



PROGRAMA DE APRIMORAMENTO  
PROFISSIONAL  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
COORDENADORIA DE RECURSOS  
HUMANOS



**GIANE SAKAMOTO YONEDA**

**DOSAR SIMULTANEAMENTE AMINOTRANSFERASES ALT E AST É  
NECESSÁRIO?**

RIBEIRÃO PRETO  
2016



PROGRAMA DE APRIMORAMENTO  
PROFISSIONAL  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
COORDENADORIA DE RECURSOS  
HUMANOS



**GIANE SAKAMOTO YONEDA**

**DOSAR SIMULTANEAMENTE AMINOTRANSFERASES ALT E AST É  
NECESSÁRIO?**

Monografia apresentada ao Programa de Aprimoramento Profissional/CRH/SES-SP, elaborada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP/ Departamento de Apoio Médico.

**Área:** Aprimoramento em Análises Clínicas

**Orientadora:** Tânia Maria B. Trevilato

**Supervisora Titular:** Tânia Maria B. Trevilato

RIBEIRÃO PRETO  
2016

## RESUMO

O fígado é um órgão complexo que atua na síntese de proteínas, armazenamento de ferro e de vitaminas (A, B12, D, E, K), degradação hormonal e na inativação e excreção de drogas e de toxinas. Enzimas são proteínas capazes de ativar substratos específicos e apresentam propriedades catalíticas, acelerando reações químicas sem serem consumidas ou alteradas durante o processo. As aminotransferases, a fosfatase alcalina e a gama glutamil transferase são as enzimas mais importantes para a avaliação da função hepática. As transaminases têm ampla distribuição pelo organismo, sendo que as atividades mais elevadas de AST (TGO) concentram-se no miocárdio, fígado, músculo esquelético e é encontrada mais especificamente nas mitocôndrias. Já a ALT (TGP) está presente principalmente no fígado, sendo considerada marcador específico de dano hepático, encontrada de forma predominante no citoplasma. No presente estudo, nosso objetivo foi analisar os pedidos simultâneos das duas aminotransferases, no Setor de Bioquímica do Laboratório Central de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP (HCFMRP-USP), no período de 01 a 30 de Abril de 2016. As 5 clínicas com maior número de pedidos dessas enzimas foram a AOG (Ambulatório de Oncologia Geral), a HEAB (AME- Hospital Estadual de Américo Brasiliense), a ASID (Síndrome da Imunodeficiência), a AHPA (Hepatite) e a AIMU (Doenças Reumáticas). Todos os exames selecionados (exames de pacientes com pedido simultâneo de ALT e AST) foram analisados, separadamente, por cada clínica, a fim de fazer a comparação entre os valores de AST e ALT. Em 86,53% dos exames analisados, os valores dessas enzimas foram iguais qualitativamente, ou seja, as duas estavam com valores considerados normais ou com valores considerados anormais, simultaneamente; em 13,46%, encontraram-se diferentes entre si, ou seja, AST normal com ALT anormal ou AST anormal com ALT normal. Sugerimos um estudo prospectivo para avaliar caso a caso.

**Palavras-chave:** Fígado. Enzimas hepáticas. Aminotransferases.

## LISTA DE ABREVIATURAS

pH.....	Potencial hidrogeniônico
FALC.....	Fosfatase alcalina
REL.....	Retículo endoplasmático liso
EPS.....	Eletroforese de proteínas séricas
GGT.....	Gama glutamil transferase
AST.....	Aspartato aminotransferase
ALT.....	Alanina aminotransferase
HCFMRP.....	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
MDH.....	Malato desidrogenase
nm.....	Nanômetro
NAD.....	Dinucleótido de nicotinamida e adenina
mL.....	Mililitro
LIS.....	Sistema de Informação Laboratorial
AOGE.....	Ambulatório de Oncologia Geral
HEAB.....	Hospital Estadual de Américo Brasiliense
ASID.....	Ambulatório de Síndrome da Imunodeficiência
AHPA.....	Ambulatório de Hepatite
AIMU.....	Ambulatório de Doenças Reumáticas

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Pedidos de AST e ALT no Setor de Bioquímica do HCFMRP-USP, no mês de Abril de 2016.....	21
Tabela 2. Legenda das clínicas de maior demanda solicitantes de AST e ALT.....	21
Tabela 3. Comparação qualitativa entre os resultados de AST e ALT, em Abril de 2016.....	22
Tabela 4. Comparação qualitativa percentual entre os resultados de AST e ALT, em Abril de 2016.....	22

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura microscópica do fígado.....	8
Figura 2. Metabolismo da bilirrubina.....	12
Figura 3. Eletroforese de proteínas.....	14

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	7
1.1 FISILOGIA E HISTOLOGIA HEPÁTICA.....	7
1.2 VISÃO GERAL DAS ENZIMAS.....	8
1.2.1 ENZIMAS HEPÁTICAS.....	9
1.3 TESTES BIOQUÍMICOS PARA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO HEPÁTICA.....	10
1.3.1 FOSFATASE ALCALINA.....	10
1.3.2 BILIRRUBINAS.....	11
1.3.3 PROTEÍNAS TOTAIS E ALBUMINA.....	13
1.3.4 GAMA GLUTAMIL TRANSFERASE .....	15
1.3.5 DESIDROGENASE LÁCTICA.....	16
1.3.6 AMINOTRANSFERASES.....	16
<b>2 OBJETIVO</b> .....	19
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	20
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	21
4.1 PRINCIPAIS CLÍNICAS MÉDICAS SOLICITANTES DE AST E ALT.....	21
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	24
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	25

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 FISIOLOGIA E HISTOLOGIA HEPÁTICA

O fígado é um órgão muito complexo que realiza várias funções vitais. É o maior órgão do corpo humano representando 2,5 a 4,5% de toda a massa corporal e pesa em torno de 1500g. O fígado é um órgão altamente irrigado, recebendo um suprimento sanguíneo duplo. Cerca de 20% do seu fluxo provém da artéria hepática e é rico em O<sub>2</sub>, enquanto 80% são ricos em nutrientes e provém da veia porta. Devido a isso, o fígado é capaz de controlar as substâncias que são absorvidas em todo sistema digestivo e determinar quais serão absorvidas e de que forma, na circulação sistêmica (NUNES; MOREIRA, 2007). Órgão essencialmente metabólico que atua na síntese de proteínas, no armazenamento de ferro e de vitaminas (A, B12, D, E, K), na degradação hormonal e na inativação e excreção de drogas e de toxinas (JESUS; SOUSA; BARCELOS, 2014).

Histologicamente, o fígado é organizado em lóbulos (figura 1), com as áreas portais na periferia e as veias centrais no centro de cada lóbulo. Os hepatócitos são as células mais importantes do fígado, correspondendo a 2/3 da sua massa. Eles estão dispostos de uma maneira que os possibilita manter contato direto com o sangue arterial e venoso portal. Além dos hepatócitos, esse órgão é formado por células endoteliais fenestradas, componentes biliares e células de Kupffer. Este último grupo compreende às porções onde há maior acúmulo de macrófagos responsáveis pela fagocitose de diversas substâncias (NUNES; MOREIRA, 2007).

Do ponto de vista fisiológico, o órgão é organizado em ácinos, no qual os fluxos sanguíneo portal e arterial entram pelas áreas portais/peroportais. A zona 1 dos ácinos é a zona mais irrigada e oxigenada. Os hepatócitos desta área são mais resistentes a um compromisso circulatório, com maior capacidade de regeneração e possuem um maior número de enzimas para realização do metabolismo oxidativo. Na zona 2, os hepatócitos intermediários expressam um padrão enzimático misto entre os hepatócitos da zona 1 e 3. Já os hepatócitos que se encontram adjacentes às veias centrais constituem a zona 3 do ácino, sendo menos irrigados e com menores concentrações de nutrientes e oxigênio, portanto, são mais susceptíveis à lesão e tem menor capacidade regenerativa (NUNES; MOREIRA, 2007).



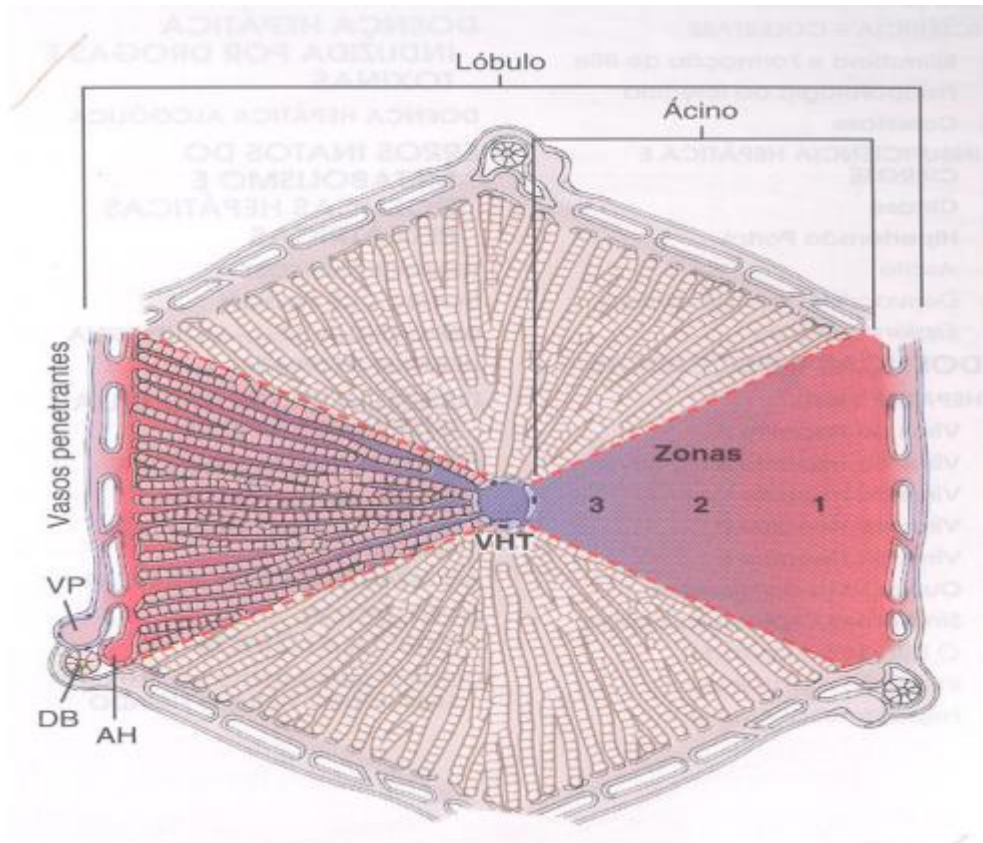


Figura 1. Estrutura hepática microscópica. O lóbulo hepático clássico é centrado em torno de uma veia central (VHT). O ácino triangular tem na base os vasos penetrantes que se estendem a partir das veias porta (VP) e artérias hepáticas (AH) para penetrar no parênquima. O ápice é formado pela veia central. As zonas 1, 2 e 3 representam regiões metabólicas distintas. DB –ducto biliar (NUNES; MOREIRA, 2006).

## 1.2 VISÃO GERAL DAS ENZIMAS

As enzimas são proteínas capazes de ativar substratos específicos, ou seja, possuem elevado grau de especificidade. Apresentam propriedades catalíticas, acelerando reações químicas sem serem consumidas ou alteradas durante o processo (BISHOP, 1991). A interação enzima-substrato corresponde à ligação da molécula do substrato ao centro ativo da enzima (KAPLAN, 1996).

A atividade da enzima depende da integridade de sua estrutura, portanto, alterações como altas temperaturas, extremos de pH e adição de compostos químicos podem causar desnaturação enzimática (LEHNINGER, 1995).

As enzimas do organismo são produzidas intracelularmente e podem ser classificadas em:

- Enzimas específicas do plasma: tornam-se ativas no plasma e participam da coagulação sanguínea, da fibrinólise e do sistema complemento. Como por exemplo, fator X.
- Enzimas secretadas: após serem ativadas, atuam nos líquidos extracelulares. Como exemplo, lipase.
- Enzimas celulares: normalmente, são encontradas em baixas concentrações no soro, mas podem estar elevadas devido à sua liberação de tecidos lesionados. Como exemplo, aminotransferases (BLOCK, 2004).

Normalmente, as atividades enzimáticas permanecem constantes, ocorrendo um equilíbrio entre a taxa de penetração da enzima na circulação e a taxa de remoção ou inativação dela. Quando esse equilíbrio é alterado, a atividade enzimática fica aumentada ou diminuída. A elevação pode ocorrer devido a algumas condições: efeito ativador, proliferação de um tipo particular de célula produtora de enzima, diminuição da remoção de enzimas do plasma e lesão celular extensa (TIETZ, 1998; MOTTA, 2003).

Já a redução nos níveis da atividade enzimática é menos comum e ocorrem na síntese enzimática reduzida, como por exemplo, na insuficiência hepática, na deficiência congênita de enzimas e na presença de variantes enzimáticas com baixa atividade biológica. (MOTTA, 2003).

### 1.2.1 Enzimas hepáticas

As aminotransferases, a fosfatase alcalina e a gama glutamil transferase são umas das enzimas mais importantes para a avaliação da função hepática. Apesar de não serem organo-específicas, aparecem elevadas em doenças hepáticas, podendo refletir dano hepático (MINCIS, 2007). Em distúrbios nutricionais, também há aumento na concentração dessas enzimas (TIETZ, 1998; MOTTA, 2003).

### 1.3 TESTES BIOQUÍMICOS PARA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO HEPÁTICA

#### 1.3.1 Fosfatase Alcalina

A fosfatase alcalina (FALC) compreende um grupo de enzimas fosfohidrolases com atividade ótima em pH alcalino e alguns íons como magnésio, cobalto e manganês ativam essa enzima (VOET, 2006). As isoformas plasmáticas mais abundantes são codificadas por um único gene presente no cromossomo 1, produzindo a isoenzima não específica de tecido, encontrada nos rins, no fígado e nos ossos. Já a FALC de origem placentária e intestinal é codificada por 2 genes no cromossomo 2 e um outro gene nesse cromossomo é responsável pela codificação da chamada isoenzima germinativa, a qual possui algumas semelhanças antigênicas e físicas com a placentária (HENRY, 2008).

Os hepatócitos produzem FALC hepática, a qual se encontra ligada à superfície canalicular das células. Os osteoblastos sintetizam FALC óssea, que provavelmente participa da clivagem do pirofosfato, um inibidor da mineralização óssea. E as células do epitélio intestinal produzem a FALC intestinal, que é liberada no intestino após a ingestão de alimentos ricos em gordura (HENRY, 2008).

Os valores dessa enzima são dependentes da idade e do sexo. Na infância, as atividades aumentam gradativamente na primeira década, atingindo valores de pico 3 a 4 vezes os dos adultos normais, sendo mais altos nos meninos. Essas concentrações elevadas nas crianças são resultantes da isoenzima óssea. Por volta dos 20 anos, as concentrações séricas declinam gradativamente e são similares em homens e mulheres até os 50 anos. A gravidez gera aumentos nos níveis da FALC, principalmente, pela isoenzima placentária, mas também como resultado do aumento da forma óssea (VALENZUELA, 1987). Outros fatores afetam a atividade da FALC, como por exemplo, a massa corporal (SALVAGGIO, 1991), os contraceptivos orais (DUFOUR, 1998a; SCHIELE, 1998), os agentes antiepiléticos (NIJHAWAN, 1990), o tabagismo (KALLIONIEMI, 1987), a transfusão sanguínea (KYD, 1998), entre outros.

Como essa enzima está localizada nas membranas de revestimento dos canalículos biliares, seus níveis estão aumentados na obstrução do trato biliar, assim, está muito elevada nas obstruções biliares intra ou extra hepáticas e na cirrose. Também há aumento da sua concentração em lesões expansivas

(carcinoma hepatocelular primário, metástases, abscessos e granuloma), hepatite viral, mononucleose infecciosa, hiperparatireoidismo primário e secundário, colangite e câncer de cabeça de pâncreas (MOTTA, 2003). Há elevação nos níveis séricos da FALC no crescimento ósseo normal da infância e da adolescência, nas fraturas ósseas, na doença de Paget, na osteomalácia e no raquitismo, no qual os níveis da enzima podem cair lentamente para os valores normais quando há tratamento com vitamina D. Já na osteoporose, a concentração sérica geralmente é normal (MILLER, 2003).

### 1.3.2 Bilirrubinas

A bilirrubina é o principal metabólito do heme, encontrado na hemoglobina, na mioglobina e nos citocromos. Por volta de 250 a 350 mg de bilirrubina são produzidos, por dia, em adultos saudáveis e, aproximadamente, 85% derivam da mobilização de eritrócitos senescentes (CHOWDHURY, 1988; BERK, 1994a; BERLIN, 1981).

Em condições fisiológicas, a maioria dos eritrócitos normais é retirada da circulação após 120 dias de vida pelas células reticuloendoteliais do baço, do fígado e da medula óssea. Dentro das células fagocíticas, há a lise dos eritrócitos e a degradação da hemoglobina. A globina é degradada, o anel de ferroprotoporfirina é quebrado e o ferro parcialmente reutilizado para a síntese do heme. O produto tetrapirrólico resultante é a biliverdina, convertida em bilirrubina pela biliverdina redutase. Essa bilirrubina é denominada não conjugada ou indireta, é lipossolúvel e liga-se reversivelmente à albumina, pela qual é transportada no plasma (MARTINELLI, 2004).

O fígado possui importante função no metabolismo da bilirrubina, sendo responsável pela captação, conjugação e excreção (MARTINELLI, 2004). Nele, a bilirrubina livre e a transportada pela albumina entram no espaço de Disse. A bilirrubina liga-se às proteínas Y e Z e, finalmente, une-se à ligandina, que a transporta até o retículo endoplasmático liso (REL) para a conjugação. No REL, a bilirrubina é esterificada em ácido glicurônico pela ação da enzima UDP-glicuronil transferase, produzindo di-conjugados e alguns monoglicuronídeos e triglicuronídeos da bilirrubina. A forma conjugada chega à membrana canalicular dos hepatócitos e entra no sistema biliar através de um processo com gasto de energia, e, por fim,

chega ao trato intestinal. Essa bilirrubina é hidrossolúvel, podendo ser filtrada pelo glomérulo e aparecer na urina (HENRY, 2008).

Uma vez no intestino, a bilirrubina é metabolizada pelas bactérias, produzindo urobilinogênio, que é hidrossolúvel e pode ser reabsorvido e sofrer circulação enteroepática (MARTINELLI, 2004). O urobilinogênio intestinal é convertido em pigmentos das fezes, a estercobilina (HENRY, 2008).

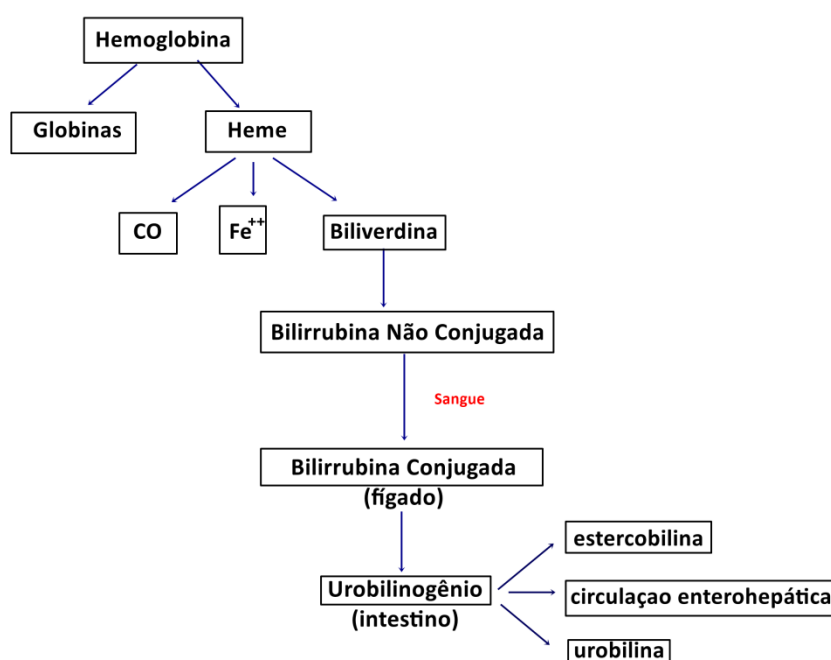


Figura 2. Esquema simplificado do metabolismo da bilirrubina. Fonte: Autoria própria.

Existem vários distúrbios congênitos do metabolismo da bilirrubina que podem se caracterizar com icterícia ou bilirrubina sérica elevada, sendo os mais comuns a Síndrome de Gilbert (atividade reduzida da UDP), Síndrome de Crigler-Najjar (deficiência da UDP) e Síndrome de Dubin-Johnson (pigmento melânico nos hepatócitos) (HENRY, 2008).

A concentração plasmática de bilirrubina reflete o balanço entre a taxa de produção e o clareamento hepático. Portanto, em uma produção aumentada ou prejuízo em um ou mais passos da metabolização ou excreção hepática da bilirrubina, pode ocorrer níveis séricos aumentados da bilirrubina. Dependendo da

causa da hiperbilirrubinemia, pode-se ter o predomínio da bilirrubina conjugada ou da não conjugada. Como causas da hiperbilirrubinemia não conjugada, tem-se:

- Aumento da produção de bilirrubina (hemólise; eritropoiese ineficaz);
- Diminuição da captação hepática/transporte da bilirrubina (drogas, jejum, sepse);
- Distúrbios da conjugação da bilirrubina (Síndrome de Gilbert, Síndrome de Crigler-Najjar I e II, drogas, doença hepatocelular, sepse).

Já a hiperbilirrubinemia conjugada pode ser causada pelos seguintes fatores:

- Defeitos na excreção da bilirrubina/intra-hepáticos (Síndrome de Dubin-Johnson, Síndrome de Rotor, doença hepatocelular, drogas, sepse);
- Obstrução biliar extra-hepática (cálculos, estenoses, tumores).

Além disso, efeitos em mais de uma etapa do metabolismo da bilirrubina também é possível, o que é chamado de causa multifatorial (MARTINELLI, 2004).

Os valores da bilirrubina total são dependentes do sexo e da idade. As concentrações máximas ocorrem por volta dos 14 aos 18 anos, diminuindo para níveis estáveis por volta dos 25 anos (NOTTER, 1985). Nos homens, os níveis no soro são mais elevados que nas mulheres, em todas as idades (NOTTER, 1985; DUFOUR, 1998a, CARMEL, 1985). Exercícios extenuantes também causam essa elevação sérica (DUFOUR, 1998b).

### 1.3.3 Proteínas totais e albumina

Os hepatócitos são responsáveis por sintetizar e secretar lipoproteínas de densidade muito baixa, que são convertidas em outras lipoproteínas séricas. Através do catabolismo proteico, aminoácidos são desaminados formando amônia. Por ser um metabólito tóxico, a amônia deve ser rapidamente convertida em ureia, sendo esta conversão, realizada, principalmente, no fígado (SCHINONI, 2006).

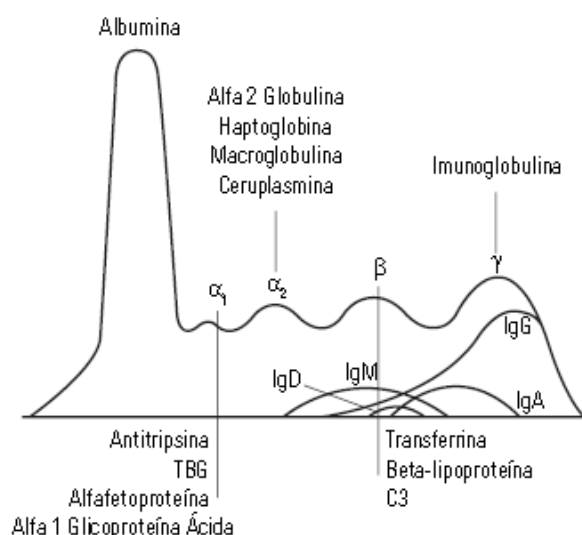
A dosagem de proteínas totais demonstra condições relacionadas à desidratação e às doenças hepáticas. A proteína plasmática de maior importância clínica produzida pelo fígado é a albumina, cuja dosagem sérica reflete a capacidade funcional hepática. Entretanto, é importante considerar que outros fatores também

influenciam os valores de albumina sérica, como exercícios físicos, tabagismo e hábitos alimentares vegetarianos (SCHINONI, 2006).

A hipoalbuminemia é comum nas doenças hepáticas como a cirrose. Caso não haja doença hepática, deve-se excluir síndromes de mal nutrição ou síndromes em que há grande perdas de albumina pela urina ou pelo intestino (NUNES; MOREIRA, 2007).

Além da albumina, as globulinas são quantificadas entre as proteínas totais. As globulinas alfa e beta são sintetizadas pelos hepatócitos, enquanto as globulinas gama (imunoglobulinas) são produzidas principalmente pelos linfócitos. Em casos de doença hepática crônica, o fígado é incapaz de filtrar antígenos de bactérias da flora intestinal, liberando-os para a circulação sistêmica, o que estimula os linfócitos a produzirem imunoglobulinas, enquanto que a produção de alfa e beta globulinas pelo hepatócito é comprometida (NUNES; MOREIRA, 2007).

A eletroforese de proteínas séricas (EPS) é o método laboratorial utilizado para separar proteínas presente no plasma em frações, de acordo com suas respectivas cargas elétricas, utilizando-se de forças eletroforéticas presentes no sistema. É o teste de triagem mais utilizado para investigação de anormalidades proteicas no sangue (SILVA; LOPES; FARIA, 2008). Os resultados são expressos sob forma percentual e de concentração das diversas frações e em forma gráfica (Figura 3)



**Figura 3. Algumas das principais proteínas encontradas em cada banda eletroforética (SILVA; LOPES; FARIA, 2008).**

A amostra de soro é aplicada sobre um meio composto de acetato de celulose ou gel de agarose e, em seguida, sofre a ação de um potencial elétrico gerado por um polo positivo (ânodo) e outro negativo (cátodo). Este potencial provoca a migração das proteínas em direção ao ânodo, percorrendo distâncias distintas de acordo com seu peso molecular e sua carga elétrica. A revelação das frações é feita corando-se as bandas produzidas após a corrida eletroforética (SILVA; LOPES; FARIA, 2008).

#### 1.3.4 Gama glutamil transferase

A enzima gama glutamil transferase (GGT) é responsável por catalisar a transferência do grupo gama glutamil de peptídeos ou de outros compostos que o contenham para um aceptor (BLOCK, 2004). Existem várias isoenzimas da GGT que podem ser identificadas por eletroforese (NEMESANSZKY, 1985). A liberação da enzima pelas células está primariamente relacionada com a liberação dos fragmentos de membrana; rins e intestino parecem contribuir pouco para a GGT total, sendo o fígado a principal fonte de atividade dessa enzima (HENRY, 2008). Tem função no transporte de aminoácidos e peptídeos através das membranas celulares, na síntese proteica e na regulação dos níveis de glutatona tecidual (BLOCK, 2004).

Os valores da GGT podem apresentar alterações de acordo com sexo e idade. Além disso, sua concentração é 2 vezes mais alta em pessoas de origem africana que de origem europeia (MANOLIO, 1992). Outros fatores que também afetam a atividade dessa enzima são: massa corporal (SALVAGGIO, 1991), tabagismo (NILSSEN, 1990), gravidez e medicamentos (COMBES, 1977).

A GGT é um indicador sensível de doenças inflamatórias e de lesão hepática, estando bem elevada em casos de obstrução biliar intra ou pós hepática. Ela tem maior especificidade que a FALC e a TGO (transaminase oxalacética) para avaliação de doença hepática, pois não se eleva na doença óssea e nem na doença muscular esquelética e, além disso, sua elevação ocorre mais precocemente e persiste por mais tempo. A determinação dessa enzima serve para diferenciar colestases mecânica e viral das induzidas por drogas, nas 2 primeiras, a FALC e a GGT estão aumentadas igualmente, já nas colestases induzidas por drogas, os valores da GGT são muito mais altos. Também há elevação na sua concentração



em pacientes que usam fenobarbital, fenitoína, entre outras e em pacientes com câncer hepático primário ou secundário (metástase) (BULA ANALISA; VOET, 2006).

Esta enzima é útil na seleção de alcoólatras. No alcoolismo crônico, seus níveis séricos diminuem com a retirada do álcool e se elevam com a exposição ao mesmo. Por isso, a dosagem da GGT é usada em centros de tratamento de alcoólatras, para registrar o sucesso da terapia e identificar os pacientes que retomaram ao alcoolismo após a alta. (BULA ANALISA; MILLER, 2003).

### 1.3.5 Desidrogenase láctica

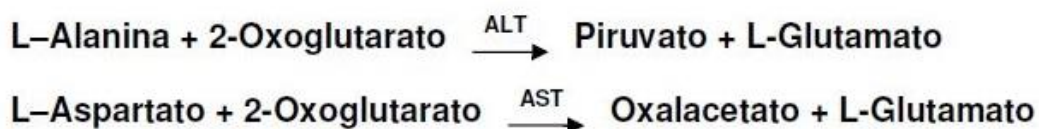
A desidrogenase láctica (LDH) é encontrada em vários tecidos como coração, hemácias, fígado, músculo esquelético, rim, cérebro, pulmões e tecido linfóide. Devido a essa diversificada distribuição pelos tecidos, a dosagem de LDH total não é um indicador específico para doenças hepáticas ou cardíacas. Porém, quando avaliada em conjunto com outras enzimas, torna-se bastante útil para o diagnóstico de diversas patologias (LOPES, 1998).

Pequenas alterações da LDH total são encontradas em pacientes com hepatite aguda, nas icterícias obstrutivas e na cirrose. Quando fracionada em isoenzimas, o perfil para doenças hepáticas é de aumento das frações LDH<sub>4</sub> (moderado) e LDH<sub>5</sub> (acentuado) (LOPES, 1998).

Para dosagem de LDH total em soro, há métodos colorimétricos, fluorimétricos e espectrofotométricos. Os métodos mais utilizados para o fracionamento da LDH são a eletroforese e o teste do calor (LOPES, 1998).

### 1.3.6 Aminotransferases

Aspartato aminotransferase (AST ou TGO) e alanina aminotransferase (ALT ou TGP) catalisam a transferência reversível dos grupos amino de um aminoácido para o alfa-cetoglutarato, formando cetoácido e ácido glutâmico. Essas reações necessitam piridoxal fosfato (vitamina B6) como coenzima (LEHNINGER, 1995). As reações catalisadas pelas aminotransferases exercem papéis centrais tanto na síntese, como na degradação de aminoácidos (MOTTA, 2009).



As transaminases têm ampla distribuição pelo organismo. As atividades mais elevadas de AST encontram-se no miocárdio, no fígado, no músculo esquelético e, em pequenas quantidades, nos rins, no pâncreas, no baço, no cérebro, nos pulmões e nos eritrócitos (MOTTA, 2009). Já a ALT está presente no rim, mas principalmente no fígado, sendo considerada marcador específico de dano hepático (HENRY, 2008).

A AST é encontrada mais especificamente nas mitocôndrias (aproximadamente 80%) e a ALT é encontrada de forma predominante no citoplasma. Esta particularidade auxilia no diagnóstico de doenças hepáticas, pois, em dano hepático leve, a forma predominante no soro é a citoplasmática, enquanto que em lesões graves, há liberação da enzima mitocondrial (MOTTA, 2009).

A lesão do hepatócito é a causa mais importante do aumento de atividade das transaminases, no soro. Na maioria desse tipo de doença, a atividade da ALT é maior que da AST e, assim sendo, a relação AST/ALT (de Ritis) é menor que 1. Porém, em situações como hepatite alcoólica, cirrose e neoplasia hepáticas essa relação é maior que 1 (TIETZ, 2008).

Na hepatite viral e outras formas de doença hepática associada ao processo inflamatório e à necrose hepática, os níveis de AST e ALT no soro estão elevados, mesmo antes de aparecer os sinais e sintomas clínicos da doença, como por exemplo, a icterícia (KAPLAN, 1996).

Concentrações moderadamente elevadas dessas enzimas podem ser observadas na colestase extra-hepática, após ingestão de álcool, durante o *delirium tremens* e após a administração de drogas, como opiáceos, salicilatos e ampicilina. Um aumento de 5 a 10 vezes de ambas as enzimas pode ocorrer em pacientes portadores de carcinoma hepático primário ou metastático, com a AST geralmente maior que a ALT, mas frequentemente nos estágios iniciais dessa doença, os níveis são normais. Na cirrose, as concentrações séricas das enzimas variam com o estado do processo da doença; variam do normal superior a 4 ou 5 vezes o normal, com atividade da AST maior que da ALT (TIETZ, 2008).

Os níveis de AST e ocasionalmente de ALT aparecem aumentados na distrofia muscular progressiva e na dermatomiosite. Concentrações elevadas da AST são encontradas na embolia pulmonar, na gangrena, nas enfermidades hemolíticas, na pancreatite e em esmagamentos musculares (MILLER, 2003).

A idade e o sexo exercem efeitos nos valores de AST e ALT. Até aproximadamente os 15 anos, a ALT encontra-se mais elevada que a AST e depois disso, essa situação é invertida, apesar de que em alguns indivíduos isso reverta novamente após os 60 anos. A AST é 15% mais alta em homens de origem africana, porém ela é similar em mulheres de todas as etnias (MANOLIO, 1992). Índice elevado de massa corporal está associado a um aumento de 40 a 50% dos valores normais dessas enzimas (PITON, 1998). A atividade física também altera os valores de AST e, em menor grau, de ALT, nos homens (DUFOUR, 1998b).

A insuficiência renal gera diminuições da ALT e, em menor grau, da AST. Enquanto que a hemólise aumenta os níveis das 2 enzimas, pois a atividade delas nos eritrócitos é maior que no soro normal (HENRY, 2008).

Diminuir gastos e mão de obra (trabalhos desnecessários) justifica o intuito desta monografia, a qual visa analisar se, realmente, é preciso dosar AST e ALT sempre que se almeje acompanhar doença ou função hepática.

## **2 OBJETIVO**

Comparar os valores aumentados ou diminuídos das duas aminotransferases (ALT e AST), pedidos simultaneamente e sequencialmente, com suas clínicas de maior demanda, no Setor de Bioquímica do Laboratório Central de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP (HCFMRP-USP).

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Através da coleta de dados no sistema LIS (Sistema de Informação Laboratorial) do HCFMRP-USP, foi levantada a demanda dos pedidos de ALT e AST, no Setor de Bioquímica do Laboratório de Patologia Clínica no período de 01 a 30 de Abril de 2016. A definição das clínicas com maior número de solicitações desses exames foi determinada por contagem em tabela dinâmica no Excel 2010. Nessa tabela, pôde-se observar a quantidade de exames realizados durante o mês de Abril de 2016 e as 5 clínicas médicas de maior demanda responsáveis por essas solicitações. Após a seleção das 5 clínicas, foi feita uma comparação entre o pedidos simultâneos de ALT e AST para o mesmo paciente.

Os valores selecionados de AST e ALT foram tabelados, ou seja, verificou-se quando os 2 valores encontravam-se dentro ou fora dos valores de referência.

Para a dosagem dessas enzimas, são utilizados kits "GOT (AST) UV AA líquida e GPT (ALT) UV AA líquida, da Wiener lab. No "Procedimento Técnico Automatizado", a rotina do Setor de Bioquímica é realizada no aparelho Autoanalisador Bioquímico CT 600i.

Os resultados saem na unidade de medida U/L e o cálculo realizado pelo equipamento é  $AST \text{ e } ALT \text{ (U/L)} = \frac{340nm \text{ a } 37^{\circ}C}{\Delta A} \times Fc$ , em que o FC é dado pelo fabricante do kit.

O valor de referência de AST para homens é até 38U/L e para mulheres até 32 U/L. Já no caso da ALT, o valor de referência para homens é 41 U/L e para mulheres é 31 U/L.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 CLÍNICAS MÉDICAS DE MAIOR DEMANDA SOLICITANTES DE AST E ALT

<b>Pedidos de AST e ALT para o Setor de Bioquímica no mês de Abril de 2016</b>		
<b>Clínica</b>	<b>AST</b>	<b>ALT</b>
AOGE	450	421
HEAB	371	364
ASID	224	227
AHPA	204	208
AIMU	194	194
<b>Total</b>	<b>1443</b>	<b>1414</b>

Tabela 1. Total de pedidos da AST e ALT das 5 clínicas médicas de maior demanda, para o Setor de Bioquímica no mês de Abril de 2016.

<b>LEGENDA</b>	
AOGE	Ambulatório de Oncologia Geral
HEAB	AME - Hospital Estadual de Américo Brasiliense
ASID	Ambulatório de Síndrome da Imunodeficiência
AHPA	Ambulatório de Hepatite
AIMU	Ambulatório de Doenças Reumáticas

Tabela 2. Legenda das clínicas de maior demanda.

Os exames dos pacientes com pedido simultâneo de ALT e AST foram analisados, separadamente para cada clínica, a fim de fazer a comparação e determinar as porcentagens quando as 2 enzimas encontravam-se simultaneamente dentro ou fora dos valores de referência (Tabelas 3 e 4).

<b>COMPARAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS DE AST E ALT</b>			
<b>Clínica</b>	<b>AST igual ALT</b>	<b>AST diferente ALT</b>	<b>Total</b>
AOGE	357	52	409
HEAB	302	58	360
ASID	185	34	219
AHPA	181	23	204
AIMU	166	22	188

**Tabela 3. Comparação qualitativa entre os resultados de AST e ALT. Quantidade dos exames analisados em que AST e ALT encontraram-se iguais ou diferentes em relação aos seus valores de referência, no mês de Abril de 2016.**

<b>COMPARAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS DE AST E ALT (%)</b>		
<b>Clínica</b>	<b>AST igual ALT</b>	<b>AST diferente ALT</b>
AOGE	87,28%	12,71%
HEAB	83,88%	16,11%
ASID	84,47%	15,52%
AHPA	88,72%	11,27%
AIMU	88,29%	11,70%
<b>Média</b>	<b>86,53%</b>	<b>13,46%</b>

**Tabela 4. Comparação qualitativa dentre os resultados de AST e ALT, em porcentagem. Quantidade dos exames analisados, em porcentagem, em que AST e ALT encontraram-se iguais ou diferentes em relação aos seus valores de referência, no mês de Abril de 2016.**

Os resultados obtidos apontam que em 86,53% dos exames analisados, os valores de AST e ALT foram iguais qualitativamente, ou seja, as 2 enzimas estavam com valores considerados normais ou anormais, simultaneamente. E em 13,46% dos exames, esses valores encontraram-se diferentes entre si, ou seja, AST normal com ALT anormal ou AST anormal com ALT normal.

Há casos em que o paciente possui valores de determinados exames fora da referência estabelecida pelo laboratório, sem significar alguma patologia por ser simplesmente uma característica inerente ao indivíduo. Assim sendo, é necessário

analisar cada um dos resultados dos pacientes antes de afirmar que seu valor de AST ou ALT esteja realmente fora dos valores normais.

Existem situações em que somente uma dessas enzimas pode estar alterada, como por exemplo, na embolia pulmonar (aumento de AST) e também aquelas em que uma delas pode estar alterada sem alteração necessária da outra, como na distrofia muscular progressiva (MILLER, 2003). Interpretamos que não seria necessário o pedido de AST e ALT juntas, porém, isso ocorre quando se têm o diagnóstico definitivo da doença. A maioria dos exames solicitados nos laboratórios do HCFMRP é baseada em hipóteses diagnósticas, dessa forma, não podemos sugerir que o médico peça uma única enzima.



## 5 CONCLUSÃO

Sugerimos um estudo prospectivo com as cinco clínicas de maior demanda de pedidos dos exames, para se observar a porcentagem das hipóteses diagnósticas semelhantes ou diferentes dentro dos 86,53% de pedidos comuns para dosagens das aminotransferases.

A dosagem simultânea de AST e ALT deve se avaliar a necessidade caso a caso.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGUENA, S.M. Estudos das enzimas hepáticas na população terrena em Mato Grosso do Sul - Brasil. 2010. 53. Tese (Mestrado em Saúde) - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Mato Grosso do Sul.
2. BERK, P.D., NOYER, C. Structure, formation, and sources of bilirubin and its transport in plasma. *Semi Liver Dis.* 14: 325, 1994a.
3. BERLIN, N.I.; BERK, P.D. Quantitative aspects of bilirubin metabolism. *Blood.* 57: 983, 1981.
4. BISHOP, M.L.; DUBEN-ENGELKERK, J.L.; FODY, E.P. *Clinical Chemistry.* 2 ed. Philadelphia: J. B. Lippicott Company, 1991.
5. BLOCK, J.H.V.; BEALE, J.M. *Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry.* 11 ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
6. CARMEL, R.; WONG, E.T.; WEINER, J.M. et al. Racial differences in serum total bilirubin levels in health and in disease (pernicious anemia). *JAMA.* 253: 3416, 1985.
7. CHOWDHURY, J.R.; WOLKOFF, A.W.; ARIAS, I.M. Heme and bile pigment metabolism. In ARIAS, I.M.; JAKOBY, W.B.; POPPER, H. et al. *The liver: biology and pathobiology.* 2 ed. New York, Raven Press, 1988.
8. COMBES, B.; SHORE, G.M.; CUNNINGHAM, F.G. et al. Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in viral hepatitis: suppression in pregnancy and by birth control pills. *Gastroenterology.* 72: 271-274, 1977.
9. DUFOUR, D.R. Effects of habitual exercise on routine laboratory tests. *Clin Chem.* 44: A136, 1998b.

10. DUFOUR, D.R. Effects of oral contraceptives on routine laboratory tests. Clin Chem. 44: A137, 1998a.
11. GOLDANALISA: Informe Técnico do produto.
12. HENRY, J.B. Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. 20 ed. Barueri, SP: Manoli, 2008, p. 1734.
13. JESUS, G.C.; SOUSA, H.H.B.A.; BARCELOS, R.S.S. Principais patologias e biomarcadores das alterações hepáticas. Revistas estudos. 41: 525-537, 2014.
14. KALLIONIEMI, O.P.; NIEMINEN, M.M.; LEHTINEN, J. et al. Increased serum placental-like alkaline phosphatase activity in smokers originates from the lungs. Eur J Respir Dis. 71:170, 1987.
15. KAPLAN, L.A.; PESCE, A.J. Clinical Chemistry. 3 ed. St Louis: Mosby-year book, 1996.
16. KYD, P.A.; VOOGHT, K.D.; KERKHOFF, F. et al. Clinical usefulness of bone alkaline phosphatase in osteoporosis. Ann Clin Biochem. 35:717, 1998.
17. LEHNINGER, A.L.; NELSON, D.L.; COX, M.M. Princípios de bioquímica. São Paulo: Sarvier, 1995.
18. LOPES, H.J.J. Enzimas no laboratório clínico (aplicações diagnósticas). Gold Analise Diagnóstica Ltda. 1998.
19. MANOLIO, T.A.; BURKE, G.L.; SAVAGE, P.J. et al. Sex- and race related differences in liver-associated serum chemistry tests in young adults in the CARDIA study. Clin Chem. 38: 1853-1859, 1992.
20. MARTINELLI, A.L.C. Icterícia. Medicina, Ribeirão Preto, 37: 246-252, 2004.

21. MILLER, O. O laboratório e os métodos de imagem para o clínico. 9 ed. São Paulo: Atheneu, 2003.
22. MINCIS, M.; MINCIS, R. Enzimas hepáticas: por que são importantes para o estudo de doenças do fígado. *Prática Hospitalar*. 51: 44-48, 2007.
23. MOTTA, V.T. Bioquímica clínica para laboratório: princípios e interpretações. 4 ed. São Paulo: Médica Missau, 2003.
24. MOTTA, V.T. Bioquímica clínica para o laboratório (princípios e interpretações). 5 ed. Medbook. 2009.
25. NEMESANSZKY, E.; LOTT, J.A. Gamma-glutamyltransferase and its isoenzymes: progress and problems. *Clin Chem*. 31: 797-803, 1985.
26. NIJHAWAN, R.; WIERZBICKI, A.S.; TOZER, R. et al. Antiepileptic drugs, hepatic enzyme induction and raised serum alkaline phosphatase isoenzymes. *Int J Clin Pharmacol Res*. 10: 319, 1990.
27. NILSSEN, O.; HELGE-FORDE, O.; BRENN, T. The Tromso study - distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase. *Am J Epidemiol*. 132: 318-326, 1990.
28. NOTTER, D. Bilirubin. In: SIEST, G.; SCHIELE, F.; HENRY, J. et al. Interpretation of clinical laboratory tests. Foster City, CA, Biomedical Publications, 1985.
29. NUNES, P.P.; MOREIRA, A.L. Fisiologia Hepática (Texto de Apoio). Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Serviço de Fisiologia, p.1-26, 2007.

30. PITON, A.; POYNARD, T.; IMBERT-BISMUT, F. et al. Factors associated with serum alanine aminotransaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. MULTIVIRC group. *Hepatology*. 27: 1213-1219, 1998.
31. SALVAGGIO, A.; PERITI, M.; MIANO, L. et al. Body mass index and liver enzyme activity in serum. *Clin Chem*. 37: 720-723, 1991.
32. SCHIELE, F.; VINCENT-VRITY, M.; FOURNIER, B. et al. Biological effects of eleven combined oral contraceptives on serum triglycerides, gamma-glutamyl transferase, alkaline phosphatase, bilirubin, and other biochemical variables. *Clin Chem Lab Med*. 36: 871, 1998.
33. SCHINONI, M.I. Fisiologia hepática. *Gaz. Méd.* 76: 5-9, 2006.
34. SILVA, R.O.P.; LOPES, A.F.; FARIA, R.M.D. Eletroforese de proteínas séricas: interpretação e correlação clínica. *Revista Médica de Minas Gerais*. 18: 116-122, 2008.
35. TIETZ, N.W.; BURTIS, C.A.; ASHWOOD, E.R. *Fundamentos de Química Clínica*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Kooga S.A, 1998.
36. TIETZ, N.W.; BURTIS, C.A.; ASHWOOD, E.R. *Fundamentos de Química Clínica*. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Kooga S.A, 2008.
37. VALENZUELA, G.J.; MUNSON, L.A.; TARBAUX, N.M. et al. Time-dependent changes in bone, placental, intestinal, and hepatic alkaline phosphatase activities in serum during human pregnancy. *Clin Chem*. 33: 1801, 1987.
38. VOET, D.; VOET, J.G. *Bioquímica*. 3 ed. São Paulo: Artmed, 2006.