

NORMA

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

1899-2011
111 anos

Direção-Geral da Saúde
www.dgs.pt
Ministério da Saúde



NÚMERO: 069/2011

DATA: 30/12/2011

ASSUNTO: Prescrição da Gama-glutamyltransferase (GGT)
PALAVRAS-CHAVE: Gama-glutamyltransferase, GGT
PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea c) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 66/2007, de 29 de maio, na redação dada pelo Decreto Regulamentar nº 21/2008, de 2 de dezembro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta do seu Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte

I – NORMA

1. A gama-glutamyltransferase (GGT) apenas deve ser prescrita, nas seguintes situações¹⁻⁹:
 - a) como marcador isolado na avaliação e monitorização do abuso de ingestão alcoólica (*Nível de evidência B, Grau de recomendação I*);
 - b) na deteção e monitorização de lesão hepática, desencadeada por fármacos hepatotóxicos (*Nível de evidência B, Grau de recomendação I*);
 - c) para diagnóstico diferencial entre origem hepática ou extra-hepática, quando o valor da fosfatase alcalina (FA) se encontra elevado e o diagnóstico não é óbvio (*Nível de evidência B, Grau de recomendação III*).
2. A periodicidade da repetição da determinação da GGT¹ no caso da monitorização de situações agudas, não deve ser inferior a (*Nível de evidência C, Grau de recomendação III*):
 - a) dez dias no caso da monitorização de fármacos hepatotóxicos;
 - b) trinta dias, na monitorização da doença hepática alcoólica.
3. O algoritmo clínico/árvore de decisão referente à presente Norma encontra-se no Anexo I.
4. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.

II – CRITÉRIOS

- a) A GGT é uma enzima microssómica presente na membrana célula de diversos tecidos (rim, canais biliares, pâncreas, fígado e vias biliares, baço, intestino, coração, cérebro e vesículas seminais), contudo, a atividade sérica da GGT é, sobretudo, de origem hepática³. Está envolvida no transporte transmembranar de aminoácidos, através das membranas celulares, no metabolismo dos leucotrienos e do glutatião, em que o radical gama glutamilo do glutatião é transferido para diversos aceitadores, preservando, assim, a homeostase do *stress* oxidativo.

- b) A GGT é utilizada, principalmente, para avaliação de lesão hepática, mas uma elevação isolada da GGT é relativamente comum e não indica necessariamente doença hepática⁷. Dada a sua grande inespecificidade e presença em vários tecidos, a determinação da GGT apenas deve ser prescrita em casos muito particulares¹.
- c) Doentes com obesidade, síndrome metabólica, diabetes, hipertiroidismo, artrite reumatóide e doença pulmonar obstrutiva têm, frequentemente, valores aumentados de GGT⁸⁻¹². A atividade sérica da GGT pode manter-se aumentada semanas após o enfarte agudo do miocárdio¹³.
- d) A semi-vida da GGT é de, aproximadamente, 10 dias, aumentando para 28 dias na lesão hepática associada ao álcool, o que sugere alteração na sua depuração¹.
- e) O álcool e os barbitúricos induzem a transcrição da GGT microssómica, bem como os xenobióticos catabolizados pela via do citocromo P450 (CYP450). Fármacos como a carbamazepina, furosemida, heparina, metotrexato, fenobarbital, ácido valproico e fenitoína, podem aumentar a atividade sérica da GGT 2 a 5 vezes o limite superior do valor de referência (LSVR)^{1,4}.
- f) A GGT aumenta a sua atividade sérica em 80 a 95% dos indivíduos com qualquer das formas de hepatite aguda^{1,14}. Cerca de 30% dos doentes com hepatite C crónica apresentam atividade sérica da GGT acima dos valores de referência³.
- g) A GGT é quatro vezes mais sensível que a FA na colestase¹, apesar disso, dada a sua grande inespecificidade, deve ser utilizada, apenas, como teste confirmativo da origem não extra-hepática do aumento da atividade da FA, uma vez que a deteção mais precoce, na colestase, raramente influencia a terapêutica e o prognóstico da comorbilidade subjacente, não fornecendo qualquer informação no decurso da doença. Assim, na colestase, a prescrição de GGT só deve ser solicitada em caso de necessidade de diagnóstico diferencial, quando a fosfatase alcalina está aumentada e as bilirrubinas dentro dos valores de referência.
- h) A sua utilização, em primeira linha, pode ser útil em situações em que a sua atividade está aumentada por indução enzimática: xenobióticos metabolizados no fígado pela via do CYP450.
- i) As amostras de sangue para determinação da GGT devem ser, preferencialmente, colhidas de manhã e em jejum^{1,15}. O método utilizado, pela maioria dos laboratórios, para o doseamento da GGT tem uma precisão de cerca de 10% para valores próximos do LSVR e de 5 % para valores que dupliquem o LSVR. Para homens adultos é aceitável a utilização de um único LSVR, enquanto que, para as crianças e mulheres adultas, são necessários valores de referência baseados na idade^{1,16-17}.

III – AVALIAÇÃO

- a) A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- b) A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- c) A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários e nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.
- d) A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde e da Administração Central do Sistema de Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- e) A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores, que constam nos bilhetes de identidade que se encontram em Anexo e dela fazem parte integrante:
 - i. n.º de determinações de GGT em indivíduos com o diagnóstico de alcoolismo, de entre todas as determinações de GGT, no ano;
 - ii. n.º de determinações de GGT em indivíduos com o diagnóstico de colestase, de entre todas as determinações de GGT, no ano;
 - iii. % de determinações de GGT de entre todas as determinações de perfil hepático (FA+ ALT+ GGT), no ano.

IV – FUNDAMENTAÇÃO

- a) A GGT circulante é sobretudo de origem hepática, embora exista em vários tecidos.
- b) A GGT, apesar de ser um marcador de colestase mais sensível, dada a sua inespecificidade, deve ser utilizada para confirmar a origem hepática do aumento da fosfatase alcalina¹.
- c) Tanto o álcool como numerosos fármacos e tóxicos são metabolizados no fígado, utilizando a via do CYP450, promovendo, assim, a sua elevação sérica. Contudo, o aumento isolado da GGT pode, também, ser causado pela esteatose hepática não alcoólica.
- d) Como biomarcador do abuso de bebidas alcoólicas a GGT tem uma sensibilidade de 60 a 70% e uma especificidade que ronda os 90%, constituindo, portanto, uma excelente ferramenta para diagnóstico e monitorização do abuso da ingestão de bebidas alcoólicas.

V – APOIO CIENTÍFICO

- a) A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.
- b) Fátima Serejo e José Eduardo Cortez (coordenação científica), Elisabete Melo Gomes (coordenação executiva).
- c) Os critérios de aplicação da presente Norma foram baseados na extensa literatura científica sobre alterações da atividade enzimática no decurso das afeções hepáticas, monitorização laboratorial do alcoolismo e da farmacotoxicidade hepática¹⁻⁹, bem como *guidelines* internacionais de sociedades de gastroenterologia⁵⁻⁷, não existindo dados novos.
- d) A presente Norma foi visada pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas.
- e) A versão de teste da presente Norma vai ser submetida à audição das sociedades científicas.
- f) Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- g) Durante o período de audição só serão aceites comentários inscritos em formulário próprio disponível no *site* desta Direção-Geral, acompanhados das respetivas declarações de interesse.

SIGLAS/ACRÓNIMOS

ALT	Alanina aminotransferase
CYP450	citocromo P450
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gama-glutamyltransferase, gama-glutamyltranspeptidase
LSVR	limite superior do valor de referência

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

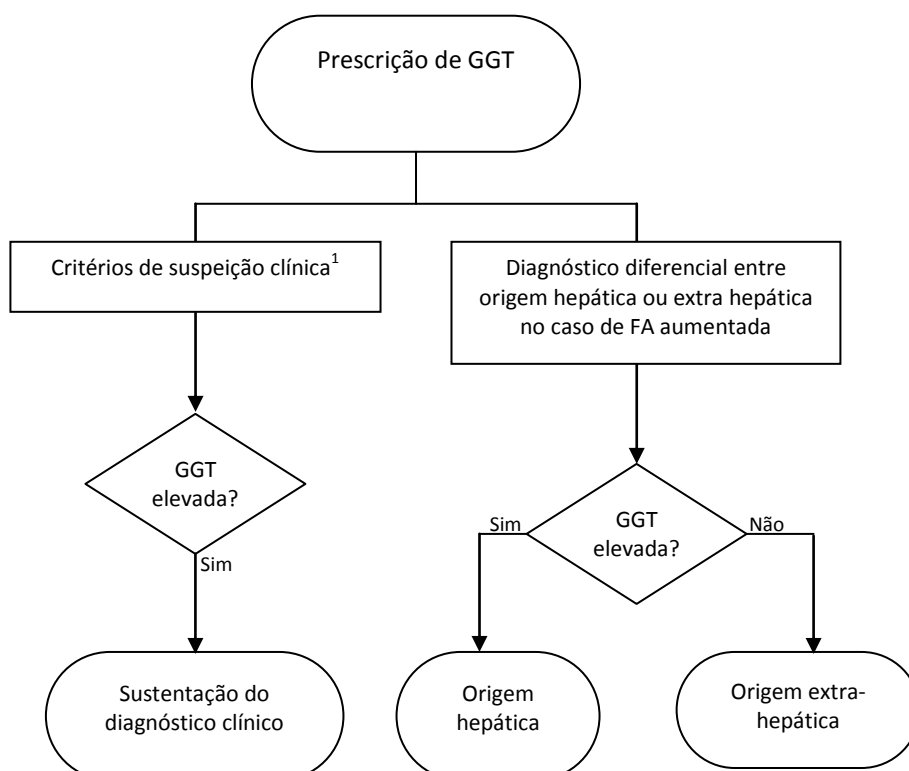
1. Lott J., Nolte F.S., Gretch D., Koff R., Seef L.B. LABORATORY GUIDELINES FOR SCREENING, DIAGNOSIS AND MONITORING OF HEPATIC INJURY. The National Academy of Clinical Biochemistry; December 2000.
2. Peter M. Miller*, Raymond F. Anton Biochemical alcohol screening in primary health care. Addictive Behaviors 29 (2004): 1427.
3. Gianinni E., Testa R., Savarino V. Liver enzymes alteration: a guide for clinicians. Canadian Medical Association 2005; 172:367.
4. Young D.S. Effect of dgrugs on clinical laboratory tests, 4th Ed. Washington DC: AACC press, 1995.
5. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Evaluation of Liver Chemistry Tests. Gastroenterology 2002; 123:1364-1366.
6. Liver Chemistry Abnormalities in Adults – Evaluation and Interpretation. Guidelines & Protocols Advisory Committee, July 1, 2004.
7. Minuk GY. Canadian Association of Gastroenterology Practice Guidelines: Evaluation of abnormal liver enzyme tests. Can J Gastroenterol 1998; 12:417-21.
8. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Burtis CA, Ashwood ER and Bruns DE, eds. 4th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2006: 613.
9. Pagana K, Pagana T. Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests. 3rd Edition, St. Louis: Mosby Elsevier; 2006: 259.
10. Clarke, W. and Dufour, D. R., Editors (2006). Contemporary Practice in Clinical Chemistry. AACC Press, Washington, DC: 271.
11. Araújo L.M.B., Lima D.S., Daltro C. associação da gama-Glutamiltranspeptidase e a Síndrome metabólica em Mulheres Obesas Arq Bras Endocrinol Metabol 2005;49:557.
12. Salvagio A., Periti M., Miano L., Tavanelli M., Mazuraty D. Body mass index and liver enzyme activity in serum. Clin Chem 1991;37:720.
13. Hedworth-Whitty RB, Mhytfield J.B., Richardson R.W. serum gamma-glutamyltranspeptidase in myocardial ischaemia. Brit Heart J, 1967;64:432.
14. Combs B., Shore G.M., Cunningham F.G., Alker F.B., Shorey J.W., Ware A. Serum gamma-glutamyltranspeptidase activity in viral hepatitis: suppression in pregnancy and by birth control pills. Gastroenterology 1997;23:1023.
15. Young D.S. Effect of preanalytical variables on clinical laboratory tests, 4th Ed. Washington DC: AACC press, 1997.
16. Manolio T.A., Burke J.L., Savage P.J., et al. Sex and race – related differences in liver associated serum chemistry tests in young adults in the CARDIA study. Clin Chem 1992;28:1853.
17. Nilssen O., Helge-Forde O., Brenn T. The Tromso study – distribution and population determinants of gamma-glutamyltranspeptidase. Am J. Epidemiol 1990;132:318.



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

ANEXOS

Anexo I: Algoritmo clínico/árvore de decisão



¹Deteção e monitorização da ingestão excessiva de álcool; Deteção e monitorização de lesão hepática desencadeada por drogas e fármacos hepatotóxicos.

Anexo II: Bilhete de identidade dos indicadores

Designação	Percentagem de determinações de GGT em inscitos com diagnóstico de alcoolismo de entre todas as determinações de GGT		
Dimensão	Efectividade	Entidade gestora	ACES
Norma	GGT	Período aplicável	Ano
Objectivo	Aplicar a Norma da DGS		
Descrição do indicador	Indicador que exprime a capacidade de diagnóstico e terapêutica		
Frequência de monitorização	Trimestral	Unidade de medida	Percentagem
Responsável pela monitorização	ACES / ARS	Fórmula	A / B x 100
		Output	Percentagem de análises
Prazo entrega reporting	Dia 25 do mês n+1	Valor de referência	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Órgão fiscalizador	ARS	Meta	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Crítérios de inclusão	<p>Numerador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Denominador; - Ter diagnóstico de alcoolismo (P15) sinalizado como activo na sua lista de problemas. <p>Denominador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ter inscrição no ACES, no período em análise; - Número de determinações de GGT (cod. tabela SNS 22035 ou cod. tabela convenções 507.0). 		
Observações			
Factor crítico			

Variáveis	Definição	Fonte informação/ SI	Unidade de medida
A - Numerador	N.º de determinações de GGT a inscitos com diagnóstico de alcoolismo	SI USF/UCSP	N.º de análises
B - Denominador	N.º de determinações de GGT	SI USF/UCSP	N.º de análises

Designação	Percentagem de determinações de GGT em inscitos com diagnóstico de colestase de entre todas as determinações de GGT		
Dimensão	Efectividade	Entidade gestora	ACES
Norma	GGT	Período aplicável	Ano
Objectivo	Aplicar a Norma da DGS		
Descrição do indicador	Indicador que exprime a capacidade de diagnóstico e terapêutica		
Frequência de monitorização	Trimestral	Unidade de medida	Percentagem
Responsável pela monitorização	ACES / ARS	Fórmula	$A / B \times 100$
		Output	Percentagem de análises
Prazo entrega reporting	Dia 25 do mês n+1	Valor de referência	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Órgão fiscalizador	ARS	Meta	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Crítérios de inclusão	<p>Numerador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Denominador; - Ter diagnóstico de colestase (D13) sinalizado como activo na sua lista de problemas. <p>Denominador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ter inscrição no ACES, no período em análise; - Número de determinações de GGT (cod. tabela SNS 22035 ou cod. tabela convenções 507.0). 		
Observações			
Factor crítico			

Variáveis	Definição	Fonte informação/ SI	Unidade de medida
A - Numerador	N.º de determinações de GGT a inscitos com diagnóstico de colestase	SI USF/UCSP	N.º de análises
B - Denominador	N.º de determinações de GGT	SI USF/UCSP	N.º de análises

Designação	Percentagem de determinações de GGT no total de determinações do perfil analítico hepático		
Dimensão	Efectividade	Entidade gestora	ACES
Norma	GGT	Período aplicável	Ano
Objectivo	Aplicar a Norma da DGS		
Descrição do indicador	Indicador que exprime a capacidade de diagnóstico e terapêutica		
Frequência de monitorização	Trimestral	Unidade de medida	Percentagem
Responsável pela monitorização	ACES / ARS	Fórmula	A / B x 100
		Output	Percentagem de análises
Prazo entrega reporting	Dia 25 do mês n+1	Valor de referência	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Órgão fiscalizador	ARS	Meta	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
Critérios de inclusão	<p>Numerador: - Número de determinações de GGT (cod. tabela SNS 22035 ou cod. tabela convenções 507.0).</p> <p>Denominador: - Número de determinações de perfil hepático: fosfatase alcanina + ALT + GGT (cod. tabela SNS 21935, 21217, 22035 ou cod. tabela convenções 493.6, 524.0, 507.0).</p>		
Observações			
Factor crítico			

Variáveis	Definição	Fonte informação/ SI	Unidade de medida
A - Numerador	N.º de determinações de GGT	SI USF/UCSP	N.º de análises
B - Denominador	N.º de determinações de perfil hepático (fosfatase alcanina + ALT + GGT)	SI USF/UCSP	N.º de análises

Anexo III: Quadros, tabelas e gráficos

Quadro 1: Fatores que afetam o valor da GGT

Fator	Alteração	Comentários
Dia a dia	10-15%	Para todas as situações
Etnia	2 vezes mais nos negros	Semelhante nos 2 sexos
IMC >25	25 a 50% mais elevada	Semelhante nos 2 sexos
Ingestão alimentos	Diminui após refeição Aumenta com jejum prolongado	
Exercício	Sem efeito	
Armazenamento amostra	Até 7 meses congelada	
Gravidez	25% mais baixa	
Fármacos	Aumenta: furosemida, heparina, contraceptivos, etc	2 a 5 vezes mais elevada
Tabaco	10% mais elevada	
Álcool	Relação direta com a dose	Permanece elevada semanas após abstenção

Modificado de Lott.J et al. Dec 2002. Laboratory medicine practice Guidelines

Quadro 2: Interferências na GGT por fármacos

Amiodarona	A
Anticoncepcionais orais	D
Cefonicida	A
Ciprofloxacina	A
Clofibrato	D
Enflurano	A
Fenazona	A
Fenitoína	A
Fenobarbital	A
Fluconazol	A
Fluvoxamina	A
Interleucina 2	A
Nifedipina	A
Piroxicam	A
Ranitidina	A
Terbinafina	A
Tobramicina	A
Verapamil	A

A: aumenta; D: diminui