

Evolução da Função Renal na Fase Aguda do Infarto do Miocárdio como Fator Prognóstico de Eventos na Fase Intra-Hospitalar e em Um Ano de Seguimento

Renal Function Outcome in Acute Myocardial Infarction as a Prognostic Factor of In-hospital Events and at One-year Follow-up

Eduardo Pimenta, Rui Fernando Ramos, Carlos Gun, Elizabeth S. Santos, Ari Timerman, Leopoldo S. Piegas
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - São Paulo, SP

OBJETIVO

Analisar o papel da disfunção renal na internação ou durante a evolução nos pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM).

MÉTODOS

Foram avaliados 274 pacientes com IAM, entre janeiro de 2000 e dezembro de 2001. A função renal foi monitorada com a dosagem de creatinina (Cr) na internação e o valor pico durante a hospitalização. O clearance de creatinina (CrCl) foi calculado pela fórmula de Cockcroft & Gault. Foi avaliada a morbidade e mortalidade intra-hospitalar e após um ano do evento.

RESULTADOS

A média de idade foi $62,2 \pm 13,5$ anos e 73% eram do sexo masculino. A função renal esteve mais reduzida nos homens, em pacientes com hipertensão arterial sistêmica e cirurgia de revascularização prévia. A análise multivariada revelou aumento da mortalidade intra-hospitalar relacionada com a elevação nos níveis pico de Cr (OR: 1,18 95% IC: 1,18-2,77 $p = 0,006$), com o decréscimo no CrCl inicial (OR: 0,96 95% IC: 0,93-0,99 $p = 0,025$) e no CrCl pico (OR: 0,96 95% IC: 0,92-0,99 $p = 0,023$). A diferença percentual entre o CrCl inicial e o menor CrCl atingido também indicou maior mortalidade (OR: 1,04 95% IC: 1,00-1,07 $p = 0,033$). A piora da função renal não alterou a morbidade e mortalidade em um ano.

CONCLUSÃO

Disfunção renal na internação, e sua deterioração durante a hospitalização, mostrou ser um importante marcador prognóstico de pior evolução imediata.

PALAVRAS-CHAVE

Infarto do miocárdio, insuficiência renal, doenças cardiovasculares.

OBJECTIVE

To analyze the role of renal dysfunction at admission or during hospitalization in patients with acute myocardial infarction (AMI).

METHODS

Two hundred and seventy-four patients with AMI were assessed between January 2000 and December 2001. Renal function was monitored by serum creatinine (Cr) measurement at admission and peak level during hospitalization. Creatinine clearance (CrCl) was estimated by the Cockcroft-Gault formula. In-hospital and one-year morbidity and mortality were evaluated.

RESULTS

Mean age of the population studied was 62.2 ± 13.5 , and 73% of the patients were male. Renal function was more reduced in male patients and in those with systemic arterial hypertension and prior CABG. Multivariate analysis showed higher hospital mortality rates associated with increased peak serum Cr levels (OR: 1.18 95% CI: 1.18-2.77 $p = 0.006$), decreased baseline CrCl (OR: 0.96 95% CI: 0.93-0.99 $p = 0.025$) and peak CrCl (OR: 0.96 95% CI: 0.92-0.99 $p = 0.023$). Percent difference between baseline CrCl and the lowest CrCl obtained during hospitalization also indicated higher mortality rates (OR: 1.04 95% CI: 1.00-1.07 $p = 0.033$). No change was observed in the one-year morbidity and mortality from worsening of renal function.

CONCLUSION

Renal dysfunction at admission and its deterioration during hospitalization have proved to be a major prognostic marker for immediate poor outcome.

KEY WORDS

Acute myocardial infarction, renal insufficiency, cardiovascular diseases.

Correspondência: Eduardo Pimenta • Rua das Camélias, 357 - 04048-060 - São Paulo, SP
E-mail: espimenta@cardiol.br Recebido em 21/10/04 • Aceito em 22/08/05

As síndromes coronarianas agudas (SCA) atualmente representam a principal causa de mortalidade nos países desenvolvidos, e o risco de eventos adversos é maior em alguns subgrupos que devem ser identificados e tratados adequadamente^{1,2}. Vários são os marcadores prognósticos, sendo a deterioração da função renal um fator que aumenta o risco das doenças cardiovasculares^{3,4}, principalmente acidente vascular cerebral⁵ e SCA⁶. Sabe-se que pacientes com insuficiência renal crônica dialítica apresentam pior prognóstico após infarto agudo do miocárdio (IAM), quando comparados com indivíduos com função renal normal⁷⁻⁹. Contudo, poucos trabalhos analisaram o papel da disfunção renal leve ou moderada na evolução de pacientes com IAM.

Estudos prévios envolvendo grande número de pacientes com IAM, como o GUSTO I, GUSTO II e In TIME-2, não avaliaram a insuficiência renal como marcadora de morbidade e mortalidade¹⁰⁻¹². Em 1999, uma investigação com o objetivo de formular um escore de risco para prognóstico em longo prazo identificou o aumento moderado da uréia como marcador de mortalidade em um seguimento de dois anos¹³. Recentemente, o nível de creatinina sérica na internação mostrou-se como um dos mais importantes marcadores de mortalidade hospitalar no registro GRACE¹⁴. Nenhum estudo analisou a evolução da função renal durante a fase hospitalar como marcador de pior evolução.

O objetivo deste estudo foi avaliar a função renal na internação hospitalar e sua evolução durante a hospitalização como marcador prognóstico na evolução em 30 dias e no seguimento de um ano, em pacientes internados com IAM com e sem supradesnívelamento do segmento ST.

MÉTODOS

Foram avaliados, retrospectivamente, 313 pacientes internados consecutivamente na unidade coronária com diagnóstico de IAM com e sem supradesnívelamento do segmento ST, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2001.

O diagnóstico de IAM baseou-se nos critérios da Organização Mundial de Saúde, sendo confirmados pela presença de dois dos três critérios: dor torácica típica de insuficiência coronariana aguda, com duração igual ou superior a vinte minutos, alterações eletrocardiográficas compatíveis com isquemia miocárdica e aparecimento de novas ondas Q patológicas, e curva enzimática da CKMB atividade com níveis iguais ou superiores a duas vezes o valor máximo de referência. O eletrocardiograma de internação permitiu a diferenciação em IAM com e sem supradesnívelamento do segmento ST, assim como a sua localização.

Foram avaliados os dados demográficos como sexo, idade e peso. Considerou-se a presença de diabetes melito (DM) se o paciente fizesse uso prévio de hipoglicemiantes

orais, insulina ou se apresentasse glicemia de jejum durante a hospitalização ≥ 126 mg/dl ou ≥ 200 mg/dl a qualquer momento, sendo necessária a repetição do exame para confirmação. O diagnóstico de dislipidemia (DLP) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi obtido de história e/ou tratamento prévio à internação constantes no prontuário médico. Os antecedentes de tabagismo e IAM prévio foram coletados com questionário médico e dados do prontuário.

A avaliação renal foi obtida pela medida dos níveis de creatinina sérica (Cr) na internação (Cr inicial) e durante a hospitalização. Durante a hospitalização, utilizou-se o maior valor da Cr (Cr pico). O cálculo do *clearance* de creatinina (CICr) foi obtido utilizando-se a fórmula de Cockcroft & Gault:¹⁵

$$\text{CICr} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso (em kg)} \times (0,85 \text{ no sexo feminino})}{72 \times \text{Cr sérica}}$$

Foi avaliada também a evolução da função renal, comparando-se a variação porcentual entre o CICr de internação (CICr inicial) e o menor CICr (CICr menor) obtido durante a hospitalização.

Foram excluídos os pacientes com doença renal em processo dialítico.

Foram avaliados os seguintes eventos durante a hospitalização: ocorrência de hipotensão arterial sistólica (< 90 mmHg), reinfarto, choque cardiogênico e óbito em 30 dias. No seguimento de um ano, considerou-se como evento combinado a presença de uma das seguintes ocorrências: reinfarto, revascularização miocárdica cirúrgica, intervenção coronária percutânea, re-hospitalização por angina instável e óbito.

Os dados foram obtidos com as informações contidas no prontuário médico, pelas avaliações clínicas de rotina ou por contato telefônico no caso de pacientes sem acompanhamento na instituição.

A análise estatística foi feita em duas etapas. A primeira etapa foi a análise univariada para testar a relação entre cada um dos possíveis fatores de risco ou fatores protetores com óbito em 30 dias e com os eventos combinados em um ano. Na análise univariada adotou-se um nível de significância de 0,10 para seleção inicial de quais variáveis seriam consideradas para os modelos de regressão logística. Foram utilizados os testes exato de Fisher, t de Student e Mann-Whitney.

A segunda etapa consistiu na seleção de dois modelos de regressão logística, sendo um para a variável dependente óbito em 30 dias e o outro para variável dependente desfecho combinado em um ano.

RESULTADOS

De um total de 313 pacientes internados com IAM no referido período, foram excluídos 21 pacientes pela ausência de dados suficientes para o estudo, quinze

com elevação enzimática após intervenção coronária percutânea eletiva, dois pacientes com insuficiência renal crônica dialítica prévia, e um com ponte miocárdica. Foram analisados então 274 pacientes com a média de idade de $62,2 \pm 13,5$ anos, sendo 200 (73%) do sexo masculino. Em 35 (12,8%) pacientes dosou-se somente a Cr inicial. A maioria dos pacientes (> 95%) foi submetida a estudo cinecoronariográfico, e a única medida foi a hidratação parenteral pré- e pós-procedimento. Não houve diferença na piora da função renal entre os pacientes submetidos ou não a cinecoronariografia.

A mortalidade em 30 dias foi de 6,93% ($n = 19$) e a ocorrência de eventos combinados em um ano foi de 29,0% ($n = 74$). Não houve perda no seguimento dos pacientes em 30 dias e em um ano.

Os pacientes do sexo masculino apresentaram melhor função renal tanto na internação como durante a evolução hospitalar (tab. 1), sendo a média de idade dos homens 62,5 anos, e a das mulheres 66,0 anos. O antecedente de HAS correlacionou-se com pior função renal tanto na internação quanto durante a hospitalização. Pacientes tabagistas apresentaram maiores níveis de ClCr inicial e ClCr menor; contudo, a presença de DM não alterou a função renal de forma significativa (tab. 1).

A média de idade dos 19 pacientes que evoluíram com óbito em 30 dias foi significativamente maior ($70,95 \pm 2,38$ x $62,64 \pm 0,85$, $p = 0,007$), e 16 (84,2%) eram do sexo masculino (tab. 2). Não houve diferença significativa em relação aos pacientes com HAS, DM, DLP, tabagismo e IAM prévio. Em relação à localização do IAM, não houve diferença entre os infartos de parede anterior e inferior. Dentre os pacientes que evoluíram com óbito em 30 dias, 36,8% ($p = 0,002$) deles apresentaram hipotensão, e 63,2% ($p < 0,001$) choque cardiogênico no período intra-hospitalar.

A função renal na internação mostrou-se reduzida nos pacientes que evoluíram com óbito em 30 dias, com níveis

de maiores de Cr inicial e menores de ClCr inicial (tab. 3). Da mesma forma, esses pacientes evoluíram com piora significativa da função renal durante a hospitalização. Contudo, não houve diferença significativa em relação à variação percentual do *clearance*.

O modelo de regressão logística empregando as variáveis classificadas na análise univariada mostrou o valor protetor do ClCr menor e o risco do choque cardiogênico (tab. 4), demonstrando menor mortalidade quanto maior o ClCr menor (OR = 0,97, IC 95% 0,94-0,99, $p = 0,036$).

Na análise univariada os pacientes do sexo masculino e os tabagistas foram menos prevalentes entre os que apresentaram evento combinado em um ano de evolução, quando comparados com os livres de eventos (64,9% x 75,1%; $p = 0,065$ e 27,0% x 41,4%; $p = 0,031$).

As variáveis de análise da função renal não apresentaram diferença significativa na ocorrência de eventos combinados em um ano da evolução na análise univariada. Dessa forma, não foi estudada a regressão logística de tais fatores.

DISCUSSÃO

Os fatores de risco para doença arterial coronária aparecem também como marcadores de pior função renal. O sexo masculino e os antecedentes de HAS, insuficiência cardíaca congestiva, IAM prévio e revascularização miocárdica estão relacionados em inúmeros estudos com disfunção renal¹⁶⁻²¹. Da mesma forma, a literatura é concordante em mostrar que pacientes tabagistas apresentam melhor função renal quando comparados com os não-tabagistas, porém sem explicações plausíveis¹⁶⁻²¹. Nosso estudo não apontou redução significativa da função renal nos pacientes portadores de DM, provavelmente pelo fato de a amostra de pacientes com DM ser pequena em relação a outras populações estudadas.

Tabela 1 – Análise das variáveis de função renal de acordo com sexo e antecedentes pessoais, representada por média $\pm$ erro padrão

		Cr inicial (média)	Cr pico (média)	ClCr inicial (média)	ClCr menor (média)
Sexo	Masculino	1,3 $\pm$ 0,5	1,6 $\pm$ 0,7	68,0 $\pm$ 26,0	60,0 $\pm$ 25,6
	Feminino	1,2 $\pm$ 0,6	1,4 $\pm$ 1,3	56,0 $\pm$ 25,0	50,1 $\pm$ 25,8
	p	<0,001	<0,001	<0,001	0,007
HAS	Não	1,1 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,4	71,0 $\pm$ 26,0	63,7 $\pm$ 26,7
	Sim	1,3 $\pm$ 0,6	1,6 $\pm$ 1,1	62,0 $\pm$ 26,0	54,1 $\pm$ 25,1
	p	0,005	0,003	0,009	0,009
DM	Não	1,3 $\pm$ 0,5	1,5 $\pm$ 1,0	65,0 $\pm$ 26,0	56,3 $\pm$ 25,3
	Sim	1,3 $\pm$ 0,5	1,5 $\pm$ 0,8	65,0 $\pm$ 27,0	58,6 $\pm$ 27,4
	p	0,895	0,383	0,887	0,513
Tabagismo	Não	1,3 $\pm$ 0,5	1,6 $\pm$ 1,0	59,0 $\pm$ 24,0	50,2 $\pm$ 23,8
	Sim	1,2 $\pm$ 0,5	1,4 $\pm$ 0,6	76,0 $\pm$ 25,0	69,8 $\pm$ 25,2
	p	0,052	0,001	<0,001	<0,001
DLP	Não	1,3 $\pm$ 0,4	1,5 $\pm$ 0,6	66,0 $\pm$ 27,0	57,7 $\pm$ 26,0
	Sim	1,3 $\pm$ 0,6	1,6 $\pm$ 1,3	64,0 $\pm$ 25,0	56,0 $\pm$ 26,1
	p	0,664	0,666	0,537	0,616

Tabela 2 – Análise univariada dos dados demográficos, antecedentes pessoais e evolução pós-infarto com os desfechos óbitos em 30 dias e eventos combinados em um ano. Idade representada por média $\pm$ erro padrão

	Óbito em 30 dias (n = 19)	Não-óbito em 30 dias (n = 255)	p	Eventos em um ano (n = 74)	Livre de eventos em um ano (n = 200)	p
Idade (anos)	70,95 ± 2,38	62,64 ± 0,85	0,007	64,39 ± 1,39	62,78 ± 1,00	NS
Sexo (%)						
Masculino	84,2	72,2	NS	64,9	75,1	0,065
Feminino	15,8	27,8		35,1	24,9	
Antecedentes pessoais (%)						
DM	36,8	31,4	NS	33,8	30,4	NS
HAS	68,4	68,6	NS	74,3	66,3	NS
Fumo	15,8	37,3	NS	27,0	41,4	0,031
DLP	26,3	40,0	NS	39,2	40,3	NS
IAM prévio	47,4	37,3	NS	43,2	34,8	NS
Alterações no ECG (%)						
Elevação ST anterior	36,8	29,0	NS	29,7	28,7	NS
Elevação ST inferior	42,1	39,6	NS	44,6	37,6	NS
Sem Supra ST	21,1	31,0	NS	25,7	33,1	NS
Evolução no período intra-hospitalar pós-infarto (%)						
Reinfarto	0	3,1	NS	-	-	-
Hipotensão	36,8	9,4	0,002	-	-	-
Choque cardiogênico	63,2	4,7	< 0,001	-	-	-

Tabela 3 – Análise univariada das variáveis de função renal com os desfechos óbitos em 30 dias e eventos combinados em um ano, representado por média $\pm$ erro padrão

	Óbito em 30 dias n = 19	Não-óbito em 30 dias n = 255	p	Eventos em um ano n = 74	Livre de evento em um ano n = 200	p
Cr inicial (mg/dl)	1,56 $\pm$ 0,09	1,25 $\pm$ 0,03	< 0,001	1,30 $\pm$ 0,07	1,26 $\pm$ 0,03	NS
Cr pico (mg/dl)	2,19 $\pm$ 0,28	1,49 $\pm$ 0,06	< 0,001	1,63 $\pm$ 0,18	1,40	NS
ClCr inicial (ml/min)	46,45 $\pm$ 3,71	66,54 $\pm$ 1,64	< 0,001	64,67 $\pm$ 3,08	67,0 $\pm$ 2,0	NS
ClCr menor (ml/min)	38,29 $\pm$ 4,76	58,29 $\pm$ 1,73	0,003	56,48 $\pm$ 3,3	59,0 $\pm$ 2,0	NS
Variação %	20,18 $\pm$ 5,84	11,12 $\pm$ 0,91	NS	12,84 $\pm$ 1,7	10,4 $\pm$ 1,1	NS

Tabela 4 – Modelo de regressão logística para a variável resposta óbito em 30 dias

	OR	95% IC	p
ClCr menor	0,97	0,93-0,99	0,036
Choque cardiogênico	15,2	4,57-50,4	0,024

Pacientes em processo dialítico após IAM apresentam maior mortalidade em seguimentos realizados de 30 dias até 27 meses¹⁶⁻¹⁸. McCullough e cols., ao analisar 817 pacientes com IAM, demonstraram que os não-dialíticos com ClCr < 47 ml/min na internação apresentaram pior evolução intra-hospitalar em relação a eventos como falência ventricular esquerda, arritmias ventriculares, reinfarto e óbito, quando comparados com os pacientes em diálise¹⁷.

Explicações possíveis para a pior evolução após o IAM em pacientes com deterioração leve a moderada da função

renal sugerem que a disfunção endotelial, o aumento do estresse oxidativo e níveis elevados de homocisteína estão presentes precocemente na doença renal²².

O tratamento das SCA nos pacientes com disfunção renal deve ser mais bem observado, colocando à sua disposição as melhores opções terapêuticas disponíveis. Estudos prévios analisaram a utilização de tratamentos reconhecidos em melhorar a evolução pós-IAM, como betabloqueadores, agentes antiplaquetários, estatinas, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, trombolíticos e angioplastia nos pacientes com disfunção renal. Comprovou-se que pacientes com função renal deteriorada recebem tratamento otimizado com menor frequência, quando comparados àqueles com função renal normal^{4,16,20, 23,24}.

No registro GRACE o aumento de 1 mg/dl na Cr inicial aumentou o risco para óbito intra-hospitalar em 1,2

vez¹⁴. Esse aumento nos níveis de Cr apresentou maior valor prognóstico do que os níveis de enzimas cardíacas na internação, já que na atualidade observa-se maior importância aos marcadores de necrose miocárdica, colocando a função renal em segundo plano.

Em outra publicação do registro GRACE, demonstrou-se maior mortalidade intra-hospitalar nos pacientes com ClCr inicial diminuído moderada ou gravemente, utilizando a classificação adaptada das recomendações da *National and Kidney Foundation*²⁵. Pacientes com ClCr inicial estimado entre 30-60 ml/min apresentaram mortalidade duas vezes maior e os pacientes com ClCr inicial ≤ 30 ml/min mortalidade quatro vezes maior do que pacientes com ClCr > 60 ml/min²¹.

Os trabalhos disponíveis na literatura utilizaram apenas a função renal na internação, não analisando a sua evolução no decorrer da hospitalização. Em nossa amostra, pacientes com melhores níveis de ClCr no decorrer da hospitalização apresentaram menor mortalidade em 30 dias, com redução de 3% na mortalidade para cada unidade aumentada no ClCr menor. Do mesmo modo, a piora da função renal nos pacientes que evoluíram com óbito em 30 dias pode

estar correlacionada com a maior ocorrência de choque cardiogênico, porém não houve diferença em relação à ocorrência de IAM com supradesnívelamento em parede anterior, fato esse que conota maior gravidade, demonstrando a importância da evolução da função renal na fase aguda do infarto do miocárdio.

Assim, uma maior atenção em monitorizar a função renal, bem como afastar ou corrigir possíveis fatores que promovam a queda da filtração glomerular durante a hospitalização, como desidratação e uso de substâncias nefrotóxicas, podem resultar em diminuição da morbidade e mortalidade em pacientes com IAM.

CONCLUSÃO

A deterioração da função renal durante a hospitalização na fase aguda do IAM apareceu como importante marcador de mortalidade em 30 dias. Esse dado sugere que a monitorização adequada da função renal com a análise seriada de Cr e o cálculo do ClCr podem ser relevantes no tratamento de pacientes com IAM para diminuição da morbidade e mortalidade em curto prazo.

REFERÊNCIAS

1. American Heart Association Heart Disease and Stroke Statistics – 2004 Update. Dallas, Tex.: American Heart Association; 2003. Disponível em: <http://americanheart.org/statistics>.
2. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269-76.
3. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 629-36.
4. Shlipak MG, Simon JA, Grady D, Lin F, Wenger NK, Furberg CD. Renal insufficiency and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 705-11.
5. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: a possible marker for increased risk of stroke. *Stroke* 1997; 28: 557-63.
6. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000; 356: 147-52.
7. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (suppl 3): S112-9.
8. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *New Engl J Med* 1998; 339: 799-805.
9. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term outcome of dialysis patients in the United States with coronary revascularization procedures. *Kidney Int* 1999; 56: 324-32.
10. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al, for the GUSTO-I Investigators. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 41021 patients. *Circulation* 1995; 91: 1659-68.
11. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 775-82.
12. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation an intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardial Early II Trial substudy. *Circulation* 2000; 102: 2031-7.
13. Jacobs Jr DR, Kroenke C, Crow R, et al. PREDICT: A simple risk score for clinical severity and long-term prognosis after hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina: the Minnesota Heart Survey. *Circulation* 1999; 100: 599-607.
14. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2345-53.
15. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
16. Walsh CR, O'Donnell CJ, Camargo Jr CA, Giugliano RP, Lloyd-Jones, DM. Elevated serum creatinine is associated with 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 144: 1003-11.
17. McCullough PA, Nowak R, Foreback C, et al. Emergency evaluation of chest pain in patients with advanced kidney disease. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2464-8.
18. McCullough PA, Soman 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. Wison S, Foo K, Cunningham J, et al. Renal function and risk stratification in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1051-4.
20. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, et al. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002; 137: 555-62.
21. Santopinto JJ, Fox KAA, Goldberg RJ, et al. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart* 2003; 89: 1003-8.
22. Wheeler DC. Cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Lancet* 1996; 348: 1673-4.
23. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med* 2002; 137: 563-70.
24. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1587-92.
25. Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: where do we start? *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S5-13.