

Rosângela Batista de Vasconcelos

Função hepática

Marcadores bioquímicos da função hepática

Gama, DF, 2022.

  /uniceplac
uniceplac.edu.br



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

CENTRO UNIVERSITÁRIO APPARECIDO DOS SANTOS - UNICEPLAC

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

V331f

Vasconcelos, Rosângela Batista de.

Função hepática: marcadores bioquímicos da função hepática. Gama, DF: UNICEPLAC, 2022.

37 p.

1. Função hepática. 2. Marcadores bioquímicos - Fígado. 3. Nutrição. I. Título.

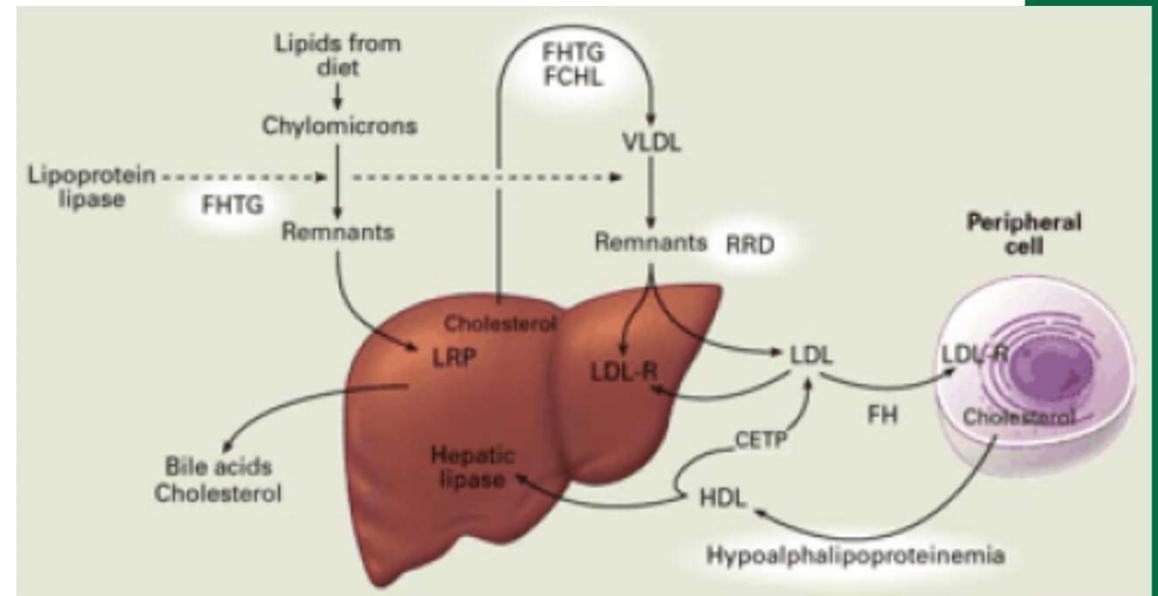
CDU: 612.3

Introdução

- O termo “testes de função hepática” é comumente visto como impróprio, isso devido ao fato que os testes aqui utilizados não descrevem de forma efetiva a função fisiológica e ou bioquímica desse órgão, mas são somente marcadores da disfunção do hepatócito. E sua medição só tem algum significado quando aplicada à patologia hepática. Em vista disso, a compreensão dos testes de função hepática convencional depende de se captar amplamente os princípios da doença hepática.
- Isto não quer dizer que a função do fígado não seja bem compreendida. Mas, ainda que seja convencional listar as funções que o fígado pode realizar, isto nos afasta de um quadro conceitual amplo daquilo que ele “faz”. Essencialmente, o fígado é uma barreira regulatória entre a circulação sistêmica e o ambiente do organismo que ocorre via intestino. A tarefa do ácino, a unidade funcional do fígado, é regular as concentrações de solutos que entram na circulação sistêmica pelas vênulas hepáticas terminais ou são excretados na bile. É o principal órgão de homeostase metabólica, ou seja, de manutenção da composição do sangue dentro de limites fisiologicamente aceitáveis por meio de conversão, síntese e liberação dos componentes necessários para outros órgãos e pela remoção das substâncias tóxicas que podem ser lesivas aos tecidos.

Fígado

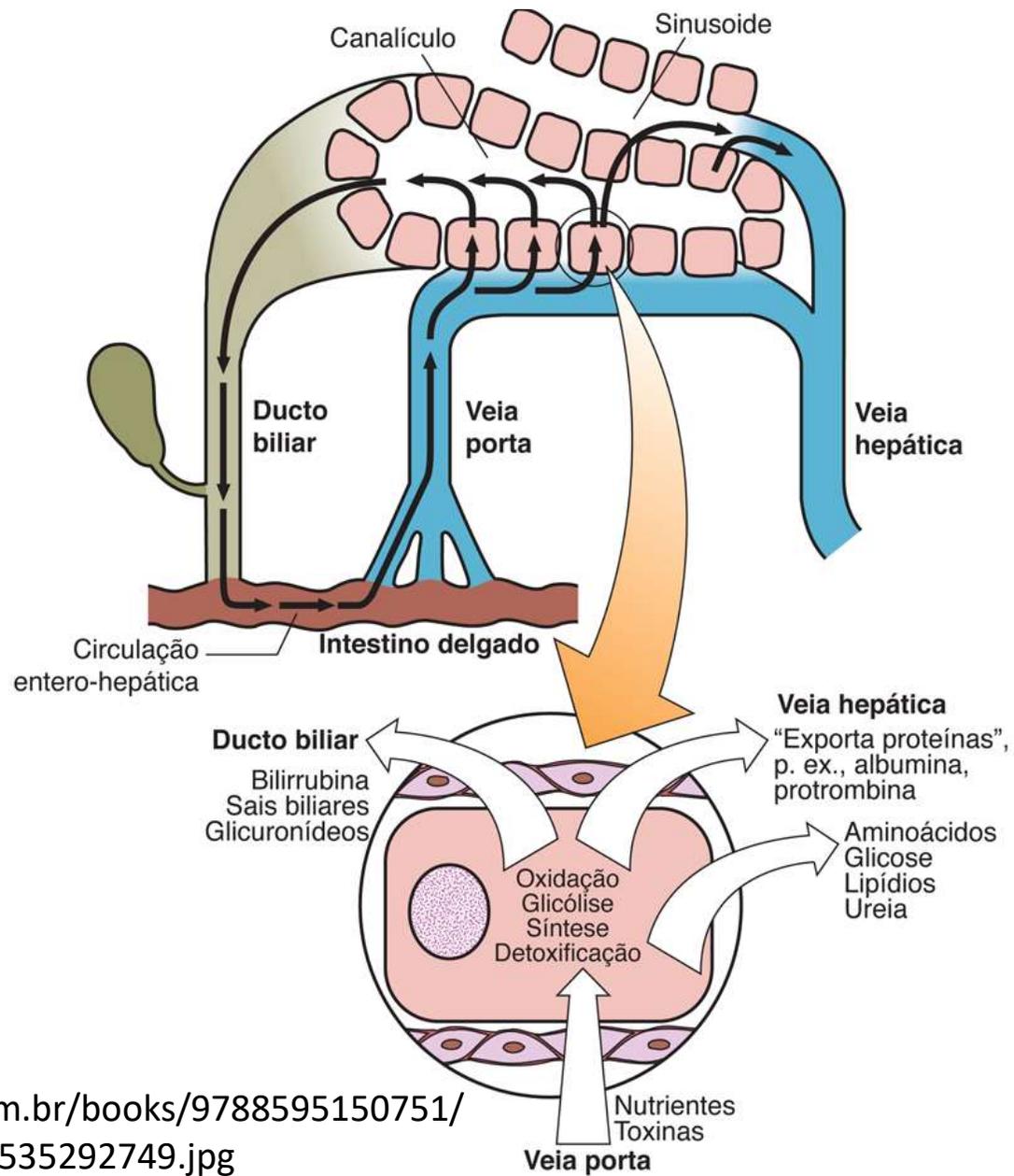
- é a maior víscera do corpo humano, sendo responsável pela produção e metabolismo de várias substâncias.
- O fígado atua de forma direta no armazenamento e degradação de substâncias, hormônios e participa da síntese e secreção de sais biliares, além de promover a regulação do metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídeos.



Funções fígado

Os hepatócitos são as principais células funcionais do fígado, estes são responsáveis pela maioria das funções metabólicas e de síntese, como:

- órgão de armazenamento
- produção de componentes sanguíneos e fatores da coagulação,
- metabolismo de nutrientes e toxinas,
- síntese de hidratos de carbono, proteínas, além de sua importância no metabolismo de carboidratos e lipídios
- Outra função de grande importância é o metabolismo de xenobióticos (drogas, medicamentos); os quais precisam ser metabolizados para se tornarem ativos ou serem excretados
- metabolismo das proteínas e aminoácidos a amônia também é formada no fígado,



<https://jigsaw.minhabiblioteca.com.br/books/9788595150751/epub/OEBPS/Images/f28-01-9788535292749.jpg>

Testes da função hepática

Os testes de função hepática são exames de sangue que representam uma maneira não invasiva de detectar a presença de doença hepática (por exemplo, hepatite em doações sanguíneas) e medir a gravidade e a progressão da mesma e sua resposta ao tratamento. Exames laboratoriais são geralmente eficazes para o seguinte:

Detectar inflamação, lesão ou disfunção do fígado

Avaliar a gravidade da lesão do fígado

Monitorar a evolução de uma doença do fígado e a resposta da pessoa ao tratamento

Especificar o diagnóstico

Há um grande número de exames laboratoriais disponíveis comercialmente que têm utilidade na avaliação do paciente com suspeita de doença hepática ou na investigação da sua causa. Os exames podem ser classificados de modo didático em:

Testes para avaliação de lesão hepatocelular (destruição de hepatócitos);

- AST (TGO), ALT (TGP), Lactato desidrogenase

Testes para avaliação do fluxo biliar e lesão de vias biliares;

- Fosfatase alcalina, GGT, bilirrubina

Testes para avaliação da função de síntese do fígado;

- Albumina, Fatores de coagulação

Tabela 1 - Parâmetros bioquímicos atualmente utilizados na monitorização da função e lesão hepática
Adaptado de Antoine *et al.*, 2009.

Biomarcador	Intervalo Normal de Referência
Alanina Aminotransferase (ALT)	5-40 U/L
Aspartato Aminotransferase (AST)	10-40 U/L
Fosfatase Alcalina (ALP)	30-120 U/L
Gama Glutamil Transferase (GGT)	0-51 U/L
Bilirrubina Total	2-14 $\mu\text{mol/L}$

Indicação para hepatograma

Sintomatologia que indique lesão hepática inclui

- Urina escura (hematúria) ou fezes de cor clara
- Barriga inchada (ascite)
- Fraqueza e cansaço (astenia)
- Olhos ou pele amareladas (icterícia)
- Transtornos de coagulação

Outros motivos para pedir um hepatograma incluem:

- Alcoolismo
- Uso de medicamentos hepatotóxicos
- Uso de ervas ou fungos hepatotóxicos
- Doenças hepáticas genéticas



Testes para avaliação de lesão hepatocelular



Alanina transaminase (ALT)

Alanina transaminase (ALT), também chamada transaminase glutâmica pirúvica sérica (SGPT ou TGP) ou alanina aminotransferase (ALAT),

é encontrada em altas concentrações apenas no citoplasma do fígado, o que torna o seu aumento mais específico de lesão hepática; no entanto, pode estar aumentada em conjunto com a AST em miopatias (doenças musculares) severas

- Quando há lesão celular, a ALT atinge a corrente sanguínea e seus níveis séricos podem, portanto, ser mensurados.
- ALT aumenta drasticamente em lesões hepáticas agudas, como na hepatite viral ou overdose de paracetamol.

A taxa de referência é de 0 - 50 U/L na maioria dos laboratórios.

Aspartato transaminase (AST)

- Aspartato transaminase (AST), também chamada de transaminase glutâmica oxalacética sérica (SGOT ou TGO) ou aspartato aminotransferase (ASAT),
- é encontrada em altas concentrações:
 - no citoplasma e nas mitocôndrias do fígado,
 - músculos esquelético e cardíaco,
 - rins e pâncreas
 - eritrócitos (glóbulos vermelhos do sangue);
- Quando qualquer um desses tecidos é danificado, a AST é liberada no sangue
- como não há um método laboratorial para saber qual a origem da AST encontrada no sangue, o diagnóstico da causa do seu aumento deve levar em consideração a possibilidade de lesão em qualquer um dos órgãos onde é encontrada
- **Não sendo então uma enzima específica do fígado.**
- A proporção entre a AST e a ALT é às vezes útil para diferenciar as causas da lesão hepática.
- A taxa de referência é de 0-45 U/L na maioria dos laboratórios.

Relação AST/ALT

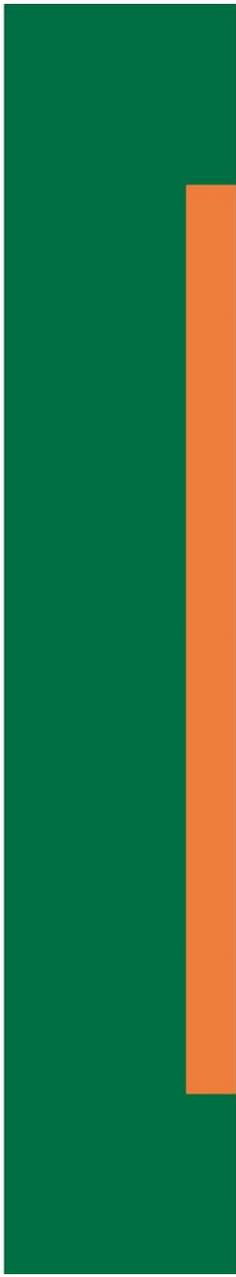
- além das características individuais, a relação entre o aumento das enzimas tem valor diagnóstico
- tanto a AST quanto a ALT costumam subir e descer mais ou menos na mesma proporção em doenças hepáticas
 - Hepatite Crônica (hepatite C)
 - elevações pequenas de ambas, ou apenas de ALT em pequena proporção
 - hepatite alcoólica
 - há maior lesão mitocondrial, proporcionalmente, do que nas outras hepatopatias, observa-se tipicamente elevação mais acentuada (o dobro ou mais) de AST (que é encontrada nas mitocôndrias) do que de ALT, ambas geralmente abaixo de 300 U/L
 - Hepatites virais ou drogas
 - elevações de ambas acima de 1.000 U/L

Lactato desidrogenase (LDH)A

- lactato desidrogenase é uma proteína que se eleva no caso de lesão hepática, mas que também está presente em pequenas quantidades por diversos outros órgãos.
 - Os níveis elevados de LDH também podem significar insuficiência cardíaca, hipotireoidismo, anemia hemolítica, pré-eclâmpsia, meningite, encefalite, pancreatite aguda, HIV, doença pulmonar ou câncer.
 - pode ser útil na diferenciação entre hepatite aguda viral e lesão causada por isquemia ou paracetamol; sugere-se que, em elevações de aminotransferases acima de 5 vezes o limite superior, uma relação ALT/DHL maior que 1,5 sugere hepatite viral
- valores normais: 24-480 U/L



Testes para avaliação do fluxo
biliar e lesão de vias biliares



Fosfatase alcalina (FAL ou ALP)[

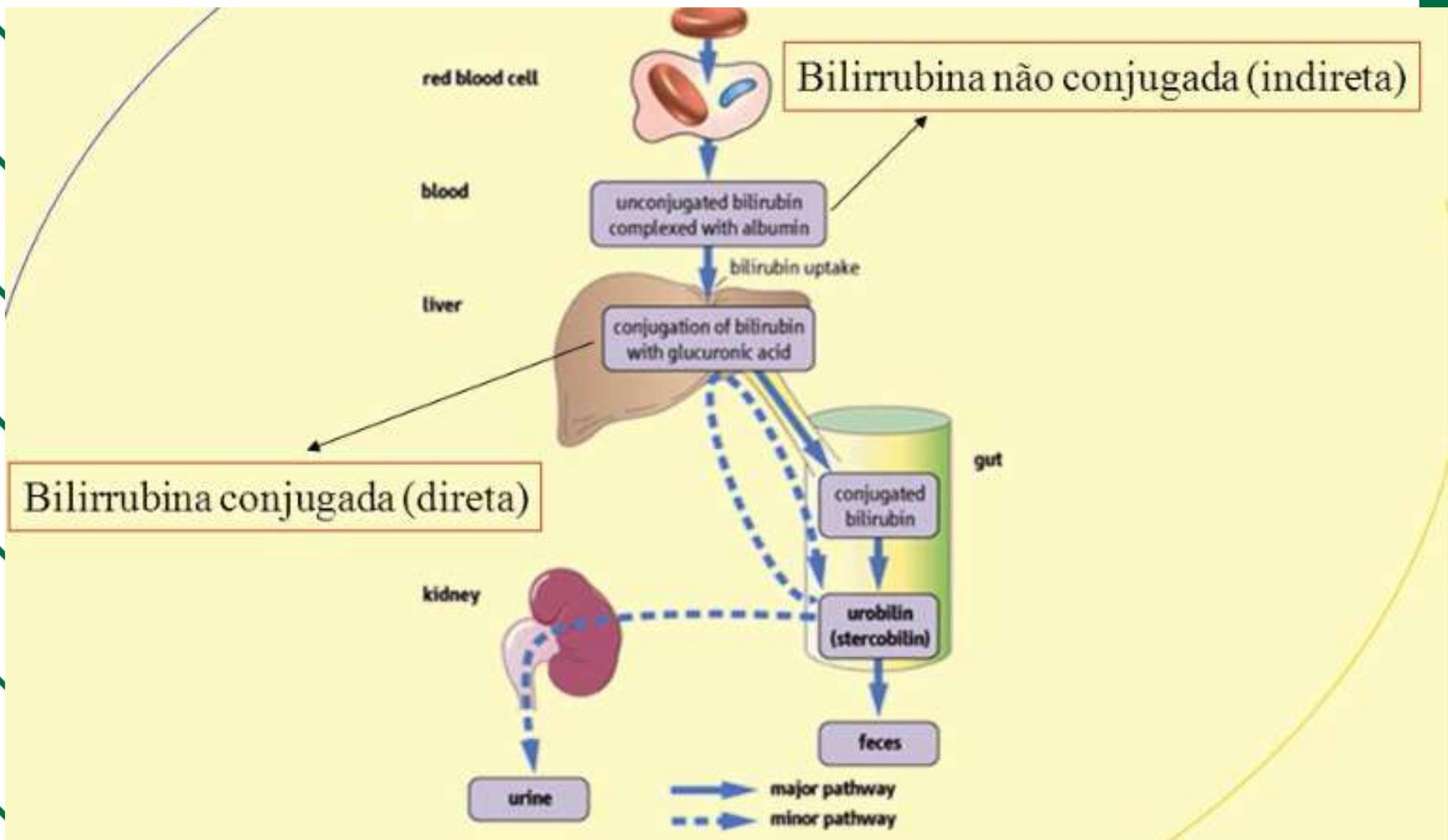
- Fosfatase alcalina (FAL ou ALP) é uma enzima presente nas células que delineam os ductos biliares do fígado.
- Os níveis de FAL no plasma irão aumentar com grandes obstruções do ducto biliar, colestase intrahepática ou doenças infiltrativas do fígado.
 - FAL está presente no tecido ósseo e placentário, então ela está aumentada em crianças em crescimento (já que seus ossos estão sendo remodelados). A taxa de referência geralmente é 40-150 U/L.
- O aumento da fosfatase alcalina hepática é mais evidente na obstrução biliar, aonde o acúmulo de sais biliares a solubilizam e a obstrução promove a sua regurgitação entre as células hepáticas até o sangue

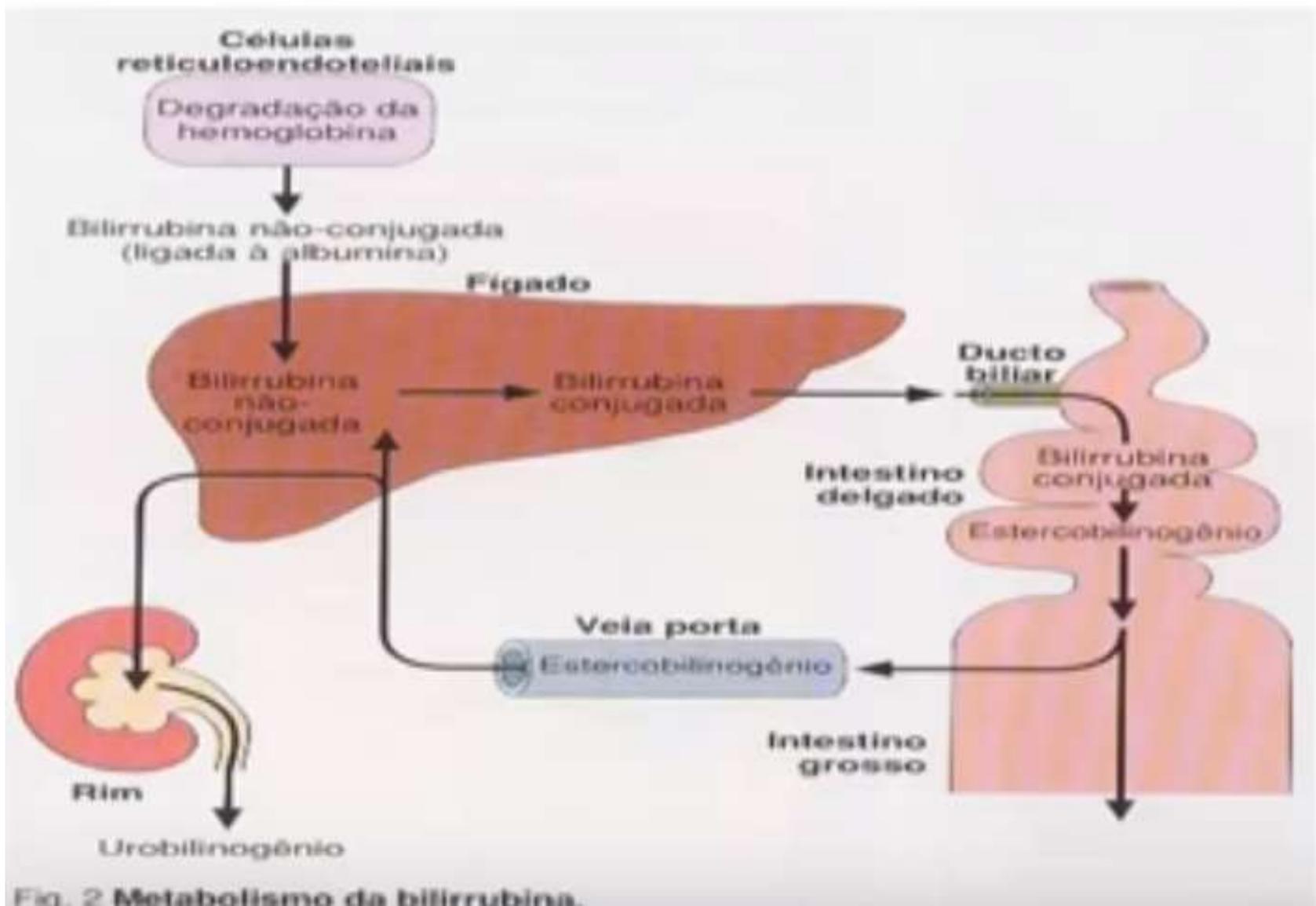
Gama glutamil transpeptidase ou gama-GT (GGT)[

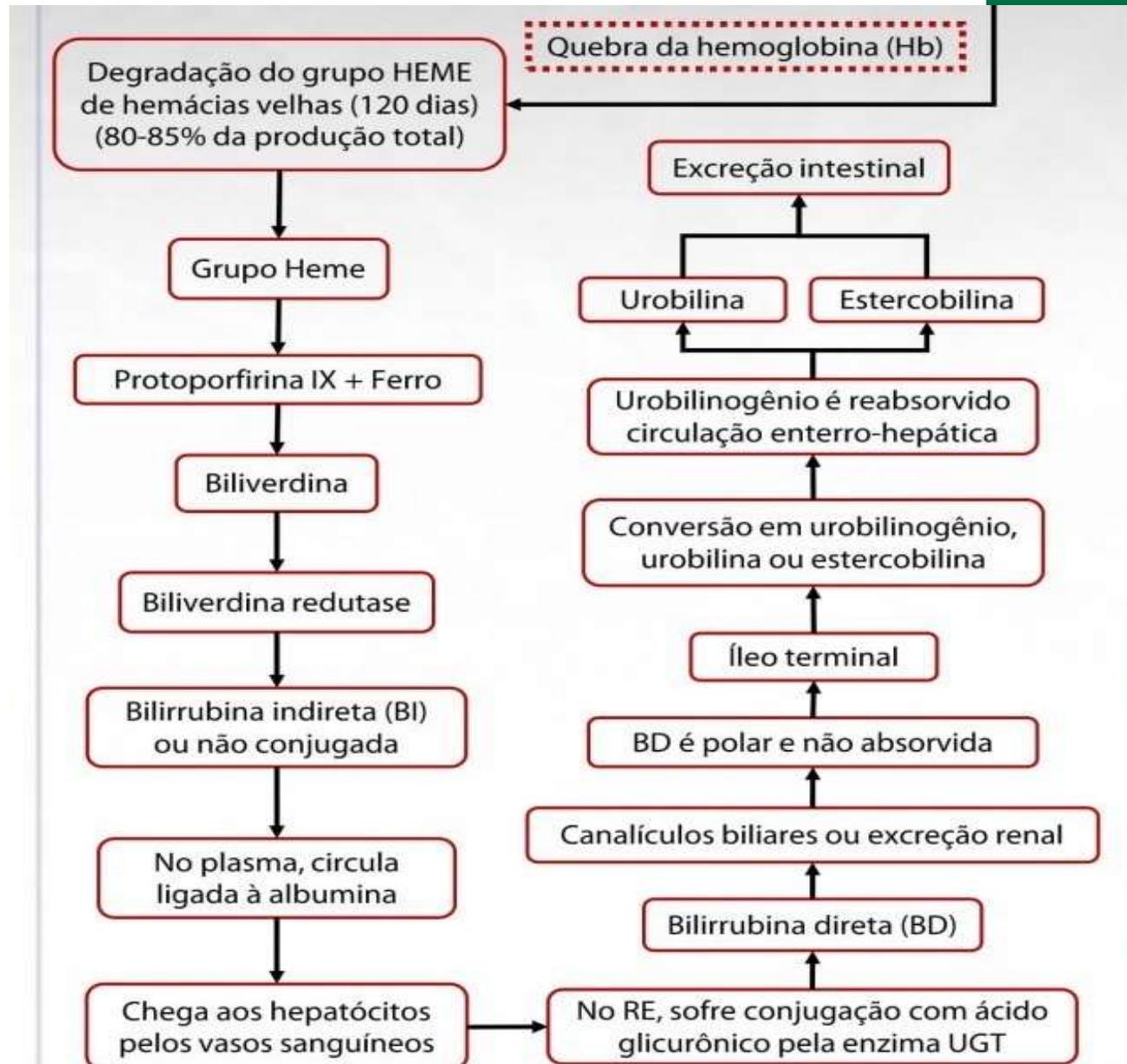
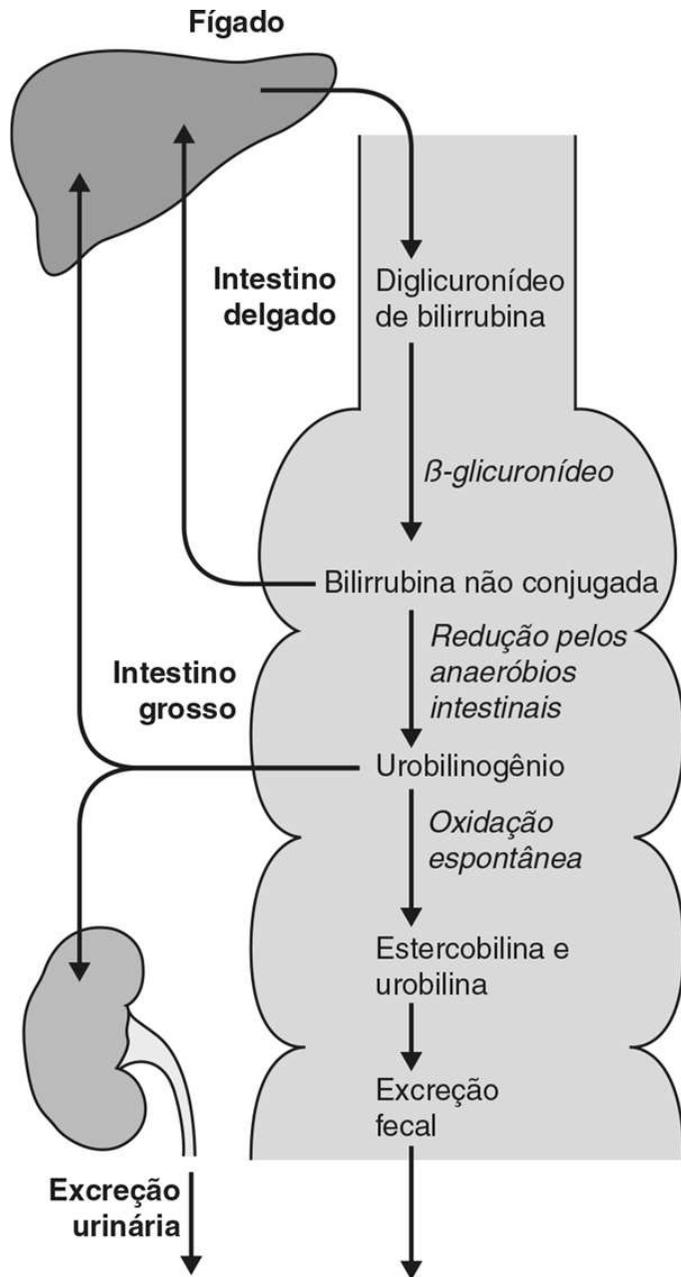
- Embora razoavelmente específica para o fígado e ser um marcador mais sensível para lesões colestáticas que a ALP, a gama glutamil transpeptidase (GGT ou gama GT) pode estar elevada até mesmo em pequenos níveis subclínicos de disfunção hepática.
- Ela também pode ser útil em identificar a causa de uma elevação isolada da ALP.
- A GGT está aumentada em casos de toxicidade alcoólica (aguda e crônica). Em alguns laboratórios, a GGT não faz parte dos testes de função hepática padrões e deve ser solicitada especificamente.

Bilirrubina total (TBIL)

- A bilirrubina, principal componente dos pigmentos biliares, é o produto final da destruição da porção "heme" da hemoglobina e outras hemoproteínas.
 - A primeira bilirrubina a ser produzida nesse processo é a bilirrubina indireta (também chamada de bilirrubina *não conjugada*).
 - Essa bilirrubina sofre o processo de conjugação e passa a ser bilirrubina direta (ou *conjugada*);
- O fígado é responsável por limpar a bilirrubina do sangue. Ele faz isso através do seguinte mecanismo: a bilirrubina é absorvida nos hepatócitos, *conjugada* (modificada para tornar-se solúvel em água), e secretada na bile, que é excretada dentro do intestino.







O aumento da bilirrubina total causa icterícia e pode ser um sinal de diversos problemas:

- 1. *Produção* aumentada de bilirrubina. Isto pode ocorrer por diversas causas, entre elas anemias hemolíticas e hemorragia interna.
- 2. Problemas com o fígado, que são apresentados como deficiências no *metabolismo* da bilirrubina (e.g. hepatócito com deficiências, conjugação da bilirrubina deficiente e secreção de bilirrubina pelo hepatócito reduzida). Alguns exemplos poderiam ser a cirrose e a hepatite viral.
- 3. Obstrução dos ductos biliares, apresentada como deficiências na *excreção* da bilirrubina. (a obstrução pode ser localizada no fígado ou fora dele).

O diagnóstico é direcionado ao se examinar os níveis de bilirrubina direta.

- Se a bilirrubina direta (conjugada) é normal, então o problema é um excesso de bilirrubina não-conjugada. Pode haver suspeita de hemólise, hepatite viral ou cirrose.
- Se a bilirrubina direta estiver elevada, então o fígado está conjugando a bilirrubina normalmente, mas não está sendo capaz de excretá-la. Pode haver suspeita de obstrução do ducto biliar por câncer ou pedras na vesícula biliar.

A dosagem das bilirrubinas é um exame que pode avaliar ao mesmo tempo lesão hepatocelular, fluxo biliar e função de síntese do fígado

o aumento da bilirrubina indireta

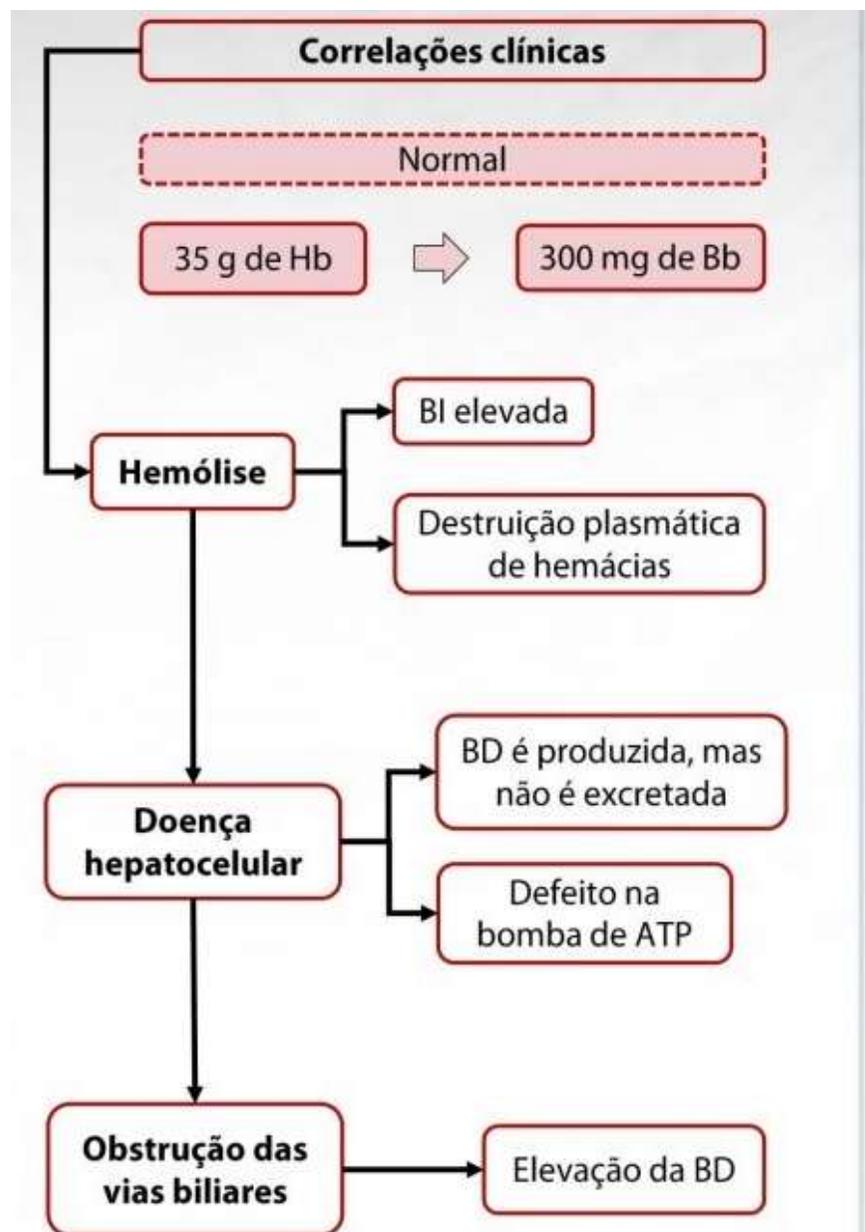
- é causado pelo aumento da degradação do heme ou deficiência da conjugação no fígado;

o aumento da bilirrubina direta

- é causado principalmente por deficiência na eliminação da bilirrubina pela bile;

o aumento de ambas

- pode ser causado por obstrução do fluxo de bile (mas com predomínio do aumento da bilirrubina direta) ou por lesão mais intensa dos hepatócitos (onde há deficiência na conjugação e também refluxo da bilirrubina conjugada para o sangue);



	Icterícia Pre-hepática	Icterícia hepática	Icterícia pos-hepática
Causas	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Aumento na destruição eritrocítica. ➤ A taxa de lise das hemácias e produção de bilirrubina é superior a capacidade do fígado de conjugá-la ❑ Ocorre em: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Eritroblastose fetal ➤ Anemia Hemolítica ➤ Transfusões 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Lesão hepática (câncer, cirrose ou hepatite) ➤ Conjugação da bilirrubina diminui (ID.Bil. ↑). ➤ Bilirrubina conjugada não é secretada na bile mas sim no sangue (D.Bil. ↑) ❑ Ocorre em : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Cirrose ➤ Hepatite 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Obstrução do ducto biliar impedindo a bilirrubina de ir para o intestino. ➤ D.Bil voltará ao fígado e para a circulação. ❑ Ocorre em: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Obstrução do ducto biliar ➤ Câncer de pâncreas ou de vesícula biliar ➤ Cálculo biliar
Tipo de Bil.	Indireta > Direta	D.Bil, ID.Bil, T.Bil todas (Alta)	D.Bil (Alto)
Teste Confirmatório	K* (Alto)	ALT, AST (Alto)	ALP (Alto)

O QUE É ICTERÍCIA

- A icterícia é um sinal clínico que se caracteriza pela cor amarelada da pele, mucosas e olhos. Ela surge quando há excesso de uma substância chamada bilirrubina.
- A icterícia é um sintoma típico das doenças do fígado e das vias biliares, sendo as hepatites, a cirrose e a obstrução das vias biliares suas principais causas.
- **CAUSAS DE ICTERÍCIA**
 - A icterícia surge, basicamente, quando há uma produção excessiva de bilirrubina e/ou quando há uma eliminação deficiente da mesma.

Icterícia por aumento de bilirrubina indireta

- A bilirrubina indireta pode se acumular quando há uma grande destruição da hemácias – além daquela considerada normal -, jogando na circulação sanguínea uma quantidade de bilirrubina maior do que a capacidade do fígado de excretá-la.
- Essa destruição é chamada de hemólise e pode ocorrer por vários motivos:
 - Uso de fármacos, como ribavirina, benzocaína, dapsona, fenazopiridina, paraquat, gás arsênico e chumbo.
 - Infecções, como malária ou [leptospirose](#).
 - Defeitos na própria hemácia, como na esferocitose hereditária, hemoglobinúria paroxística noturna, [anemia falciforme](#), talassemia, etc.
 - [Doenças autoimunes](#).
 - O acúmulo de bilirrubina indireta também pode ocorrer por incapacidade do fígado em conjugar a mesma em bilirrubina direta.

Icterícia por aumento de bilirrubina direta

- A icterícia por bilirrubina direta ocorre quando o fígado consegue conjugar a bilirrubina, mas por algum motivo não consegue excretá-la em direção aos intestinos. Entre as principais causas podemos citar:
 - Hepatites virais.
 - Esteatose hepática grave.
 - Cirrose hepática.
 - Cirrose biliar primária.
 - Obstrução das vias biliares por cálculos.
 - Câncer do fígado ou das vias biliares.
 - Câncer do pâncreas com obstrução das vias biliares.

Icterícia por aumento de bilirrubina direta

- Quando a icterícia é de origem direta, ou seja, devido a bilirrubina solúvel em água, podemos ter mais dois achados típicos:
 - **Colúria**
 - Quando há muita bilirrubina direta no sangue, há conseqüentemente muita bilirrubina sendo filtrada pelos rins. O resultado é uma urina cor escura (tipo Coca-Cola) ou com um alaranjado forte, causado pelo excesso de pigmento na mesma.
 - Como a bilirrubina indireta não é solúvel na água, ela não é filtrada pelos rins. Portanto, a colúria é um sinal típico de icterícia por bilirrubina direta.
 - **Acolia fecal**
 - Quando ocorre algum impedimento na excreção da bilirrubina conjugada para os intestinos, o paciente pode apresentar fezes muito claras, por vezes, quase brancas, devido a ausência de pigmento na mesma.

ICTERÍCIA NEONATAL

- A icterícia neonatal ocorre habitualmente por elevação da bilirrubina indireta, devido aos seguintes motivos:
- 1) As hemácias dos recém-nascidos apresentam uma vida média mais curta que as dos adultos. Enquanto uma hemácia adulta vive, em média, 120 dias, as hemácias dos bebês duram cerca de 80 dias apenas.
- 2) Os bebês têm proporcionalmente mais hemácias no sangue que os adultos. Enquanto 40% do sangue do adulto é composto por glóbulos vermelhos, nos recém-nascidos essa taxa chega a ser de 60%.
- 3) O fígado do recém-nascido é imaturo e sua capacidade de conjugação e excreção de bilirrubina é limitada.
- Portanto, a produção de bilirrubina nos bebês é bem maior que nos adultos e sua capacidade de metabolização e eliminação é bem menor. O resultado disso é uma hiperbilirrubinemia indireta (acúmulo de bilirrubina indireta no sangue) com conseqüente deposição de pigmentos amarelados na pele.

ICTERÍCIA NEONATAL - KERNICTERUS

- Em níveis muito elevados, a bilirrubina é tóxica para o cérebro. Os primeiros sinais clínicos de intoxicação pela bilirrubina incluem sonolência, diminuição do tônus muscular e recusa alimentar. Com o tempo, o bebê passa a ter espasmos, choro inconsolável, vômitos e fica febril.
- Se o excesso de bilirrubina não for corrigido, o neonato pode evoluir para lesão permanente do cérebro, que é chamada de Kernicterus. Essa complicação ocorre, em geral, quando há níveis de bilirrubina acima dos 25 mg/dl.
- As principais complicações do Kernicterus podem só se tornar nítidas após o primeiro ano de vida e incluem:
 - Dificuldade em sentar, engatinhar e, posteriormente, andar.
 - Tremores e movimentos involuntários.
 - Alterações na audição e visão.
 - Retardo do desenvolvimento neurológico.
 - Alterações na arcada dentária.

ICTERÍCIA NEONATAL - TRATAMENTO

- Como a imensa maioria dos recém-nascidos melhora espontaneamente da icterícia, o tratamento só é indicado nos casos mais graves. Em geral, indica-se tratamento quando a bilirrubina ultrapassa o valor de 18 mg/dL a partir do 3º dia ou quando ela encontra-se acima de 12 mg/dl já nas primeiras 24 horas.
- A fototerapia é o tratamento mais utilizado para baixar os níveis de bilirrubina. O recém-nascido é colocado sob uma luz azul fluorescente (ver foto no início do artigo) que age quebrando a molécula de bilirrubina depositada na pele em pedaços, facilitando a sua excreção na urina e nas fezes.



Testes para avaliação da função de síntese do fígado



Albumina (Alb)

- Albumina é uma proteína sintetizada exclusivamente pelo fígado, e pode ser medida de forma barata e fácil.
- É o principal constituinte da proteína total; a fração restante é chamada de globulina (incluindo as imunoglobulinas).
- Os níveis de albumina são reduzidos em:
 - doenças crônicas do fígado, como a cirrose.
 - síndrome nefrótica, em que a albumina é perdida através da urina.
 - Desnutrição ou estado de catabolismo de proteína também podem levar a uma hipoalbuminemia.
- A [meia-vida](#) da albumina é aproximadamente 20 dias. As albuminas não são consideradas um fator muito especial para detectar a função hepática, já que os fatores de coagulação são muito mais sensíveis. A taxa de referência é de 30-50 g/L (ou 3,3-4,6 g/dL).

Fatores da coagulação e atividade de protrombina

- o fígado tem papel central na hemostasia - sintetiza a maioria dos fatores e inibidores da coagulação, além de algumas proteínas do sistema fibrinolítico e elimina enzimas ativas dos sintomas de coagulação e fibrinólise; assim, doenças hepáticas severas costumam cursar com alterações na coagulação;
- a falta de fatores da coagulação podem ocorrer por perda da função dos hepatócitos, mas também por falta de "matéria prima" para a sua síntese - a síntese da maioria dos fatores de coagulação é dependente da vitamina K, que não é produzida no nosso organismo e precisa ser absorvida da dieta;
 - como a absorção da vitamina K é dependente da presença de sais biliares e a cirrose diminui a sua produção (especialmente nas doenças colestáticas, como a cirrose biliar primária), espera-se no cirrótico algum grau de deficiência dessa vitamina, que pode ser suplementada por via parenteral (injeção);

Conclusão

- Existem três categorias de testes função hepática. São elas:
 - os testes padrão, como de concentrações plasmáticas de bilirrubina e albumina e as atividades de várias enzimas;
 - são indicadores ruins da função hepática e raramente produzem um diagnóstico específico; é importante não interpretar exageradamente os seus resultados. Podem, no entanto, fornecer um guia para investigações adicionais que produzam um diagnóstico específico, por exemplo as imagens por isótopos, ultrassom ou radiografia ou exame histológico de material de biópsia hepática. Os testes de função hepática padrão podem ter valor prognóstico e na triagem para doença hepática, sendo vitais no monitoramento da doença hepática e de sua resposta ao tratamento.
 - testes de depuração;
 - testes usados no tratamento de doenças hepáticas específicas.

Referências

- MARSHALL, William J. Bioquímica Clínica - Aspectos Clínicos e Metabólicos. [Digite o Local da Editora]: Grupo GEN, 2016. 9788595151918. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151918/>. Acesso em: 21 fev. 2022.
- MURPHY, Michael J. Bioquímica Clínica. [Digite o Local da Editora]: Grupo GEN, 2019. 9788595150751. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595150751/>. Acesso em: 21 fev. 2022.



Obrigada!

rosangela.vasconcelos@uniceplac.edu.br

  /uniceplac
uniceplac.edu.br



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO