
Marcadores bioquímicos na cirrose biliar primária

Biochemical markers in primary cirrhosis

Ana Paula Ronquesel Battochio¹

Evelise Cristina Messias Dutra²

Rute Mendonça Xavier de Moura³

RESUMO

O fígado é um órgão composto por 4 lobos - o direito, o esquerdo, o quadrado e o caudado - e está localizado anteriormente à vesícula biliar, abaixo do diafragma, na cavidade abdominal. O órgão hepático é muito importante nas funções fisiológicas do corpo - recebe aproximadamente 25% do débito cardíaco total, o que lhe permite realizar numerosas funções vitais, essenciais à manutenção da homeostasia corporal. Uma das complicações que afetam o fígado é a cirrose biliar primária, uma doença colestática crônica, lentamente progressiva e de etiologia autoimune. Para a etiopatogenia dessa doença estão relacionados fatores genéticos e ambientais. Para confirmar a presença de doença hepática ou para o acompanhamento da evolução da patologia, utilizamos os “indicadores bioquímicos séricos de lesão e função hepática, Aspartato aminotransferase (AST/TGO), Alanina aminotransferase (ALT/TGP), Gama Glutamiltranspeptidase (GGT), Fosfatase Alcalina, Colesterol, Bilirrubinas, Albumina e Globulinas.

Palavras-Chave: Fígado, Cirrose Biliar Primária e Marcadores bioquímicos hepáticos.

1. Professora Doutora dos Cursos de Biomedicina e Fisioterapia das Faculdades Integradas de Bauru (FIB).
2. Biomédica graduada pelas Faculdades Integradas de Bauru (FIB).
3. Professora Mestre dos Cursos de Farmácia e Nutrição das Faculdades Integradas de Bauru (FIB).

ABSTRACT

The liver is an organ composed of four lobes, the right, the left, the square and the caudate, this previously located vesicle biliary, below the diaphragm in the abdominal cavity, is. The liver organ is very important physiological functions in the body, Receives approximately 25% of total cardiac output, which allows you to perform numerous vital functions essential to the maintenance of body homeostasis. One of the complications affecting the liver is primary biliary cirrhosis, chronic cholestatic disease, and slowly progressive autoimmune etiology. For the pathogenesis of this disease are related genetic and environmental factors. To confirm the presence of liver disease or for the monitoring of the evolution of the pathology used the "Serum biochemical indicators of liver function and injury, Aspartate aminotransferase (AST / SGOT), alanine aminotransferase (ALT / SGPT), Gamma glutamyl transpeptidase (GGT), alkaline phosphatase, cholesterol, bilirubin, albumin and Globulins.

Keywords: Liver, Primary Biliary Cirrhosis e Liver biochemical markers.

1. INTRODUÇÃO

O fígado é um órgão composto por 4 lobos - o direito, o esquerdo, o quadrado e o caudado - e está localizado anteriormente à vesícula biliar, abaixo do diafragma, na cavidade abdominal, e pesa em média 1500 g. O órgão hepático é muito importante nas funções fisiológicas do corpo - recebe aproximadamente 25% do débito cardíaco total, o que lhe permite realizar numerosas funções vitais, essenciais à manutenção da homeostasia corporal. Além disso, participa da regulação do metabolismo de diversos nutrientes, exerce papel imunológico, realiza síntese de proteína e de outras moléculas, armazena as vitaminas e o ferro, degrada os hormônios e inativa e excreta drogas e toxinas (1).

Uma das complicações que afetam o fígado é a cirrose biliar primária (CBP) (2,3). Em 1951, ADDISON definiu a cirrose biliar primária como doença colestática crônica, lentamente progressiva e de etiologia autoimune (4).

A incidência de CBP até o final da década de 80 era de 0,6 a 13,7 e a prevalência entre 23 e 128 por milhão de habitantes. A partir da década de 90, taxas maiores foram observadas, como a incidência anual de 11 a 32 casos por milhão de habitantes, no Reino Unido, e de mais de 200 casos por milhão de habitantes, em toda a Europa (5,6).

Para a etiopatogenia dessa doença estão relacionados fatores genéticos e ambientais (7). A influência de infecções bacterianas na gênese da CBP é, ainda, controversa. Mais recentemente, o isolamento de um retrovírus humano de portadores de CBP, capaz de desencadear um fenótipo específico da CBP com expressão aberrante do componente E2 do complexo piruvato desidrogenase E2 (PDC-E2), sugere fortemente a participação de um vírus na patogenia da CBP (8).

O sintoma mais característico da CBP é o prurido cutâneo, presente em cerca de 50% dos pacientes ao diagnóstico (9,10,11). Ele precede em meses ou até em anos a icterícia e pode melhorar com a progressão da doença. Acomete toda a superfície corpórea, especialmente as palmas das mãos e plantas dos pés. Costuma ser menos grave no verão e piorar ao anoitecer (10).

A icterícia ocorre nos estágios mais avançados da doença (12). Está presente em menos de 5% dos pacientes no momento do diagnóstico (10).

A fadiga é um sintoma muito frequente na CBP, em cerca de 80% dos pacientes. Não se correlaciona com idade, duração e gravidade da hepatopatia (13). Recentemente, sintomas de disfunção autonômica, como tonturas, hipotensão postural e insônia, foram observados em pacientes com CBP. Cerca de 10% dos pacientes queixam-se de dor vaga ou desconforto no quadrante superior direito (10). Outras manifestações típicas da CBP incluem hiperpigmentação cutânea, xantelasma e xantomas em consequência das alterações metabólicas do colesterol. Lesões cutâneas próprias do ato de coçar e a hiperpigmentação secundária a depósitos de melanina são comuns nas fases avançadas da doença. Com a progressão da CBP, surgem perda de peso, desnutrição, esteatorréia e osteoporose, associadas à má absorção de vitaminas lipossolúveis (14). Complicações graves, como a cegueira, são, atualmente, excepcionais. A ascite e varizes esofagogástricas foram relatadas em 5% a 7% dos pacientes (10). O objetivo do presente trabalho foi descrever os principais marcadores bioquímicos na cirrose biliar primária.

2. MATERIAS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de revisão da literatura baseada na contextualização do tema marcadores bioquímicos na cirrose biliar primária em banco de dados como PUBMED e SCIELO e em livros de Fisiologia e Bioquímica, disponíveis na Biblioteca das Faculdades Integradas de Bauru - FIB.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para confirmar a presença de doença hepática ou para o acompanhamento da evolução da patologia utilizamos os “indicadores bioquímicos séricos de lesão e função hepática (15,16,17,18).

Essas provas, que medem no soro os teores de enzimas celulares, podem ser classificadas resumidamente (19,20) em: **1)** testes de lesão ou necrose celular – atividade sérica da alanina aminotransferase (AST) e de aspartato aminotransferase (ALT), cujo nível sérico se correlaciona positivamente com a velocidade de necrose hepatocelular num determinado momento; **2)** indicadores de colestase: atividade sérica de g-glutamyltransferase (gGT), fosfatase alcalina (FA), colesterol total e frações e triacilgliceróis; **3)** capacidade de excreção de ânions orgânicos como a concentração sérica de bilirrubina conjugada (bilirrubina de reação direta); **4)** indicadores da capacidade de síntese hepática: concentração sérica de albumina e **5)** globulinas (21).

4.1. MARCADORES BIOQUÍMICOS

A ALT e AST são enzimas envolvidas no metabolismo da gliconeogênese. Elas são liberadas para o soro quando há alterações na permeabilidade das membranas plasmáticas dos hepatócitos e são captadas e inativadas por tecidos periféricos (22). Suas atividades no soro refletem, em determinado momento, a relação entre as velocidades com que entram e saem do sangue, sendo gradualmente removidas como outras proteínas séricas, sendo que a AST é removida mais rapidamente que a ALT. g-glutamyltransferase (gGT), a GGT catalisa a transferência do grupo g-glutamyl de peptídeos, como a glutathione, para outros aminoácidos e é importante no transporte de aminoácidos (23,24,25). Fosfatase Alcalina, a ALP é uma enzima derivada da membrana plasmática que hidrolisa os fosfatos de ésteres sintéticos em pH 9 (24,26). O colesterol é um composto extremamente importante, sendo um constituinte da maioria das membranas celulares e precursor dos ácidos biliares e dos hormônios esteróides. Sua síntese é iniciada principalmente a partir do acetato, nos microssomos e no suco celular. O fígado está particularmente envolvido na remoção de colesterol do corpo através da sua secreção direta na bile ou da sua conversão para ácidos biliares (22,25). A maior parte da bilirrubina detectada no plasma é um produto da degradação dos eritrócitos envelhecido pelo sistema retículo endotelial, especialmente no baço (27,28,29). Albumina é a proteína mais abundante no plasma, responsável por 50% do total de proteínas (15,25). Globulinas são um grupo de proteínas heterogêneas, cuja produção, em vários tecidos, propriedades físicas e função fisiológica, podem estar influenciadas por vários fatores (22,25).

4.1.1. ASPARTATO AMINOTRANSFERASE (AST /TGO)

Os níveis de AST estão presentes em altas concentrações em vários tecidos incluindo o fígado, músculo cardíaco, músculo esquelético, rins, pâncreas e células vermelhas (30,27). Localizam-se 20% no citoplasma e 80% na mitocôndria; esta última possui uma isoenzima mitocondrial que a impede de ser liberada tão rapidamente quando comparada com a AST essencialmente citoplasmática (24). Sua meia-vida metabólica é de aproximadamente 17 horas. A elevação dos níveis séricos de AST de origem hepática desenvolve-se por algum grau de lesão hepatocelular aguda de qualquer etiologia, e assim é liberada das células lesadas (21). Os níveis séricos tornam-se elevados em cerca de 8 horas, atingem um pico dentro de 24-36 horas e normalizam-se em três a seis dias se o episódio for de curta duração (31).

4.1.2. ALANINA AMINOTRANSFERASE (ALT/TGP)

A ALT, apesar de estar presente em menor quantidade em outros tecidos, além do fígado (está presente principalmente no citoplasma dos hepatócitos (30) e nos músculos - local mais significativo), reflete com mais especificidade o dano hepático. É essencialmente citoplasmática e tem meia-vida sérica de aproximadamente 47 horas. O aumento sérico da aminotransferase é atribuído à alteração na permeabilidade da membrana celular decorrente de lesão do hepatócito, permitindo sua passagem para o compartimento extracelular (28). A ALT é um indicador mais sensível de hepatotoxicidade aguda do que a AST, pois enquanto a segunda é essencialmente hepática, a primeira também pode ser encontrada em concentrações elevadas em outros órgãos, como rins, pulmões e coração (32).

4.1.3. GAMA GLUTAMILTRANSPEPTIDASE (GGT)

Por ser o indicador mais sensível de doenças hepáticas, a mensuração da GGT pode ser proposta como teste de rastreamento para doenças hepatobiliares, bem como para monitorar abstinência de etanol. Em doenças hepáticas, os níveis séricos de GGT podem estar relacionados com os níveis de fosfatase alcalina (24,32).

4.1.4. FOSFATASE ALCALINA (ALP)

A fosfatase alcalina é um marcador importante da atividade da membrana plasmática e do retículo endoplasmático e muitas vezes é usada para avaliar a

integridade da membrana. Na ausência de doença óssea ou gestação, níveis elevados da atividade de (ALP) em geral refletem o comprometimento do trato biliar (21,32).

4.1.5. COLESTEROL

O colesterol é extremamente importante na formação da maioria das membranas celulares, para produção de hormônios, e é precursor de ácidos biliares. O fígado está particularmente envolvido na remoção de colesterol do corpo, através da sua secreção direta na bile ou da sua conversão para ácidos biliares (22,25,32).

4.1.6. BILIRRUBINA

A hemoglobina liberada dos eritrócitos é convertida em globina e grupo heme. Após a extração da molécula de ferro, que permanece armazenada ou é reutilizada, o grupo heme é convertido em bilirrubina. Esta bilirrubina é chamada de não conjugada, não é solúvel em água e chega até o fígado com a ajuda da proteína albumina plasmática (33). No fígado, é desligado da albumina e conjugada com o ácido glicurônico para formar bilirrubina conjugada (33,31,26). A concentração normal de bilirrubina presente no soro é resultado do equilíbrio entre a produção e a remoção hepática do pigmento (34,32). Em situação total no soro reflete a intensidade da icterícia e o aumento do pigmento do organismo (27).

4.1.7. ALBUMINA

A concentração de albumina sérica é influenciada por vários fatores extra-hepáticos; sua meia-vida é razoavelmente prolongada (14 a 20 dias) na circulação com menos de 5% de renovação diária, não sendo um bom indicador de lesão hepática aguda ou discreta (25,18,32).

4.1.8. GLOBULINAS

As globulinas são classificadas em globulina alfa, globulina beta, bem como imunoglobulinas séricas, as últimas em grande parte responsável pela fração gama (15,19). Sua concentração, quando medida por eletroforese de proteínas séricas ou por fracionamento dos sais, pode ser influenciada por uma grande variedade de fatores hepáticos e extra-hepáticos e por estados patológicos (35,32).

5. CONCLUSÃO

A partir deste trabalho de revisão bibliográfica, conclui-se que os marcadores bioquímicos são os testes mais simples e imediatos para confirmação ou acompanhamento da evolução da cirrose biliar primária.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Triviño T, Abib SCV. Anatomia cirúrgica do fígado. *Acta Cir. Bras.* 2003; 18(5):407-14.
2. Podda M, Selmi C, Lleo A, Moroni L, Invernizzi P. The limitations and hidden gems of the epidemiology of primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun.* 2013; 46:81-7.
3. Elferink RO. Cholestasis. *Gut.* 2003; 52:42-8.
4. Addison T, Gull W. On a certain affection of the skin-vitiligoidea-plana-tuberosa. *Guys Hosp Rept.* 1851; 7: G265-77.
5. Prince MI, James OF. The epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2003;7:795-819.
6. Lleo A, Invernizzi P, Mackay IR, Prince H, Zhong RQ, Gershwin ME. Etiopathogenesis of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 3328-37.
7. Xu K, Shen Z, Guo L. Does a betaretrovirus infection trigger primary biliary cirrhosis? *Proc Natl Sci.* 2003; 100: 8454-59.
8. Imam MH, Gossard AA, Sinakos E, Lindor KD. Pathogenesis and management of pruritus in cholestatic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 27(7):1150-8.
9. Kumagi T, Onji M. Presentation and diagnosis of primary biliary cirrhosis in the 21st. century. *Clin Liver Dis.* 2008; 12:243-59.
10. Bergasa NV. Review The pruritus of cholestasis. *J Hepatol.* 2005; 43(6):1078-88.
11. Marschall HU, Wagner M, Zollner G. Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans. *Gastroenterology.* 2005; 129:476-485.

12. Hohenester S, Oude-Elferink RP, Beuers U. Primary biliary cirrhosis. *Semin Immunopathol* . 2009; 31(3):283-307.
13. Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* . 2003; 362:53-61.
14. Rochling FA. Evaluation of abnormal liver tests. *Clin. Cornerstone* . 2001; 3:1-12.
15. Giannini E. Is there a role for multiple quantitative liver function tests. *Dig. Liver Dis*. 2000; 32:644.
16. Gopal DV, Rosen HR. Interpreting results to narrow the diagnosis and establish a prognosis. Abnormal findings on liver function tests. *Postgrad. Med*. 2000; 107:100-2.
17. Davern TJ, Scharschmidt BF. Gastrointestinal and Liver disease Biochemical Liver tests. *Sleisenger & Fortran's*. 6ª Edição. London: Saunders. Elsevier Science. 1993.
18. Batres LA, Maller ES. Laboratory assessment of liver function and injury in children. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. (Eds). *Liver disease in children*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p.155-69.
19. Borges DR, Kalil NA, Coelho J, Strauss E. Fígado e vias biliares. Exames bioquímicos e hematológicos. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter. 2001.
20. Battochio, APR. Colestase do recém-nascido e lactente jovem. Monografia de Exame geral de qualificação do Curso de Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, para obtenção do título de Doutora. P. 99. 2003.
21. Kuiper EM, Den Ouden-Muller JW, Van Buuren HR. Primary biliary cirrhosis. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2009; 153:83.
22. Weisiger R. Testes laboratoriais nas doenças hepáticas e a abordagem do paciente com icterícia. In: Goldman, L., Bennett, J.C. *Cecil tratado de medicina interna*. 21ª. edição. Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Koogan, 2001.
23. Pasanen P. et al. Value of serum alkaline phosphatase, aminotransferases, gamma-glutamyl transferase, leucine aminopeptidase, and bilirubin in the distinction between benign and malignant diseases causing jaundice and cholestasis: results from a prospective study. *Scand. J. Clin. Lab. Invest*. 1993; 53:35-9.
24. Podolsky DK, Isselbacher KJ. Avaliação da função hepática. In: Harrison, T.R. (Eds). *Medicina interna*. 14ª edição. New York. Mc Graw Hill, v.2, 1998.

25. Dufour RD et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I performance characteristics of laboratory tests. *Clin. Chim. Acta.* 2000; 46:2027-49.
26. Walter E. Cholestasis: diagnosis. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* 1998; 87:1529-31.
27. Kalil AN, Bersch VP. Exames complementares em vias biliares. In: Kalil, A.N., Coelho, J., Strauss, E. Fígado e vias biliares. Livraria e Editora Revinter, 2001.
28. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of the liver. A laboratory test. In: Shiff, E., Sorrel, M.F., Maddey, W,C (Eds). *Diseases of the liver.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999. v.1.
29. Schaffner JA, Schaffner F. Avaliação das condições do fígado. In: Henry, J.B. *Diagnósticos clínicos & tratamento por métodos laboratoriais.* 18ª edição. São Paulo. Ed. Manole, 1995.
30. Miller O. O laboratório e as técnicas de imagem no diagnóstico clínico. São Paulo. Ed. Atheneu, 2002.
31. Ravel R. Provas hepáticas e do trato biliar. In: RAVEL, R. *Laboratório clínico: Aplicações dos dados laboratoriais.* 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
32. Nishio A, Keeffe EB, Ishibashi H, Gershwin EM. Diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis. *Med Sci Monit.* 2000; 6(1):181-93.
33. Chowdhury JR, Jansen PLM. Metabolism and its disorders. In: Zakim D, Boyer TD. *Hepatology. A text book of liver disease.* 3ª edição. Philadelphia. Saunders Company, 1996.
34. Hallez R. The general practitioner and abnormal liver function tests. *Rev. Med. Brux.* 1997; 18:178-82.
35. Stolz A. Liver physiology and metabolic function. IN: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management.* 7ª edição. Philadelphia. Saunders, 2002.