

TRANSAMINASES ELEVADAS EM UM PACIENTE ASSINTOMÁTICO: O QUE FAZER?

ELEVATED TRANSAMINASES IN AN ASYMPTOMATIC PATIENT: WHAT TO DO?

GABRIELA MEIRELLES MARCHESE, ANA PAULA FEIER, GABRIELA JACQUES,
JONNY ANDERSON KIELBOVICZ BEHLING, LEONARDO BARRES BUFFON
e VICTORIA D'AZEVEDO SILVEIRA¹

NATHALIA PREISSLER VAZ SILVEIRA²,

CARLOS KUPSKI³

RESUMO

Objetivos: Enzimas hepáticas elevadas são um cenário comum encontrado pelos médicos na prática clínica. O objetivo desse estudo é auxiliar os profissionais de saúde na condução desses casos, revisando possíveis causas tanto hepáticas, quanto extra-hepáticas para este achado e como prosseguir com a avaliação diagnóstica frente ao mesmo. **Métodos:** As buscas foram realizadas nas bases de dados MEDLINE e LILACS. A estratégia de busca foi desenvolvida utilizando-se os seguintes termos de pesquisa: “transaminases”

¹ Acadêmicos da Escola de Medicina da PUCRS

² Acadêmica da Faculdade de Medicina da ULBRA.

³ Professor da Escola de Medicina da PUCRS.

OR “alanina transaminase” OR “aspartato transaminase”. Os critérios de elegibilidade foram: estudos realizados em humanos, adultos, maiores de 19 anos, estudos com texto disponível, publicados em português, espanhol ou inglês a partir de 2012. **Resultados:** De um total de 1219 artigos que foram encontrados nas bases de dados, 20 foram incluídos nessa revisão. Foram selecionados 11 artigos com base na relevância clínica e fator de impacto das revistas. **Conclusões:** A alteração dos níveis das enzimas hepáticas em um paciente assintomático é um problema comum encontrado no cenário médico. A anamnese, exame físico e avaliação laboratorial são fundamentais para o diagnóstico. Dessa forma, uma abordagem sistemática pode auxiliar na condução ao correto diagnóstico, sendo necessário, por vezes, o auxílio de um especialista.

Palavras-chave: alanina aminotransferase, asparato aminotransferase, enzimas hepáticas elevadas.

ABSTRACT

Aims: Elevated liver enzymes are a common scenario found by doctors in clinical practice. The aim of this study is to assist health care professionals in the conduct of these cases, reviewing possible causes so much liver as liver extra for this found and how to proceed with the diagnostic evaluation it. **Methods:** The searches were performed in the MEDLINE and LILACS databases. The search strategy was developed using the following search terms: “transaminases” OR “alanine transaminase” OR “aspartate transaminase”. The eligibility criteria were: studies in humans, adults over 19 years, studies with available text, published in Portuguese, Spanish or English from 2012 up. **Results:** Of a total of 1219 articles that were found in the databases, 20 were included in this review. Based on 11 articles based on the clinical relevance and impact factor of the journals. **Conclusions:** Changing liver enzyme levels in an asymptomatic patient is a common problem found in the medical setting. Anamnesis, physical

examination and laboratory evaluation are fundamental for diagnosis. In this way, a systematic approach can help in conducting the correct diagnosis, sometimes requiring the assistance of a specialist.

Keywords: alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, elevated liver enzymes.

INTRODUÇÃO

É frequente na prática clínica diária o achado ocasional de aumento de transaminases hepáticas em pacientes assintomáticos. Dessa forma, torna-se muito importante o entendimento das possíveis causas e de como prosseguir frente a este achado. Erroneamente conhecidas como provas de função hepática, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) são, na verdade, marcadores de injúria hepática ou biliar. A rigor, diferencia-se lesão hepatocitária de lesão hepatobiliar de acordo com o nível dessas enzimas em relação à fosfatase alcalina (FA). Elevação desproporcional de ALT e AST em relação à FA geralmente indica lesão hepatocelular, ao passo que elevação desproporcional de FA em relação às mesmas indica lesão colestática (1).

Ambas AST e ALT são encontradas no citosol dos hepatócitos, sendo a AST também encontrada nas mitocôndrias dos mesmos. Toda vez que esses são lesados, seu conteúdo celular extravasa e essas enzimas dispersam-se pela corrente sanguínea. A ALT é mais específica para lesões hepáticas, pois não é encontrada em outros órgãos ou tecidos do corpo. Em contrapartida, a AST é encontrada no tecido cardíaco, muscular esquelético, renal, cerebral, pancreático, pulmonar, nos leucócitos e eritrócitos (2,3).

A definição dos valores considerados normais para enzimas hepáticas tem sido tema de amplas discussões na literatura devido aos diferentes critérios adotados para as populações controles em diferentes estudos. Em 2017 o *American College of Gastroenterologists*, considerou como valores

saudáveis de ALT, em que não foram identificados fatores de risco para doenças hepáticas, a faixa entre 29 a 33 U/L para homens e 19 a 25 U/L para mulheres. Já a AST foi considerada normal abaixo de 18 U/L (3,4).

Estes pontos de corte são mais baixos do que aqueles adotados por diversos estudos e recomendações, tendo como crítica o fato de que baixar o limiar faz com que se identifique um maior número de indivíduos com transaminases elevadas. Tendo em vista que foi demonstrado aumento da mortalidade por doenças relacionadas ao fígado com níveis acima destes citados acima, justifica-se adotá-los como ponto de corte para investigação adicional. Vale ressaltar que valores normais destas enzimas não excluem doenças hepáticas. Sendo assim, o julgamento clínico é uma ferramenta essencial para determinar a necessidade de investigação adicional na presença de sinais e sintomas significativos, independente dos valores laboratoriais (2,3,4).

Dessa forma, o presente artigo tem como objetivo guiar os profissionais da saúde frente a alterações nas enzimas hepáticas, revisando possíveis causas tanto hepáticas, quanto extra-hepáticas para este achado e como prosseguir com a avaliação diagnóstica.

METODOLOGIA

A fim de avaliar as publicações relacionadas à elevação de enzimas hepáticas, especificamente as transaminases, como ALT e AST, foi realizada uma análise ampla da literatura pertinente a esse tema. As buscas foram realizadas nas bases de dados MEDLINE e LILACS, em publicações dos últimos 6 anos.

A estratégia de busca foi desenvolvida utilizando-se os seguintes termos de pesquisa: “transaminases” OR “alanina transaminase” OR “aspartato transaminase”. Cada termo foi revisado individualmente e sinônimos de cada termo foram combinados usando o operador booleano OR.

Os estudos obtidos foram avaliados com base em seus títulos e resumos, e aqueles identificados como relevantes para a revisão foram

analisados com base no texto completo. Foram incluídos na pesquisa *guidelines*, relato e séries de casos, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises. Foram considerados elegíveis estudos que obedeciam ao delineamento populacional de humanos e realizados em adultos, maiores que 19 anos. A busca limitou-se a estudos publicados como textos completos em inglês, português ou espanhol.

RESULTADOS

Foi encontrado um total de 1219 artigos, sendo 387 encontrados na busca do PUBMED e 832 do LILACS. Um total de 89 artigos foram eliminados por serem duplicados. Após leitura de títulos e resumos, 1110 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Vinte referências foram selecionadas para avaliação de texto completo. Portanto, onze artigos foram selecionados para inclusão final. O fluxograma para a estratégia de busca é mostrado na Figura 1.

DISCUSSÃO

Causas Hepáticas e Extra-hepáticas

O aumento dos níveis séricos de transaminases pode ocorrer por causas hepáticas e extra-hepáticas. As causas ainda podem ser classificadas como agudas ou crônicas, como abordado na tabela 1.

O padrão de elevação dessas enzimas auxilia na definição diagnóstica. Elevação de ALT pode indicar mais especificamente lesão ao hepatócito, enquanto elevação de AST pode estar associada a causas não hepáticas. Níveis séricos enzimáticos até 300 U/L são considerados inespecíficos, já níveis atingindo 1.000 a 10.000 U/L são mais representativos de lesões hepatocelulares extensas e agudas como hepatite viral, lesão isquêmica ou

por intoxicação. A razão entre ALT e AST também auxilia na definição. Nos distúrbios agudos, em geral, a ALT atinge maiores níveis séricos que AST (3).

Causas Hepáticas

Doença hepática gordurosa não alcoólica: atualmente é considerada a causa mais comum de doença hepática crônica, afeta cerca de 30% da população. Normalmente se manifesta em pacientes assintomáticos com leve aumento de ALT, na presença de obesidade, diabetes, hipertrigliceridemia, ou síndrome metabólica. Pode se apresentar sob duas formas: esteatose, condição comum e benigna, ou esteato-hepatite não alcoólica, condição na qual há risco de progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular (5). Hepatites virais: são causas comuns e devem ser consideradas em pacientes que apresentam fatores de risco, como história de transfusão sanguínea, uso de droga injetável, hemodiálise e relação sexual desprotegida. Além de hepatite B e C, deve-se incluir no diagnóstico diferencial hepatites menos significativas como hepatite E, por *Epstein Barr Vírus* e por *Citomegalovírus* (3). Doença hepática relacionada ao álcool: é sugestiva quando há elevação das transaminases cinco a 10 vezes superior ao limite normal (cerca de 300 U/L), razão AST/ALT > 2 e a história clínica do paciente é compatível. Drogas e toxinas: causam injúria hepática e elevação das transaminases, atingindo valores cerca de 10 vezes o limite superior normal, apresentando rápida elevação e queda, em geral na razão AST>ALT. São exemplos: anti-inflamatórios não esteroides, acetaminofen (6), antibióticos, antifúngicos, inibidores de HMG Co-A-redutase, antiepiléticos, drogas ilícitas e fitoterápicos. Obstrução Biliar: transaminases sofrem elevação na fase aguda, durante a passagem do cálculo biliar no ducto colédoco, atingindo níveis de 1.000 a 2.000 U/L e declinando rapidamente. Hemocromatose: condição genética autossômica recessiva que provoca dano hepático e aumento das transaminases pela deposição de ferro no fígado. Isquemia Hepática: pode causar elevação significativa e rápida das transaminases, atingindo 10 a 50 vezes o limite

superior normal. Deficiência de Alfa-1 Antitripsina: é uma causa incomum, podendo se manifestar por elevação das transaminases, doença hepática crônica ou cirrose. O paciente pode apresentar doença pulmonar concomitante (enfisema). Doença de Wilson: é uma doença genética rara, autossômica e recessiva, relacionada ao metabolismo ineficaz do cobre, pode se manifestar apenas por elevação das enzimas em paciente assintomático, com razão AST/ALT > 2. Síndrome de Budd–Chiari: pacientes apresentam doença hepática crônica e elevação persistente das enzimas hepáticas devido à desordem trombótica da vasculatura hepática e portal, que leva a obstrução completa ou parcial do fluxo sanguíneo hepático (3).

Causas Extra-hepáticas

Distúrbios hormonais como hipertireoidismo ou hipotireoidismo e doença de Addison podem ser causas de elevação das transaminases. Consideram-se também causas relacionadas a dano muscular, como doenças musculares hereditárias ou adquiridas, exercício físico extenuante (elevação rápida e discreta das transaminases) e rabdomiólise (necrose muscular leva a elevação principalmente de AST). Síndrome metabólica é uma causa que se torna cada vez mais importante, considera-se em pacientes com obesidade, hiperlipidemia e diabetes, nos quais tem se notado leve a moderada elevação de ALT. Apesar de ainda não se ter completo conhecimento sobre os mecanismos dessa interação, atribui-se essa associação aos efeitos da resistência insulínica e esteatose hepática (3). Elevação das transaminases também pode ocorrer como complicação hepática por distúrbios alimentares como anorexia nervosa. Nesses casos, acredita-se que a alteração enzimática é relacionada à desidratação global e consequente hipovolemia, hipoperfusão e hipoxemia (7). Aumento das transaminases também pode ocorrer em pacientes com doença celíaca, mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais, e em casos de doença inflamatória intestinal (8). Hemólise e desordens granulomatosas como tuberculose, sarcoidose, amiloidose, também consistem em causas ex-

tra-hepáticas. Por fim, causas cardíacas também são envolvidas, como infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva. Além disso, estudos tem encontrado associação de níveis elevados de ALT com marcadores de doença cardiovascular, mas as interações e os mecanismos que explicam essa associação ainda não são totalmente conhecidos (9).

INVESTIGAÇÃO

A avaliação clínica minuciosa, com avaliação dos fatores de risco, dos hábitos, além de história familiar e exame físico são fundamentais para esboçar a possível etiologia e diferenciar o aumento secundário das transaminases das doenças hepáticas. Toda a investigação corrobora para uma hipótese diagnóstica em um paciente assintomático com aumento de transaminases, onde em casos de dificuldade diagnóstica pode-se usar de recursos como ultrassonografia e biópsia hepática (2).

Para investigar a causa do aumento de transaminases em paciente assintomático recomenda-se inicialmente monitorar os resultados de 6 - 8 semanas. Se os valores persistirem alterados deve-se coletar uma história completa dos hábitos do paciente perguntando sobre o consumo de álcool, a exposição a fatores de risco para hepatites virais, os medicamentos em uso no momento ou recentemente ou ainda o uso de fitoterápicos. Caso o paciente apresente fatores de risco para adquirir as hepatites virais, deve-se solicitar HBsAg, vírus anti-hepatite C, vírus anti-hepatite A e vírus anti-hepatite E. Caso o paciente use alguma medicação hepatotóxica, ela deve ser suspensa e os exames repetidos. Por último, se o paciente, ao exame físico, apresentar sinais de síndrome metabólica, podemos considerar como hipótese diagnóstica a doença hepática gordurosa não alcoólica, sendo importante solicitar perfil lipídico e glicemia de jejum, além de considerar exames de imagem do fígado como ultrassonografia. É evidente que quando for confirmado um desses diagnósticos o tratamento será voltado para a causa base da elevação das transaminases (2,10).

Graças às inúmeras hipóteses diagnósticas é importante investigar se o paciente apresenta alguma doença crônica como: *diabetes mellitus*, obesidade ou dislipidemia; além disso, é importante investigar causas hepáticas não tão frequentes na população como a doença de Wilson, hemocromatose, doenças auto-imunes e deficiência de Alfa-1-Antitripsina. Para cada uma dessas etiologias é seguida uma investigação diferente, como mostra no algoritmo na figura 2 (10,11).

Excluindo as causas mais comuns e aumento menor que duas vezes da AST e ALT, pode-se optar por apenas observar o paciente por um período de 3 a 6 meses, repetindo os exames de transaminases, ou aprofundando a investigação. Quando esse aumento for de 2 - 5 vezes o valor de referência, o período de observação com novos exames dos níveis de transaminases deve ser de, no máximo, três meses (3).

Sabe-se que as enzimas transaminases extravasam para o sangue sempre que há lesão de hepatócitos e vale relembrar que a AST não é encontrada somente no fígado. Dessa forma, o aumento isolado ou o aumento desproporcional em relação aos outros marcadores hepáticos de AST em pacientes assintomáticos deve ser uma dica para investigar condições não hepáticas. A doença celíaca, a hemólise, as desordens musculares, entre outras alterações extra-hepáticas, devem ser investigadas (10,11).

Outras investigações incluem exame de ultrassonografia do fígado, para identificar lesões estruturais causadas pela cirrose. Se os níveis de transaminases permanecerem elevados apesar do tratamento e modificações no estilo de vida por pelo menos seis meses, a biópsia está indicada. Em caso de elevações menores de AST e ALT, deve-se repetir os exames e continuar a investigação se persistirem as alterações laboratoriais (10).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A alteração dos níveis das enzimas hepáticas em um paciente assintomático pode exigir uma avaliação médica complexa, sendo necessário, por vezes, o auxílio de um especialista. Apesar de ser muito comum na prática clínica, o aumento isolado das transaminases hepáticas, AST e ALT, ainda é um tema com ampla discussão na literatura devido, em grande parte, à preocupação com a exposição destes pacientes a riscos desnecessários. Em contrapartida, o descaso com as elevações leves e moderadas das aminotransferases pode ocultar o diagnóstico e o manejo precoce de uma doença em sua fase inicial. A partir disso, torna-se fundamental a avaliação da necessidade de uma investigação complementar para cada caso separadamente. Portanto, uma abordagem sistemática, incluindo desde anamnese e exame físico detalhados, exames de imagem e até procedimentos invasivos, deve ser considerada meticulosamente.

Além disso, o encaminhamento para um gastroenterologista pode ser considerado, uma vez que o aumento de AST e ALT pode persistir após monitorização dos resultados por seis a oito semanas e a exclusão de diagnósticos diferenciais infrequentes é necessária. Recomenda-se a investigação de um especialista quando houver uma elevação persistente e inexplicada maior que duas vezes o limite superior normal para relação AST/ALT. Desse modo, o paciente assintomático pode ser melhor avaliado sem sofrer uma exposição desnecessária com indicações precipitadas de exames invasivos, como à biópsia hepática e à colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, ressaltando a relevância de uma abordagem sistemática destes pacientes.

REFERÊNCIAS

Hall P, Cash J. What is the Real Function of the Liver “Function” Tests? The Ulster Medical Journal. 2012;81(1):30-36

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

Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018;67(1):6–19.

Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1592–609.

Heard K, Green JL, Anderson V, Bucher-Bartelson B, Dart RC. A randomized, placebo-controlled trial to determine the course of aminotransferase elevation during prolonged acetaminophen administration. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15(1).

Bridet L, Martin JJ, Nuno JL. Acute liver damage and anorexia nervosa: a case report. *Turk J Gastroenterol*. 2014;25(2):205–8.

Castillo NE, Vanga RR, Theethira TG, Rubio-Tapia A, Murray JA, Villafuerte J, et al. Prevalence of abnormal liver function tests in celiac disease and the effect of a gluten-free diet in the US population. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(8):1216–22.

Siddiqui MS, Sterling RK, Luketic VA, Puri P, Stravitz RT, Bouneva I, Boyett S, Fuchs M, Sargeant C, Warnick GR, Grami S, Sanyal AJ. Association between high-normal levels of alanine aminotransferase and risk factors for atherogenesis. *Gastroenterology*. 2013;145(6).

Porta G, Tofoli MHC. Transaminases persistentemente elevadas - o que fazer? *International Journal of Nutrology*. 2017;10(1):316–318.

Oh RC, Hustead TR, Ali SM, Pantsari MW. Mildly Elevated Liver Transaminase Levels: Causes and Evaluation. *Am Fam Physician*. 2017;96(11):709–715.

Lee H, Shin DW, Lee TH, Yang HK, Ahn E, Yoon JM, Lee HK, Suh B, Son KY, Kim JS, Cho B. Association Between Change in Serum Aminotransferase and Mortality A Nationwide Cohort Study in Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(12):e3158.

TABELAS

Tabela 1. Causas hepáticas e extra-hepáticas de elevação das transaminases.

	Crônicas	Agudas
Causas Hepáticas	Hepatites virais crônicas Doença hepática alcoólica Hepatite autoimune Doença hepática gordurosa não alcoólica Drogas e toxinas: -Anti-inflamatórios não esteroides -Antibióticos: penicilinas, ciprofloxacino, nitrofurantoína, isoniazida) -Antifúngicos -Inibidores de HMG Co-A-redutase: sinvastatina, atorvastatina -Drogas Antiepiléticas: carbamazepina, fenitoína -Fitoterápicos -Drogas ilícitas: cocaína -Esteroides anabólicos Doença de Wilson Hemocromatose Deficiência de Alfa-1 Antitripsina Doença Celíaca Doença inflamatória intestinal	Hepatite viral aguda Isquemia hepática Drogas e toxinas Manifestação aguda da síndrome de Budd–Chiari Hepatite autoimune Doença de Wilson fulminante Obstrução biliar aguda
Causas extra-hepáticas	Hipertireoidismo Hipotireoidismo Doença de Addison Miopatias Exercício físico extenuante Hemólise	Rabdomiólise aguda

FIGURAS:

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos trabalhos



