

# 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](mailto: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 situações<sup>1-9</sup>:
  - a) como marcador isolado na deteção e monitorização de doença hepática 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 GGT<sup>1</sup> 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 hepática<sup>3</sup>. 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 hepática<sup>7</sup>. Dada a sua grande inespecificidade e presença em vários tecidos, a determinação da GGT apenas deve ser prescrita em casos muito particulares<sup>1</sup>.
- c) Doentes com obesidade, síndrome metabólica, diabetes, hipertiroidismo, artrite reumatóide e doença pulmonar obstrutiva têm, frequentemente, valores aumentados de GGT<sup>8-12</sup>. A atividade sérica da GGT pode manter-se aumentada semanas após o enfarte agudo do miocárdio<sup>13</sup>.
- 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 depuração<sup>1</sup>.
- 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, fenitoína e contraceptivos orais, podem aumentar a atividade sérica da GGT 2 a 5 vezes o limite superior do valor de referência (LSVR)<sup>1,4</sup>.
- f) A GGT aumenta a sua atividade sérica em 80 a 95% dos indivíduos com qualquer das formas de hepatite aguda<sup>1,14</sup>. Cerca de 30% dos doentes com hepatite C crónica apresentam atividade sérica da GGT acima dos valores de referência<sup>3</sup>.
- g) A GGT é quatro vezes mais sensível que a FA na colestase<sup>1</sup>, 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<sup>1,15</sup>. 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<sup>1,16-17</sup>.

### 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 alcalina<sup>1</sup>.
- 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 hepática<sup>1-9</sup>, bem como *guidelines* internacionais de sociedades de gastroenterologia<sup>5-7</sup>, 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	Fostatase alcalina
GGT	Gama-glutamyltransferase, gama-glutamyltranspeptidase
LSVR	limite superior do valor de referência

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

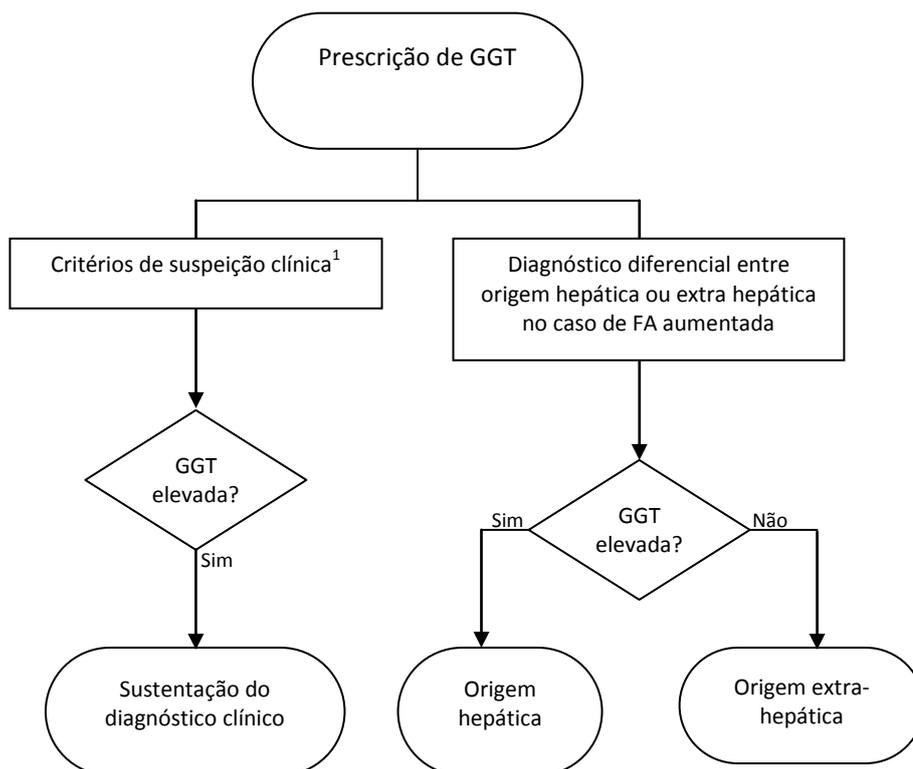
1. Lott J., Nolte F.S., Gretch D., Koff R., Seef L.B. LABORATORY GUIDELINES FOR SCREENING, DIAGNOSIS AND MONITORING OF HEPATIC INJURY. The National Academy of Clinical Biochemistry; December 2000.
2. Peter M. Miller\*, Raymond F. Anton Biochemical alcohol screening in primary health care. Addictive Behaviors 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**



<sup>1</sup>Deteção 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

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

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

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

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

<b>Designação</b>	Percentagem de determinações de GGT no total de determinações do perfil analítico hepático		
<b>Dimensão</b>	Efectividade	<b>Entidade gestora</b>	ACES
<b>Norma</b>	GGT	<b>Período aplicável</b>	Ano
<b>Objectivo</b>	Aplicar a Norma da DGS		
<b>Descrição do indicador</b>	Indicador que exprime a capacidade de diagnóstico e terapêutica		
<b>Frequência de monitorização</b>	Trimestral	<b>Unidade de medida</b>	Percentagem
<b>Responsável pela monitorização</b>	ACES / ARS	<b>Fórmula</b>	A / B x 100
		<b>Output</b>	Percentagem de análises
<b>Prazo entrega reporting</b>	Dia 25 do mês n+1	<b>Valor de referência</b>	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
<b>Órgão fiscalizador</b>	ARS	<b>Meta</b>	A definir ao fim de um ano de aplicação da norma
<b>Critérios de inclusão</b>	<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>		
<b>Observações</b>			
<b>Factor crítico</b>			

Variáveis	Definição	Fonte informação/ SI	Unidade de medida
<b>A - Numerador</b>	N.º de determinações de GGT	SI USF/UCSP	N.º de análises
<b>B - Denominador</b>	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