DANIEL VALENTE BATISTA

Efeito da filtração glomerular em pacientes diabéticos com doença arterial coronariana submetidos aos tratamentos cirúrgico, percutâneo ou clínico: dez anos de seguimento

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

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Batista, Daniel Valente
Efeito da filtração glomerular em pacientes diabéticos com doença arterial coronariana submetidos aos tratamentos cirúrgico, percutâneo ou clínico : dez anos de seguimento / Daniel Valente Batista. -- São Paulo, 2020.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Whady Armindo Hueb.

Descritores: 1.Doença da artéria coronariana 2.Diabetes mellitus 3.Insuficiência renal crônica 4.Revascularização miocárdica 5.Angioplastia

USP/FM/DBD-153/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

A minha família, **José Maria**, **Izabel**, **Priscila** e **Rafael**, base de onde pude partir para alcançar meus sonhos.

A minha esposa **Sarah**, pela parceria, paciência, compreensão, amor incondicional e, sobretudo, coragem em embarcar nesse sonho comigo.

A minha filha **Clarisse**, por me tornar completo.

Agradecimentos

Ao meu orientador, **Professor Whady**, pela oportunidade, pelas conversas, pelo tempo desprendido e disponibilidade em, mais do que construir esse trabalho, me ensinar o que é ser um pesquisador.

Ao meu amigo **Dr. Eduardo Lima**, pela paciência, pelo tempo e pelos ensinamentos na tese e para além desta. Seu conhecimento acadêmico é notório e me estimulam a não me acomodar na busca constante do saber científico. Sem o seu suporte esse trabalho não teria sido possível.

A todas as amigas do grupo MASS, **Eliana Lima**, **Laura Caringe**, **Myrthes Takiuti** e **Marcela Silva**, que formam a base de todo nosso grupo de pesquisa e sem as quais a coleta e análise dos dados para esse trabalho não seria possível. Agradeço pelo convívio harmonioso e suporte nas mais diversas situações.

Ao **Dr. Paulo Cury Rezende**, pela convivência, apoio e compartilhamento de conhecimento ao longo de todo este período.

A meu amigo **Jaime Linhares**, parceiro desde os tempos de graduação, por todo suporte dado na análise dos dados da tese, pela lealdade e confiança de sempre.

Ao meu amigos **Caio Tavares** e **Eduardo Bello**, pela amizade, pelos ensinamentos, pela parceria e convivência dentro e fora do InCor.

A meus amigos **Felipe Mendonça**, **Gabriela Martins**, **Miguel**, **João Nathanael** e **Adriana Marques**, **Murilo**, por toda amizade e pelo convívio familiar que partilhamos durante todo esse período.

A todos os meus contemporâneos de grupo MASS, **Rafael Rocha**, **Anderson Dallazen**, **Guilherme Fernandes**, **Fernando Ribas**, **Gustavo Boros**, **Matheus Laterza**, **Maurício Mocha**, **Felipe Câmara**, pelo convívio e compartilhamento de vitórias e angústias.

A toda Unidade de Aterosclerose de Incor, sobretudo na figura do **Prof. Carlos Serrano**, **Dra. Cibelle Garzilo**, **Monique** e **Simone**, por todo respeito, confiança e suporte.

A meus amigos **Fábio Lacerda** e **Rodrigo Pinheiro**, que partilharam do seu convívio comigo em boa parte do tempo que estive em São Paulo, que até hoje são meus conselheiros e aos quais sou muito grato por todo suporte e amizade.

A meus amigos **Bruno César**, **Carlos Cezar**, **Cialdine Júnior**, **Hugo Siqueira**, **João André** e **Pedro Elder**, pela amizade desde os tempos de colégio, pelos conselhos sinceros e por serem sempre um porto seguro a quem recorrer em momentos de tristeza e alegria.

A meus mestres da graduação, **Prof. Ricardo Pereira**, **Profa. Elizabeth Daher**, **Prof. Augusto Guimarães**, pelo exemplo e estímulo intelectual e por serem espelhos para minha atuação acadêmica e profissional.

Normatização

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. Divisão 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. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos 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 xiv
Resumo xvii
Abstract xix
1 INTRODUÇÃO 1
2 OBJETIVOS 6
3 MÉTODOS 8
3.1 Desenho do estudo 9
3.2 Recrutamento de pacientes para o registro 9
3.2.1 Critérios de inclusão 9
3.2.2 Critérios de não-inclusão 10
3.3 Definições 11
3.3.1 Doença renal crônica 11
3.3.2 Diabetes mellitus 12
3.3.3 Doença arterial coronariana 12
3.4 Protocolos de tratamento 13
3.5 Acompanhamento clínico 14
3.6 Desfechos 14
3.7 Análise estatística 15
4 RESULTADOS 17
4.1 Características demográficas, laboratoriais e angiográficas iniciais 20
4.2 Ocorrência de eventos combinados relacionados aos estratos de função renal 23
4.3 Ocorrência de eventos isolados relacionados aos estratos de função renal 23

4.4 Ocorrência de eventos combinados relacionados aos estratos de função renal e tipo de tratamento recebido 29
4.4.1 Ocorrência de eventos combinados relacionados ao tratamento médico otimizado e estratos de função renal ... 29
4.4.2 Ocorrência de eventos combinados relacionados à intervenção coronariana percutânea e estratos de função renal 34
4.4.3 Ocorrência de eventos combinados relacionados à cirurgia de revascularização miocárdica e estratos de função renal 39
4.5 Ocorrência de eventos nas diferentes estratégias terapêuticas relacionadas aos estratos de função renal 44
4.5.1 Ocorrência de eventos por grupos de tratamento relacionados ao estrato 1 de função renal 44
4.5.2 Ocorrência de eventos por grupos de tratamento relacionados ao estrato 2 de função renal 45
4.6 Evolução da função renal 58
4.6.1 Evolução da função renal na população total 58
4.6.2 Evolução da função renal de acordo com os estratos 1 e 2 60
4.6.2.1 Evolução para Terapia de Substituição Renal (TSR) nos estratos 1 e 2 63
4.6.3 Evolução da função renal de acordo com os tratamentos realizados 65
4.6.3.1 Evolução para Terapia de Substituição Renal (TSR) nos grupos de tratamento 68
4.7 Análise multivariada para pesquisa de preditores independentes de desfechos clínicos 69
5 DISCUSSÃO 71
6 CONCLUSÃO 82
7 REFERÊNCIAS 84

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA - *American Diabetes Association*

BMS - *Bare metal Stent*

CV - Cardiovascular

CCS - *Canadian Cardiovascular Society*

CEC - Circulação extra-corpórea

CKD-EPI - *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

CKMB - Creatinofosfoquinase MB

CT - Colesterol total

CRM - Cirurgia de revascularização miocárdica

DAC - Doença arterial coronariana

DM - Diabetes mellitus

DP - Desvio padrão

DES - *Drug-eluting Stent*

DRC - Doença renal crônica

eRFG - Ritmo de filtração glomerular estimado

eGFR - *Estimated glomerular filtration rate*

FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FMUSP - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

HbA1C - Hemoglobina glicada

HDL - *High density lipoprotein*

HMG-Coa - Hidroximetilglutaril-coenzima A

HR - *Hazard ratio*

IAM - Infarto agudo do miocárdio

IC - Intervalo de confiança

ICP - Intervenção coronariana percutânea

InCor - Instituto do Coração

IQR - Intervalo interquartil

KDIGO - *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

LDL - *Low density lipoprotein*

MACE - *Major adverse cardiovascular events*

MASS - *The Medicine, Angioplasty or Surgery Study*

MDRD - *Modification of Diet in Renal Disease*

NGSP - *National Glycohemoglobin Standardization Program*

RFG - Ritmo de filtração glomerular

RV - Revascularização

TMO - Tratamento médico otimizado

TSR - Terapia de substituição renal

VE - Ventrículo esquerdo

Vs. - Versus

TABELAS

Tabela 1 - Critérios de inclusão no estudo 10

Tabela 2 - Critérios de não-inclusão no estudo 10

Tabela 3 - Estadiamento e classificação da Doença renal crônica 12

Tabela 4 - Critérios diagnósticos para o Diabetes mellitus 12

Tabela 5 - Características basais da amostra de acordo com os estratos de eRFG 21

Tabela 6 - Características basais da amostra em relação aos grupos de tratamento, de acordo com o eRFG 22

Tabela 7 - Desfechos clínicos, de acordo com o eRFG 28

Tabela 8 - Risco de eventos combinados e seus componentes, de acordo com o eRFG 28

Tabela 9 - Risco de eventos combinados e seus componentes no grupo tratamento médico otimizado, de acordo com o eRFG 34

Tabela 10 - Risco de eventos combinados e seus componentes no grupo intervenção coronária percutânea, de acordo com o eRFG 39

Tabela 11 - Risco de eventos combinados e seus componentes no grupo cirurgia de revascularização miocárdica, de acordo com o eRFG 44

Tabela 12 - Desfechos clínicos nos diferentes grupos de tratamento de acordo com o eRFG 54

Tabela 13 - Risco de eventos combinados e seus componentes no grupo de intervenção coronária percutânea comparados ao tratamento médico otimizado, de acordo com o eRFG 55

Tabela 14 - Risco de eventos combinados e seus componentes no grupo de cirurgia de revascularização miocárdica comparados ao tratamento médico otimizado, de acordo com o eRFG 56

Tabela 15 - Risco de eventos combinados e seus componentes no grupo de intervenção coronariana percutânea comparados ao grupo cirurgia de revascularização do miocárdio, de acordo com o eRFG 57

Tabela 16 - Análise da interação entre o ritmo de filtração glomerular e os tratamentos adotados (TMO, ICP e CRM) na ocorrência de desfechos clínicos 58

Tabela 17 - Evolução da função renal ao longo do seguimento no total da amostra 59

Tabela 18 - Comparação das médias inicial e final de eRFG dentro de cada estrato de função renal ao longo do seguimento 60

Tabela 19 - Comparação das médias inicial, final e do delta de eRFG entre os dois estratos de função renal ao longo do seguimento 61

Tabela 20 - Comparação da média dos deltas de eRFG de cada tratamento, dentro do estrato 1 de função renal 61

Tabela 21 - Comparação da média dos deltas de eRFG de cada tratamento, dentro do estrato 2 de função renal 61

Tabela 22 - Risco de evolução para Terapia de Substituição Renal de acordo com o estrato de função renal..... 63

Tabela 23 - Comparação das médias inicial e final de eRFG dentro dos três grupos de tratamento ao longo do seguimento 66

Tabela 24 - Comparação das médias inicial, final e do delta de eRFG entre os três grupos de tratamento ao longo do seguimento 66

Tabela 25 - Comparação das médias dos deltas de eRFG em cada grupo de tratamento, de acordo com estrato de função renal inicial 66

Tabela 26 - Risco de evolução para Terapia de Substituição Renal de acordo com os grupos de tratamento..... 68

Tabela 27 - Análises univariada e multivariada de risco proporcional de Cox para eventos combinados..... 70

Tabela 28 - Análises univariada e multivariada de risco proporcional de Cox para mortalidade..... 71

FIGURAS

Figura 1 - Gráfico do fluxo de seleção dos pacientes..... 19

Figura 2 - Probabilidade de ocorrência de eventos combinados, de acordo com o eRFG..... 24

Figura 3 - Probabilidade de ocorrência de morte por todas as causas, de acordo com o eRFG 25

Figura 4 - Probabilidade de ocorrência de infarto não-fatal, de acordo com o eRFG..... 26

Figura 5 - Probabilidade de ocorrência de revascularização adicional, de acordo relacionada com o eRFG 27

Figura 6 - Probabilidade de ocorrência de eventos combinados, de acordo com o eRFG, no grupo tratamento médico otimizado..... 30

Figura 7 - Probabilidade de ocorrência de morte por qualquer causa, de acordo com o eRFG, no grupo tratamento médico otimizado..... 31

Figura 8 - Probabilidade de ocorrência de infarto não-fatal, de acordo com o eRFG, no grupo tratamento médico otimizado..... 32

Figura 9 - Probabilidade de ocorrência de revascularização adicional, de acordo com o eRFG, no grupo tratamento médico otimizado 33

Figura 10 - Probabilidade de ocorrência de eventos combinados, de acordo com o eRFG, no grupo intervenção coronariana percutânea 35

Figura 11 - Probabilidade de ocorrência de morte por todas as causas, de acordo com o eRFG, no grupo intervenção coronariana percutânea 36

Figura 12 - Probabilidade de ocorrência de infarto não-fatal, de acordo com o eRFG, no grupo intervenção coronariana percutânea 37

Figura 13 - Probabilidade de ocorrência de revascularização adicional, de acordo com o eRFG, no grupo à intervenção coronariana percutânea 38

Figura 14 - Probabilidade de ocorrência de eventos combinados, de acordo com o eRFG, no grupo cirurgia de revascularização miocárdica 40

Figura 15 - Probabilidade de ocorrência de morte, de acordo com o eRFG, no grupo cirurgia de revascularização miocárdica..... 41

Figura 16 - Probabilidade da ocorrência de infarto não-fatal, de acordo com o eRFG, no grupo cirurgia de revascularização miocárdica 42

Figura 17 - Probabilidade da ocorrência de revascularização adicional, de acordo com o eRFG, no grupo cirurgia de revascularização miocárdica 43

Figura 18 - Probabilidade da ocorrência de eventos combinados, de acordo com o grupo de tratamento, no estrato de eRFG < 60 mL/min/1,73m² 46

Figura 19 - Probabilidade de ocorrência de morte por qualquer causa, de acordo com o grupo de tratamento, no estrato de eRFG < 60 mL/min/1,73m²..... 47

Figura 20 - Probabilidade de ocorrência de infarto não-fatal, de acordo com o grupo de tratamento, no estrato de eRFG < 60 mL/min/1,73m² 48

Figura 21 - Probabilidade de ocorrência de revascularização adicional, de acordo com o grupo de tratamento, no estrato de eRFG < 60 mL/min/1,73m²..... 49

Figura 22 - Probabilidade de ocorrência de eventos combinados, de acordo com o grupo de tratamento, no estrato de eRFG ≥ 60 mL/min/1,73m² 50

Figura 23 - Probabilidade de ocorrência de morte por qualquer causa, de acordo com o grupo de tratamento, no estrato de eRFG ≥ 60 mL/min/1,73m²..... 51

Figura 24 - Probabilidade de ocorrência de infarto não-fatal, de acordo com o grupo de tratamento, no estrato de eRFG ≥ 60 mL/min/1,73m² 52

Figura 25 - Probabilidade de ocorrência de revascularização adicional de acordo com o grupo de tratamento, no estrato eRFG ≥ 60 mL/min/1,73m² 53

Figura 26 - Gráfico de linhas para comparação entre o eRFG média inicial e final da população geral 59

Figura 27 - Gráfico de linhas para comparação entre o eRFG média inicial e final, de acordo com os estratos de função renal 62

Figura 28 - Gráfico de barras para comparação entre as médias de delta de eRFG, de acordo com os estratos de função renal 62

Figura 29 - Probabilidade de ocorrência de evolução para Terapia de Substituição Renal, de acordo com o estrato de função renal 64

Figura 30 - Gráfico de linhas para comparação entre o eRFG inicial e final, de acordo com os grupos de tratamento 67

Figura 31 - Gráfico de barras para comparação entre as médias de delta de eRFG, de acordo com os grupos de tratamento 67

Resumo

Batista DV. *Efeito da filtração glomerular em pacientes diabéticos com doença arterial coronariana submetidos aos tratamentos cirúrgico, percutâneo ou clínico:* dez anos de seguimento [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: O melhor tratamento para doença arterial coronariana (DAC) em diabéticos com doença renal crônica ainda é incerto. **Objetivo:** Nosso objetivo foi avaliar o impacto prognóstico do ritmo de filtração glomerular e comparar diferentes estratégias terapêuticas para DAC em diabéticos estratificados pela função renal em um seguimento de muito longo prazo. **Métodos**: Pacientes do registro MASS com diabetes e DAC multiarterial submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM), intervenção coronariana percutânea (ICP) ou tratamento médico otimizado (TMO) exclusivo foram incluídos. Os dados foram analisados de acordo com o ritmo de filtração glomerular estimado (eRFG) em 2 estratos: 1 (<60 mL/min/1,73m²) ou 2 (≥ 60 mL/min/1,73m²). O desfecho primário foi o combinado de mortalidade, infarto do miocárdio ou revascularização adicional (MACE) e os desfechos secundários foram a avaliação individual de cada componente do desfecho primário e os dados da evolução da função renal ao longo do tempo. **Resultados**: A mediana de seguimento foi de 9,5 anos (5,5 – 11,2). Entre os indivíduos do estrato 1 (n=161), 73 realizaram CRM, 46 ICP e 42 TMO. Dentre aqueles do estrato 2 (n=692), 262 submeteram-se à CRM, 158 à ICP e 182 ao TMO. As taxas de MACE entre os indivíduos dos estratos 1 e 2 foram 53,4% e 40,7%, respectivamente ($p_{log\text{-}rank}$=0,020) ($HR_{ajustado}$: 1,51; IC 95% 1,04–2,21; p=0,030). As taxas de mortalidade foram 37,9% e 24,6% nos estratos 1 e 2, respectivamente ($p_{log\text{-}rank}$ <0,001) ($HR_{ajustado}$: 2,10; IC 95% 1,32–3,35; p=0,002). Não foram encontradas diferenças em relação às taxas de infarto do miocárdio (p=0,329) ou revascularização adicional (p=0,331) na comparação entre os estratos de função renal. Comparando-se os diferentes grupos de tratamento em ambos os estratos, observou-se uma menor taxa de MACE (p=0,027 no estrato 1 e p< 0,001 no estrato 2) e revascularização adicional (p=0,001 no estrato 1 e p < 0,001 no estrato 2) nos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico. Avaliando-se a evolução do eRFG no seguimento, observou-se queda do mesmo ao longo do tempo em ambos estratos com médias de delta nos estratos 1 e 2 de - 7,04 e - 22,21 mL/min/1,73m², respectivamente (p<0,001). Houve maior taxa de evolução para terapia substitutiva renal nos pacientes do estrato 1 em relação ao estrato 2 (p=0,002). Em análise multivariada, observou-se que o eRFG foi um preditor independente de MACE (p=0,034) e mortalidade (p=0,020). **Conclusão:** A presença de um menor ritmo de filtração glomerular estimado esteve associada a maiores taxas de MACE e mortalidade, independentemente da modalidade terapêutica adotada. Além disso, a CRM

associou-se a menores taxas de MACE e revascularização adicional em ambos os estratos de eRFG. O eRFG foi um preditor independente de MACE e mortalidade em um seguimento de 10 anos.

Descritores: Doença da artéria coronariana; Diabetes mellitus; Insuficiência renal crônica; Revascularização miocárdica; Angioplastia.

Abstract

Batista DV. *Effect of glomerular filtration rate among diabetic patients with stable coronary disease undergoing surgery, angioplasty or medical treatment in a 10-year follow-up* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

Introduction: The best treatment for coronary artery disease (CAD) in diabetics with chronic kidney disease is still uncertain. **Objective:** Our aim was to assess the prognostic impact of the glomerular filtration rate and to compare different therapeutic strategies for CAD in diabetics stratified by renal function in a very long-term follow-up. **Methods:** Patients from the MASS registry with diabetes and multivessel CAD undergoing coronary artery bypass graft (CABG), percutaneous coronary intervention (PCI) or exclusive medical treatment (MT) were included. Data were analyzed according to the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in 2 strata: 1 (<60 mL/min /1.73m²) or 2 (≥ 60 mL/min/1.73m²). The primary endpoint was the combined of mortality, myocardial infarction or additional revascularization (MACE) and secondary endpoints were the individual assessment of each component of primary endpoint and data on the evolution of renal function over time. **Results:** The median follow-up was 9.5 years (5.5 - 11.2). Among individuals in stratum 1 (n = 161), 73 underwent CABG, 46 ICP and 42 MT. Among those in stratum 2 (n = 692), 262 underwent CABG, 158 to ICP and 182 to MT. The MACE rates between individuals in strata 1 and 2 were 53.4% and 40.7%, respectively ($p_{logrank}$ = 0.020) (adjusted HR: 1.51; 95% CI 1.04–2.21; p = 0.030). Mortality rates were 37.9% and 24.6% in strata 1 and 2, respectively ($pl_{og\text{-}rank}$ <0.001) ($HR_{adjusted}$: 2.10; 95% CI 1.32–3.35; p = 0.002) . No differences were found regarding the rates of myocardial infarction (p = 0.329) or additional revascularization (p=0.331) when comparing the strata of renal function. Comparing the different treatment groups in both strata, a lower rate of MACE was observed (p=0.027 in stratum 1 and p <0.001 in stratum 2) and additional revascularization (p=0.001 in stratum 1 and p <0.001 in stratum) 2) in patients undergoing surgical treatment. Evaluating the evolution of the eGFR in the follow-up, it was observed a decrease over time in both strata with delta averages in strata 1 and 2 of - 7.04 and - 22.21 mL/min/1.73m², respectively (p <0.001). There was a higher rate of progression to renal replacement therapy in patients in stratum 1 compared to stratum 2 (p=0.002). In multivariate analysis, it was observed that eGFR was an independent predictor of MACE (p=0.034) and mortality (p = 0.020). **Conclusion:** The presence of a lower estimated glomerular filtration rate was associated with higher rates of MACE and mortality, regardless of the therapeutic modality adopted. In addition, CABG was associated with lower rates of MACE and additional revascularization in both strata of renal function. eGFR was an independent predictor of MACE and mortality in a 10-year follow-up.

Descriptors: Coronary artery disease; Diabetes mellitus; Renal insufficiency, chronic; Myocardial revascularization; Angioplasty.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença de alta prevalência. Dados da Organização Mundial de Saúde, publicados em 2016, mostraram que nos últimos 40 anos, a prevalência passou de 5% para aproximadamente 9% da população mundial, com estimativas de que em 2045 haverá cerca de 650 milhões de diabéticos em todo o mundo [1].

Ao longo do tempo, o DM2 pode causar comprometimento macro e microvascular, sendo este especialmente representado por alterações na retina e em vasos glomerulares, podendo resultar em retinopatia e dano renal.

A interação do DM2 com a função renal é amplamente conhecida. Dados do estudo NHANES, que acompanhou mais de 15 mil pacientes entre os anos de 2009 e 2014, apontaram que, em indivíduos diabéticos (N= 2.279), cerca de 25% tem algum grau de dano renal, por meio da queda do ritmo de filtração glomerular ou por diferentes graus de albuminúria. Entre os indivíduos não-diabéticos, apenas 5,3% tinham dano renal, utilizando os mesmos critérios. Além disso, a população com doença renal crônica (DRC) apresentava o DM2 como sua principal etiologia em 24% dos casos, mesmo após ajuste para variáveis demográficas [2].

A DRC também pode ser considerada um problema de saúde pública global [3]. Dados de 2016, publicados pelo Sistema Nacional de Saúde dos Estados Unidos, estimam que a prevalência da doença alcança 14,8% da população americana. Desse total, cerca de 678 mil pacientes encontram-se em estágio avançado, cerca de 420 mil em terapia de substituição renal (TSR) e, aproximadamente, 200 mil submetidos a transplante [4]. No Brasil, em 2015, foram gastos mais de 2,5 bilhões de reais com tratamento dialítico e há tendência de que esse custo se eleve anualmente [5, 6].

Admite-se que a associação entre DM e DRC atue no surgimento e progressão de doença arterial coronariana (DAC), seja por características advindas da população diabética como alterações do metabolismo lipídico,

inflamação vascular, um estado protrombótico e de maior disfunção endotelial ou por fatores intrinsecamente relacionados à presença de DRC, como anemia, maior calcificação vascular e estresse oxidativo [7, 8].

Nos pacientes portadores de DRC, a queda da filtração glomerular, bem como a presença de albuminúria, são reconhecidas como fatores de risco independentes para ocorrência de eventos adversos ao longo do seguimento [9]. Tais eventos estão associados a um processo contínuo de reduções discretas do ritmo de filtração glomerular (RFG) e permanecem influenciando o prognóstico até os estágios mais avançados da enfermidade [5]. Quando se utiliza a RFG como variável contínua, a redução de 10 mL/min/1,73m² aumenta em 5% a 6% a incidência de eventos cardiovasculares (CV), tais como morte e infarto [10, 11].

Nesse contexto, DM e DRC associados podem conduzir a maior gravidade clínica de DAC, independente de o cenário ser crônico ou agudo. Adicionam-se, também, dificuldades terapêuticas em quaisquer das modalidades adotadas para o tratamento da DAC [12,13]. Destarte, há maior risco de eventos clínicos.

Em análise de pacientes acompanhados no estudo BARI, originalmente desenhado para comparação de eventos em pacientes com DAC submetidos a intervenção percutânea ou cirúrgica, foi observado que, após estratificação em diferentes grupos, de acordo com a presença e/ou ausência de DM e DRC, os pacientes diabéticos com DRC apresentaram sobrevida em 7 anos de apenas 33% [12].

Apesar da relevância clínica e epidemiológica do tema, seja pela prevalência da população acometida, pela gravidade clínica dos pacientes, ou mesmo pelo impacto financeiro aos sistemas de saúde [13, 14], ainda são escassas as investigações dedicadas ao tema. Aproximadamente 80% dos estudos clínicos em DAC têm a DRC como critério de não-inclusão, e menos de 10% citam a função renal nas características basais dos pacientes incluídos [15]. Além de escassos, esses estudos são constituídos por amostras heterogêneas, em sua maioria retrospectivos e com tempo de seguimento curto [16]. Sendo assim, a carência de dados na literatura,

remete-nos a buscar a melhor estratégia terapêutica nesse grupo de pacientes diabéticos com DRC.

Um estudo realizado em nosso meio, em pacientes diabéticos, analisando a influência da função renal na ocorrência de desfechos clínicos em diferentes estratégias de tratamento da DAC sinalizou que, independentemente do tratamento aplicado (clínico, cirúrgico ou percutâneo), houve maior ocorrência de eventos cardiovasculares nos pacientes com menor clearance de creatinina. Além disso, pacientes tratados com revascularização cirúrgica apresentaram menor taxa de revascularização adicional, embora sem diferença na taxa de mortalidade [17]. Contudo, o seguimento neste trabalho alcançou somente uma mediana de 5,4 anos.

Ainda nessa direção, em uma análise colaborativa utilizando dados de pacientes diabéticos dos estudos COURAGE, BARI 2D e FREEDOM, foram observadas taxas semelhantes de eventos combinados nos diversos grupos terapêuticos (clínico, cirúrgico e percutâneo), entre os indivíduos com eRFG < 60 mL/min/1,73m². Ressalto, no entanto, que o estudo incluiu uma população com menor gravidade angigráfica (em torno de 20% com DAC uniarterial e 30% biarteriais) e com uma mediana de seguimento de apenas 4,5 anos [18].

Nesse contexto, um maior tempo de acompanhamento permitiria conhecer de maneira detalhada possíveis impactos em longo prazo de determinada estratégia de tratamento em relação a seus benefícios e, também, uma melhor compreensão de seus potenciais malefícios [19]. Devemos pontuar que no período pós-intervenção coronariana, sobretudo após 5 anos de seguimento, a doença aterosclerótica pode progredir nos territórios nativos, nos leitos submetidos ao tratamento percutâneo, através de neoaterosclerose, bem como nos enxertos dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico e um acompanhamento mais prolongado é desejável para uma melhor compreensão desta doença.

Dessa forma, considerando os resultados conflitantes em estudos de seguimento limitado, dúvidas persistem em relação a melhor abordagem

terapêutica para DAC na população portadora de DM associada a DRC, principalmente em seguimento de longo prazo.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

Avaliar a ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos com DAC em relação a diferentes estratos de função renal em seguimento de 10 anos.

Comparar a ocorrência de eventos cardiovasculares em cada grupo de tratamento (TMO, ICP e CRM), estratificados pela função renal.

Avaliar a evolução do ritmo de filtração glomerular ao longo do tempo nessa mesma população.

Realizar uma pesquisa de preditores independentes de eventos combinados e mortalidade.

3 Métodos

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

Coorte prospectiva, unicêntrica, que incluiu pacientes com DM e DAC seguidos no registro geral do protocolo de pesquisa “The Medicine Angioplasty or Surgery Study (MASS)” do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP).

3.2 Recrutamento de pacientes para o registro

O registro geral do estudo MASS foi projetado para incluir doentes portadores de DAC documentada através de prova anatômica (cinecoronariografia). Este banco de dados permitiu a inclusão de pacientes para diversas pesquisas. Todos os doentes do grupo tem seguimento regular por equipe médica e de enfermagem. Pacientes com DAC, definida por estenose angiográfica ≥70% e isquemia documentada poderiam ser estudados. A isquemia miocárdica foi definida através de prova funcional ou por angina estável de acordo com o definido pela Canadian Cardiovascular Society (CCS) [20], excluídos os indivíduos considerados classe IV. Em relação a DAC, os indivíduos ora incluídos deveriam ser candidatos as 3 estratégias disponíveis para seu tratamento: revascularização cirúrgica, percutânea ou tratamento médico otimizado (TMO) de maneira isolada.

3.2.1 Critérios de inclusão

No presente estudo foram incluídos indivíduos portadores de DAC estável multiarterial (mais de dois vasos epicárdicos com estenose significativa), função sistólica do ventrículo esquerdo preservada e DM do tipo 2, em que tenham sido realizados os tratamentos médico, revascularização cirúrgica ou percutânea, seja com stent farmacológico

(DES) ou convencional (BMS). Além disso, todos deveriam ter o valor de creatinina basal no início do seguimento.

Tabela 1 - Critérios de inclusão no estudo

Critérios de Inclusão
1. Paciente portador de doença coronariana multiarterial (mais de dois vasos epicárdicos com estenose significativa).
2. Diabetes mellitus conforme critérios abaixo estabelecidos (vide tabela 4).
3. Função sistólica do ventrículo esquerdo preservada.

3.2.2 Critérios de não-inclusão

Não foram incluídos pacientes no contexto de síndrome coronariana aguda, aqueles com expectativa de vida limitada ou que não fossem aptos a realizar o acompanhamento médico ambulatorial devido. Também não foram incluídos pacientes com estenose > 50% em tronco de coronária esquerda, doença renal crônica grave ou terminal não dialítica (definida por eRFG <30 mL/min/1,73m²), e os que estivessem em terapia de substituição renal ou transplantados renais.

Tabela 2 - Critérios de não-inclusão no estudo

Critérios de não-inclusão
1. Pacientes com expectativa de vida limitada por doença não cardíaca.
2. Pacientes incapazes de realizar seguimento ambulatorial regular.
3. Pacientes no contexto de síndrome coronariana aguda.
4. DRC grave ou terminal não dialítica (definida por eRFG < 30 mL/min/1,73m²).
5. Paciente submetidos à terapia de substituição renal (diálise).
6. Pacientes submetidos a transplante renal.

3.3 Definições

3.3.1 Doença renal crônica

O diagnóstico de doença renal baseia-se na redução do ritmo de filtração glomerular estimado (eRFG) e/ou a presença de lesão renal estrutural ou funcional documentada (microalbuminúria, por exemplo) [21]. Existem vários métodos disponíveis para avaliar a função renal, dos quais citamos: a fórmula de Crockcroft-Gault, que avalia o clearance de creatinina, a equação MDRD (Modification of Diet in renal Disease) [22] e de CKD-EPI [23], que estimam o ritmo de filtração glomerular [24]. Estes modelos utilizam variáveis como a idade, sexo, o valor sérico da creatinina e o peso como parâmetros para o cálculo. Dado que o clearance de creatinina não consegue discriminar adequadamente a depuração da creatinina de fato filtrada daquela secretada ativamente, optamos por utilizar fórmulas de medida estimada de RFG. Uma vez que o CKD-EPI parece ter menos vieses e maior acurácia na predição do RFG, este foi o método utilizado para a nossa estimativa [23, 25-28]. Um RFG normal é maior ou igual a 90mL/min/1,73m² de superfície corpórea. Define-se doença renal crônica como a presença do RFG <60mL/min/1,73m² por pelo menos 3 meses e/ou a presença de lesão renal documentada por exames laboratoriais, exames de imagem ou por biópsia renal. De acordo com as definições mais recentes do Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) [29] a função renal é estratificada de acordo com o eRFG, conforme tabela abaixo:

Tabela 3 - Estadiamento e Classificação da Doença Renal Crônica

Estadiamento e Classificação		
Estágio	**eRFG (mL/min/1,73m²)**	**Grau de DRC**
G1	≥ 90	Função renal normal ou elevada
G2	60 – 89	Função renal discretamente reduzida
G3a	45 – 59	Função renal reduzida de discreta a moderada
G3b	30 – 44	Função renal reduzida de moderada a grave
G4	15 – 29	Função renal gravemente reduzida
G5	< 15	Falência renal

3.3.2 Diabetes mellitus

O diagnóstico de DM foi realizado de acordo com as recomendações da ADA (American Diabetes Association) [30], conforme descrito abaixo.

Tabela 4 - Critérios diagnósticos para o Diabetes mellitus

Critérios diagnósticos para o Diabetes Mellitus
HbA1c maior ou igual a 6,5%. O exame deveria ser realizado utilizando o método do National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP).
Glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Jejum de pelo menos 8 horas.
Glicemia de 2h maior ou igual a 200 mg/dL (11.1 mmol/L) durante um teste de tolerância oral a glicose.
Em paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou em crise hiperglicêmica, qualquer glicemia maior ou igual a 200 mg/dL (11.1 mmol/L).
Pacientes já em uso de antidiabético oral e/ou insulina.

*Na ausência de hiperglicemia inequívoca, os critérios 1-3 devem ser repetidos para confirmação.

3.3.3 Doença arterial coronariana

O diagnóstico de DAC foi baseado em exames angiográficos (estenose de vaso epicárdico ≥70% associado a angina clássica ou teste não invasivo para isquemia positivo) submetidos aos tratamentos clínico, angioplastia (com stent convencional ou farmacológico) ou cirúrgico.

3.4 Protocolos de tratamento

Em todos os grupos de tratamento estavam disponíveis os medicamentos antiagregantes plaquetários, anti-hipertensivos, hipolipemiantes e anti-diabéticos necessários para obtenção de valores adequados de pressão, controle lipídico e glicemia, de acordo com as diretrizes e protocolos internacionais ao longo do seguimento. O arsenal terapêutico era composto por medicamentos inibidores da enzima de conversão de angiotensina, bloqueadores de receptores da angiotensina, beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, antidiabéticos das classes biguanida e sulfoniluréia, além de insulina NPH e regular. Eram feitas consultas de acompanhamento regular a cada 6 meses e, de acordo com a necessidade, agendamentos mais frequentes. O objetivo da terapia foi a obtenção de alívio sintomático e prevenção secundária de eventos cardiovasculares. Todos os fármacos eram fornecidos de maneira gratuita. Os pacientes nos grupos intervencionistas (percutâneo e cirúrgico) recebiam o mesmo tipo de acompanhamento do grupo clínico.

Para doentes submetidos ao tratamento percutâneo com angioplastia estavam disponíveis stents convencionais (BMS) ou farmacológicos (DES). Terapias complementares adicionais como excimer laser, aterectomia e rotablator estavam disponíveis para uso, quando necessário. As angioplastias eram acompanhadas do uso de ácido acetilsalicílico e fármacos tienopiridínicos antes do procedimento. Além disso, a revascularização anatômica completa foi fortemente encorajada a todos os médicos intervencionistas. Lesão residual <50% foi utilizada como critério de sucesso da angioplastia. Após o procedimento, todos os pacientes foram mantidos sob antiagregação plaquetária de acordo com protocolos clínicos nacionais e internacionais.

Para o grupo submetido a tratamento cirúrgico, foi encorajado o uso da artéria torácica interna (mamária) esquerda como enxerto preferencial para a artéria descendente anterior, além de uma revascularização

anatômica completa. O uso, ou não, de circulação extra-corpórea (CEC) ficou a critério da equipe cirúrgica. Nos casos onde se optou pelo uso de CEC foi seguido protocolo institucional com parada hipotérmica e cardioplegia sanguínea.

3.5 Acompanhamento clínico

Todos os pacientes tinham consultas regulares em nosso ambulatório, com frequência semestral. Consultas adicionais poderiam ser realizadas a critério da equipe médica. Os eventos clínicos eram contabilizados a partir da data de inclusão no Registro. Exames laboratoriais eram solicitados semestralmente. Exames complementares cardiológicos, tais como ecocardiograma, teste ergométrico, cintilografia de perfusão miocárdica e cateterismo, eram solicitados de acordo com indicação clínica. Todos os doentes eram encorajados a procurar, preferencialmente, em caso de descompensação clínica, o Pronto-Socorro do InCor-HC-FMUSP, de modo a evitar perda de seguimento e melhor tabulação de eventos. Em caso de internação em outro serviço, era feito contato médico telefônico para avaliação em conjunto e, quando possível, transferência para o InCor.

3.6 Desfechos

O desfecho primário foi considerado o tempo até a ocorrência de morte, infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal ou angina necessitando de revascularização adicional. Como desfecho secundário foi considerado a ocorrência individual de cada componente do desfecho primário. Além disso, foram considerados como desfechos secundários a evolução para TSR, bem como a evolução do eRFG no seguimento na forma de eRFG final e delta de eRFG (definido por eRFG final – eRFG inicial).

O diagnóstico de IAM foi realizado mediante o surgimento de nova onda Q em duas derivações eletrocardiográficas contíguas ou sintoma de

dor torácica associado à elevação de marcadores de CK-MB acima de três vezes o limite do valor de referência.

3.7 Análise estatística

A avaliação da distribuição das variáveis contínuas foi realizada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis quantitativas foram expressas como média ± desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IQR) de acordo com a sua distribuição. A comparação de médias entre 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. Para comparação de médias de três ou mais grupos, recorreu-se à Análise de Variância (ANOVA) a um fator com comparações múltiplas baseadas no teste de Bonferroni ou ao teste de Kruskal-Wallis, quando apropriado. Variáveis qualitativas, em cada grupo, foram expressas em porcentagem e comparadas através do teste do qui-quadrado.

As taxas de eventos foram estimadas através do método de Kaplan-Meier e as diferenças entre os estratos de função renal e grupos terapêuticos avaliados através do teste de log-rank.

Análises multivariadas de risco proporcional de Cox foram utilizadas para estabelecer o risco da ocorrência dos desfechos considerados na presença da DRC, bem como das diversas modalidades terapêuticas nos diversos estratos de função renal, de forma não ajustada, bem como ajustada para covariáveis. Além disso, foi realizada uma análise multivariada para identificação de preditores independentes do desfecho primário combinado e de mortalidade geral no seguimento. Nessa análise, variáveis associadas ao desfecho primário ou mortalidade geral com significancia estatística marginal ($p<0,20$) em análise univariada foram incluídas no modelo final. Variáveis candidatas incluíam dados demográficos, laboratoriais, angiográficos e função ventricular. Foi utilizado o método *backward stepwise* com critério de $p<0,05$ para permanência no modelo final.

Análises de interação avaliando a modificação do efeito dos diversos tratamentos pela presença da disfunção renal na ocorrência do desfecho primário combinado e seus componentes também foram realizadas.

Todos os testes foram bi-caudados e os valores de $p<0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Toda a análise foi feita utilizando o programa SPSS 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) para Macintosh.

4 Resultados

4 RESULTADOS

Entre outubro de 1995 a maio de 2010 foram incluídos 6.605 pacientes no banco de dados para seguimento. Desses, foram selecionados 763 pacientes com diabetes e portadores de DAC. Todos os pacientes realizaram seguimento ambulatorial por terem sido submetidos, previamente, aos tratamentos clínico, cirúrgico ou percutâneo. Detalhes do processo de seleção de pacientes incluídos neste estudo estão descritos na Figura 1. Após isso, os pacientes foram agrupados em dois estratos de função renal, conforme o eRFG e baseados na classificação do KDIGO. O estrato 1 incluiu 161 pacientes que apresentavam eRFG com valores <60 mL/min/1,73m^2 (KDIGO IIIa e IIIb). Neste estrato, 42 pacientes foram submetidos ao TMO isoladamente, 46 à angioplastia e 73 à CRM. O estrato 2 incluiu 602 pacientes que apresentavam eRFG com valores ≥ 60 mL/min/1,73m^2 (função renal normal, KDIGO I e II). Nesse estrato, 182 pacientes foram submetidos ao TMO isoladamente, 158 à angioplastia e 262 à CRM. A mediana de tempo de seguimento foi de 9,5 anos (Intervalo Interquartil 5,5 – 11,2 anos). Não houve perda de seguimento.

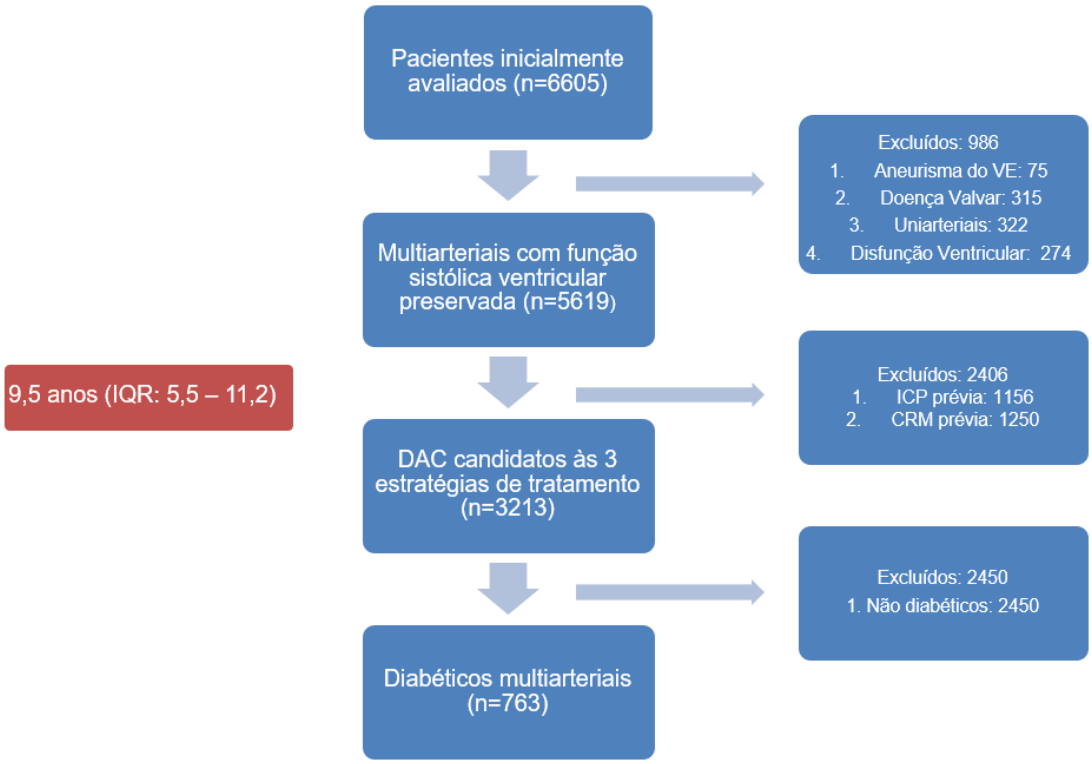


Figura 1 - Gráfico do fluxo de seleção dos pacientes

4.1 Características demográficas, laboratoriais e angiográficas dos pacientes

Pacientes do estrato 1 apresentaram maior média de idade (p<0,001), menor ocorrência de pacientes do sexo masculino (p<0,001), menor proporção de tabagistas (p<0,001), além de menor valor médio de eRFG (p<0,001). As demais variáveis demográficas, laboratoriais, angiográficas e FEVE foram semelhantes entre os estratos de função renal (Tabela 5). Adicionalmente, observou-se uma menor proporção de tabagistas no grupo ICP (p=0,032) em relação aos demais grupos de tratamento do estrato 1 (Tabela 6).

Pacientes do estrato 2 revelaram menor média de idade no grupo CRM (p=0,015). Além disso, apresentaram menor proporção de hipertensos no grupo TMO (p=0,007). Adicionalmente, apresentaram menor proporção de tabagistas e menor valor médio de HDL no grupo ICP (p=0,012 e p=0,010, respectivamente). Não houve diferenças entre os grupos terapêuticos, dentro dos estratos de função renal, em relação às demais características basais analisadas (Tabela 6).

Tabela 5 - Características basais da amostra, de acordo com os estratos de eRFG

	Estrato 1 (< 60 mL/min/1,73m²) n:161	Estrato 2 (≥ 60 mL/min/1,73m²) n:602	p
CKD-EPI (mL/min/1,73m²)	48 ± 8	81 ± 13	< 0,001
Masculino (%)	54	68,6	< 0,001
Idade (anos)	65 (61 – 72)	61 (54 – 67)	< 0,001
HAS (%)	78,3	74,2	0,290
TBG (%)	31	47	< 0,001
Glicemia (mg/dL)	165 ± 62	164 ± 64	0,555
HbA1c (mg/dL)	7,95 ± 1,78	8,08 ± 4,30	0,313
CT (mg/dL)	198 ± 51	193 ± 47	0,185
LDL (mg/dL)	120 ± 45	120 ± 41	0,136
HDL (mg/dL)	40 ± 11	40 ± 11	0,487
Triglicérides (mg/dL)	220 ± 318	182 ± 126	0,058
FEVE (%)	63 (54 – 69)	63 (55 – 69)	0,885
Doença Coronariana Triarterial (%)	79,4	76,5	0,438

Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem), média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). CKD-EPI, chronic kidney disease epidemiology collaboration; CT, colesterol total; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HAS, hipertensão arterial sistêmica; HbA1c, hemoglobina glicada; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; LDL, low density-lipoprotein cholesterol; TBG, tabagistas atuais ou prévios.

Tabela 6 - Características basais da amostra em relação aos grupos de tratamento, de acordo com o eRFG

	Estrato 1 (< 60 mL/min/1,73m²) n: 161				Estrato 2 (≥ 60 mL/min/1,73m²) n: 602			
	TMO (42)	**ICP (46)**	**CRM (73)**	**p**	**TMO (182)**	**ICP (158)**	**CRM (262)**	**p**
CKD-EPI (mL/min/1,73m²)	48 ± 8	48 ± 9	49 ±7	0,685	89 ± 13	80 ± 13	81 ± 14	0,073
Masculino (%)	61,9	39,1	58,9	0,053	69,8	64,6	70,2	0,441
Idade (anos)	65 (61 – 73)	67 (62 – 72)	65 (60 -71)	0,411	63 (55-68)	61 (55-67)	60 (53-66)	0,015
HAS (%)	78	75	80,6	0,778	67,3	82,5	73,9	0,007
TBG (%)	40,4	17,3	34,2	0,032	48,3	37,3	51,9	0,012
HbA1c (mg/dL)	8,14 ± 1,73	8,01 ± 1,95	7,81 ± 1,73	0,540	8,49 ± 7,3	8,04 ± 1,99	7,81 ± 1,92	0,462
CT (mg/dL)	195 ± 51	198 ± 47	201 ± 53	0,834	194 ± 44	191 ± 52	195 ± 47	0,461
LDL (mg/dL)	117 ± 43	114 ± 41	125 ± 48	0,696	121 ± 39	117 ± 42	121 ± 41	0,406
HDL (mg/dL)	40 ± 13	41 ± 11	39 ± 10	0,615	42 ± 11	39 ± 10	40 ± 11	0,010
Triglicerídes (mg/dL)	203 ± 156	290 ± 583	188 ± 69	0,628	173 ± 97	183 ± 107	189 ± 151	0,641
FEVE (%)	64 (60-72)	65 (60-69)	66 (59-70)	0,665	64 (55-69)	64 (55-69)	65 (58-70)	0,147
Doença Coronariana Triarterial (%)	78	71,7	84,9	0,217	71,6	76,6	79,7	0,147

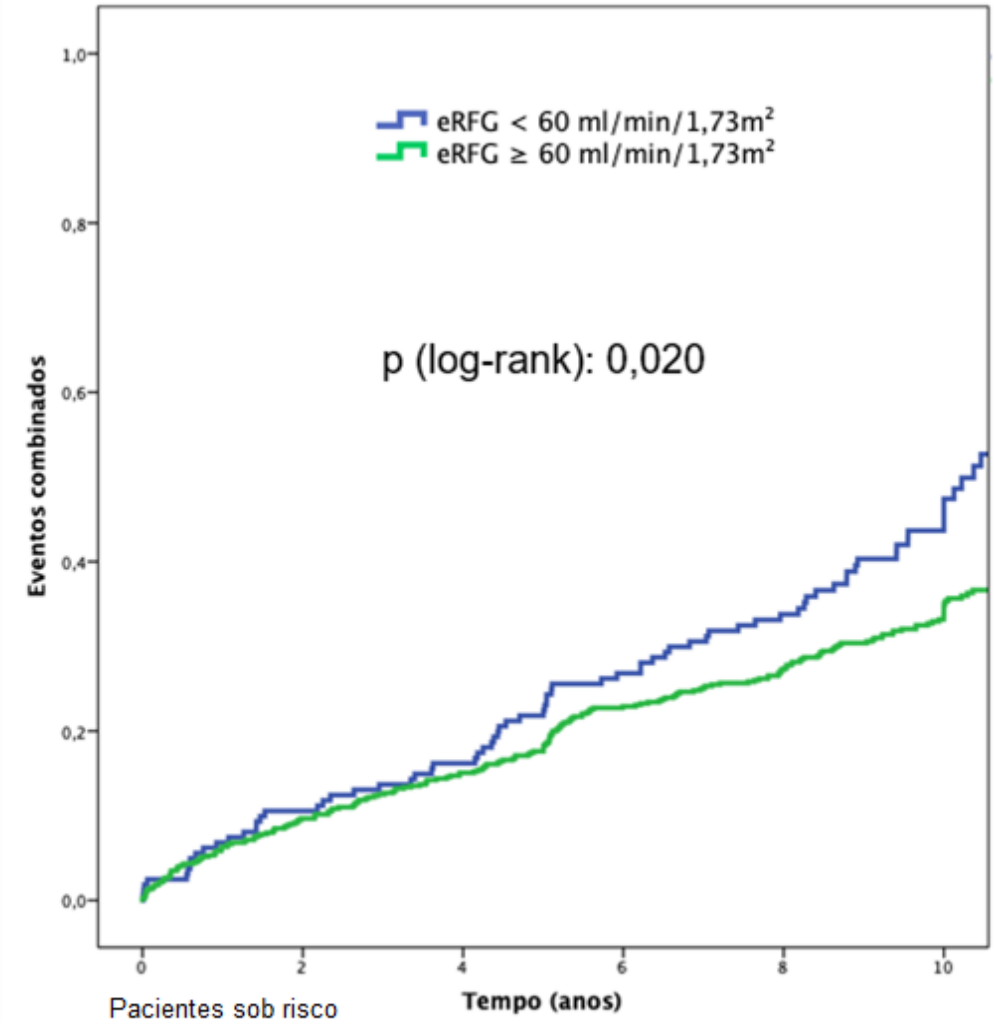
Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem), média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). CKD-EPI, chronic kidney disease epidemiology collaboration; CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; CT, colesterol total; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HAS, hipertensão arterial sistêmica; HbA1c, hemoglobina glicada; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; ICP, intervenção coronária percutânea; LDL, low density-lipoprotein cholesterol; TBG, tabagistas atuais ou prévios; TMO, tratamento médico otimizado.

4.2 Ocorrência de eventos combinados relacionados aos estratos de função renal

Foram computados 86 eventos combinados (53,4%) entre os indivíduos do estrato 1 e 245 (40,7%) no estrato 2 (p=0,020) (HR: 1,46; IC 95% 1,14 – 1,86; p=0,003 e $HR_{ajustado}$: 1,51; IC 95% 1,04 – 2,21; p= 0,030) (Figura 2 e tabela 8).

4.3 Ocorrência de eventos isolados relacionados aos estratos de função renal

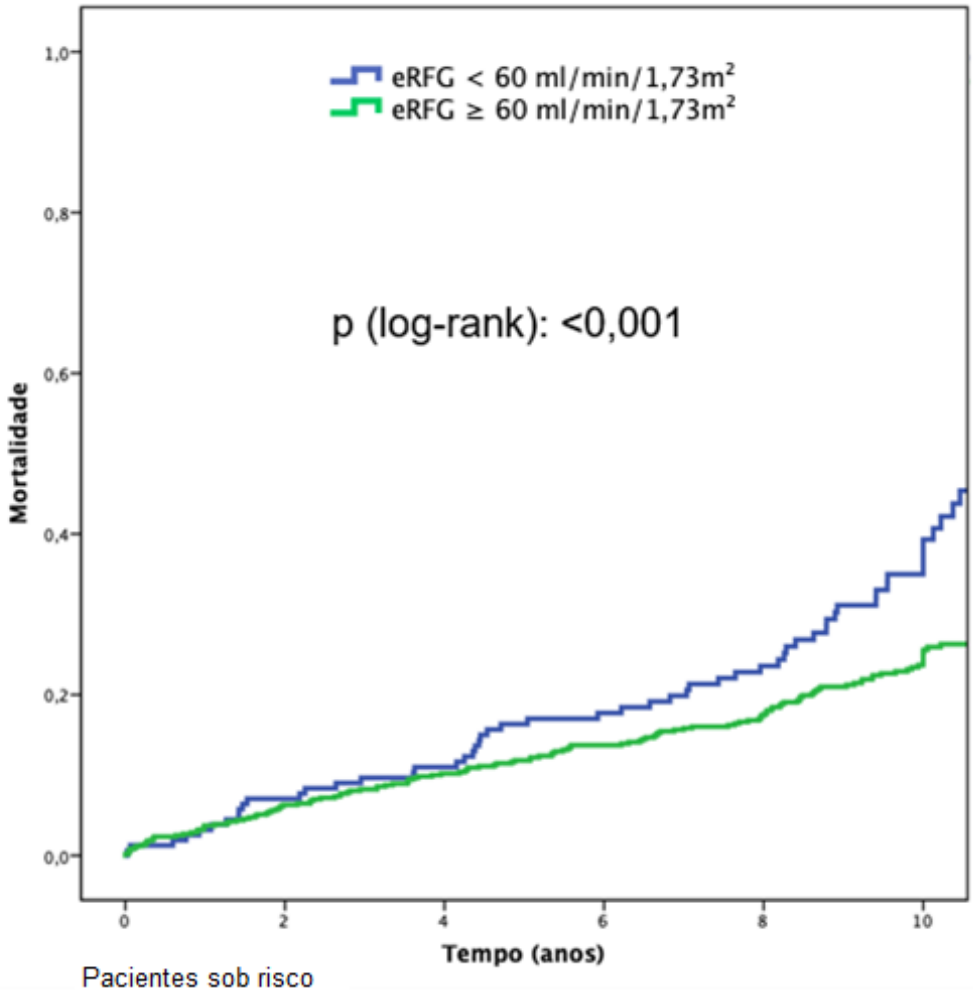
Em relação à mortalidade por todas as causas, foram encontradas 61 mortes (37,9%) no estrato 1 e 148 (24,6%) mortes no estrato 2 (p<0,001) (HR: 1,69; IC 95% 1,25 – 2,28; p=0,001 e $HR_{ajustado}$: 2,10; IC 95% 1,32 – 3,35; p=0,002) (Figura 3 e tabela 8). Além disso, foram observados 20 ocorrências de IAM (12,4%) no estrato 1 e 64 (10,6%) no estrato 2 (p=0,329) (HR: 1,28; IC 95% 0,77 – 2,12; p=0,329 e $HR_{ajustado}$: 1,16; IC 95% 0,52 – 2,60; p= 0,710) (Figura 4 e tabela 8). Houve necessidade de revascularização adicional em 30 (18,6%) indivíduos do estrato 1 e 101 (16,8%) do estrato 2 (p=0,331) (HR: 1,28; IC 95% 0,81 – 1,18; p=0,331 e $HR_{ajustado}$: 0,79; IC 95% 0,41 – 1,55; p=0,507) (Figura 5 e tabela 8). Dados absolutos e percentuais dos desfechos estão referenciados na tabela 7.



Pacientes sob risco

eRFG <60	161	138	127	110	88	41
eRFG ≥ 60	602	519	470	422	363	194

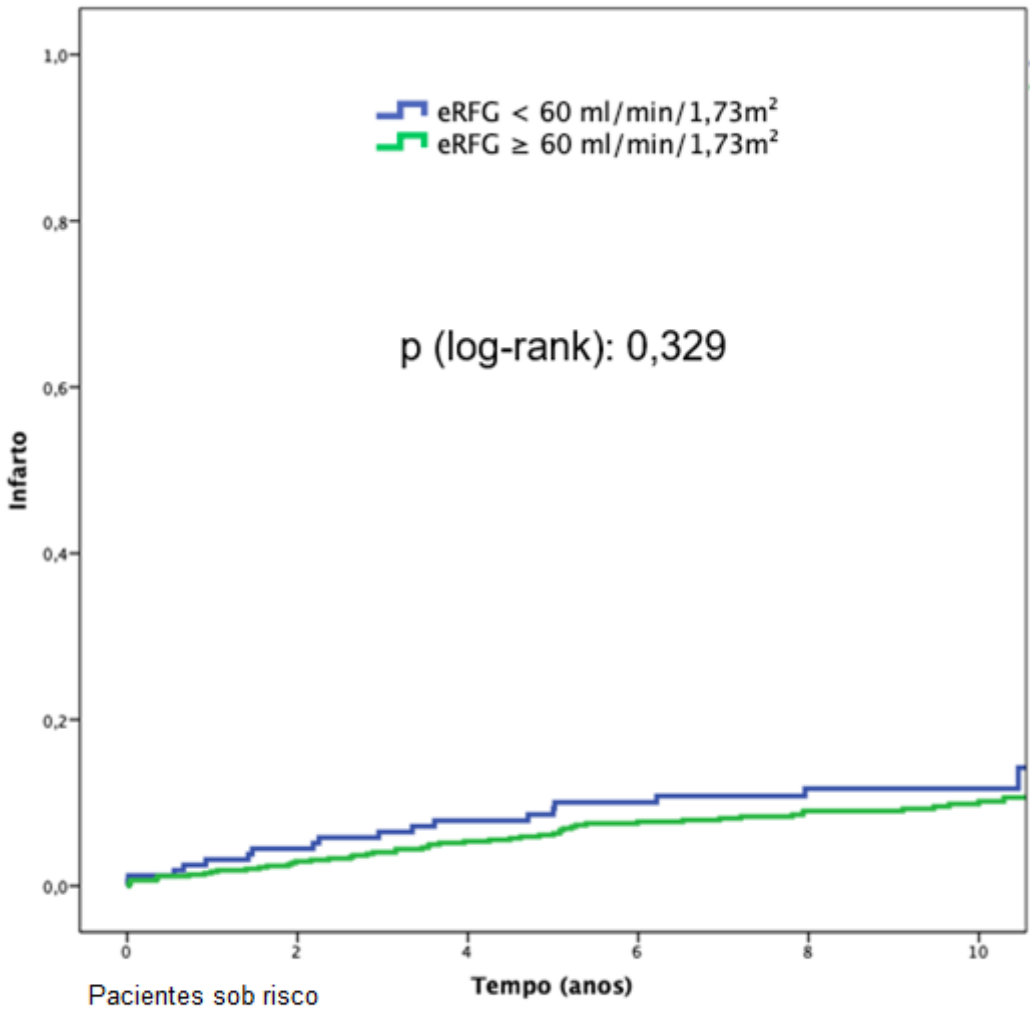
Figura 2 - Probabilidade de ocorrência de eventos combinados, de acordo com o eRFG



Pacientes sob risco

eRFG <60	161	144	134	117	100	60
eRFG ≥ 60	602	541	501	450	408	264

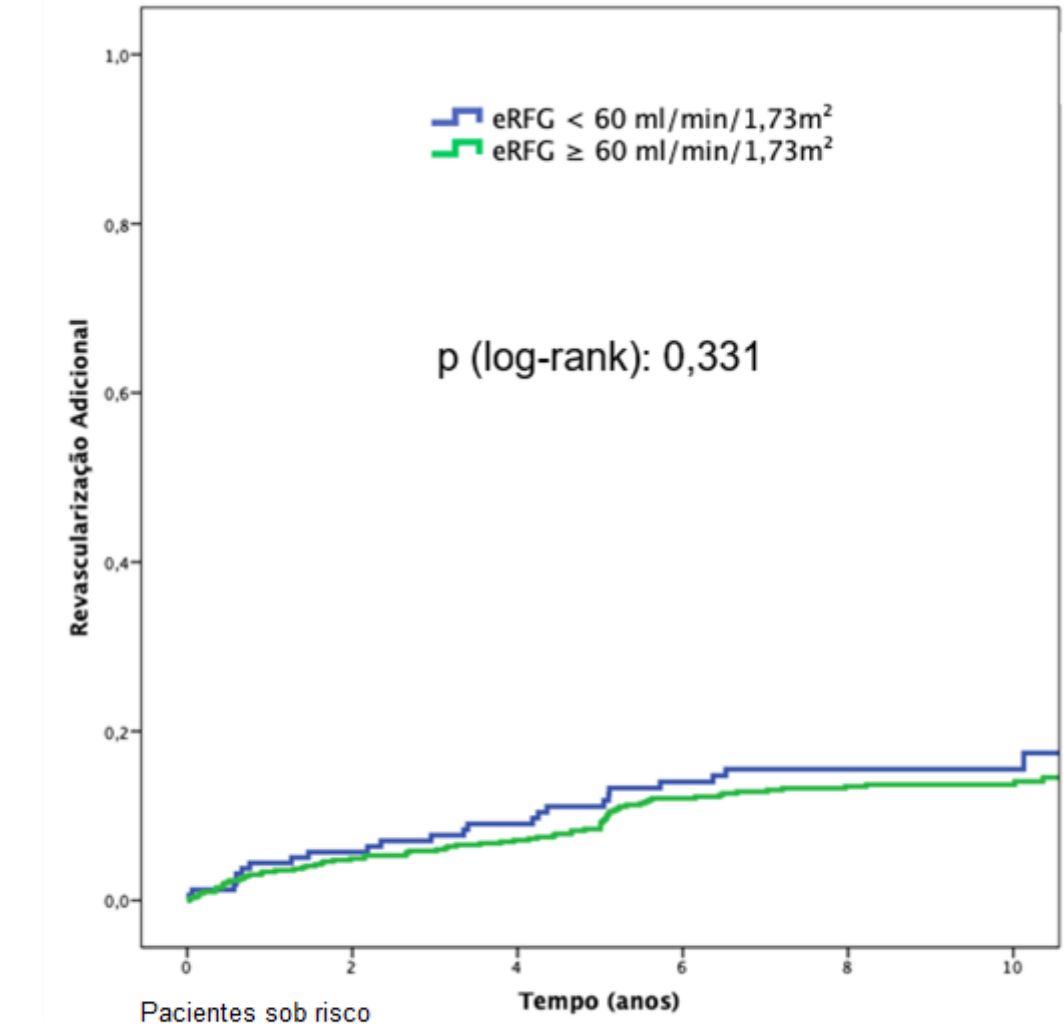
Figura 3 - Probabilidade de ocorrência de morte por todas as causas, de acordo com o eRFG



Pacientes sob risco

eRFG <60	161	143	133	116	99	59
eRFG ≥ 60	602	537	494	442	399	275

Figura 4 - Probabilidade da ocorrência de infarto não-fatal, de acordo com o eRFG



Pacientes sob risco

eRFG <60	161	140	131	114	96	56
eRFG ≥ 60	602	528	485	434	389	261

Figura 5 - Probabilidade da ocorrência de revascularização adicional, de acordo com o eRFG

Tabela 7 - Desfechos clínicos, de acordo com o eRFG

	Estrato 1 (< 60 mL/min/1,73m²) n: 161	Estrato 2 (≥ 60 mL/min/1,73m²) n: 602	p
Eventos combinados	86 (53,4)	245 (40,6)	0,020
Morte	61 (37,9)	148 (24,6)	< 0,001
Infarto	20 (12,4)	64 (10,6)	0,329
Revascularização Adicional	30 (18,6)	101 (16,8)	0,331

Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem).

Tabela 8 - Risco de eventos combinados e seus componentes, de acordo com o eRFG

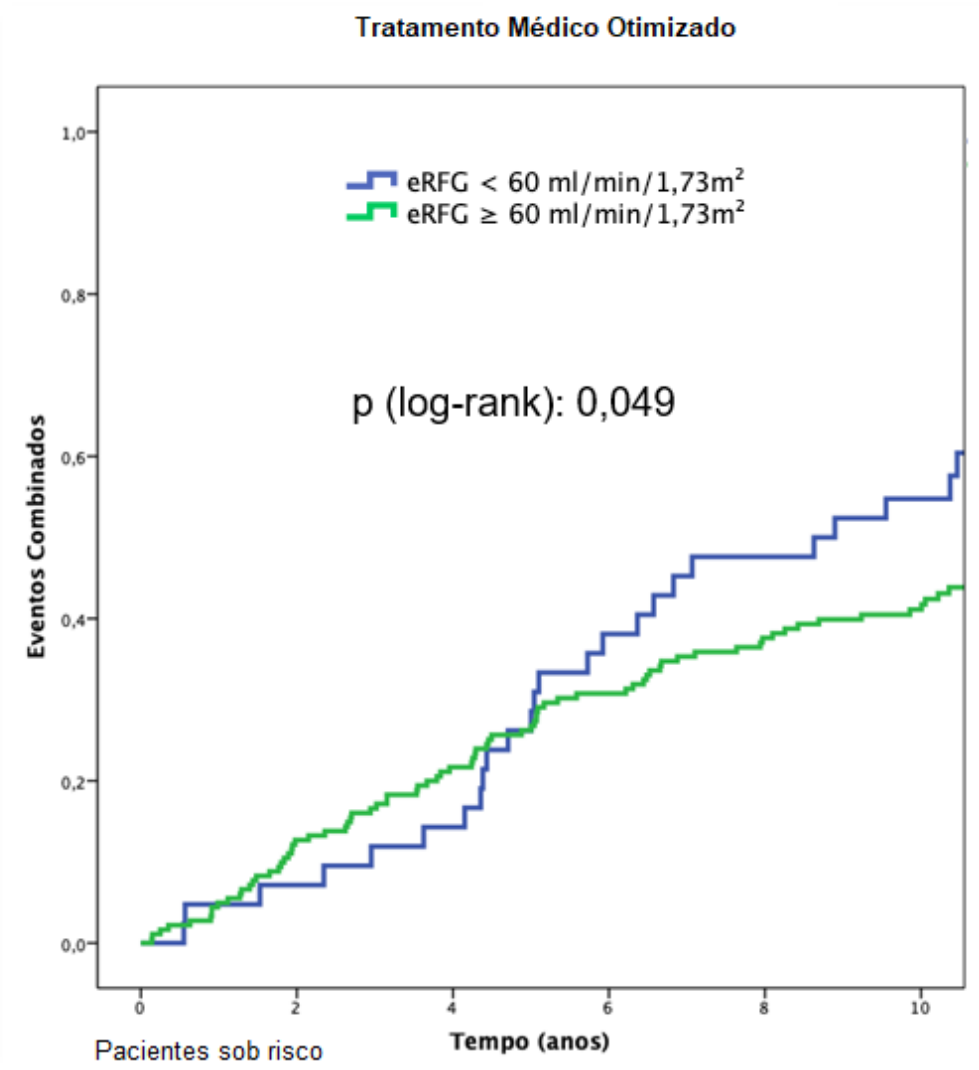
Desfecho (Estrato 1 vs. 2)	HR (IC 95%)	p	$HR_{ajustado}$ (IC 95%) *	p
Eventos combinados	1,46 (1,14 – 1,86)	0,003	1,51 (1,04 – 2,21)	0,030
Morte	1,69 (1,25 – 2,28)	0,001	2,10 (1,32 – 3,35)	0,002
Infarto	1,28 (0,77 – 2,12)	0,329	1,16 (0,52 – 2,60)	0,710
Revascularização adicional	1,22 (0,81 – 1,84)	0,331	0,79 (0,41 – 1,55)	0,507

*Análise ajustada para tabagismo, HAS, HDL, FEVE e HbA1C

4.4 Ocorrência de eventos combinados relacionados aos estratos de função renal e tipo tratamento recebido

4.4.1 Ocorrência de eventos combinados relacionados ao tratamento médico otimizado e estratos de função renal

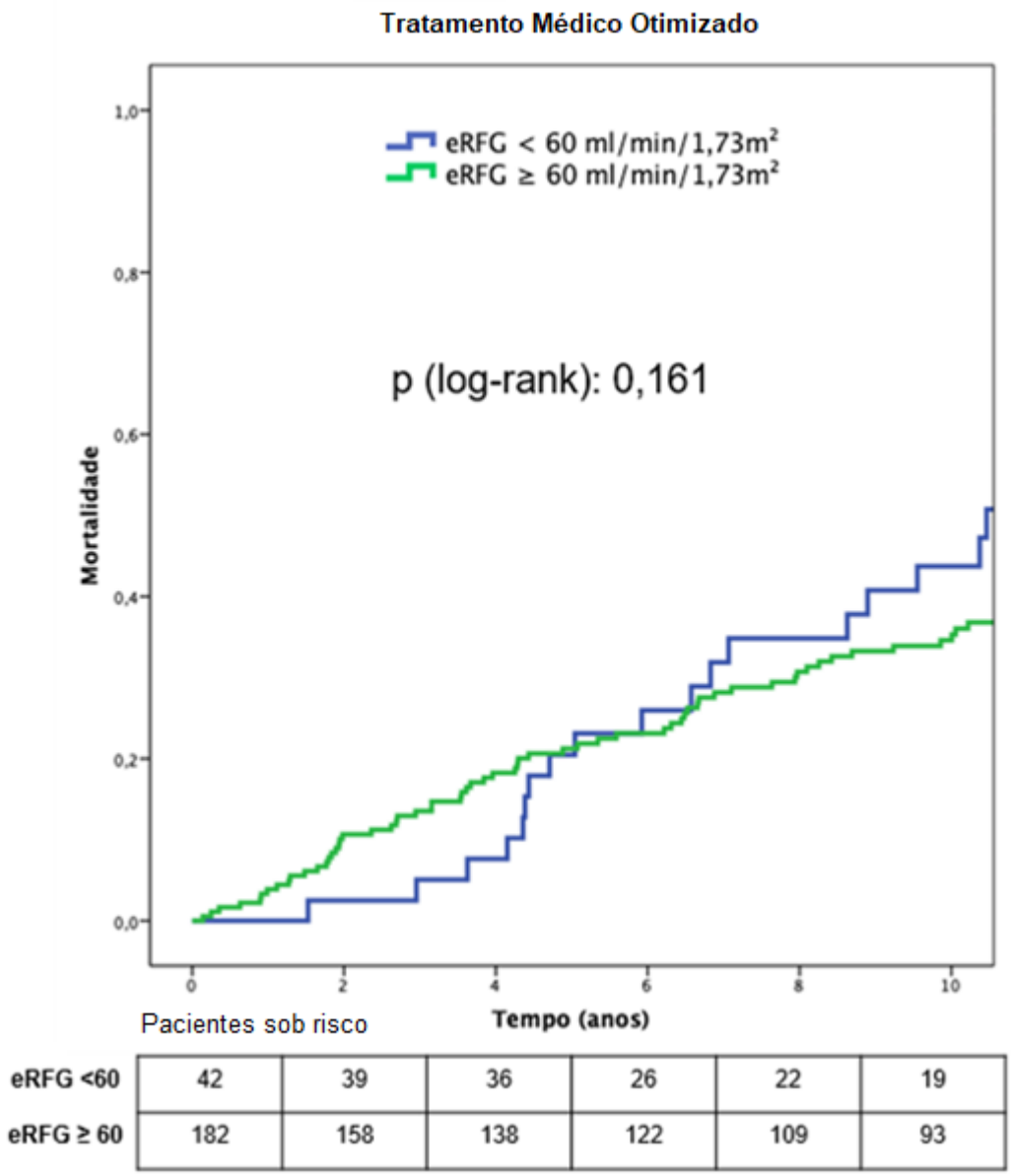
Em relação aos pacientes do grupo TMO observamos a ocorrência de desfechos combinados, em 32 pacientes (76,2%) no estrato 1 e 99 (54,8%) no estrato 2, respectivamente (p=0,049) (HR: 1,49; IC 95% 0,99 – 2,22; p=0,051 e $HR_{ajustado}$: 1,75 IC 95% 0,92 – 3,32; p=0,086) (Figura 6 e tabela 9). A análise de eventos isoladamente mostrou mortalidade em 21 pacientes (50%) no estrato 1 e 66 (36,3%) no estrato 2, respectivamente (p=0,161) (HR: 1,42; 95% IC 0,87 – 2,32; p=0,16 e $HR_{ajustado}$: 2,26 IC 95% 1,09 – 4,67; p=0,027) (Figura 7 e tabela 9). Não foram observadas diferenças na ocorrência de IAM e revascularização adicional entre os estratos de função renal nesse grupo terapêutico (p=0,57 e p=0,99, respectivamente) (Figura 8).



Pacientes sob risco

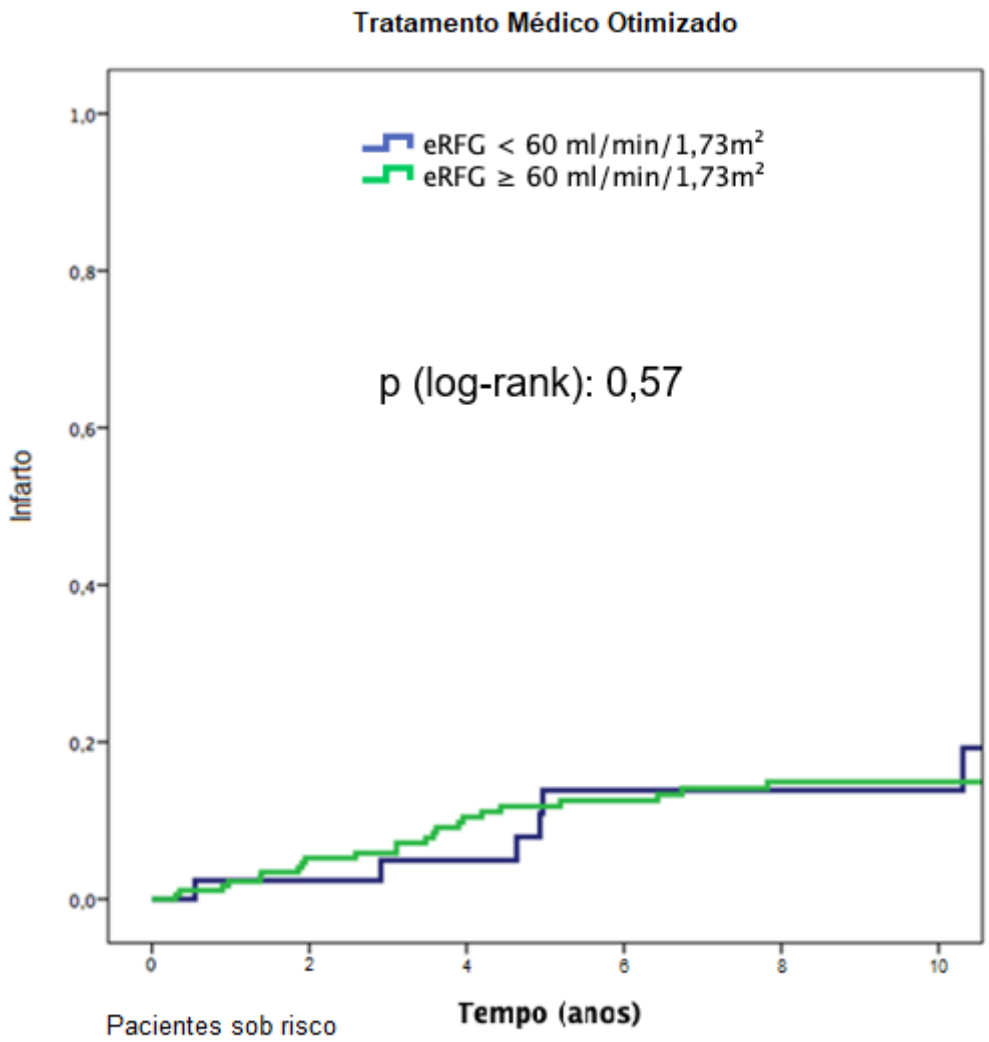
eRFG <60	42	38	35	25	21	16
eRFG ≥ 60	182	152	127	110	92	70

Figura 6 - Probabilidade da ocorrência de eventos combinados, de acordo com o eRFG, no grupo tratamento médico otimizado



eRFG <60	42	39	36	26	22	19
eRFG ≥ 60	182	158	138	122	109	93

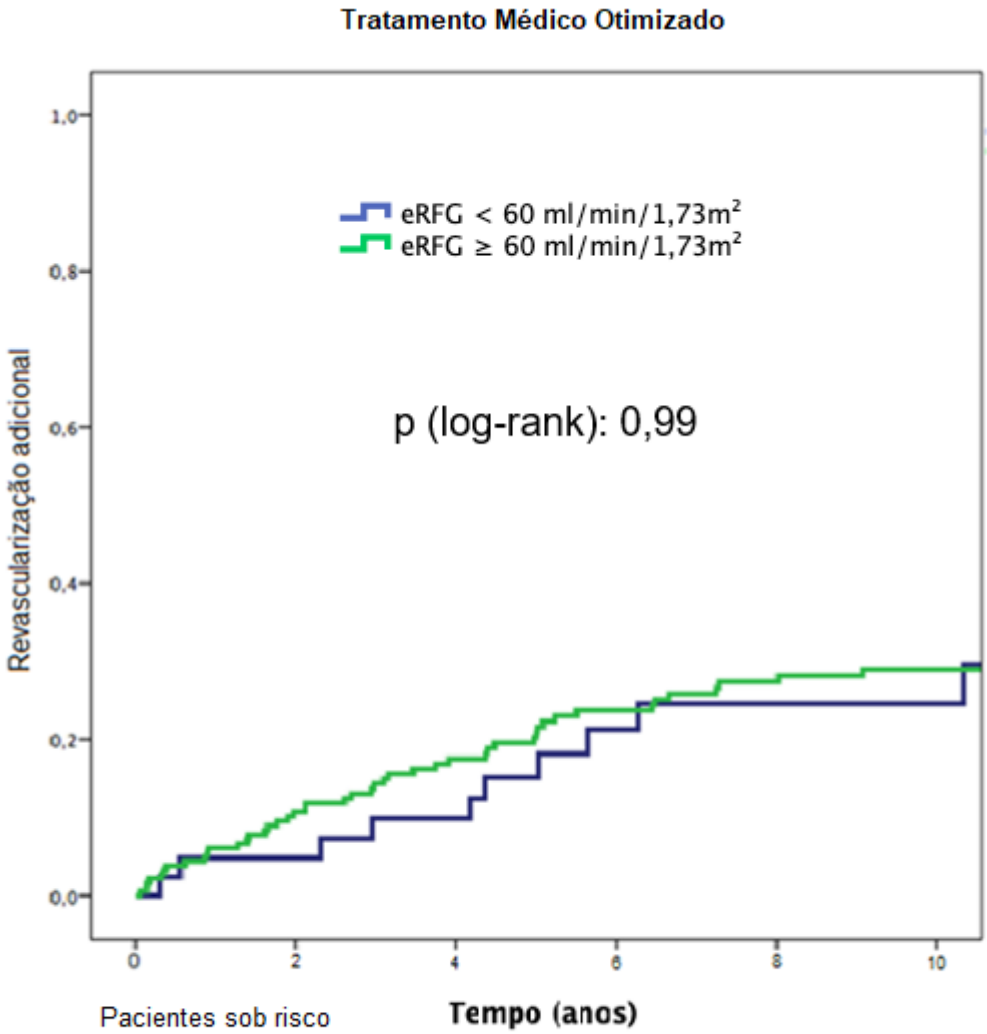
Figura 7 - Probabilidade da ocorrência de morte por qualquer causa, de acordo com o eRFG, no grupo tratamento médico otimizado



Pacientes sob risco

eRFG <60	42	39	36	25	21	18
eRFG ≥ 60	182	156	134	117	103	87

Figura 8 - Probabilidade da ocorrência de infarto não-fatal, de acordo com o eRFG, no grupo tratamento médico otimizado



Pacientes sob risco

eRFG <60	42	38	35	24	20	17
eRFG ≥ 60	182	150	125	109	94	76

Figura 9 - Probabilidade da ocorrência de revascularização adicional, de acordo com o eRFG, no grupo tratamento médico otimizado

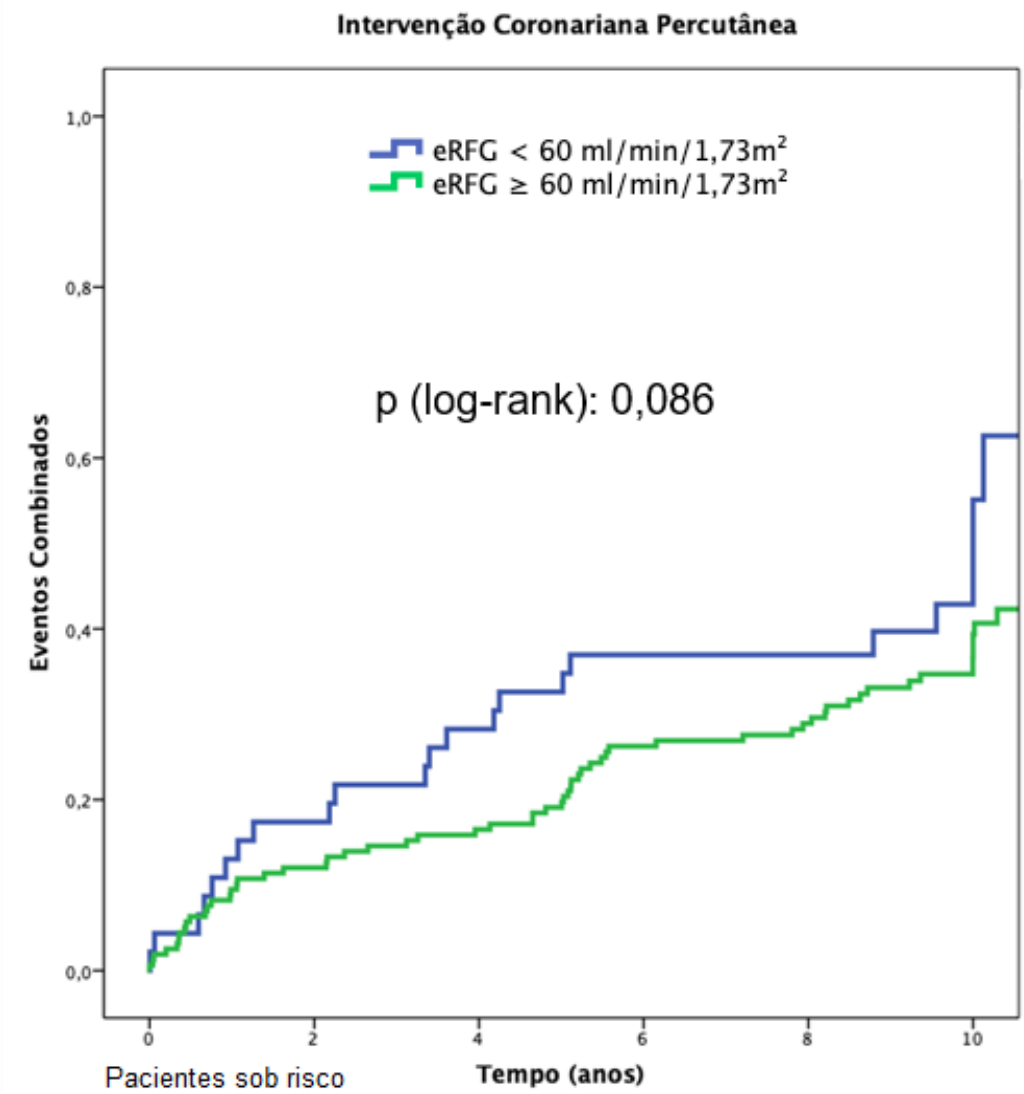
Tabela 9 - Risco de eventos combinados e seus componentes no grupo tratamento médico otimizado, de acordo com o eRFG

Tratamento médico otimizado **Desfecho (Estrato 1 vs. 2)**	**HR (IC 95%)**	**p**	**$HR_{ajustado}$ (IC 95%)***	**p**
Eventos combinados	1,49 (0,99 – 2,22)	0,051	1,75 (0,92 – 3,32)	0,086
Morte	1,42 (0,87 – 2,32)	0,163	2,26 (1,09 – 4,67)	0,027
Infarto	1,35 (0,58 – 3,15)	0,06	1,20 (0,27 – 5,27)	0,806
Revascularização adicional	1,13 (0,58 – 2,19)	0,72	0,68 (0,19 – 2,37)	0,055

* Análise ajustada para FEVE, HAS, HDL, HbA1C e tabagismo

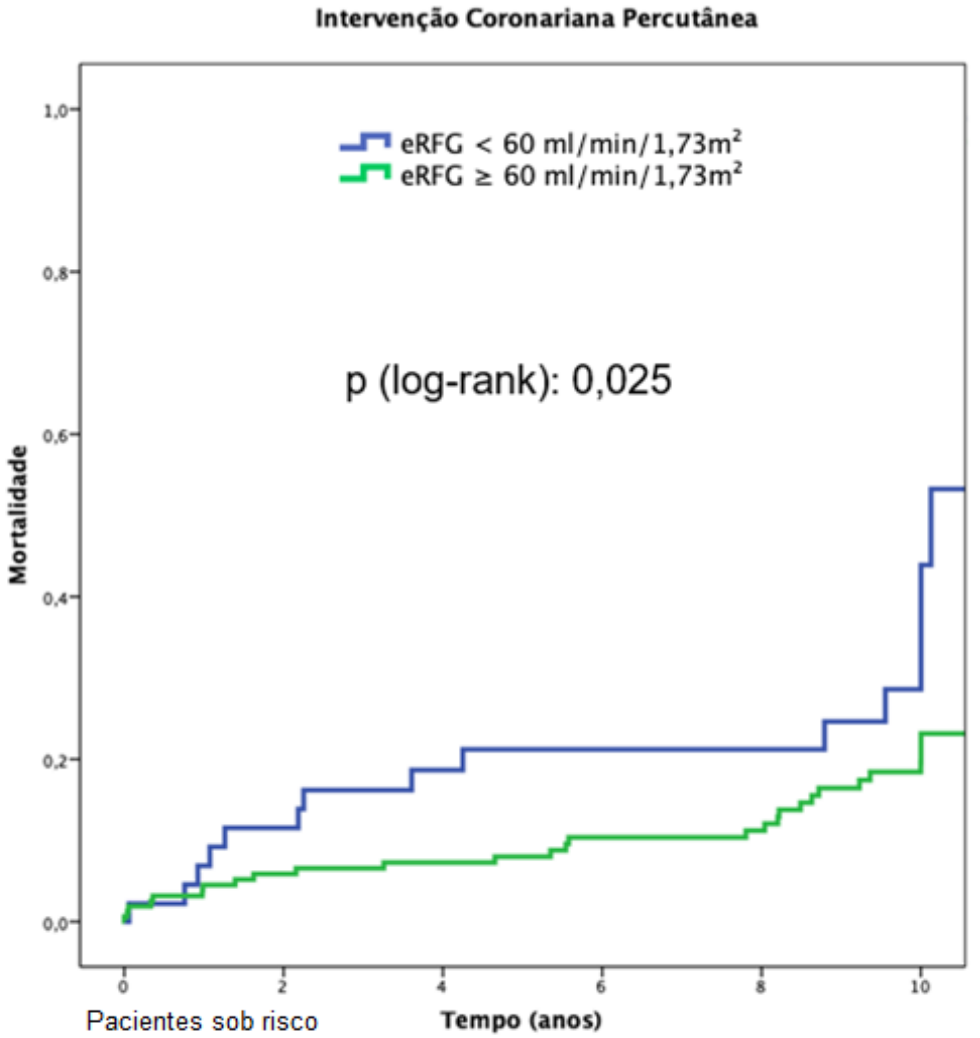
4.4.2 Ocorrência de eventos combinados relacionados à intervenção coronariana percutânea e estratos de função renal

Em relação aos pacientes submetidos ao tratamento percutâneo observamos a ocorrência de desfechos combinados em 24 pacientes (52,2%) no estrato 1 e 70 (44,3%) no estrato 2, respectivamente (p=0,086) (HR: 1,50; IC 95% 0,94 – 2,40; p=0,09 e $HR_{ajustado}$: 2,05 IC 95% 0,79 – 5,33; p=0,137) (Figura 10 e tabela 10). Em relação à mortalidade por qualquer causa, houve 15 mortes (32,4%) no estrato 1 e 32 (20,3%) no estrato 2 (p=0,025) (HR: 1,99; IC 95% 1,07 – 3,70; p=0,03 e $HR_{ajustado}$: 1,71 IC 95% 0,33 – 8,61; p=0,516) (Figura 11 e tabela 10). Não foram observadas diferenças nas taxas de IAM e revascularização adicional entre os estratos de função renal nesse grupo terapêutico (p= 0,07 e p=0,33, respectivamente) (Figuras 12 e 13).



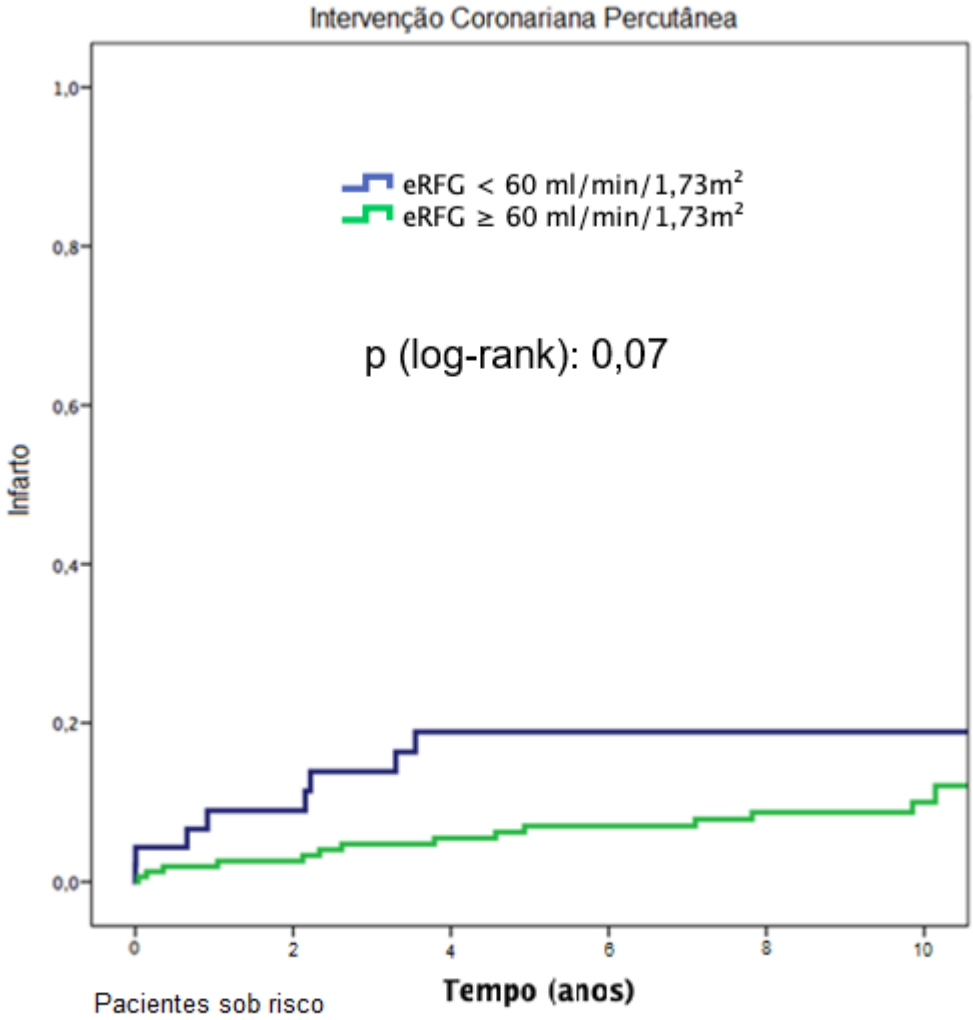
eRFG <60	46	33	29	25	23	5
eRFG ≥ 60	158	130	119	105	94	42

Figura 10 - Probabilidade da ocorrência de eventos combinados, de acordo com o eRFG, no grupo intervenção coronariana percutânea



eRFG <60	46	38	33	29	28	14
eRFG ≥ 60	158	138	130	113	105	68

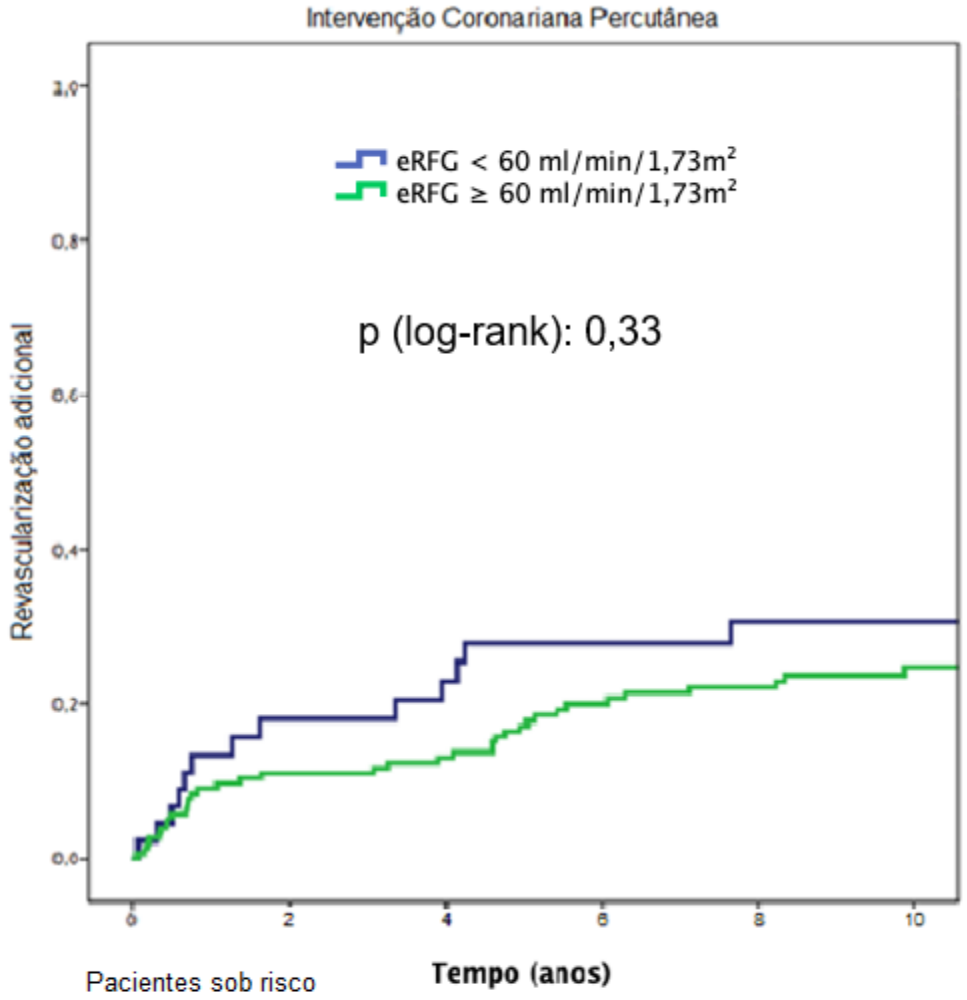
Figura 11 - Probabilidade da ocorrência de morte por todas as causas, de acordo com o eRFG, no grupo intervenção coronariana percutânea



Pacientes sob risco

eRFG <60	46	37	32	29	28	14
eRFG ≥ 60	158	137	128	112	104	67

Figura 12 - Probabilidade da ocorrência de infarto não-fatal, de acordo com o eRFG, no grupo intervenção coronariana percutânea



Pacientes sob risco

eRFG <60	46	35	31	28	26	12
eRFG ≥ 60	158	134	128	112	103	64

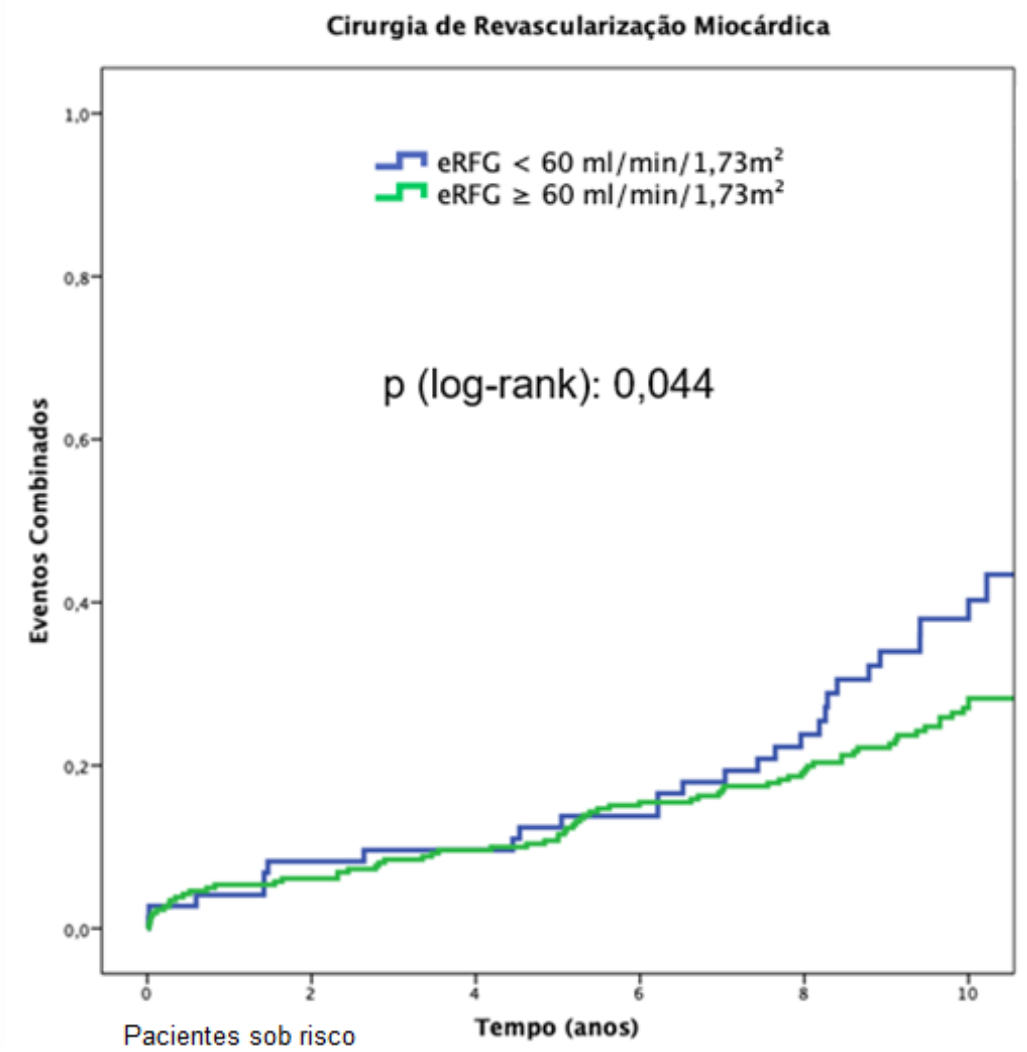
Figura 13 - Probabilidade da ocorrência de revascularização adicional, de acordo com o eRFG, no grupo intervenção coronariana percutânea

Tabela 10 - Risco de eventos combinados e seus componentes no grupo intervenção coronária percutânea, de acordo com o eRFG

Intervenção coronariana percutânea				
Desfecho (Estrato 1 vs. 2)	**HR (IC 95%)**	**p**	**$HR_{ajustado}$ (IC 95%)**	**p**
Eventos combinados	1,50 (0,94 – 2,40)	0,09	2,05 (0,79 – 5,33)	0,137
Morte	1,99 (1,07 – 3,70)	0,03	1,71 (0,33 – 8,61)	0,516
Infarto	2,26 (0,95 – 5,39)	0,06	11,53 (1,03 – 129,01)	0,047
Revascularização adicional	1,47 (0,77 – 2,78)	0,24	2,04 (0,65 – 6,40)	0,218

4.4.3 Ocorrência de eventos combinados relacionados à cirurgia de revascularização miocárdica e estratos de função renal

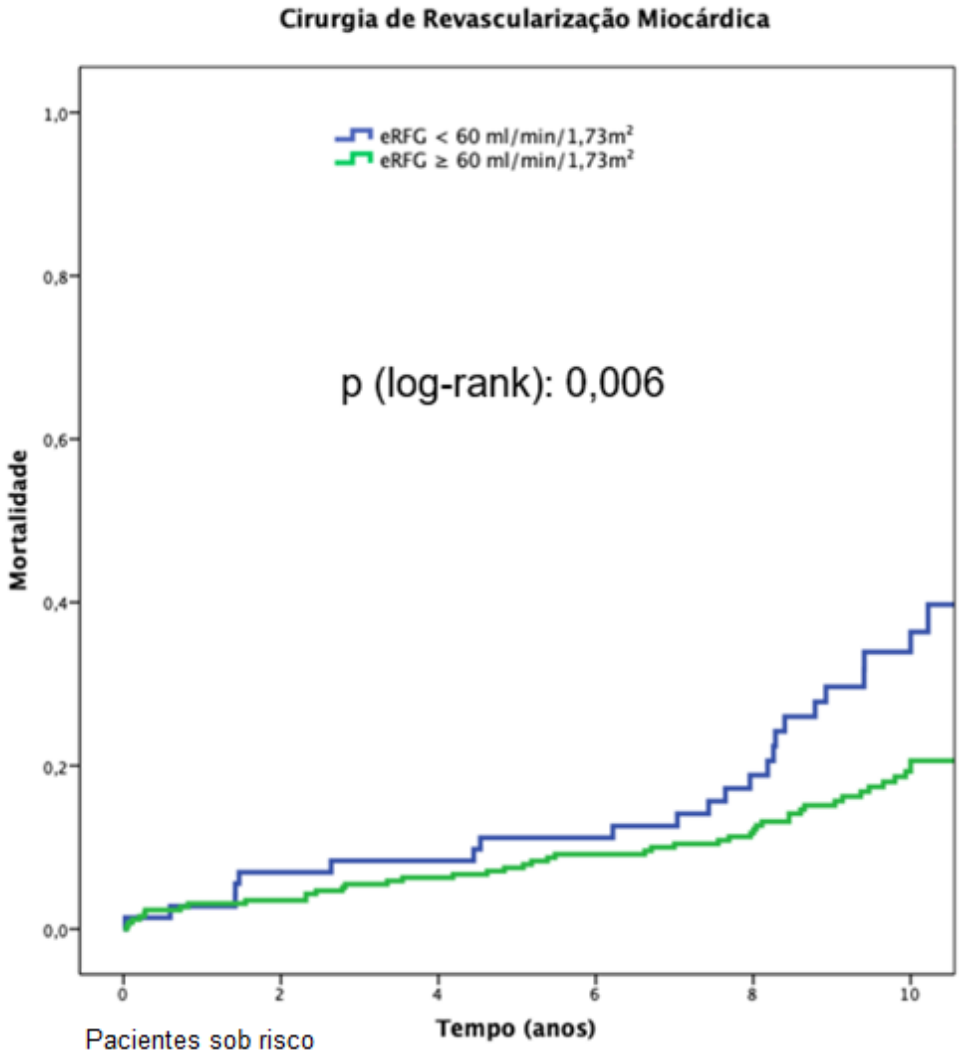
Em relação aos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico observamos a ocorrência de desfechos combinados em 30 pacientes (41,1%) no estrato 1 e 76 (29%) no estrato 2 (p=0,044) (HR: 1,54; IC 95% 1,00 – 2,35; p=0,046 e $HR_{ajustado}$: 1,49 IC 95% 0,83 – 2,70; p=0,178) (Figura 14 e tabela 11). Em relação à mortalidade por qualquer causa, observamos 25 óbitos (34,2%) no estrato 1 e 50 (19,1%) no estrato 2 (p=0,006) (HR: 1,94; IC 95% 1,20 – 3,14; p=0,007 e $HR_{ajustado}$: 2,38; IC 95% 1,15 – 4,93; p=0,019) (Figura 15 e tabela 11). Não foram observadas diferenças nas taxas de IAM e revascularização adicional entre os estratos de função renal nesse grupo terapêutico (p= 0,52 e p= 0,59, respectivamente) (Figura 16).



Pacientes sob risco

eRFG <60	73	67	63	60	44	20
eRFG ≥ 60	262	237	224	207	177	82

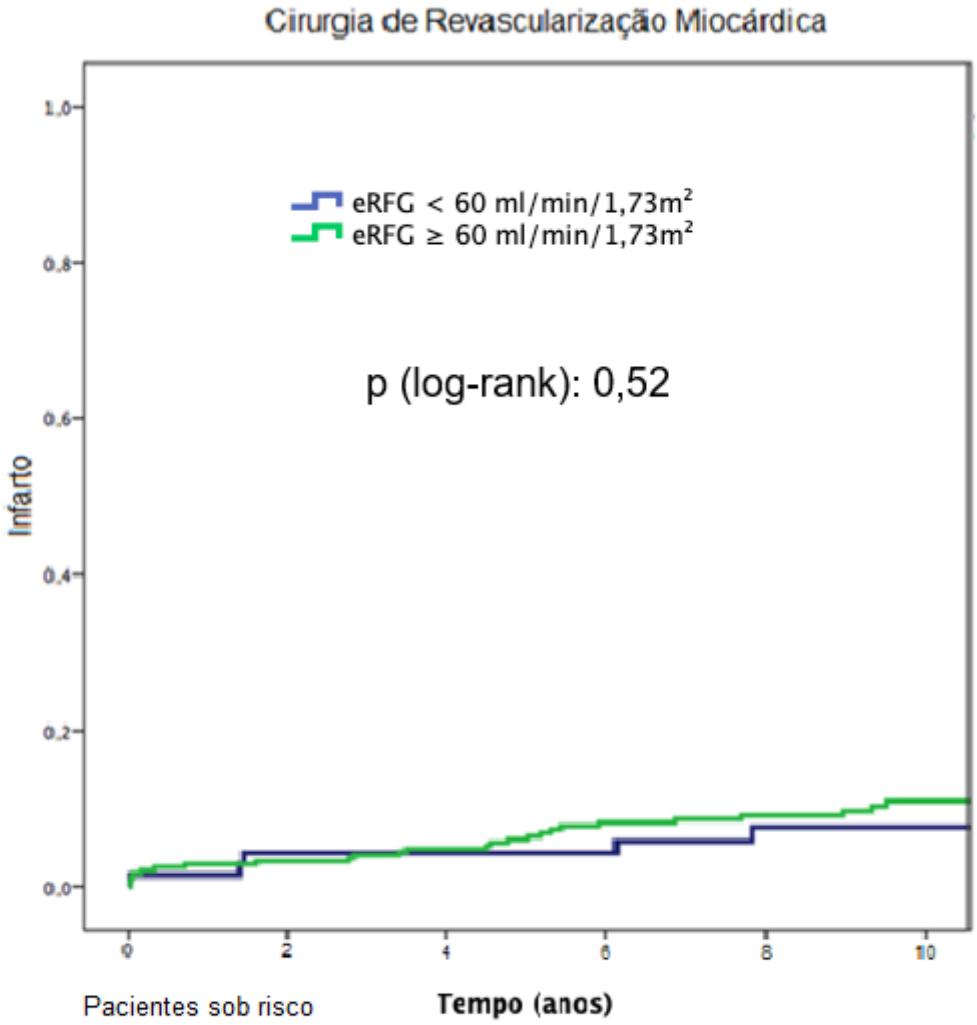
Figura 14 - Probabilidade da ocorrência de eventos combinados, de acordo com o eRFG, no grupo cirurgia revascularização miocárdica



Pacientes sob risco

eRFG <60	73	67	65	62	50	27
eRFG ≥ 60	262	245	233	215	194	123

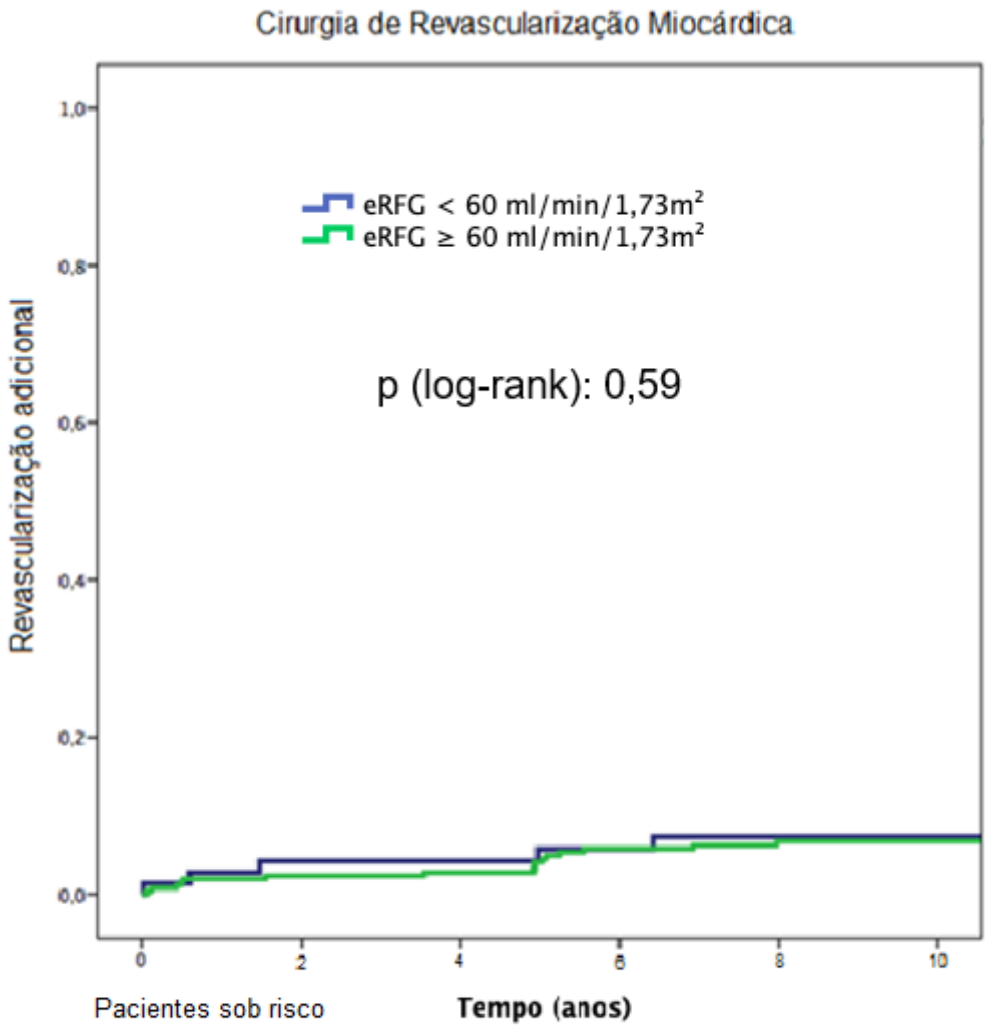
Figura 15 - Probabilidade da ocorrência de morte por qualquer causa, de acordo com o eRFG, no grupo cirurgia de revascularização miocárdica



Pacientes sob risco

eRFG <60	73	67	65	62	50	27
eRFG ≥ 60	262	244	232	213	192	12

Figura 16 - Probabilidade da ocorrência de infarto não-fatal, de acordo com o eRFG, no grupo cirurgia de revascularização miocárdica



Pacientes sob risco

eRFG <60	73	67	65	62	50	27
eRFG ≥ 60	262	244	232	213	192	121

Figura 17 - Probabilidade da ocorrência de revascularização adicional, de acordo com o eRFG, no grupo cirurgia de revascularização miocárdica

Tabela 11 - Risco de eventos combinados e seus componentes no grupo cirurgia de revascularização miocárdica, de acordo com o eRFG

Cirurgia de revascularização miocárdica				
Desfecho (Estrato 1 vs. 2)	**HR (IC 95%)**	**p**	**HR (IC 95%)**	**p**
Eventos combinados	1,54 (1,00 – 2,35)	0,046	1,49 (0,83 – 2,70)	0,178
Morte	1,94 (1,20 – 3,14)	0,007	2,38 (1,15 – 4,93)	0,019
Infarto	0,77 (0,29 – 2,03)	0,60	0,19 (0,02 – 1,53)	0,121
Revascularização adicional	1,32 (0,52 – 3,36)	0,55	0,63 (0,17 – 2,31)	0,496

* Análise ajustada para FEVE, HAS, HDL, HbA1C e tabagismo

4.5 Ocorrência de eventos nas diferentes estratégias terapêuticas relacionadas aos estratos de função renal

4.5.1 Ocorrência de eventos por grupos de tratamento relacionados ao estrato 1 de função renal

Os desfechos primários combinados ocorreram em 32 pacientes (76,2%) do grupo TMO, 24 (52,2%) do grupo ICP e 30 (41,1%) do grupo CRM (P=0,027) ($HR_{ajustado}$: 0,41; IC 95% 0,18 – 0,95; p=0,039 para CRM vs. TMO; $HR_{ajustado}$: 6,51; IC 95% 1,85 – 22,89; p=0,003 para ICP vs. CRM e $HR_{ajustado}$: 2,70; IC 95% 0,82 – 8,90; p=0,101 para ICP vs. TMO) (Figura 18 e tabelas 13, 14 e 15). Em relação à mortalidade por todas as causas, ocorreram 21 mortes (50%) no TMO, 15 (32,6%) no ICP (32,6%) e 25 (34,2%) no CRM (p=0,41) (Figura 19). Em relação à ocorrência de IAM não-fatal observou-se 7 (16,7%) no TMO, 8 (17,4%) no ICP e 5 (6,8%) no CRM (p=0,07) (Figura 20). A ocorrência de revascularização adicional foi de 11 (26,2%) no grupo TMO, 13 (28,3%) no grupo ICP e 6 (8,2%) no grupo CRM (p=0,001) ($HR_{ajustado}$: 0,22; 95% IC 0,02 – 1,96; p=0,175 para CRM vs. TMO; $HR_{ajustado}$: 84,46; IC 95% 3,63 – 1962,93; p=0,006 para ICP vs. CRM e $HR_{ajustado}$: 18,58; IC 95% 1,08 – 319,69; p=0,044 para ICP vs. TMO) (Figura

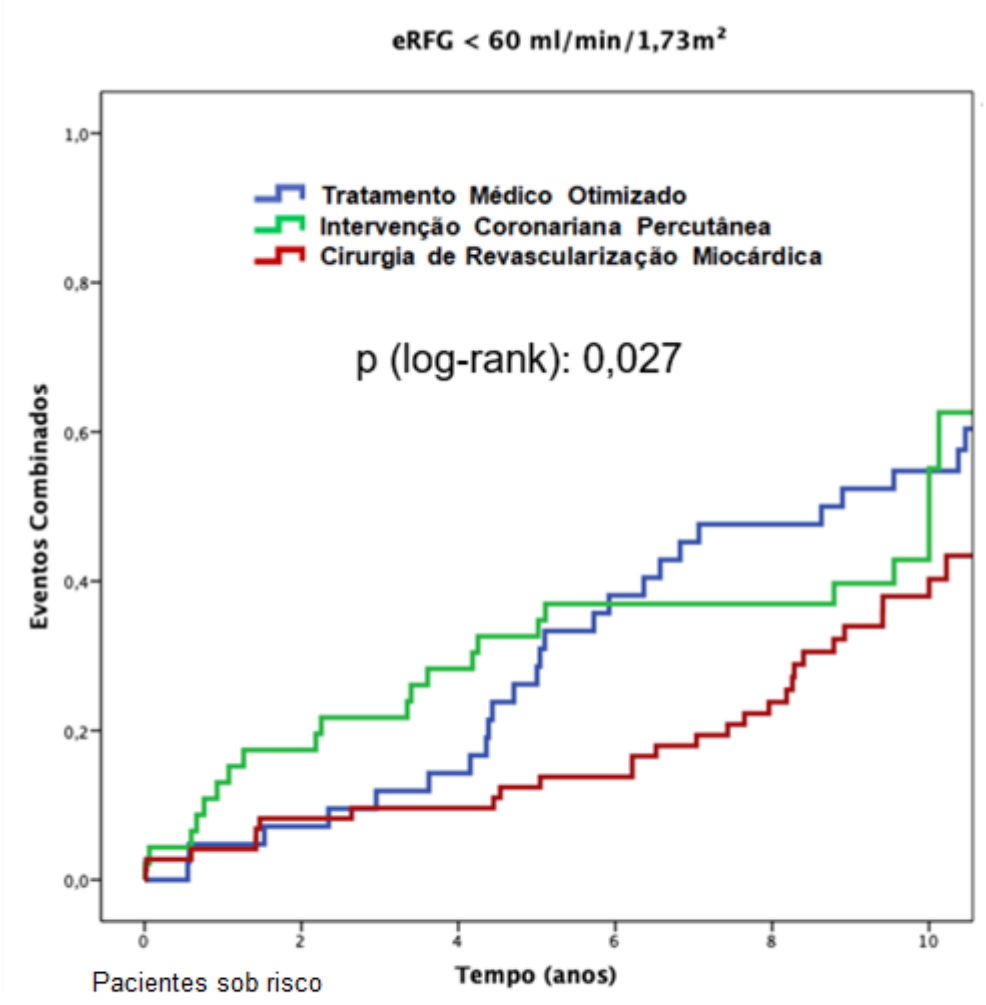
21). Dados dos percentuais de cada evento em diferentes estratégias terapêuticas estão expostos na tabela 12.

4.5.2 Ocorrência de eventos por grupos de tratamento relacionados ao estrato 2 de função renal

Os desfechos primários combinados ocorreram em 99 pacientes (54,4%) do grupo TMO, 70 (44,3%) do grupo ICP e 76 (29%) do grupo CRM (p<0,001) ($HR_{ajustado}$: 0,59; 95% IC 0,38 – 0,92; p=0,022 para CRM vs. TMO; $HR_{ajustado}$: 1,96; IC 95% 1,17 – 3,26; p=0,010 para ICP vs. CRM e $HR_{ajustado}$: 1;17 IC 95% 0,71– 1,90; p=0,529 para ICP vs. TMO) (Figura 22 e tabelas 13, 14 e 15). Morte por qualquer causa ocorreu em 66 pacientes (36,3%) no grupo TMO, 32 (20,3%) no grupo ICP e 50 (19,1%) (P=0,001) no grupo CABG ($HR_{ajustado}$: 0,42; IC 95% 0,15 – 1,13; p=0,088 para CRM vs. TMO; $HR_{ajustado}$: 1,18; IC 95% 0,55 – 2,55; p=0,659 para ICP vs. CRM e $HR_{ajustado}$: 0,61; IC 95% 0,30– 1,26; p=0,186 para ICP vs. TMO) (Figura 23 e tabelas 13, 14 e 15).

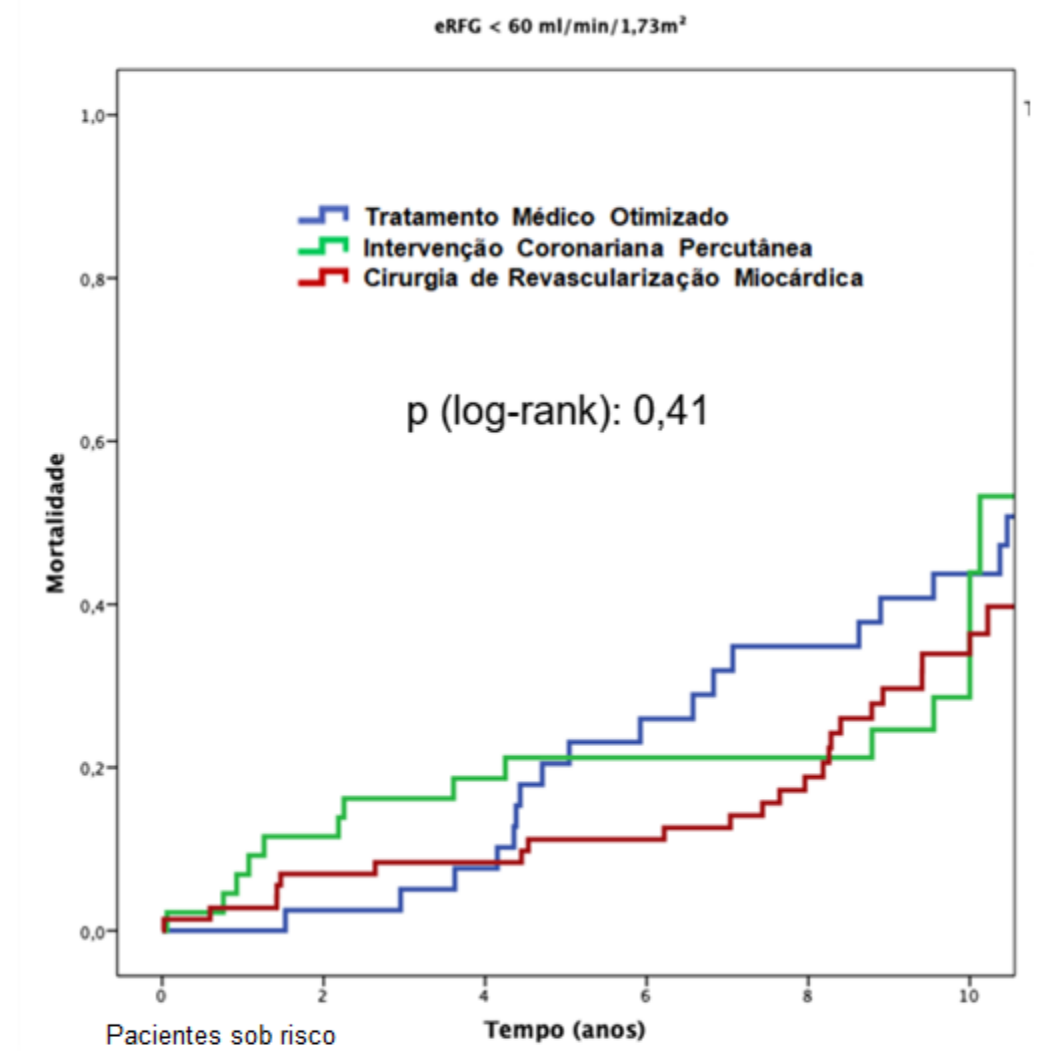
Em relação à ocorrência de IAM não-fatal, observou-se 23 (12,6%) no TMO, 16 (10,1%) no ICP e 25 (9,5%) no CRM (p=0,524) (Figura 24). A ocorrência de revascularização adicional foi de 46 (25,3%) no grupo TMO, 38 (24,1%) no grupo ICP e 17 (6,5%) no grupo CRM (p<0,001) ($HR_{ajustado}$: 0,39; IC 95% 0,19 – 0,80; p=0,010 para CRM vs. TMO; $HR_{ajustado}$: 4,80; IC 95% 2,28 – 10,12; p<0,001 para ICP vs. CRM e $HR_{ajustado}$: 1,89; 95% IC 0,97 – 3,66; p=0,058 para ICP vs. TMO) (Figura 25 e tabelas 13, 14 e 15). Dados dos percentuais de cada evento em diferentes estratégias terapêuticas estão exibidos na tabelas 12.

Não foi observada modificação do efeito do tratamento na ocorrência do desfecho primário, mortalidade, infarto ou revascularização adicional pelos estratos de eRFG ($p_{interação}$= 0,988; $p_{interação}$= 0,445; $p_{interação}$= 0,369 e $p_{interação}$= 0,697, respectivamente) (Tabela 16).



TMO	42	38	35	25	21	16
ICP	46	33	29	25	23	5
CRM	73	65	63	60	44	20

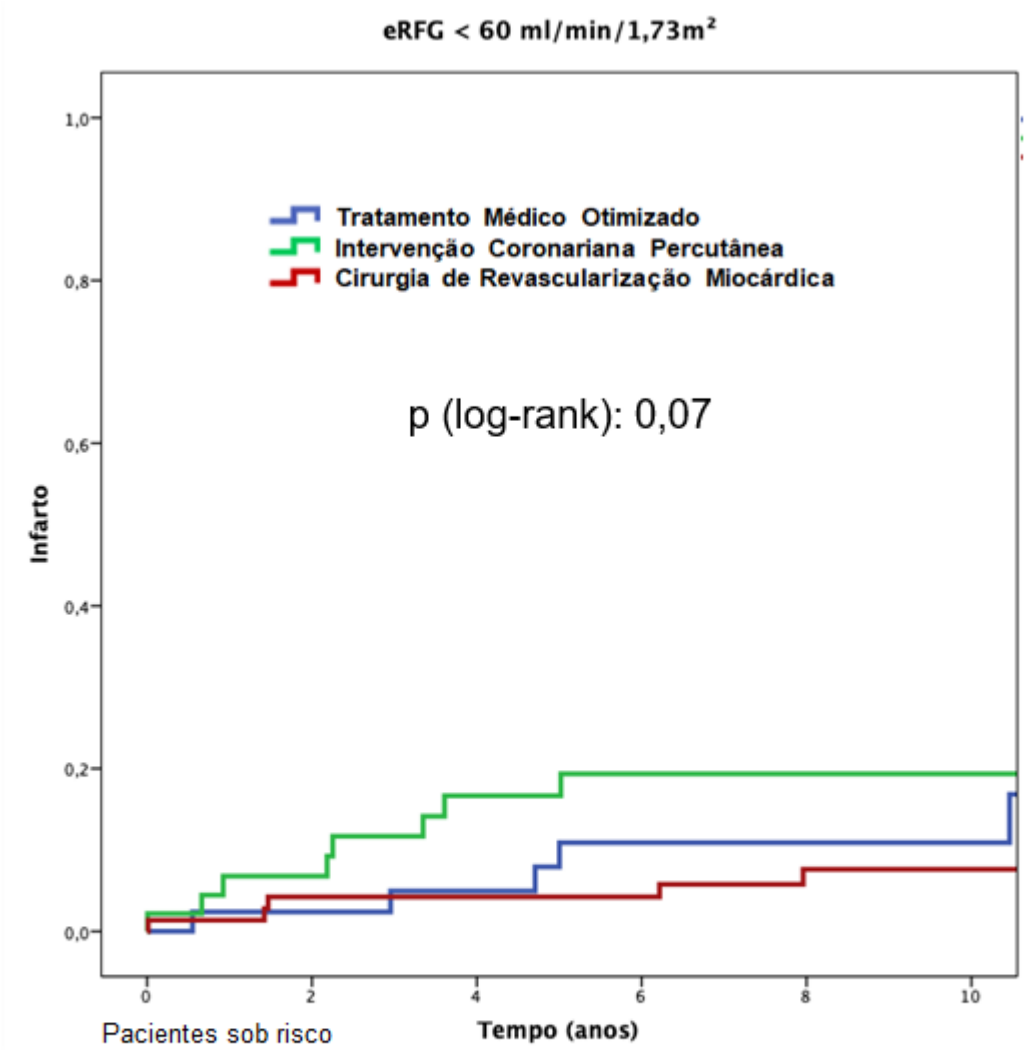
Figura 18 - Probabilidade da ocorrência de eventos combinados, de acordo com o grupo de tratamento, no estrato de eRFG < 60 mL/min/1,73m²



Pacientes sob risco

TMO	42	39	36	26	22	19
ICP	46	38	33	29	28	14
CRM	73	67	65	62	50	27

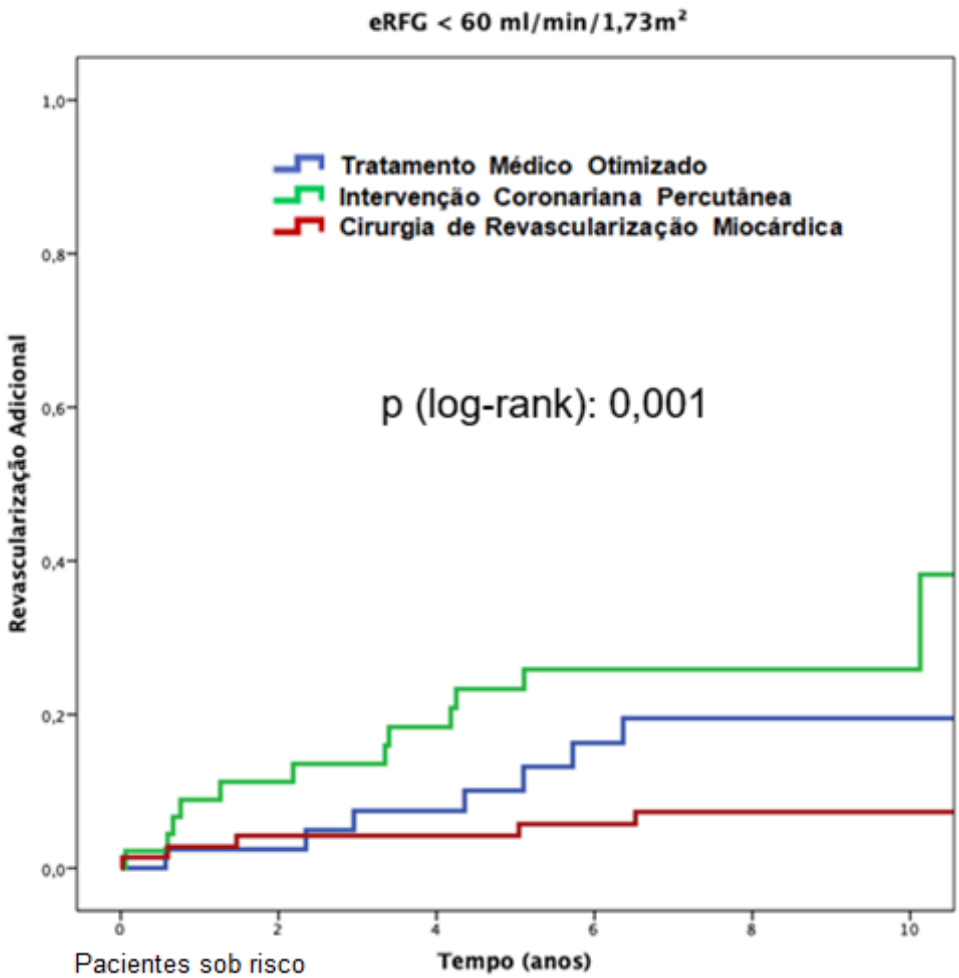
Figura 19 - Probabilidade da ocorrência de morte por qualquer causa, de acordo com o grupo de tratamento, no estrato de eRFG < 60 mL/min/1,73m²



Pacientes sob risco

TMO	42	39	36	25	21	18
ICP	46	37	32	29	28	14
CRM	73	67	65	62	50	27

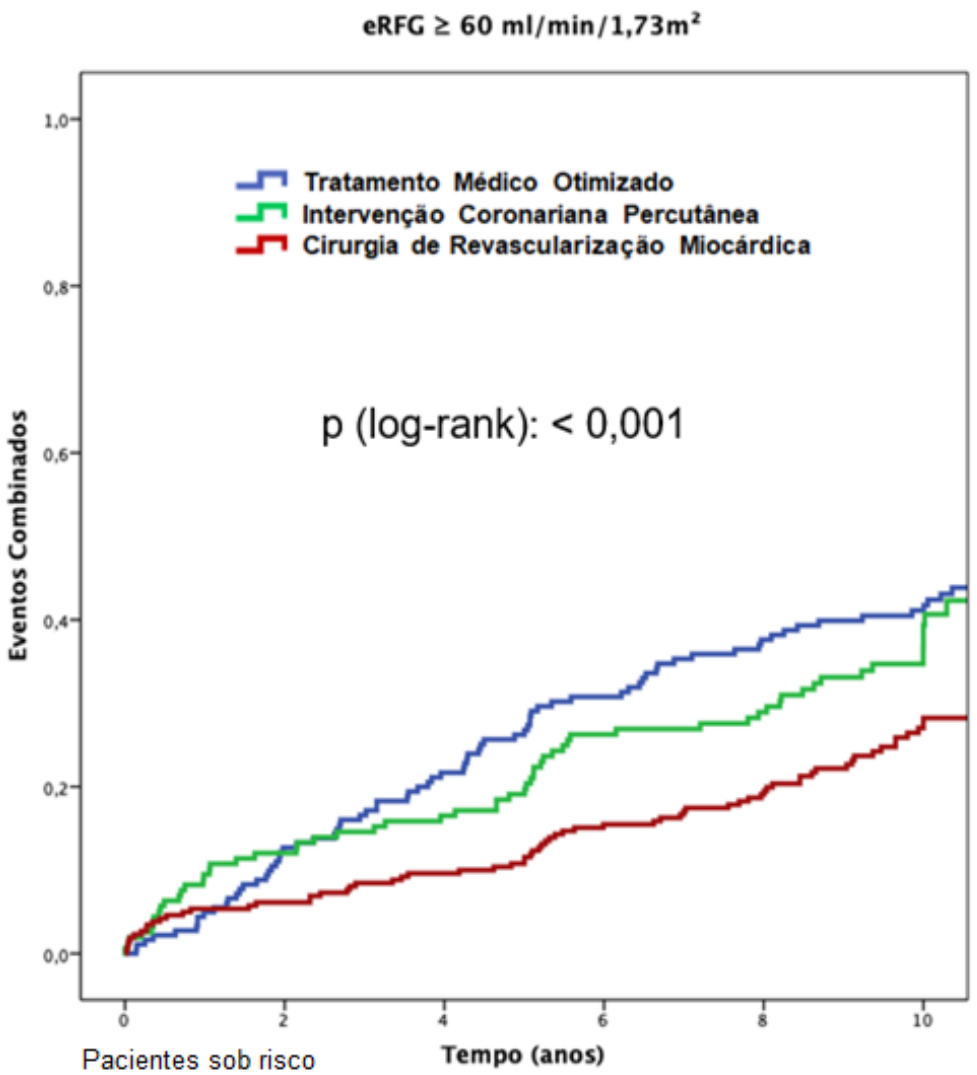
Figura 20 - Probabilidade da ocorrência de infarto não-fatal, de acordo com o grupo de tratamento, no estrato de eRFG < 60 mL/min/1,73m²



Pacientes sob risco

TMO	42	38	35	24	20	17
ICP	46	35	31	28	26	12
CRM	73	67	65	62	50	27

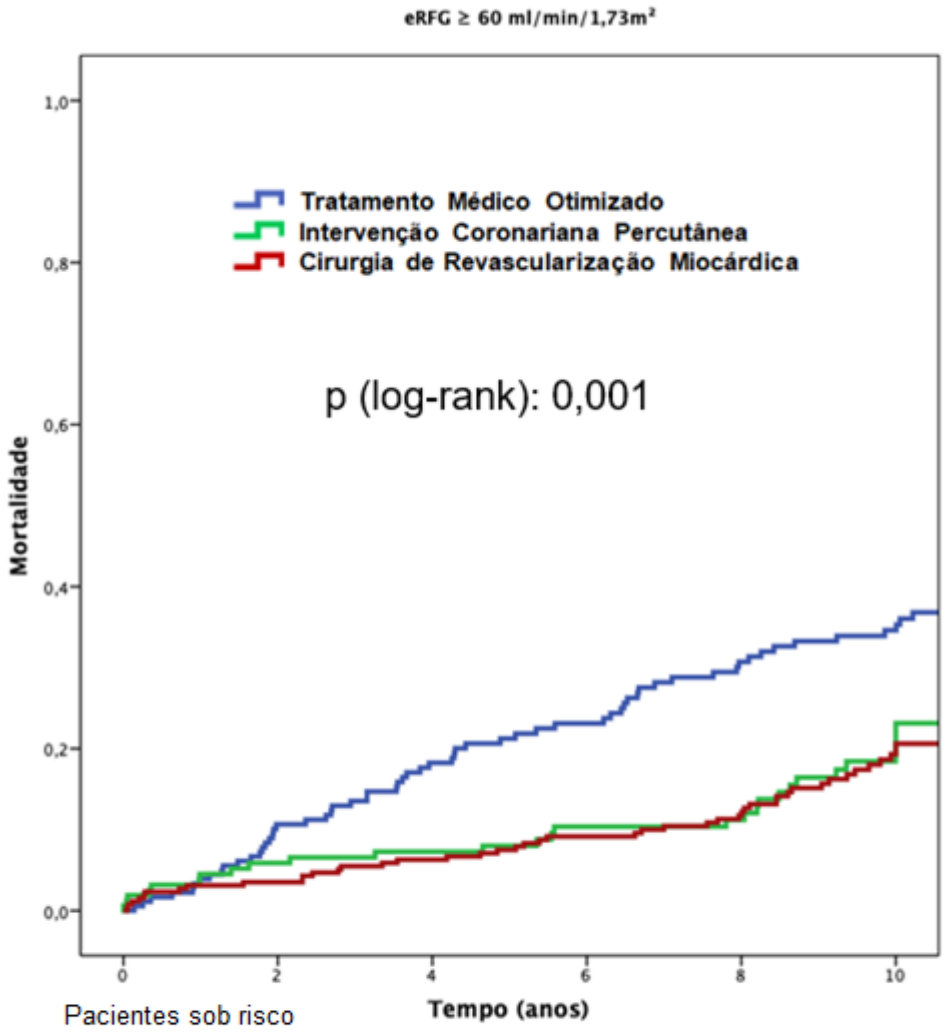
Figura 21 - Probabilidade da ocorrência de revascularização adicional, de acordo com o grupo de tratamento, no estrato de eRFG < 60 mL/min/1,73m²



Pacientes sob risco

TMO	182	152	127	110	92	70
ICP	158	130	119	105	94	42
CRM	262	237	224	207	177	82

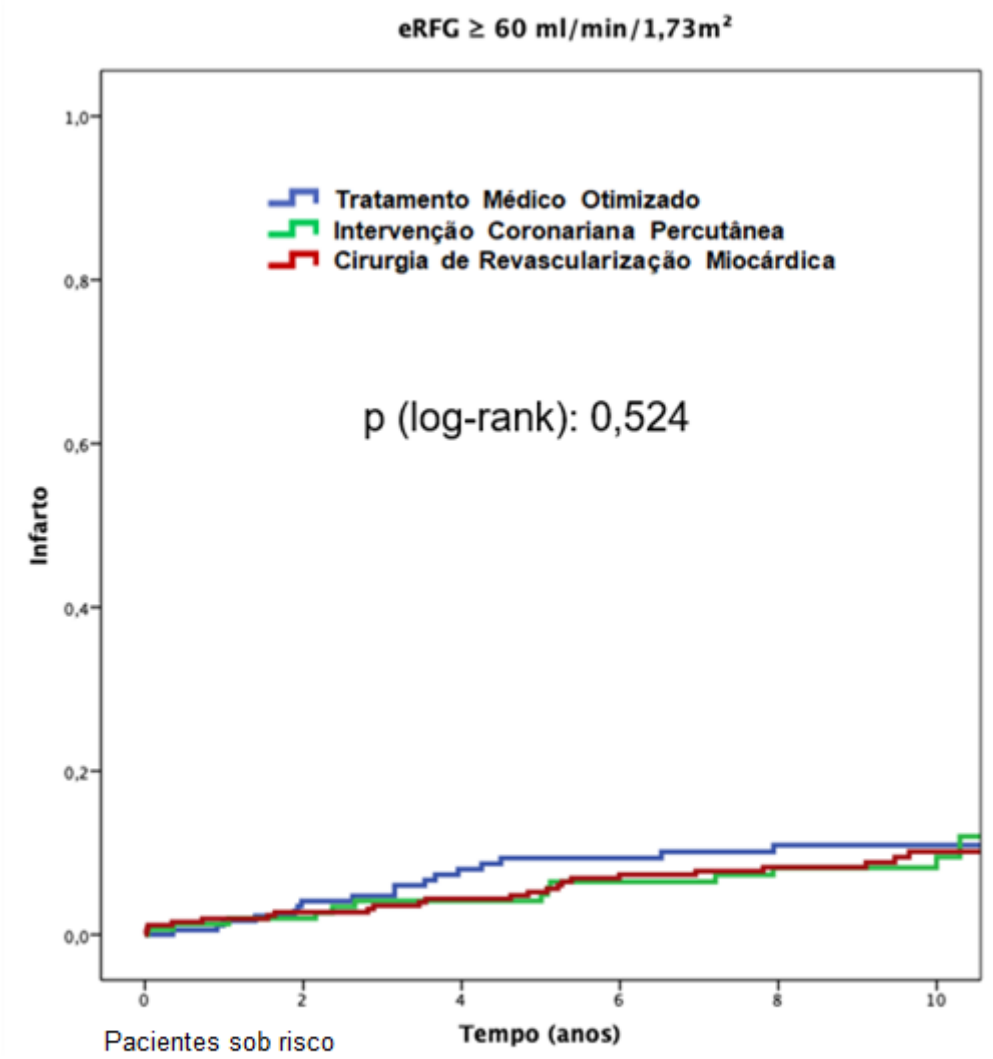
Figura 22 - Probabilidade da ocorrência de eventos combinados, de acordo com o grupo de tratamento, no estrato de eRFG ≥ 60 mL/min/1,73m²



Pacientes sob risco

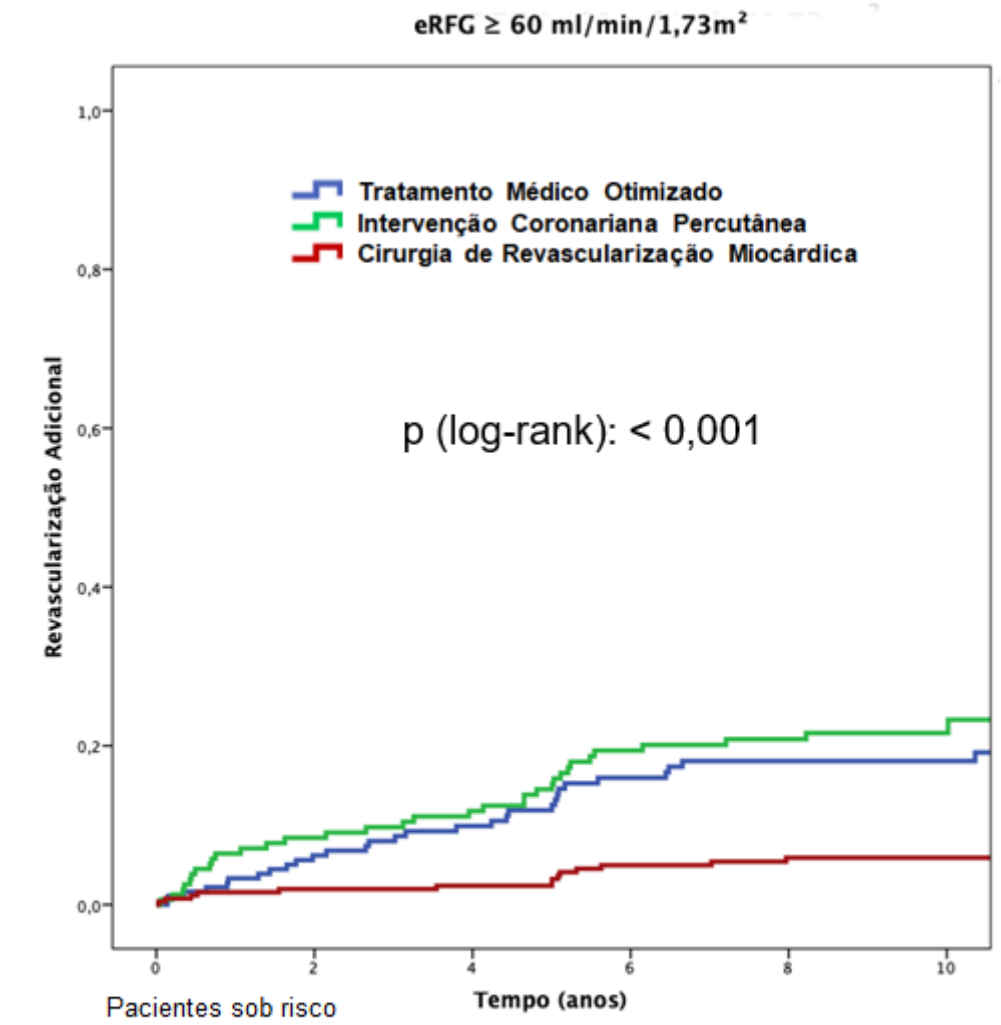
TMO	182	158	138	122	109	93
ICP	158	138	130	113	105	68
CRM	262	245	233	215	194	123

Figura 23 - Probabilidade da ocorrência de morte por qualquer causa, de acordo com o grupo de tratamento, no estrato de eRFG ≥ 60 mL/min/1,73m²



TMO	182	156	134	117	103	87
ICP	158	137	128	112	104	67
CRM	262	244	232	213	192	121

Figura 24 - Probabilidade da ocorrência de infarto não fatal, de acordo com o grupo de tratamento, no estrato de eRFG ≥ 60 mL/min/1,73m²



TMO	182	150	125	109	94	76
ICP	158	134	128	112	103	64
CRM	262	244	232	213	192	121

Figura 25 - Probabilidade da ocorrência de revascularização adicional, de acordo com o grupo de tratamento, no estrato eRFG ≥ 60 mL/min/1,73m²

Tabela 12 - Desfechos clínicos nos diferentes grupos de tratamento de acordo com o eRFG

	Estrato 1 (<60 mL/min/1,73m²) n:161					Estrato 2 (≥ 60 mL/min/1,73m²) n:602				
	TMO (42)	**ICP (46)**	**CRM (73)**	**Total**	**p**	**TMO (182)**	**ICP (158)**	**CRM (262)**	**Total**	**p**
Eventos combinados	32 (76,2)	24 (52,2)	30 (41,1)	86	0,027	99 (54,4)	70 (44,3)	76 (29)	245	<0,001
Morte	21 (50)	15 (32,6)	25 (34,2)	61	0,41	66 (36,3)	32 (20,3)	50 (19,1)	148	0,001
IAM	7 (16,7)	8 (17,4)	5 (6,8)	20	0,07	23 (12,6)	16 (10,1)	25 (9,5)	64	0,52
Revascularização adicional	11 (26,2)	13 (28,3)	6 (8,2)	30	0,001	46 (25,3)	38 (24,1)	17 (6,5)	101	< 0,001

Eventos em valores absolutos e relativos em cada estrato de eRFG, pontuados de acordo com o grupo de tratamento em cada estrato. Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem). CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; IAM, Infarto agudo do miocárdio; ICP, intervenção coronariana percutânea; TMO, tratamento médico otimizados;

Tabela 13 - Risco de eventos combinados e seus componentes no grupo de intervenção coronária percutânea (ICP) comparados ao tratamento médico otimizado (TMO), de acordo com o eRFG

Desfechos (ICP vs. TMO)	Estrato	HR (IC 95%)	p	$HR_{ajustado}$ (IC 95%)*	p
Eventos combinados	Estrato 1	0,96 (0,55 – 1,66)	0,901	2,70 (0,82 – 8,90)	0,101
	Estrato 2	0,98 (0,72 – 1,35)	0,939	1,17 (0,71 – 1,90)	0,529
Morte	Estrato 1	0,86 (0,43 – 1,69)	0,667	0,75 (0,14 – 3,99)	0,740
	Estrato 2	0,59 (0,39 – 0,91)	0,018	0,61 (0,30 – 1,26)	0,186
Infarto	Estrato 1	1,53 (0,52 – 4,47)	0,435	1,54 (0,45 – 5,23)	0,482
	Estrato 2	0,99 (0,51 – 1,91)	0,986	1,20 (0,57 – 2,53)	0,627
Revascularização adicional	Estrato 1	1,92 (0,79 – 4,65)	0,174	18,58 (1,08 – 319,69)	0,044
	Estrato 2	1,34 (0,85 – 2,12)	0,198	1,89 (0,97 – 3,66)	0,058

* Análise ajustada para idade, sexo, tabagismo, HbA1c, LDL, HDL, FEVE, HAS e padrão arterial. HR, hazard ratio; IC, intervalo de confiança; ICP, intervenção coronariana percutânea; TMO, tratamento médico otimizados.

Tabela 14 - Risco de eventos combinados e seus componentes no grupo de cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) comparados ao tratamento médico otimizado (TMO), de acordo com o eRFG

Desfechos (CRM vs. TMO)	Estrato	HR (IC 95%)	p	$HR_{ajustado}$ (IC 95%)*	p
Eventos combinados	Estrato 1	0,54 (0,32 – 0,89)	0,016	0,41 (0,18 – 0,95)	0,039
	Estrato 2	0,53 (0,39 – 0,71)	<0,001	0,59 (0,38 – 0,92)	0,022
Morte	Estrato 1	0,67 (0,37 – 1,21)	0,191	0,42 (0,15 – 1,13)	0,088
	Estrato 2	0,50 (0,34 – 0,72)	<0,001	0,51 (0,28 – 0,94)	0,033
Infarto	Estrato 1	0,43 (0,38 – 0,92)	0,159	0,35 (0,09 -1,28)	0,113
	Estrato 2	0,74 (0,42 – 1,31)	0,313	0,99 (0,53 – 1,84)	0,991
Revascularização adicional	Estrato 1	0,34 (0,12 – 0,94)	0,038	0,22 (0,02 – 1,96)	0,175
	Estrato 2	0,26 (0,15 – 0,46)	<0,001	0,39 (0,19 – 0,80)	0,010

* Análise ajustada para idade, sexo, tabagismo, HbA1c, LDL, HDL, FEVE, HAS e padrão arterial. CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confiança; TMO, tratamento médico otimizados.

Tabela 15 - Risco de eventos combinados e seus componentes no grupo de intervenção coronariana percutânea comparados ao grupo cirurgia de revascularização do miocárdico, de acordo com o eRFG

Desfechos (ICP vs. CRM)	Estrato	HR (IC 95%)	p	$HR_{ajustado}$ (IC 95%) *	p
Eventos combinados	Estrato 1	1,78 (1,03 – 3,07)	0,038	6,51 (1,85 – 22,89)	0,003
	Estrato 2	1,86 (1,34 – 2,58)	<0,001	1,96 (1,17 – 3,26)	0,010
Morte	Estrato 1	1,27 (0,66 – 2,42)	0,467	1,79 (0,31 –10,24)	0,510
	Estrato 2	1,19 (0,76 – 1,85)	0,442	1,18 (0,55 – 2,55)	0,659
Infarto	Estrato 1	3,51 (1,12 – 11,00)	0,031	4,34 (1,15 – 16,21)	0,029
	Estrato 2	1,33 (0,70 – 2,51)	0,375	1,21 (0,64 – 2,39)	0,578
Revascularização adicional	Estrato 1	5,56 (2,04 – 15,19)	0,001	84,46 (3,63 – 1962,93)	0,006
	Estrato 2	5,09 (2,84 – 9,11)	<0,001	4,80 (2,28 – 10,12)	<0,001

* Análise ajustada para idade, sexo, tabagismo, HbA1C, LDL, HDL, FEVE, HAS e padrão arterial. CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confiança; ICP, intervenção coronariana percutânea.

Tabela 16 - Análise da interação entre o ritmo de filtração glomerular e os tratamentos adotados (TMO, ICP e CRM) na ocorrência de desfechos clínicos

Desfechos Clínicos	p da interação - eRFG
Eventos combinados	0,988
Mortalidade	0,445
IAM	0,369
Revascularização adicional	0,697

eRFG, ritmo de filtração glomerular estimado; IAM, infarto agudo do miocárdio.

4.6 Evolução da função renal

4.6.1 Evolução da função renal na população total

As médias, inicial e final, do eRFG na população total (763 pacientes) foram 74,42 e 55,40 mL/min/1,73 m², respectivamente, resultando em uma média de delta de eRFG de -18,99 ($p < 0,001$) ao longo do seguimento (Figura 26 e tabela 17).

Tabela 17 - Evolução da função renal ao longo do seguimento no total da amostra

	eRFG inicial	eRFG final	Delta eRFG	p
Todos os pacientes (n: 763)	74,42 ± 18,32	55,40 ± 22,07	- 18,99 ± 22,61	< 0,001

eRFG, ritmo de filtração glomerular estimado.

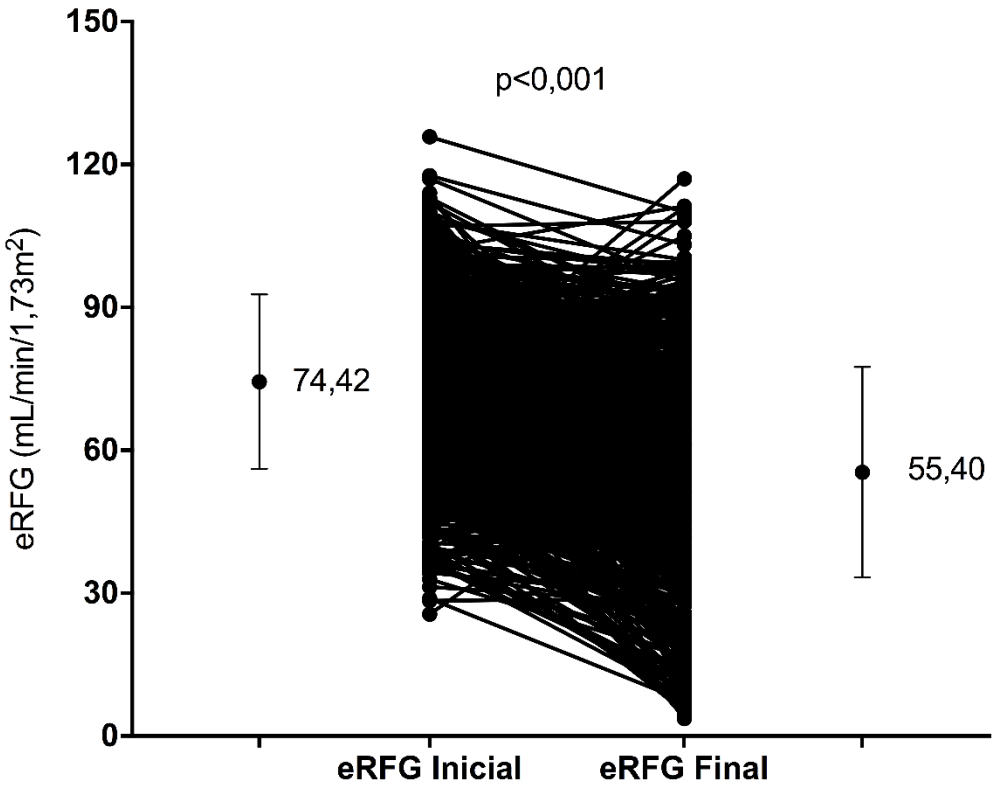


Figura 26 - Gráfico de linhas para comparação entre o eRFG médio inicial e final da população geral.

4.6.2 Evolução da função renal de acordo com os estratos 1 e 2

As médias inicial e final do eRFG nos pacientes do estrato 1 (eRFG < 60 mL/min/1,73 m²) foram de 48,4 e 41,4 mL/min/1,73 m², respectivamente (p<0,001).

As médias inicial e final do eRFG nos pacientes do estrato 2 (eRFG ≥ 60 mL/min/1,73 m²) foram de 81,35 e 59,1 mL/min/1,73 m², respectivamente (p<0,001) Os dados dos estratos 1 e 2 são mostrados na Figura 27 e Tabela 18.

As médias de delta do eRFG foram de -7,04 no estrato 1 e -22,21 mL/min/1,73 m² no estrato 2 (p<0,001) (Figura 28 e tabela 19).

Nos pacientes do estrato 1, as médias de delta do eRFG foram de -4,59, -8,38 e -7,61 mL/min/1,73 m², nos pacientes submetidos a TMO, ICP e CRM, respectivamente (p=0,618) (Tabela 20).

Nos pacientes do estrato 2, as médias de delta do eRFG foram de -22,74, -23,1 e -21,35 mL/min/1,73 m², nos pacientes submetidos ao TMO, ICP e CRM, respectivamente (p=0,710) (Tabela 21).

Tabela 18 - Comparação das médias inicial e final de eRFG dentro de cada estrato de função renal ao longo do seguimento

	eRFG inicial	eRFG final	p
Estrato 1 (eRFG < 60 mL/min/1.73m²)	48,4 ± 8	41,4 ±18	< 0,001
Estrato 2 (eRFG ≥ 60 mL/min/1,73m²)	81,35 ± 13	59,17 ± 21	< 0,001

eRFG, ritmo de filtração glomerular estimado.

Tabela 19 - Comparação das médias inicial, final e do delta de eRFG entre os dois estratos de função renal ao longo do seguimento

	Estrato 1 (eRFG < 60 mL/min/1,73m²) (n: 161)	**Estrato 2 (eRFG ≥60 mL/min/1,73m²) (n: 602)**	**p**
eRFG (inicial	48,4 ± 8	81,35 ± 13	< 0,001
eRFG (final)	41,4 ± 18	59,1 ±21	< 0,001
Delta eRFG	- 7,04 ± 19,22	- 22,21 ±22,38	< 0,001

eRFG, ritmo de filtração glomerular estimado.

Tabela 20 - Comparação da média dos deltas de eRFG de cada tratamento, dentro do estrato 1 de função renal

Estrato 1 (eRFG < 60 mL/min/1,73 m²) (n: 161)				
Grupos de tratamento	**TMO (42)**	**ICP (46)**	**CRM (73)**	**p**
Delta eRFG	- 4,59 ± 19,72	- 8,38 ± 20,09	- 7,61 ± 18,5	0,618

CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; eRFG, ritmo de filtração glomerular estimado; ICP, intervenção coronariana percutânea; TMO, tratamento médico otimizado.

Tabela 21 - Comparação da média dos deltas de eRFG de cada tratamento, dentro do estrato 2 de função renal

Estrato 2 (eRFG ≥ 60 mL/min/1,73 m²) (n: 602)				
Grupos de tratamento	**TMO (182)**	**ICP (158)**	**CRM (262)**	**p**
Delta eRFG	- 22,74 ± 23,97	- 23,1 ± 21,99	- 21,35 ± 21,55	0,710

CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; eRFG, ritmo de filtração glomerular estimado; ICP, intervenção coronariana percutânea; TMO, tratamento médico otimizado.

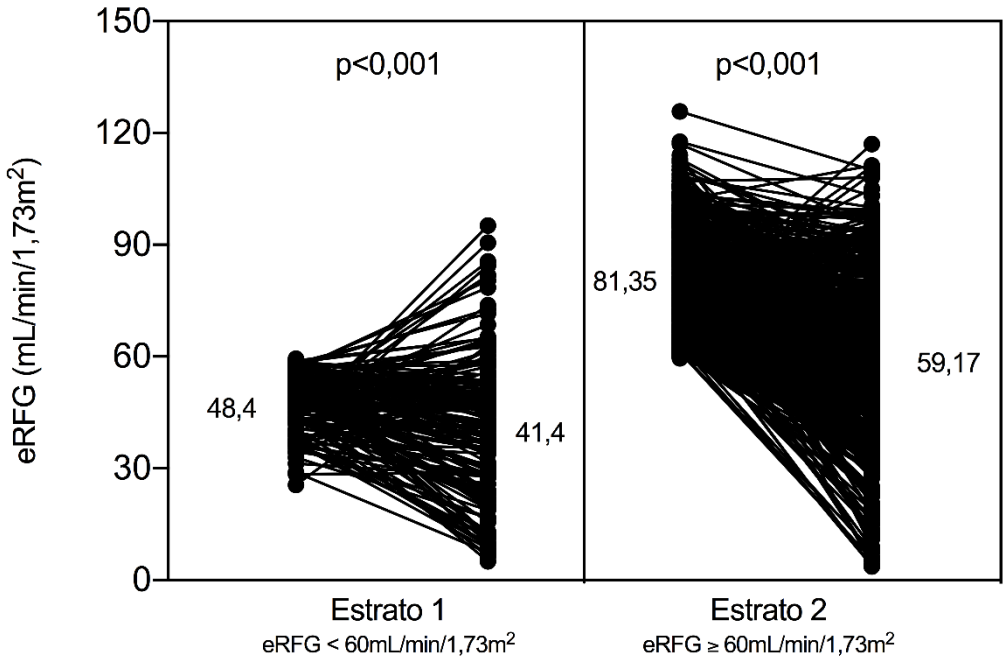


Figura 27- Gráfico de linhas para comparação entre o eRFG médio inicial e final, de acordo com os estratos de função renal.

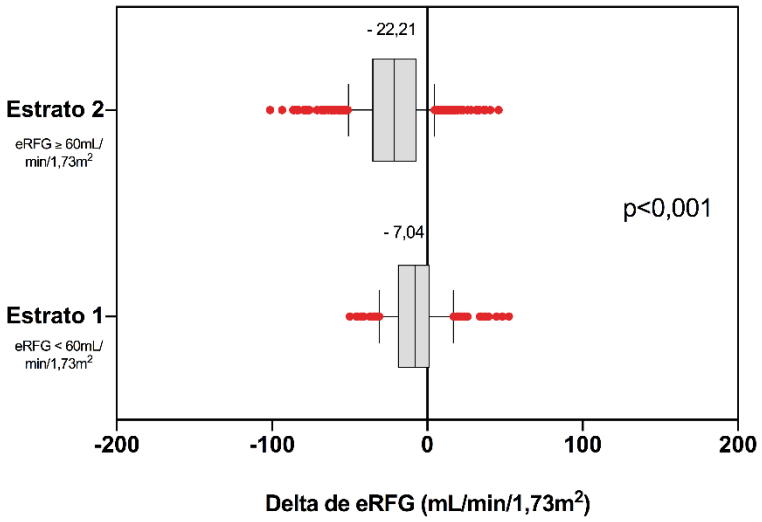


Figura 28 - Gráfico de barras para comparação entre as médias de delta de eRFG, de acordo com os estratos de função renal

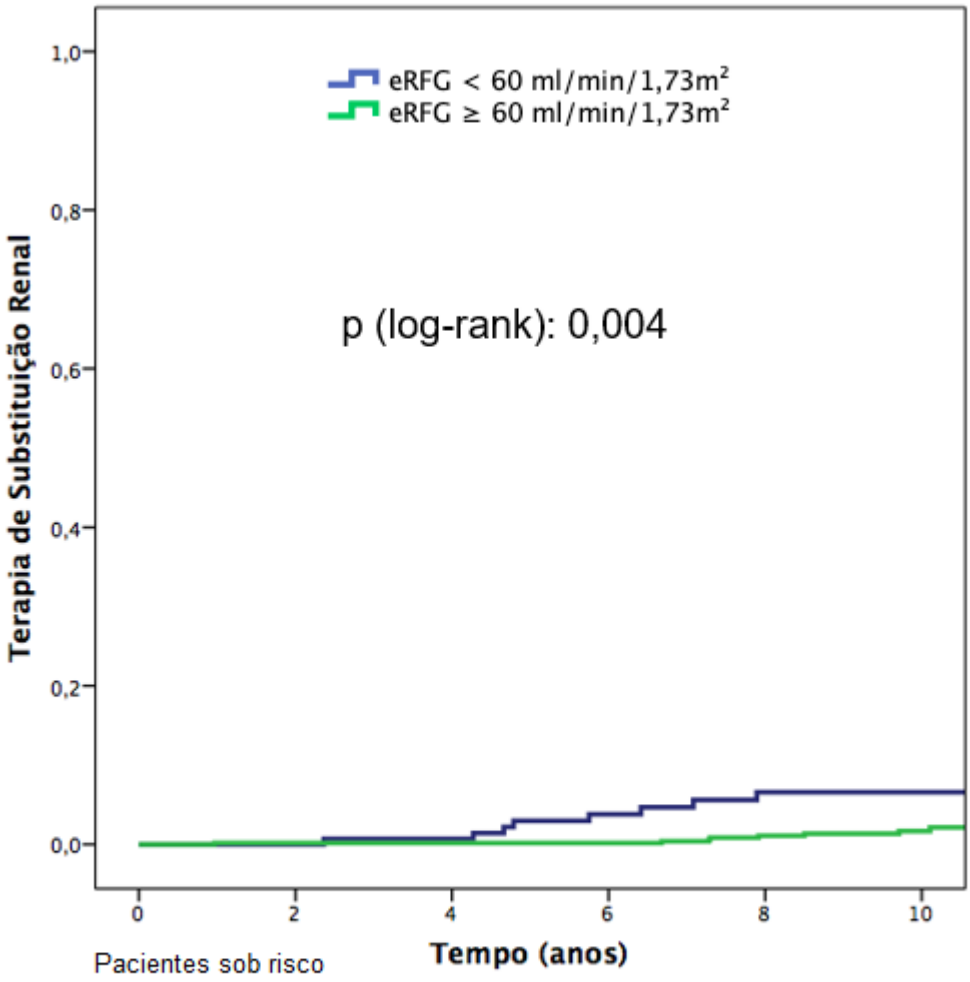
4.6.2.1 Evolução para Terapia de Substituição Renal nos estratos 1 e 2

A evolução para TSR ocorreu em 9 pacientes (5,6%) do estrato 1 e em 11 pacientes (1,8%) nos pacientes do estrato 2 (p=0,002) (HR: 3,63: 95% IC 1,50 – 8,79; p=0,004) (Figura 29 e tabela 22).

Tabela 22 - Risco de evolução para Terapia de Substituição Renal de acordo com o estrato de função renal

Estrato 1 versus 2	HR (IC 95%)	p
Evolução para TSR	3,63 (1,503 – 8,796)	0,004

HR, hazard ratio; IC, intervalo de confiança; TSR, terapia de substituição renal.



Pacientes sob risco

eRFG <60	161	148	138	113	92	44
eRFG ≥ 60	602	551	512	462	398	228

Figura 29 - Probabilidade de ocorrência de evolução para Terapia de Substituição Renal, de acordo com o estrato de função renal

4.6.3 Evolução da função renal de acordo com os tratamentos realizados

As médias inicial e final do eRFG nos pacientes submetidos ao TMO foram de 76,42 e 57,11 mL/min/1,73m², respectivamente (p<0,001).

As médias inicial e final do eRFG nos pacientes submetidos à ICP foram de 72,62 e 52,89 mL/min/1,73 m², respectivamente (p<0,001).

As médias inicial e final do eRFG nos pacientes submetidos à CRM foram de 74,17 e 55,80 mL/min/1,73 m², respectivamente (p<0,001). Dados das médias inicial e final dos pacientes submetidos aos diferentes tratamentos são exibidos na figura 30 e tabela 23.

Não se observou diferença estatisticamente significante entre as médias de eRFG iniciais (p=0,096) e finais (p=0,130) na comparação dos três grupos de tratamento. Outrossim, não se observou diferença estatística no delta de eRFG nos três tratamentos, com valores de -19,32, -19,70 e -18,33 mL/min/1,73 m² para TMO, ICP e CRM, respectivamente (p=0,768) (Figura 31 e tabela 24). Todavia, houve diferença estatisticamente significativa entre as médias dos deltas de eRFG dos estratos 1 e 2, em todos os grupos terapêuticos (Tabela 25).

Tabela 23 - Comparação das médias inicial e final de eRFG dentro dos três grupos de tratamento ao longo do seguimento

	eRFG inicial *	eRFG final *	p
TMO	76,42 ± 18,57	57,11 ± 23,14	< 0,001
ICP	72,62 ± 18,09	52,89 ± 21,47	< 0,001
CRM	74,17 ± 18,23	55,80 ± 21,63	< 0,001

CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; eRFG, ritmo de filtração glomerular estimado; ICP, intervenção coronariana percutânea; TMO, tratamento médico otimizado.

Tabela 24 - Comparação das médias inicial, final e do delta de eRFG entre os três grupos de tratamento ao longo do seguimento

	TMO	ICP	CRM	p
eRFG (inicial)	76,42 ± 18,57	72,62 ± 18,09	74,17 ± 18,23	0,096
eRFG (final)	57,11 ± 23,14	52,89 ± 21,47	55,80 ± 1,63	0,130
Delta eRFG	- 19,32 ± 4,25	- 19,70 ± 2,39	-18,33 ± 1,63	0,768

Tabela 25 - Comparação das médias dos deltas de eRFG em cada grupo de tratamento, de acordo com estrato de função renal inicial

		Estrato 1	Estrato 2	p
Delta eRFG*	**TMO**	- 4,59 ± 19,72	- 22,74 ± 23,97	< 0,001
Delta eRFG*	**ICP**	- 8,38 ± 20,09	- 23,1 ± 21,99	< 0,001
Delta eRFG*	**CRM**	- 7,61 ± 18,5	- 21,35 ± 21,55	< 0,001

CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; eRFG, ritmo de filtração glomerular estimado; ICP, intervenção coronariana percutânea; TMO, tratamento médico otimizado.

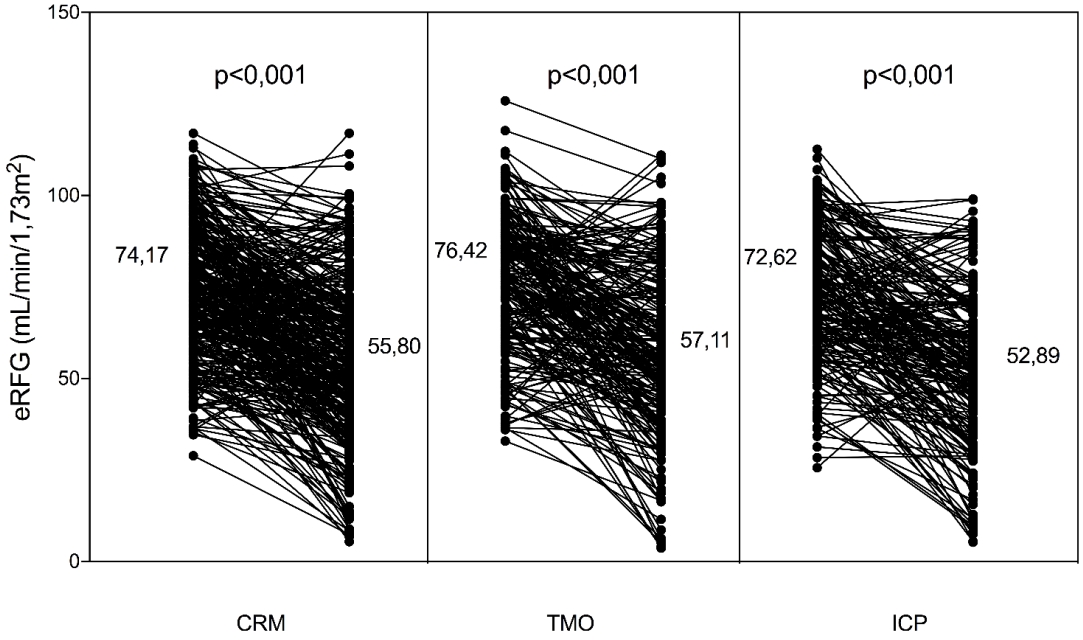


Figura 30 - Gráfico de linhas para comparação entre o eRFG inicial e final, de acordo com os grupos de tratamento.

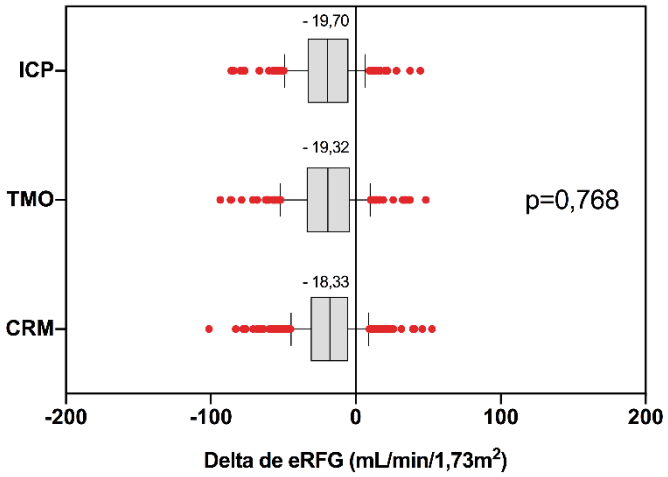


Figura 31 - Gráfico de barras para comparação entre as médias de delta de eRFG, de acordo com os grupos de tratamento.

4.6.3.1 Evolução para Terapia de Substituição Renal nos grupos de tratamento

A evolução para TSR ocorreu em 4 pacientes (1,8%) no grupo TMO, em 7 (3,4%) no grupo ICP e 9 (2,7%) no grupo CRM (p: 0,260) (HR: 1,56; IC 95% 0,48 – 5,11; p=0,45 para CRM vs. TMO; HR: 1,72; IC 95% 0,634 – 4,67; p=0,287 para ICP vs. CRM e HR: 2,69; 95% IC 0,77 – 9,43; p=0,120 para ICP vs. TMO) (Tabela 26).

Tabela 26 - Risco de evolução para Terapia de Substituição Renal de acordo com os grupos de tratamento

Grupos de tratamento	HR (IC 95%)	p
CRM versus TMO	1,56 (0,48 – 5,11)	0,45
ICP versus CRM	1,72 (0,63 – 4,67)	0,287
ICP versus TMO	2,69 (0,77 – 9,43)	0,120

CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; HR; hazard ratio; IC, intervalo de confiança; ICP, intervenção coronariana percutânea; TMO, tratamento médico otimizado.

4.7 Análise multivariada para pesquisa de preditores independentes de desfechos clínicos

Realizou-se análise multivariada de risco proporcional de Cox em um modelo incluindo variáveis clínicas, laboratoriais, angiográficas e derivadas de exames de imagem, a qual demonstrou que o eRFG foi um preditor independente do desfecho primário (HR: 0,99; IC 95% 0,98 – 0,99; p=0,034) e mortalidade (HR: 0,99; IC 95% 0,98 – 0,99; p= 0,020) (Tabelas 27 e 28).

Adicionalmente, em relação ao desfecho primário, foram preditores independentes a presença de HAS, o tratamento cirúrgico e a hemoglobina glicada (Tabela 27). Em relação à mortalidade, as estratégias terapêuticas adotadas (ICP e CRM em comparação ao TMO) e a presença de hipertensão (Tabela 28) também se mostraram preditores independentes.

Tabela 27 - Análises univariada e multivariada de risco proporcional de Cox para eventos combinados

Análise do risco proporcional de Cox – Eventos combinados						
	Análise Univariada			**Análise multivariada**		
	HR	**IC 95%**	**p**	**HR**	**IC 95%**	**p**
HAS	1,43	1,09 - 1,88	0,01	**1,52**	**1,04 - 2,22**	**0,030**
TBG	0,91	0,63 - 1,32	0,62	**-**	**-**	**-**
HbA1c (cada mg/dL)	1,02	1,00 - 1,03	0,056	**1,02**	**1,00 - 1,04**	**0,038**
eRFG (cada mL/min/1.73m²)	0,99	0,98 - 0,99	0,006	**0,99**	**0,98 - 0,99**	**0,034**
LDL (cada mg/dL)	1,003	1,00 - 1,005	0,07	-	-	-
FEVE (cada %)	0,99	0,98 - 1,001	0,09	-	-	-
Triarterial	0,94	0,73 - 1,21	0,64	**-**	**-**	**-**
Tratamento (ICP vs. TMO)	0,86	0,66 - 1,13	0,28	-	-	-
Tratamento (CRM vs. TMO)	0,48	0,37 - 0,62	<0,001	**0,54**	**0,38 - 0,75**	**<0,001**

CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; eRFG, ritmo de filtração glomerular estimado; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HAS, hipertensão arterial sistêmica; HbA1c, hemoglobina glicada; HR, hazar ratio; IC, intervalo de confiança; ICP, intervenção coronariana percutânea; LDL, low density lipoprotein cholesterol; TBG, tabagismo; TMO, tratamento médico otimizado.

Tabela 28 - Análises univariada e multivariada de risco proporcional de Cox para mortalidade

Análise do risco proporcional de Cox – Mortalidade						
	Análise Univariada			**Análise Multivariada**		
	HR	**IC 95%**	**p**	**HR**	**IC 95%**	**p**
HAS	1,77	1,21 - 2,57	0,003	**1,66**	**1,04 - 2,64**	**0,031**
TBG	1,43	1,16 - 1,77	0,001	-	-	-
HbA1c (cada mg/dL)	1,01	0,98 - 1,04	0,5	-	-	-
eRFG (cada mL/min/1.73m²)	0,98	0,97 - 0,99	<0,001	**0,99**	**0,98 - 0,99**	**0,020**
LDL (cada mg/dL)	0,99	0,99 - 1,003	0,73	-	-	-
FEVE (cada %)	0,98	0,98 - 0,99	0,003	**0,99**	**0,98 - 1,00**	**0,049**
Triarterial	1,03	0,74 - 1,42	0,87	-	-	-
Tratamento (ICP vs. TMO)	0,66	0,46 - 0,95	0,02	**0,47**	**0,26 - 0,84**	**0,012**
Tratamento (CRM vs. TMO)	0,55	0,41 - 0,76	<0,001	**0,563**	**0,38 - 0,82**	**0,003**

CRM, cirurgia de revascularização miocárdica; eRFG, ritmo de filtração glomerular estimado; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HAS, hipertensão arterial sistêmica; HbA1c, hemoglobina glicada; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confiança; ICP, intervenção coronariana percutânea; LDL, low density lipoprotein cholesterol; TBG, tabagismo; TMO, tratamento médico otimizado.

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Nosso trabalho avaliou pacientes diabéticos com DAC submetidos a diferentes tratamentos, em muito longo prazo, em relação a dois estratos de função renal. Observamos que aqueles do estrato de menor ritmo de filtração glomerular apresentaram maior taxa de eventos combinados e mortalidade em uma mediana de 9,5 anos, independentemente do tratamento realizado. Mesmo nos grupos de CRM e ICP, os valores são elevados, acima de 40% de taxa de eventos combinados, demonstrando o elevado grau de morbimortalidade a que esses indivíduos estão expostos.

Esse resultado vem consolidar, com maior tempo de seguimento, dados correntes que tem demonstrado que os pacientes com DAC e diminuição do RFG tem piores desfechos clínicos em comparação a grupos com níveis mais elevados de RFG, tanto em grupo de não diabéticos quanto em diabéticos, em período de acompanhamento entre 3-5 anos [16].

A base fisiopatológica que pode explicar a pior evolução clínica está na relação da DRC com disfunção endotelial e inflamação. De fato, a disfunção endotelial no paciente com DRC está presente tanto nos pequenos quanto nos grandes vasos, reduzindo a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) sobretudo pela atuação da Arginina Dimetil Assimétrica (ADMA), uma substância derivada do catabolismo protético e um competidor da NO sintetase. A ADMA é fisiologicamente produzida no endotélio, coração e musculatura lisa e é depurada pelo rim. No cenário de queda do RFG, seu nível sérico aumenta e ela atua bloqueando a entrada de L-arginina a nível celular, levando a uma queda da produção de NO. Isso é traduzido em aumento da resistência vascular periférica, hiperplasia das camadas íntimas dos vasos e aumento dos níveis pressóricos [31].

A presença de um status pró-inflamatório também é encontrada na DRC, isto sendo demonstrado por um aumento do nível sérico de marcadores como a proteína-C-reativa (PCR), interleucina-6, fibrinogênio, E-selectina, VCAM1 e ICAM1, fator de necrose tumoral (TNF-alfa), dentre

outros [31, 32]. Dentre esses fatores, a PCR tem sido melhor estudada e seu efeito prognóstico tem sido demonstrado em alguns trabalhos [33, 34].

Esse estado inflamatório também parece estar associado a distúrbios do cálcio, resultando em um maior componente de calcificação vascular (em camadas íntimas e média) e valvar [35], diminuindo a capacitância arterial, a perfusão de microcirculação e promovendo o desenvolvimento de HAS e hipertrofia miocárdica [36]. Esse processo de calcificação anormal tem mediação múltipla, mas destacam-se os altos níveis de leptina, a precipitação passiva de cálcio e fósforo e ativação das proteínas morfogenéticas ósseas (PMO) [31].

Parte dessa alta carga de eventos também pode ser atribuída a fatores não ateroscleróticos presentes nos indivíduos com DRC, tais como hipertrofia miocárdica, arritmias, desbalanço eletrolítico, calcificação valvar e maior propensão a sangramento, não sendo, portanto, totalmente mitigados pela terapia direcionada à DAC [37].

Concordante com nossos achados, uma subanálise de pacientes do estudo FREEDOM [38], avaliando os resultados de CRM versus ICP em pacientes diabéticos de acordo com a função renal, observou que o grupo com menor RFG (< 60 mL/min/1,73m²) apresentou maior taxa de MACCE (p < 0,001) (30,8% vs. 20,1%; HR ajustado: 1,48; IC 95% 1,16 – 1,89; p=0,002) e mortalidade (p < 0,001) (22,7% vs. 10,5%; HR ajustado: 2,01; IC 95% 1,47 – 2,76; p<0,001), em um seguimento médio de 3,8 anos, quando comparado ao grupo com maior RFG (>60mL/min/1,73m²), independente da estratégia terapêutica utilizada. Contudo, devemos ressaltar que, diferente de nossa amostra, o estudo FREEDOM foi um trabalho de comparação de estratégias de intervenção sem a presença de braço comparador clínico.

Ainda nesse sentido, em análise colaborativa recente [18] avaliando pacientes diabéticos dos estudos BARI 2D [39], COURAGE [40] e FREEDOM [41], também observou-se que os pacientes com disfunção renal, definida por um eRFG < 60 mL/min/1,73m² evoluíram com maior taxa de MACCE quando comparados a indíviduos com RFG ≥ 60 mL/min/m² (33,4% vs. 19,8% HR ajustado: 1,48; IC 95% 1,28 – 1,71; p=0,0001), em uma mediana de 4,5

anos. Neste trabalho, foram analisados os pacientes em relação aos 3 grupos de tratamento (clínico, percutâneo e cirúrgico), muito embora a coorte tenha incluído uma menor proporção de doentes triarteriais quando comparado ao nosso trabalho, 48,3% vs. 77,9%, respectivamente.

Outro dado relevante de nosso estudo foi que o eRFG, utilizado como variável contínua, foi um preditor independente tanto de eventos combinados, quanto de mortalidade. Essa é uma informação de interesse clínico, dado que é uma ferramenta amplamente disponível, de baixo custo, facilmente utilizada pelos profissionais de saúde e capaz de fornecer um dado prognóstico adicional importante.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a DRC é um fator independente para desfechos cardiovasculares em população geral. O estudo Framingham foi um dos primeiros a demonstrar esses dados. Ao longo dos 15 anos de seguimento, os pacientes com DRC em estágios iniciais apresentaram um maior risco de eventos cardiovasculares [42]. Go e colaboradores [43], avaliando mais de 1 milhão de pacientes, demonstraram que a queda do ritmo de filtração glomerular levou a um maior risco de morte, eventos cardiovasculares e hospitalização em uma média de 2,8 anos de seguimento, mas, dessa população, menos de 10% era portadora de DM e apenas 6% tinha DAC conhecida. Ainda nessa direção, o estudo ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) [44, 45] demonstrou que a queda de filtração glomerular era um fator independente de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, inclusive com uma relação de aumento de 5-6% na taxa de eventos para cada queda de 10 mL/min/1,73m² em um seguimento médio de 6,5 anos. Dos quase 15 mil pacientes avaliados, contudo, apenas 16% eram diabéticos.

De fato, o DM é uma condição que está associada tanto a aterosclerose subclínica, com acometimento macro e microvascular [46], mas, também, a maior manifestação clínica de doença aterosclerótica [47], sendo, *per se*, um preditor de pior prognóstico. Nosso trabalho demonstrou que a queda do eRFG associou-se de um forma independente a eventos

cardiovasculares e mortalidade mesmo em uma população composta apenas por diabéticos com DAC multiarterial.

Nos parece claro que o paciente com menor eRFG tem um pior prognóstico. Uma questão de grande relevância prática seria conhecer o impacto dos tratamentos em relação a diferentes desfechos de acordo com o estrato de função renal. Em nosso estudo observamos que nos pacientes do estrato 1 (eRFG < 60 mL/min/1,73m²) houve uma menor taxa de eventos combinados e revascularização adicional no grupo de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico comparado aos demais tratamentos. Naqueles do estrato 2 (eRFG > 60 mL/min/1,73m²), houve uma menor taxa de eventos combinados, mortalidade e revascularização adicional, também no grupo cirúrgico.

Dessa forma, observamos que o grupo CRM conferiu um maior benefício à população em ambos os estratos de função renal em um seguimento de 10 anos.

A comparação entre estratégias terapêuticas para DAC em pacientes diabéticos foi avaliada por diversos autores. Em nosso meio, destacamos o trabalho de Lima e colaboradores [17], que acompanhou 763 pacientes diabéticos com DAC ao longo de uma mediana de 5,4 anos de seguimento e observou que a CRM se associou a menores taxas de revascularização adicional independente do estrato de função renal avaliado, além de menor taxas de eventos combinados nos grupos com função renal preservada e disfunção renal discreta. Os resultados apresentados estão em linha com os que obtivemos, contudo, ressaltam-se algumas diferenças. Inicialmente, nossa mediana de seguimento foi de 9,5 anos. Adicionalmente, nossa método de cálculo do ritmo de filtração glomerular utilizou a equação de CKD-EPI, que é atualmente a fórmula com melhor acurácia para estimativa não invasiva do eRFG e é a recomendada pelas sociedades nacionais e internacionais. Em nosso trabalho, as diferenças entre os tratamentos ficaram mais evidentes, precisamente entre 4 – 6 anos, período de seguimento que não é avaliado pela imensa maioria dos trabalhos em DAC e DRC [16]. Essa extensão do seguimento é de extrema relevância pois

determinado tratamento intervencionista pode modificar seu efeito no decorrer do tempo, podendo haver tanto perda de benefício inicial quanto documentação de benefício tardio [48, 49].

Nosso trabalho demonstrou uma vantagem do tratamento cirúrgico em comparação aos demais. Isso está em consonância com a literatura que parece atestar a superioridade da cirurgia em cenários de pacientes com aterosclerose mais difusa e complexa - como é o caso de pacientes diabéticos, DRC e escore de SYNTAX mais elevado – onde a cirurgia provê uma revascularização anatômica mais completa, protegendo os pacientes de futuras obstruções de lesões inicialmente não obstrutivas ou angiograficamente insignificantes [50, 51]. Em nossa amostra, a maioria das CRM foi realizada com a utilização de CEC. O uso de CEC também foi associado a menor mortalidade no seguimento de longo prazo em população de pacientes com DRC em comparação a cirurgia sem CEC, talvez por sua melhor capacidade de proporcionar uma revascularização mais completa [52].

Além disso, as altas taxas de uso de enxerto de mamária interna esquerda para artéria descendente anterior utilizadas nos pacientes submetidos a CRM podem, em parte, explicar esse resultado. Apesar de a progressão da doença aterosclerótica ocorrer nos leitos coronarianos de todos os pacientes, o impacto da DRC parece ser de menor magnitude no enxerto de mamária interna, em comparação aos leitos nativos [53].

Em relação ao tratamento percutâneo, dos 204 pacientes submetidos à ICP, 108 utilizaram stents convencionais e 96 stents farmacológicos de 1ª geração. Embora existam alguns trabalhos, sobretudo observacionais, apontando para uma menor taxa de eventos com DES de segunda geração [54], o estudo NORSTENT, que avaliou 9013 pacientes ao longo de 6 anos, não encontrou diferenças em relação ao desfecho primário (mortalidade total e IAM não-fatal) na comparação dos dois tipos de stent, com a taxa de eventos de 16,6% na BMS e 17,1% no DES de segunda geração (HR 0,98 IC 95% 0,88 – 1,09; p=0,66) [55]. Dessa forma,

entendemos que o tipo de stent utilizado não seria uma justificativa para inferioridade desse tratamento em relação a cirurgia nesses pacientes.

Vale ressaltar que o benefício da cirurgias se deu em ambos estratos. O que justifica a ausência de interação significativa entre os estratos de função renal e as estratégias terapêuticas.

Baber e cols. [38], avaliando o impacto da DRC (eRFG < 60 mL/min/1,73m²) entre os pacientes do estudo FREEDOM demonstram que a presença de DRC foi associada a maiores taxas de morte e eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos em comparação à população sem DRC. Contudo, a presença da DRC não influenciou os desfechos encontrados de acordo com o tratamento realizado. O mesmo resultado também foi observado em análise colaborativa publicada por Farkouh e cols [18]. Em publicação recente, Quintar e cols. desenvolveram um modelo de predição de risco de MACCE em 5 anos em pacientes recrutados pelo estudo FREEDOM e maiores níveis de RFG entraram no modelo como variável associada a menor taxa de eventos no seguimento, embora sem interação com o tipo de tratamento realizado [56].

Assim, entendemos que a presença de disfunção renal não deve ser fator determinante na seleção da estratégia terapêutica. Sendo esta escolha baseada em critérios clínicos, angiográficos e de função ventricular tradicionalmente utilizados para tal.

Em nosso trabalho, observamos uma queda progressiva do eRFG ao longo do tempo. A queda ocorreu tanto na amostra total quanto nos estratos de função renal.

Quando comparamos os estratos de função renal, observamos que, no estrato 2, houve maior magnitude da queda quando em comparação aos pacientes do estrato 1. Esse fenômeno reflete tanto os maiores valores basais de eRFG neste grupo, como o fato de haver maior mortalidade no estrato 1, de maneira que tivemos um menor tempo de intervalo entre os valores iniciais e finais da coleta da creatinina.

Não houve diferença nas magnitudes das quedas de eRFG entre os grupos de tratamento (TMO, ICP e CRM) dos pacientes do estrato 1 e do

estrato 2, mostrando-nos que o eRFG caiu de maneira proporcional nos 3 grupos ao longo do tempo, sendo a magnitude dessa queda mais relacionada ao valor basal do eRFG do que, propriamente, ao tratamento realizado.

Houve um maior risco de evolução para TSR nos pacientes no pior estrato de função renal. Contudo, não houve diferença na evolução para TSR dentre os 3 grupos de tratamento. Assim, observamos que não houve influência da terapia para o tratamento da DAC na evolução da função renal em longo prazo em nossa amostra.

Devemos ressaltar que, em contraste a uma alta taxa de mortalidade e eventos combinados em ambos os estratos ao longo do tempo, observamos taxas de evolução para TSR proporcionalmente baixas. No estrato 1, os pacientes apresentaram uma probabilidade cerca de 9,5 vezes maior da ocorrência de eventos combinados e 6,7 vezes de mortalidade do que de evoluir para TSR. O mesmo ocorrendo no estrato 2, com uma probabilidade de cerca de 22 vezes maior de eventos combinados e 13,6 vezes de mortalidade do que de evoluir para TSR. Isso aponta para o fato de que a alta mortalidade associada a essa população pode ser responsável por abreviar a história natural da DRC, havendo paradoxalmente uma baixa taxa comparativa de evolução para TSR, mesmo entre aqueles apresentando menores eRFG.

Essa é uma situação que está em consonância com a literatura médica. Estudo utilizando os dados do Sistema de Saúde Americano (Medicare), no final da década de 1990, observou que indivíduos com DRC apresentam entre 5-10 vezes mais chance de morrer do que de evoluir para TSR [57].

Trabalhos contemporâneos também apontam nesse sentido. Um estudo seguindo pacientes do Cardiovascular Heatlh Study (CHS), com eRFG < 60 mL/min/1,73m², por uma mediana de 9,7 anos observou que menos de 5% da população evoluiu para TSR ao passo que 61% foram a óbito. Isso resultou em uma probabilidade 13 vezes maior de morrer por

qualquer causa e 6,5 vezes maior de morrer por causa cardiovascular do que de evoluir para TSR [58].

Este maior risco de evolução para morte do que para TSR também foi demonstrado no contexto de pacientes com DAC. Em trabalho acompanhando pacientes com DRC e DAC submetidos a CRM ou a ICP ao longo de 3 anos, observou-se que a incidência cumulativa de início de TSR foi menor (6.8% no grupo CRM e 5,4% no grupo ICP) do que a ocorrência de morte (28% no grupo CRM e 32,8% no grupo ICP) (HR 1,25; 95% IC 1,12 – 1,40; p<0,001) [59]. Essa relação de DRC e morte em pacientes com DAC parece ser linear, com evidências apontando que o risco de morte súbita em pacientes com DAC aumenta em 11% a cada queda de 10 mL/min/1,73m² do RFG [60].

Sendo assim, esses dados reforçam a necessidade de otimização terapêutica dos pacientes diabéticos portadores de DAC e DRC, evitando-se o subtratamento clínico ou intervencionista motivado por receio quanto a progressão da DRC, uma vez que o risco de eventos cardiovasculares supera em muito a evolução para TSR. Além disso, parece-nos claro que não há influência do tratamento para DAC na evolução da função renal, nem interação da função renal com o desempenho dos tratamentos na ocorrência de eventos em longo prazo.

Nosso trabalho acompanhou pacientes diabéticos com DAC com ou sem disfunção renal submetidos aos três grupos terapêuticos clássicos (TMO, ICP e CRM) ao longo de 10 anos, sendo, portanto, um dos trabalhos com maior tempo de acompanhamento dessa população na literatura. No entanto, devemos realizar algumas ponderações. Nosso estudo é um registro unicêntrico, havendo limitações inerentes a esse modelo. As populações, por isso, apresentam algumas diferenças em suas características basais, embora tenhamos feito ajustes na tentativa de uma melhor homogeneização da amostra. Além disso, por se tratar de estudo observacional, não tivemos acesso à definição dos motivos de indicação individual dos tratamentos. Devemos ressaltar, também, que nosso trabalho incluiu pacientes entre 1995 e 2010. Sendo assim, as definições de eventos

clínicos, bem como os alvos terapêuticos para as principais condições, como a HAS, dislipidemia e o próprio DM, refletem as diretrizes e alvos preconizados ao longo do tempo de seguimento e não, necessariamente, a prática corrente. Uma vez que na inclusão do nosso estudo os pacientes com DRC em estágios mais avançados (eRFG <30 mL/min/1,73m², em terapia de substituição renal ou transplantados) não foram contemplados, nossos resultados não são aplicáveis a essa população. Por fim, em relação a definição da DRC, nosso estudo baseou-se apenas na estimativa do RFG, uma vez que os valores de albuminúria e/ou exames de imagem do parênquima renal não estavam disponíveis para todos os participantes.

6 Conclusão

6 CONCLUSÃO

A presença de menor ritmo de filtração glomerular estimado esteve associada a maior taxa de eventos cardiovasculares e mortalidade, independente da estratégia terapêutica adotada. A cirurgia de revascularização miocárdica associou-se a menores taxas de eventos combinados e revascularização adicional em ambos os estratos de função renal. Houve redução do eRFG ao longo do tempo de forma proporcional nos grupos terapêuticos. Além disso, o eRFG inicial foi preditor independente de desfechos combinados e mortalidade em seguimento de 10 anos.

7 Referências

7 REFERÊNCIAS

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. Lancet, 2016;387(10027):1513-30.

2. Zelnick LR, Weiss NS, Kestenbaum BR, Robinson-Cohen C, Heagerty PJ, Tuttle K, Hall YN, Hirsch IB, Boer IH. Diabetes and CKD in the United States population, 2009-2014. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(12):1984-90.

3. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FDR. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2016;11(7):e0158765.

4. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Albertus P, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg-Gresham J, Cao J, Chen JLT, Cope E, Dharmarajan S, Dietrich X, Eckard A, EggersPW, Gaber C, Gillen D, Gipson D, Gu H, Hailpern SM, Hall YN, Han Y, He K, Hebert P, Helmuth M, Herman W, Heung M, Hutton D, Jacobsen SJ, Ji N, Jin Y, Kalantar-Zadeh K, Kapke A, Katz R, Kovesdy CP, Kurtz V, Lavalee D, Li Y, Lu Y, McCullough K, Molnar MZ, Montez-Rath M, Morgenstern H, Mu Q, Mukhopadhyay P, Nallamothu B, Nguyen DV, Norris KC, O'HareAM, Obi Y, Pearson J, Pisoni R, Plattner B, Port FK, Potukuchi P, Rao P, Ratkowiak K, Ravel V, Ray D, Rhee CM, Schaubel DE, Selewski DT, Shaw S, Shi J, Shieu M, Sim JJ, Song P, Soohoo M, Steffick D, Streja E, Tamura MK, Tentori F, Tilea A, Tong L, Turf M, Wang D, Wang M, Woodside K, Wyncott A, Xin X, Zang W, Zepel L, Zhang S, Zho H, Hirth RA, Shahinian V. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2017;69(3S1):A7-A8.

5. Menezes FG, Barreto DV, Abreu RM, Roveda F, Pecoits Filho RFS. Overview of hemodialysis treatment funded by the Brazilian Unified Health System--An economic perspective. J Bras Nefrol. 2015;37(3):367-78.

6. Alcalde PR, Kirsztajn GM. Expenses of the Brazilian Public Healthcare System with chronic kidney disease. J Bras Nefrol. 2018;40(2):122-9.

7. Cano-Megías M, Bouarich H, Guisado-Vasco P, Fernández MP, Fuente GA, Álvarez-Sanz C, Rodríguez-Puyol D. Coronary artery calcification in patients with diabetes mellitus and advanced chronic kidney disease. Endocrinol Diabetes Nutr. 2019;66(5):297-304.

8. Alfonso F, Rivero F. Coronary revascularization in diabetic patients with chronic kidney disease. Eur Heart J. 2016;37(46):3448-51.

9. Gansevoort RT, Matsushita K, Velde MVD, Astor BC, Woodward M, Levey AS, Jong PE, Coresh J, Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. Kidney Int. 2011;80(1):93-104.

10. Barrows IR, Raj DS. Janus face of coronary artery disease and chronic kidney disease. J Am Heart Assoc. 2016;5(4):e003596.

11. Sabe MA, Claggett B, Burdmann EA, Desai AS, Ivanovich P, Kewalramani R, Lewis EF, McMurray JJV, Olson KA, Parfrey P, Solomon SD, Pfeffer MA. Coronary artery disease is a predictor of progression to dialysis in patients with chronic kidney disease, type 2 diabetes mellitus, and anemia: an analysis of the Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT). J Am Heart Assoc. 2016;5(4):e002850.

12. 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.

13. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. Diabetes Care. 2018;41(5):917-28.

14. Silva Junior GB, Oliveira JGR, Oliveira MRB, Vieira LJES, Dias ER. Global costs attributed to chronic kidney disease: a systematic review. Rev Assoc Med Bras (1992). 2018;64(12):1108-16.

15. Charytan D, Kuntz RE. The exclusion of patients with chronic kidney disease from clinical trials in coronary artery disease. Kidney Int. 2006;70(11):2021-30.

16. Bundhun PK, Bhurtu A, Chen MH. Impact of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention on mortality in patients with chronic kidney disease and on dialysis: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(27):e4129.

17. Lima EG, Hueb W, Gersh BJ, Rezende PC, Garzillo CL, Favarato D, Hueb AC, Garcia RMR, Ramires JAF, Kalil Filho R. Impact of chronic kidney disease on long-term outcomes in type 2 diabetic patients with coronary artery disease on surgical, angioplasty, or medical treatment. Ann Thorac Surg. 2016;101(5):1735-44.

18. Farkouh ME, Sidhu MS, Brooks MM, Vlachos H, Boden WE, Frye RL, Hartigan P, Siami FS, Bittner VA, Chaitman BR, Mancini GBJ, Fuster V. Impact of chronic kidney disease on outcomes of myocardial

revascularization in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol. 2019;73(4):400-11.

19. Llewellyn-Bennett R, Bowman L, Bulbulia R. Post-trial follow-up methodology in large randomized controlled trials: a systematic review protocol. Syst Rev. 2016;5(1):214.

20. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. Can J Cardiol. 2002;18(4):371-9.

21. Snyder S, Pendergraph B. Detection and evaluation of chronic kidney disease. Am Fam Physician. 2005;72(9):1723-32.

22. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999;130(6):461-70.

23. Florkowski CM, Chew-Harris JS. Methods of estimating GFR - different equations including CKD-EPI. Clin Biochem Rev. 2011;32(2):75-9.

24. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(6):1003-9.

25. Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G, Knight S, Carter JL, Delaney MP, Farmer CKT, Irving J, O'Riordan SE, Dalton RN, Lamb EJ. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly. Am J Kidney Dis. 2013;61(1):57-66.

26. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, Hamm LL, Lewis JB, Mauer M, Navis GJ, Steffes MW, Eggers PW, Coresh J, Levey AS. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m2. Am J Kidney Dis. 2010;56(3):486-95.

27. McFadden EC, Hirst JA, Verbakel JY, McLellan JH, Hobbs FDR, Stevens RJ, O'Callaghan CA, Lasserson DS. Systematic review and metaanalysis comparing the bias and accuracy of the modification of diet in renal disease and chronic kidney disease epidemiology collaboration equations in community-based populations. Clin Chem. 2018;64(3):475-85.

28. Stevens LA, Li S, Tamura MK, Chen SC, Vassalotti JA, Norris KC, Whaley-Connell AT, Bakris GL, McCullough PA. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations: risk factors for and complications of CKD and mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). Am J Kidney Dis. 2011;57(3 Suppl 2):S9-16.

29. Summary of Recommendation Statements. Kidney Int Suppl (2011). 2013;3(1):5-14.

30. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2017;40(Suppl 1):S11-S24.

31. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. Circulation. 2007;116(1):85-97.

32. Muslimovic A, Rasic S, Tulumovic D, Hasanspahic S, Rebic D. Inflammatory markers and procoagulants in chronic renal disease stages 1-4. Med Arch. 2015;69(5):307-10.

33. Abraham G, Sundaram V, Sundaram V, Mathew M, Leslie N, Sathiah V. C-Reactive protein, a valuable predictive marker in chronic kidney disease. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2009;20(5):811-5.

34. Busch M, Franke S, Müller 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.

35. Alani H, Tamimi A, Tamimi N. Cardiovascular co-morbidity in chronic kidney disease: Current knowledge and future research needs. World J Nephrol. 2014;3(4):156-68.

36. Moe SM, Chen NC. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2008;19(2):213-6.

37. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, Gill JS, Hlatky MA, Jardine AG, Landmesser U, Newby LK, Herzog CA, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, Marwick TH, Conference Participants. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;74(14):1823-38.

38. Baber U, Farkouh ME, Arbel Y, Muntner P, Dangas G, Mack MJ, Hamza TH, Mehran R, Fuster V. Comparative efficacy of coronary artery bypass surgery vs. percutaneous coronary intervention in patients with diabetes and multivessel coronary artery disease with or without chronic kidney disease. Eur Heart J. 2016;37(46):3440-7.

39. BARI 2D Study Group; Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TLZ, 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.

40. 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 GBJ, 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.

41. 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 3rd S, Bertrand M, Fuster V, FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med, 2012;367(25):2375-84.

42. Culleton 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.

43. 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.

44. Hui X, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Fülöp T, Coresh J. CKD and cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: interactions with age, sex, and race. Am J Kidney Dis. 2013;62(4):691-702.

45. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, Coresh J, Levey AS, Sarnak 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.

46. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvasular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? Indian J Endocrinol Metab. 2016;20(4):546-51.

47. Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. Cardiol Clin. 2014;32(3):439-55.

48. Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. N Engl J Med. 1984;311(21):1333-9.

49. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL, STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. N Engl J Med. 2016;374(16):1511-20.

50. Baber U, Mehran R. Coronary artery revascularization in chronic kidney disease: time for a randomized trial. Circ Cardiovasc Interv. 2015;8(1):e002140.

51. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes Jr DR, Morel MA, Dyck NV, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. Lancet. 2013;381(9867):629-38.

52. Dewey TM, Herbert MA, Prince SL, Robbins CL, Worley CM, Magee MJ, Mack MJ. Does coronary artery bypass graft surgery improve survival among patients with end-stage renal disease? Ann Thorac Surg. 2006;81(2):591-8; discussion 598.

53. Ura M, Sakata R, Nakayama Y, Arai Y, Kitaoka M, Fukui H. The impact of chronic renal failure on atherosclerosis of the internal thoracic arteries. Ann Thorac Surg. 2001;71(1):148-51.

54. Volodarskiy A, Kumar S, Pracon R, Sidhu M, Kretov E, Mazurek T, Bockeria O, Kaul U, Bangalore S. Drug-eluting vs bare-metal stents in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease: insights from a systematic review and meta-analysis. J Invasive Cardiol. 2018;30(1):10-17.

55. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygård O, Nilsen DW, Kløw NE, Uchto M, Trovik T, Bendz B, Stavnes S, Bjørnerheim R, Larsen AI, Slette M, Steigen T, Jakobsen OJ, Bleie O, Fossum E, Hanssen TA, Dahl-Eriksen O , Njølstad I, Rasmussen K, Wilsgaard T, Nordrehaug JE, NORSTENT Investigators. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. N Engl J Med. 2016;375(13):1242-52.

56. Qintar M, Humphries KH, Park JE, Arnold SV, Tang Y, Jones P, Salisbury AC, Kureshi F, Farkouh ME, Fuster V, Cohen DJ, Spertus JA. Individualizing revascularization strategy for diabetic patients with multivessel coronary disease. J Am Coll Cardiol. 2019;74(16):2074-84.

57. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the medicare population. Kidney Int Suppl. 2003;(87):S24-31.

58. Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, Shlipak MG, Sarnak MJ, Stehman-Breen CS, Seliger S, Siscovick D, Newman AB, Fried L. Chronic kidney disease and the risk of end-stage renal disease versus death. J Gen Intern Med. 2011;26(4):379-85.

59. Charytan DM, Li S, Liu J, Herzog CA. Risks of death and end-stage renal disease after surgical compared with percutaneous coronary revascularization in elderly patients with chronic kidney disease. Circulation. 2012;126(11 Suppl 1):S164-9.

60. Pun PH, Smarz TR, Honeycutt EF, Shaw LK, Al-Khatib SM, Middleton JP. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease. Kidney Int. 2009;76(6):652-8.