

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE - UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO HEPATOLOGIA**

Viviane de Oliveira Ferreira Duarte

**Alteração da Gamaglutamiltransferase
em pacientes com Cirrose Hepática e
sua associação com a apresentação
clínica e etilismo**

UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre

2018

Viviane de Oliveira Ferreira Duarte

**Alteração da Gamaglutamiltransferase
em pacientes com Cirrose Hepática e
sua associação com a apresentação
clínica e etilismo**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Prof^a Dr^a. Gabriela Perdomo Coral

Porto Alegre

2018

Catálogo na Publicação

Duarte, Viviane de Oliveira Ferreira

Alteração da Gamaglutamiltransferase em pacientes com Cirrose Hepática e sua associação com a apresentação clínica e etilismo / Viviane de Oliveira Ferreira Duarte. -- 2018.

48 f. : tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2018.

Orientador(a): Profa. Dra. Gabriela Perdomo Coral.

1. Gamaglutamiltransferase. 2. Etilismo. 3. Hepatopatia crônica. 4. Carcinoma Hepatocelular. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Viviane de Oliveira Ferreira Duarte

Alteração da Gamaglutamiltransferase em pacientes com Cirrose Hepática e sua associação com a apresentação clínica e etilismo

Dissertação de Mestrado submetida à Comissão Julgadora do Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Hepatologia. Área de Concentração: Hepatologia.

BANCA EXAMINADORA

Dra. Sirlei Dittrich

Dra. Liane Nanci Rotta

Dra. Cristiane Valle Tovo

Data de Aprovação: 02/07/2018

Porto Alegre 2018

Dedico a Deus tudo em minha vida. A verdadeira fé se alia à humildade; aquele que a possui coloca sua confiança em Deus mais do que em si mesmo, porque sabe que, simples instrumento da vontade de Deus, não pode nada sem Ele.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me colocado em uma família com pilares fortes, construída com laços de amor, onde aprendi que a dignidade de uma pessoa se faz com estudo e trabalho.

Agradeço aos meus pais, Roberto de Jesus Ferreira, pela vida, pelo senso de justiça, agradeço todo teu trabalho na minha educação, agradeço especialmente a minha mãe, Geny de Oliveira Ferreira, minha companheira nesta vida, minha maior incentivadora, á ela dedico todo o meu amor e meu carinho. Obrigada mãe por ter me ensinado tudo que eu precisava para ser feliz e obrigada por estar sempre ao meu lado em todos os momentos.

Ao meu marido, Luiz Everton Alves Duarte, obrigado por seu amor, confiança e companheirismo, neste projeto e em todos os outros sonhos vividos ao longo desses 17 anos.

Aos meus irmãos, Lisiane de Oliveira Ferreira Silveira e Mauricio de Oliveira Ferreira, a vocês todo o meu carinho e gratidão por estarem presentes na minha caminhada, a Larissa Ferreira Silveira, minha afilhada, luz da minha vida, combustível nesta jornada.

À minha orientadora, Dra Gabriela Perdomo Coral, sou grata pela confiança, disponibilidade e generosidade com a qual divide todo seu conhecimento. Obrigada por acreditar em mim. E principalmente por todo o conhecimento adquirido ao longo destes dois anos.

À querida amiga de longa data, Aline Bianca Borba Mattana, mestre em Hepatologia, por ter me indicado o caminho, obrigado pela amizade, carinho, disponibilidade. À Margaroni Fialho, também amiga de longa data, em horas boas e ruins, minha gratidão, sem vocês não seria possível. A Andre Schnomberger chefe do Laboratório Municipal e Patricia Silva da Silva Coordenadora da Vigilância em Saúde da Prefeitura Municipal de Gravataí, agradeço por me possibilitarem a realização deste projeto.

A todos os meus colegas de trabalho, e em especial a Soraia Teresinha Molin, minha amiga e companheira de muito tempo, sempre me apoiando nos projetos importante da minha vida, muito obrigada pelo carinho. À Coordenação do

Curso de Farmácia por me proporcionar o estágio e à querida amiga Laura Echeverria, que me abriu as portas, meu muito obrigado.

À Sr^a Luciane Spencer, Secretária do Programa de Pós-Graduação em Medicina Hepatologia, toda a minha admiração mais profunda por sua dedicação com todos os alunos.

E por último à Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, a qual me oportunizou a realização do curso de Pós-Graduação nesta Instituição de excelente qualidade.

Já tendo eu, agradecido a Deus e as pessoas que fazem parte da minha vida e que, de alguma forma fizeram também parte deste meu projeto, recebo de presente da vida, o maior presente, o meu maior trabalho e maior desafio, o meu filho Davi. Chegou-nos com sete anos, amor maior não há felicidade sem fim, a ele dedico também este trabalho, porque o exemplo vale mais que mil palavras. A ti, meu filho, que não nasceu de mim, mas nasceu para mim, com todo o meu amor.

RESUMO

A aferição da gamaglutamiltransferase (GGT) tem sido utilizada na prática clínica, principalmente como marcador de consumo excessivo de álcool, porém sua alteração não é específica. Tem sido também demonstrada associação entre elevação da GGT e o carcinoma hepatocelular (CHC). **Objetivo:** analisar a associação entre a GGT e etilismo ativo nos pacientes com cirrose hepática bem como, sua associação com o diagnóstico do CHC. **Material e métodos:** foram incluídos os pacientes com cirrose internados em um hospital geral no sul do Brasil no período de 2009 a 2014, com idade superior a 18 anos e que tinham um resultado de GGT no momento da admissão hospitalar. Para efeito de comparação, os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo 1, pacientes com etilismo ativo e grupo 2, não etilistas/ etilistas em abstinência. As complicações da cirrose: ascite, encefalopatia hepática, hemorragia digestiva alta, icterícia, síndrome hepatorenal e CHC também foram avaliados, bem como o tempo de internação, a ocorrência de hepatite alcoólica e a mortalidade. O nível de significância considerado foi de 5%. **Resultados:** A amostra foi constituída por 174 pacientes com cirrose. Os pacientes do grupo de etilista ativos (19) eram do gênero masculino (100%), com média de idade de $56,2 \pm 10,9$ anos. No grupo 2 (155 pacientes), 91 pacientes (58,7%) eram do gênero masculino e a média de idade nesse subgrupo foi $57,6 \pm 13,6$ anos. A média diária de álcool ingerida foi de 187g (mediana de 140g). A maioria dos pacientes apresentou elevação sérica da GGT (86,2%). A mediana da GGT nos pacientes etilistas foi de 119 U/L e no grupo não etilistas/etilistas em abstinência foi de 97U/L ($p=0,338$). Por outro lado, a mediana dos níveis séricos de GGT de pacientes com CHC foi de 147U/L enquanto que nos pacientes sem CHC a mediana foi de 89U/L ($p=0,002$). Em análise de regressão de Poisson, os pacientes com CHC apresentaram um aumento na probabilidade em 9,74 vezes de apresentar GGT alterada (1,50-63,2). **Conclusão:** a GGT não se associou com o etilismo ativo em pacientes com hepatopatia crônica. Foi observada uma associação entre a presença do CHC e a alteração da GGT.

Palavras Chave: Gamaglutamiltransferase; etilismo; hepatopatia crônica; carcinoma hepatocelular.

Abstract

Background & Aims: The assessment of gamma glutamyltranspeptidase (GGT) has been used in clinical practice, mainly as a marker of excessive alcohol consumption, but its alteration is not specific. An association between GGT elevation and hepatocellular carcinoma (HCC) has also been demonstrated. **Objective:** to analyze the association between GGT and active alcoholism in patients with hepatic cirrhosis as well as its association with the diagnosis of HCC. **Material and methods:** Patients with cirrhosis admitted to a general hospital in southern Brazil from 2009 to 2014, aged over 18 years and who had at least one GGT result at hospital admission were included. For comparison purposes, the patients were divided into two groups: group 1, patients with active alcoholism and group 2, non-alcoholic / abstinent alcoholics. Complications of cirrhosis: ascites, hepatic encephalopathy, upper gastrointestinal bleeding, jaundice, hepatorenal syndrome and HCC were also evaluated, as well as length of hospital stay, occurrence of alcoholic hepatitis and mortality. The significance level considered was 5%. **Results:** The sample consisted of 174 patients with cirrhosis. The patients in the active alcoholist group (19) were male (100%), with mean age of 56.2 ± 10.9 years. In group 2 (155 patients), 91 patients (58.7%) were male and the mean age in this subgroup was 57.6 ± 13.6 years. The mean daily intake of alcohol was 187g (median of 140g). The majority of patients presented elevation of GGT (86,2%). The median GGT in the alcoholic patients was 119U/L and in the group non-alcoholic/ abstinent drinkers was 97U/L ($p=0,338$). On the other hand, median serum GGT levels of HCC patients was 147U/L, while in patients without HCC, the median was 89U/L ($p=0,002$). A significant association between the presence of HCC and the GGT alteration was observed. In Poisson regression analysis, patients with HCC had a 9.74 fold increase in likelihood of altered GGT (1,50-63,2). **Conclusion:** GGT did not associated with active alcoholism in patients with chronic liver disease. An association between the presence of HCC and the alteration of GGT was observed.

Keywords: Gammaglutamyltranspeptidase; alcoholism; chronic liver disease; Hepatocellular carcinoma.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização da mostra.....	47
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>b</i> -GGT	<i>Big</i> - Gamaglutamiltransferase
<i>f</i> -GGT	<i>Free</i> - Gamaglutamiltransferase
<i>m</i> -GGT	<i>Medium</i> - Gamaglutamiltransferase
<i>s</i> -GGT	<i>Small</i> - Gamaglutamiltransferase
CHC	Carcinoma Hepatocelular
DHA	Doença Hepática Alcoólica
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
DM	Diabetes Melito
DCV	Doença Cardiovascular
EROS	Espécies Reativas de Oxigênio
GGT	Gamaglutamiltransferase
GSH	Glutathiona
HA	Hepatite Alcoólica
IC	Insuficiência Cardíaca
IMC	Índice de Massa Corporal
OMS	Organização Mundial da Saúde
RI	Resistência à Insulina
SM	Síndrome Metabólica
TDC	Transferina Deficiente em Carboidrato
U/L	Unidade por Litro
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C
VR	Valor de Referência

SUMÁRIO

1REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
1.1Aspectos Gerais.....	12
1.2Localizações da GGT.....	13
1.3 Importância Clínica.....	13
1.4 Etilismo e GGT.....	15
1.5GGT e neoplasias.....	18
1.6 GGT e CHC.....	19
2. JUSTIFICATIVA.....	21
3.OBJETIVOS.....	22
3.1 Objetivo Geral.....	22
3.2 Objetivos Específicos.....	22
4. REFERÊNCIAS.....	23
5. ARTIGO.....	32
6.CONCLUSÃO.....	48

REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Aspectos Gerais

Agamaglutamiltransferase (GGT), denominação do Comitê de Nomenclatura da União Internacional de Bioquímica e Biologia Molecular para esta enzima conhecida como gama glutamiltranspeptidase, qual corresponde à enzima de denominação E.C.2.3.2.2, (5-L-Glutamyl) – peptide: amino-acid 5 – glutamyl transferase, a qual é encontrada na superfície celular da maioria das células e nas frações microssômicas envolvidas no transporte de aminoácidos através da membrana celular, atuando como um catalisador na degradação da glutatona (GSH), principal antioxidante dos seres vivos (1,2,3,4,5,6). A glutatona é uma molécula constituída por três aminoácidos: ácido glutâmico, cisteína e glicina, sintetizadas dentro da célula, que podem estar presentes tanto no estado reduzido como na forma de dímero oxidado por ligação de tiol (1,6). A GGT catalisa a reação de degradação da GSH em meio extracelular em cisteinil-glicina-dipeptidase. Esta reação é essencial para a manutenção dos níveis de cisteína no corpo e para manter diminuídos os níveis das espécies reativas de oxigênio (EROS) o que evita a apoptose induzida pelo stress oxidativo (6). Evidências demonstram também, que a GGT está envolvida na regulação dos níveis de compostos endógenos, como as prostaglandinas e na conversão de leucotrieno C4 para leucotrienos D4 (1,2).

Os genes que codificam a GGT estão localizados no cromossomo 22q11 (7,8). A síntese da enzima GGT é codificada no *locus* GGT1 do cromossomo 22 (9). Existem sete ou mais genes de GGT nos seres humanos, mas apenas um destes dá origem a uma proteína completa e funcional (10). O efeito dos fatores genéticos sobre a atividade da enzima é determinado pela herdabilidade em 50% a 77% (9). Embora o mesmo gene influencie a atividade da enzima em ambos os gêneros, poderá haver variações em sua atividade em homens e mulheres, ao longo do tempo, por influências ambientais (11,12).

A glicoproteína GGT, possui peso molecular de 68.000 daltons, e é constituída por duas proteínas, uma de cadeia maior com 46.000 daltons e outra menor com peso de 22.000 daltons, respectivamente. (4) É composta de quatro frações séricas distintas, cada uma com seu próprio peso molecular e diferentes

propriedades físico-químicas são elas: *big*-GGT (*b*-GGT), *medium*-GGT(*m*-GGT), *small*-GGT (*s*-GGT) e *free*-(*f*-GGT). Estudo demonstrou que em indivíduos saudáveis de ambos os gêneros a *f*-GGT foi a fração predominante na presença de níveis baixos de GGT no soro, enquanto que os níveis aumentados de GGT correspondem ao aumento das frações *b*-GGT e *s*-GGT, isto é, complexos de peso molecular mais elevado (13).

1.2 Localizações da GGT

A GGT é encontrada no tecido hepático e de forma mais intensa nos canalículos biliares e células do epitélio biliar(3,6). A GGT também encontra-se em inúmeros outros tecidos, tais como: tecido renal, tecido pulmonar, epitélio intestinal, tecido pancreático, endométrio, sistema reprodutor masculino, glândulas endócrinas, sudoríferas, salivares e supra-renais(3,6,14).

1.3 Importância Clínica

A GGT tradicionalmente vem sendo utilizada como um marcador de doença hepática biliar, entretanto, sua especificidade é baixa, uma vez que pode estar alterada por consumo excessivo de álcool, uso de drogas indutoras de enzimas do citocromo P450 e outras doenças, tais como pancreatite, obesidade, porfiria cutânea tarda, hipertireoidismo, artrite reumatóide e neoplasias (6,10,15,16).

Além disso, outros fatores afetam os níveis de GGT: gestação, parto, raça, tabagismo, exercício, idade e gênero. Os homens possuem valores mais altos que as mulheres, sendo essa diferença atribuída ao efeito dos hormônios sexuais (4,6,16). Os valores de referência de GGT foram fixados em uma média de 51 U/L (unidade por litro) para homens e 33 U/L para as mulheres (4). De acordo com a literatura, a definição de um intervalo de referência é difícil de ser estabelecido, pois são muitos os fatores que influenciam os valores de normalidade dessa enzima(4,6,16).

Uma diminuição dos níveis da GGT é observado nas mulheres mais jovens e nas gestantes. Por outro lado, nas mulheres pós-menopausa e naquelas que fazem uso de contraceptivos orais, os níveis séricos da GGT podem estar elevados (4,6).

Níveis elevados de GGT foram associados com a doença cardiovascular (DCV), acidente vascular cerebral, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca congestiva e seus fatores de risco: Diabetes Mellitus (DM), Hipertensão Arterial Sistêmica, obesidade e dislipidemia (4,15,16,17,18,19). Além disso, a GGT elevada representa um marcador de risco futuro de DM, síndrome metabólica (SM), DCV e mortalidade por doenças hepáticas (20).

Entre os medicamentos que elevam a GGT, os mais comuns são: a fenitoína, o fenobarbital, a carbamazepina, a rifampicina, a furosemida, a heparina e antiinflamatórios não esteróides (4,6,16,21).

Com relação às doenças hepáticas, qualquer alteração que resulte em lesão hepatocitária e/ou biliar, pode estar associada com a elevação da GGT (4,6,16). No entanto, a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) atualmente é uma das causas mais comuns de elevação dessa enzima e é considerada um componente da SM, sendo frequentemente associada à obesidade, DM e resistência à insulina (RI) (17,22,23,24,25,26). A DHGNA é fator de risco para desenvolvimento de Carcinoma Hepatocelular (CHC) independentemente da presença de cirrose (27). Ballestri *et al*, em meta-análise de vinte estudos prospectivos, evidenciaram associação entre DHGNA (diagnosticado através de níveis elevados de enzimas hepáticas, dentre elas a GGT) e risco de desenvolvimento de DM e SM (28). Kasapolglu *et al*, demonstraram que a GGT elevada, mesmo dentro dos valores de referência, pode ser usada como um biomarcador precoce no diagnóstico de DHGNA, DCV e SM (29).

Liu *et al*, demonstraram em meta-análise associação positiva entre o nível de GGT e o risco de DCV, DM e SM (30). Tem sido demonstrado associação entre GGT e mortalidade por DCV (31). Ruttman *et al*, em estudo prospectivo em adultos austríacos demonstraram que a atividade de GGT tem impacto prognóstico sobre eventos fatais de DCV tais como as formas crônicas de doença coronariana, insuficiência cardíaca congestiva e acidente vascular isquêmico ou hemorrágico (18). Kunustor *et al*, em meta-análise de cinco estudos demonstraram correlação entre elevação de GGT com risco de insuficiência cardíaca (IC) em aproximadamente 40% dos casos (32). Dhingra *et al*, relataram uma melhora na predição do risco de IC com adição de GGT como um marcador biológico (33). Da mesma forma, estudo demonstra associação entre GGT e morte cardíaca súbita. A GGT foi associada ao risco futuro de morte súbita independentemente de idade,

tabagismo ou diferentes níveis de fatores de risco vascular pré-estabelecidos (34). Das quatro frações conhecidas da GGT, a *b*-GGT parece estar envolvida na patogênese da DCV(35).

Em estudo de base populacional a elevação da GGT foi associada ao aumento de risco de mortalidade em homens com esteatose hepática (36). De forma semelhante, um estudo de coorte com 283.438 pacientes internados analisou a relação entre aumento de GGT e risco de morte, evidenciando associação significativa entre essa enzima e mortalidade por todas as causas entre pacientes com menos de 30 anos de idade(37).

1.4 Etilismo e GGT

O uso abusivo do álcool é um grave problema de saúde, com consequências físicas e sociais adversas(38,39,40). É considerado um dos principais fatores de risco a nível de saúde mundial, contribuindo com 4% da carga total de doenças(40). Além disso, foi responsável por 3,8% de mortes anualmente, incluindo 320 mil jovens entre 15 e 29 anos de idade em 2012 (38).

A ingestão excessiva do álcool é considerada uma das principais causas de doença hepática crônica nos países ocidentais. Mundialmente as doenças hepáticas representam um relevante problema de saúde pública, causando diminuição de qualidade e expectativa de vida, além da redução de anos de vida produtiva, acarretando elevados custos com tratamentos e períodos prolongados de internações hospitalares(41). Além disso, a taxa de hospitalização e os encargos em saúde pública são significativos. Na Europa, a cirrose alcoólica foi responsável por aproximadamente 42,6% do custo total imposto pela doença hepática (42).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza que o limite máximo de ingestão alcoólica seja de 20g para mulheres e 40g para homens por dia, para indivíduos que não tenham nenhum tipo de restrição, acima desse limite há aumento do risco de Doença hepática alcoólica (DHA), incluindo evolução para cirrose e CHC (43). O consumo continuado de álcool, mesmo em doses baixas, após o início da doença hepática, aumenta a gravidade da doença(44). Além disso, o álcool pode acelerar o curso das doenças hepáticas em pacientes portadores de infecção por Vírus da Hepatite C (VHC) e Vírus da Hepatite B (VHB) (45). A prevalência da

infecção pelo VHC é 10 vezes maior em etilistas do que na população em geral (46). O etilismo em doses superiores a 100g dia pode desencadear uma complicação hepática aguda do alcoolismo, a hepatite alcoólica (HA), à qual, quando grave, está associado à alta mortalidade (47,48).

Entre 20 a 40% dos pacientes com esteatose irão evoluir para fibrose e 8 a 20% desenvolverão cirrose (49).A esteatose hepática está presente em aproximadamente 90% dos indivíduos que bebem mais de 60g de álcool por dia(49,50). O uso contínuo de álcool pode aumentar o risco de progressão da fibrose e cirrose em aproximadamente 37% dos pacientes que bebem mais de 40 unidades por semana(51).Pacientes com DHA que permanecem usando álcool cronicamente têm maior risco de morte (52).

Os pacientes com cirrose possuem uma fase assintomática, denominado cirrose compensada seguida por uma fase de progressão marcada pelo desenvolvimento de complicações da hipertensão portal ou da disfunção hepática, denominada cirrose descompensada a qual é caracterizada pela presença de ascite, sangramento varicoso, encefalopatia hepáticae CHC (53,54).Outras complicações da cirrose descompensada são síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar e Peritonite bacteriana espontânea(53,54,55).A sobrevida dos pacientes cirróticos compensados é em média 12 anos enquanto que nos pacientes com cirrose descompensada é de aproximadamente 2 anos(54).

Na prática clínica, a GGT tem sido utilizada desde a década de 1960 como marcador biológico da ingestão excessiva de álcool (4,6,16).A enzima pode compor o painel rotineiro de testes hepáticos, sendo reconhecido como um teste rápido e barato, sensível porém pouco específico, tanto para consumo excessivo de álcool quanto paraavaliação da eficácia do tratamento(4,6,56).

Em etilistas crônicos observa-se uma elevação de GGT de 35% a 85% em relação a valores normais, sendo possível encontrar, entretanto, aumentos de até 20 vezes. A meia vida da enzima é de 7 a 10 dias, no entanto, aumenta para 26 dias na vigência de doença hepática (6).

Na abstinência alcoólica, em geral, há um declínio de GGT na primeira semana e normalização em 4 a 6 semanas, desde que não exista doença crônica subjacente (57,58,59,60).

O estudo de Moussavian *et al*, em pacientes alcoolistas com doença hepática, constataram elevações de GGT de 8 a 10 vezes os valores de referência (VR), os quais, se mantiveram alterados mesmo após 8 semanas de abstinência alcoólica (57).

Foi demonstrado associação entre alteração da GGT e a duração de dose de consumo alcoólico. Os níveis de GGT geralmente alteram-se após ingestão crônica de álcool (59). A ingestão de uma única dose de álcool não se associa com alteração sobre os níveis de GGT (59,61).

O estudo de Brenner *et al*, com trabalhadores alemães, demonstraram que 22,5% dos trabalhadores que ingeriam cerca de 50 a 99 gramas de álcool por dia, apresentaram um aumento nos valores de GGT (62).

Bebedores pesados (consumo médio de 60g /dia) em geral tem níveis mais elevados de GGT em relação aos moderados (consumo médio de 30g /dia) (63). Da mesma forma em que o nível da enzima pode retornar a níveis normais dentro das primeiras semanas de abstinência alcoólica, também há rápido aumento de GGT se houver retomada de consumo de álcool, particularmente em pacientes com histórico de excesso de consumo (60). De acordo com estudo que avaliou o aumento da atividade da GGT em bebedores moderados em abstinência em relação a abstêmios, após a ingestão 1 g / kg de etanol, via oral, constatou que, somente em bebedores moderados em abstinência houve elevação da GGT, provavelmente por doença hepática preexistente nestes indivíduos (64).

A baixa especificidade da GGT no diagnóstico de etilismo sugere a combinação de testes com o intuito de aumentar a sensibilidade e especificidade (59,65,66). O teste ideal deve fornecer especificidade e sensibilidade perto de 100%. Neste sentido, a Transferrina Deficiente em Carboidrato (TDC) pode ser utilizada como biomarcador adicional de consumo excessivo de álcool por ser mais sensível e específica do que a GGT. Por outro lado, é mais complexa, dispendiosa e tem um longo tempo de resposta em relação à GGT, pois demora a alterar-se em pequenas quantidades de álcool, sendo mais específica para consumo crônico (59,66,67). No estudo de Martin *et al*, a sensibilidade e a especificidade da GGT para abuso de álcool foi respectivamente 40% e 80% (66). Com a combinação dos dois marcadores GGT-TDC pode-se alcançar uma especificidade próxima de 100% (67). Apesar das limitações da GGT, exposta acima, autores sugerem que a mesma possa ser utilizada na prática clínica, principalmente para avaliar a

abstinência ao álcool no etilista (59,61). Corroborando que o teste é útil na avaliação da síndrome de dependência do álcool(61).

1.5 GGT e neoplasias

Tem sido demonstrada a associação entre elevação de GGT e neoplasias(31,68,69,70).Kunutsor *et al*,demonstraram associação entre os níveis circulante de GGT e o risco de câncer em uma meta-análise de 10 estudos de coorte envolvendo 780.533 indivíduos em um período de 2 a 20 anos de seguimento; neste estudo, as neoplasias significativamente associadas foram o câncer de mama, de órgãos genitais masculinos e do trato digestivo, incluindo o CHC(69).De forma semelhante foi demonstrada associação significativa entre GGT elevada e risco de diferentes tipos de neoplasias em uma coorte de 37.809 pacientes na Suécia (70).

A GGT está envolvida no metabolismo da glutathione, catalisando sua degradação extracelular e favorecendo a recaptação de seus aminoácidos constituintes para subsequente ressíntese intracelular (71). Além de ser o principal agente antioxidante endógeno do organismo, a GSH exerce papel importante na modulação da transdução de sinal, regulação e proliferação celular e regulação da resposta imune dos tecidos protegendo-os contra os radicais livres, além de neutralizar espécies reativas de oxigênio (EROS) (72,73,74).

De fato, estudos demonstram um aumento da GGT em diferentes tipos de células após exposição aguda ao estresse oxidativo (75,76).Uma deficiência neste ciclo pode acarretar acúmulo de compostos xenobióticos dentro da célula (74). Por outro lado, postula-se que o aumento da expressão da GGT possa ter participação ativa no processo de malignização (6).Estudos demonstram que, em algumas condições específicas, o metabolismo da GSH pela GGT pode exercer efeitos pró oxidantes, com efeito modulatório em processos redox sensíveis(71,72,73,74).

Preyeret *al*, evidenciaram um aumento estatisticamente significativo no risco de câncer de mama em mulheres com nível de GGT entre 18U/L a 25U/L em comparação ao nível de GGT \leq 13U/L.O estudo avaliou a relação entre GGT e o risco de câncer de mama, considerando os fatores de risco relacionados ao estilo de vida como idade, IMC (Índice de Massa Corporal), tabagismo, consumo de álcool e contraceptivos orais. A GGT permaneceu um fator de risco independente para câncer de mama para mulheres independente do consumo de álcool (77).Estudo de

coorte com 92.843 austríacas, também evidenciou que altos níveis de GGT associam-se significativamente com o risco de câncer em mulheres (78). Associação entre neoplasia, mortalidade e GGT, foi demonstrada em metanálise na população em geral (31).

1.6 GGT e CHC

O CHC é a neoplasia maligna primária mais comum do fígado e a terceira causa de mortalidade por câncer no mundo, com uma incidência de 750.000 novos casos por ano (79,80,81). Acomete mais frequentemente o gênero masculino, onde é a quinta neoplasia mais diagnosticada e a segunda causa mais frequente de óbito (82). O aumento da identificação dos casos de VHC e DHGNA em paralelo com a crescente incidência de obesidade justifica recente aumento na prevalência de CHC (83,84).

Estudo de Huang *et al*, avaliando 642 pacientes com hepatite pelo VHC submetidos ao tratamento antiviral, demonstraram associação estatisticamente significativa entre o níveis elevado de GGT e o desenvolvimento de CHC em pacientes sem cirrose (84). De forma semelhante, Linet *al*, em estudo de coorte prospectiva avaliando 1822 pacientes acompanhados durante 5,9 anos, demonstraram associação entre a elevação da GGT e o surgimento de 48 casos de CHC (85). Estudo de coorte Sueco que acompanhou 545.460 pacientes durante 12 anos também sugere associação entre a elevação de GGT e o CHC (70).

Evidências demonstram associação dessa enzima com o pior prognóstico da neoplasia (68,86,87,88). Estudo recente, que avaliou o valor prognóstico da GGT no pré-operatório de pacientes com CHC submetidos ao transplante hepático, evidenciou associação entre a elevação da enzima, o estágio avançado e o comportamento agressivo da neoplasia. Os níveis elevados de GGT também foram associados com o tamanho do nódulo e com a invasão vascular. Foi demonstrado que as taxas de sobrevida sem a doença e sobrevida global foram piores nos pacientes com GGT > 128 U/L (68).

De forma semelhante, o estudo de Maet *al*, avaliando o significado prognóstico dos níveis de GGT em 254 pacientes com CHC precoce, submetidos a ablação por radiofrequência, demonstraram que os pacientes com GGT elevada tiveram menor sobrevida global e maior recorrência da neoplasia (89).

Corroborando estes achados, o estudo de Fu *et al*, avaliaram o nível sérico de GGT em 308 pacientes com CHC submetidos a hepatectomia, demonstrando que pacientes com níveis de GGT>88U/L, na avaliação pré-operatória, tiveram menor sobrevida global quando comparados àqueles com níveis menores ou iguais a 88U/L(88).Do mesmo modo, um estudo que acompanhou 277 pacientes com CHC em estágio intermediário, submetidos à quimioembolização, demonstrou que o nível de GGT foi um importante fator prognóstico (90).

Estudo recente com 106 pacientes com CHC tratados por quimioembolização combinada com a terapia de radiofrequência, demonstrou diminuição significativa da GGT duas semanas após o tratamento(91).

2. JUSTIFICATIVA

Os níveis séricos de GGT tem sido comumente utilizados como marcadores de ingestão crônica de álcool. Por outro lado, estudos demonstraram de seus níveis também em diversas complicações da doença hepática, não sendo, portanto, específicos do uso abusivo de álcool.

Não há estudos na literatura demonstrando o comportamento da GGT em pacientes com cirrose e etilismo ativo hospitalizados.

Portanto, o presente estudo foi desenhado para avaliar a relevância da determinação da GGT em pacientes com hepatopatia crônica hospitalizados.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- ✓ Analisar a associação entre a GGT e etilismo ativo nos pacientes com cirrose.

3.2 Objetivos Específicos

- ✓ Correlacionar a alteração da GGT com a apresentação clínica dos pacientes com cirrose;
- ✓ Analisar a associação entre GGT e CHC nos pacientes com cirrose.

4. REFERÊNCIAS

1. Heisterkamp N, Groffen J, Warburton D, Sneddon TP. The human gamma-glutamyltransferase gene family. *Hum Genet.* 2008;123(4): 321-32.
2. Sener A, Yardimci T. Activity determination, kinetic analyses and isoenzyme identification of gamma glutamyltransferase in human neutrophils. *J Biochem Mol Biol.* 2005; 31;38(3):343-9.
3. Hanigan MH, Frierson HF Jr. Immunohistochemical detection of gamma-glutamyl transpeptidase in normal human tissue. *J Histochem Cytochem.* 1996; 44(10):1101-8.
4. Kunutsor SK. Gamma-glutamyltransferase-friend or foe within? *Liver Int.* 2016; 36(12):1723-34.
5. Goldberg DM. Structural, functional, and clinical aspects of gamma-glutamyltransferase. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci.* 1980; 12 (1): 1-58.
6. Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2001; 38(4):263-55.
7. Collins JE, Mungall AJ, Badcock KL, Fay JM, Dunham I. The organization of the gamma-glutamyl transferase genes and other low copy repeats in human chromosome 22q11. *Genome Res.* 1997; 7(5):522-31.
8. Figlewicz DA, Delattre O, Guellaen G, Krizus A, Thomas G, Zucman J, et al. Mapping of Human γ -Glutamyl Transpeptidase Genes on Chromosome 22 and Other Human Autosomes. *Genomics.* 1993; (17) 299-05
9. Middelberg RP, Benyamin B, de Moor MH, Warrington NM, Gordon S, Henders AK, et al. Loci affecting gamma-glutamyl transferase in adults and adolescents show age \times SNP interaction and cardiometabolic disease associations. *Hum Mol Genet.* 2012; 21(2):446-55.
10. Lieberman MW, Barrios R, Carter BZ, Habib GM, Lebovitz RM, Rajagopalan S, et al. Gamma-Glutamyltranspeptidase. What does the organization and expression of a multipromoter gene tell us about its functions? *Am J Pathol.* 1995; 147(5):1175–85.
11. Bathum L, Petersen HC, Rosholm JU, Hyltoft Petersen P, Vaupel J, Christensen K. Evidence for a substantial genetic influence on biochemical liver function tests: results from a population-based Danish twin study. *Clin Chem.* 2001; 47(1):81-7.

12. Van Beek JH, De Moor MH, De Geus EJ, Lubke GH, Vink JM, Willemsen G, et al. The genetic architecture of liver enzyme levels: GGT, ALT and AST. *Behav Genet.* 2013; 43(4):329-39.
13. Franzini M, Bramanti E, Ottaviano V, Ghiri E, Scatena F, Barsacchi R, et al. A high performance gel filtration chromatography method for gamma-glutamyl transferase fraction analysis. *Anal Biochem.* 2008; 374(1):1-6.
14. Welbourne TC, Dass PD. Function of renal gamma-glutamyltransferase: significance of glutathione and glutamine interactions. *Life Sci.* 1982 30(10):793-01.
15. Araújo LM, Lima DS, Daltro C. Association of gamma-glutamyl transferase and the metabolic syndrome in obese women. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005; 49(4): 557-62.
16. Stölzel U, Teubner A, Ernstberger J, Habeck JO, Schuppan D. Isolated elevation of gGT: what should be the diagnostic approach? *Dtsch Med Wochenschr.* 2004; 129(2):54-6.
17. Ali SS, Oni ET, Blaha MJ, Veledar E, Feiz HR, Feldman T, et al. Elevated gamma-glutamyl transferase is associated with subclinical inflammation independent of cardiometabolic risk factors in an asymptomatic population: a cross-sectional study. *Nutr Metab (Lond).* 2016; 13(37):1-7.
18. Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H. gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. 2005; 112(14):2130-7.
19. Lee DH, Ha MH, Christiani DC. Body weight, alcohol consumption and liver enzyme activity--a 4-year follow-up study. *Int J Epidemiol.* 2001; 30(4):766-70.
20. Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS, et al. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27(1):127-33.
21. Sano J, Kawada H, Yamaguchi N, Kawakita M, Kobayashi K. Effects of phenytoin on serum gamma-glutamyl transpeptidase activity. *Epilepsia.* 1981; 22(3):331-8.
22. Ortega E, Koska J, Salbe AD, Tataranni PA, Bunt JC. Serum gamma-glutamyl transpeptidase is a determinant of insulin resistance independently of adiposity in Pima Indian children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(4):1419-22.

23. Yki-Järvinen H. Ectopic fat accumulation: an important cause of insulin resistance in humans. *J R Soc Med*. 2002; 95(42):39-45.
24. Nannipieri M, Gonzales C, Baldi S, Posadas R, Williams K, Haffner SM, et al. Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City diabetes study. *Diabetes Care*. 2005; 28(7):1757-62.
25. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64(6): 1388-402.
26. Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Smith GD, Lawlor DA. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27 (12): 2729-35.
27. De Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol*. 2008; 48 (1):S104–S112.
28. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 31(5):936–44.
29. Kasapoglu B, Turkay C, Bayram Y, Koca C. Role of GGT in diagnosis of metabolic syndrome: a clinic-based cross-sectional survey. *Indian J Med Res*. 2010; 13(7)2:56-61.
30. Liu CF, Zhou WN, Fang NY. Gamma-glutamyltransferase levels and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Clin Pract*. 2012; 66(7):692–98.
31. Long Y, Zeng F, Shi J, Tian H, Chen T. Gamma-glutamyltransferase predicts increased risk of mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Free Radic Res*. 2014; 48(6):716–28.
32. Kunutsor SK, Laukkanen JA, Bluemke DA, Butler J, Khan H. Baseline and long-term gamma-glutamyltransferase, heart failure and cardiac arrhythmias in middle-aged Finnish men: Prospective study and pooled analysis of published evidence. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23(13):1354-62.

33. Dhingra R, Gona P, Wang TJ, Fox CS, D'Agostino RB Sr, Vasan RS. Serum gamma-glutamyl transferase and risk of heart failure in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30(9):1855-60.
34. Kunutsor SK, Khan H, Laukkanen JA. Gamma-Glutamyltransferase and risk of sudden cardiac death in middle-aged Finnish men: a new prospective cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(2):1-10.
35. Franzini M, Paolicchi A, Fornaciari I, Ottaviano V, Fierabracci V, Maltinti M, et al. Cardiovascular risk factors and gamma-glutamyltransferase fractions in healthy individuals. *Clin Chem Lab Med.* 2010; 48(5):713-17.
36. Haring R, Wallaschofski H, Nauck M, Dorr M, Baumeister SE, Volze H. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyltransferase levels. *Hepatology* 2009; 50(5):1403-11.
37. Kazemi-Shirazi L, Ender G, Winkler S, Schickbauer T, Wagner O, Marsik C. Gamma glutamyltransferase and long-term survival: is it just the liver? *Clin Chem.* 2007; 53(5):940-6.
38. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009; 27; 373(682):2223-33.
39. Nadkarni A, Weobong B, Weiss HA, McCambridge J, Bhat B, Katti B, et al. Counselling for Alcohol Problems (CAP), a lay counsellor-delivered brief psychological treatment for harmful drinking in men, in primary care in India: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389(10065):186-95.
40. Connor JP, Haber PS, Hall WD. Alcohol use disorders. *Lancet* 2016; 387(10022):988-98.
41. Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol.* 2013; 59(1):160-8.
42. Vitor S, Marinho RT, Gíria J, Velosa J. An observational study of the direct costs related to hospital admissions, mortality and premature death associated with liver disease in Portugal. *BMC Res Notes.* 2016; 9(62):1-8.
43. WHO. World Health Organization. Global Status Report on Alcohol and Health 2014. Geneva, Switzerland. Disponível em:

- http://www.who.int/substance_abuse/publications/alcohol/en/ Acesso em: 22/03/2017.
44. Rehm J. The risks associated with alcohol use and alcoholism. *Alcohol Res. Health* 2011; 34(2):135–43.
 45. Kim WR, Brown RS, Terrault N A, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology*. 2002;36(1): 227–42.
 46. Osna NA, Ganesan M, Kharbanda KK. Hepatitis C, innate immunity and alcohol: friends or foes? *Biomolecules*. 2015; 5(1):76-94.
 47. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2009 25; 360(26):2758-69.
 48. Altamirano J, Higuera-de la Tijera F, Duarte-Rojo A, Martínez-Vázquez MA, Abalde JG, Herrera-Jiménez LE, et al. The amount of alcohol consumption negatively impacts short-term mortality in Mexican patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(8):1472-80.
 49. Orman ES, Odena G, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis, management, and novel targets for therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(1) 77-84.
 50. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med*. 2000 18;132(2):112-7.
 51. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet*. 1995 14;346(8981):987-90.
 52. Kumar S, Stauber RE, Gavaler JS, Basista MH, Dindzans VJ, Schade RR, et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1990; 11(2):159-64.
 53. Benvegnù L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut*. 2004;53(5):744-9.
 54. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006; 44(1):217-31.
 55. Tandon P, Garcia-Tsao G. Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9(3):260-5.

56. Dixit S, Singh P. Usefulness of Gamma Glutamyl Transferase as Reliable Biological Marker in Objective Corroboration of Relapse in Alcohol Dependent Patients. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9(12): VC01-VC04.
57. Moussavian SN, Becker RC, Piepmeyer JL, Mezey E, Bozian RC. Serum gamma-glutamyl transpeptidase and chronic alcoholism. Influence of alcohol ingestion and liver disease. *Dig Dis Sci.* 1985;30(3):211-4.
58. Mundle G, Ackermann K, Munkes J, Steinle D, Mann K. Influence of age, alcohol consumption and abstinence on the sensitivity of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase and mean corpuscular volume. *Alcohol Alcohol.* 1999; 34(5):760-6.
59. Allen JP, Sillanaukee P, Strid N, Litten RZ. Biomarkers of Heavy Drinking. *Assessing alcohol problems: a guide for clinicians and researchers.* 2003(3):37-53.
60. Conigrave KM, Davies P, Haber P, Whitfield JB. Traditional markers of excessive alcohol use. *Addiction.* 2003;98(2):31-43.
61. Gjerde H, Johnsen J, Bjorneboe A, Bjorneboe GE, Morland J. A comparison of serum carbohydrate-deficient transferrin with other biological markers of excessive drinking. *Scand J Clin Lab Invest.* 1988;48(1):1-6.
62. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V, Schuberth S, Fraisse E, Fliedner TM. Distribution, determinants, and prognostic value of γ -glutamyltransferase for all-cause mortality in a cohort of construction workers from southern Germany. *Prev Med.* 1997; 26(3):305-10.
63. Roerecke M, Rehm J. Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. *BMC Med.* 2014;12:(182):1-11.
64. Nemesánszky E, Lott JA, Arato M. Changes in serum enzymes in moderate drinkers after an alcohol challenge. *Clin Chem.* 1988;34(3):525-7.
65. Salmela KS, Laitinen K, Nyström M, Salaspuro M. Carbohydrate-deficient transferrin during 3 weeks' heavy alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res.* 1994; 18(2):228-30.
66. Martín MM, Encinas IP, Guzmán FJL. Biological markers of alcoholism. *Rev Clin Esp.* 2005; 205(9): 443-5.

67. Tavakoli HR, Hull M, Michael Okasinski L. Review of current clinical biomarkers for the detection of alcohol dependence. *Innov Clin Neurosci*. 2011;8(3):26-33.
68. Shun-Jun Fu, Qiang Zhao, Fei Ji, Mao-Gen Chen, Lin-Wei Wu, Qing-Qi Ren, et al. Elevated Preoperative Serum Gamma-glutamyltransferase Predicts Poor Prognosis for Hepatocellular Carcinoma after Liver Transplantation. *Sci Rep*. 2016; (6):28835.
69. Kunutsor SK, Apekey TA, Van Hemelrijck M, Calori G, Perseghin G. Gamma glutamyltransferase, alanine aminotransferase and risk of cancer: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2015;136(5):1162-70.
70. Van Hemelrijck M, Jassem W, Walldius G, Fentiman IS, Hammar N, Lambe M, et al. Gamma-glutamyltransferase and risk of cancer in a cohort of 545,460 persons - the Swedish AMORIS study. *Eur J Cancer*. 2011;47(13):2033-41.
71. Corti A, Franzini M, Paolicchi A, Pompella A. Gamma-glutamyltransferase of cancer cells at the crossroads of tumor progression, drug resistance and drug targeting. *Anticancer Res*. 2010; 30(4):1169-81.
72. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomed Pharmacother*. 2003;57(3-4):145-55.
73. Sies H. Glutathione and its role in cellular functions. *Free Radic Biol Med*. 1999;27(9-10):916-21.
74. Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol Aspects Med*. 2009;30(1-2):1-12.
75. Kugelman A, Choy HA, Liu R, Shi MM, Gozal E, Forman HJ. Gamma-glutamyl transferase is increased by oxidative stress in rat alveolar L2 epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1994;11(5):586-92.
76. Wang P, Zhang J, Liu HW, Hu XX, Feng LL, Yin X, et al. An efficient two-photon fluorescent probe for measuring γ -glutamyltransferase activity during the oxidative stress process in tumor cells and tissues. *Analyst*. 2017;142(10):1813-20.
77. Preyer O, Johansen D, Holly J, Stocks T, Pompella A, Nagel G, et al. γ -Glutamyltransferase and Breast Cancer Risk Beyond Alcohol Consumption and Other Life Style Factors – A Pooled Cohort Analysis. *PLoS ONE*. 2016; 11(2): 1-11.
78. Strasak AM, Pfeiffer RM, Klenk J, Hilbe W, Oberaigner W, Gregory M, et al. Prospective study of the association of gamma-glutamyltransferase with cancer incidence in women. *Int J Cancer*. 2008; 15;123(8):1902-6.

79. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379(9822):1245–55.
80. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM . Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; 127(12):2893-17.
81. Kew MC. Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *Pathol Biol (Paris)*. 2010;58(4):273-7.
82. Jemal A, Bray F, Centro MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistic. *CA Câncer J Clin*. 2011; 61(2): 69-90.
83. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Hepatocellular Cancer: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10:(12) 1342-59.
84. Huang CF, Yeh ML, Tsai PC, Hsieh MH, Yang HL, Hsieh MY, et al. Baseline gammaglutamyl transferase levels strongly correlate with hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with successful hepatitis C virus eradication. *J Hepatol*. 2014;61:(1)67-74.
85. Lin YJ, Lee MH, Yang HI, Jen CL, You SL, Wang LY, et al. Predictability of liver-related seromarkers for the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients. *PLoS One*. 2013;8:(4)e61448.
86. Fentiman IS. Gamma-glutamyl transferase: risk and prognosis of cancer. *Br J Cancer*. 2012;106:(9)1467-8.
87. Chang Z, Wang M, Liu F, Song P, Duan F, Wang Z. Prognostic significance of serum gamma-glutamyl transferase before transcatheter arterial chemoembolization in patients with intermediate hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014;94(9)667-9.
88. Fu S, Guo Z, Li S, Kuang M, Hu W, Hua Y. Prognostic value of preoperative serum gamma-glutamyltranspeptidase in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Tumour Biol*. 2016;37(3):3433-40.
89. Ma H, Zhang L, Tang B, Wang Y, Chen R, Zhang B, et al. γ -Glutamyltranspeptidase is a prognostic marker of survival and recurrence in radiofrequency-ablation treatment of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21:(9)3084-9.

90.Zhang JB, Chen Y, Zhang B, Xie X, Zhang L, Ge N, et al. Prognostic significance of serum gamma-glutamyl transferase in patients with intermediate hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(9):787-93.

91Jiang FQ, Lu W, Yang C, Du P, Ma JP, Yang J, et al. Curative effect of transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation in treating hepatic cell carcinoma and its effect on serummarkers. *Cancer Biomark*. 2017;20(1):17-22

5 ARTIGO

O artigo a seguir foi elaborado conforme as normas da revista *Annals of Hepatology*.

Alteração da Gamaglutamiltransferase em pacientes com Cirrose Hepática e sua associação com a apresentação clínica e etilismo.

Viviane de Oliveira Ferreira Duarte ¹, SuyanGehlm Ribeiro dos Santos ², Bibiana Borger ³, Marcela Menuci Guimarães ³, Angelo Alves de Mattos ⁴, Gabriela Perdomo Coral ⁵.

¹ Farmacêutica, Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre, RS, Brasil.

² Biomédica, Mestre pelo Programa de Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Estudantes do curso de Graduação de Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre, RS, Brasil.

⁴ Professor Titular de Gastroenterologia e do Curso de Pós-Graduação em Hepatologia na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre, RS, Brasil.

⁵ Professora Adjunta de Gastroenterologia e do Curso de Pós-Graduação em Hepatologia na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre, RS, Brasil.

Dados para Correspondência:

Gabriela Perdomo Coral

Rua Annes Dias, 135, 7º andar

90020-090 - Porto Alegre, RS - Brasil.

g.coral@terra.com.br

Tel.:+55-51-3214.8158

Número total de palavras: 3.617

Número de figuras e tabelas: 01

Lista de abreviaturas e siglas:

CHC – Carcinoma Hepatocelular

DHA – Doença Hepática Alcoólica

DHGNA – Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica

DM – Diabetes Melito

EH – Encefalopatia Hepática

GGT – Gamaglutamiltransferase

HDA - Hemorragia Digestiva Alta

HA – Hepatite Alcoólica

U/L – Unidade por Litro

VHC – Vírus da Hepatite C

Divulgação financeira: Os autores não têm relações financeiras relevantes para este artigo.

Conflito de interesses: Os autores não têm conflito de interesses.

RESUMO

A gamaglutamiltransferase (GGT) é utilizada como marcador de consumo excessivo de álcool, porém, sua alteração não é específica. **Objetivo:** analisar a associação entre a GGT e etilismo ativo nos pacientes cirróticos e sua associação com o diagnóstico do carcinoma hepatocelular (CHC). **Material e métodos:** Estudo retrospectivo, incluindo pacientes cirróticos internados no período de 2009 a 2014, com resultado de GGT no momento da admissão hospitalar. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo 1, pacientes com etilismo ativo e grupo 2, não etilistas/ etilistas em abstinência. Foram avaliadas as complicações da cirrose, comorbidades, tempo de internação, ocorrência de hepatite alcoólica e o óbito durante internação hospitalar. O nível de significância de 5%. **Resultados:** A amostra foi composta por 174 pacientes cirróticos. Destes, 19 eram do gênero masculino (100%) no grupo 1. No grupo 2 (155 pacientes) 91 pacientes (58,7%) eram do gênero masculino. A média diária de álcool ingerida foi de 187g (mediana de 140g). A maioria dos pacientes apresentou elevação da GGT (86,2%). A mediana da GGT nos pacientes do grupo 1 foi de 119 U/L e no grupo 2 foi de 97U/L ($p=0,338$), já a mediana para pacientes com CHC foi de 147 U/L enquanto que nos pacientes sem CHC a mediana foi de 89U/L ($p=0,002$). Em análise de regressão de Poisson, os pacientes com CHC apresentaram um aumento na probabilidade em 9,74 vezes de apresentar GGT alterada (1,50-63,2). **Conclusão:** a GGT não se associou com o etilismo ativo. Foi observada uma associação entre a presença do CHC e a alteração da GGT.

Palavras Chave: Gamaglutamiltransferase; etilismo; hepatopatia crônica; carcinoma hepatocelular.

INTRODUÇÃO

A gamaglutamiltransferase (GGT) é uma enzima localizada na membrana plasmática da maioria das células, mais comumente nos hepatócitos (1,2,3,4). O papel primário da GGT é o catabolismo extracelular da glutathione, principal antioxidante em mamíferos. A glutathione desempenha um papel importante na proteção celular contra agentes oxidantes produzidos durante o metabolismo normal. Essa reação é essencial para manter os níveis de espécies reativas de oxigênio reduzidos e evitar a apoptose induzida pelo estresse oxidativo (1,2,3,4,5).

Do ponto de vista clínico, inicialmente, a aferição da GGT foi proposta para o diagnóstico de colestase (5,6,7). Atualmente, tem sido utilizada na prática clínica, principalmente como marcador de consumo excessivo de álcool, porém sua alteração não é específica, uma vez que pode estar alterada na DHGNA, obesidade, Diabetes Mellito e no consumo de alguns medicamentos (4,6).

O consumo excessivo de álcool é responsável por cerca de 3,8% das mortes anualmente no mundo, além de 4% da carga global de doenças e 7,9 % das incapacitações(8,9,10). Está associado ao desenvolvimento da doença hepática alcoólica (DHA), bem como de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) (11,12).

O CHC é a quinta neoplasia mais comum e a segunda causa de morte relacionada ao câncer em todo o mundo; estima-se uma incidência global de 782.000 novos casos anualmente(13). O aumento da incidência de CHC é atribuído à hepatite pelo vírus da hepatite C (VHC) e, atualmente, também ao aumento da prevalência da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (14). A cirrose é um fator de risco importante para o desenvolvimento de CHC, e está presente ematé

90% dos casos (15,16). Estudos de acompanhamento em longo prazo demonstraram que cerca de 1% a 8% dos pacientes com cirrose hepática desenvolvem para CHC ao ano(15). O CHC é uma das principais causas de óbito em pacientes com cirrose de qualquer etiologia(17).

Tem sido demonstrada elevação de GGT no CHC e em outras neoplasias, tais como carcinoma de células renais, carcinoma de ovário e carcinoma epidermóide de esôfago(18,19,20).Um estudo sugere que a GGT desempenha um papel na carcinogênese por exercer um efeito pró-oxidante no nível da superfície da membrana e no microambiente extracelular e facilita a captação de ferro, um nutriente importante para proliferação de células neoplásicas (19).

O objetivo do presente estudo é analisar a associação entre GGT e etilismo ativo nos pacientes com cirrose hepática, bem como sua associação com o CHC.

PACIENTES E MÉTODOS:

Estudo retrospectivo que avaliou os pacientes internados no serviço de Gastroenterologia e Hepatologia de um hospital terciário, no Sul do Brasil, no período de 2009 a 2014.

Foram incluídos todos os pacientes com cirrose hepática causada por VHC e/ou álcool, com idade superior a 18 anos, e que haviam realizado pelo menos uma avaliação de GGT no momento da admissão hospitalar.

Para efeito de comparação, os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo 1, pacientes com etilismo ativo e grupo 2, não etilistas/ etilistas em abstinência. A abstinência foi considerada como um período mínimo de seis meses sem ingestão alcoólica (21,22).

Foram estudadas as seguintes variáveis: gênero, idade, tempo de internação e medicações utilizadas que, sabidamente, alteram os níveis de GGT: antidepressivos, anticonvulsivantes, antimicrobianos, antiinflamatórios não esteróides, anti-histamínicos e anticoagulantes. Foram avaliadas a presença de obesidade e Diabetes Melito (DM). As complicações da cirrose: ascite, encefalopatia hepática (EH), hemorragia digestiva alta (HDA), icterícia, síndrome hepatorenal e CHC também foram avaliados, bem como a ocorrência de hepatite alcoólica (HA) e o óbito.

A GGT foi considerada alterada nos pacientes do gênero feminino quando superior a 27U/L (método cinético colorimétrico Siemens) e superior a 45U/L, para pacientes, do gênero masculino (método cinético colorimétrico Siemens).

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartilica. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Para comparar as médias, foram aplicados o teste T-student, para amostras independentes, ou a Análise de Variância (ANOVA). Em caso de assimetria, os testes de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis foram utilizados. Na comparação de proporções, o teste qui-quadrado de Pearson foi utilizado. Para o controle dos possíveis fatores de confusão, o modelo de Regressão de Poisson multivariado foi aplicado. A medida de efeito utilizada foi a Razão de Prevalências em conjunto com o intervalo de 95% de confiança. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$), e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, sob o número: 1.351.101.

RESULTADOS:

A amostra geral foi constituída por 174 pacientes com cirrose hepática, sendo 19 (10,9%) grupo 1 e 155 (89,1%) grupo 2. Todos os dezoito pacientes do grupo 1 eram do gênero masculino. A média de idade foi semelhante entre os dois grupos, 56,2 anos ($\pm 10,9$) no grupo 1 e 57,6 anos ($\pm 13,6$) no grupo 2. A infecção pelo VHC foi mais frequente no grupo 2: 103 pacientes (66,5%) ($p < 0,001$). A presença de DM e obesidade foi semelhante nos dois grupos. Com relação às complicações da cirrose, a ascite, a icterícia, a HDA e a EH foram mais frequentes no grupo 1. Por outro lado, a ocorrência de CHC e síndrome hepatorenal, foram semelhantes entre os dois grupos. Não houve diferença em relação ao tempo de internação. Na população avaliada, ocorreram onze óbitos, quatro deles (21,1%) ocorreram no grupo 1 (Tabela 1).

A média diária de álcool no grupo 1 foi de 187g (mediana de 140g). Os destilados (55%) e a cerveja (31%) foram as bebidas mais frequentemente consumidas.

Cento e cinquenta pacientes (86,2%) apresentaram GGT elevada. Não houve diferença no número de pacientes com cirrose e elevação de GGT quando comparados ao etilismo ativo. A média da GGT nos pacientes do grupo 1 foi de 119 U/L (Percentis 25/75; 34/475) enquanto que, no grupo 2 foi de 97 U/L (Percentis 25/75; 61/177) ($p = 0,338$).

A HA esteve presente em 6 pacientes do grupo 1 (31,6%). Não houve associação entre HA e a elevação de GGT ($p = 0,605$).

Com relação às variáveis analisadas e a alteração de GGT, observou-se uma significativa associação entre a presença de CHC e a alteração de GGT. A mediana dos níveis séricos de GGT de pacientes com CHC foi de 147 U/L (Percentis 25-75: 71-236) enquanto nos pacientes sem CHC a mediana foi de 89 U/L (Percentis 25-

75:44-163; $p=0,002$). Dos 71 pacientes com CHC, apenas um apresentava níveis de GGT dentro do valor da normalidade ($p<0,001$). Não foi observada associação entre a elevação da GGT e as demais condições clínicas e desfechos analisados (idade, gênero, DM, medicamentos, obesidade, ascite, icterícia, HDA, EH, síndrome hepatorenal, tempo de internação e óbito). Na análise multivariada, levando em consideração os fatores confundidores como idade, sexo, VHC e etilismo, os pacientes com CHC apresentaram um aumento na probabilidade de 9,74 vezes de apresentar GGT alterada.

DISCUSSÃO:

O etilismo é uma causa frequente de cirrose, aumentando o risco de morte e as descompensações em pacientes hospitalizados, conforme previamente demonstrado por nosso grupo (23). A predominância do gênero masculino, entre os pacientes etilistas, também é demonstrada na literatura (24,25).

No estudo em foco, os níveis de GGT foram semelhantes entre os pacientes com consumo ativo de álcool em comparação aos não etilistas ou aos etilistas em abstinência. É importante ressaltar que a amostra foi composta por pacientes com hepatopatia crônica, e que a grande maioria dos pacientes (86,2%) apresentava GGT alterada.

Embora na prática clínica a GGT seja utilizada por alguns como marcador de ingestão alcoólica, qualquer alteração que resulte em lesão hepatocitária e/ou biliar pode alterar a GGT(4). Autores sugerem que, devido à falta de especificidade, essa enzima não deve ser utilizada como rastreamento do etilismo, especialmente nos seguintes casos: pacientes obesos ou com DM, DHGNA e doentes hospitalizados (4,26,27,28,29,30,31,32).

Em pacientes hospitalizados, os estudos sugerem subgrupos específicos em que a alteração da GGT possa ter associação com o etilismo. Stranges *et al*, em estudo, avaliando 2943 pacientes, demonstraram que a alteração de GGT foi significativa somente em indivíduos com consumo muito elevado de álcool. Nas mulheres, a ingestão de álcool foi fator de risco para alteração de GGT somente quando este era ingerido em jejum (33).

Em estudo recente, foi demonstrado que a GGT acima de 50U/L (valor de referência 39U/L) identificou indivíduos com dependência alcoólica. Os autores ressaltam que, quando a alteração de GGT foi menor do que este ponto de corte, os pacientes foram erroneamente diagnosticados como etilistas ativos (34). Por outro lado, Balldin *et al* demonstraram que, mesmo em indivíduos com consumo de bebida alcoólica definido como social, havia alteração de GGT em 15% a 30% (26).

Outra limitação, em relação à aferição da GGT para o diagnóstico de etilismo, é que sua meia-vida é de 14 a 26 dias. Após cessado o consumo de álcool, ela retorna ao nível normal em 4-5 semanas. Por outro lado, em pacientes com cirrose descompensada, a normalização pode ocorrer entre 11 a 54 dias (5,35). Ressalta-se que esta enzima pode ser alterada com a utilização de diversos fármacos. (4,5,26).

Na presente casuística, foi demonstrada uma estreita associação entre a presença de CHC e a alteração de GGT. Mesmo após uma análise multivariada, controlando os fatores de confusão, os pacientes com CHC apresentaram um aumento de 9,74 vezes na probabilidade de apresentar GGT alterada.

Essa associação já foi demonstrada em outros estudos, e acredita-se que ocorra, pelo menos em parte, pela associação entre essa enzima e o estresse oxidativo (36,37). A deficiência no ciclo glutamil pode acarretar acúmulo de compostos xenobióticos dentro da célula. (5). Um estudo que avaliou as frações de

GGT identificadas no plasma humano e suas concentrações demonstrou que a proporção *big*-GGT/*small*-GGT parece ser um biomarcador sensível para o diagnóstico de CHC(38).

Huang *et al*, avaliando 642 pacientes com hepatite pelo VHC, submetidos ao tratamento antiviral, demonstraram uma associação estatisticamente significativa entre o nível de GGT e a presença de CHC em pacientes sem cirrose(39). Lin *et al*, em um estudo de coorte prospectiva, avaliando 1822 pacientes, também demonstrou associação entre GGT e CHC (40). Evidências sugerem que a alteração dessa enzima também esteja associada ao pior prognóstico dessa neoplasia(41,42,43).

Uma das limitações do presente estudo é o seu desenho retrospectivo, o qual nos impediu de avaliar a relação entre a elevação da GGT, o risco de desenvolvimento dessa neoplasia e o prognóstico dos pacientes. Sugerem-se estudos de coorte para avaliar melhor o significado dessa relação.

Em conclusão, o presente estudo não demonstra uma associação entre os níveis de GGT e etilismo ativo nos pacientes com hepatopatia crônica. Por outro lado, sugere uma forte associação entre a alteração da GGT e a presença de CHC.

REFERÊNCIAS:

1. Heisterkamp N, Groffen J, Warburton D, Sneddon TP. The humangamma-glutamyltransferase gene family. *Hum Genet.* 2008; 123:321-32.
2. Sener A, Yardimci T. Activity determination, kinetic analyses and Isoenzymei dentification of gammaglutamyltransferase in human neutrophils. *J Biochem Mol Biol.* 2005; 31:38:343-9.
3. Hanigan MH, Frierson HF Jr. Immunohistochemical detection of gamma-glutamyltranspeptidase in normal human tissue. *JHistochemCytochem.* 1996; 44:1101-8.
4. Kunutsor SK. Gamma-glutamyltransferase-friend or foe within? *Liver Int.* 2016; 36:1723-34.
5. Whitfield JB. Gammaglutamyl transferase. *Crit Ver Clin Lab Sci.* 2001; 38:263-55.
- 6 Goldberg DM. Structural, functional, and clinical aspects of gamma-glutamyltransferase. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci.* 1980; 12: 1-58.
7. Everhart JE, Wright EC. Association of γ -glutamyl transferase (GGT) activity with treatment and clinical outcomes in chronic hepatitis C (HCV). *Hepatology.* 2013; 57:1725-33.
8. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009; 27; 373:2223-33.
9. Nadkarni A, Weobong B, Weiss HA, Mc Cambridge J, Bhat B, Katti B, Murthy P. Counselling for Alcohol Problems (CAP), a lay counsellor-delivered brief psychological treatment for harmful drinking in men, in primary care in India: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389:186-195.

10. Connor JP, Haber PS, Hall WD. Alcohol use disorders. *Lancet* 2016; 387: 988-998.
11. Rehm J. The risks associated with alcohol use and alcoholism. *Alcohol Res. Health* 2011; 34:135–43.
12. Kim WR, Brown RS, Terrault N A, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology*. 2002; 36: 227–42.
13. WHO. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/Pages/factsheetscancer.aspx> Acesso em:22/03/2017.
14. Streba LA, Vere CC, Rogoveanu I, Streba CT. Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question. *World J Gastroenterol*. 2015; 14; 21: 4103-10.
15. Ioannou G, Splan M, Weiss N, McDonald G, Beretta L, Lee, S. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *ClinGastroenterolHepatol*. 2007; 5:938-45, 945.e1-4.
16. El-Serag, H.B. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2011.22; 365:1118-27
17. Colombo M, Maisonneuve P. Controlling liver cancer mortality on a global scale: Still a long way to go. *J Hepatol*. 2017; 67: 216-17.
18. Fu S, Guo Z, Li S, Kuang M, Hu W, Hua Y, He X, et al. Prognostic value of preoperative serum gamma-glutamyltranspeptidase in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Tumor Biol* .2016; 37:3433-40.
19. Dominici S, Pieri L, Comporti M, Pompella A. Possible role of membrane gamma-glutamyltransferase activity in the facilitation of transferrin-dependent and – independent iron up take by cancer cells. *Cancer Cell Int*. 2003; 3 - 7.

20. Yang F, Zhang S, Yang H, Luo K, Wen J, Hu Y, Hu R, et al. Prognostic significance of gamma-glutamyltransferase in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*. 2015; 28:496-04.
21. Fein G, Bachman L, Fisher S, Davenport L. Cognitive impairments in abstinent alcoholics. *West J Med*. 1990; 152:531-7.
22. Heilig M , Egli M , Crabbe JC , Becker HC. Acute withdrawal, protracted abstinence and negative affect in alcoholism: Are they linked? *Addict Biol*. 2010; 15: 169-84.
23. Santos SGR, Mattos AA, Guimarães MM, Borger BS, Coral GP. Alcohol Consumption Influences Clinical Outcomes in Patients Admitted to a Referral Center for Liver Disease. *Annals of Hepatology*. 2018; 17:470-75.
24. Park JK, Lee CH, Kim SM, Jang JW, Kim SH, et al. Clinical Characteristics and Prognostic Impact of Bacterial Infection in Hospitalized Patients with Alcoholic Liver Disease. *J Korean Med Sc*. 2015; 30:598-05.
25. Rehm J , Samokhvalov AV , Escudo KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol*. 2013; 59: 160-8.
26. Balldin J, Berggren U, Berglund K, Blennow K, Fahlke C, Zetterberg H. Gamma-glutamyltransferase in alcohol use disorders: Modification of decision limits in relation to treatment goals? *Scand J Clin Lab Invest*. 2010;70:71-4.
27. Anton RF , Lieber C , Tabakoff B , CDTect Study Group. Carbohydrate-Deficient Transferrin and γ -Glutamyltransferase for the Detection and Monitoring of Alcohol Use: Results From a Multisite Study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002; 26: 1215-22.
28. Daeppen JB, Schoenfeld-Smith K, Smith TL, Schuckit MA. Characteristics of alcohol dependent subjects with very elevated levels of Gamma-Glutamyltransferase (GGT). *J Study Alcohol*. 1999;60:589-94.

29. Puukka K, Hietala J, Koivisto H, Anttila P, Bloigu R, Niemelä O. Obesity and the clinical use of serum GGT activity as a marker of heavy drinking. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67:480-8.
30. Kong AP, Choi KC, Ho CS, Chan MH, Ozaki R, Chan CW, Chan JC. Associations of uric acid and gamma-glutamyltransferase. (GGT) with obesity and components of metabolic syndrome in children and adolescents. *PediatrObes.* 2013;8:351-7.
31. Fall T, Hägg S, Mägi R, Ploner A, Fischer K, Horikoshi M, Sarin AP, et al. The role of adiposity in cardiometabolic traits: a Mendelian randomization analysis. *PLoS Med.* 2013;10:e1001474.
32. Rahmioglu N, Andrew T, Cherkas L, Surdulescu G, Swaminathan R, Spector T, Ahmadi KR, et al. Epidemiology and genetic epidemiology of the liver function test proteins. *PLoS One.* 2009;4:e4435.
33. Stranges S, Freudenheim JL, Muti P, Farinaro E, Russell M, Nochajski TH, Trevisan M. Differential effects of alcohol drinking pattern on liver enzymes in men and women. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28:949-56.
34. Dixit S, Singh P. Usefulness of Gamma Glutamyl Transferase as Reliable Biological Marker in Objective Corroboration of Relapse in Alcohol Dependent Patients. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9: 1-4.
35. Orrego H, Black JE, Israel Y. Relationship between gamma glutamyl transpeptidase and mean urinary alcohol levels in alcoholics while drinking and after withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res.* 1985;9:10–13.
36. Yin X, Zheng S, Zhang B, Zhou Y, Chen X, Ren Z, Qiu SJ, et al. Elevation of serum γ -glutamyltransferase as a predictor of aggressive tumor behaviors and unfavorable prognosis in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of a

large monocenter study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2013, 25:1408-14.

37. Corti A, Franzini M, Paolicchi A, Pompella A. Gamma-glutamyltransferase of cancer cells at the crossroads of tumor progression, drug resistance and drug targeting. *Anticancer Res.* 2010; 30:1169-81.

38. Elawdi HA, Franzini M, Paolicchi A, Emdin M, Fornaciari I, Fierabracci V, De Simone P, et al. Circulating gamma-glutamyltransferase fractions in cirrhosis. *Liver Int.* 2014; 34:e191-9.

39. Huang CF, Yeh ML, Tsai PC, Hsieh MH, Yang HL, Hsieh MY, Yang JF, et al. Baseline gammaglutamyl transferase levels strongly correlate with hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with successful hepatitis C virus eradication. *J Hepatol.* 2014; 61:67-74.

40. Lin YJ, Lee MH, Yang HI, Jen CL, You SL, Wang LY, Lu SN, et al. Predictability of liver-related seromarkers for the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients. *PLoS One.* 2013 17;8:e61448.

41. Fentiman IS. Gamma-glutamyl transferase: risk and prognosis of cancer. *Br J Cancer.* 2012; 106:1467-8.

42. Ma H, Zhang L, Tang B, Wang Y, Chen R, Zhang B, Chen Y, et al. γ -Glutamyltranspeptidase is a prognostic marker of survival and recurrence in radiofrequency-ablation treatment of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:3084-9.

43. Chang Z, Wang M, Liu F, Song P, Duan F, Wang Z. Prognostic significance of serum gamma-glutamyl transferase before transcatheter arterial chemoembolization in patients with intermediate hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014; 11; 94:667-9.

Tabela 1 – Caracterização da amostra

Variáveis	Etilista Ativo (n=19; 10,9%)	Etilista em abstinência/não etilista (n=155; 89,1%)	p
Idade (anos) – média ± DP	56,2 ± 10,9	57,6 ± 13,6	0,675
Gênero – n(%)			0,001
Masculino	19 (100)	91 (58,7)	
Feminino	0 (0,0)	64 (41,3)	
Comorbidades - n (%)			
DM	2(10,5)	43(27,7)	0,163
Obesidade	0(0,0)	9(5,8)	0,600
Complicações da Cirrose			
Ascite	14(73,7)	60(38,7)	0,008
CHC	4(21,1)	67(43,2)	0,108
Icterícia	8(42,1)	19(12,3)	0,003
HDA	9(47,4)	24(15,7)	0,003
EH	9(47,4)	33(21,6)	0,022
Síndrome Hepatorenal	4(21,1)	28(18,1)	0,756
Tempo de internação (dias)	9(6 - 16)	10(6 - 16)	0,923
Óbito	4(21,1)	7(4,5)	0,021

DP= Desvio Padrão; DM=Diabetes Melito; CHC=Carcinoma Hepatocelular; HDA= Hemorragia Digestiva Alta; EH=Encefalopatia Hepática.

6. CONCLUSÕES

Não foi demonstrada associação entre a GGT e o etilismo ativo nos pacientes com cirrose.

Não foi observado associação entre GGT e idade, gênero, DM, medicamentos, obesidade, ascite, icterícia, HDA, EH, síndrome hepatorenal, tempo de internação e óbito.

Houve uma associação significativa entre a presença de CHC e a alteração de GGT.