

Perfil Enzimáticos nas Hepatites Agudas

1 – Introdução – nos distúrbios hepáticos agudos, as lesões das células parenquimatosas (hepatócitos) são geralmente leves, porém apresentando grande extensão, o que leva a um aumento considerável dos níveis séricos da atividade enzimática.

Já foram descritos em torno de 40 enzimas relacionadas com lesões hepáticas, tanto na investigação experimental quanto na atividade clínica; porém as consagradas transaminases (aminotransferases) apresentam ainda uma importância essencial na prática médica.

A transaminação é um processo combinado de desaminação onde o grupamento amínico de um aminoácido é transferido para grupamento cetônico de um cetoácido. O processo representa uma transferência intermolecular sem a libertação da amônia. A reação é reversível, sendo catalisada pelas aminotransferases (transaminases), encontradas em todos os tecidos animais, porém principalmente no coração (músculo cardíaco), cérebro, rins, testículos e fixado.

Antes de tudo, para não provocar confusão no leitor vamos de definir alguns termos sobre as mais conhecidas enzimas existentes no hepatócitos (células do fígado). As transaminases são enzimas que promovem a transferência de grupamentos amins de alfa aminoácidos para alfa cetoácidos.

A aspartato transaminase (AST) conhecida antigamente como transaminase glutâmica oxalacética (TGO), age sobre uma mistura de ácido L aspártico e ácido alfa cetoglutárico, libertando o ácido glutárico e ácido oxalacético. A alanina transaminase (ALT) conhecida antigamente como transaminase glutâmica pirúvica (TGP), atua sobre uma mistura de Alanina e Ácido Alfa cetoglutárico, liberta ácido glutâmico e ácido pirúvico. Observe o texto: As enzimas na prática médica

Nos casos hepáticos agudos, geralmente a atividade sérica da alanina transaminase (ALT) supera à da aspartato transaminase (AST), devido ao fato de que esta última enzima tem uma localização bilocular (citoplasmática e mitocondrial), conforme já estudado e a ALT ser uma enzima hepatoespecífica citoplasmática. Apesar da concentração relativa da transaminase glutâmica pirúvica (TGP ou ALT) ser menor que a da transaminase glutâmica oxalacética (TGO

ou AST) no hepatócito, ela (a TGP ou ALT) é mais elevada no tecido hepático do que em qualquer outro organismo; deduzindo-se desta maneira, que a sua atividade aumentada no soro pode ser um reflexo fidedigno de uma lesão hepatocelular. Por isso, a determinação da ALT no soro é utilizada basicamente como comprovação diagnóstica de uma lesão parenquimatosa hepática, especialmente em casos de danos hepáticos agudos. Nestas situações, o nível sérico desta enzima supera da AST e isto se deve ao fato de que proporcionalmente, existe uma discreta maior quantidade de alanina transaminase (ALT) no compartimento citoplasmático, com relação a aspartato transaminase (AST), bem como, a vida média desta última é menor (a vida média da AST é de 46 a 58 horas e da ALT é de 63 a 88 horas no plasma sangüíneo); e a degradação mais lenta desta última enzima, determina-lhe um nível mais elevado, superando o da AST no início da fase aguda de uma enfermidade hepática. Naqueles casos em que ocorrem lesões hepáticas agudas com extensas áreas necróticas, e nos processos crônicos, a situação é invertida, predominando o aumento do nível sérico da AST.

2 – Definição – a hepatite é a denominação genérica que refere a uma inflamação do fígado, seja através de uma de agressão direta ou por um mecanismo sistêmico. As hepatites mais comuns são as virais (produzidas por vírus) e as tóxicas, geralmente causadas por drogas. Dentre os processos tóxicos distinguem-se a hepatite medicamentosa, causada por ingestão excessiva ou inadequada de medicamentos, a hepatite decorrente de uso de drogas e a hepatite alcoólica. Esta última, que pode ser aguda ou crônica, se dá por lesão direta à célula hepática, sendo a causa mais freqüente de cirrose. Entende-se por hepatite crônica a inflamação do fígado por um período superior a seis meses, seja viral, tóxica ou crônico-idiopática, isto é, de origem desconhecida.

3 – Hepatites Agudas – nas hepatites agudas viral ou tóxica, onde ocorrem apenas pequenas lesões nas membranas celulares, produzindo extensas alterações da permeabilidade e pequenas áreas necróticas, o que pode elevar a atividade das aminotransferases, especialmente da ALT, conforme já aventado. Nesses casos, as transaminases são libertadas pelas células lesionadas, caem na corrente sangüínea, elevando seus níveis séricos dentro de aproximadamente 8 horas, atingindo valores máximos no espaço de 24 a 36 horas e chegando aos limites de referência no intervalo de 3 a 6 dias; se o episódio for de curta duração. Em lesões muito leves, a atividade enzimática pode sofrer apenas aumentos discretos e transitórios, ou então pode permanecer

dentro dos limites de referência. Existem dois tipos fundamentais de hepatites agudas: viróticas e tóxica.

3.1 – Hepatite Aguda Virótica ou Infecciosa – as hepatites virais são doenças provocadas por diferentes agentes etiológicos, com tropismo primário pelo tecido hepático, que apresentam características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais semelhantes, porém com importantes particularidades. A distribuição das hepatites virais é universal, sendo que a magnitude dos diferentes tipos varia de região para região. No Brasil, também há grande variação regional na prevalência de cada hepatite. As hepatites virais têm grande importância pelo número de indivíduos atingidos e pela possibilidade de complicações das formas agudas e de médio e longo prazo quando da cronificação.

Nos casos de hepatite aguda viral as transaminases podem apresentar níveis sanguíneos superiores a 10 vezes o limite superior de referência e em alguns casos podem ultrapassar taxas de 20 vezes este limite. Nesses casos, podem ser encontrados com bastante frequência, níveis na faixa de 500 UI/mL, ou até mesmo, superiores, ou seja, em torno de 1.000 a 2.000 UI/mL: ocorrendo uma inversão da relação AST/ALT (quociente de Ritis), em média 0,63, pois em indivíduos sadios ou afetados por outras doenças, este quociente é maior que a unidade (1,33 em média), embora nem sempre signifique que se trate de casos graves.

Nas formas graves de hepatite virótica, os níveis séricos das aminotransferases podem atingir valores de 1.000 a 3.000 UI/mL, com predomínio da AST sobre a ALT. Nesses casos, pode ocorrer uma acentuada queda dos níveis de colinesterase (CHE), com valores de até 1.000 mU/mL, dependendo naturalmente da severidade da lesão. Em algumas situações de hepatite virótica, as transaminases podem alcançar 4.000 UI/mL e os valores da ALT podem ultrapassar 100 vezes o limite superior de referência.

Nem sempre, valores muito elevados significam dizer que exista uma lesão grave, desde que os valores de ALT sejam maiores que os da AST e que após um certo tempo (45 dias) atinja os limites referenciais. Isto acontece em casos de lesões leves ou moderadas, porém atingindo extensas áreas. Mas, quando são encontrados valores aumentados em distúrbios hepáticos com predominância da AST sobre ALT, significa dizer que se encontra instalado um processo necrótico, correspondendo a casos da maior gravidade. Nestas situações, o quociente de Ritis, geralmente é superior a 1,0.

As formas benignas da hepatite viral aguda caracterizam-se por uma elevação inicial da atividade transaminásica e em seguida por uma queda súbita desses níveis enzimáticos, ocorrendo paralelamente com a melhora do paciente. A normalização da alanina transaminase na fase convalescente da hepatite infecciosa ocorre de forma mais lenta que a aspartato transaminase e nesses casos, o nível de transaminases no soro é normalizado no intervalo de 20 a 45 dias após o início da doença.

A hepatite viral aguda do tipo B (HBV) pode apresentar-se de forma fulminante em cerca de 1 a 3% dos casos, acontecendo óbito em cerca de 90% deles no período de 15 a 30 dias. Em 20% dos sobreviventes apresentam recidiva após um ano, o que pode ser constatado através de determinações das atividades transaminásicas e da biópsia hepática.

Outras enzimas podem exibir aumentos de suas atividades séricas na hepatite viral aguda. Desse modo, a leucina aminopeptidase (LAP) a gama glutamil transferase (GGT) e a fosfatase alcalina (ALP) exprimem elevações moderadas, traduzindo dessa forma uma colestase associada, se bem que discreta e ligeira. O aumento da ALP chega apenas 20 a 33 unidades King Armstrong, a LAP alcança geralmente valores inferiores a 50 unidades e a GGT exibem aumentos inferiores a 250 UI/L, sendo que em alguns casos, estes valores podem ultrapassar a 500 unidades. A colinesterase (CHE) pode apresentar uma diminuição ligeira e transitória em sua atividade no período compreendido entre 15 a 30 dias após o início da enfermidade. Na hepatite associada com mononucleose infecciosa, os níveis séricos das aminotransferases não ultrapassam 200 unidades.

3.2 – Hepatites Agudas Tóxicas – existe um número relativamente grande de substâncias como medicamentos, substâncias tóxicas e produtos alimentares, que podem produzir lesões, mas ou menos graves nas células parenquimatosas hepáticas, estabelecendo assim, situações clínicas e perfis enzimáticos dos mais variados. Às vezes, o diagnóstico torna-se difícil, pois uma hepatopatia tóxica pode exprimir um padrão enzimático de uma hepatite viral aguda e, nesse caso, a anamnese é quem fecha o diagnóstico.

O álcool se constitui na principal substância hepatotóxica e se a lesão persistir por alguns anos poderá acarretar no aparecimento do chamado fígado gordo, o que acontece também em outras doenças como, o diabetes mellitus, estados carenciais (kwashiorkor), entre outras.

No estudo enzimático da hepatopatia alcoólica, os níveis de AST encontram-se ligeiramente aumentados e raramente ultrapassa 300 unidades, enquanto que a ALT pode apresentar-se dentro dos limites de referência ou ligeiramente aumentados. Estes níveis de transaminases não se correlacionam com a gravidade da lesão do tecido hepático. A relação AST/ALT maior que 1,0 pode identificar até 90% dos indivíduos com hepatite alcoólica e esta vinculação é importante para o diagnóstico diferencial, de uma hepatite viral, visto que os aumentos das duas transaminases são aproximadamente semelhantes ou prevalecendo a ALT sobre a AST, na hepatopatia virótica.

Embora as aminotransferases sejam mais específicas para as lesões parenquimatosas hepáticas, elas perdem em sensibilidade para a GGT, que nos casos de hepatite alcoólica aguda, seus valores séricos apresentam-se geralmente mais elevados que os das aminotransferases.

Além das transaminases e GGT, outras enzimas, tais como a ALP e a LAP, encontram-se francamente elevadas desde o início da enfermidade; ocorrendo paralelamente uma diminuição acentuada e precoce da colinesterase (CHE), que pode se recuperar rapidamente.

Em casos de alcoolismo crônico, a hepatite associada ao fígado gordo torna-se também crônica e segundo a nomenclatura alemã, denomina-se hepatite tóxica alcoólica crônica. Nessas situações, a GGT e as aminotransferases aumentam claramente e na medida que o quadro vai progredindo, ocorre uma diminuição da CHE até valores subnormais. Nestas circunstâncias, para o controle do alcoolismo crônico, devem ser feitas determinações das transaminases, GGT e CHE a cada seis meses.

Além do álcool, outras substâncias e cerca de 250 produtos farmacêuticos, apresentam uma certa hepatotoxicidade. Existem substâncias que são hepatotóxicos diretos, produzindo lesões hepáticas de acordo com a dosagem aplicada, tais como, o tetracloreto de carbono (CCl_4), venenos de cogumelos, aflatoxinas, citostáticos, e outros. Outras drogas funcionam como hepatotóxicos indiretos, produzindo as lesões no tecido hepático, independente da dosagem, em apenas uma pequena parte dos indivíduos expostos.

Nessas hepatites tóxicas, tudo indica que o aumento das enzimas, especialmente das aminotransferases, está diretamente relacionado com a intensidade da lesão do parênquima hepático e podendo atingir milhares de unidades.

No caso de distúrbios hepáticos produzido pelo halotano, a AST pode ultrapassar a marca de 3.000 U., a ALT eleva-se com níveis superiores a 5.000 unidades; enquanto que a GGT e a ALP encontram-se com níveis dentro dos valores referenciais.

Nas perturbações provocadas por salicilatos, as transaminases e a ALP, podem atingir valores superiores a 500 unidades e a GGT pode ultrapassar a 100 unidades. Nas lesões ocasionadas pelo tiamazol (tireostático), a GGT chega a alcançar níveis superiores a 200 unidades e a ALP, com aproximadamente 500 unidades; enquanto que as transaminases encontram-se discretamente elevadas. Pacientes em uso de inibidores da ovulação apresentam apenas as transaminases e a fosfatase alcalina levemente aumentadas.

Desse modo, nas hepatites tóxicas os níveis séricos dependem fundamentalmente da gravidade da lesão que podem acontecer, desde as formas discretas que estão associadas com o uso de anarilatórios, anticoagulantes, entre outros, até lesões graves por CCl₄, que produzem áreas necróticas, onde pode ocorrer aumentos elevados das enzimas séricas, especialmente da GGT e das transaminases. Estas últimas podem aumentar cerca de 10 a 20 vezes maior que na hepatite aguda e desse modo, pode atingir até 15.000 unidades, ou títulos mais elevados.

A determinação sorológica da GGT é muito importante como método auxiliar para o diagnóstico das hepatopatias tóxicas, especialmente nas hepatites alcoólicas e lesões inflamatórias do fígado. Por causa disso, esta enzima é muito utilizada na triagem e no controle de pacientes alcoólatras crônicos, pois o seu nível sérico representa um sensível indicador da integridade da função hepatocítica.

4 – Quadro Clínico – nas hepatites virais agudas existem um conjunto de sintomas inespecíficos que acontece com o aparecimento de icterícia (pele amarelada). Em algumas situações, nem poderá existir esta fase inicial, aparecendo à icterícia como o primeiro sintoma, podendo também aparecer hepatites anictéricas. Deve-se ressaltar que alguns indivíduos apresentam uma sintomatologia semelhante ao de uma gripe. Dentro os sintomas mais frequentes neste período, prevalecem os relacionados com o trato gastrointestinal, como anorexia, náuseas e, em alguns casos, vômitos, diarréia ou constipação (raramente). Outros sintomas podem estar presentes de forma associada ou isoladamente, tais como, febre baixa, cefaléia, anorexia, mal-estar e fadiga alteração do paladar (sabor), do olfato, mialgia e fotofobia. Pode aparecer uma dor ou peso no hipocôndrio direito, geralmente leve, com uma

sensação de desconforto. Este quadro estende-se por um período de 3 a 10 dias. Outros sintomas podem também aparecer de acordo com o tipo, a forma da hepatite e dependendo de cada organismo em questão (condições individuais). A dieta é livre, mas os pacientes devem ficar em relativo repouso. O quadro clínico das hepatites crônicas é bastante variável, apresentando desde quadros assintomáticos ou oligossintomáticos, até quadros com exacerbação dos sintomas. Estas manifestações clínicas variam de acordo com o agente infeccioso envolvido, idade do paciente e seus aspectos sócio-econômicos e culturais. Estes sintomas de uma maneira geral, estão relacionados com praticamente todos os tipos de hepatites.

5 – Tratamento –

6 – Profilaxia –

Nota – este texto é, na realidade, uma breve introdução, por isso queremos esclarecer aos interessados no assunto, que para obter o texto na íntegra (total), basta solicitá-lo, que atenderemos todos os pedidos e enviaremos os mesmos pelos Correios e Telégrafos; portanto, entre em contato conosco através dos nossos telefones ou e-mail.

À Direção.

Maceió, Janeiro de 2.012

Autor: Mário Jorge Martins.

Prof. Adjunto de Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

Mestre em Parasitologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Médico da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA).