

ABORDAGEM DE ANORMALIDADES LABORATORIAIS DAS ENZIMAS HEPÁTICAS EM PACIENTES ASSINTOMÁTICOS

Kátia Valéria Bastos Dias BARBOSA, Aécio Flávio Meirelles de SOUZA, Júlio Maria Fonseca CHEBLI, Fábio Heleno de Lima PACE, Juliano Machado de OLIVEIRA, Leonardo Tibo MARTINS

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora; Hospital Universitário da UFJF

RESUMO

É crescente a procura, na clínica diária, de pacientes assintomáticos com alteração de enzimas hepáticas. Parcialmente, este fato pode ser explicado pelo aumento na solicitação e a pela adição de testes bioquímicos que avaliam injúria hepática em exames de triagem de "rotina", pré-admissionais, pré-operatórios. A abordagem destas alterações depende de uma avaliação clínica criteriosa, seguida de propedêutica apropriada e convenientemente indicada. Este artigo visa uma abordagem sistemática dessa situação clínica, fundamentada nas atuais evidências.

PALAVRAS-CHAVE

Enzimas hepáticas, diagnóstico, propedêutica.

INTRODUÇÃO

É cada vez mais freqüente, na prática clínica, a abordagem de pacientes assintomáticos com testes hepáticos alterados, seja pelo médico generalista, seja pelo especialista. Este fato é decorrente da crescente rotina, automatizada, de serem solicitados exames para "checkup" anual, pré-admissionais, pré-operatórios que, na atualidade, incluem, além do hemograma e de outros testes bioquímicos, as enzimas hepáticas. Aminotransferases, gama-glutamilttransferase e fosfatase alcalina estão incluídas em muitas rotinas de avaliação laboratorial e, embora estas enzimas estejam presentes em vários tecidos, encontram-se mais freqüentemente elevadas em pacientes com doença hepática, podendo refletir alguma forma de injúria orgânica.¹

O fígado desempenha um complexo conjunto de funções bioquímicas, além daquelas de síntese e de excreção e, como resultado, não há um único teste bioquímico capaz de proporcionar uma abordagem global acurada da função hepática. Os testes bioquímicos têm sensibilidade e especificidade limitadas e, em sua maioria, não fornecem informações sobre prognóstico e gravidade.² A interpretação dos testes bioquímicos hepáticos, portanto, deve ser feita no contexto de cuidadosa e minuciosa história clínica, seguida do exame físico, para se avaliar a probabilidade de doença hepática significativa, a sua gravidade e a sua possível etiologia. A despeito de suas limitações, as diferentes formas de injúria hepática estão freqüentemente associadas a padrões distintos de anormalidades bioquímicas. Reconhecer esses padrões característicos é essencial para guiar a propedêutica clínica, bioquímica (marcadores específicos de doenças), radiológica e, não obstante, a biópsia hepática.³

Intenciona-se, com esta revisão, uma síntese prática e objetiva da abordagem dessa situação, enfocada no atendimento primário e, por vezes, expandindo-se para o especializado. Trata-se de uma tentativa de sistematização, que visa não somente orientar a conduta clínica e propedêutica, mas, outrossim, reduzir a ansiedade inerente àqueles que se encontram neste paradigma.

ABORDAGEM INICIAL

O que fazer ao se separar com um paciente assintomático com testes bioquímicos alterados?

O primeiro passo na avaliação de um paciente com elevação de enzimas hepáticas, porém sem sintomatologia, é a repetição do teste para a confirmação do resultado. Se este segundo resultado for também anormal, deve ser analisado o nível de alteração. Mínimas elevações (menores do que duas vezes o limite superior da normalidade) podem não ter

importância clínica, desde que excluídas as causas relacionadas na figura 1 e, na verdade, não devem ser mesmo anormais.¹ Cumpre ressaltar que os limites de normalidade de um teste laboratorial são definidos a partir do valor médio em um grupo de pessoas consideradas saudáveis ± 2 desvio-padrão. Conseqüentemente, 5% dos resultados obtidos encontram-se fora da variação definida como normal, dos quais 2,5% estarão acima do limite superior da normalidade (LSN).^{4,5} Um estudo retrospectivo⁶ que avaliou voluntários saudáveis (estudos intervencionistas - grupo controle) em uso de placebo, com testes basais de função hepática normais, demonstrou que até 20% destes indivíduos apresentaram pelo menos um valor de alanina aminotransferase (ALT) acima da normalidade, sendo que, em 7,5%, este valor foi duas vezes maior que o limite superior. Várias razões foram colocadas (dieta, atividade física, ganho de peso), porém, na maior parte dos casos, este aumento não pode ser explicado. Outro estudo encontrou uma prevalência de 2% de alterações hepáticas bioquímicas subclínicas em um grupo de 1293 voluntários.⁷ Além disso, em certas circunstâncias, pode haver alterações consideradas fisiológicas das enzimas, como a elevação da aspartato aminotransferase (AST) após atividades físicas mais exaustivas e da fosfatase alcalina (FA) no terceiro trimestre de gestação.¹ Por conseguinte, contemplar estas alterações carece de um julgamento criterioso. É possível, em compensação, tranquilizar o paciente e diminuir a própria angústia do clínico, evitando-se assim exames desnecessários e até mesmo invasivos.

ABORDAGEM DIRECIONADA

Quando se emprega o termo "testes ou provas de função hepática", na verdade, há uma impropriedade de sua utilização. Com maior adequação, avaliam função hepática, correlacionando-se com gravidade da doença, a atividade ou tempo de protrombina (ou o RNI), a dosagem da albumina e das bilirrubinas séricas (a fração direta é também um marcador de colestase). Estes testes ficam reservados para a avaliação de prognóstico e gravidade.⁸ No contexto desta revisão, serão abordadas as provas de lesão hepática, ou seja, os marcadores de injúria hepatocelular e os indicadores de colestase.

A abordagem de um paciente com elevação isolada de aminotransferases difere daquela de um paciente com elevação isolada da fosfatase alcalina ou da gama-glutamilttransferase.^{1,8}

AMINOTRANSFERASES ALTERADAS

A ALT é uma enzima citossólica, predominantemente hepática, portanto, mais específica que a AST, auxiliando a confirmar a origem hepática desta última. A AST é uma enzima predominante mitocondrial e, embora quantitativamente mais abundante que a ALT no fígado, é encontrada em diversos outros tecidos (tais como, músculo esquelético e cardíaco, rins, cérebro), sendo menos específica.⁸ Ambas são liberadas mediante ruptura da membrana celular, constituindo marcadores sensíveis e refletindo, portanto, injúria hepatocelular. Os valores de referência variam amplamente entre os laboratórios, geralmente de 30 a 40 U/L. Alguns especialistas recomendam o ajuste para o sexo e índice de massa corporal.⁹ Há fraca correlação entre a intensidade do dano hepatocelular e os níveis de aminotransferases, podendo uma queda abrupta dos níveis dessas enzimas significar, paradoxalmente, insuficiência hepatocelular.¹⁰

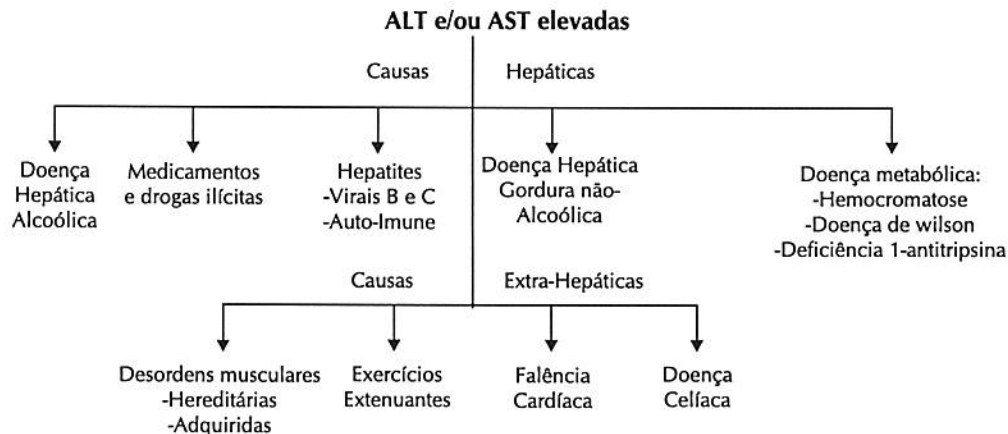
Se a repetição da dosagem das aminotransferase séricas resultar normal, não é necessário prosseguir a avaliação específica. É recomendável a observação clínica e a repetição do teste em um segundo momento.¹

Se confirmado o resultado anormal, a investigação deve ser continuada, ou seja, a propedêutica complementar específica.¹

O primeiro passo, neste caso, é obter uma história clínica completa e minuciosa, objetivando identificar as principais causas de elevação de aminotransferases (Figura 1). A doença de base pode ser de origem hepática ou extra-hepática, como uma causa recentemente reconhecida, a doença celíaca, demonstrando a amplitude das condições que podem estar envolvidas.

Figura 1

Principais causas de alteração persistente das aminotransferases séricas



A origem das alterações nas aminotransferases varia, diversificadamente, dependendo da população estudada. Entre 19.877 voluntários da Força Aérea nos Estados Unidos, 99 (0,5%) apresentaram aumento da alanina aminotransferase. A causa foi identificada em somente 12: quatro eram portadores de hepatite B, quatro eram portadores de hepatite C, dois possuíam marcadores de hepatite auto-imune; um colelitíase e outro apendicite aguda.¹⁴ Outros estudos reportam até 9% de ausência do diagnóstico etiológico.¹⁵ Um levantamento, envolvendo 149 pacientes

assintomáticos com elevação da alanina aminotransferase que se submeteram à biópsia hepática, evidenciou histologia compatível em 56% com esteatose hepática, 20% com hepatite C crônica, 11% com etiologia alcoólica, 3% com hepatite B crônica, 8% com outras causas e em 2% nenhuma causa foi identificada.¹⁶ Destaca-se, ainda, outro estudo recente que avaliou 1124 pacientes consecutivos referidos por elevação crônica das aminotransferases. Destes, 81 pacientes, sem uma causa definida, foram submetidos à biópsia hepática, sendo que 41 apresentaram esteatose, 26 esteatohepatite, 04 possuíam fibrose hepática, 02 cirrose e 08 exibiam achados histológicos normais. Os pacientes com fibrose e cirrose, também apresentavam alguma evidência de transformação gordurosa.¹⁷ Todas estas investigações foram realizadas em países industrializados.

As principais causas de elevação de aminotransferases podem ser identificadas através do perfil obtido dos testes bioquímicos hepáticos, sucedendo-se a realização de testes específicos.¹

Em relação ao perfil das alterações de aminotransferases, elevações mais expressivas (~ 1000 U/L) sugerem hepatites virais agudas, enquanto a maioria das outras causas de injúria (álcool, agudização de doença auto-imune ou doença de Wilson) ocasionam alterações moderadas (~ 300U/L). Ainda, a doença hepática gordurosa não alcoólica e a hemocromatose apresentam-se com níveis mais baixos (três a cinco vezes o limite superior da normalidade). A razão entre AST e ALT séricas (AST/ALT) pode ser útil no diagnóstico diferencial. Na maioria das formas de injúria hepática aguda esta razão é menor ou igual a 1, entretanto, na hepatite alcoólica, a razão é caracteristicamente maior que 2. Este achado pode ser explicado pela deficiência de piridoxina, que freqüentemente complica o alcoolismo crônico, que reduz a repleção da ALT, por sua menor afinidade pela coenzima.² Em comparação, na doença hepática gordurosa não alcoólica, que pode ser histologicamente indistinguível da doença alcoólica, a razão AST/ALT tende a ser menor ou igual a 1. Associada à elevação do Volume Corpuscular Médio (VCM), essa relação auxilia no diagnóstico diferencial, quando há dúvidas na quantificação da ingestão etílica.¹¹ A forma aguda da doença de Wilson também pode ser marcada por um aumento desproporcional (maior que 4) nesta relação.^{12,13}

Com referência aos testes específicos, estes devem ser solicitados racionalmente. Podem ser dispensados, se a história clínica sugerir consistentemente um diagnóstico, por exemplo, alcoolismo. Porém, dificilmente, um diagnóstico diferencial ou concomitante (hepatite viral crônica) poderá ser excluído sem marcadores específicos. Sugere-se uma sistematização destes exames, conforme exposição na tabela 1. Deve-se ordenar os testes do primeiro grupo e, hierarquicamente, solicitar aqueles do segundo grupo, caso os iniciais não sejam elucidativos.¹

Tabela 1

Testes laboratoriais que podem identificar a etiologia dos níveis de aminotransferases elevados em um paciente sem sintomas: (REF)

Teste Específico	Diagnóstico
Testes Iniciais	
Anti-HCV sérico	Infecção atual ou prévia pelo HCV*
HbsAg, anti-HBc IgG Anti-HBs	Infecção crônica pelo HBV• Imunização contra HBV (natural ou vacinação)
Índice de Saturação da Transferrina (Fe+/CTLF)⊕	Sobrecarga de Ferro Sugere Hemocromatose
Ceruloplasmina sérica	Diminuição sugere Doença de Wilson (paciente < 40 anos)
Eletroforese de proteínas	Aumento policlonal (Ig G) sugere Hepatite auto-imune
Eletroforese de proteínas	Diminuição significativa da fração a, sugere deficiência de α1-antitripsina.
Testes Secundários ⊗	
Reação em Cadeia da Polimerase para RNA-HCV#	Confirma a presença do HCV*
Fator anti-nuclear, anticorpo anti-músculo liso, anti-LKM1	Hepatite auto-imune
Fenotipagem para α1-antitripsina	Presença do fenótipo ZZ indica deficiência de α1-antitripsina.
Anticorpos anti-endomísio e anti-gliadina séricos	Doença celíaca
Dosagem de creatinofosfoquinase e aldolase	Desordens da musculatura esquelética

⊗ Se os resultados dos testes iniciais forem normais, estes testes adicionais podem elucidar a causa. * Vírus da Hepatite C; • Vírus da Hepatite B; ⊕ Ferro sérico/ Capacidade Total de Ligação do Ferro; # Acido Ribonucléico do Vírus Hepatite C.

Deve ser ressaltado o papel crescente da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), como causa de anormalidade das enzimas hepáticas. Esta observação pode ser parcialmente explicada pelo aumento da obesidade e de suas associações (diabetes, hipertensão), principalmente em países desenvolvidos. Em países europeus e na população americana, a DHGNA é referida como a principal causa de alteração de enzimas hepáticas,^{18,19} estando correlacionada, possivelmente, segundo alguns pesquisadores, à inflamação sistêmica inerente à síndrome metabólica.²⁰

Em um programa de triagem de rotina para executivos foram estudados 2294 indivíduos saudáveis (excluídas doenças hepáticas de etiologia viral e não viral, sem outras causas identificáveis de alteração das enzimas hepáticas, ingestão etílica menor que três doses/dia).²¹ Encontrou-se 13,9% de indivíduos com aminotransferases elevadas, sendo que em 3,6% este valor apresentou-se acima de 2

vezes o LSN. Os autores demonstraram que, na análise univariada, a idade menor que 60 anos, sexo masculino, índice de massa corporal maior ou igual a 30, colesterol total acima de 200 mg/dl e triglicérides acima de 200 mg/dl correlacionaram-se com aminotransferases anormais. Pela análise de regressão logística, somente a dosagem do colesterol não se mostrou estatisticamente significativa. A razão de chances para aminotransferases elevadas e elevadas acima de 2 vezes o LSN foi, respectivamente, de 1,79 (CI 1,20-2,68) e 2,50 (CI 1,04-6) para os indivíduos com um fator de risco e, respectivamente, de 2,80 (CI 1,07-7,34) e 4,73 (CI 0,91-24,5) para indivíduos com os quatro fatores de risco.

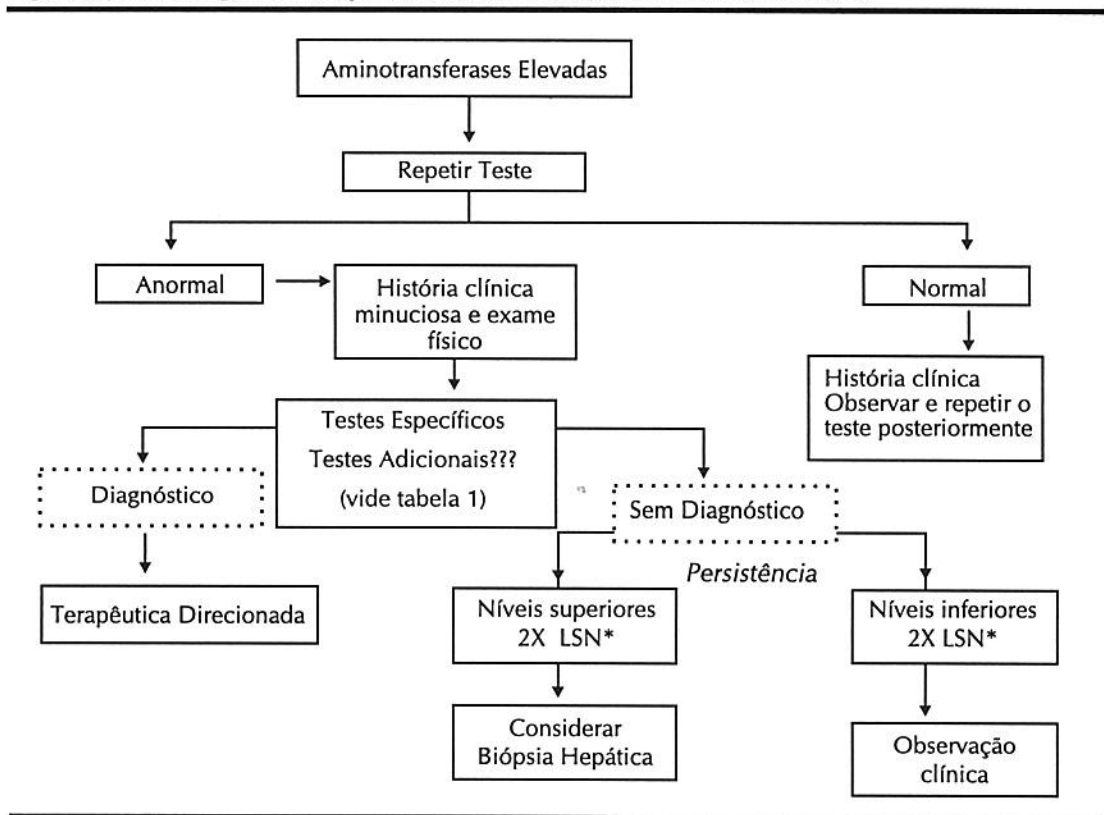
Merece consideração a importância das drogas, lícitas (algumas de uso habitual, na forma de auto-medicação) e ilícitas, na gênese das alterações dos testes bioquímicos hepáticos (algumas causando, inclusive, esteatose hepática). Cuidadosa entrevista clínica e meticulosa revisão dos dados laboratoriais, ponderando-se a relação temporal, são pontos críticos para identificar uma medicação como provável causa da elevação das aminotransferases.²² É grande o número de medicamentos que podem causar essas alterações. Os mais comumente envolvidos são os anti-inflamatórios não hormonais, antibióticos, anticonvulsivantes, vastatinas, tuberculostáticos. Destaca-se, ainda, o uso freqüente de ervas e chás "inofensivos", cujo relato espontâneo pelo paciente é, na maior parte das vezes, subvalorizado.²³

Por fim, se os níveis das aminotransferases são inferiores a duas vezes o limite superior, e nenhuma causa pode ser identificada (Tabela 1), a observação clínica deve ser considerada. Evidências suportam que esta conduta é a estratégia com maior custo-eficácia.²⁴ Estudos já demonstraram que, nesta situação, a biópsia altera o diagnóstico em poucos casos e modifica a terapêutica em um número ainda mais reduzido de pacientes.²⁵

No entanto, quando as aminotransferases se mantêm persistentemente acima de duas vezes o limite superior da normalidade é recomendada a biópsia hepática.¹ Embora o resultado da avaliação histológica possa falhar na definição diagnóstica ou na orientação da terapêutica, neste caso, pode-se assegurar, para o paciente e para o clínico, a ausência de um acometimento de maior gravidade, fornecendo dados de prognóstico. Segue-se um resumo desta abordagem, apresentado na figura 2.

FIGURA 2

Algoritmo para Abordagem da Alteração das Aminotransferases, em Pacientes Assintomáticos:



* Limite superior da normalidade. Ver texto para maior compreensão.

ALTERAÇÃO DA FOSFATASE ALCALINA:

A FA é uma enzima, normalmente, presente na porção apical (canalicular) da membrana plasmática dos hepatócitos e na face luminal do epitélio dos ductos biliares. O aumento do nível sérico da FA, na vigência da lesão hepática, resulta, em maior proporção, do aumento de sua síntese e liberação no plasma do que da diminuição de sua excreção.²⁶ Pode, também ser decorrente da ruptura dos canalículos biliares no interior dos sinusóides hepáticos.¹⁰ Após um quadro de obstrução biliar aguda, pode levar de 24 a 48h para se elevar. E, devido à sua meia vida prolongada, pode permanecer alterada até 1 semana após a resolução do processo obstrutivo.² Há duas fontes principais de fosfatase alcalina: o fígado e os ossos. Pode originar-se, também, de fonte placentária, intestinal, renal, sofrendo variações com a idade e fase de crescimento.¹

O primeiro passo na abordagem da elevação da FA, em um paciente assintomático, é a identificação da sua procedência. Embora a eletroforese em gel possibilite essa diferenciação, este não é um teste amplamente disponível. Por conseguinte, as dosagens da gama-glutamilttransferase (g-GT) e/ou da 5-nucleotídeo podem confirmar a origem hepática.¹ Níveis de FA inferiores a três vezes o LSN são bastante inespecíficos, podendo ocorrer em várias doenças hepáticas. Elevações mais expressivas da FA são encontradas, predominantemente, em doenças hepáticas infiltrativas (tais como nos tumores primários ou secundários) ou obstrutivas intra-hepáticas (como na cirrose biliar primária) ou extra-hepáticas (coledocolitíase, tumores). Portanto, o nível da FA não deve ser utilizado para o diagnóstico diferencial dessas afecções. Conquanto inespecífica, é relativamente sensível, apresentando-se elevada em lesões focais intra-hepáticas, a despeito dos níveis de bilirrubinas normais. Mais raramente pode ser normal, apesar da evidência de obstrução biliar.²⁷

Se os níveis de FA mostram-se persistentemente elevados, o paciente deve ser submetido à investigação para doenças colestáticas crônicas (obstrução parcial dos ductos biliares, cirrose biliar primária (CBP), colangite esclerosante primária (CEP), ductopenia do adulto, e colestase induzida por medicamentos, como os esteróides anabolizantes) ou para doenças infiltrativas (benignas: sarcoidose, outras doenças granulomatosas (tuberculose); malignas: tumores primários ou metastáticos, leucoses, linfomas).¹

A realização da ultra-sonografia (figura 3) se impõe para descartar dilatação das vias biliares;^{1,2}

■ Na ausência de dilatação das vias biliares, especula-se sobre a evidência de colestase intra-hepática. Deve ser avaliada a possibilidade de doenças infiltrativas hepáticas (realizar Tomografia Computadorizada) ou CBP (pesquisar anticorpo anti-mitocôndria M2);

■ Se há dilatação de vias biliares intra e extra-hepáticas, a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) deve ser considerada (avaliar coledocolitíase e tumores extra-hepáticos);

■ Se houver somente dilatação de vias biliares intra-hepáticas, pondera-se a realização de outra propedêutica de imagem, não invasiva, antes da CPRE: Tomografia Computadorizada ou a Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética.

Na persistência de FA elevada acima de 50% do LSN, a avaliação histológica é indicada para o esclarecimento etiológico da maior parte das causas de colestases intra-hepáticas crônicas e doenças infiltrativas hepáticas, particularmente nos casos em que a propedêutica anterior não possibilitou definir um diagnóstico.¹

Se a elevação da FA é inferior a 50% do LSN, o resultado da dosagem das demais enzimas hepáticas mostrou-se normal e o paciente é assintomático, sugere-se observar clinicamente o paciente, conduta esta sustentada pela literatura.²⁵

ALTERAÇÃO DA GAMA-GLUTAMILTRANSFERASE:

A g-GT é uma enzima microsomal encontrada nos hepatócitos e nas células epiteliais biliares. Esta enzima constitui um marcador sensível de comprometimento da função hepatobiliar, mas a utilidade deste teste é marcadamente limitada pela baixa especificidade.¹ Níveis elevados de g-GT são encontrados em uma variedade de condições patológicas, tais como, doença pancreática, infarto do miocárdio, insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes e alcoolismo.²⁸

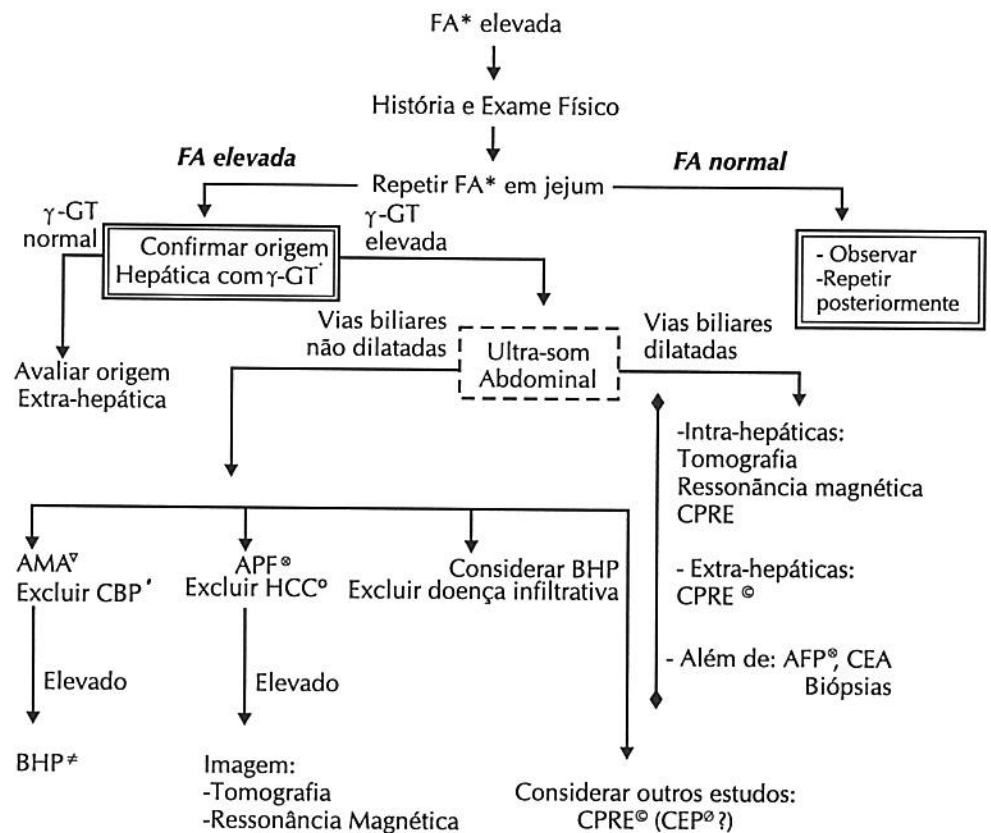
Alguns, equivocadamente, empregam a dosagem da g-GT como marcador de uso abusivo de álcool e para identificar pacientes com ingestão dissimulada.²⁹ A sensibilidade da alteração desta enzima em detectar ingestão alcoólica pode variar, amplamente, de 52 a 94%.^{30,31} Associado a sua falta de especificidade, o emprego da g-GT, com esta finalidade, é bastante questionável. O seu emprego é oportuno para confirmar a origem hepática da FA, para auxiliar na abordagem da elevação de outras enzimas hepáticas e, no contexto do uso abusivo de álcool, pode auxiliar na confirmação, consoante a observação da razão AST/ALT > 2³² e/ou do aumento do VCM.¹

A indução microsomal da enzima é ocasionada por diversas drogas, como anticonvulsivantes (fenitoína, barbituratos), warfarínicos, dentre outras. Em pacientes com elevação da g-GT de forma isolada (ou associada a aminotransferases), com FA normal, uma minuciosa história medicamentosa pode auxiliar na explicação da anormalidade laboratorial observada.²

Outra causa, bastante freqüente, de alteração de g-GT é o ganho ponderal, na presença ou ausência de doença hepática gordurosa não alcoólica.¹⁰

Na vigência de elevação de g-GT, deve-se considerar o uso de medicamentos, álcool, esteatose, como possíveis causas. A retirada destes fatores e a conseguinte normalização da enzima, concorrem para sustentar a relação causal.²

Figura 3
Resumo da Abordagem da Elevação de Fosfatase Alcalina



FA* - Fosfatase Alcalina; * Gama-glutamilttransferase; ∇Anticorpo anti-mitocôndria; †Cirrose Biliar Primária; ° alfa-fetoproteína; °Hepatocarcinoma; ≠ Biópsia Hepática; ° Colangiopancreatografia Retrograda Endoscópica; ° Colangite Esclerosante Primária; ° Antígeno carcinoembrionário. Modificado de Sleisenger². Rever considerações no texto.

7- CONCLUSÃO:

O encontro de anormalidades laboratoriais das enzimas hepáticas tem se mostrado mais freqüente na prática clínica. Concorrem para este fato, o número atual de solicitações de "rotinas" laboratoriais envolvendo testes hepáticos e, não obstante, o aumento do uso de medicamentos (ou uso concomitante de várias drogas) com potencial hepatotóxico, assim como o crescimento da incidência da obesidade/síndrome metabólica (conseqüentemente de doenças relacionadas à esteatose hepática) O instrumento principal para o diagnóstico preciso é, sem dúvida, a história clínica, associada ao bom senso e a um alto índice de suspeição em determinadas circunstâncias.

Toda a abordagem e a conduta devem ser suportadas pelas evidências vigentes. Deve ser ponderado que todo exame complementar apresenta um valor preditivo positivo (VPP), que é a chance de um indivíduo realmente estar doente, na presença de um teste com resultado positivo. Este VPP, na prática clínica, pode se aproximar, mas dificilmente será de 100%. Cumpre, por fim, ressaltar: testes de função hepática não são mais infalíveis do que as pessoas que os utilizam.³³

◆◆◆

SUMMARY

EVALUATION OF ABNORMAL LIVER-ENZYME

RESULTS IN ASYMPTOMATIC PATIENTS

Physicians are often faced with the problem of a patient with an abnormal result of liver enzymes. In part, this fact may be explained by the growth of automated routine laboratory testing or annual check-ups including liver tests. The first step in the evaluation is to obtain a complete history in an effort to identify the main causes of elevated liver-enzyme levels. The purpose of this review is to evaluate this clinical situation in accordance with the current literature.

KEY WORDS

Liver enzymes, diagnosis, management.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342:1266-71.
- 2 - Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical Liver Tests. In: Sleisenger & Fordtran's. *Gastrointestinal and Liver Disease*, 7ª ed. Philadelphia, Saunders, 2002: 1227-39.
- 3 - Sackett DLHR, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology: A basic science for Clinical Medicine*. Boston, Little Brown, 1991.
- 4 - Hirsch RP, Riegelman RK. *Statistical operations – Analysis of health research data*. Cambridge: Blackwell Science, 1996.
- 5 - Ingelfinger JA, Mosteller F, Thibodeau LA. *Biostatistics in Clinical Medicine*. 2ª ed. New York: Macmillan, 1987.
- 6 - Rosenzweig P, Miget N, Brohier S. Transaminase elevations on placebo during phase I trials: prevalence and significance. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48:9-23.
- 7 - Singh SD, Williams AJ. The prevalence and incidence of medical conditions in healthy pharmaceutical company employees who volunteer to participate in medical research. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48:25-31.
- 8 - Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 11ª ed. Londres: Blackwell Science, 2002.
- 9 - Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27:1213-9.
- 10 - Pratt DS, Kaplan MM. Laboratory tests. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. *Schiff's diseases of the liver*. 8ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999: 205-44.
- 11 - Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: Potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1018-22;
- 12 - Berman DHLR, Gavalier JS, Cadoff EM. Clinical differentiation of fulminant wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure. *Gastroenterology* 1991; 100:1129-34.
- 13 - Sallie R, Katsiyiannakis L, Baldwin D. Failure of simple biochemical indexes to reliably differentiate fulminant Wilson's disease from other causes of fulminant liver failure. *Hepatology* 1992; 16:1206-11.
- 14 - Kundrotas LW, Clement DJ. Serum alanine aminotransferase (ALT) elevation in asymptomatic US Air Force basic trainee blood donors. *Dig Dis Sci* 1993; 38:2145-50.
- 15 - Katkov WN, Friedman LS, Cody H. Elevated serum alanine aminotransferase levels in blood donors: the contribution of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1991; 115:882-4.
- 16 - Hultcrantz R, Glaumann H, Lindberg G, Nilsson LH. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21:109-13.
- 17 - Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3010-4.
- 18 - Jansen PL. Non-alcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:1079-85.
- 19 - Grant LM, Lisker-Melman M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2004; 3:93-9.
- 20 - Kerner A, Avizohar O, Sella R, Bartha P, Zinder O, Markiewicz W, et al. Association between elevated liver enzymes and C-reactive protein. Possible hepatic contribution to systemic inflammation in the metabolic syndrome. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2004;
- 21 - Patt CH, Yoo HY, Dibadj K, Flynn J, Thuluvath PJ. Prevalence of transaminase abnormalities in asymptomatic, healthy subjects participating in an executive health-screening program. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 797-801.
- 22 - Mayoral W, Lewis JH. Drug-induced liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16:231-8.
- 23 - Meirelles de Souza AF, Ornellas AT, Gaburru PD, Castro Ferreira LEVV, Chebli JMF. Figado e drogas. In: Dani R. *Gastroenterologia Essencial*, 2ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001:583-599.
- 24 - Das A, Post AB. Should liver biopsy be done in asymptomatic patients with chronically elevated transaminases: a cost-utility analysis. *Gastroenterology* 1998; 114: 9.
- 25 - Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, Henry JJ, Therneau TM, Lindor KD. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3206-10.
- 26 - Seetharam S, Sussman NL, Komoda T. The mechanism of elevated alkaline phosphatase activity after bile duct ligation in the rat. *Hepatology* 1986; 6:374-80.
- 27 - McGarrity TJ, Samuels T, Wilson FA. An analysis of imaging studies and liver function tests to detect hepatic neoplasia. *Dig Dis Sci* 1987; 32:1113-37.
- 28 - Goldberg DM, Martin JV. Role of gamma-glutamyl transpeptidase activity in the diagnosis of hepatobiliary disease. *Digestion* 1975; 12:232-46.
- 29 - Penn R, Worthington DJ. Is serum gamma-glutamyltransferase a misleading test? *Br Med J* 1983; 286:531-5.
- 30 - Moussavian SN, Becker RC, Peipmeyer JL, Mezey E, Bozian RC. Serum gamma-glutamyl transpeptidase and chronic alcoholism: influence of alcohol ingestion and liver disease. *Dig Dis Sci* 1985; 30:211-4.
- 31 - Orrego H, Blake JE, Israel Y. Relationship between gamma-glutamyl transpeptidase and mean urinary alcohol levels in alcoholics while drinking and after alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 1985; 9:10-3.
- 32 - Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio – an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979; 24:835-8.
- 33 - Henley KS, Schmidt FW, Schmidt E. Newer diagnostic tests in liver disease. In Popper H, Schaffner F: *Progress in Liver Diseases*. New York, Grune & Stratton, 1961:216.