

  
**ruep**

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa  
v. 20, n. 60, jul./set. 2023  
ISSN 2318-2083 (eletrônico)

**ISADORA DEZOTTI RÜEGGER**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**THAIS LUDMILLA MORETTO**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**EDGAR MATIAS BACH HI**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em setembro de 2023.  
Aprovado em dezembro de 2023.*

## USO DE GAMA GLUTAMILTRANSFERASE SÉRICA NA DETERMINAÇÃO DE RISCO E PROGNÓSTICO CARDIOVASCULAR

### RESUMO

A mensuração laboratorial de enzimas hepáticas já é consolidada para diagnóstico de distúrbios causados por consumo de álcool ou não. A gama glutamiltransferase (GGT) sérica usualmente aponta disfunções nos canalículos hepáticos e consumo excessivo de álcool. Entretanto, diversos estudos em populações variadas apontam que seu uso pode ser mais abrangente e seus valores podem ser utilizados para avaliar risco de desenvolvimento de diversos distúrbios como: formação de placa de ateroma, doença cardiovascular, diabetes, síndrome metabólica, hipertensão; e aumento nos riscos de morbidade. O presente estudo realizou uma revisão bibliográfica com a finalidade de verificar a associação entre as concentrações de GGT e o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares como doença arterial coronariana, aterosclerose, acidente vascular, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial e arritmias.

**Palavras-Chave:** gama glutamiltransferase. fator de risco. aterosclerose. distúrbio cardiovascular.

## USE OF SERUM GAMMAGLUTAMILTRANSFERASE IN DETERMINING CARDIOVASCULAR RISK AND PROGNOSIS

### ABSTRACT

The laboratory measurement of liver enzymes is already consolidated for the diagnosis of disorders caused by alcohol consumption or not. Serum gamma glutamyltransferase (GGT) usually indicates dysfunction in the hepatic canaliculi and excessive alcohol consumption. However, several studies in different populations indicate that its use can be more comprehensive and its values can be used to assess the risk of developing several disorders, such as: formation of atheromatous plaque, cardiovascular disease, diabetes, metabolic syndrome, hypertension; and increased risks of morbidity. The present study carried out a literature review in order to verify the association between GGT concentrations and the risk of developing cardiovascular diseases such as coronary artery disease, atherosclerosis, stroke, heart failure, arterial hypertension and arrhythmias.

**Keywords:** gamma glutamyltransferase. risk factor. atherosclerosis. cardiovascular disorder.

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa

Rua Dr. Armando de Salles Oliveira, 150  
Boqueirão - Santos - São Paulo  
11050-071

<http://revista.lusiada.br/index.php/ruep>  
[revista.unilus@lusiada.br](mailto:revista.unilus@lusiada.br)

Fone: +55 (13) 3202-4100

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são globalmente as principais causas de mortalidade e de sequelas incapacitantes. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 17,9 milhões de pessoas morreram devido a doenças cardiovasculares em 2019 (WHO, 2021). A doença coronariana é uma doença comum em idosos, e com sua base fisiopatológica principalmente na aterosclerose coronariana. A evolução das lesões cardiovasculares com obstruções ou estenoses coronarianas resulta em restrições no aporte sanguíneo do miocárdio, gerando isquemia, hipóxia e necrose no tecido (HAN; LU; ZHU *et al.*, 2019).

A Gama Glutamiltransferase (GGT) é uma enzima localizada na membrana plasmática de células epiteliais, principalmente nas células que revestem os ductos biliares (KOENIG; SENEFF, 2015). Sua atividade consiste em proporcionar o aumento da disponibilidade de aminoácidos, principalmente cisteína, para a síntese intracelular de glutathione reduzida (GSH), possuindo um papel essencial na manutenção da homeostase e defesa da GSH contra o estresse oxidativo (DANIKIEWICZ; HUDZIK; NOWAK *et al.*, 2020). A GGT é a primeira enzima no processo de degradação extracelular do antioxidante glutathione e sua mensuração sérica laboratorial é consolidada para diagnóstico de doenças hepáticas e consumo excessivo de álcool (TURGUT; TANDOGAN, 2011).

Apesar de algumas fontes ainda restringirem a função de mensuração de GGT para diagnóstico e acompanhamento de alterações hepáticas, existem diversas bases fundamentadas que revelam seu uso como um indicador de risco para distúrbios cardiovasculares, síndrome metabólica, diabetes e aumento de riscos de mortalidade em geral (KOENIG; SENEFF, 2015). Diversos estudos já correlacionam GGT com doenças cardiovasculares, eventos cardiovasculares e mortalidade cardíaca, apesar de haver alguns conflitos entre os resultados dos mesmos (TU; LIU; CAO *et al.*, 2017).

O objetivo deste trabalho foi de realizar um levantamento bibliográfico sobre o potencial papel da correlação entre os níveis de GGT e o risco e prognóstico cardiovascular, com ênfase em doença arterial coronariana, aterosclerose e acidente vascular.

## METODOLOGIA

Este trabalho consta primariamente de uma revisão bibliográfica sobre o tema proposto. Priorizamos a descrição da relação da GGT com doenças cardiovasculares como doença arterial coronariana, aterosclerose e acidente vascular devido a maior quantidade de artigos que descrevem esta interação.

Para isto utilizamos artigos indexados nas bases Scielo, Medline, Google Acadêmico e Pubmed. Utilizamos na busca os descritores MeSH (*Medical Subject Headings*) *gamma glutamyltransferase*, *gamma glutamyltranspeptidase*, *atherosclerosis*, *coronary disease* e *vascular accident*.

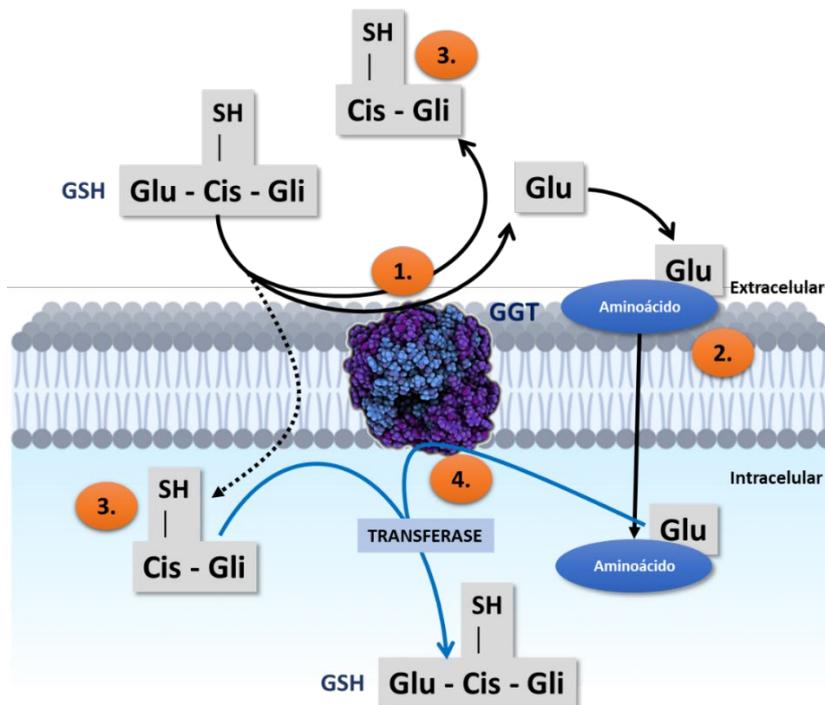
Os artigos que foram incluídos no estudo foram selecionados por correlacionar a GGT com doença coronariana, acidente vascular ou aterosclerose. Como critério de exclusão utilizamos ano de publicação com mais de 10 anos (salvo artigos com conceitos importantes), artigos que associavam a GGT com outras doenças que não as mencionadas acima e artigos publicados em outros idiomas afora do português e inglês.

## GAMA GLUTAMILTRANSFERASE (GGT)

A gama glutamiltransferase (GGT) é uma enzima ubíqua de superfície celular que cliva a glutathione extracelular (GSH) (DANIKIEWICZ; HUDZIK; NOWAK *et al.*, 2020). A enzima presente nas membranas celulares transfere o grupo glutamyl das glutathiones extracelulares a outros aminoácidos. Ao final do processo ocorre formação de uma nova GSH com o complexo cisteinil-glicina remanescente que pode se deslocar para dentro da célula ou com um complexo já pré-existente no meio intracelular (Figura 1) (MASON;

STARKE; VAN KIRK, 2010). Também é citado que o resíduo cisteinil-glicina remanescente no meio extracelular pode atuar com um potente agente redutor de muitas proteínas com cofator ferro, podendo gerar um estresse oxidativo e até oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) colesterol (Figura 2) (MASON; STARKE; VAN KIRK, 2010).

Figura 1 - Atividade da enzima GGT em diversos tecidos. A enzima GGT degrada a GSH em resíduos de glutamato e cisteinil-glicina (1). Os resíduos de glutamato se ligam a outros aminoácidos para que ocorra seu transporte para o meio intracelular (2). Resíduos de cisteinil-glicina intracelular ou extracelular (3) são utilizados para que, pelo papel de glutamiltransferase, ocorra a ressíntese de GSH no meio intracelular (4) (DANIKIEWICZ; HUDZIK; NOWAK *et al.*, 2020; MASON; STARKE; VAN KIRK, 2010).



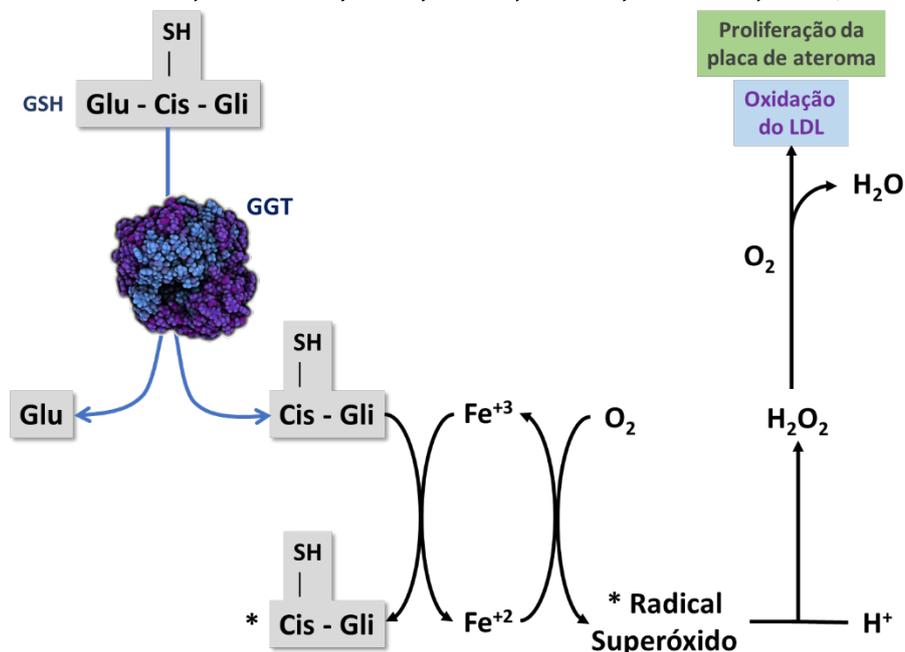
Legenda: GSH - glutaciona reduzida; Glu - aminoácido glutamato ou resíduo glutamyl; Cis - aminoácido cisteína; Gli - aminoácido glicina; GGT - Gama glutamiltransferase.

A glutaciona é um importante antioxidante, cuja principal finalidade é prevenir danos causados por espécies reativas de oxigênio (ROS) (JEON; KIM; KIM *et al.*, 2020). Devido esse papel no catabolismo extracelular da GSH para permitir a internalização da mesma em seu ciclo, GGT associa-se diretamente com F2-isoprostanos, marcador de estresse oxidativo, e indiretamente a fatores antioxidantes séricos (SPOTO; MATTACE-RASO; SIJBRANDS *et al.*, 2017). A mensuração sérica de sua atividade é amplamente utilizada para o diagnóstico de doenças hepáticas e biliares obstrutivas e como indicador de consumo de álcool devido sua localização predominante em células dos canalículos dos ductos biliares e hepatócitos (DANIKIEWICZ; HUDZIK; NOWAK *et al.*, 2020).

A GGT pode ser considerada uma citocina distribuída em diversos órgãos vitais como no miocárdio, rim, pâncreas e baço, e está intimamente ligado ao desenvolvimento de doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral isquêmico e outras doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (HAN; LU; ZHU *et al.*, 2019). Isso porque a mesma tem importante papel de marcador para estresse oxidativo e inflamação sistêmica (HONG; LEE; KIM *et al.*, 2020). Há experimentos que sugerem que a própria enzima GGT pode provocar produção de ROS através da cisteinil-glicina gerada pela hidrólise de GSH, propondo que sua elevação também pode se tornar um fator de risco (SPOTO; MATTACE-RASO; SIJBRANDS *et al.*, 2017). Desta forma a GGT também é citada como um marcador com forte correlação com a formação e instabilidade das placas de ateroma com seu envolvimento na

formação de radicais livres no espaço extracelular que podem ativar as vias de modificação do LDL (Figura 2) (BHARANI; RAMESH; RAO *et al.*, 2017; EMDIN; POMPELLA; PAOLICCHI, 2005; MASON; STARKE; VAN KIRK, 2010).

Figura 2 - Mecanismo pró-oxidante da atividade da GGT (BHARANI; RAMESH; RAO *et al.*, 2017; EMDIN; POMPELLA; PAOLICCHI, 2005; MASON; STARKE; VAN KIRK, 2010).



Legenda: GSH - glutathiona reduzida; Glu - aminoácido glutamato ou resíduo glutamil; Cis - aminoácido cisteína; Gli - aminoácido glicina; GGT - Gama glutamiltransferase; \* - radical livre.

Estudos comparando os níveis de vitamina D e GGT sérico apontam uma correlação inversamente proporcional entre a enzima e a vitamina, sendo a principal hipótese os processos inflamatórios que envolvem o aumento de níveis de GGT sistêmica, impactando em maiores riscos para eventos cardiovasculares em pacientes que apresentam ambas as alterações associadas. (DANIKIEWICZ; HUDZIK; NOWAK *et al.*, 2020).

Foram encontradas correlações positivas, fracas à moderadas, da enzima com a contagem de leucócitos e neutrófilos, sendo a principal hipótese a resposta imunológica contra inflamação que ocorre quando níveis de GGT estão aumentados; e uma fraca correlação inversa entre GGT e contagem de linfócitos e colesterol lipoproteína de alta densidade (HDL). Também é comprovado por estudos experimentais o papel da imunidade inata, de enzimas anti e pró inflamatórias e fatores de crescimento na formação e progressão de lesões ateroscleróticas na parede arterial; relacionando um impacto sistêmico que contribui para a ocorrência de eventos trombóticos (DANIKIEWICZ; HUDZIK; NOWAK *et al.*, 2020).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diversos autores têm identificado a relação entre níveis de GGT com doenças cardiovasculares, onde as mais citadas são: Doença arterial coronariana (DAC), Aterosclerose e Acidente vascular. A busca realizada retornou 181 artigos, dentre os quais 155 foram excluídos por entrarem nos critérios de exclusão ou serem artigos de revisão literária, 26 foram selecionados para a construção do artigo e destes, 15 continham dados de determinação de GGT nas doenças especificadas. O levantamento da relação da enzima com estas doenças é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 - Valores de GGT citados em doenças cardiovasculares.

DOENÇA CARDIOVASCULAR	AUTOR	ANO	N	VALOR DE CORTE (U/L)*	RESULTADO
Doença arterial coronariana (DAC)	ARASTEH et al	2018	500	55,6 ± 9,7 (média ± DP)	GGT pode ser usado como um biomarcador para prever a gravidade da obstrução da artéria em pacientes com DAC.
Aterosclerose	BHARANI et al	2017	200	50,8 ± 9,6 (média ± DP)	Este valor de GGT foi observado em pacientes com a forma mais grave de obstrução em vasos coronários. Outras correlações foram realizadas com dislipidemias, IMC elevado, hipertensão e DM.
Doença arterial coronariana (DAC)	BROBUS-CHOCIEJ et al	2018	1.000	30,5 - 22 a 45 (mediana - mínimo e máximo)	GGT estima risco cardiovascular em crianças com doença hepática gordurosa não alcoólica se comparado com sem a hepatopatia.
Doença arterial coronariana (DAC)	HAN et al	2019	100	25,3 ± 1,2 (média ± DP)	GGT elevada está relacionada com estenose coronariana.
Doença arterial coronariana (DAC)	HUANG et al	2018	216	36,7 - 16,8 a 78,6 (mediana - mínimo e máximo)	GGT associada a risco de síndrome coronariana aguda, independente dos fatores de risco cardiovasculares.
Aterosclerose	JEON et al	2020	419.433	40.52 ± 56.03 (média ± DP)	GGT tem uma poderosa associação com acidente vascular causado por doença aterosclerótica.
Doença arterial coronariana (DAC)	KIM et al	2018	2.239	<b>Feminino:</b> 58 (média)	GGT é um preditor de mortalidade em pacientes com infarto agudo do miocárdio.
Doença arterial coronariana (DAC)	NDREPEPA et al	2018	3.768	36,2 (mediana)	GGT foi correlacionada com taxa de mortalidade em pacientes com doença coronariana.
Doença arterial coronariana (DAC)	PITISUTTITHUM et al	2020	1.535	<b>alto risco DAC:</b> 60 - 37 a 113 <b>baixo risco DAC:</b> 66 - 37 a 103 (mediana - mínimo e máximo)	GGT não pode prever o risco de DAC
Aterosclerose	SHIMIZU et al	2019	562	<b>Aterosclerose:</b> 50 ± 70 <b>Hipertensão:</b> 44 ± 38	GGT possui associação ambivalente com hipertensão e aterosclerose.
Doença arterial coronariana (DAC)	SPTO et al	2017	1.038	aumento de 20 U/L ao basal	Aumento de 20 U/L de GGT ao basal do paciente aumentou em 10% o risco de mortalidade. Presença de LDLox amplifica o risco revelado pela GGT.
Doença arterial coronariana (DAC)	TU et al	2017	5.912	<b>Masculino:</b> 15,5 (média) <b>Feminino:</b> 10,5 (média)	GGT indica prognóstico ruim em pacientes com DAC e acidente vascular isquêmico.
Doença arterial coronariana (DAC)	VALJEVAC et al	2018	119	61,5	GGT é um marcador de risco para síndrome coronariana com dor precordial.
Aterosclerose	WANG et al	2019	142	não foi possível determinar	GGT não foi associada a risco coronariano.
Acidente Vascular	YAO et al	2019	754	<b>Óbito:</b> 37 ± 26,8 <b>IAC:</b> 37,3 ± 33,6 (média ± DP)	Em pacientes com acidente vascular encefálico a GGT foi associada com mortalidade e com calcificação arterial intracraniana (IAC).

\* Valor de referência para GGT = Feminino - 5 a 39 U/L; Masculino - 7 a 48 U/L.

## Doença Arterial Coronariana (DAC)

Em meta-análises realizadas sobre o tema por Yang et al (YANG; WU; LIU et al., 2019), evidenciou-se os níveis de GGT sérica como um fator preditor independente de doenças cardiovascular e todas as causas de mortalidade em pacientes com doença arterial coronariana (DAC). Níveis mais altos de GGT estão independentemente e proporcionalmente a dose relacionada a maiores risco de doença cardiovascular aterosclerótica (JEON; KIM; KIM et al., 2020). Na população iraniana, onde 342 pacientes foram divididos em 4 grupos de acordo com o grau de obstrução apresentado, foi encontrada uma correlação positiva com o GGT sérico dos pacientes e a presença de DAC angiograficamente diagnosticada. Aponta-se que os níveis de GGT eram significativamente maiores em obstruções maiores que 50% de área do lúmen do que em obstruções menores do

que 50%, demonstrando que além da correlação dos valores ser positiva, também é proporcional ao nível de obstrução. Houve aumento progressivo dos valores de GGT sérico com a obstrução das artérias, juntamente com o risco aumentado de DAC (ARASTEH; MOOHEBATI; AVAN *et al.*, 2018).

Os níveis de GGT circulante tem evidencias de correlação com fatores de risco para desenvolvimento de DAC, onde em análises univariadas as doses da enzima demonstraram correlação positiva com idade, sexo masculino, uso de insulina, tabagismo, alcoolismo ativo, obesidade e aumento dos triglicerídeos plasmáticos (WANG; LI; PU *et al.*, 2019). Ademais, a atividade da GGT se correlacionou positivamente com riscos tradicionais de doenças cardiovasculares em uma população de crianças com suspeita de doenças hepáticas como aumento do colesterol total e colesterol-LDL, aumento de glicemia, aumento da circunferência da cintura e índice de massa corpórea (IMC) elevado. Assim sugere-se que a GGT pode ser aplicada como um marcador bioquímico simples e pouco invasivo para avaliar risco cardiovascular em crianças com DHGNA (BOBRUS-CHOCIEJ; FLISIAK-JACKIEWICZ; DANILUK *et al.*, 2018).

A enzima também pode ter sua função como aliada no quadro clínico de uma síndrome coronariana aguda. Em 119 pacientes com quadro clínico de síndrome coronariana aguda, alguns com troponina positiva e outros negativa, a análise pela curva ROC (Receiver operating characteristic) apontou que GGT maior ou igual a 61,5IU/L possui sensibilidade de 66% e especificidade de 62% em prever troponina positiva nos pacientes com síndrome coronariana aguda. Ao combinar o uso de GGT com proteína C reativa (PCR), a sensibilidade é de 71,4% e especificidade de 69,9%. A relação sugerida de GGT com PCR advém de anormalidades metabólicas apresentadas em pacientes com síndrome coronariana aguda devido processo inflamatório instalado na doença (VALJEVAC; REBIC; HAMZIC-MEHMEDBASIC *et al.*, 2018).

Outro estudo inédito correlacionou positivamente a associação entre GGT, vitamina D e pacientes com DAC. Considerando o papel primordial que a inflamação e a formação de espécies reativas de oxigênio por estresse oxidativo exercem na lesão vascular, concentrações reduzidas de glutatona implicam na redução do mecanismo de defesa contra agressões ao epitélio vascular e conseqüentemente na aterogênese. Portanto, concentrações alteradas de GGT impactam diretamente no maior risco cardiovascular. Já a deficiência de vitamina D foi associada a diversas alterações como doenças cardiovasculares, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e hipertensão (DANIKIEWICZ; HUDZIK; NOWAK *et al.*, 2020). O estudo de Danikiewicz *et al* (DANIKIEWICZ; HUDZIK; NOWAK *et al.*, 2020) demonstrou aumento dos níveis de GGT com o avanço da idade e com a redução proporcional dos níveis de 25(OH) vitamina D, resultando em uma relação desfavorável desses dois fatores em pacientes com DAC.

Comparando 60 indivíduos com idade maior que 60 anos e comprometimento estenótico da artéria coronária com 40 indivíduos saudáveis; um estudo verificou que a GGT estava intimamente correlacionada com a estenose da artéria coronária. Isso ocorre porque a GGT, ao ser adsorvida pelo LDL (ligação com betalipoproteínas), promove a adesão do mesmo às células endoteliais vasculares, contribuindo para a formação de placas ateroscleróticas (HAN; LU; ZHU *et al.*, 2019; PAOLICCHI; EMDIN; PASSINO *et al.*, 2006).

A GGT está associada ao risco de Síndrome Coronariana Aguda, independente dos fatores de risco cardiovasculares usuais, em pacientes jovens chineses. Esta ligação foi correlacionada como dependente dos níveis de LDL-oxidado, reforçando a ação pró-oxidante da GGT influenciando o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (HUANG; LUO; LIU *et al.*, 2018).

Um estudo realizado durante 3 anos avaliou o risco de mortalidade por diversas causas. No grupo de pacientes com DAC foi obtido valores maiores da mediana (36,2U/L). Além deste resultado possuir grande correlação com a mortalidade, superou a capacidade do uso de fosfatase alcalina (ALP) no estudo realizado, além de possuir melhor capacidade

discriminatória. Entretanto não foram capazes de aprimorar os modelos já estabelecidos de mortalidade cardíaca (NDREPEPA; HOLDENRIEDER; CASSESE *et al.*, 2018).

Outro estudo coorte, realizado na China, correlacionou uma relação GGT/albumina em pacientes com DAC submetidos a intervenção percutânea devido suposta associação que a concentração da albumina possui com aumento de risco de desenvolvimento de infarto do miocárdio e a relação de GGT com mortalidade em pacientes com DAC e na aterogênese. No mesmo se evidencia que nos grupos com menores relação GGT/albumina houve redução de 23,8% de risco de síndrome coronariana aguda e 38,4% de eventos hemorrágicos ao comparar com os grupos com valores maiores nessa correlação (ZHENG; WU; CHEN *et al.*, 2020).

## Aterosclerose

Na formação e progressão da aterosclerose eventos importantes são essenciais para evolução da placa como o estresse oxidativo, a presença de radicais livres e as vias de modificação do LDL. Baseando-se nisso, o principal ponto de correlação de GGT com a formação e instabilidade das placas de ateroma é seu envolvimento com a formação de radicais livres no espaço extracelular (Figura 2) (BHARANI; RAMESH; RAO *et al.*, 2017; EMDIN; POMPELLA; PAOLICCHI, 2005; MASON; STARKE; VAN KIRK, 2010). A evidencia de conexões nos níveis séricos de GGT com a aterosclerose é crescente e baseia-se na via de estresse oxidativo coexistente, principal contribuinte na injúria vascular (WANG; ZHANG; HUANG *et al.*, 2017). Além disso, a GGT se localiza com a LDL oxidada em placas ateroscleróticas, indicando possível relevância da enzima na aterogênese (SPOTO; MATTACE-RASO; SIJBRANDS *et al.*, 2017).

A hiperlipidemia causa prejuízo ao funcionamento endotelial, alterando as propriedades deste tecido. Um trabalho realizado por Han *et al.* (HAN; LU; ZHU *et al.*, 2019) verificou que em 100 indivíduos maiores de 60 anos (60 com estenose da artéria coronariana e 40 controle) concluiu que a GGT está intimamente ligada a estenose da artéria coronariana. Através de seu vínculo com LDL, a GGT promove sua adesão ao endotélio vascular, contribuindo para a formação de placas ateroscleróticas (HAN; LU; ZHU *et al.*, 2019).

Em um estudo com a população norte indiana, foi observado que os acometimentos mais graves da doença coronariana estavam relacionados com aumento da GGT. Ademais, foi observado níveis de GGT normais em pacientes sem alterações nas coronárias ou apenas DAC leve, e aumento crescente nos valores de GGT de acordo com a gravidade da doença (BHARANI; RAMESH; RAO *et al.*, 2017).

Entretanto um estudo publicado por Wang *et al.* (WANG; LI; PU *et al.*, 2019) verificou que a GGT não possui forte correlação com a vulnerabilidade das placas já formadas. Em um grupo de 142 pacientes com DAC, submetidos a tomografia ótica para avaliar a vulnerabilidade da mesma, e estratificados em 3 grupos de acordo com os seus níveis séricos de GGT, apesar de haver forte associação da GGT com a incidência e prognóstico da DAC, a enzima não demonstrou associação com a vulnerabilidade das placas avaliadas previamente.

Pacientes com maior risco para desenvolvimento de doença aterosclerótica costumam exibir maiores níveis de GGT, sendo esta correlação linear e dose dependente. Foi detectado também diferenças nas tendências de risco de acordo com o estado de obesidade dos pacientes. Ademais, também há maior risco de hemorragia em pacientes com doença aterosclerótica e maiores níveis de GGT (JEON; KIM; KIM *et al.*, 2020). Estudos já demonstram associação significativa da elevação de GGT com aterosclerose e hipertensão (SHIMIZU; KAWASHIRI; KIYOURA *et al.*, 2019).

## Acidente Vascular

A GGT em diversos estudos mostrou forte relação com acidentes vasculares, sendo mais associada a acidentes hemorrágicos do que isquêmicos (JEON; KIM; KIM *et al.*, 2020). Isto se deve ao fato de os mecanismos de impacto da GGT com acidentes vasculares isquêmicos ou hemorrágicos serem distintos (JEON; KIM; KIM *et al.*, 2020). Foi verificado também que as concentrações de GGT se mostraram significantes com todas as causas de morte e mortalidade por doença cardiovascular em pacientes com derrame isquêmico, tanto em homens quanto em mulheres (TU; LIU; CAO *et al.*, 2017).

Um estudo publicado na China já observou uma diferença entre as dosagens de GGT em homens e mulheres. Em ambos os sexos os níveis de GGT foram relacionados com aumento do risco de mortalidade no acidente vascular isquêmico em artérias cerebrais com risco de calcificação. Porém quando comparam os níveis de GGT com o score NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*), a GGT foi capaz de prever o risco dado pelo score apenas no sexo masculino (YAO; LI; LONG *et al.*, 2019).

Em um coorte prospectivo e multicêntrico chinês, foi realizado um levantamento de dados com 5.912 pacientes com derrame, e constataram que a enzima GGT possuía a melhor capacidade discriminatória de predizer todas as causas de mortalidade quando comparada com outros fatores (TU; LIU; CAO *et al.*, 2017).

Níveis elevados de GGT também é um preditor de prognóstico e efeitos adversos a longo prazo e aumento da mortalidade cardíaca em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM). Ao acompanhar por 3,7 anos 2239 pacientes com IAM submetidos a intervenção coronariana percutânea, Kim *et al* (KIM; CHANG; CHOO *et al.*, 2018) verificaram que os pacientes com maiores níveis séricos de GGT apresentaram maiores riscos cardiovasculares e mortalidade em menos de 30 dias após procedimento. Os efeitos eram mais acentuados e com pior desfecho clínico em pacientes com supra de ST, pacientes com fração de ejeção esquerda preservada e em pacientes mulheres. As principais hipóteses contam que os níveis de GGT sérico podem refletir o grau de inflamação após IAM e o mudanças metabólicas dos lipídios devido, principalmente, à oxidação (KIM; CHANG; CHOO *et al.*, 2018).

Há associação forte de ácido úrico e PCR de alta sensibilidade com altas titulações de GGT, o que fortalece a relação supracitada pois o ácido úrico pode ser considerado um produto de cascatas metabólicas da inflamação, e se encontra elevado em condições como DAC e insuficiência cardíaca (KIM; CHANG; CHOO *et al.*, 2018).

As principais hipóteses sobre a correlação dos maiores riscos de hemorragias com a GGT consistem em: (1) a GGT ser um fator de risco para crescimento e ruptura de aneurismas, relacionando sua patogênese com a ação de radicais livres, ação onde as concentrações de GGT são impactantes porque a mesma regula a concentração da glutathione intracelular, ou seja, em altos níveis de GGT sérico pode indicar altos níveis de radicais livres (Figura 2); (2) comprometimento da angiogênese em células endoteliais e músculo liso em vasos, devido elevados níveis de estresse oxidativo resultar em inflamação crônica; e (3) a doença hepática em si, que provoca aumento dos níveis de GGT e, dependendo de seu nível de comprometimento, pode resultar em coagulopatias devido desbalanceamento de fatores de coagulação produzidos pelo fígado, e por consequência a homeostase sanguínea (JEON; KIM; KIM *et al.*, 2020).

## RELAÇÃO DA GGT COM FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E MORTALIDADE

Em meta-análise publicada por Rahmani *et al* (RAHMANI; MIRI; NAMJOO *et al.*, 2019) foi confirmada a associação de valores elevados de GGT com o aumento da mortalidade em doenças cardiovasculares. Existe uma associação dose-resposta significativa entre os níveis séricos de GGT e a incidência de mortalidade cardiovascular, onde um aumento de 10U/L refletia aumento de 10% do risco cardiovascular, sendo a associação encontrada em valores entre 13 e 52 U/L. Já a mortalidade aumentava em 9% em homens e 12% em mulheres.

com o aumento de 10U/L de GGT sérico. Também concluíram na meta-análise que a associação entre níveis séricos de GGT e a mortalidade por eventos cardiovasculares se demonstrou maior em indivíduos jovens (WANG; ZHANG; HUANG *et al.*, 2017).

Entretanto, em um estudo realizado em pacientes com DHGNA já estabelecido, os níveis basais de GGT não puderam prever o risco cardiovascular nesses pacientes quando utilizada o *Cardiovascular Risk Score* (QRISK2). O possível mecanismo dessa discordância é a alteração que a DHGNA proporciona nos níveis de GGT sérico devido maior prevalência de gordura visceral no organismo (PITISUTTITHUM; CHAN; GOH *et al.*, 2020)

Um estudo realizado por Wang *et al* correlacionou um maior risco cardiovascular com maiores valores de GGT em mulheres. A meta-análise verificou uma correlação positiva com os níveis de estresse oxidativo e GGT sérico nas fases de estrogênio ativo em mulheres saudáveis (WANG; ZHANG; HUANG *et al.*, 2017).

Já na população idosa saudável a GGT assumiu papel de estar diretamente associada incidência de riscos de morte em doenças cardiovascular e outras causas independentemente de outros fatores. Ademais, também é identificado que os níveis séricos de LDL oxidado amplificam o risco de mortalidade geral nesta população, mas não interfere no risco cardiovascular (SPOTO; MATTACE-RASO; SIJBRANDS *et al.*, 2017).

## CONCLUSÃO

Em suma, podemos verificar que a mensuração de GGT, além de seu uso rotineiro para avaliação de lesões hepáticas pode se tornar uma ferramenta relevante para determinar riscos e prognósticos de doenças cardiovasculares em populações variadas. É possível sugerir que os valores de GGT, mesmo que em sua faixa de normalidade, possam ser usados como preditores individualizados no rastreamento de eventos cardiovasculares.

Ademais, associar o monitoramento da GGT a outras ferramentas laboratoriais pode aprimorar ainda mais seu uso cotidiano nos consultórios. Podemos citar como exemplo a sua associação com ALT e ao índice de gordura hepática para avaliar a saúde hepática e, conseqüentemente, a cardiovascular ao detectar precocemente síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, DM2 e DHGNA. Ou sua associação somente com ALT auxiliando o diagnóstico de hipertensão. Até mesmo sua associação com NT pro-BNP e hemoglobina para prever mortalidade na hospitalização de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Diante dos dados apresentados neste trabalho verificamos que grupos específicos podem ser beneficiados com a análise e acompanhamento constante das alterações dos valores de GGT. Desta forma podemos citar o risco cardiovascular em crianças com DHGNA, manejo de pacientes com insuficiência cardíaca e estratificação pacientes com insuficiência cardíaca e que fazem uso de DCI. Entretanto, grandes amostras de população adulta em seguimentos de rotina também sustentam que concentrações de GGT estão relacionadas com maiores mortalidades em doenças cardiovasculares.

Por fim, podemos concluir que a mensuração de GGT pode ser útil como marcador de prognóstico para mortalidade de doenças cardiovasculares independentemente dos demais fatores de risco convencionais. Por ser um analito já englobado na rotina de muitos centros de diagnóstico, sua aplicação para rastreamento, estratificação e planejamento no tratamento de doenças cardiovasculares não terá grande impacto no orçamento do sistema de saúde, mostrando um uso promissor deste marcador no dia a dia da clínica.

## REFERÊNCIAS

ARASTEH, S.; MOOHEBATI, M.; AVAN, A.; ESMAEILI, H. *et al.* Serum level of gamma-glutamyl transferase as a biomarker for predicting stenosis severity in patients with coronary artery disease. *Indian Heart Journal*, 70, n. 6, p. 788-792, 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2017.11.017>.

- BHARANI, V.; RAMESH, V.; RAO, R. N.; TEWARI, S. Evaluation of gamma glutamyl transferase as a marker of cardiovascular risk, in 200 angiographically proven coronary artery disease patients. *Indian Heart Journal*, 69, n. 3, p. 325-327, 2017.<http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2017.03.010>.
- BOBRUS-CHOCIEJ, A.; FLISIAK-JACKIEWICZ, M.; DANILUK, U.; WOJTKOWSKA, M. et al. Estimation of gamma-glutamyl transferase as a suitable simple biomarker of the cardiovascular risk in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Biochimica Polonica*, 65, n. 4, p. 539-544, 2018.[http://dx.doi.org/10.18388/abp.2018\\_2611](http://dx.doi.org/10.18388/abp.2018_2611).
- DANIKIEWICZ, A.; HUDZIK, B.; NOWAK, J.; KOWALSKA, J. et al. Serum Gamma Glutamyltransferase Is Associated with 25-Hydroxyvitamin D Status in Elderly Patients with Stable Coronary Artery Disease. *International Journal of Environmental Research Public Health*, 17, n. 23, p. 8980, 2020.<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17238980>.
- EMDIN, M.; POMPELLA, A.; PAOLICCHI, A. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. *Circulation*, 112, n. 14, p. 2078-2080, 2005.
- HAN, K.; LU, Q.; ZHU, W.; WANG, T. et al. Correlations of degree of coronary artery stenosis with blood lipid, CRP, Hcy, GGT, SCD36 and fibrinogen levels in elderly patients with coronary heart disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 23, n. 21, p. 9582-9589, 2019.[http://dx.doi.org/10.26355/eurev\\_201911\\_19453](http://dx.doi.org/10.26355/eurev_201911_19453).
- HONG, S.-h.; LEE, J. S.; KIM, J. A.; LEE, Y.-B. et al. Gamma-glutamyl transferase variability and the risk of hospitalisation for heart failure. *Heart*, 106, n. 14, p. 1080-1086, 2020.<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316271>.
- HUANG, Y.; LUO, J.; LIU, X.; WU, Y. et al. Gamma-glutamyltransferase and risk of acute coronary syndrome in young chinese patients: a case-control study. *Disease Markers*, 2018, 2018.<http://dx.doi.org/10.1155/2018/2429160>.
- JEON, J.; KIM, D. H.; KIM, W.; CHOI, D.-W. et al. Dose-response relationship between gamma-glutamyltransferase and the risk of atherosclerotic cardiovascular diseases in Korean adults. *Atherosclerosis*, 292, p. 152-159, 2020.<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.004>.
- KIM, J. G.; CHANG, K.; CHOO, E. H.; LEE, J.-M. et al. Serum gamma-glutamyl transferase is a predictor of mortality in patients with acute myocardial infarction. *Medicine*, 97, n. 29, 2018.
- KOENIG, G.; SENEFF, S. Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk. *Dis Markers*, 2015, p. 818570, 2015.10.1155/2015/818570.
- MASON, J. E.; STARKE, R. D.; VAN KIRK, J. E. Gamma-Glutamyl transferase: a novel cardiovascular risk BioMarker. *Preventive cardiology*, 13, n. 1, p. 36-41, 2010.
- NDREPEPA, G.; HOLDENRIEDER, S.; CASSESE, S.; FUSARO, M. et al. A comparison of gamma-glutamyl transferase and alkaline phosphatase as prognostic markers in patients with coronary heart disease. *Nutrition, Metabolism Cardiovascular Diseases*, 28, n. 1, p. 64-70, 2018.
- PAOLICCHI, A.; EMDIN, M.; PASSINO, C.; LORENZINI, E. et al.  $\beta$ -Lipoprotein-and LDL-associated serum  $\gamma$ -glutamyltransferase in patients with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 186, n. 1, p. 80-85, 2006.<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.07.012>.

- PITISUTTITHUM, P.; CHAN, W.-K.; GOH, G. B.-B.; FAN, J.-G. et al. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease: the gut and obesity Asia initiative. *World journal of gastroenterology*, 26, n. 19, p. 2416, 2020.
- RAHMANI, J.; MIRI, A.; NAMJOO, I.; ZAMANINOUR, N. et al. Elevated liver enzymes and cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of more than one million participants. *European journal of gastroenterology hepatology*, 31, n. 5, p. 555-562, 2019.
- SHIMIZU, Y.; KAWASHIRI, S.-Y.; KIYOURA, K.; NOBUSUE, K. et al. Gamma-glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GTP) has an ambivalent association with hypertension and atherosclerosis among elderly Japanese men: a cross-sectional study. *Environmental Health Preventive Medicine*, 24, n. 1, p. 1-7, 2019.<http://dx.doi.org/10.1186/s12199-019-0828-2>.
- SPOTO, B.; MATTACE-RASO, F.; SIJBRANDS, E. J.; D'ARRIGO, G. et al. Oxidized LDL, Gamma-Glutamyltransferase and Adverse Outcomes in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65, n. 4, p. e77-e82, 2017.
- TU, W.-J.; LIU, Q.; CAO, J.-L.; ZHAO, S.-J. et al.  $\gamma$ -Glutamyl transferase as a risk factor for all-cause or cardiovascular disease mortality among 5912 ischemic stroke. *Stroke*, 48, n. 10, p. 2888-2891, 2017.<http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.117.017776>.
- TURGUT, O.; TANDOGAN, I. Gamma-glutamyltransferase to Determine Cardiovascular Risk: Shifting the Paradigm Forward. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 18, n. 3, p. 177-181, 2011.[10.5551/jat.6189](https://doi.org/10.5551/jat.6189).
- VALJEVAC, A.; REBIC, D.; HAMZIC-MEHMEDBASIC, A.; SOKOLOVIC, E. et al. The value of gamma glutamyltransferase in predicting myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome. *Future Cardiology*, 14, n. 1, p. 37-45, 2018.
- WANG, J.; LI, X.; PU, J.; JIN, S. et al. Association between gamma-glutamyl transferase and coronary atherosclerotic plaque vulnerability: an optical coherence tomography study. *BioMed Research International*, 2019, 2019.
- WANG, J.; ZHANG, D.; HUANG, R.; LI, X. et al. Gamma-glutamyltransferase and risk of cardiovascular mortality: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*, 12, n. 2, p. e0172631, 2017.
- WHO. Cardiovascular Diseases (CVDs). 2021.
- YANG, P.; WU, P.; LIU, X.; FENG, J. et al. Association between  $\gamma$ -glutamyltransferase level and cardiovascular or all-cause mortality in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Angiology*, 70, n. 9, p. 844-852, 2019.
- YAO, T.; LI, J.; LONG, Q.; LI, G. et al. Association between serum gamma-glutamyl transferase and intracranial arterial calcification in acute ischemic stroke subjects. *Scientific Reports*, 9, n. 1, p. 1-7, 2019.<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-56569-7>.
- ZHENG, Y. Y.; WU, T. T.; CHEN, Y.; HOU, X. G. et al. Gamma-glutamyl transferase to albumin ratio as a novel predictor of bleeding events and mortality in patients after percutaneous coronary intervention: A retrospective cohort study. *Catheterization Cardiovascular Interventions*, 95, p. 572-578, 2020.<https://doi.org/10.1002/ccd.28696>.