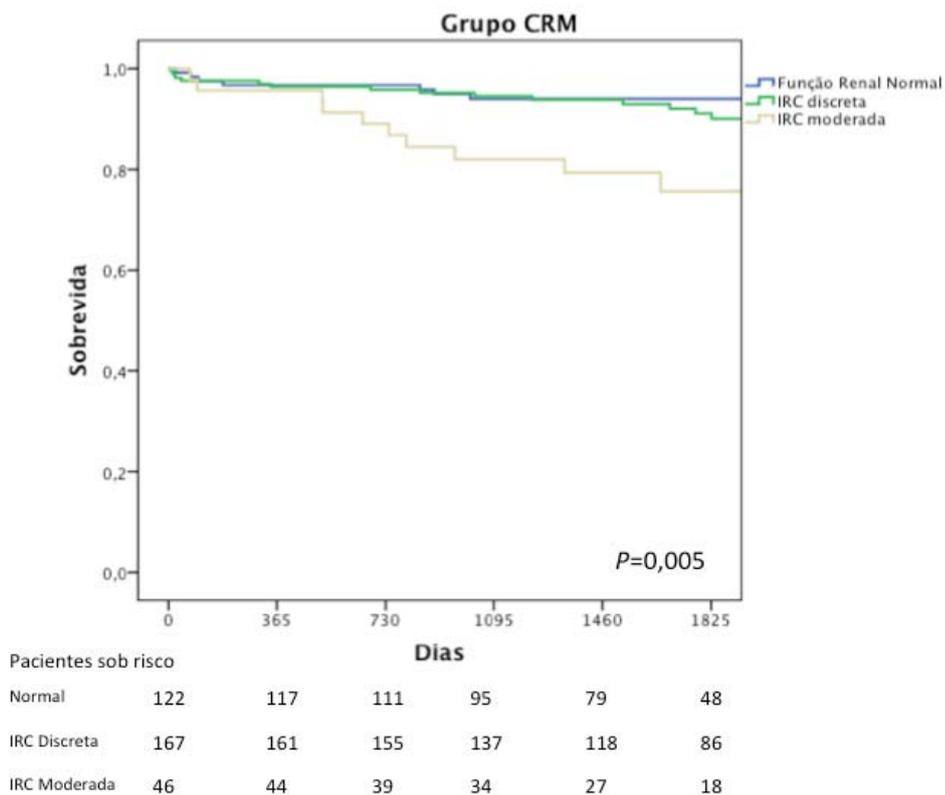


Figura 21 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência, de acordo com o estrato de função renal no grupo CRM

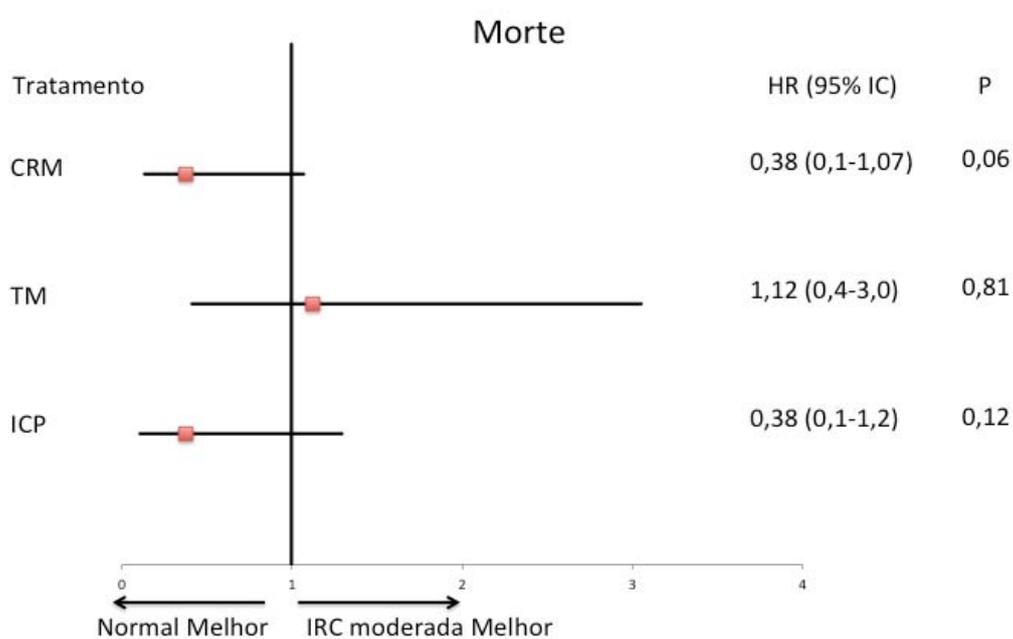


Figura 22 - Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre morte e os estratos de função renal (função renal preservada e IRC moderada), dentro das opções terapêuticas

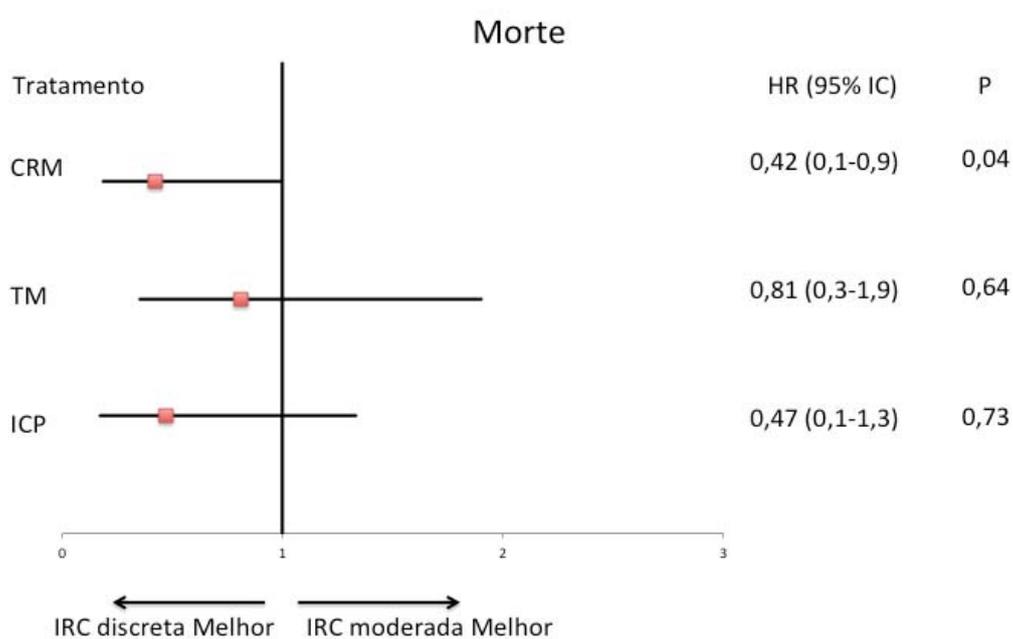


Figura 23 - Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre o evento primário combinado e os estratos de função renal (IRC discreta e IRC moderada), dentro das opções terapêuticas

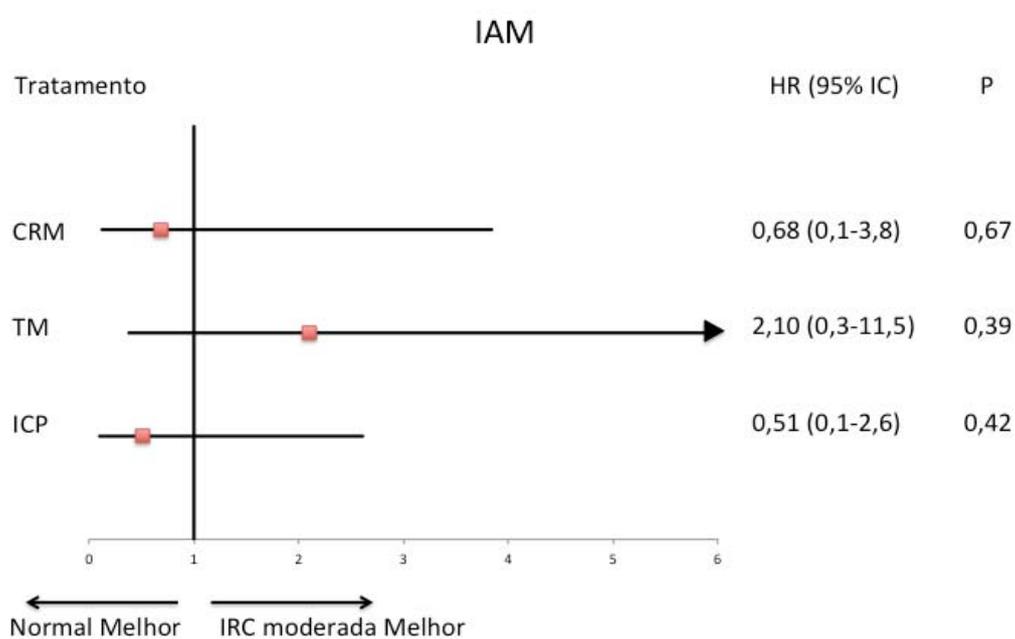


Figura 24 - Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre IAM e os estratos de função renal (função renal preservada e IRC moderada), dentro das opções terapêuticas

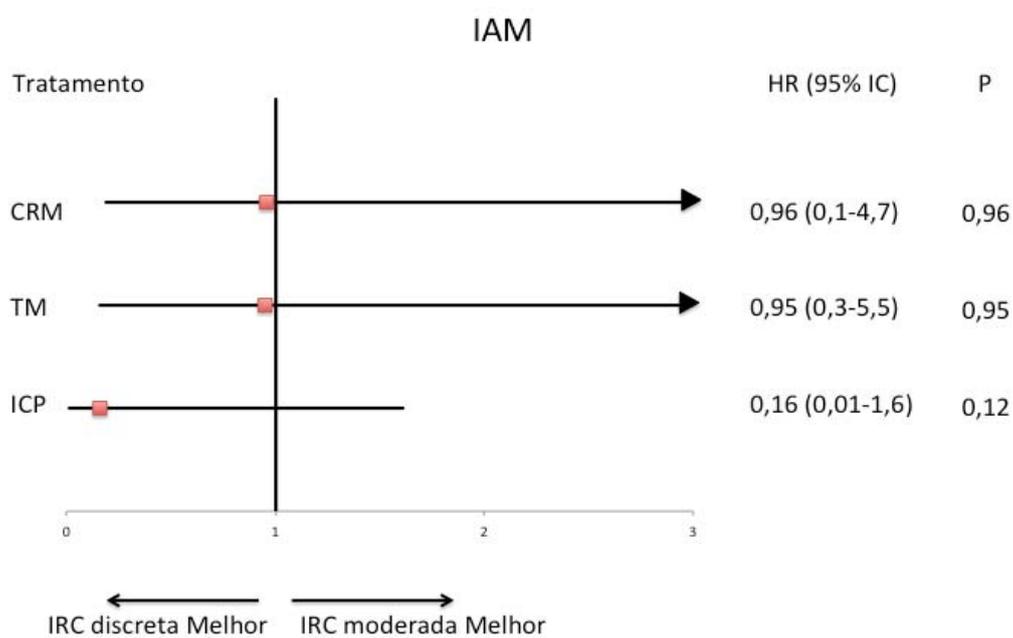


Figura 25 - Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre IAM e os estratos de função renal (IRC discreta e IRC moderada), dentro das opções terapêuticas

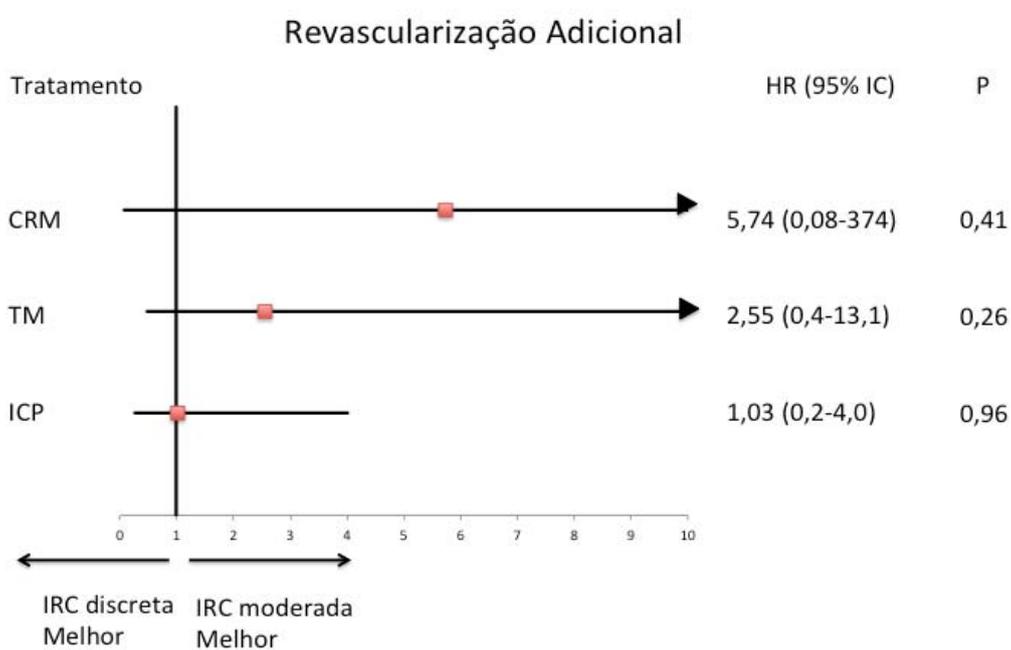


Figura 26 - Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre revascularização adicional e os estratos de função renal (IRC discreta e IRC moderada), dentro das opções terapêuticas

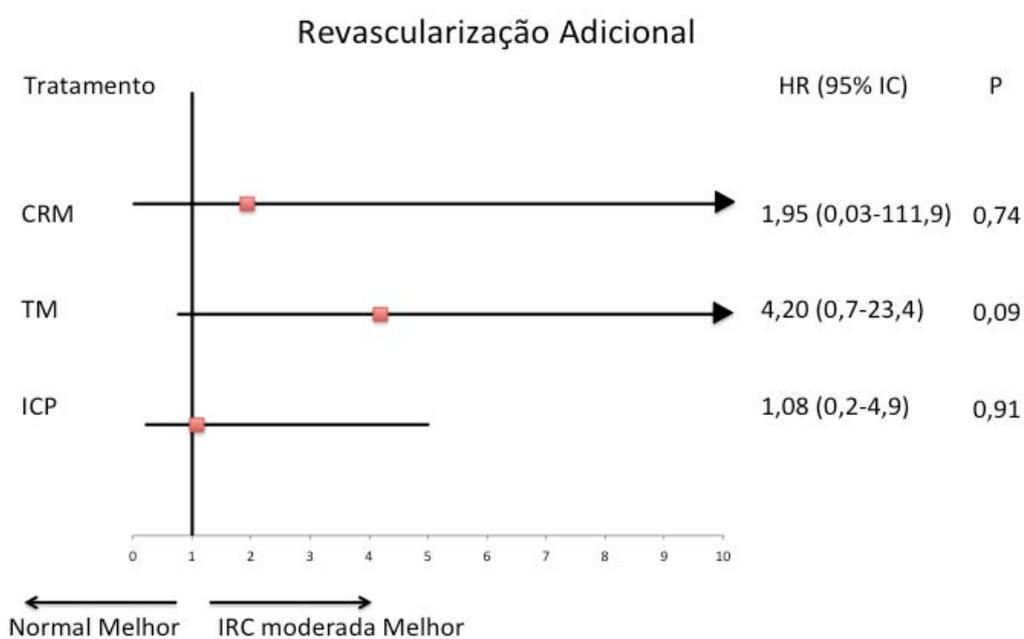


Figura 27 - Gráfico de floresta dos riscos proporcionais de Cox ajustados para a associação entre revascularização adicional e os estratos de função renal (função renal preservada e IRC moderada), dentro das opções terapêuticas

3.4.2 Desfechos por estrato de função renal em pacientes submetidos à ICP

A ocorrência do desfecho combinado deu-se em 19 pacientes do estrato função renal preservada, 20 pacientes do estrato IRC discreta e em 13 com IRC moderada, sendo as taxas de sobrevivência livres de eventos de 73,6%, 78,3% e 67,5%, respectivamente ($P=0,528$) (Figura 28). Não foram observadas diferenças entre os diferentes estratos de função renal para esse grupo terapêutico em relação às taxas de morte, IAM e revascularização adicional ($P=0,14$; $P=0,90$ e $P=0,94$ respectivamente) . Da mesma forma, não foram encontradas diferenças no risco proporcional para os eventos considerados entre os estratos de função renal preservada e IRC discreta comparadas à IRC moderada (Figuras 22 a 27).

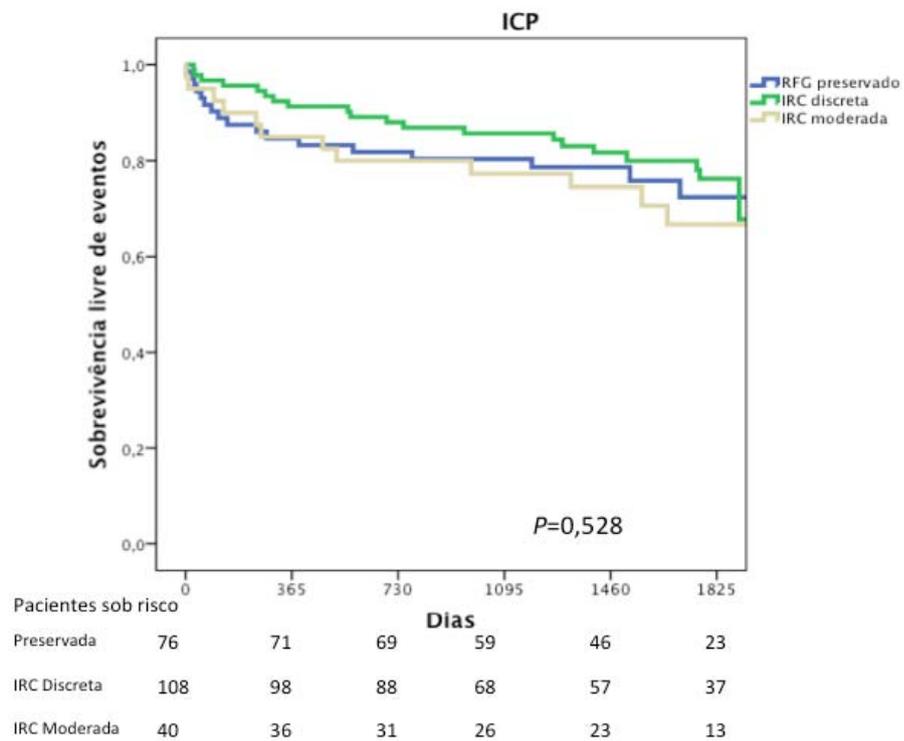


Figura 28 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência livre de eventos combinados, de acordo com o estrato de função renal no grupo ICP

3.4.3 Desfechos por Estrato de Função Renal em Pacientes Submetidos a TM

O desfecho combinado ocorreu em 21 pacientes com função renal preservada, 25 pacientes com IRC discreta e 13 pacientes do estrato IRC moderada. As taxas de sobrevivência livres de eventos foram de 72,4%, 76,9% e 67,5%, respectivamente ($P=0,591$) (Figura 29). Nesse grupo terapêutico também não foram observadas diferenças em relação à ocorrência de morte, IAM e nova revascularização, comparando-se os diferentes estratos de função renal ($P=0,42$; $P=0,38$ e $P=0,39$, respectivamente) ou no risco proporcional para os eventos entre os estratos de função renal preservada e IRC discreta comparados à IRC moderada (Figuras 22 a 27).

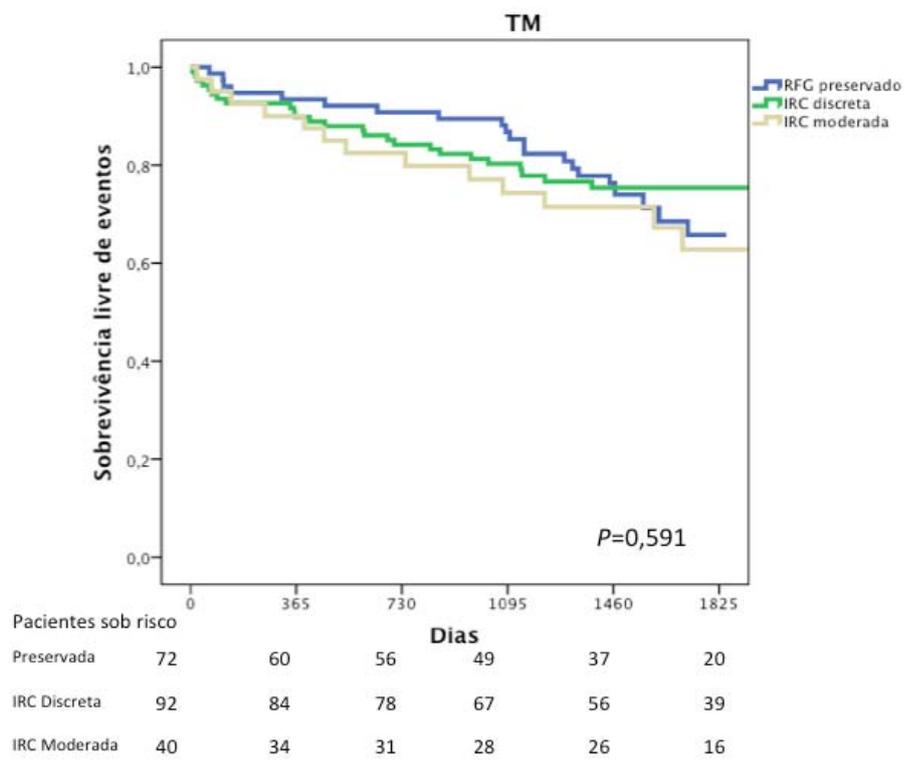


Figura 29 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de sobrevivência livre de eventos combinados, de acordo com o estrato de função renal no grupo TM

4 Discussão

No seguimento de longo prazo de uma coorte de pacientes diabéticos e portadores de DAC submetidos aos tratamentos clínico, cirúrgico ou percutâneo, observou-se diferença estatisticamente significativa em mortalidade entre os diferentes estratos de função renal. Encontrou-se mortalidade aumentada quanto mais grave for o nível de disfunção renal, independente do tipo de tratamento considerado. Além disso, quando considerados os ajustes para as covariáveis de confusão, foi observado maior risco para eventos combinados ou morte isoladamente entre indivíduos no estrato IRC moderada, quando comparado àqueles no estrato com função renal preservada. O risco para eventos cardiovasculares relacionado à disfunção renal crônica comparada a indivíduos com função preservada foi demonstrado em estudos epidemiológicos na população geral⁽¹¹⁾. Todavia, esses estudos contemplam apenas uma proporção pequena de portadores de DAC conhecida, não sendo possível extrapolar tais conclusões para o universo de pacientes portadores de doença arterial coronária confirmada. O presente estudo reforça o fato de que tal risco para eventos é uma realidade não só na população geral, como também quando considerados apenas diabéticos portadores de DAC.

Inúmeros dados fisiopatológicos que apoiam o fato de que os indivíduos portadores de IRC apresentam uma aterosclerose acelerada, com DAC em um espectro mais grave são descritos. Já é bem documentado o

fato de que a prevalência de DAC é alta entre os portadores de IRC. Gowdak e colaboradores observaram uma incidência de 47% de DAC angiograficamente significativa entre pacientes portadores de IRC terminal aguardando transplante renal ⁽¹⁸⁾. É interessante notar que, mesmo na população sem fatores de risco tradicionais (HAS, DM, obesidade, dislipidemia e tabagismo), a incidência de DAC alcançou 26%, chegando a 100% nos indivíduos com todos os fatores de risco mencionados. No entanto, vale ressaltar que esse risco para DAC e eventos cardiovasculares não se restringe apenas àqueles com disfunção renal grave, já podendo ser observada em subgrupos com função renal normal, porém com albuminúria detectável em baixos níveis.

De fato, diversos estudos vêm demonstrando o papel da albuminúria como marcador de risco cardiovascular. O Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) ⁽¹⁹⁾ estudou 1.715 indivíduos com DM tipo 2, HAS e macroalbuminúria, randomizando-os para receber irbesartan, amlodipina ou placebo. Em análise post-hoc, Anavekar ⁽²⁰⁾ observou um aumento do risco cardiovascular proporcional ao valor da albuminúria na análise univariada, enquanto a multivariada confirmou a albuminúria, como fator de risco independente. O estudo RENAAL (Reduction of End Points in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan) ⁽²¹⁾ alcançou resultado semelhante, apresentando um risco de eventos cardiovasculares 1,92 vezes maior no grupo com albuminúria >3.000 mg/g, quando comparado ao grupo com dosagem <1.500 mg/g. Nesse mesmo cenário, o estudo HOPE ⁽²²⁾ demonstrou um RR de 1,83 para morte cardíaca e 1,61 para o desfecho

combinado de morte cardíaca IAM ou AVE na população com albuminúria > 17,7 mg/g. Além disso, análises posteriores do HOPE sugerem que uma albuminúria tão baixa quanto 4,4 mg/g já resulta em aumento do risco cardiovascular, sugerindo que a mesma se comporte como variável contínua ⁽²³⁾.

Os dados demonstrados por esses estudos podem estar relacionados a componentes de disfunção endotelial e inflamação, frequentemente presentes na população diabética, porém, com expressão ampliada naqueles com disfunção renal, como demonstrado a seguir.

A disfunção endotelial é um dos eventos iniciais da chamada marcha aterosclerótica. Está presente tanto em vasos de pequeno como naqueles de maior calibre. A redução da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) é um dos principais mecanismos envolvidos na disfunção endotelial em pacientes com IRC. Nesse contexto, destaca-se a importância da ADMA (Asymmetric Dimethyl Arginina), que é derivada do catabolismo das proteínas e inibidor competitivo da NO-sintase produzida sobretudo no endotélio, coração e células lisas, sendo depurada pelos rins. Quando em altas concentrações, como nos indivíduos com IRC, a ADMA bloqueia a entrada da L-arginina em nível celular, levando a uma redução na síntese de NO. Isso acarreta maior resistência vascular periférica, hiperplasia da íntima dos vasos e consequente aumento da pressão arterial com remodelamento dos mesmos. Estudos recentes vêm apontando a ADMA como marcador independente de risco cardiovascular em indivíduos portadores de DAC ⁽²⁴⁾.

Indivíduos portadores de IRC apresentam-se em um estado inflamatório crônico, atribuído pela presença de marcadores inflamatórios mensuráveis, como proteína C reativa (PCR), fibrinogênio, interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), fator VIIc, fator VIIIc, complexo plasmina-antiplasmina, dímero-D, E-selectina, VCAM-1 e ICAM1 ⁽²⁴⁾. A má nutrição desses pacientes, evidenciada por baixos níveis de albumina, pré-albumina e transferrina, vem sendo aventada como possível mecanismo de ativação do processo inflamatório. Além disso, o estresse oxidativo, o acúmulo de moléculas modificadas após a síntese de produtos de glicosilação não enzimática ou outros produtos normalmente depurados pelo rim, têm também seu papel de desencadear inflamação ⁽²⁴⁾. Como consequência temos alterações no endotélio e nas lipoproteínas levando a uma aterosclerose acelerada e a uma maior probabilidade de eventos cardiovasculares.

Por exemplo, a PCR foi estudada particularmente na população de renais crônicos, sendo encontrada em níveis mais elevados na população com IRC terminal quando comparada com a população normal, tem-se demonstrado que se trata de excelente marcador de risco cardiovascular nessa população ^(25, 26).

A inflamação parece também estar relacionada ao processo de calcificação vascular, com frequência é observada em pacientes com IRC, marcadamente naqueles em fases avançadas da doença. A calcificação pode estar presente na camada media dos vasos, células musculares lisas, muscular média das artérias e no sistema valvar. Com a progressão da

calcificação, reduz-se a capacitância dos vasos arteriais, promovendo progressão da HAS e hipertrofia ventricular esquerda. Os mecanismos envolvidos no processo de calcificação na IRC são complexos e incluem a precipitação passiva de cálcio e fósforo na presença de altas concentrações desses íons no espaço extracelular, além do efeito de indutores da transformação osteogênica, formação de hidroxapatita e deficiência dos inibidores de calcificação como a osteoprotegerina e a fetuína-A. Além disso, níveis elevados de leptina, comum em pacientes com IRC, por redução na excreção da mesma, podem induzir calcificação via receptores hipotalâmicos, estimulando os receptores beta-adrenérgicos osteoblásticos, gerando espécies reativas de oxigênio e induzindo a BMP-2 (bone morphogenetic protein-2). As BMPs são reguladoras da formação óssea, agindo em receptores (BMPR) que modulam a expressão genética. BMP-2 e BMP-4 são promotores de calcificação, enquanto a BMP-7 comporta-se como inibidor desse processo. A BMP-7 expressa-se sobretudo no rim e sua redução é proporcional à perda da função renal ⁽²⁴⁾.

Existe, portanto, um racional fisiopatológico que nos permite associar a IRC a uma maior prevalência de DAC, bem como a um espectro de maior complexidade desta quando presente.

Outros estudos também confirmam a evidência de um maior risco de eventos cardiovasculares relacionados aos portadores de IRC e DAC. Szczech e colaboradores ⁽¹³⁾ identificaram em grande registro retrospectivo de 59.576 pacientes portadores de DAC submetidos à CRM ou ICP uma maior taxa de mortalidade entre aqueles com creatinina $\geq 2,5$ mg/dL e IRC

terminal quando comparados com aqueles com creatinina $<2,5$ mg/dL (24,9% e 34,6% versus 2,6%) independente do tratamento considerado. Vale ressaltar, porém, que o estudo em questão incluiu vários níveis de risco, tais como portadores de comprometimento uniarterial ou mesmo portadores de disfunção ventricular. Além disso, não se restringiu à população diabética, nem considerou pacientes em tratamento medicamentoso exclusivo. Por fim, os estratos de função renal foram definidos considerando o valor isolado da creatinina sérica.

Nessa mesma direção, Reddan et al. ⁽⁷⁾ estratificaram, conforme o RFG estimado pelo Cockcroft-Gault 4.584 pacientes portadores de DAC submetidos aos tratamentos clínico, cirúrgico ou percutâneo do Registro de doenças cardiovasculares da Universidade de Duke. Os indivíduos foram alocados em cinco estratos de função renal, variando de normal a disfunção renal terminal. O estudo observou que quando considerados os indivíduos com RFG ≤ 85 mL/min, cada declínio de 10 mL/min no RFG resultou em um incremento de 14% em mortalidade (HR:1,14 IC 95%: 1,09-1,20; $P<0,0001$). É interessante observar, porém, que essa relação foi mais pronunciada entre aqueles sem Diabetes mellitus (22% de incremento de risco de morte para cada queda de 10 mL/min de redução na RFG), não sendo observada essa associação entre os diabéticos (HR:1,08 IC 95% 0,98-1,20; $P=0,11$). Tais resultados diferem dos nossos, que confirmam uma associação da queda da RFG com maior mortalidade, mesmo entre os diabéticos. Vale ainda ressaltar que nesse estudo 37,3% da população eram portadoras de DAC uniarterial, havendo uma prevalência de apenas 29,1% de diabéticos.

Hemmelgarn utilizando dados do registro APPROACH (Alberta Provincial Project for Outcomes Assessment in Coronary Heart Disease) ⁽²⁷⁾ comparou os diversos tratamentos da doença coronária em pacientes portadores de IRC dialítica, IRC não dialítica e indivíduos com creatinina sérica <2,3 mg/dL). Observou-se que a taxa de sobrevivência era tão menor quanto pior a função renal do estrato considerado, variando de 85,5% entre os submetidos à CRM no grupo com Cr <2,3 a apenas 30,4% entre os dialíticos em tratamento medicamentoso.

Foi estabelecido que existe, de fato, um maior risco de morte atribuível aos indivíduos com IRC moderada, o presente estudo também avaliou o papel das diversas estratégias terapêuticas para DAC nos diferentes estratos de função renal. Ressaltamos, então, o fato de que as distintas estratégias de revascularização não se mostraram superiores ao tratamento medicamentoso isolado em termos de sobrevivência livre de morte e IAM. No entanto, vale enfatizar que a CRM conferiu um menor risco de revascularização adicional quando comparado aos demais tratamentos. O fato, porém, não parece estar associado necessariamente ao nível de RFG, uma vez que foi observado em todos os estratos de função renal considerados.

A similaridade entre os diversos tratamentos para DAC em termos de desfechos duros foi muito bem demonstrada em diversos estudos na população portadora da DAC estável com função ventricular preservada ⁽²⁸⁻³¹⁾, mesmo quando considerada especificamente a população diabética ⁽³²⁾. De fato, o tratamento medicamentoso ainda é a pedra angular no tratamento

da doença coronária, sendo indicado para todos os pacientes, sem exceção (33, 34). Por sua vez, as estratégias de revascularização parecem beneficiar subgrupos específicos, como os portadores de disfunção ventricular (35, 36) e aqueles com lesão grave em tronco de coronária esquerda (37, 38), por exemplo. Entre diabéticos, essa condição não parece ser diferente, tampouco, entre portadores de IRC, como encontrado em nossos resultados. Tal fato, fundamenta-se em um conceito fisiológico claro: as intervenções tratam a lesão coronariana e não, a doença coronária *lato sensu*. Condições como a IRC, associadas a uma aterosclerose acelerada, poderiam omitir potenciais benefícios da intervenção em razão da progressão de lesões em leitos nativos, bem como o surgimento de novas lesões nos leitos nativos ou nos enxertos.

A comparação entre as diversas modalidades terapêuticas para DAC em relação às diversas condições da função renal foi estudada por vários autores. Nesse cenário, destacam-se os subestudos de ensaios clínicos em DAC e registros. Em nosso meio, digna de nota é a subanálise do estudo MASS II (12) conduzida por Lopes e colaboradores no InCor – HCFMUSP. Nessa publicação, os 611 pacientes do estudo original, randomizados para tratamento clínico, ICP ou CRM, foram estratificados pelo RFG em três categorias (RFG \geq 90; entre 89 e 60 ou entre 59 e 30 mL/min/1,73m²) e classificados como tendo função renal preservada (n=112/18%), IRC discreta (n=349/57%) ou moderada (n=150/25%), respectivamente. Os resultados são concordantes com os do presente estudo, uma vez que apontam para uma maior mortalidade entre a população com IRC moderada,

comparada aos dois outros grupos. Diferentemente de nossos resultados, porém, foi observado que entre a população com IRC discreta, os pacientes submetidos à cirurgia apresentaram maior sobrevida livre de eventos cardiovasculares e menor mortalidade em 5 anos, comparados à população submetida à angioplastia ou em tratamento clínico exclusivo. Vale ressaltar o fato de que esse estudo não foi direcionado especificamente para a população diabética.

Em uma análise post-hoc do estudo ARTS ⁽¹⁴⁾, 142 pacientes apresentando IRC moderada com DAC multiarterial foram randomizados para se submeter à cirurgia ou angioplastia, sendo seguidos por 5 anos. Independentemente do método de revascularização escolhido, os pacientes portadores de IRC moderada apresentaram mais eventos cardiovasculares (morte, AVE, IAM não fatal ou revascularização adicional) que a população portadora de IRC discreta ou com função renal normal. Quando comparamos as estratégias, observamos que não houve diferença significativa no tocante à incidência de morte (RR:1,18; 95% IC:0,51-2,72; $P=0,81$), porém, houve um número maior de eventos combinados no grupo submetido a angioplastia (RR:1,56; 95% IC: 1,03-2,37; $P=0,04$), sobretudo em razão das revascularizações adicionais (29% versus 9,6% $P=0,005$).

Dados do já citado registro APPROACH ⁽²⁷⁾ revelaram, em um seguimento de 8 anos, sobrevida de 45,9%, 32,7% e 29,7% para pacientes portadores de DAC e IRC não dialítica submetidos à CRM, ICP e TM exclusivo, respectivamente ($P<0,001$ para CRM versus TM; $P=0,48$ para ICP versus TM). Vale a pena observar também que a sobrevida entre os

indivíduos submetidos ao tratamento cirúrgico foi superior aos demais tratamentos entre aqueles sem disfunção renal ou com IRC dialítica. O fato nos faz supor que, nesse estudo, a superioridade da CRM em termos de redução de morte parece não se correlacionar necessariamente com o estado da função renal, uma vez que foi observada em todos os estratos estudados.

Resultados intrigantes foram reportados por Reddan ⁽⁷⁾, estudando a interação entre mortalidade e os diversos tratamentos para DAC em uma população de 4.584 pacientes em diferentes condições de função renal. Os autores observaram, por exemplo, uma redução de mortalidade associada ao tratamento percutâneo comparado ao TM entre pacientes com IRC discreta. Mas, quando considerava os subgrupos com pior função renal, esse benefício não foi observado. Já aqueles submetidos à CRM, apresentaram maior sobrevida que o grupo submetido à ICP entre os pacientes portadores de IRC moderada ou severa, mas não entre aqueles portadores de função renal normal ou IRC discreta. Quando comparados ao TM, os indivíduos submetidos à CRM apresentaram maior sobrevivência, independente do status da função renal ($P=0,64$ para a interação entre o RFG e os tratamentos).

O crescente benefício em termos de sobrevivência do tratamento cirúrgico sobre os demais, concomitante a piores níveis de função renal, também foi confirmado por outros autores ⁽¹³⁾. No entanto, devemos considerar que, em sua maioria, os estudos em questão empregavam um tratamento percutâneo apenas com stent convencional ou balão. Mais

recentemente, Wang e colaboradores⁽³⁹⁾ avaliaram uma população de 1.069 pacientes portadores de DAC multiarterial e IRC (definida como RFG <60 mL/min) submetidos à CRM ou ICP com stent farmacológico. Encontraram incidência semelhante do desfecho combinado de morte, IAM ou AVE entre os tratamentos ($P=0,493$). Concordante com os nossos resultados foi a evidência de uma maior incidência de revascularização adicional no grupo ICP comparada ao grupo CRM (12,4% versus 4,4%, respectivamente, $P=0,001$). Utilizando metodologia semelhante, Ashrith⁽⁴⁰⁾ também não observou diferenças nas taxas de sobrevivência entre indivíduos portadores de IRC submetidos à CRM ou ICP com stent farmacológico em um seguimento de longo prazo (HR:0,61; 0,36-1,03; $P=0,06$ entre os triarteriais e HR: 1,12; 0,52 -2,34; $P=0,7$ entre os biarteriais).

Outro resultado interessante de nosso estudo deve-se às comparações dos diversos estratos de função renal dentro de cada estratégia terapêutica. Chama-nos atenção o fato de que apenas foram observadas diferenças entre os três estratos de função renal na sobrevivência livre de eventos e de morte dentro do grupo cirúrgico. De fato, não há dúvidas de que o tratamento cirúrgico é o mais invasivo dentre as opções terapêuticas consideradas, sendo a função renal um importante fator prognóstico entre indivíduos que se submeterão à CRM^(41, 42). Uma metanálise recente, incluindo 44 estudos envolvendo cirurgias cardíacas e vasculares, observou um maior risco de morte em curto (RR:2,98; 1,95-4,96) e longo prazos (RR:1,61; 1,38-1,87) associado à população com RFG <60 mL/min⁽⁴²⁾. Além disso, há evidências de que o RFG estimado pelo método

de Cockcroft-Gault parece ser superior ao MDRD na predição de mortalidade em curto e longo prazos após CRM⁽⁴³⁾. À luz dessas evidências, escores de risco cirúrgico validados recentemente, já incluem o RFG estimado pelo Cockcroft, como variável de risco pré-operatório para cirurgia cardíaca⁽⁴⁴⁾.

Finalmente, algumas considerações devem ser feitas. O presente estudo não foi randomizado e apresenta limitações inerentes a seu desenho observacional. Os diversos tratamentos oferecidos aos pacientes evoluíram no seguimento dos mesmos, sendo almejado o cumprimento das metas terapêuticas de diretrizes específicas que regem a terapia de prevenção secundária, bem como as técnicas e dispositivos empreendidos nos tratamentos intervencionistas no contexto da época. O uso de escores de gravidade angiográfica não foi aplicado. Concordante com isso, o estudo FREEDOM⁽⁴⁵⁾, recentemente publicado, não demonstrou interação entre o escore SYNTAX e os desfechos cardiovasculares nos tratamentos intervencionistas (CRM ou ICP com DES) especificamente na população diabética. Estudos desenhados para comparar diferentes estratégias de revascularização entre pacientes portadores de DAC e Diabetes tipo 2, como FREEDOM⁽⁴⁵⁾, BARI-2D⁽³²⁾ e CarDia⁽⁴⁶⁾, não publicaram subestudos que avaliassem o impacto da função renal nesse cenário. Assim, admitindo-se que, nesta amostra, as opções terapêuticas foram aplicadas como a mais adequada escolha para o tratamento da presente condição, seus resultados podem ser considerados como mais próximos do mundo real.

5 Conclusão

Pacientes diabéticos do tipo 2 portadores de DAC multiarterial e IRC moderada apresentam maior risco de morte e eventos cardiovasculares quando comparados àqueles com função renal preservada. Dentro do grupo cirúrgico, a IRC moderada conferiu maior risco de morte quando comparada à IRC discreta. Além disso, a intervenção cirúrgica conferiu menor risco de reintervenção comparada aos outros tratamentos em todos os estratos de função renal considerados.

6 Referências

1. Hage FG, Venkataraman R, Zoghbi GJ, Perry GJ, DeMattos AM, Iskandrian AE. The scope of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(23):2129-40.
2. Luciano Ede P, Luconi PS, Sesso RC, Melaragno CS, Abreu PF, Reis SF, Furtado RM, Ruivo GF. Prospective study of 2151 patients with chronic kidney disease under conservative treatment with multidisciplinary care in the Vale do Paraiba, SP. *J Bras Nefrol*. 2012;34(3):226-34.
3. Sesso RC, Lopes AA, Thome FS, Lugon JR, Santos DR. 2010 report of the Brazilian dialysis census. *J Bras Nefrol*. 2011;33(4):442-7.
4. Charriere S, Rognant N, Chiche F, Cremer A, Deray G, Priou M. [Chronic renal insufficiency and cardiovascular disease]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2009;58(1):40-52. Insuffisance renale chronique et maladie cardiovasculaire.
5. Polonsky TS, Locatelli F. The contribution of early nephropathy to cardiovascular risk. *Cardiol Clin*. 2010;28(3):427-36.
6. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Levy D, Fox CS. Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2008;102(1):47-53.
7. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, Shaw LK, Jones RH, Schwab SJ, Smith MS, Califf RM, Mark DB, Owen WF Jr. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(9):2373-80.

8. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int.* 1999;56(6):2214-9.
9. Nickolas TL, Frisch GD, Opotowsky AR, Arons R, Radhakrishnan J. Awareness of kidney disease in the US population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2000. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(2):185-97.
10. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, Coresh J, Levey AS, Samak MJ. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(1): 47-55.
11. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305.
12. Lopes NH, da Silva Paulitsch F, Pereira A, Garzillo CL, Ferreira JF, Stolf N, Hueb W. Mild chronic kidney dysfunction and treatment strategies for stable coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(6): 1443-9.
13. Szczech LA, Best PJ, Crowley E, Brooks MM, Berger PB, Bittner V, Gersh BJ, Jones R, Califf RM, Ting HH, Whitlow PJ, Detre KM, Holmes D; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Outcomes of patients with chronic renal insufficiency in the bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation.* 2002;105(19):2253-8.

-
14. Aoki J, Ong AT, Hoyer A, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, Schönberger JP, Buller N, Bonser R, Lindeboom W, Unger F, Serruys PW. Five year clinical effect of coronary stenting and coronary artery bypass grafting in renal insufficient patients with multivessel coronary artery disease: insights from ARTS trial. *Eur Heart J*. 2005;26(15):1488-93.
 15. Snyder S, Pendergraph B. Detection and evaluation of chronic kidney disease. *Am Fam Physician*. 2005;72(9):1723-32.
 16. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139(2):137-47.
 17. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011; 34 Suppl 1:S62-9.
 18. Gowdak LH, de Paula FJ, Cesar LA, Martinez Filho EE, Ianhez LE, Krieger EM, Ramires JA, de Lima JJ. Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. *Coron Artery Dis*. 2007;18(7):553-8.
 19. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345(12):851-60.
 20. Anavekar NS, Gans DJ, Berl T, Rohde RD, Cooper W, Bhaumik A, Hunsicker LG, Rouleau JL, Lewis JB, Rosendorff C, Porush JG, Drury PL, Esmatjes E, Raz I, Vanhille P, Locatelli F, Goldhaber S, Lewis EJ, Pfeffer MA. Predictors of cardiovascular events in patients with type 2 diabetic nephropathy and hypertension: a case for albuminuria. *Kidney Int Suppl*. 2004(92):S50-5.

-
21. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345(12):861-9.
 22. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet.* 2000;355(9200):253-9.
 23. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Hallé JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001;286(4):421-6.
 24. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007;116(1):85-97.
 25. Busch M, Franke S, Muller A, Wolf M, Gerth J, Ott U, Niwa T, Stein G. Potential cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: AGEs, total homocysteine and metabolites, and the C-reactive protein. *Kidney Int.* 2004; 66(1):338-47.
 26. Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Sarnak MJ. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68(2): 766-72.
 27. Hemmelgarn BR, Southern D, Culeton BF, Mitchell LB, Knudtson ML, Ghali WA. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation.* 2004;110(14):1890-5.

-
28. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, Oliveira SA, Ramires JA. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2007;115(9):1082-9.
29. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, Favarato D, Rocha AS, Hueb AC, Ramires JA. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122(10):949-57.
30. Rogers WJ, Coggin CJ, Gersh BJ, Fisher LD, Myers WO, Oberman A, Sheffield LT. Ten-year follow-up of quality of life in patients randomized to receive medical therapy or coronary artery bypass graft surgery. The Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Circulation*. 1990;82(5):1647-58.
31. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16.
32. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-15.

33. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38): 2949-3003.

34. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB 3rd, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR Jr, Smith SC Jr, Spertus JA, Williams SV, Anderson JL; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126(25): e354-471.

35. Killip T, Passamani E, Davis K. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary bypass surgery. Eight years follow-up and survival in patients with reduced ejection fraction. *Circulation*. 1985;72(6 Pt 2):V102-9.
36. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C, Levine F, Schloss M. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation*. 1983;68(4):785-95.
37. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, Taylor HA, Chaitman BR. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation*. 1995;91(9):2325-34.
38. Kennedy JW, Kaiser GC, Fisher LD, Fritz JK, Myers W, Mudd JG, Ryan TJ. Clinical and angiographic predictors of operative mortality from the collaborative study in coronary artery surgery (CASS). *Circulation*. 1981; 63(4):793-802.
39. Wang ZJ, Zhou YJ, Liu YY, Shi DM, Zhao YX, Guo YH, Cheng WJ, Yu M. Comparison of drug-eluting stents and coronary artery bypass grafting for the treatment of multivessel coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Circ J*. 2009;73(7):1228-34.
40. Ashrith G, Lee VV, Elayda MA, Reul RM, Wilson JM. Short- and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting or drug-eluting stent implantation for multivessel coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol*. 2010;106(3):348-53.
41. Orii K, Hioki M, Iedokoro Y, Shimizu K. Prognostic factors affecting clinical outcomes after coronary artery bypass surgery: analysis of patients with chronic kidney disease after 5.9 years of follow-up. *J Nippon Med Sch*. 2011;78(3):156-65.

-
42. van de Wal RM, van Brussel BL, Voors AA, Smilde TD, Kelder JC, van Swieten HA, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, Plokker HW. Mild preoperative renal dysfunction as a predictor of long-term clinical outcome after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(2):330-5.
43. Lin Y, Zheng Z, Li Y, Yuan X, Hou J, Zhang S, Fan H, Wang Y, Li W, Hu S. Impact of renal dysfunction on long-term survival after isolated coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(4):1079-84.
44. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734-44; discussion 44-5.
45. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S 3rd, Bertrand M, Fuster V; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2375-84.
46. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, Baumbach A, Angelini G, de Belder A, Oldroyd KG, Flather M, Roughton M, Nihoyannopoulos P, Bagger JP, Morgan K, Beatt KJ. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(5):432-40.