

Doença coronária aguda e insuficiência renal crônica

Acute coronary syndrome and chronic kidney disease

Carlos V. Serrano Jr.¹, Henrique C. Cecotti¹, Thalite M. Uehara¹, Rafael Leite¹, Maristela Carvalho da Costa²

RESUMO

A insuficiência renal crônica (IRC) tem se tornado freqüente entre os pacientes portadores de doença arterial coronária (DAC), com expressivos aumentos de morbidade e mortalidade. Por outro lado, a doença renal crônica representa fator de risco independente para o desenvolvimento de DAC, havendo aumento de mortalidade com a progressão da insuficiência renal. O valor prognóstico das troponinas cardíacas em pacientes com síndromes coronarianas agudas e insuficiência renal encontra-se em estudo. Destaque especial é dado à troponina cardíaca I (cTnI) como marcador de infarto agudo do miocárdio nesse grupo específico de pacientes. O tratamento mais agressivo desses pacientes não resulta, obrigatoriamente, em melhor prognóstico. É fundamental o ajuste das doses dos agentes trombolíticos. Pacientes com síndromes coronarianas agudas são considerados de risco elevado, recomendando-se o uso de altas doses de estatinas, sendo os benefícios independentes da função renal. Em resumo, atenção especial deve ser voltada aos portadores de IRC e DAC, considerando-se que evidências crescentes sugerem que pacientes com graus leves e moderados de insuficiência renal também podem apresentar pior prognóstico da doença coronariana quando comparados àqueles com função renal preservada.

PALAVRAS-CHAVE

Insuficiência renal crônica, síndrome coronária aguda, marcadores cardíacos, trombolíticos, estatinas, hemodiálise.

ABSTRACT

Chronic kidney disease is becoming common among patients with acute coronary syndromes and is associated with substantial cardiovascular morbidity and mortality. Recent evidence has shown that chronic kidney disease is an independent risk factor for outcomes in patients with acute coronary syndromes and that there is a dependent increase in mortality with progressive decline of renal function. The prognostic value of cardiac troponins in patients with elevation acute coronary syndromes and chronic kidney disease is debated – special attention is given to cTnI for its diagnostic role in an acute myocardial infarction setting. It has been demonstrated that the use of aggressive treatment strategies in these patients may not be associated with improved outcome. It is very critical for the correct dose adjustment of many antithrombotic and antiplatelet therapies, the accurate renal function estimation. Overall, patients with acute coronary syndromes are considered very high-risk patients for events and current guidelines recommend high-dose statin use, however the benefits are independent of renal function. Thus, chronic kidney disease is common, and the severity of chronic kidney disease are strongly related to the risk of adverse in-hospital outcomes.

KEYWORDS

Chronic kidney disease, acute coronary disease, cardiac markers, thrombolytics, statins, hemodialysis.

INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crônica (IRC), cada vez mais, é considerada fator de risco independente para o desenvolvimento de doença arterial coronária (DAC) e suas complicações^{1,2}. Esse conceito

inclui o aumento da mortalidade após síndrome coronária aguda e intervenção coronária percutânea, com ou sem colocação de *stent*³. É mais provável que um paciente com IRC venha a falecer de DAC (19% a 45%) do que progredir para fase terminal (1,1% a 19%)⁴.

Recebido: 7/5/2008 Aceito: 16/7/2008

1 Unidade Clínica de Coronariopatia Aguda – Instituto do Coração (Incor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

2 Médica responsável pela UTI da Nefrologia do HC-FMUSP, doutora em Medicina pela FMUSP.

Correspondência para: Carlos Serrano Jr. Instituto do Coração HC-FMUSP – Bloco II, 2ª andar, sala 12 – 05403-000 – São Paulo, SP. E-mail: carlos.serrano@incor.usp.br

Aproximadamente 5% a 10% da população mundial pode ser portadora de IRC, e uma proporção significativa dos renais crônicos com DAC não é identificada. Estima-se que 50% dos casos de infarto de miocárdio ocorrem em pacientes sem história de DAC, principalmente entre diabéticos cuja doença pode se apresentar de forma silenciosa. Os fatores de risco tradicionais falham em prever 33% dos óbitos por DAC. Por esse motivo, é importante investigar a presença de DAC em pacientes renais crônicos assintomáticos com dois ou mais fatores de risco associados (dislipidemia, hipertensão arterial, tabagismo, história familiar para doença cardiovascular prematura, presença de microalbuminúria e doença carotídea e/ou periférica)⁵.

Neste artigo, serão abordados aspectos práticos relacionados ao manuseio do paciente renal crônico que desenvolve síndrome coronária aguda, enfatizando-se diagnóstico do infarto agudo do miocárdio, abordagem terapêutica trombolítica, uso de estatinas, medidas de prevenção da nefrotoxicidade do radio-contraste e manuseio do portador de DAC em hemodiálise.

MARCADORES SÉRICOS DE NECROSE MIOCÁRDICA EM PACIENTES COM FALÊNCIA RENAL

Os níveis plasmáticos de marcadores cardíacos são usados para avaliar a presença ou ausência de lesão aguda do miocárdio. Também representam marcadores preditivos de consequências adversas de curto e longo prazos, particularmente entre pacientes com síndromes coronárias agudas. Os principais marcadores cardíacos utilizados são troponina cardíaca T (cTnT), troponina cardíaca I (cTnI) e isoenzima MB da creatinquinase (CKMB).

É necessário enfatizar que a DAC é muito prevalente em pacientes com IRC em estágio adiantado. Assim, a interpretação acurada das concentrações séricas desses marcadores é extremamente importante.

TROPONINAS

Troponinas cardíacas I e T são proteínas reguladoras que controlam a interação cálcio-mediada entre actina e miosina. Por sua maior especificidade, quando comparadas com CKMB e outros marcadores, troponinas séricas são os marcadores preferenciais para o diagnóstico de dano cardíaco em pacientes com função renal normal. O uso apropriado dessas enzimas em pacientes com insuficiência renal é menos claro, uma vez que elevações em troponinas séricas, particularmente de cTnT, são comumente observadas em pacientes com insuficiência renal que não apresentam evidências clínicas de lesão miocárdica⁶.

O achado de que a cTnT é mais frequentemente elevada que a cTnI entre pacientes com insuficiência renal assintomáticos

pode ser decorrente dos níveis relativamente altos de um *pool* sistólico não ligado de cTnT e ao seu maior peso molecular⁷.

Na avaliação de cTnT como marcador de infarto agudo do miocárdio em pacientes com IRC, vários estudos reportaram grande porcentagem de resultados falso-positivos para aumentos dos níveis séricos. No estudo GUSTO-IV⁸, 82% dos dialíticos assintomáticos apresentavam elevações constantes dos níveis de cTnT (> 0,01 µg/L). Em comparação, os níveis séricos de cTnI estão menos associados a falso-positivos em pacientes com IRC com suspeita de dano miocárdico⁹. A sensibilidade e especificidade da detecção de lesão miocárdica são de 94% e 100%, respectivamente, comparadas com apenas 44% e 56% para a análise das elevações de CKMB nesses pacientes.

Por outro lado, ao analisar pacientes com síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST, o estudo CRUSADE mostrou que naqueles pacientes com IRC ambas cTnT e cTnI tiveram o mesmo valor prognóstico a curto prazo, ou seja, o impacto prognóstico foi dependente do grau de comprometimento da função renal¹⁰.

FRAÇÃO CKMB

As concentrações plasmáticas totais de CK são elevadas em 30% a 70% dos pacientes em diálise. As possíveis razões para isso incluem miopatia esquelética, injeções intramusculares, deficiências de vitamina D ou creatina, trauma muscular e *clearance* reduzido¹¹.

Na ausência de disfunção renal ou de dano miocárdico, menos de 5% do total de CKs corresponde à fração MB. Com lesão miocárdica, a fração CKMB entre pacientes com falência renal sobe além desse nível, num padrão bem descrito ao longo do tempo. No entanto, de 30% a 50% dos pacientes dialíticos sem evidência de dano miocárdico apresentam elevação da fração MB²¹. Por isso, a interpretação de uma elevação de CKMB isolada em dialíticos com dor no peito atípica não é confiável.

De forma prática, recomendam-se os seguintes papéis para os marcadores cardíacos no infarto agudo do miocárdio:

- Uso em prognóstico. Embora não faça parte da rotina de avaliação, considerações devem ser feitas com relação às medidas séricas de troponina, particularmente cTnT, em pacientes assintomáticos para lesão cardíaca com IRC, já que isso pode fornecer informações prognósticas.
- Uso em diagnóstico de infarto do miocárdio. A determinação de dano miocárdio em pacientes dialíticos usando cTnT e CKMB isoladamente está muito associada a falso-positivos. Os mais específicos marcadores de dano miocárdico entre pacientes com IRC são os níveis séricos de cTnI e, portanto, se possível, devem ser usados como marcadores para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio em portadores de IRC.

TERAPIA MEDICAMENTOSA NAS SÍNDROMES CORONÁRIAS AGUDAS

Muitos dos agentes farmacológicos disponíveis no manuseio das síndromes coronárias agudas, tais como angina instável e infarto agudo do miocárdio (com e sem elevação do segmento ST), podem ser utilizados nos pacientes com disfunção renal. Assim, se não houver contra-indicação objetiva, aspirina, beta-bloqueadores e/ou nitroglicerina devem ser administrados.

Em relação à enoxaparina, é importante ressaltar que os pacientes em hemodiálise apresentam maior sensibilidade, podendo haver acúmulo de metabólitos ativos da heparina, os quais não são detectados pelo ensaio antifator Xa. Dessa forma, não é aconselhável o uso da enoxaparina para a população de pacientes dialíticos^{12,13}.

Embora não seja evidente se pacientes em diálise com infarto miocárdico com elevação de segmento ST obtêm as mesmas vantagens com trombolíticos como aqueles com função renal normal, recomenda-se a administração apropriada para os portadores de insuficiência renal. A presença de pico hipertensivo é um fator de risco significativo para hemorragia em pacientes com insuficiência renal, portanto é fundamental o controle da pressão adequado para que se possa administrar trombolíticos como estratégia de reperfusão.

Existe uma tendência, na prática clínica, de subtratar os pacientes renais crônicos com infarto agudo do miocárdio com trombolíticos. Entre as razões, ressaltam-se a possibilidade de coagulopatias e a presença de distúrbios plaquetários na IRC.

Dragu *et al.*, em publicação recente¹⁴, questionaram se a intervenção coronária percutânea primária seria a melhor estratégia de reperfusão no paciente com IRC não dialítica (creatinina sérica > 1,5 mg/dL) na vigência de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST. Curiosamente, demonstrou-se que esse grupo de pacientes se beneficia com a trombólise em vez de angioplastia coronária. Como se observa na figura 1, o risco de óbito aumenta quatro vezes no primeiro ano pós-infarto quando se opta pela intervenção percutânea. A principal razão para essa mortalidade exacerbada é a piora da função renal secundária à toxicidade do contraste.

De forma prática, para os pacientes renais crônicos, por serem de alto risco, a intervenção coronária percutânea primária ainda é a modalidade de reperfusão preferencial. Os cuidados pós-contraste devem ser instituídos imediatamente. As vantagens da intervenção percutânea no infarto agudo do miocárdio são muito bem estabelecidas. Por outro lado, dados recentes demonstraram que nos casos em que o paciente foi reperfundido com até três horas de evolução, a terapia trombolítica se mostrou tão eficaz quanto a intervenção coronária percutânea primária, cuja superioridade ficou demonstrada nos casos de maior risco e maior tempo de

evolução. Sendo assim, a tendência é selecionar o método de recanalização considerando tais fatores¹⁵.

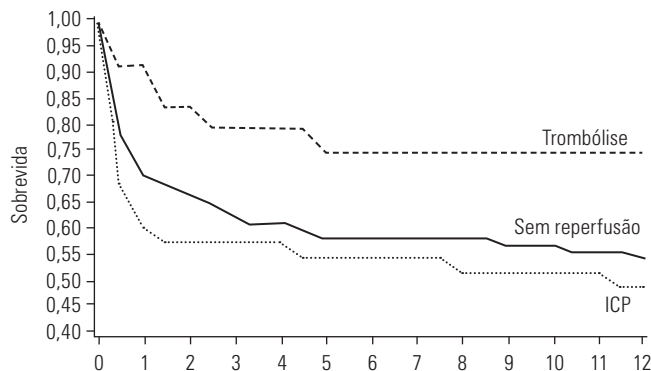


Figura 1. Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para pacientes com disfunção renal tratados com trombólise, intervenção coronária percutânea primária (ICP) ou sem terapia de reperfusão.

ESTATINAS E CONSEQUÊNCIAS CARDIOVASCULARES NA IRC

A recomendação geral que IRC, quando associada à microalbuminúria, deve ser considerada um risco "equivalente" de DAC aumenta de maneira significativa o número de pacientes com disfunção renal que eventualmente podem se favorecer das terapias de redução lipídica¹⁶.

Sabe-se que em pacientes sem doença renal, a estatina tem demonstrado benefícios cardiovasculares e melhora nas complicações cardiovasculares. No entanto, a patogênese da aterosclerose em pacientes com doença renal pode ser consideravelmente diferente daquela da população geral. Assim, os efeitos da estatina nas consequências pós-infarto do miocárdio ainda são incertos.

Em pacientes crônicos, uma análise do *Treating to New Targets* (TNT) sugere que pacientes com ligeira a moderada disfunção renal têm benefício ainda maior com a redução dos lipídios do que pacientes com função renal normal¹⁷. Um grande estudo randomizado, 4D trial¹⁸, foi realizado para avaliar a eficácia da redução dos lipídios em pacientes em estágio final de doença renal. O estudo que foi limitado a pacientes diabéticos não encontrou diferenças entre a terapia com estatina e a terapia com placebo com relação a óbito cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não-fatal e acidente vascular cerebral¹⁹.

ABORDAGEM DA DAC EM PACIENTES EM TRATAMENTO HEMODIALÍTICO

Como citado anteriormente, a doença cardiovascular representa o melhor preditor de mortalidade em pacientes com IRC²⁰. Além das características demográficas desfavoráveis desse

grupo, outros fatores de risco adicionais devem ser levados em consideração:

- anemia – passível de correção com eritropoietina;
- níveis elevados de homocisteína;
- níveis elevados de fibrinogênio – mais expressivos na diálise peritoneal;
- estresse oxidativo aumentado;
- doença renal crônica – fator de risco independente para o desenvolvimento de DAC;
- uremia e terapia de substituição renal;
- alterações do metabolismo ósseo – a calcificação vascular que acometer nos pacientes dialíticos está associada a aumento da ingesta de cálcio, alterações do produto cálcio x fósforo, tempo em diálise, hipertensão, entre outros fatores;
- inibição do óxido nítrico.

Tendo-se em vista que os pacientes dialíticos com DAC apresentam elevadas taxas de mortalidade, uma adequada avaliação cardiovascular deve ser realizada logo no início do tratamento dialítico. Existem circunstâncias especiais em que os pacientes dialíticos devem ser avaliados a intervalos regulares – aqueles em lista de transplante renal a cada 12 a 36 meses, a depender da existência ou não de diabetes melito.

A avaliação da doença cardíaca também deve ser realizada em pacientes que apresentam hipotensão recorrente e insuficiência cardíaca não responsiva a mudanças do peso seco.

A angiografia coronariana é o padrão-ouro para o diagnóstico de DAC. Está indicada a pacientes sintomáticos que possam necessitar de angioplastia ou revascularização do miocárdio ou pacientes em avaliação pré-transplante.

É importante enfatizar que, diante de um paciente em tratamento hemodialítico com lesões coronarianas críticas, na escolha entre tratamento clínico e cirúrgico, deve-se considerar que cada sessão de hemodiálise representa um esforço cardiovascular.

Em resumo, ao se iniciar a diálise, todos os pacientes devem ser avaliados para doença cardíaca coronariana – eletrocardiograma, ecocardiograma e testes adicionais de acordo com o grau de risco cardiovascular, presença ou desenvolvimento de sintomas.

MANUSEIO DA NEFROPATIA PÓS-CONTRASTE

A administração de radiocontraste pode levar a lesão renal aguda ou agudização de doença preexistente. Esse quadro, com frequência, é reversível e tem início em 24 a 48 horas após a administração do contraste. Entretanto, apesar da habitual evolução benigna, há evidências de que o desenvolvimento da nefrotoxicidade esteja associado à piora do prognóstico geral do paciente²¹.

Em especial, com relação ao contraste iodado, existem estratégias de prevenção já bem definidas²²:

- hidratação vigorosa, se possível, 1 mL/kg/h de solução salina antes do procedimento;
- uso de baixas doses de contraste, evitando-se exames repetidos em curtos intervalos de tempo (48 a 72 horas);
- evitar depleção volêmica e antiinflamatórios não-hormonais que podem aumentar a vasoconstrição renal;
- administração de bicarbonato de sódio, 3 mL/kg/h de solução bicarbonatada (Bic Na⁺ a 8,4% 150 mL + SG a 5% 850 mL) uma hora antes do exame seguido de 1 mL/kg/h por mais seis horas;
- administração de N-acetil-cisteína, 1.200 mg, duas vezes ao dia, na véspera e no dia do exame;
- uso simultâneo de solução bicarbonatada e N-acetil-cisteína.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As expressivas taxas de mortalidade em pacientes portadores de IRC e DAC sugerem que é mandatória uma adequada avaliação cardiovascular nesse grupo, particularmente no início do tratamento hemodialítico.

Existem evidências crescentes de que pacientes com graus leves e moderados de insuficiência renal também podem apresentar pior prognóstico da doença coronariana quando comparados àqueles com função renal preservada.

REFERÊNCIAS

1. Ix JH, Shlipak MG, Liu HH, Schiller NB. Association between renal insufficiency and inducible ischemia in patients with coronary artery disease: The Heart and Soul Study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3233-9.
2. US Renal Data System. USRDS 2007 Annual Data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2008;51 (Suppl 1):S1-7.
3. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1535.
4. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as 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;108:2154-60.
5. Inrig JK, Patel UD, Briley LP, et al. Mortality, kidney disease and cardiac procedures following acute coronary syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:934-40.
6. Robitaille R, Lafrance JP, Leblanc M. Altered laboratory findings associated with end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006;19:373-9.
7. Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation* 2002;106:2871-6.
8. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346: 2047-51.
9. McCullough PA, Nowak RM, Foreback C. Performance of multiple cardiac biomarkers measured in the emergency department in patients with chronic kidney disease and chest pain. *Acad Emerg Med* 2002;9:1389-92.
10. Melloni C, Alexander KP, Milford-Beland S, et al. Crusade Investigators. Prognostic value of troponins in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes and chronic kidney disease. *Clin Cardiol* 2008;31:125-9.
11. Green TR, Golper TA, Swenson RD. Diagnostic value of creatine kinase MB isoenzyme in chronic hemodialysis patients: a longitudinal study. *Clin Nephrol* 1986;25:22-8.

12. Apple FS, Sharkey SW, Hoefft P. Prognostic value of serum cardiac troponin I and T in chronic dialysis patients: a 1-year outcome analysis. *Am J Kidney Dis* 1997;29:399-409.
13. Brophy DF, Martin EJ, Gehr TW, et al. Enhanced anticoagulant activity of enoxaparin in patients with ESRD as measured by thrombin generation time. *Am J Kidney Dis* 2004;44:270-7.
14. Brophy DF, Carr ME Jr, Martin EJ, et al. The pharmacokinetics of enoxaparin do not correlate with its pharmacodynamic effect in patients receiving dialysis therapies. *J Clin Pharmacol* 2006;46:887-94.
15. Dragu R, Behar S, Sandach A, et al. Should primary percutaneous coronary intervention be the preferred method of reperfusion therapy for patients with renal failure and ST-elevation acute myocardial infarction? *Am J Cardiol* 2006;97:1142-5.
16. Nicolau JC, Maia LN. Terapêutica medicamentosa no infarto agudo do miocárdio. Nobre F, Serrano CV, eds. Tratado de Cardiologia SOCESP. São Paulo: Manole, pp. 662-74, 2005.
17. Hyre AD, Fox CS, Astor BC. The impact of reclassifying moderate CKD as a coronary heart disease risk equivalent on the number of US adults recommended lipid-lowering treatment. *Am J Kidney Dis* 2007;49:37-43.
18. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1448-53.
19. Wanner C, Krane V, Marz W. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-42.
20. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO study. *Kidney Int* 2004;65:2380-9.
21. Rudnick M, Feldman H. Contrast – Induced nephropathy: what are the true clinical consequences?. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:263-72.
22. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, et al. Renal insufficiency following contrast media administration trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007;115:1211-7.