

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CARDIOLOGIA E
CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS STENTS
FARMACOLÓGICOS EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

PATRÍCIA BLAYA

Porto Alegre
2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CARDIOLOGIA
E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS STENTS FARMACOLÓGICOS EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

AUTOR: PATRÍCIA BLAYA

ORIENTADOR: PAULO RICARDO AVANCINI CARAMORI

Dissertação de Mestrado apresentada no programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, dezembro de 2008

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho as pessoas mais importantes da minha vida:

Ao Vítor por estar sempre ao meu lado.

A minha filha, Valentina, pelo amor incondicional.

A meus pais José (in memoriam) e Liane e meus irmãos Rodrigo e Carolina, pelos conselhos e estímulo nas horas difíceis.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Paulo Caramori, meu orientador, pelo estímulo e ajuda fundamental, sem os quais esse trabalho não seria possível.

Ao curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, na pessoa do Dr. Luis Eduardo Rohde, coordenador do curso, por seu apoio constante.

A Dra. Carisi Polanczyk, cardiologista do Hospital de Clínicas por sua inestimável colaboração para realização desse trabalho.

A todo o grupo de pesquisadores do Centro de Pesquisa Cardiovascular do Hospital São Lucas - PUCRS e, em especial a Enf. Patrícia Hickmann.

Aos Dr. Guilherme Gazzoni e Denise Oliveira, residentes de cardiologia do Hospital São Lucas - PUCRS, Dr. Cristiano Barcellos residente do serviço de hemodinâmica do Hospital São Lucas – PUCRS e ao acadêmico de medicina Luis Felipe Smidt, pela ajuda na coleta dos dados.

À Dra. Manuela Cavalcanti, minha grande amiga, pelas sugestões e críticas na redação do artigo.

SUMÁRIO

Revisão da Literatura	06
Insuficiência renal crônica e cardiopatia isquêmica	07
Definição e classificação da insuficiência renal crônica	08
Epidemiologia da insuficiência renal crônica	09
Insuficiência renal crônica e cardiopatia isquêmica	10
Insuficiência renal crônica e desfechos cardiovasculares na cardiopatia isquêmica	12
Insuficiência renal crônica e desfechos cardiovasculares pós-angioplastia coronariana	15
Conclusão	21
Tabelas	22
Referências Bibliográficas	24
Artigo em Inglês	30
Summary	31
Introduction	33
Methods	34
Results	36
Discussion	38
Conclusion	44
Annex	45
Tables and Figures	46
References	50

REVISÃO DA LITERATURA

Insuficiência Renal Crônica e Cardiopatia isquêmica

Existe uma forte associação entre insuficiência renal crônica (IRC) e doença arterial coronariana (DAC). Além dos pacientes com IRC apresentarem maior prevalência de DAC, esta se apresenta, quase sempre, mais severa e difusa em comparação aos pacientes com função renal preservada. Além disso, os pacientes com IRC têm maior risco de apresentarem eventos, sendo que já foi demonstrado que a IRC é fator de risco independente para a ocorrência de desfechos cardiovasculares

Em vista disso, as sociedades *National Kidney Foundation*, *American College Cardiology* e *American Heart Association* passaram a recomendar a se considerar IRC como fator de risco equivalente para DAC (1,2).

Apesar de apresentarem características clínicas próprias e risco aumentado, as estratégias terapêuticas utilizadas nessa população são, na maioria das vezes, baseadas em ensaios clínicos envolvendo pacientes sem IRC.

Especificamente, na área da cardiologia intervencionista, o desenvolvimento dos stents e, mais recentemente, dos stents eluidores de drogas (stents farmacológicos) trouxeram uma importante perspectiva de tratamento da cardiopatia isquêmica . No entanto, existem poucos dados na literatura avaliando essas estratégias em pacientes com IRC.

Esse artigo se propõe a revisar aspectos relacionados à associação existente entre IRC e DAC e também apresentar os dados existentes e discutir o papel da cardiologia intervencionista no manejo desses pacientes.

Definição e classificação da insuficiência renal crônica

Em 2002, a *National Kidney Foundation* (NKF) publicou as diretrizes sobre avaliação, classificação e estratificação de risco da IRC (1). Foi definido IRC como taxa de filtração glomerular (TFG) $< 60 \text{ ml/min./1.73m}^2$ ou evidência de anormalidade funcional ou estrutural renal persistente por mais de 3 meses confirmada por biopsia ou marcadores de dano renal, independente dos níveis da TFG. Dano renal pode ser confirmado por biopsia renal ou marcadores de dano renal como proteinúria ou, ainda, por exame de imagem. A IRC é dividida em 5 estágios, de acordo com a TFG e presença de albuminúria (tabela 1).

A TFG $< 60 \text{ ml/min./1.73m}^2$ foi escolhido como ponto de corte para IRC moderada por representar uma redução de mais da metade do valor normal para adulto jovem que é em torno de $125 \text{ ml/min./1.73m}^2$, e por ser a partir desse nível que as alterações laboratoriais características da IRC iniciam (1).

A creatinina sérica não é um indicador fidedigno da função renal. Dependendo da idade e sexo do indivíduo uma creatinina sérica normal pode corresponder a uma TFG que varia desde 130 até $60 \text{ ml/min./1.73m}^2$. Dessa forma, fórmulas para estimar a TFG ou a depuração de creatinina endógena foram criadas baseadas na idade, sexo, raça e peso (3,4,5). A fórmula mais usada atualmente é a equação da modificação da dieta na doença renal (*MDRD*) onde $\text{TFG} = 186 \times (\text{creatinina})^{-1.154} \times (\text{idade})^{-0.203} \times (0.742 \text{ se feminina}) \times (1.210 \text{ se negro})$, onde creatinina é medida em mg/dL, idade em anos e TFG expressa em mL/min./1.73m^2 .

Epidemiologia da insuficiência renal crônica

A insuficiência renal crônica (IRC) é um problema de saúde pública mundial. Nos Estados Unidos a IRC terminal acomete aproximadamente 400 mil pacientes, no entanto esse número não descreve adequadamente o problema, uma vez que se estima que a IRC leve a moderada chega a ser até 20 vezes mais prevalente (6). No Brasil, a prevalência de pacientes mantidos em programa crônico de diálise mais que dobrou nos últimos anos. De 24.000 pacientes que faziam diálise em 1994, alcançamos 59.153 pacientes em 2004 (7). Apesar de inúmeros esforços para se coletar dados a respeito de pacientes com IRC no Brasil, ainda não temos um sistema nacional de registro que forneça anualmente dados confiáveis do ponto de vista epidemiológico. Entretanto, se considerarmos as estatísticas americanas, poderíamos inferir que existiriam cerca de 1,2 milhões de brasileiros com algum grau de IRC.

Insuficiência renal crônica e cardiopatia isquêmica

Existe uma forte associação entre IRC e risco cardiovascular. A fisiopatogenia desta associação é complexa e resulta da interação entre o aumento de fatores de risco tradicionais presentes em pacientes com perda de função renal e fatores de risco não tradicionais próprios da uremia ou do tratamento dialítico.

A incidência de fatores de risco tradicionais para DAC, como diabetes melitus, hipertensão arterial sistêmica, hiperlipidemia, bem como os fatores de risco não tradicionais (hiperhomocisteinemia, stress oxidativo, inflamação e hiperfosfatemia) é maior nessa população que na população em geral (6,7,8).

A nefropatia diabética é responsável por 40% dos pacientes com IRC terminal. Além disso, 25% dos pacientes em diálise possuem hipertensão arterial sistêmica como etiologia da perda de função renal. A prevalência de hiperlipidemia também está aumentada nos pacientes com IRC, além disso, já foi demonstrado que os lipídeos são mais aterogênicos nos pacientes com IRC, mesmo quando em níveis normais. As principais alterações observadas nesses pacientes são o aumento do colesterol total, de triglicerídeos, VLDL e diminuição do HDL colesterol. O colesterol total está aumentado em 30% dos pacientes com IRC sem síndrome nefrótica e em 90% daqueles com síndrome nefrótica (9,10).

Pacientes em programa de diálise com hiperfosfatemia por mais de 1 ano e com um produto cálcio x fosfato elevado apresentam maior taxa de mortalidade geral e cardiovascular. A relação alterada no produto cálcio x fosfato está, também, associada na patogênese da calcificação vascular. Os

pacientes com IRC apresentam calcificação coronariana na camada íntima e média, diferentemente da população geral na qual através do processo da aterosclerose convencional observa-se calcificação freqüentemente limitada à camada íntima. A calcificação da camada média, vista nos pacientes renais crônicos é, geralmente, um processo não-inflamatório em que a artéria perde sua complacência levando a pseudo-hipertensão, hipertrofia do ventrículo esquerdo e alteração na perfusão coronariana (11,12).

Além disso, o estresse oxidativo visto nos pacientes com IRC diminui a biodisponibilidade do óxido nítrico o qual possui papel importante na manutenção do tônus vascular e inibição da aterosclerose (13). Finalmente, pacientes com IRC apresentam maior incidência de hiperhomocisteinemia que é associada à ocorrência de eventos cardiovasculares (14).

Insuficiência renal crônica e eventos cardiovasculares na cardiopatia isquêmica

A DAC é extremamente prevalente entre os pacientes com IRC. À medida que a função renal piora, aumenta a incidência e a gravidade da DAC (8). Estudos de pacientes com múltiplos fatores de risco para DAC ou com DAC estabelecida demonstram que a redução da TFG é um fator de risco independente para desfechos cardiovasculares (15,16).

Em indivíduos sem doença cardiovascular estabelecida, o papel da IRC como fator de risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares é controverso. Nos estudos de coorte de Framingham ou no NHANES I (17,18) a função renal não se mostrou um fator de risco independente para eventos cardiovasculares. Por outro lado, dados do NHANES II envolvendo 14.407 indivíduos, assim como o estudo ARIC envolvendo 15350 indivíduos, demonstraram que a redução da TFG esteve associada com aumento significativo de risco de DAC e mortalidade cardiovascular (19,20).

Em pacientes que apresentam infarto agudo do miocárdio (IAM) ou síndrome coronariana aguda, estudos epidemiológicos demonstraram que a perda de função renal é um fator de risco independente de mortalidade.

Para avaliar a mortalidade pós-IAM em pacientes com perda de função renal, Yamaguchi e colaboradores estudaram 1359 pacientes consecutivos que foram submetidos à angioplastia primária no IAM com sucesso angiográfico. Os autores demonstraram que a creatinina sérica maior ou igual a 1.2 mg/dL foi um fator de risco independente para aumento da mortalidade a longo prazo (21). Em um estudo espanhol publicado em 2007, os autores encontraram

resultados semelhantes, concluindo que a perda de função renal foi um fator de risco independente para mortalidade intra-hospitalar entre pacientes com infarto agudo do miocárdio submetidos à angioplastia primária (22).

Os motivos da piora da sobrevida nesses pacientes não são bem claros. Uma das hipóteses sugere que pacientes com perda de função renal apresentam maior risco de mortalidade cardiovascular porque as modernas terapias de reperfusão e tratamento medicamentoso adjunto são subutilizados nos pacientes renais crônicos (23). Alternativamente, quando antitrombóticos e antiplaquetários são utilizados nessa população, há aumento no risco de complicações hemorrágicas, secundário as várias alterações associadas à uremia. Portanto, o uso de antiplaquetários e anticoagulantes apresenta maiores limitações nessa população (24,25,26).

Há menor utilização de recursos terapêuticos em pacientes com perda de função renal. Já foi demonstrado que existe uma subutilização de ácido acetilsalicílico, beta-bloqueador, inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA), antagonistas dos receptores da glicoproteína IIb/IIIa, coronariografia diagnóstica, terapia trombolítica e ACTP nos pacientes com IRC com síndrome coronariana aguda e IAM (27,28). Em um estudo observacional que incluiu pacientes que realizaram cateterismo cardíaco e que apresentavam estenose coronariana maior ou igual a 75% foram divididos de acordo com a função renal e tipo de tratamento escolhido (ACTP, cirurgia ou tratamento clínico). Os pacientes com perda da função renal apresentaram maior incidência de comorbidades, pior fração de ejeção e DAC mais grave. Apesar da maior gravidade, esses pacientes foram menos tratados com terapias de revascularização, tanto percutânea como cirúrgica em comparação

com aqueles sem IRC. Além disso, independentemente do tipo de terapia escolhido, os pacientes com IRC apresentaram piores desfechos cardiovasculares e maior mortalidade (29).

Existe cautela em relação aos procedimentos invasivos nesses pacientes pelo risco de toxicidade do contraste e o desenvolvimento da nefropatia induzida por contraste. Já está estabelecido que a nefropatia induzida por contraste é mais freqüente em pacientes com perda prévia de função renal e sua presença é um marcador de desfechos cardiovasculares intra-hospitalar e a longo prazo (30).

Finalmente, outro aspecto importante nessa população é a falta de dados de grandes ensaios clínicos testando as diversas estratégias terapêuticas, uma vez que a presença de IRC é, via de regra, critério de exclusão nesses estudos.

Insuficiência renal crônica e desfechos cardiovasculares após angioplastia coronariana

Existe poucos dados sobre desfechos a longo prazo de pacientes com IRC submetidos à ACTP, uma vez que esses pacientes são excluídos da maioria dos grandes estudos clínicos randomizados. Alguns estudos pequenos avaliaram angioplastia por balão em pacientes com IRC terminal com resultados desfavoráveis. Em um estudo retrospectivo envolvendo 21 pacientes em hemodiálise submetidos à ACTP com balão houve altas taxas de complicações agudas, baixa taxa de sucesso clínico inicial (57%), e incidência de reestenose muito elevada, atingindo 60% (31). Em outro estudo pequeno, envolvendo 20 pacientes em hemodiálise e 20 controles com função renal preservada, Schoebel e colaboradores, valendo-se de dados de análise angiográfica quantitativa, encontraram uma taxa de reestenose pós-ACTP com balão em pacientes com IRC terminal em torno de 60% vs. 35% nos controles, com um período de seguimento entre 6 a 12 meses (32).

A introdução do uso de endopróteses coronarianas (stents) nas angioplastias percutâneas a partir de 1993 estabeleceu um marco na cardiologia intervencionista. Os stents possibilitaram o controle das principais limitações da angioplastia por balão, ou seja: abordagem de lesões complexas, diminuição da oclusão aguda do vaso-alvo e a reestenose coronariana. Os stents efetivamente previnem a retração elástica do vaso e o remodelamento vascular negativo, o que explica sua vantagem em relação à ACTP com balão na diminuição das taxas de reestenose. Entretanto, os stents cursam com hiperplasia intimal bem mais acentuada, o que determina uma reestenose

angiográfica em torno de 20% a 30% e uma reestenose clínica (recorrência de angina) em torno de 10% a 15% na população geral (23).

Apesar dos stents representarem um avanço significativo em relação ao uso apenas do balão, os resultados de intervenção percutânea com stent em pacientes com insuficiência renal terminal permanecem sub-ótimos, sendo as taxas de revascularização do vaso alvo e de mortalidade elevadas quando comparadas à população com função renal preservada (33).

Nos pacientes com IRC moderada e leve submetidos a implante de stent, estudos avaliando desfechos clínicos demonstraram que esses pacientes, quando comparados a indivíduos com função renal normal, apresentam maior mortalidade, mas os dados quanto a revascularização não são conclusivos (34-38).

Como IRC é critério de exclusão de grandes estudos clínicos é difícil tirarmos conclusões definitivas nesse sub-grupo de pacientes, uma vez que a maioria dos estudos que há na literatura é de pequeno porte, retrospectivos ou não randomizados. Além disso, o desfecho que foi analisado pela maioria dos estudos foi a revascularização do vaso alvo e não da lesão alvo. Apesar da maior relevância clínica, esse critério não fornece uma medida adequada para a avaliação da efetividade do procedimento inicial, quando compara pacientes com e sem IRC, uma vez que a revascularização do vaso alvo inclui procedimentos para tratar não só reestenose, mas também novas lesões ateroscleróticas ao longo do mesmo vaso que são mais frequentes nos pacientes com IRC os quais apresentam aterosclerose acelerada e progressão mais rápida da DAC.

Nesse contexto, Charytan e colaboradores avaliaram 1228 pacientes incluídos em 4 estudos randomizados submetidos a implante de stent eletivo que foram prospectivamente seguidos por 5 anos. Os pacientes foram divididos em 3 grupos (TFG \geq 90ml/min.; TGF entre 60-89 ml/min.; TGF $<$ 60ml/min.). Porém apenas 17 pacientes com creatinina \geq 2mg/dl foram incluídos. Na análise multivariada, a presença de IRC não foi um preditor de revascularização da lesão alvo nessa população (OR 1.07 IC 95% 0.74 – 1.53 para TFG entre 60 -89ml/min.; OR 0.95 IC 95% 0.55 – 1.64 para TFG $<$ 60ml/min) (34). Por outro lado, Attallah e colaboradores estudaram uma série de 1184 pacientes submetidos à ACTP e dividiram os pacientes em 5 grupos pelos estágios de IRC de acordo com a TFG. Os autores demonstraram que a piora da TFG estava associada a um aumento progressivo na incidência de reestenose em 6 meses que foi de 11.2% nos pacientes com função renal normal, para 13.5% nos com IRC estágios 1 e 2, 15.7% nos com IRC estágio 3, 16.4% nos com IRC estágio 4 e 19.7% nos pacientes em diálise, $p=0.001$ (35).

Por volta do ano 2000 foram desenvolvidos os stents eluidores de drogas, também chamados de stents farmacológicos (SF). O objetivo era a liberação de medicação anti-proliferativa no local onde foi implantado o stent, com a finalidade de inibir a resposta vascular à injúria secundária ao implante do stent. A injúria endotelial decorrente do implante do stent é o evento inicial a partir do qual se inicia o processo de proliferação da camada íntima que, quando exacerbado, determina a reestenose pós-implante de stent. Portanto, bloquear o processo de hiperplasia intimal é fator primordial para diminuir a reestenose pós-stent. Em vista de sua eficácia em inibir a hiperplasia intimal,

os SF proporcionaram o principal avanço na cardiologia intervencionista nos últimos anos. O primeiro stent com eluição de droga disponível no mercado utilizava o sirolimus como droga anti-proliferativa, depois vieram os stents eluídos com paclitaxel e mais recentemente, diversas outras drogas anti-proliferativas passaram a ser utilizadas nos SF. Os estudos avaliando essa nova tecnologia demonstraram que os SF reduziam de forma significativa a reestenose angiográfica, a revascularização do vaso alvo e eventos cardiovasculares em até 4 anos (39-41).

No entanto, existem poucos estudos comparando a eficácia dos SF com os stents convencionais na população de pacientes renais crônicos (tabela 2).

Quatro estudos compararam SF e stents convencionais em pacientes com perda de função renal moderada e os resultados são controversos.

Em um estudo avaliando 104 pacientes, com IRC moderada, tratados com SF foram comparados a um grupo controle de 50 pacientes tratados com stent convencional. O uso de SF em pacientes com perda de função renal não reduziu a taxa de revascularização do vaso alvo quando comparados com stent convencional (5.8% vs 8.0%, $p=ns$; SF e stent convencional, respectivamente), porém reduziu de forma significativa a taxa de mortalidade geral em 1 ano e o desfecho composto de MACE (42).

No entanto, em outro estudo que comparou os desfechos de SF com stent convencional em 1 ano, Lemos e colaboradores demonstraram que a taxa de RVA em pacientes com IRC foi significativamente menor no grupo que recebeu implante de SF do que no grupo que recebeu stent convencional (5.6% vs 19.6%, $p=0.03$). A mortalidade foi semelhante nos 2 grupos (43).

Em uma sub-análise do estudo randomizado TAXUS-IV, foram avaliados 223 pacientes com IRC moderada. Todos os pacientes realizaram controle angiográfico em 9 meses. Os autores concluíram que nos pacientes com IRC a incidência de RVA foi menor quando tratados com SF em comparação ao stent convencional (6.6% vs. 15.2%, $p=0.01$). No entanto, não houve diferença na incidência de mortalidade em 1 ano (44).

Outro estudo retrospectivo que incluiu pacientes com creatinina sérica ≥ 2 mg/dl comparou 76 pacientes tratados com SF (TFG média = 26.3ml/min) com 153 pacientes tratados com stent convencional (TFG média = 24.4ml/min). Os desfechos avaliados em 6 meses após o procedimento demonstraram que o uso de SF nos pacientes com IRC trouxe benefício na RVA quando comparados com stent convencional (7.0% vs. 22.0%, $p=0.02$). Nesse estudo, também não houve diferença na mortalidade entre os grupos (45).

Quando se avalia apenas a população de pacientes com IRC terminal, os dados na literatura são ainda mais escassos.

Halkin e colaboradores avaliaram, em um pequeno estudo caso-controle, 74 pacientes com IRC em hemodiálise submetidos à angioplastia percutânea com stent convencional ($n=41$) e SF ($n= 33$). Os pacientes tratados com SF apresentaram menor mortalidade geral e menor desfecho composto de eventos cardíacos maiores em um ano (46).

Em outro estudo caso-controle, envolvendo 108 pacientes em hemodiálise, os autores comparam o uso de SF com stent convencional. O controle angiográfico em 9 meses demonstrou incidência de reestenose intra-stent mais baixa no grupo do SF do que no stent convencional, porém sem

diferença nos desfechos clínicos de revascularização do vaso alvo e mortalidade (47).

Ainda avaliando apenas pacientes em programa de hemodiálise, recentemente, foi publicado um estudo caso-controle envolvendo 166 pacientes. Nesse estudo os desfechos mortalidade e RLA foram semelhantes entre os grupos, assim como o desfecho reestenose angiográfica intra-stent (48).

Poucos dados foram publicados na literatura até o momento comparando o efeito dos SF em pacientes com e sem IRC (tabela 3).

Em um registro envolvendo 1522 pacientes, Kuchulakanti e colaboradores demonstraram que pacientes com IRC tiveram maior mortalidade (17% vs. 3%, $p < 0.01$) e maior taxa de revascularização da lesão alvo (7% vs. 2%, $p > 0.01$) em comparação com os pacientes sem IRC (45).

Outro registro, avaliou 304 pacientes submetidos à ACTP com implante de SF. Os pacientes foram submetidos a controle angiográfico 8 meses após o procedimento. Os pacientes foram divididos em 3 grupos: TFG > 60 ml/min; TFG ≤ 60 ml/min; e pacientes em hemodiálise. Os resultados demonstraram que a IRC aumentou significativamente o risco de revascularização do vaso alvo e foi um preditor independente de perda luminal, especialmente no subgrupo de pacientes em hemodiálise (49).

No estudo caso-controle de Lemos e colaboradores, quando foram analisados os pacientes submetidos a implante de SF a mortalidade foi maior nos pacientes com IRC do que nos pacientes sem IRC (7.6% vs. 2.5%, $p < 0.001$) (43).

Conclusão

A presença de IRC está fortemente associada com a DAC, sendo, inclusive, considerada, como fator de risco independente. Pacientes com IRC geralmente apresentam maior incidência de fatores de risco, DAC mais grave e maior mortalidade do que pacientes com função renal normal.

A utilização de stents convencionais nos pacientes em diálise está associada a uma alta taxa de necessidade de revascularização da lesão alvo, no entanto, em pacientes com IRC moderada o implante de stent parece ter resultados semelhantes aos pacientes com função renal normal.

Na população de pacientes com IRC, a maioria dos estudos demonstra que o uso de stent farmacológico reduz a necessidade de revascularização quando comparado aos stents convencionais. Entretanto, a mortalidade é a mesma independente do tipo de stent utilizado.

Por outro lado, o uso de stents farmacológicos nos pacientes renais crônicos ainda não está bem estabelecido. Quando são avaliados desfechos após implante de stent em pacientes com e sem IRC, os dados sobre revascularização são inconclusivos, e, a mortalidade não parece ser modificada com uso de stents farmacológicos, possivelmente por ser esse um sub-grupo de pacientes mais graves nos quais, a mortalidade parece depender da inter-relação de outras co-morbidades.

São necessários ensaios clínicos avaliando especificamente pacientes renais crônicos para que se determine com mais segurança o papel dos stents farmacológicos nessa população.

Tabela 1. Classificação da IRC

Estagio	Descrição	Descrição
1	Dano renal com TFG normal	TFG > 90ml/min/1.73m ² e albuminuria persistente
2	Dano renal com TFG levemente diminuída	TFG entre 60 e 89 ml/min./1.73m ² e albuminuria persistente
3	TFG moderadamente diminuída	TFG entre 30 e 59 ml/m./1.73m ² . com
4	TFG severamente diminuída	TFG entre 15 e 29 ml/min./1.73m ² .
5	IRC terminal	TFG< 15 ml/min./1.73m ² .

Adaptado de: National kidney foundation – kidney disease outcomes quality initiative K/DOQI)
TGF= taxa de filtração glomerular; IRC = insuficiência renal crônica

Tabela 2. Estudos comparando stent convencional com stent farmacológico em pacientes com IRC

	Lemos ⁴³		Halkin ⁴⁴		Jeong ⁴²		Kuchulakanti ⁴⁵		Halkin ⁴⁶		Ishio ⁴⁷		Aoyama ⁴⁸	
	SF	SC	SF	SC	SF	SC	SF	SC	SF	SC	SF	SC	SF	SC
	n=94	n=92	n=123	n=100	n=104	n=50	n=76	n=153	n=41	n=33	n=54	n=58	n=88	n=78
Mortalidade,%	7.4	7.6	4.3	3.0	3.8*	20	17	15	18.4	36.8	2	6	3.4	2.6
RLA,%	ND		3.3*	12.2	ND		7 *	17	ND		14	21	17	20.5
RVA,%	5.6*	19.6	6.6*	15.2	5.8	8.0	7*	22	8	21.8	ND		ND	
Definição IRC	TFG<60		TFG<60		TFG< 60		Cr >2.0		Diálise		Diálise		Diálise	
Tipo de estudo	Caso- controle		Randomizado		Caso- controle		Caso- controle		Caso- controle		Caso- controle		Caso- controle	

SF=stent farmacológico; SC= stent convencional; IRC = insuficiência renal crônica; ND= não disponível; RLA = revascularização da lesão alvo; RVA= revascularização de vaso alvo; * indica significância estatística

Tabela 3. Estudos comparando pacientes com e sem IRC submetidos a implante de stent farmacológico.

	Kuchulakanti		Lemos		Nakasawa		
	IRC n=76	N-IRC n=1466	IRC n=94	N-IRC n=443	IRC n=69	N-IRC n=204	HD n=31
Mortalidade,%	17	3*	7.6	2.5*	4.3	0	6.5*
RVA,%	7	4*	5.6	7.2	13	9.8	32.3*
RLA,%	7	2*	ND		ND		
Tipo de estudo	Caso-controle		Caso-controle		Registro		
Definição IRC	Cr \geq 2mg/dl		TFG < 60ml/min		TFG < 60ml/min		

RVA = revascularização do vaso alvo; RLA = revascularização da lesão alvo; IRC = insuficiência renal crônica; N-IRC = sem insuficiência renal crônica; HD = hemodiálise; * indica significância estatística

Referências Bibliográficas

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1.
2. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:853-906.
3. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
4. Nóbrega AM, Gomes CP, Lemos CC, Bregman R. Is it possible to use modification of diet in renal disease (MDRD) equation in a Brazilian population? *J Nephrol.* 2006;19(2):196-99.
5. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41
6. Best PJM, Reddan DN, Berger PB, et al. Cardiovascular disease and chronic kidney disease: insights and an update. *Am Heart J* 2004;148:230-42
7. Romão Jr JE, Pinto SWL, Canziani ME, Praxedes JN, et al. Censo SBN 2002: informações epidemiológicas das unidades de diálise do Brasil. *JJ Bras nefrol* 2003;25:188-89
8. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J. Kidney diseases a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003;108:2154.

9. Gupta R, Birnbaum Y, Uretsky BF. The renal patient with coronary artery disease. *JACC* 2004;44(7):1343-53
10. Kiamk E, Solski J, Janicka L, et al. Lipid and lipoprotein ratios as risk factors of atherosclerosis in patients with chronic renal insufficiency. *In Urol Nephrol* 1999;31:263-67
11. Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi, et al. Atherogenic lipoprotein changes in the absence of hiperlipidemia in patients with chronic renal failure treated by dialysis. *Atherosclerosis* 1997;131:229-36
12. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum phosphate, calcium x phosphate product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131-38
13. Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(suppl5):v59-v66
14. Wever R, Boer P, Hijimering M, et al. Nitric oxide product is reduced in patients with chronic renal failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1168-72
15. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998;97:138-41
16. McCullough PA, Somann SS, Shah SS, et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:679-84
17. Matis JP, Karnegis JN, Campos CT, et al. Serum creatinine as an independent predictor of coronary heart disease mortality in normotensive survivors of myocardial infarction. POSCH group. *J Fam Pract* 1993;36:497-503

18. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214-19
19. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results of the NHANES I. *Kidney Int* 2002;61:1486-94
20. Muntner P, He J, Hamm L, et al. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:745-53
21. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:47-55.
22. Yamaguchi J, Kassanuki H, Ishii Y, et al. Serum creatinine on admission predicts long-term mortality in acute myocardial infarction patients undergoing successful primary angioplasty – Data from the heart institute of Japan acute myocardial infarction registry. *Circ J* 2007; 71:1354-59
23. Ferrer-Hita J, Dominguez-Rodriguez A, Garcia-Gonzalez MJ, Abreu-Gonzalez P. Renal dysfunction is an independent predictor of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *International Journal of Cardiology*. 2007; 118:243-45
24. McCullough PA. Interface between renal disease and cardiovascular illness. In: Libby, Bonow, Mann, Zipes, Braunwald editors. *Heart Disease*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. P:2155-70
25. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term outcome of dialysis patients in the United States with coronary revascularization procedures. *Kidney Int* 1999; 56:324-332.
26. McCullough PA: Evaluation and treatment of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* Jun 2005;s51-58

27. Freeman RV, Mehta RH, Al Badr W, et al. Influence of concurrent renal dysfunction on outcomes of patients with acute coronary syndromes and implication of the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Am J Coll Cardiol* 2003;41:718-24
28. Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:201-08
29. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, et al. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14:2373-80.
30. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1780-85.
31. Ahmed WH, Shubrooks SJ, Gibson CM, et al. Complications and long-term outcome after percutaneous coronary angioplasty in chronic hemodialysis patients. *Am Heart J* 1994;128(2):252-55
32. Schoebel FC, Gradaus F, Ivens K, et al. Restenosis after elective coronary balloon angioplasty in patients with end stage renal disease: a case control study using quantitative coronary angiography. *Heart*. 1997;78:337-42
33. Gruberg L, Dangas G, Mehran R, et al. Clinical outcome following percutaneous coronary interventions in patients with chronic renal failure. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002;55(1):66-72
34. Charytan D, Forman JP, Cutlip DE. Risk of target lesion revascularization after coronary stenting in patients with and without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2578-85
35. Attalah N, Yassine L, Fisher K, Yee J. Risk of bleeding and restenosis among chronic kidney disease patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Nephrol* 2005;64(6):412-18

36. Gradaus F, Schoebel FC, Ivens K, et al. Rate of restenosis after PTCA in patients with terminal renal failure. A quantitative coronary angiography study. *Z Kardiol*. 1997;86(5): 373-79
37. Best PJ, Lennon R, Ting HH, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1113-19
38. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, et al. Comparison of outcomes after percutaneous coronary revascularization with stents in patients with and without mild chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol* 2002;89:54-57
39. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349(14):1351-23
40. Sousa JEMR, Costa MA, Abizaid AC, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus coated-stent in human coronary arteries: a quantitative coronary and three-dimensional ultrasounds study. *Circulation* 2001;103:192-95
41. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. Six-and-twelve-month results from a randomized, Double-blind Trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003;107:38-42
42. Jeong YH, Hong MK, Lee CW et al. Impact of significant Chronic Kidney disease on long-term clinical outcomes after drug-eluting stent versus bare metal stent implantation. *International Journal of Cardiology*. 2007 in press.
43. Lemos PA, Arampatzis CA, Hoye A, et al. Impact of baseline renal function on mortality after percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents or bare metal stents. *Am J Cardiol* 2005;95:167-72
44. Halkin A, Mehran R, Casey CW, Gordon P, et al. Impact of moderate renal insufficiency on restenosis and adverse clinical events after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation: Results from the TAXUS-IV Trial. *Am Heart J* 2005;150:1163-70.
45. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006;113:1108-13.

46. Halkin A, Selzer F, Marroquin O, Laskey W, Detre K, Cohen H. Clinical outcomes following percutaneous coronary intervention with drug-eluting vs. bare-metal stents in dialysis patients. *J Invasive Cardiol.* 2006 Dec;18(12):577-83
47. Ishio N, Kobayashi Y, Takebayashi H ET al. Impact of Drug-Eluting Stents on Clinical and Angiographic Outcomes in Dialysis Patients. *Circ J* 2007; 71: 1525–1529
48. Aoyama T, Ishii H, Toriyama T, et al. Sirolimus-Eluting Stents for Coronary Intervention in Japanese Patients with Renal Failure on Hemodialysis. *Circ J.* 2008; 72:56-60
49. Nakazawa G, Tanabe K, Aoki J, et al. Impact of renal insufficiency on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:808-14.

ARTIGO EM INGLÊS

ABSTRACT

Objectives. We sought to evaluate the safety and efficacy of Drug eluting stents (DES) in patients with significant CKD in a real world registry

Background. Patients with chronic kidney disease (CKD) who undergo percutaneous coronary angioplasty have higher rates of target lesion revascularization (TLR) and mortality. DES are associated with a lower rate of restenosis compared to bare metal stents (BMS), although in patients with CKD data on DES efficacy and safety is limited.

Methods. A total of 504 patients who underwent percutaneous coronary intervention with DES in two centers were included in this study. Outcomes were stratified on the basis of the presence of CKD, defined as a baseline glomerular filtration rate $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$.

Results. The mean follow-up was 22.7 months. CKD was present in 165 patients (32.7%). Patients with CKD were older, had more hypertension and diabetes. CKD patients presented increased incidence of death (12.3% vs. 2.4%, $p<0.001$) and myocardial infarction (MI) (7.4% vs. 3.3%, $p=0.04$) compared to patients without CKD. TLR rates were similar between groups (4.8% vs. 5.6%, $p=0.7$, CKD and no CKD patients, respectively). Independent predictors of death were CKD (HR 6.93; 2.4 – 19.5, $p<0.001$), current smoking (HR 3.66; 1.20 – 11.10, $p=0.02$) and diabetes (HR 2.66; 1.03 – 6.60, $p=0.045$).

Conclusion. In this real-world registry, coronary intervention with DES in patients with CKD was associated with similar TLR compared to patients

without CKD, demonstrating the efficacy of DES in preventing in-stent restenosis in this patient population. CKD was related to significantly increased MI and mortality rates.

INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is an important worldwide public health issue. There is a strong association between CKD and coronary artery disease (CAD) prevalence and mortality (1). Among patients with end-stage renal disease (ESRD), cardiac mortality is 10 to 30 times higher than in the general population. The mechanism of this association is not entirely known, but a higher prevalence of traditional risk factors in this population such as advanced age, hypertension and diabetes, contributes to accelerated atherosclerosis (2,3,4).

After percutaneous coronary intervention (PCI) with bare-metal stents (BMS), CKD patients had an increased incidence of restenosis and cardiac events (5-7). However, even considering the limited results, PCI is a very important alternative in the treatment of CKD patients who may have increased surgical risk and present limiting angina despite of optimal medical treatment (7).

Drug eluting stents (DES) have been found to reduce the incidence of restenosis and the need for future revascularization compared to BMS. There is a paucity of data on safety and efficacy of DES in CKD patients, as this population is often excluded from large clinical trials (8,9,10).

The aim of this study was to evaluate the safety and efficacy of DES in patients with significant CKD in a real world registry.

METHODS

Study population

The study population consisted of 611 consecutive patients who underwent PCI with DES between June of 2002 and June of 2006 in two hospitals in Porto Alegre, Brazil. A total of 504 patients were included in this analysis as they had available serum creatinine measurement up to 30 days before the coronary intervention.

CKD was defined as a calculated glomerular filtration rate (GFR) < 60ml/min/1.73m², a cut-off value previously proposed by the National Foundation's Kidney Disease Outcome Quality Initiative Advisory Board (K/DOQI) to identify patients with moderate renal insufficiency (11). In accordance, patients were divided into 2 groups: 1) patients with GFR ≥ 60 ml/min/1.73m² and 2) patients with GFR < 60 ml/min/1.73m².

The GFR was calculated by the equation of the modification of the diet in the renal disease (MDRD): *Estimated GFR* = 186 x (creatinine)^{-1.154} x (age)^{-0.203} x (0.742 if female) x (1.210 if black), where creatinine is measure in mg/dl, age in years and GFR is expressed as ml/min/1.73m² (12,13).

This study was approved by the local Institutional Research and Ethics Committee of both hospitals.

Endpoints Definitions and clinical follow-up

Myocardial infarction (MI) was defined as an elevation of the creatinine kinase-MB fraction to a value three times the upper limit of the normal range or new Q-waves at the ECG. Target vessel revascularization (TVR) was defined as repeated percutaneous or surgical revascularization of the treated vessel.

Target lesion revascularization (TLR) was defined as percutaneous or surgical revascularization of the index lesion during follow-up. A major adverse cardiac event (MACE) was defined as a composite end-point of cardiac death, non-fatal MI or TVR during follow-up. The stent thrombosis definition was based on criteria set by the Academic Research Consortium (ARC) (14).

Angiographic success was defined as stenosis < 20% and TIMI 3 flow at the end of the procedure. Clinical success was defined as angiographic success and absence of clinical complications such as death, MI, urgent revascularization and stroke.

For patients with more than one intervention during the follow-up period of the study, only the first intervention was considered for endpoints analysis.

The type of stent used during the coronary procedure was left to the discretion of the intervention cardiologist.

The clinical follow-up was obtained by telephone interviews with the patient, from outpatient record review, and contact with the assistant physician. All clinical events were adjudicated by analysis of source documentation by a cardiologist blinded for the remaining clinical data.

Quantitative coronary angiographic analysis

Coronary angiograms obtained at baseline and post-procedure were analyzed by an experienced cardiologist. Off-line quantitative coronary angiography of the index intervention was performed using the guiding catheter for magnification calibration (CardioNow Websend DICOM Study Sharing Software, HeartLab, Inc., Westerly, Rhode Island). Minimal luminal diameter

and reference vessel diameter were measured before and after the intervention from a single matched view showing the smallest luminal diameter.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using SPSS 13.0 software (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Categorical data were presented as frequencies (%) and compared by chi-square test. Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation (SD) and compared using the Student t-test or Mann-Whitney u-test when appropriate. Clinical outcomes were calculated by chi-square. The time to occurrence of death, MI, thrombosis and revascularization in the 2 groups are presented as Kaplan-Meier curves and compared using the log-rank test. Significant baseline characteristics predictive of death and TLR were identified using Cox multivariate analyses, selecting variables by the Backward Wald method. For all analyses, a 2-sided p value of $<.05$ was considered to indicate a significant difference.

RESULTS

The mean clinical follow-up was 22.6 ± 13.0 months, with a range from 6.0 to 63.5 months, and was available in 98.2% of patients. There were 181 females and 323 males. The mean age of the study population was 63.7 ± 11.0 years, ranging from 30 to 90 years. The mean serum creatinine and GFR were 1.22 mg/dl and $69.8 \text{ ml/min/1.73m}^2$, respectively. The patients in the study were similar to the entire registry ($n=611$) regarding age, gender, CAD severity, and prevalence of co-morbidities, including hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, and previous PCI or CABG (Table 1).

Of 504 patients included in this analysis, 339 (67.3%) presented $\text{GFR} \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, and 165 (32.7%) presented $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Ten patients had ESRD on dialysis. The average serum creatinine of the groups was $0.95 \pm 0.17 \text{ mg/dl}$ and $1.76 \pm 1.38 \text{ mg/dl}$, respectively.

The clinical features of both groups are shown in Table 2. Patients with CKD, compared to non-CKD patients, were significantly older (68.6 ± 10 years vs. 61.2 ± 9 years, $p < 0.001$), more likely to be female (50.3% vs. 28.9%, $p < 0.001$), had hypertension (88.8% vs. 72.8%, $p < 0.001$), diabetes (47.5% vs. 31.5%, $p = 0.001$), and less likely to use aspirin (74.5% vs. 87.4%, $p < 0.001$), or to be currently smokers (5.7% vs. 10%, $p = 0.02$).

Angiographic and procedural characteristics of the two groups are presented in Table 3. The angiographic success rate was high and similar in both groups. Compared to non-CKD patients, those with CKD were more likely to undergo direct stenting (26.6% vs. 35.7%, $p = 0.05$). By quantitative coronary angiography, minimal luminal diameter tended to be larger at baseline ($0.9 \pm$

0.72 mm vs. 1.0 ± 0.42 mm, $p=0.06$) and after stenting (2.7 ± 0.48 mm vs. 2.8 ± 0.49 mm, $p=0.05$) in CKD patients, but acute gain was similar. Other lesion characteristics were similar between groups.

The incidence of adverse cardiovascular events during hospitalization was higher in CKD patients. Patients with CKD had reduced clinical success (92.1% vs. 98.2%, $p=0.001$), with increased rates of MI (3.7% vs. 0.6%, $p=0.01$) and death (3.7% vs. 0.3%, $p=0.003$). No patient present stroke during hospitalization.

Long term clinical outcomes are presented in Table 4. Kaplan-Meier survival analysis for death, myocardial infarction, target lesion revascularization, and definite stent thrombosis are presented in Figure 1. Patients with CKD presented higher incidence of death and cardiac death (12.3% vs. 2.4%, $p<0.001$, and 6.1% vs. 1.2%, $p=0.002$, respectively) when compared to non-CKD patients. The incidence of MI was also higher in CKD patients (7.4% vs. 3.3%, $p=0.04$). However, the TVR and TLR rates were similar between groups (12.5%, vs. 11.3%, $p=0.7$, and 4.8% vs. 5.6%, $p=0.7$, respectively CKD and non-CKD patients). The rate of definite stent thrombosis was similar in both groups (1.9% vs. 1.2%, $p=0.21$, respectively CKD and non-CKD patients).

To determine whether CKD was an independent predictor of TLR and death after DES, we performed backward multivariable analysis using the Cox proportional hazards model. Variables considered for the model included CKD, age, gender, diabetes mellitus, current smoking, hypertension, hypercholesterolemia, lesion length, minimal luminal diameter, number of vessels with coronary artery disease. Lesion length (HR 1.06; CI 95% 1.007 – 1.070, $p=0.02$) was the only independent predictor of subsequent target lesion

revascularization. Independent predictors of death were CKD (HR 6.93; CI 95% 2.4 – 19.5, $p < 0.001$), current smoking (HR 3.66; CI 95% 1.20 – 11.10, $p = 0.02$) and diabetes (HR 2.66; CI 95% 1.03 – 6.60, $p = 0.045$).

DISCUSSION

This is a registry of consecutive patients of two centers who underwent PCI with DES, with no exclusion criteria, and therefore represents the real world practice. To the best of our knowledge, the present study has the longest follow-up evaluating patients with CKD after DES implantation.

The major finding of this study is that although CKD patients present higher incidence of death, MI and MACE compared to patients with preserved renal function, there is no association between the presence of CKD and the risk of revascularization after DES implantation. This demonstrates that the use of DES remains as effective in CKD as in non-CKD patients for up to five years.

Patients with CKD have accelerated atherosclerosis, higher incidence of CAD risk factors and more severe CAD (15). Several previous studies found that mild-to-moderate CKD is associated with increased rates of death from any cause and cardiovascular death (16-18). After PCI, mortality has been found to be directly related to the severity of CKD. Moreover, moderate CKD increases the risk of contrast-induced nephropathy, recurrent MI, heart failure and arrhythmias (17-20). Our study found an increased prevalence of diabetes, hypertension, and older age associated with increased mortality among CKD patients. Multivariate analysis confirmed CKD, current smoking, and diabetes as independent predictors of all-cause mortality.

Previous studies comparing CKD and non-CKD patients undergoing PCI with DES, found that mortality is uniformly higher in CKD patients (21-23). In addition, patients with CKD have increased mortality regardless of the use of

DES or BMS (21,22,24). Only one study reported a lower mortality rate in CKD patients undergoing PCI with DES at 1 year (24).

We found that MACE was higher in CKD patients, primarily because of higher rates of mortality and MI. This finding differed from Nakazawa study where the higher incidence of MACE following DES implantation in CKD patients was mainly due to an increased incidence of TVR (23). In that study, routine angiographic follow-up was performed at 8 months post-stenting and might have contributed to an increase in the revascularization rate.

Few studies have examined restenosis and revascularization rates following percutaneous coronary intervention with DES in CKD patients. Meta-analyses of large randomized trials were not able to address this issue, given the fact that most studies excluded patients with renal insufficiency (26). Likewise, larger network meta-analyses preclude subgroup analysis due to the lack of individual patient data (27).

In our study, the TLR rate was low regardless of the renal function. This finding is similar to other studies on patients with moderate CKD, that reported decreased the incidence of revascularization after DES implantation as compared to BMS (21,22,24). A sub-analysis of the TAXUS-IV Trial (24), of patients with baseline moderate renal insufficiency (GFR <60ml/min) randomized to paclitaxel-eluting stent (n=123) or BMS (n=100) demonstrated significantly lower TLR (3.3% vs. 12.2%, p=0.01) and TVR rates (6.6% vs. 15.2%, p=0.04). On the other hand, one small case-control study including CKD patients presented similar rates of revascularization with DES or BMS (25).

Kuchulakanti et al in a study involving 76 patients with CKD and 1466 controls reported low revascularization rates after DES implantation in both

groups. The TVR rate at 6 months was significantly higher in CKD than and in non-CKD patients (7% vs. 4%, $p < 0.001$) (22). Another study evaluating revascularization involved patients who were divided in 3 groups: $GFR \geq 60 \text{ ml/min}$; $GFR < 60 \text{ ml/min}$ and patients on hemodialysis. Angiographic follow-up was performed at 8 months. After DES implantation, the TVR rate was significantly increased in hemodialysis patients in comparison to moderate CKD patients and patients without CKD (32.3%, 13% and 9.8%, $p = 0.002$ respectively) (23).

Previous data indicate that CKD is an independent risk factor for stent thrombosis after DES implantation (28,29). In our study, we found that the incidence of stent thrombosis was not significantly increased in CKD patients. It is conceivable that the lack of significance observed in our study was related to the reduced statistical power to assess this low incidence event.

A paper recently published, although limited to US patients and not exclusively DES procedures with 1 year follow up presented similar results to our study. Patients with CKD had higher incidence of death and MI, and TLR and stent thrombosis rates were not influenced by the presence of CKD (30).

Limitation of the study

The findings of this study have to be interpreted in light of some limitations. First, the sample size of patients with end stage renal disease on hemodialysis was very small and thus, no conclusions can be drawn regarding to safety and efficacy of DES in this population. Second, although data on the outcomes were prospectively obtained, the serum creatinine and the index interventional procedural data were obtained retrospectively, from original font

documents. Third, the lack of a control group of bare metal stent does not allow us to compare the results between DES and BMS. Finally, as patients did not undergo mandatory follow-up with stress test or coronary angiography, silent ischemia and restenosis could have been under diagnosed.

CONCLUSION

In this real-world registry, PCI with DES in CKD patients was associated with similar target lesion revascularization, as compared to non-CKD patients, indicating that DES preserve the beneficial effect in preventing in-stent restenosis in this high risk population. Nevertheless, CKD was associated with higher MI and mortality rates, demonstrating that clinical outcomes in patients with CKD even after successful percutaneous coronary intervention depend on the interplay of other co-morbidities.

Table 1. Baseline characteristics of the entire cohort

	Whole cohort (n = 611)	Creatinine cohort (n=504)	P
Clinical Features			
Age (y)*	63.61 ± 11.01	63.68 ± 11.06	0.85
Female sex	36.5%	35.9%	0.85
Diabetes	34.3%	36.7%	0.40
Hypertension	78.5%	77.9%	0.82
Hypercholesterolemia	76.8%	75.8%	0.71
Current smoking	8.8%	9.2%	0.97
Previous PCI	28.7%	28.3%	0.90
Previous CABG	11.1%	10.4%	0.72
Clinical presentation			0.67
Stable angina	60.4%	56%	
Unstable angina	35.6%	39.6%	
Acute MI	4%	4.4%	
Medical therapy at follow up			
ASA	83.9%	83.4%	0.83
Statin	86.7%	86%	0.73
ACE inhibitor	40.6%	39.1%	0.62
Insulin	11.9%	13%	0.60
Clopidogrel/ticlopidine	52.1%	53.2%	0.72
Betablocker	59.8%	60.1%	0.92
Diuretic	31.9%	33%	0.70

PCI= percutaneous coronary intervention; CABG=coronary artery bypass grafting ; MI= myocardial infarction; ASA= acetylsalicylic acid; *values are in mean ±SD

Table 2. Baseline clinical characteristics and medical treatment of patients with baseline renal function

	GFR ≥ 60ml/min./1.73m² (n = 339)	GFR < 60ml/min./1.73m² (n=165)	p
Clinical Features			
Age, years*	61.2 ± 10	68.6 ± 9	<.0001
Female sex	28.9%	50.3%	<.0001
Diabetes	31.5%	47.5%	0.001
on Insulin	9.2%	21.4%	<0.001
Hypertension	72.8%	88.8%	<.001
Hypercholesterolemia	74.4%	78.8%	0.3
Current smoking	10%	5.7%	0.02
Previous PCI	29.3%	26.4%	0.5
Previous CABG	9.2%	13%	0.2
Clinical presentation			0.08
Stable angina	54.4%	59.5%	
Unstable angina	39.9%	38.6%	
Acute MI	5.7%	1.8%	
Serum creatinine, mg/dl*	0.95 ± 0.17	1.76 ± 1.38	<.001
Level of GFR			
≥ 60 ml/min	339	-	
30 – 59 ml/min	-	148	
15 – 29 ml/min	-	7	
< 15 ml/min	-	10	
Medical therapy at follow up			
ASA	87.4%	74.5%	0.001
Clopidogrel/ticlopidine	52.5%	54.8%	0.6
Statin	86.5%	84.9%	0.6
ACE inhibitor	39.7%	37.7%	0.7
Betablocker	59.7%	61%	0.8
Diuretic	27.1%	46.1%	<0.001

GFR = glomerular filtration rate; PCI= percutaneous coronary intervention; CABG= coronary artery bypass grafting; MI= myocardial infarction; ASA= acetylsalicylic acid; *values are in mean ± SD

Table 3. Angiographic and procedural characteristics

	GFR ≥ 60ml/min./1.73m²	GFR < 60ml/min./1.73m²	P
	(n = 339)	(n=165)	
Target vessel			0.09
Left anterior descending	58%	48%	
Left circumflex artery	20.3%	28%	
Right coronary artery	20.3%	20.4%	
Left main coronary	1.3%	3.2%	
Multivessel involvement			
(≥ 2 vessel)	64%	65%	0.9
ACC/AHA lesion class			0.7
A	0.7%	0.6%	
B1	2%	3.8%	
B2	48.5%	47.1%	
C	48.8%	48.4%	
Restenotic lesion	12.1%	7.7%	0.14
Chronic total occlusion	6.9 %	4.5%	0.3
Ostial lesion	11.1%	9.6%	0.6
Direct stenting	26.6%	35.7%	0.05
Type of stent			0.19
Cypher	34.4%	34.6%	
Endeavor	14.4%	11.7%	
Taxus	42.2%	37.7%	
Others	9%	16%	
Stent diameter, mm*	2.91 ± 0.34	2.96 ± 0.34	0.81
Stent length, mm*	20.17 ± 5.98	19.86 ± 5.76	0.37
Angiographic success	98%	98%	1
Reference diameter, mm*	2.8 ± 0.44	2.9 ± 0.44	0.09
Lesion length, mm*	15.9 ± 8.80	15.05 ± 7.86	0.3
Minimal luminal diameter, mm*			
Baseline	0.9 ± 0.72	1.0 ± 0.42	0.06
Post-stenting	2.7 ± 0.48	2.8 ± 0.49	0.05
Acute gain, mm*	1.86 ± 0.86	1.84 ± 0.64	0.2

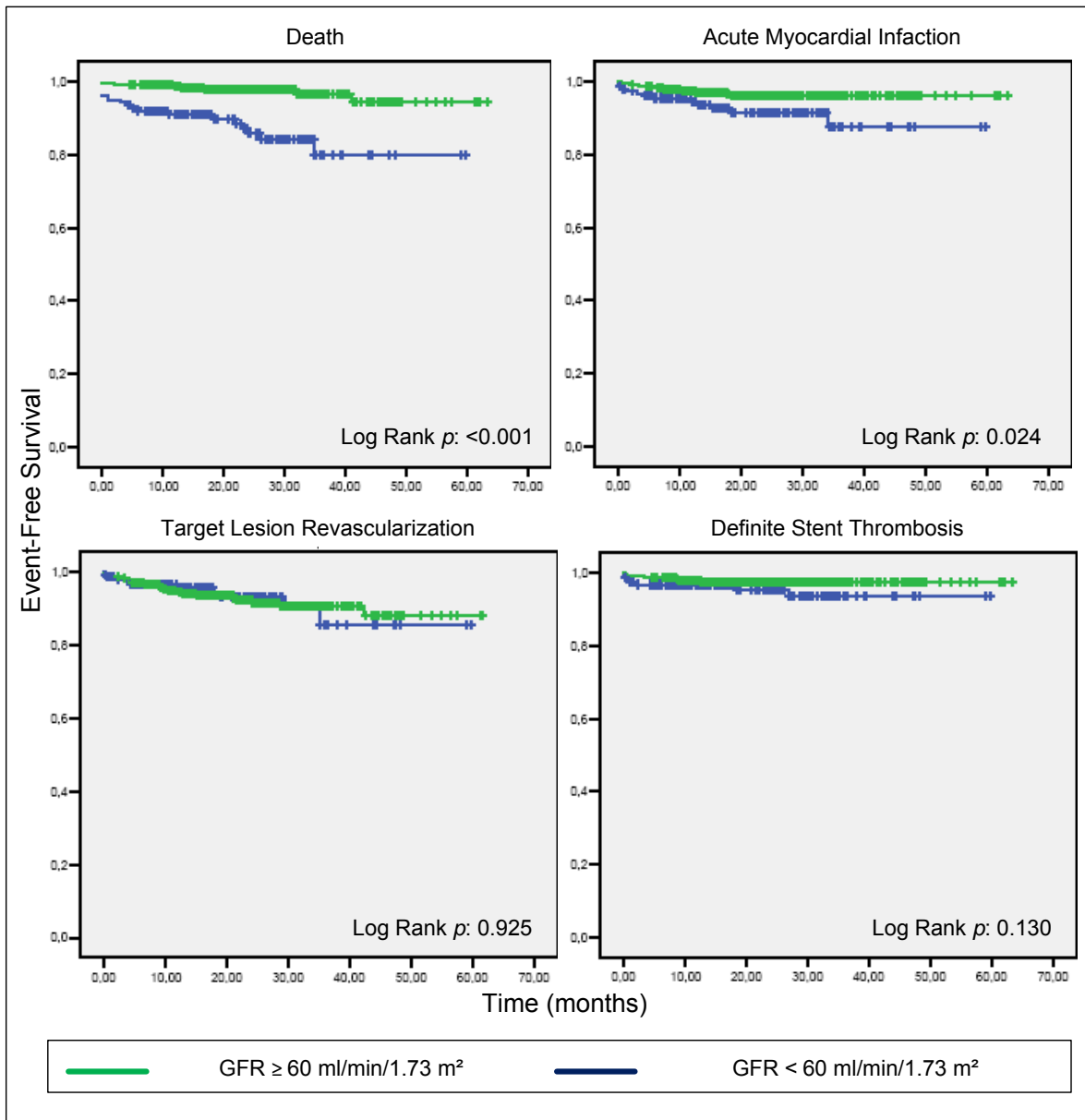
GFR = glomerular filtration rate, *values are in mean ± SD

Table 4. Cumulative events during follow-up

	GFR ≥ 60ml/min./1.73m²	GFR < 60ml/min./1.73m²	p
	(n = 339)	(n=165)	
Death	2.4%	12.3%	<0.0001
Cardiac death	1.2%	6.1%	0.002
TVR	11.3%	12.5%	0.7
TLR	5.6%	4.8%	0.7
MI	3.3%	7.4%	0.04
MACE	15.6%	25%	0.01
Stent thrombosis			
Definite	1.2%	1.9%	0.21
Definite + probable	2.1%	3.7%	0.3

GFR = glomerular filtration rate; TVR = target vessel revascularization, TLR = target lesion revascularization, MACE = major cardiac events, MI = myocardial infarction

Figure 1. Kaplan-Meier survival analysis for death, myocardial infarction, target lesion revascularization and stent thrombosis.



REFERENCES

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J. Kidney diseases a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003;108:2154.
2. US Renal Data System: USRDS 2000 Annual Data Report, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, April 2000.
3. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term outcome of dialysis patients in the United States with coronary revascularization procedures. *Kidney Int*1999; 56:324-332.
4. Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial transplant* 1997;12:718-723.
5. Gradaus F, Schoebel FC, Ivens K, et al. Rate of restenosis after PTCA in patients with terminal renal failure. A quantitative coronary angiography study. *Z Kardiol.* 1997;86(5):373-9.
6. Gruberg L, Dangas G, Mehran R, et al. Clinical outcome following percutaneous coronary interventions in patients with chronic renal failure. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;55(1):66-72.
7. Charytan D, Forman JP, Cutlip DE. Risk of target lesion revascularization after coronary stenting in patients with and without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2578-85.
8. Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, et al. Early and mid-term results of drug eluting stent implantation in unprotected left main. *Circulation* 2005;111:791-95.

9. Degertekin M, Regar F, Tanabe K, et al. Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis: the first clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:184-89.
10. Alban D, Adnan K, Julinda M. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005;353:663-70.
11. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl 1):S1-266
12. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
13. Nóbrega AM, Gomes CP, Lemos CC, Bregman R. Is it possible to use modification of diet in renal disease (MDRD) equation in a Brazilian population? *J Nephrol*. 2006;19(2):196-99.
14. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344-51
15. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J. Kidney diseases a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003;108:2154.
16. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:47-55.
17. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, et al. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol*, 2003;14:2373-80.

18. McCullough PA, Somann SS, Shah SS, et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:679-84
19. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1780-85.
20. Yamaguchi J, Kassanuki H, Ishii Y, et al. Serum creatinine on admission predicts long-term mortality in acute myocardial infarction patients undergoing successful primary angioplasty – Data from the heart institute of Japan acute myocardial infarction registry. *Circ J* 2007; 71:1354-59
21. Lemos PA, Arampatzis CA, Hoye A, et al. Impact of baseline renal function on mortality after percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents or bare metal stents. *Am J Cardiol* 2005;95:167-72.
22. Kuchulakanti PK, Tonguson R, Chu WW, et al. Impact of chronic renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus bare metal stents. *Am J Cardiol* 2006;97:792-97.
23. Nakazawa G, Tanabe K, Aoki J, et al. Impact of renal insufficiency on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:808-14.
24. Halkin A, Mehran R, Casey CW, Gordon P, et al. Impact of moderate renal insufficiency on restenosis and adverse clinical events after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation: Results from the TAXUS-IV Trial. *Am Heart J* 2005;150:1163-70
25. Jeong YH, Hong MK, Lee CW et al. Impact of significant Chronic Kidney disease on long-term clinical outcomes after drug-eluting stent versus bare metal stent implantation. *International Journal of Cardiology*. 2007 in press.

26. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents.
27. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9591):937-48.
28. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006;113:1108-13.
29. Machechourt J, Danchin N, Lablanche JM, et al. Risk factors for stent thrombosis after implantation of sirolimus-eluting stents in diabetic and nondiabetic patients: the EVASTENT matched-cohort registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:501-08.
30. Latif F, Kleiman NS, Cohen DJ, Pencina MJ, et al. In-Hospital and 1-year outcomes among percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease in the era of drug-eluting stents: a report from the EVENT registry. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2009;2:37-45

