

Disfunção Renal Moderada não está Associada a Troponina T Elevada em Síndromes Coronárias Agudas

Moderate Renal Dysfunction is not Associated with Elevated Troponin T in Acute Coronary Syndromes

Luis C. L. Correia, Carolina E. Barbosa, Thais Cerqueira, Ana Vasconcelos, Saulo Merelles, Tiago Reis, José C. Lima, J. Péricles Esteves, Marcela S. Teixeira

Escola Bahiana de Medicina, Hospital Português, Salvador, BA - Brasil

Resumo

Fundamento: A interpretação dos resultados de troponina em pacientes com síndromes coronarianas agudas (SCA) e doença renal é dificultada pelo fato de que a disfunção renal aumenta os níveis de troponina, independente da necrose miocárdica. Embora tenha sido demonstrado que a doença renal em estágio terminal está associada com níveis elevados de troponina T cardíaca (TnT), ainda não é conhecido se esse biomarcador é alterado por níveis menos graves de disfunção renal.

Objetivo: Avaliar se disfunção renal moderada está associada com elevação dos níveis de TnT em pacientes com SCA.

Métodos: Um total de 145 indivíduos com SCA e clearance de creatinina ≥ 30 ml/min foram estudados. O clearance de creatinina foi estimado através da fórmula de Cockcroft-Gault e a TnT foi medida na admissão hospitalar. Disfunção renal moderada foi definida como clearance de creatinina de 30-59 ml/min e TnT positiva como níveis $\geq 0,01$ ug/l.

Resultados: Nenhuma correlação foi observada entre o clearance de creatinina e TnT ($r = -0,06$, $P=0,45$). Os níveis de TnT foram similares entre indivíduos no primeiro (mediana=0,05 ug/l), segundo (mediana=0 ug/l), terceiro (mediana=0,07 ug/l) e quarto quartis (mediana=0 ug/l) de clearance de creatinina - $P=0,63$. De forma similar, não houve diferença nos valores de troponina entre indivíduos com disfunção renal moderada (mediana=0,02 ug/l) e indivíduos com função renal normal/quase normal (mediana=0,03 ug/l) - $P=0,63$. A prevalência de TnT positiva foi similar entre indivíduos com disfunção renal moderada e função renal normal/quase normal (55% vs 52%, $P=0,65$).

Conclusão: Disfunção renal moderada não está associada com elevação dos níveis de TnT em pacientes com SCA. (Arq Bras Cardiol. 2010; [online]. ahead print, PP:0-0)

Palavras-chave: Troponina T/análise, doença renal, doença das coronárias.

Abstract

Background: Interpretation of troponin results in patients with acute coronary syndromes (ACS) and renal disease is confused by the fact that renal dysfunction increases troponin levels, regardless of myocardial necrosis. Although it has been demonstrated that end-stage renal disease is associated with elevated cardiac troponin T (cTnT) levels, it is not known whether this biomarker is altered by less than severe degrees of renal impairment.

Objective: To evaluate whether moderate renal dysfunction is associated with cTnT elevation in patients with ACS.

Methods: One hundred, forty-five individuals with ACS and creatinine clearance ≥ 30 ml/min were studied. Creatinine clearance was estimated by the Cockcroft-Gault formula and cTnT was measured at hospital admission. Moderate renal dysfunction was defined as a creatinine clearance of 30-59 ml/min and positive cTnT as levels ≥ 0.01 ug/l.

Results: No correlation was observed between creatinine clearance and cTnT ($r = -0.06$, $P=0.45$). The levels of cTnT were similar among individuals in the first (median=0.05 ug/l), second (median=0 ug/l), third (median=0.07 ug/l) and fourth quartiles (median=0 ug/l) of creatinine clearance - $P=0.63$. Similarly, there was no difference in troponin values between individuals with moderate renal dysfunction (median=0.02 ug/l) and individuals with normal/near normal function (median=0.03 ug/l) - $P=0.63$. The prevalence of positive cTnT was similar between individuals with moderate renal dysfunction and normal/near normal renal function (55% vs 52%, $P=0.65$).

Conclusion: Moderate renal dysfunction is not associated with cTnT elevation in patients with ACS. (Arq Bras Cardiol. 2010; [online]. ahead print, PP:0-0)

Key words: Troponin T/analysis; kidney disease; coronary disease.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Luis C. L. Correia •

Av. Princesa Leopoldina, 19/402 - Graça - 40150-080 - Salvador, BA - Brasil

E-mail: lccorreia@terra.com.br

Artigo recebido em 16/07/09; revisado recebido em 16/11/09; aceito em 28/12/09.

Introdução

Níveis elevados de troponina T (TnT) estão comumente elevados em pacientes com doença renal em estágio terminal, independente da presença de necrose miocárdica¹⁻⁷. Este fenômeno representa um fator confundidor para a interpretação dos níveis de TnT na presença de síndromes coronárias agudas (SCA) em indivíduos com disfunção renal. Disfunção renal moderada está presente em 40% dos indivíduos com SCA⁸. Diferentemente da doença renal em estágio terminal, os dados são limitados e conflitantes em relação à elevação dos níveis de TnT nesse nível de doença renal. Abbas e cols.⁷ reportaram TnT positiva em 11% de 56 indivíduos estáveis com disfunção renal moderada, mas Chew⁹ não encontrou uma correlação entre a função renal e os níveis de TnT em pacientes com SCA e insuficiência renal.

Se disfunção renal leve a moderada influencia os níveis de TnT, algum tipo de correlação ou associação categórica é esperada entre a função renal e níveis de TnT, neste tipo de paciente. A fim de testar essa hipótese, estudamos 145 pacientes admitidos com SCA e função renal normal ou alterada de forma leve a moderada. Análise de correlação entre o clearance de creatinina e níveis de TnT foi realizada e as taxas de TnT positiva foram comparadas entre os grupos definidos pelo nível de função renal.

Métodos

Seleção da amostra

Pacientes consecutivos admitidos na Unidade Coronariana de nosso hospital com SCA e com pelo menos 18 anos de idade foram considerados candidatos para participar de um registro prospectivo local. Os critérios de inclusão para o registro foram definidos como dor torácica ou equivalente dentro de 24 horas da admissão e pelo menos uma das seguintes características: 1) alterações isquêmicas eletrocardiográficas, definidas como inversão de onda T dinâmica, infradesnivelamento de segmento ST ou supradesnivelamento de segmento ST; 2) marcadores séricos de necrose miocárdica acima do limite superior de normalidade; 3) documentação prévia de doença arterial coronariana. Todos os participantes forneceram seu consentimento livre e informado e o protocolo de estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos da instituição.

No total, 500 pacientes foram incluídos no registro no período entre 1999 e 2007. Nesse banco de dados, 151 indivíduos tinham resultados disponíveis de troponina e creatinina séricas. Desse grupo, 145 indivíduos com clearance de creatinina ≥ 30 ml/min (função renal normal, disfunção renal leve ou moderada) foram incluídos no presente estudo. Assim, como definido pela população alvo desse estudo, os indivíduos com disfunção renal grave foram excluídos da análise.

Protocolo de estudo e definições

Amostras de sangue para determinação de níveis de TnT e creatinina foram obtidas na apresentação inicial ao pronto-socorro. A troponina cardíaca T foi medida através de imunensaio por quimioluminescência (Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, Indiana, EUA) e troponina positiva

foi definida como valores $\geq 0,01$ ug/l, que é o limite inferior de detecção do método e representa valores acima do percentil 99 da população em geral¹⁰. A creatinina foi medida pelo método colorimétrico de Jaffé (Dade-Behring, Newark, Delaware, EUA)¹¹. O clearance de creatinina foi calculado através da fórmula de Cockcroft-Gault, definida como $[(140 - idade) \times \text{peso kg}] / (72 \times \text{creatinina sérica mg/dl}) \times (0,85 \text{ se pertencente ao sexo feminino})$, na qual o peso corporal magro foi utilizado ao invés do peso corporal total^{8,12}. O peso corporal magro foi calculado usando a fórmula $[0,9 \times (\text{altura cm} - 152)] + (50 \text{ se pertencente ao sexo masculino}, 45,5 \text{ se feminino})$ ¹³. Disfunção renal moderada foi definida como clearance de creatinina entre 30 e 59 ml/min¹⁴.

Análise de dados

Devido à distribuição não-normal dos níveis de TnT, essa variável foi descrita como mediana e intervalo interquartil, enquanto testes estatísticos não-paramétricos foram os preferidos. O clearance de creatinina, com distribuição normal, foi descrito como média \pm desvio-padrão. Como forma de avaliar a influência da função renal nos níveis de TnT, a hipótese de uma associação linear entre o clearance de creatinina e níveis de TnT foi testada pelo coeficiente de correlação de Spearman em toda a amostra. A fim de avaliar se uma influência exagerada de valores extremos era responsável pelos resultados, uma análise secundária foi realizada após a exclusão de valores extremos (outliers), definidos como resíduo estudantizado maior do que três desvios-padrão da média. Além disso, os valores de TnT foram comparados entre quartis de clearance de creatinina pelo teste de Kruskal-Wallis e entre indivíduos dicotomizados por disfunção renal moderada (clearance de creatinina = 30 - 59 ml/min) ou função renal normal/disfunção renal leve (≥ 60 ml/min) pelo teste de Mann-Whitney. Finalmente, a frequência de pacientes com TnT positiva foi comparada entre quartis de clearance de creatinina e entre indivíduos dicotomizados por disfunção renal moderada, utilizando o Teste Qui-quadrado. O software SPSS versão 10.0 foi utilizado em todas as análises de dados e um valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Cálculo do poder estatístico

Considerando que uma amostra de conveniência de 145 pacientes foi estudada, o poder estatístico e não o tamanho da amostra foi calculado: levando-se em conta o desvio-padrão observado de 2,69 ug/l para a troponina e 25 ml/min para o clearance de creatinina, o número real de pacientes forneceu 98% de poder estatístico para detectar um coeficiente de correlação significativa de pelo menos 0,3, com um nível de significância de 0,05. Para este cálculo foi utilizado o software RegPower, Versão 4.0 (PM Galinger & DS Sharp 1993-2001, PEPI).

Resultados

Características da população

Cento e quarenta e cinco pacientes foram estudados, com idade média de 67 ± 11 anos, dos quais 57% eram do sexo masculino; 17% foram definidos na admissão

como apresentando infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) e o restante foi caracterizado como SCA sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASSST). O tempo entre o início dos sintomas e a determinação laboratorial apresentou uma mediana de 3,9 horas (intervalo interquartil = 1,5 - 12), indicando uma determinação relativamente precoce dos marcadores de necrose miocárdica. Os níveis de troponina T cardíaca apresentaram uma mediana de 0,02 ug/l (0,01 - 0,34 ug/l) e 53% dos indivíduos apresentavam TnT positiva (> 0,01 ug/l). O clearance de creatinina apresentou média de 68 ± 25 ml/min e 46% apresentavam disfunção renal moderada (30 - 59 ml/min), 36% disfunção renal leve (60 - 89 ml/min) e 18% função renal normal. As características clínicas são mostradas na Tabela 1 e o tratamento durante a hospitalização na Tabela 2.

Relação entre função renal e troponina cardíaca T

Nenhuma correlação foi observada entre o clearance de creatinina e níveis de TnT ($r = -0,06$, $P = 0,45$), indicando ausência de influência da função renal sobre a variabilidade da TnT - Figura 1, Painel A. esse achado permaneceu inalterado após a exclusão dos valores extremos da curva (outliers) ($N = 138$, $r = -0,05$, $P = 0,55$). A ausência de correlação entre o clearance de creatinina e os níveis de TnT também foi observada ($r = -0,06$, $P = 0,63$) quando somente indivíduos com TnT detectável (> 0 ug/l) foram avaliados - Figura 1, Painel B. O primeiro, segundo, terceiro e quarto quartis de clearance de creatinina foram distribuídos

como < 51 ml/min, 51-64 ml/min, 65-83 ml/min e > 83 ml/min, respectivamente. Os níveis de troponina T foram similares entre indivíduos no primeiro (mediana = 0,05 ug/l; intervalo interquartil = 0 - 0,37 ug/l), segundo (mediana = 0 ug/l; intervalo interquartil = 0 - 0,22 ug/l), terceiro (mediana = 0,07 ug/l; intervalo interquartil = 0 - 0,32 ug/l) e quarto quartis (mediana = 0 ug/l; variação interquartil = 0 - 0,58 ug/l) de clearance de creatinina - $P = 0,63$ - Figura 2, Painel A. Similarmente, indivíduos com disfunção renal moderada (clearance de creatinina = 30 - 59 ml/min) e aqueles com função normal/quase normal (≥ 60 ml/min) tinham níveis de TnT similares (0,02 ug/l; 0 - 0,36 ug/l vs 0,03 ug/l; 0 - 0,33 ug/l) - $P = 0,63$ - Figura 2, Painel B. A prevalência de TnT positiva foi similar entre indivíduos no primeiro, segundo, terceiro e quarto quartil de clearance (58% vs 47% vs 62% vs 44%, respectivamente, $P = 0,36$) e entre indivíduos com disfunção renal moderada e função renal normal/quase normal (55% vs 52%, $P = 0,65$) - Figura 3.

Discussão

O presente estudo indica que a função renal não influencia os níveis de TnT na admissão hospitalar em indivíduos com SCA, variando de função renal normal a disfunção renal moderada. Essa observação foi consistentemente reproduzida através de diferentes formas de análise de dados: correlação entre TnT e clearance de creatinina, comparação de TnT entre grupos definidos pelos níveis de clearance e comparação da frequência de TnT positiva entre esses grupos.

A ausência de correlação linear com um poder estatístico de 98% fornece evidência contra a influência da disfunção renal leve a moderada sobre os níveis de TnT em pacientes com SCA. Entretanto, ela não exclui uma relação não-linear. Para resolver essa questão, os níveis de TnT foram comparados entre quartis de clearance de creatinina e nenhuma diferença foi observada, mesmo assim. Além disso, a TnT foi analisada como variável dicotômica (positiva ou negativa) e a frequência de TnT positiva foi similar entre os grupos de diferentes níveis de função renal, de um extremo da função renal normal ao outro extremo da disfunção moderada. Não avaliamos mensurações seriadas de troponina, mas é improvável que essa abordagem mostre resultados diferentes, pois a elevação da troponina devido à disfunção renal é um fenômeno crônico e

Tabela 1 - Características clínicas e laboratoriais da população do estudo

Variável	Descrição
Idade (anos)	67±11
Homens	83 (57%)
Tempo sintomas ao laboratório (horas)	3,9 (1,5 - 12)
Troponina T (ug/l)	0,02 (0,01 - 0,34)
Clearance de creatinina (ml/min)	68±25
Creatinina sérica (mg/dl)	1,1±0,32
Peso (kg)	73±16
IMC (kg/m ²)	27±4,9
IAM com supra de ST	24 (17%)
Infradesnivelamento de ST	26 (18%)
Killip > 1	14 (10%)
Doença triarterial	35 (27%)
Diabete	43 (30%)
Hipertensão sistêmica	118 (31%)
Infarto do miocárdio prévio	56 (39%)
Escore GRACE	121 (98 - 143)

Troponina T, Escore GRACE e tempo de início dos sintomas até a determinação laboratorial são expressos em medianas e variação interquartil. As outras variáveis numéricas são expressas e médias ± desvios-padrão. IMC - índice de massa corporal; IAM - infarto agudo do miocárdio.

Tabela 2 - Tratamento durante a hospitalização

Tratamento	Frequência
Aspirina	138 (95%)
Clopidogrel	138 (95%)
Heparina	134 (92%)
Bloqueador IIb/IIIa	24 (16%)
Beta-bloqueador	115 (81%)
Nitratos	115 (81%)
Estatinas	140 (97%)
Angioplastia coronariana	70 (48%)
Revascularização coronária cirúrgica	25 (17%)

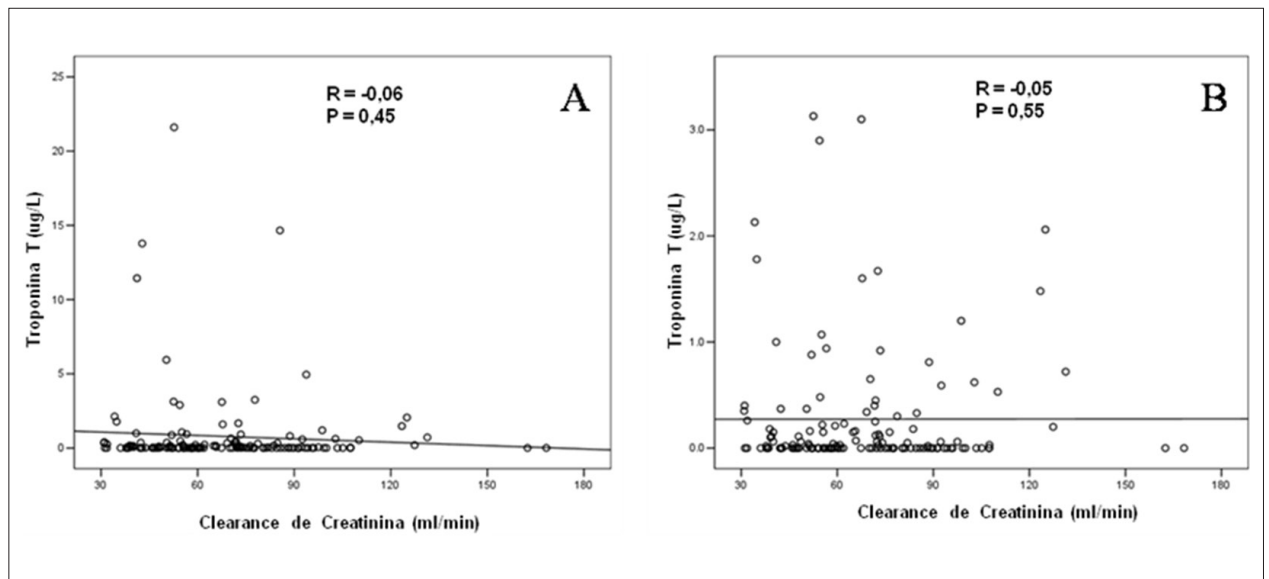


Fig. 1 - Correlação entre o clearance de creatinina e Troponina T. Painel A correlaciona o clearance de creatinina e troponina T em toda a população da amostra (N = 145). Painel B representa a mesma correlação no subgrupo com troponina detectável (N = 77). R significa o coeficiente de correlação de Spearman.

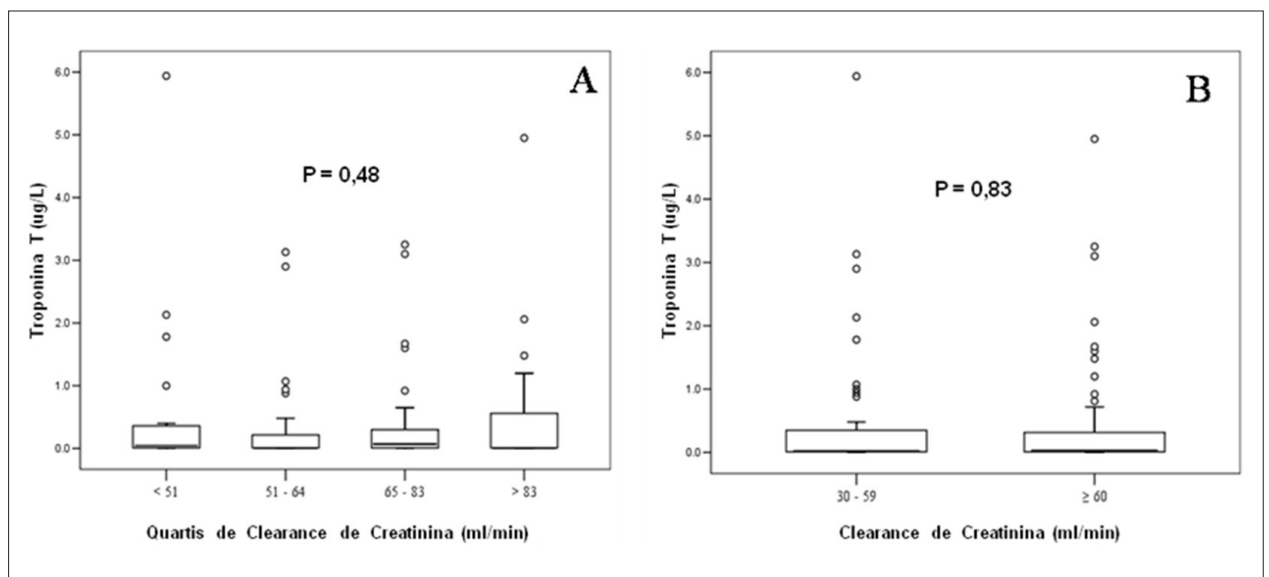


Fig. 2 - Comparação da Troponina T de acordo com os grupos definidos pelo clearance de creatinina. Painel A representa valores de troponina de acordo com os quartis de clearance de creatinina. Painel B compara troponina T de acordo com os dois grupos dicotomizados em disfunção renal moderada e função renal normal/quase normal.

a determinação da primeira amostra deve ser suficiente para avaliar esse achado.

Cinquenta e três por cento de nossa amostra apresentavam níveis detectáveis de TnT (≥ 0.01 ug/l), o que corresponde a valores $>$ percentil 99¹⁰. No presente estudo, nossa intenção não foi estabelecer a causa exata da elevação da TnT e nossa conclusão concentra-se na interferência da função renal sobre a troponina. Mas podemos especular que, considerando que a população estudada era composta de indivíduos com SCA, a probabilidade pré-teste de infarto do miocárdio era alta. Essa probabilidade pré-teste, junto com nossas informações sobre a ausência de influência da função renal sobre a troponina,

fortemente sugere que o dano miocárdico isquêmico foi a causa da elevação da TnT.

O mecanismo exato através do qual a disfunção renal aumenta os níveis de TnT permanece uma questão a ser definida. Em indivíduos saudáveis, ensaios de alta sensibilidade são capazes de detectar quantidades muito pequenas de TnT sérica, indicando que a microperda contínua de cardiomiócitos é normal¹⁵. Essas moléculas de TnT são fragmentadas a fim de serem eliminadas pelos rins. Com base em nossos achados, podemos especular que a disfunção renal moderada não é suficiente para promover o acúmulo dos fragmentos de troponina.

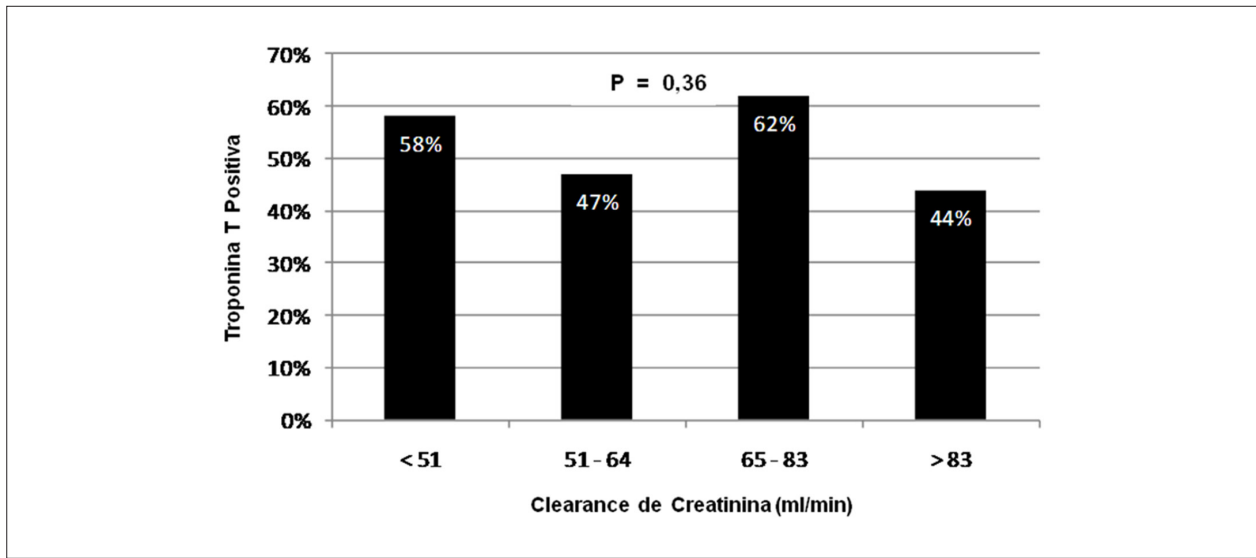


Fig. 3 - Prevalência de troponina positiva ($\geq 0,01$ ug/l) de acordo com os quartis de clearance de creatinina.

As limitações do estudo devem ser apontadas. Primeiro, como não incluímos indivíduos com clearance de creatinina < 30 ml/min, nossos achados não podem ser extrapolados para pacientes não submetidos a diálise com disfunção renal grave. Em nossa amostra populacional original, tais pacientes foram escassos e nenhuma conclusão pôde ser obtida em relação a esse nível de função renal. Assim, não incluímos esses pacientes e escolhemos nos concentrar na variação de função renal normal a disfunção renal moderada. Segundo, nossa amostra não é grande o suficiente para excluir totalmente uma associação quando o clearance de creatinina fica próximo de 30 ml/min. Por exemplo, somente 15 pacientes apresentavam um clearance entre 30 e 40 ml/min. Terceiro, não tínhamos dados sobre as determinações da TnT no seguimento. Se fosse o caso, a normalização tardia dos níveis de TnT sugeririam que os casos de TnT positiva representavam infarto do miocárdio.

A utilidade dos resultados do presente estudo em relação à interpretação dos níveis de cTnT em pacientes com SCA devem ser enfatizados. Na presença de doença renal, o nível

de disfunção deve ser avaliado. Se a disfunção não for grave, uma elevação nos níveis de cTnT não deve ser atribuída à doença renal e a interpretação desses valores deve ser feita independentemente da presença de dano renal. Em conclusão, a disfunção renal moderada não está associada à elevação nos níveis de cTnT em pacientes com SCA.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Donnino MW, Karriem-Norwood V, Rivers EP, Gupta A, Nguyen HB, Jacobsen G, et al. Prevalence of elevated troponin I in end-stage renal disease patients receiving hemodialysis. *Acad Emerg Med.* 2004; 11 (9): 979-81.
2. Gabr AE, Ibrahim IA, Aloulou SM, Al Alfi MA, Al Abdrahim KA. Cardiac troponin T and end stage renal disease. *Saudi Med J.* 2004; 25 (8): 1015-9.
3. Wayand D, Baum H, Schatzle G, Scharf J, Neumeier D. Cardiac troponin T and I in end-stage renal failure. *Clin Chem.* 2000; 46 (9): 1345-50.
4. McNeil AR, Marshall M, Ellis CJ, Hawkins RC. Why is troponin T increased in the serum of patients with end-stage renal disease? *Clin Chem.* 1998; 44 (11): 2377-8.
5. Ooi DS, House AA. Cardiac troponin T in hemodialyzed patients. *Clin Chem.* 1998; 44 (7): 1410-6.
6. Katus HA, Haller C, Muller-Bardorff M, Scheffold T, Remppis A. Cardiac troponin T in end-stage renal disease patients undergoing chronic maintenance hemodialysis. *Clin Chem.* 1995; 41: 1201-1203.
7. Abbas NA, John RI, Webb MC, Kempson ME, Potter AN, Price CP, et al. Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Chem.* 2005; 51 (11): 2059-66.
8. Melloni C, Peterson ED, Chen AY, Szczech LA, Newby LK, Harrington RA, et al. Cockcroft-Gault versus modification of diet in renal disease: importance of glomerular filtration rate formula for classification of chronic kidney disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51 (10): 991-6.
9. Chew HC. Cardiac troponin T in acute coronary syndrome with renal insufficiency. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2008; 16 (4): 284-7.

10. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology Consensus Recommendations. *Clin Chem*. 2003; 49 (8): 1331-6.
11. Chromy V, Rozkosna K, Sedlak P. Determination of serum creatinine by Jaffe method and how to calibrate to eliminate matrix interference problems. *Clin Chem Lab Med*. 2008; 46 (8): 1127-33.
12. Lim WH, Lim EM, McDonald S. Lean body mass-adjusted Cockcroft and Gault formula improves the estimation of glomerular filtration rate in subjects with normal-range serum creatinine. *Nephrology (Carlton)*. 2006; 11 (3): 250-6.
13. Zasadny KR, Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology*. 1993; 189 (3): 847-50.
14. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003; 139 (2): 137-47.
15. Missov ED, De Marco T. Clinical insights on the use of highly sensitive cardiac troponin assays. *Clin Chim Acta*. 1999; 284 (2): 175-85.