2ª Edição

MANUAL DE HEPATOLOGIA

para Clínicos e Residentes

Editores
Maria Lucia Gomes Ferraz
Antonio Eduardo Benedito Silva
Janaína Luz Narciso Schiavon

Atheneu

MANUAL DE
HEPATOLOGIA
para Clínicos e Residentes

2ª Edição


SAL
SERVIÇO DE ATENDIMENTO
AO LEITOR
Tel.: 08000267753
www.atheneu.com.br
(21) 99165-6798
Facebook.com/editoraatheneu
Twitter.com/editoraatheneu
Youtube.com/atheneueditora

MANUAL DE HEPATOLOGIA

para Clínicos e Residentes

2ª Edição

Editores
Maria Lucia Gomes Ferraz
Antonio Eduardo Benedito Silva
Janaína Luz Narciso Schiavon

Atheneu
Rio de Janeiro • São Paulo
2025

EDITORA ATHENEU

São Paulo	—	Rua Maria Paula, 123 – 13° andar Conjuntos 133 e 134 Tel.: (11) 2858-8750 E-mail: atheneu@atheneu.com.br
Rio de Janeiro	—	Rua Bambina, 74 – lojas A e B Tel.: (21) 3094-1295 E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Pré-produção e Produção Gráfica: Equipe Atheneu

Capa: Paulo Verardo

Produção Editorial: MWS Design

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

M251
2. ed.

Manual de hepatologia para clínicos e residentes / editores Maria Lucia Gomes Ferraz, Antonio Eduardo Benedito Silva, Janaína Luz Narciso Schiavon. - 2. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2025.
il. ; 21 cm.

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-85-388-1210-4

1. Hepatologia - Manuais, guias, etc. 2. Fígado - Doenças. I. Ferraz, Maria Lucia Gomes. II. Silva, Antonio Eduardo Benedito. III. Schiavon, Janaína Luz Narciso.

25-99735.0

CDD: 616.362
CDU: 616.36

Gabriela Faray Ferreira Lopes - Bibliotecária - CRB-7/6643

05/08/2025 08/08/2025

Ferraz MLG, Silva AEB, Schiavon JLN.
Manual de Hepatologia para Clínicos e Residentes – 2ª Edição.

©Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2025.



Investigação de Enzimas Hepáticas Alteradas

1

Virgínia Brasil de Almeida
Mirella Medeiros Monteiro Marta

Introdução

Enzimas hepáticas alteradas em exames de rotina são encontradas com frequência em pacientes assintomáticos. Essas alterações podem refletir dano ao parênquima hepático ou obstrução biliar, por isso a importância de prosseguir a investigação. No entanto, pequenas alterações, de até 2 vezes o limite superior da normalidade (× LSN), podem ser encontradas de modo transitório em indivíduos saudáveis. Por esse motivo, o primeiro passo é a repetição do exame para verificar se a alteração é persistente.

As alterações enzimáticas podem sugerir padrão de lesão hepatocelular, com predomínio de aumento de aminotransferases, ou colestático, com predomínio de aumento da fosfatase alcalina (FA) e da gama-glutamiltransferase (GGT), embora nem sempre essa diferenciação seja possível. Também podem ser classificadas como agudas ou crônicas, estas últimas quando a alteração estiver presente por mais de 6 meses.

Enquanto as aminotransferases e as enzimas canaliculares são marcadores bioquímicos de lesão hepática, a albumina, a bilirrubina e o tempo de protrombina são marcadores de função sintética do fígado e não serão abordados neste capítulo.

A avaliação inicial dos pacientes com alteração de enzimas hepáticas deve incluir história clínica e exame físico detalhado a fim de pesquisar sinais e sintomas clínicos, estigmas de hepatopatia crônica, história epidemiológica, familiar e social, uso de medicações, exposição a potenciais hepatotoxinas e presença de comorbidades que possam ser fatores de risco para doenças hepáticas ou que possam sugerir uma etiologia.

Enzimas Canaliculares ou Colestáticas

Fosfatase alcalina

Corresponde a um grupo de isoenzimas produzidas em vários órgãos. As frações com maior importância clínica nos adultos são as originadas do fígado e nos ossos. No fígado, a FA é produzida na membrana canalicular dos hepatócitos, tem uma meia-vida em torno de sete dias e seu papel no organismo ainda é indefinido.

A FA sérica varia com a idade. Essa variação geralmente corresponde ao crescimento ósseo e, nesses casos, é a fração óssea da FA que está aumentada. Na gravidez também pode haver aumento da FA, que tem origem placentária.

Em casos de aumento da FA, dosagens séricas da GGT, da 5'nucleotidase e de bilirrubinas podem ser utilizadas para confirmar a origem hepática. Uma vez confirmada, é preciso definir se a colestase é intra ou extra-hepática. Nesse ponto, opta-se pela realização de exame de imagem abdominal para detectar a presença de dilatação das vias biliares. As causas extra-hepáticas mais comuns incluem coledocolitíase, estenoses benignas e obstrução maligna das vias biliares. Causas intra-hepáticas incluem doenças imunomediadas das vias biliares, doenças hepáticas infiltrativas, hepatopatia congestiva, hepatites virais, medicamentos, colestase da gravidez e nutrição parenteral total. Níveis baixos de FA são encontrados em pacientes com doença de Wilson, principalmente naqueles com hepatite fulminante e hemólise.

Gama-glutamiltransferase (GGT)

A GGT também é produzida em diversos órgãos, incluindo o fígado; portanto, níveis elevados de GGT são relatados em várias condições clínicas, além de desordens hepáticas. Embora seu aumento sérico tenha alta sensibilidade para a doença hepatobiliar, a falta de especificidade limita sua utilidade clínica. Uma das principais utilidades da dosagem de GGT é identificar a fonte de uma elevação da FA (Figura 1.1), pois a GGT não se eleva em doenças ósseas. Muitos medicamentos, como fenitoína, barbitúricos e alguns inibidores de transcriptase reversa, podem induzir o aumento da GGT, não se relacionando, nestes casos, à presença de colestase.

Sendo assim, em casos de elevação discreta e isolada de GGT, recomenda-se avaliação inicial das causas hepáticas. Porém, caso seja negativa, não é necessário insistir na investigação.

O aumento sérico da GGT também é comum em pacientes etilistas crônicos. A sensibilidade para identificar esses casos varia entre 50% e 90%, mas com uma especificidade baixa.

Há também uma associação entre GGT elevada e pacientes com critérios para síndrome metabólica.

As principais causas de elevação de FA e GGT estão listadas no Quadro 1.1.

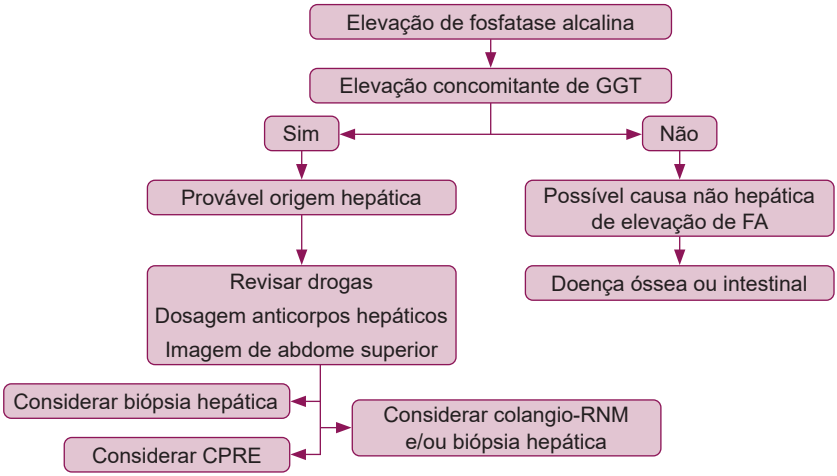


Figura 1.1. Avaliação do aumento de fosfatase alcalina.
CPRE: colangiopancreatografia retrógrada endoscópica. Fonte: Desenvolvida pela autoria.

Quadro 1.1. Causas de elevação de FA e GGT

Obstrução biliar: coledocolitíase, obstrução maligna, estenoses benignas
Doenças hepáticas colestáticas: colangite biliar primária, colangite esclerosante primária
Medicamentos/Lesão hepática induzida por drogas
Colangiopatia da AIDS
Nutrição parenteral total
Colangiopatia isquêmica
Colangiopatia por IgG4
Colestase recorrente benigna
Colestases familiares intra-hepáticas progressivas
Colestase intra-hepática da gravidez
Hepatite viral
Cirrose
Abscesso hepático
Carcinoma hepatocelular
Hepatopatia congestiva
Sepse
Doenças infiltrativas: sarcoidose, hepatite granulomatosa, tuberculose, amiloidose, infiltração maligna
Doenças ósseas: neoplasia primária ou metástases, doença de Paget, osteomalácia

Enzimas Hepatocelulares

Aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase

A aspartato aminotransferase (AST), presente no citoplasma e na mitocôndria dos hepatócitos, também é encontrada em outros órgãos, apresentando concentração decrescente no fígado, músculo cardíaco, músculo esquelético, rins, cérebro, pâncreas, pulmões, leucócitos e hemácias. A alanina aminotransferase (ALT), encontrada no citoplasma dos hepatócitos, também é distribuída em vários órgãos, mas sua concentração é maior no fígado e, por esse motivo, tem maior especificidade para indicar injúria hepática.

Aumento nos níveis séricos das aminotransferases reflete injúria a um tecido rico de enzimas ou um aumento da permeabilidade na membrana celular. Não é necessária uma necrose hepatocitária para haver aumento das aminotransferases, sendo que o grau de elevação das enzimas não se correlaciona com a gravidade do quadro.

Entretanto, existem outros fatores que podem influenciar no resultado de um teste de aminotransferases:

- Variação de até 45% dos seus níveis de acordo com o período do dia (mais elevados à tarde e menores à noite).
- Variação diária (de 10% a 30% de acordo com o dia da coleta).
- Índice de massa corporal (IMC) (40%-50% de variação, diretamente proporcional ao aumento do IMC).
- Exercícios regulares (diminuem os níveis em 20%).
- Método de armazenamento do soro (estável à temperatura ambiente por 3 dias, diminuição de 10% a 15% nos seus níveis quando o soro é conservado em geladeira por 3 semanas e redução mais acentuada com o congelamento).
- Lesão muscular (aumento moderado).
- Hemólise (aumento moderado).
- Macroenzimas.

Desse modo, é importante repetir esses testes antes de prosseguir na investigação.

Causas de elevação de AST e ALT

As hepatites virais (A, B, C, D e E) são causas bem conhecidas para alteração de ALT. Dentre as principais causas hepáticas não infecciosas de aumento da ALT, estão: doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica (MASLD), doença hepática associada ao transtorno do ‘uso do álcool (TUA), hepatite isquêmica e medicamentos. A hepatite autoimune (HAI), síndrome de

Budd-Chiari, doença de Wilson e obstrução aguda da via biliar são causas menos comuns de aumento de aminotransferases.

A relação AST/ALT pode auxiliar em algumas situações, principalmente no reconhecimento da doença hepática alcoólica. Uma relação AST/ALT maior que 2 sugere doença alcoólica, e maior que 3 sugere fortemente essa etiologia, particularmente na presença de GGT elevada. Essa relação decorre da deficiência da 5'-fosfato de piridoxal em pacientes com doença hepática alcoólica. A síntese da ALT depende da presença dessa enzima mais do que a síntese da AST. Na doença hepática crônica avançada, é comum encontrar-se AST maior que ALT, porém essa relação normalmente é menor que 2.

O aumento da razão AST/ALT também é comum nas lesões musculares. O nível sérico das aminotransferases, nestes casos, raramente ultrapassa 300 UI/mL, mas, em casos de rabdomiólise grave, valores muito altos podem ser vistos. As enzimas musculares (aldolase e creatinoquinase) devem ser dosadas para auxiliar a sugerir ou afastar a hipótese.

O grau das elevações da AST e ALT também pode contribuir para a suspeita diagnóstica, de modo que valores acima de 25 × LSN levam às hipóteses de hepatites virais agudas ou lesão induzida por droga, enquanto valores acima de 50 × LSN podem ser observados na hepatite isquêmica. Por outro lado, é incomum encontrar valores acima de 4 × LSN na MASLD.

O primeiro passo para iniciar a investigação é repetir a dosagem a fim de confirmar o aumento sérico (Figura 1.2). A seguir, é necessária uma história cuidadosa sobre uso de medicações e outras substâncias, como chás de ervas, por exemplo, correlacionando temporalmente o uso dessas com as alterações laboratoriais, assim como quantificar o uso de álcool.

O próximo passo é investigar as causas mais comuns de doenças hepáticas, incluindo hepatites virais crônicas B e C, MASLD, hemocromatose, seguidas da HAI e da doença de Wilson. Nessa fase, é importante também a realização de ultrassonografia abdominal com doppler para afastar as causas vasculares.

A MASLD é a causa mais comum de aumento de aminotransferases, mas não existem testes laboratoriais específicos para tal patologia. É considerada manifestação da síndrome metabólica e, portanto, os pacientes devem ser investigados quanto à presença de obesidade, diabetes, dislipidemia e hipertensão.

Quando os testes diagnósticos não definem uma etiologia, causas menos comuns de doença hepática devem ser investigadas, como a deficiência de alfa-1-antitripsina (A1AT), e as causas extra-hepáticas de aumento de aminotransferases, como tireoidopatias, insuficiência adrenal, doença celíaca e desordens musculares.

Caso o diagnóstico das alterações hepáticas permaneça incerto, recomenda-se uma conduta expectante para aumentos discretos das enzimas (até 2 vezes o valor da normalidade para as aminotransferases e até 1,5 vezes para FA), com

dosagens de testes bioquímicos e de função hepática a cada 6 meses. Porém, caso as alterações se mantenham persistentemente acima desses valores, a biópsia hepática deve ser considerada.

As principais causas de elevação de aminotransferases estão listadas no Quadro 1.2.

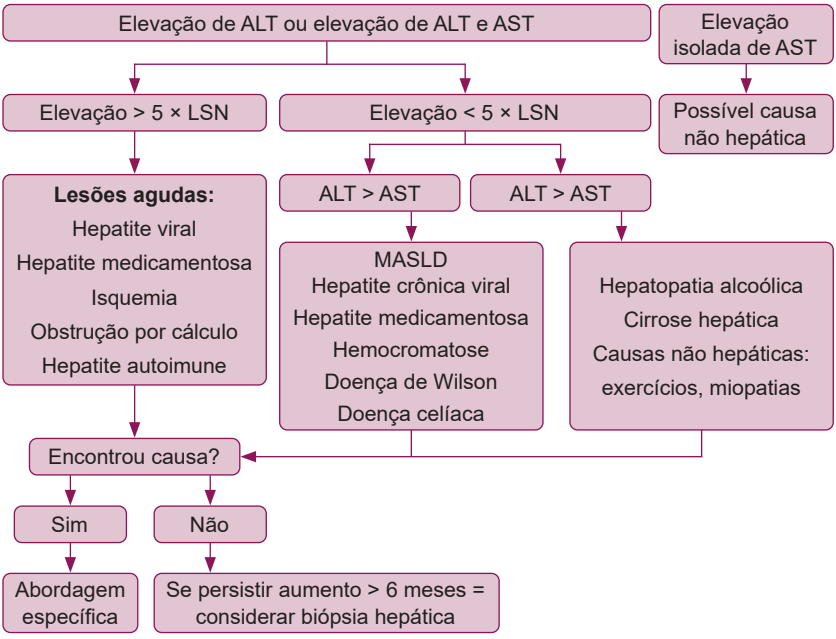


Figura 1.2. Rotina de investigação para pacientes com aminotransferases alteradas. MASLD: doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica . Fonte: Desenvolvida pela autoria.

Quadro 1.2. Causas de elevação de ALT e AST

Causas infecciosas
Hepatites virais A, B, C, D e E
Varicela
Dengue
Leptospirose
Herpes
Citomegalovirose
Mononucleose

Continua...

Continuação

Causas infecciosas
Toxoplasmose
Febre amarela
Malária
Sepse
Doenças imunomediadas
Hepatite autoimune
Síndromes de sobreposição
Doença celíaca
Doenças hepáticas próprias da gravidez
Esteatose aguda da gravidez
Síndrome HELLP
Ruptura hepática
Doenças vasculares hepáticas
Obstrução/trombose da veia porta
Síndrome de Budd-Chiari
Síndrome de obstrução sinusoidal
Hepatite isquêmica
Lesão/trombose/oclusão da artéria hepática
Doenças hepáticas metabólicas
MASLD
Hemocromatose
Doença de Wilson
Hepatotoxicidade
Doença hepática alcoólica
Lesão hepática induzida por drogas
Outras causas
Esquistossomose
Tumores hepáticos primários ou secundários/infiltração maligna
Hepatopatia congestiva
Doenças reumatológicas: lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide
Doenças granulomatosas: sarcoidose, tuberculose
Deficiência de α1-antitripsina
Trauma/cirurgia
Desordens musculares

Bibliografia Consultada

Briere RO. Serum ALT levels. Effect of sex, race, and obesity on unit rejection rate. Transfusion 1988;28(4):392-3.

Goessling W, Massaro JM, Vasan RS, D'Agostino Sr RB, et al. Aminotransferase Levels and 20-Year Risk of Metabolic Syndrome, Diabetes, and Cardiovascular Disease. Gastroenterol 2008;135(6):1935-44.

Gonçales Jr. FL, Stucchi RS, Papaiordanou PM, Pavan MH, et al. Elevated alanine aminotransferase (ALT) in blood donors: an assessment of the main associated conditions and its relationship to the development of hepatitis C. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1998;40(4):219-24.

Ioannou GN. Implications of elevated serum alanine aminotransferase levels: think outside the liver. Gastroenterol 2008;135(6):1851-4.

Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, Bodenheimer HC; Public Policy Committee of the American Association for the Study of Liver Disease. Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. Hepatology 2008;47(4):1363-70.

Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. Am J Gastroenterol. 2017;112(1):18-35.

Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, Hall R, Harrower U, Hudson M, Langford A, Mackie A, Mitchell-Thain R, Sennett K, Sheron NC, Verne J, Walmsley M, Yeoman A. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. Gut. 2018;67(1):6-19.

Notari EPt, Orton SL, Cable RG, Grindon AJ, et al. Seroprevalence of known and putative hepatitis markers in United States blood donors with ALT levels at least 120 IU per L. Transfusion 2001;41(6):751-5.

Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. Alcohol Alcohol. 2004;39(4):336-9.

Pendino GM, Mariano A, Surace P, Caserta CA, et al. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. Hepatology 2005;41(5):1151-1159.

Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med 2000;342(17):1266-71.

Ruhl CE, Everhart JE. Elevated serum alanine aminotransferase and gama-glutamyltransferase and mortality in the United States population. Gastroenterol 2009; 136:477-85.

Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. J Hepatol 2001; 35:195.