

Síndrome de Gilbert: Revisão de literatura direcionada aos métodos diagnósticos

Gilbert syndrome: Literature review directed at diagnostic methods

Síndrome de Gilbert: Revisión bibliográfica dirigida a los métodos de diagnóstico

Recebido: 02/03/2023 | Revisado: 21/03/2023 | Aceitado: 22/03/2023 | Publicado: 27/03/2023

Mayara Sanchez Veturiano

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8619-6845>
Unidade de Pronto Atendimento de Tiradentes, Brasil
Email: mayara.s.veturiano@gmail.com

Ernesto Afonso de Carvalho Filho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5489-8405>
Universidade Nove de julho, Brasil
Universidade de Ribeirão Preto, Brasil
Email: maeteto2@yahoo.com.br

Mario Gabriel Costa Ramos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4845-4494>
Universidade Nove de Julho, Brasil
Email: mariogabriel45@gmail.com

Resumo

A síndrome de Gilbert é uma condição de herança autossômica dominante com penetrância incompleta caracterizada por hiperbilirrubinemia não conjugada, pouco aumentada, crônica e não associada a doenças hepáticas ou hemólise. Os portadores da síndrome possuem transtorno da glicuronidação da bilirrubina e consequente hiperbilirrubinemia indireta, decorrentes de uma mutação no gene UGT1A1. Geralmente se manifesta entre o período pós-puberdade até os 20 anos de idade. Os sintomas normalmente aparecem após exercícios físicos, períodos de jejum e em quadros infecciosos. A maioria dos pacientes são assintomáticos, e em alguns o único sinal é a icterícia. O diagnóstico é dado pela concentração aumentada de bilirrubina sérica, raramente ultrapassando 3 mg/dL, além de anamnese e exame físico direcionado. No exame físico é imprescindível investigar a presença de telangiectasia (aranha vascular), contratura de Dupuytren (mão em garra), ginecomastia e ascite na intenção de descartar cirrose hepática. Também é necessário certificar-se da ausência de massa palpável em quadrante superior direito, pois poderia sugerir patologia biliar justificando a icterícia por obstrução. A síndrome de Gilbert possui caráter benigno com prognóstico e evolução favoráveis, sendo o diagnóstico clínico o mais importante.

Palavras-chave: Doença de Gilbert; Hiperbilirrubinemia; UGT1A1.

Abstract

Gilbert syndrome is a condition of dominant autosomal inheritance with incomplete penetrance characterized by unconjugated, hyperbilirubinemia in a slightly increased form, chronic and not associated with any liver disease or hemolysis. The carriers of the syndrome have bilirubin glucuronidation disorder and consequent indirect hyperbilirubinemia due to a mutation in the UGT1A1 gene. It usually manifests between the post-pubertal period up to the age of 20 years. The symptoms usually appear after physical exercise, fasting periods, and in infectious conditions. Most patients are asymptomatic, and in some the only sign is jaundice. The diagnosis is given by the elevation of serum bilirubin, rarely exceeds 3 mg/dL, besides anamnesis and directed physical examination. On physical examination, it is essential to investigate the presence of telangiectasia (vascular spider), Dupuytren's contracture (claw hand), gynecomastia, and ascites in order to rule out cirrhosis of the liver. It is also necessary to make sure there is no palpable mass in the right upper quadrant, as this could suggest biliary pathology justifying obstruction jaundice. Gilbert's syndrome has a benign character with favorable prognosis and evolution, being the clinical diagnosis the most important one.

Keywords: Gilbert syndrome; Hyperbilirubinemia; UGT1A1.

Resumen

El síndrome de Gilbert es una condición de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta caracterizada por hiperbilirrubinemia no conjugada, poco aumentada, crónica y no asociada a enfermedad hepática o hemólisis. Los portadores del síndrome presentan un trastorno de la glucuronidación de la bilirrubina y la consiguiente hiperbilirrubinemia indirecta, resultado de una mutación en el gen UGT1A1. Suele manifestarse entre el periodo postpuberal y los 20 años de edad. Los síntomas suelen aparecer tras el ejercicio físico, periodos de ayuno y en condiciones infecciosas. La mayoría de los pacientes son asintomáticos, y en algunos el único signo es la ictericia. El diagnóstico viene dado por el aumento de la concentración de bilirrubina sérica, que raramente supera los 3 mg/dL,

además de la anamnesis y la exploración física dirigida. En el examen físico es fundamental investigar la presencia de telangiectasia (araña vascular), contractura de Dupuytren (mano en garra), ginecomastia y ascitis con la intención de descartar cirrosis hepática. También es necesario asegurarse de la ausencia de masa palpable en el cuadrante superior derecho, ya que podría sugerir patología biliar que justifique la ictericia obstructiva. El síndrome de Gilbert tiene un carácter benigno con pronóstico y evolución favorables, y el diagnóstico clínico es lo más importante.

Palabras clave: Síndrome de Gilbert; Hiperbilirrubinemia; UGT1A1.

1. Introdução

A síndrome de Gilbert é uma condição muito comum de herança autossômica dominante, com penetrância incompleta, caracterizada por hiperbilirrubinemia não conjugada ou indireta, de baixo valor numérico, raramente ultrapassando 3mg/dL. É uma doença crônica não associada a qualquer doença estrutural hepática ou hemolítica, portanto, sem alterações nos exames de função hepática (Fretzayas et al., 2012).

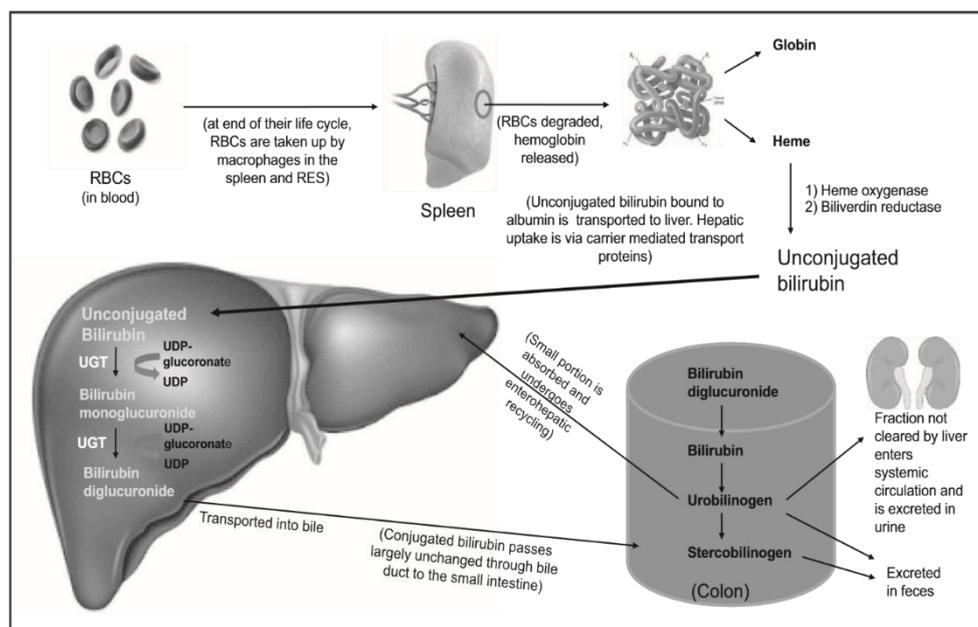
O metabolismo da bilirrubina, representado na Figura 1 se inicia pela degradação dos glóbulos vermelhos, que após 120 dias circulando no corpo são reconhecidos e absorvidos por macrófagos fagocíticos no sistema reticuloendotelial, principalmente o baço, linfonodos e fígado. A hemoglobina é degradada em uma proteína chamada globina e em grupo heme, sendo a globina reciclada e transformada em aminoácidos e no grupo heme oxidado e reduzido a bilirrubina indireta. Esse processo envolve duas enzimas: heme oxigenase, que transforma a fração heme em biliverdina, e biliverdina redutase, que catalisa a reação de transformação da biliverdina em bilirrubina indireta. A bilirrubina não conjugada entra então na corrente sanguínea, ligada à albumina, e é transportada para o fígado, onde os hepatócitos a absorvem por meio de mecanismos mal definidos (Sullivan et al., 2017).

Após a absorção da bilirrubina não conjugada pelos hepatócitos, haverá a conjugação no fígado através de duas reações enzimáticas idênticas mediadas pela enzima uridina difosfato glicuronil transferase (UDP-glicuronil transferase), resultando em bilirrubina direta ou conjugada (Sullivan et al., 2017).

A bilirrubina direta é então transportada através da membrana plasmática apical para o canalículo biliar através de proteínas dependentes de ATP. Ela passa sem alterações através do sistema biliar e do intestino delgado até chegar ao cólon, onde as bactérias a hidrolisam, reduzindo-a a estercobilinogênio e urobilinogênio.

De acordo com Sullivan et al. (2017), o estercobilinogênio é excretado nas fezes em até 24 horas, enquanto que a maior parte de urobilinogênio e seus derivados serão reabsorvidos e reciclados na circulação entero-hepática e outra parte entra na circulação sistêmica, filtrada pelos rins, sendo eliminado pela urina.

Figura 1 - Metabolismo da bilirrubina.



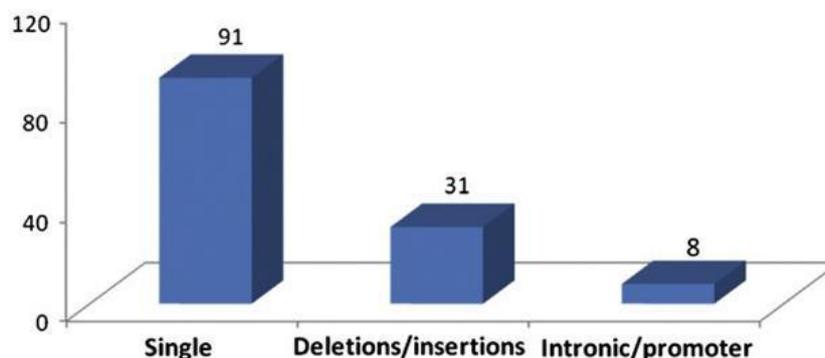
Fonte: J. Sullivan et al. / Current Opinion 33 (2017) 164-170.

Com base em Maruo et al. (2016) o processo ativo normal da conjugação da bilirrubina, o qual ocorre conversão de bilirrubina indireta em bilirrubina direta ocorre no fígado através da enzima UDP-glicuronil transferase e é neste processo que se dará a alteração responsável pela síndrome de Gilbert.

Pacientes portadores da síndrome de Gilbert tem a atividade da enzima UDP- glicuronil transferase reduzida em até 30% o que causa transtorno da glicuronidação da bilirrubina e consequente hiperbilirrubinemia indireta. (Žaja et al., 2014).

Essa alteração enzimática é decorrente de uma mutação no gene uridina glicuronil transferase 1A1 (UGT1A1) e atualmente são conhecidas 130 mutações (Figura 2). (Canu et al., 2013).

Figura 2 - Distribuição das classes de 130 mutações conhecidas do gene UGT1A1.



Fonte: G. Canu et al. / Blood Cells, Molecules and Diseases 50 (2013).

Das 130 mutações conhecidas, 91 ocorrem de maneira aleatória, 31 são deleções e 8 estão na região promotora. Sendo a mutação mais comum na região promotora com a inserção adicional de dois pares de bases (tiamina e adenina).

Kawase et al. (2016) e Kutsuno et al (2014) afirmam que a enzima UDP-glicuronil transferase também é responsável pela metabolização de esteroides, toxinas e drogas. Por esse motivo, os pacientes portadores da síndrome de Gilbert devem evitar medicações dependentes dessa enzima, tais como: diclofenaco, ibuprofeno, indometacina e naproxeno.

De acordo com Wallner et al. (2013) e Rowland et al. (2015), aproximadamente 3 – 13% da população são portadores da síndrome de Gilbert sendo mais frequente no sexo masculino (12,4% de homens para 4,8% de mulheres). Conforme Wong et al. (2015) nos Estados Unidos, 9% da população é homocigota para a mutação da síndrome de Gilbert e 42% é heterocigoto, porém, por ser uma condição autossômica dominante, apenas o primeiro grupo desenvolverá a doença.

Maruhashi et al. (2012) afirma que a bilirrubina está associada a funções antioxidantes, anti-inflamatórias e hipolipemiantes. Maruhashi et al. (2012) e Bulmer et al. (2013) acreditam que aumentos leves de bilirrubina podem estar relacionados a fatores de proteção com diminuição do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e doenças inflamatórias intestinais.

2. Metodologia

A presente revisão literária integrativa utilizou como base de dados única e exclusivamente a NBCI (National Center for Biotechnology Information), que possui em sua corporação a PubMed e as expressões-chave utilizadas para a busca dos artigos foram: Gilbert syndrome, hyperbilirubinemia e UGT1A1. O estudo exploratório foi realizado utilizando inicialmente 20 artigos internacionais, sendo estabelecido como critério de exclusão os que não se enquadraram no período entre 2012 e 2017 e não estivessem publicados em revistas com fator de impacto científico A1, A2 ou B1 segundo o sistema Qualis Capes nas áreas de avaliação medicina I, medicina II e medicina III. Esses artigos que passaram por um crivo maior foram os principais utilizados neste estudo e serviram como base para este trabalho, pois possuem atualização acerca dos métodos diagnósticos, sobretudo em pacientes pediátricos, e complicações das altas taxas de bilirrubina.

Em uma segunda fase, para complementar alguns pontos desse estudo, foram ampliados os critérios de seleção, considerando artigos com mais de 10 anos de publicação.

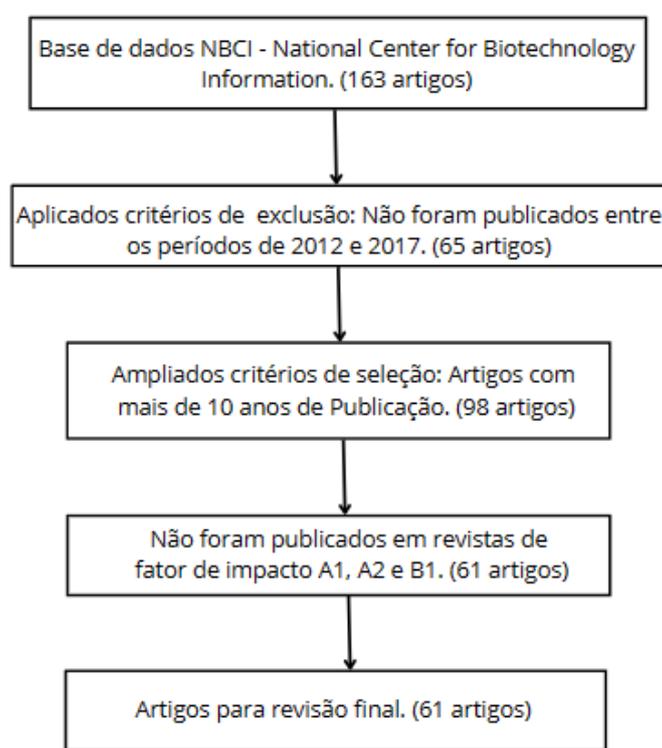
A análise dos estudos selecionados, em relação ao desenvolvimento da pesquisa, foi baseada em Esteitie (2015), sendo que tanto a análise quanto a síntese dos dados coletados dos artigos foram obtidos de forma descritiva, possibilitando avaliar os dados e tendo por finalidade, resumir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão.

Tabela 1 - Artigos que compõem o corpus da pesquisa usado nas discussões.

Autor(es) e Ano.	Título
Fretzayas, A., Moustaki, M., Liapi, O. & Karpathios, T. (2012)	Gilbert syndrome
Sullivan, J. I. & Rockey, D. C. (2017)	Diagnosis and evaluation of hyperbilirubinemia
Kutsuno, Y., Itoh, T., Tukey, R.H. & Fujiwara, R. (2014)	Glucuronidation of drugs and drug-induced toxicity in humanized UDP-
Martelli A (2010)	Síntese e metabolismo da bilirrubina e fisiopatologia da hiperbilirrubinemia
Kamal, S., Salam, A. A., Shahid, K. & Huda, H. (2015)	Patterns and Genetic Polymorphisms in Unconjugated Hyperbilirubinemia
Murthy et al. (2001)	Rifampin in Diagnosing Gilbert's Syndrome
Owens, D. & Sherlock, S. (1973)	Diagnosis of Gilbert's Syndrome: Role of Reduced Caloric Intake Test
Thomsen, H. F., Hardt, F. & Juhl, E. (1981)	Diagnosis of Gilbert's syndrome. Reliability of the caloric restriction and
Rollinghoff, W., Paumgartener, G. & Preisg, R. (1981)	Nicotinic acid test in the diagnosis of Gilbert's syndrome: correlation with
Sieg, A., Stiehl, A., Raedsch, R., Ullrich, D., Messmer, B. & Kommerell, B. (1986)	Gilbert's syndrome: diagnosis by typical serum bilirubin pattern
Fouk, W. T., Butt, H. R., Owen, C. A., Withcomb, F. F. & Mason, H. L. (1959)	Constitutional hepatic dysfunction (Gilbert disease): its natural history
Hauser, S. C. & Holland, J. (1992)	Bilirubin metabolism and hyperbilirrubinaemic disorders
Borlak et al. (2000)	Molecular Diagnosis of a Familial Nonhemolytic Hyperbilirubinemia

Fonte: Autores,

Figura 3 - Diminuição da quantidade de artigos à medida que ocorreram as filtragens.



Fonte: Autores.

3. Resultados

Para o presente estudo foram analisados 61 artigos científicos, 12 deles foram utilizados apenas conceitualmente para definição da síndrome de Gilbert, epidemiologia, apresentação clínica e relatos de caso, enquanto os outros 49, além de abrangerem também as características conceituais, foram utilizados para discutir sobre os métodos diagnósticos.

Tabela 2 - Elucidação acerca dos métodos diagnósticos abordados em cada artigo científico utilizado na discussão deste estudo.

Autores - referência	Ano de publicação	Urobilinogênio urinário/fecal	Cromatografia	Teste de provocação: rifampicina	Teste de provocação: ácido nicotínico	Teste de provocação: fenobarbital	Teste de provocação: redução da ingestão calórica/jejum prolongado	Clínica	Exclusão de outras causas	Nível sérico de bilirrubina	Perfil genético
Bailey et al. [32]	1977							x		x	
Borlak et al. [22]	2000										x
Bulmer et al. [13]	2013									x	x
Canu et al. [7]	2013										x
Claridge et al. [59]	2011		x				x		x	x	x
Dabke et al. [55]	2013										x
Ehmer et al. [36]	2012										x
Felsher et al. [19]	1970	x	x			x	x				
Fevéry et al. [58]	2008									x	x
Flores et al. [2]	2016				x		x		x	x	x
Fouk et al. [26]	1959	x							x	x	
Fretzayas et al. [11]	2012			x	x	x	x			x	x
Gazzin et al. [57]	2017										x
Gollan et al. [33]	1976						x			x	
Hauser et al. [27]	1992						x		x	x	
Hinds et al. [51]	2017										x
Horsfall et al. [38]	2013							x	x	x	x
Horsfall et al. [39]	2011										x
Jamwal et al. [46]	2016									x	x
Kadakol et al. [34]	2000									x	x
Kamal et al. [14]	2015										x
Kathemann et al. [37]	2012										x
Kundur et al. [45]	2015									x	
Marques et al. [41]	2010										x
Martelli et al. [15]	2010				x	x	x	x	x	x	x
Maruo et al. [4]	2016					x				x	x
Mölzer et al. [47]	2016							x		x	x
Muraca et al. [40]	1987		x						x	x	
Murthy et al. [17]	2001			x	x		x		x	x	
Owens et al. [18]	1973						x		x	x	
Owens et al. [43]	1975									x	
Owens et al. [24]	1973				x				x	x	
Powell et al. [42]	1967	x							x	x	
Radoi et al. [61]	2017								x	x	x
Rollinghoff et al. [23]	1981				x				x	x	
Shiu et al. [54]	2015									x	x
Sieq et al. [25]	1986		x		x		x		x	x	x
Smith et al. [30]	1967	x							x	x	
Stender et al. [35]	2012									x	x
Strassburg et al. [28]	2010							x	x	x	x
Tapán et al. [60]	2010									x	
Te et al. [21]	2000									x	x
Thomsen et al. [20]	1981					x	x		x	x	
Tosevska et al. [50]	2016										x
Wallner et al. [10]	2013				x	x	x		x	x	
Wallner et al. [53]	2013									x	x
Watson et al. [31]	1989							x		x	x
Wong et al. [6]	2015									x	x
Žajac et al. [5]	2014									x	x

Fonte: Autores.

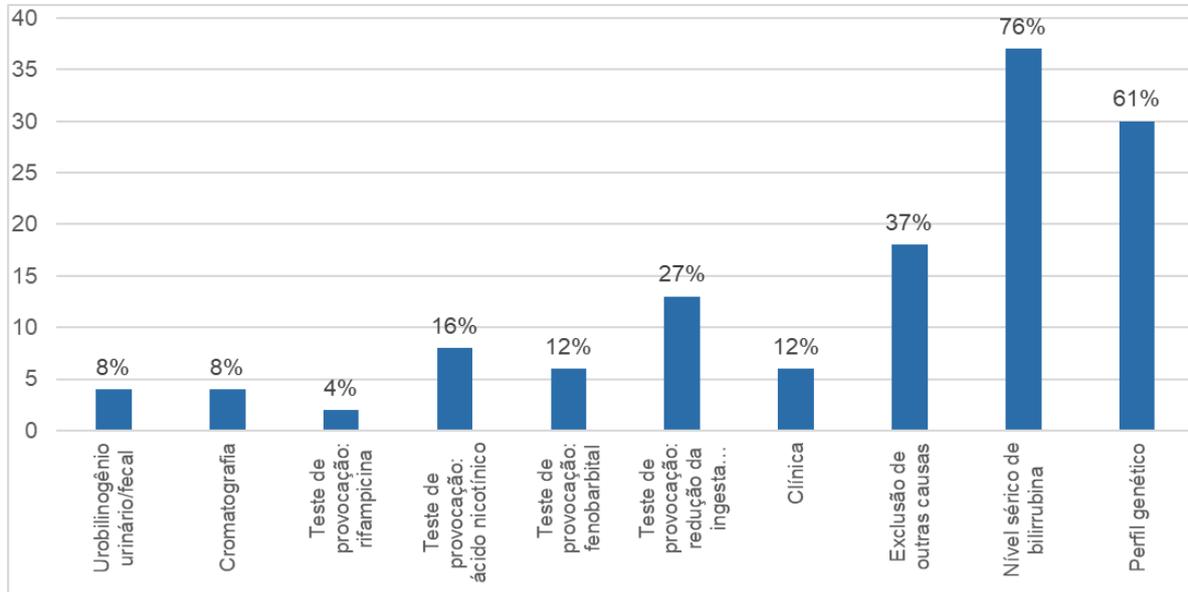
A maioria dos estudos utilizados (76%), como demonstrado no Gráfico 1 e na Tabela 2, comprovam que é fundamental um exame sérico de bilirrubina total e suas frações para diagnosticar a síndrome de Gilbert e em torno de um terço dos artigos (37%) demonstram ser necessário excluir outras causas para que seja feito o diagnóstico.

Testes de provocação com rifampicina, ácido nicotínico e fenobarbital são agrupadas como teste de provocação com drogas e aparecem frequentemente nos artigos estudados, tendo sido utilizadas principalmente em pesquisas clínicas e em número menor vezes nas práticas clínicas.

O perfil genético compreende 61% dos estudos, tendo extrema importância para confirmação diagnóstica, uma vez que localiza as mutações causadoras da síndrome de Gilbert.

Exames como cromatografia (8%) e quantificação do urobilinogênio fecal ou urinário (8%) são menos utilizados e por isso surgem menos vezes durante a análise dos artigos pesquisados.

Gráfico 1 - Métodos diagnósticos abordados nos 49 artigos científicos estudados.

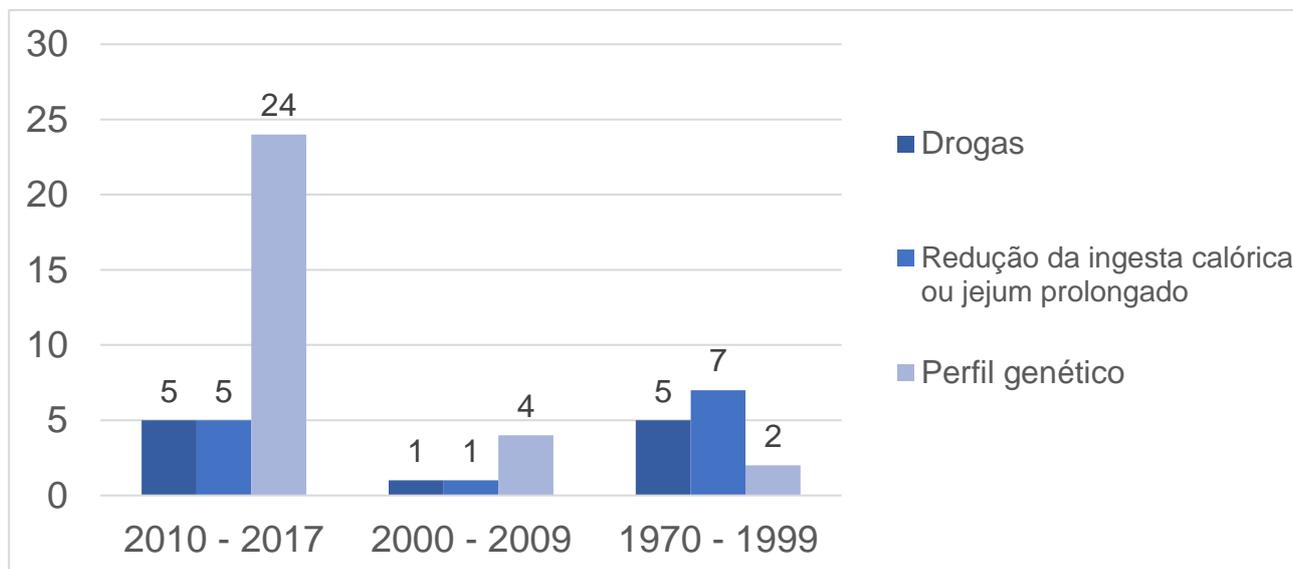


Fonte: Autores.

No Gráfico 2 temos a relação entre as principais ferramentas diagnósticas utilizadas para a confirmação da síndrome de Gilbert, agrupadas por períodos temporais.

Em anos mais recentes houve aumento do número de estudos que utilizam o perfil genético para reconhecimento da mutação causadora da síndrome de Gilbert. Foram compilados 24 estudos no período de 2010 a 2017 abordando a pesquisa genética, enquanto no intervalo entre 1970 e 1999 foram publicados apenas 2 estudos sobre o perfil genético.

Gráfico 2 - Avaliação dos principais métodos diagnósticos da síndrome de Gilbert enquadrados por ano de publicação nas revistas de grande impacto e encontradas na base de dados NBCL.



Fonte: Autores.

Foram considerados como drogas os métodos que utilizam fenobarbital, ácido nicotínico e rifampicina.

4. Discussão

4.1 História clínica

A síndrome de Gilbert geralmente se manifesta após a puberdade, mas pode demorar até aos 20 anos para surgirem os primeiros sinais clínicos. Os sintomas ocorrem, via de regra, após exercícios físicos, períodos de jejum e em quadros infecciosos. No entanto, a maioria dos pacientes são assintomáticos e por esse motivo o diagnóstico se torna mais difícil.

Às vezes, o único sinal propedêutico é a icterícia, definida pelo depósito de bilirrubina nos tecidos, gerando uma coloração amarelada, mais facilmente de ser visualizada na esclera, nas mucosas e na pele quando os níveis plasmáticos se encontram acima de 2,5 – 3 mg/dL. (Martelli A., 2010).

Os pacientes também não apresentam colúria, pois a bilirrubina indireta não é filtrada pelos rins. Alguns doentes relatam sintomas inespecíficos como dores abdominais, fadiga e mal-estar. (Sullivan et al., 2017)

4.2 Diagnóstico

O diagnóstico da síndrome de Gilbert é baseado essencialmente pela concentração de bilirrubina sérica, sendo que os valores da forma não conjugada ou indireta [Fig. 3] estão elevados em pacientes maiores de 5 dias de idade.

Figura 3 - Valores de referência de bilirrubina sérica retirados do site do laboratório brasileiro de análise clínicas Hermes Pardini.

VALORES DE REFERENCIA:	BILIRRUBINA DIRETA	: ATE 0,2 mg/dL
	BILIRRUBINA INDIRETA:	ATE 1,0 mg/dL
	BILIRRUBINA TOTAL	: 0,3 A 1,2 mg/dL
	BILIRRUBINA TOTAL (RECEM NASCIDOS):	
	MENOS DE 24 HORAS:	DE 1,4 A 8,7 mg/dL
	MENOS DE 48 HORAS:	DE 3,4 A 11,5 mg/dL
	DE 3 A 5 DIAS	: DE 1,5 A 12,0 mg/dL

Fonte: <http://www.hermespardini.com.br>.

É essencial que se descartem outras causas para o aumento sérico de bilirrubina indireta, sendo necessário conjugar anamnese, exame físico, exames laboratoriais e de imagem. Biópsia hepática será um procedimento de exceção para diagnóstico de casos não esclarecidos.

4.2.1 Exames complementares

Conforme Owens et al. (1973) e Murthy et al. (2001) o teste de redução calórica consiste na redução da ingestão de calorias em valores entre 350 e 400 kcal para uma dieta padrão de 2000 kcal em 24 horas. Após a dieta, os níveis de bilirrubina sérica na síndrome de Gilbert tendem a dobrar os seus valores. Segundo Felsher et al. (1970) e Thomsen et al. (1981) nas 12 horas seguintes ao teste, com normalização da dieta para 2000 kcal, os níveis de bilirrubina tendem a voltar aos valores normais anteriores.

Borlak et al (200) e Te et al. (2000) atestam que o estudo genético ainda não está amplamente disponível e envolve custos elevados, mas é utilizado para identificar a mutação mais comum, que consiste na inserção de duas bases extras no TATAA-box da região promotora do gene afetado (UGT1A1). O estudo é realizado através da reação em cadeia da polimerase no gel de eletroforese.

Administrar 900 mg de rifampicina também é um teste útil e rápido para o diagnóstico da síndrome de Gilbert, pois a droga induz o citocromo P450 e pode elevar o nível de bilirrubina em alguns dos pacientes, porém pode elevar também em indivíduos não portadores da síndrome. O teste é realizado após 2, 4 e 6 horas após a administração da rifampicina, com ou sem jejum, sendo o resultado mais efetivo quando realizado em condições normais de alimentação. É contraindicado para pacientes gestantes, lactantes e portadores de distúrbios hepáticos e hemolíticos. (Murthy et al., 2001).

O teste com fenobarbital consiste em administrar entre 60 e 100 mg de fenobarbital via oral 3 vezes ao dia durante 6 dias e observar a diminuição dos níveis séricos de bilirrubina não conjugada e melhora da icterícia, pois se trata de um medicamento que induz significativamente a enzima UDP glicuronil transferase e diminui os níveis séricos de bilirrubina não conjugada. (Thomsen et al., 1981).

Rollinghoff et al. (1981) reitera que utilizar ácido nicotínico como método diagnóstico na síndrome de Gilbert também é uma opção e consiste em uma aplicação intravenosa de 50 mg do ácido nicotínico em 30 segundos e fazer a quantificação de bilirrubina total e não conjugada em 0, 30, 60, 90, 120, 180, e 240 minutos. Os pacientes que realizam esse teste relatam gosto metálico e rubor facial suave.

A cromatografia em camada fina é feita após a metanálise alcalina, a qual contabiliza a porcentagem de bilirrubinas direta e indireta sobre a total após um período de jejum, sendo encontrado aproximadamente 90% de bilirrubina não conjugada no plasma de pacientes portadores da síndrome de Gilbert. (Sieg et al., 1986).

A avaliação do urobilinogênio urinário consiste na quantificação do mesmo através da coleta de urina de 24 horas, sendo que pacientes com síndrome de Gilbert possuem 4mg a mais do que os não acometidos pela doença. Já a avaliação do urobilinogênio fecal é positivo quando maior de 300 mg em 24 horas. (Foullk et al., 1959).

4.3 Excluindo outras causas

Para realizar a exclusão de outras causas, é necessária uma anamnese direcionada, sendo importante questionar acerca do início da icterícia, viagens recentes, ingestão de determinados alimentos nos últimos dias, uso recente de agulhas, contato com toxinas ambientais ou farmacológicas (medicamentos, etanol) e outras suspeitas que podem indicar hepatite viral aguda, cirrose hepática ou obstrução do trato biliar. Investigar dor associada ou não ao quadro de icterícia para descartar hipótese de colangite ou inflamação de hepatócitos. Bem como questionar sobre outros sintomas como náuseas e vômitos, tonturas e vertigens, fadiga, hiporexia. (Kamal et al., 2015).

No exame físico é imprescindível investigar a presença de telangiectasia (aranha vascular), contratura de Dupuytren (mão em garra), ginecomastia e ascite na intenção de descartar cirrose hepática. Também é necessário certificar-se da ausência de massa palpável em quadrante superior direito, pois poderia sugerir patologia biliar justificando a icterícia por obstrução.

Para descartar causas obstrutivas e hemolíticas, faz-se necessário uma infinidade de exames laboratoriais, dentre eles aspartato e alanina aminotransferases, gama glutamil transferase, fosfatase alcalina, haptoglobina, lactato desidrogenase e outros específicos que avaliam doenças virais, infecciosas, autoimunes, neoplásicas, rejeição de transplantes e outras doenças sistêmicas, de acordo com os sinais e sintomas apresentados pelo paciente.

O primeiro exame de imagem a ser feito é o ultrassom de abdome, pois nele é possível detectar lesões hepatobiliares, cálculos biliares e dilatação dos ductos biliares intra e extra-hepáticos que poderiam resultar em obstrução distal. A tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética devem ser indicadas para complementar o exame de ultrassonografia quando houver necessidade de investigação do pâncreas. A biópsia de fígado é indicada quando se suspeita de doença intra-hepática. (Kamal et al., 2015).

4.4 Tratamento

Não é necessário tratamento medicamentoso para os pacientes portadores da síndrome de Gilbert, apenas orientações gerais são suficientes. (Hauser et al., 1992).

De acordo com Borlak et al. (2000) essas orientações consistem em informações tranquilizadoras sobre o aparecimento da hiperbilirrubinemia e conseqüentemente da icterícia, como por exemplo: não é necessária dieta especial, porém não se deve pular refeições; na vigência de gripe ou qualquer quadro infeccioso haverá icterícia; avisar da possibilidade de icterícia após exercício físico, sem necessidade de grandes alardes; alertar acerca de alguns medicamentos que também causarão icterícia.

Não existem diretrizes para tratamento da síndrome de Gilbert e a literatura que trata deste tema é relativamente antiga do ponto de vista científico.

5. Conclusão

A síndrome de Gilbert possui caráter benigno com prognóstico e evolução favoráveis, sendo o diagnóstico clínico o mais importante. Raramente são necessários testes e exames confirmatórios que provocam gastos excessivos e desconforto ao paciente. Os exames auxiliares não possuem valor diagnóstico específico, ficando reservados para casos de exclusão de doenças estruturais e hemolíticas. Faz parte das orientações ao paciente o caráter benigno da doença e sua evolução favorável com o decorrer do tempo.

Embora este estudo tenha contribuído para o conhecimento atual sobre a síndrome de Gilbert, ainda existem lacunas a serem preenchidas. Sugere-se que futuros estudos se concentrem em investigar o impacto psicossocial da doença nos pacientes e suas famílias, novas propostas terapêuticas e na relação que há entre doença de Gilbert e outras condições patológicas, com o objetivo de melhorar a qualidade da assistência e suporte aos pacientes.

Referências

- Abnet, C., Fagundes, R., Strickland, P., Kamangar, F., Roth, M. & Taylor, P. et al. (2007). *The influence of genetic polymorphisms in Ahr, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, GST M1, GST T1 and UGT1A1 on urine 1-hydroxypyrene glucuronide concentrations in healthy subjects from Rio Grande do Sul, Brazil. Carcinogenesis.* 28(1):112-117.
- Bailey, A., Robinson, D. & Dawson, A. M. (1976). *Does Gilbert's disease exist? The Lancet.* 1977;310(8033):363.
- Ben, M. D., Gazzin, S. & Tiribelli, C. (2014). *Neonatal hyperbilirubinemia. Ben et al. Italian Journal of Pediatrics.* 40(Suppl 2):A10.
- Borlak et al. (2000). *Molecular Diagnosis of a Familial Nonhemolytic Hyperbilirubinemia (Gilbert's Syndrome) in Healthy Subjects. Hepatology.* (4):792-795.
- Bulmer, A. C., Verkade, H. J. & Wagner, K. H. (2013). *Bilirubin and beyond: A review of lipid status in Gilbert's syndrome and its relevance to cardiovascular disease protection. Prog Lipid Res.* 52(2):193-205.
- Canu, G., Minucci, A., Zuppi, C. & Capoluongo, E. (2013). *Gilbert and Crigler Najjar syndromes: an update of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) gene mutation database. Blood Cells Mol Dis.* 50(4):273-80.
- Claridge, L., Armstrong, M., Booth, C. & Gill, P. (2011). *Gilbert's syndrome. BMJ.* 2293-d2293.
- Dabke, P., Colah, R., Ghosh, K. & Nadkarni, A. (2013). *Role of co-inherited Gilbert syndrome on hyperbilirubinemia in Indian beta thalassemia patients. Hematology.* 19(7):388-392.
- Ehmer, U., Kalthoff, S., Fakundiny, B., Pabst, B., Freiberg, N. & Naumann, R. et al. (2012). *Gilbert syndrome redefined: A complex genetic haplotype influences the regulation of glucuronidation. Hepatology.* 55(6):1912-1921.
- Esteite, R. (2015). *Fundamentos de pesquisa clínica.* Porto Alegre, Brasil: AMGH Editora LTDA.
- Felsher et al. (1970). *The reciprocal relation between calorie intake and the degree of hyperbilirubinemia in Gilbert's syndrome. The New England Journal of Medicine.* 283 (4): 170-172.
- Feverly, J. (2008). *Bilirubin in clinical practice: a review. Liver International.* 28(5):592-605.
- Flores, E. V., Rodriguez, C. M., Arredondo, G. S., Bosques, F. P., Zertuche, T. M. & Torre L. F. (2016) *Unusual presentation of Gilbert disease with high levels of unconjugated bilirubin: report of two cases. Rev. esp. enferm. dig.* 108(4): 228-230.
- Foulk, W. T., Butt, H. R., Owen, C. A., Withcomb, F. F. & Mason, H. L. (1959). *Constitutional hepatic dysfunction (Gilbert disease): its natural history and related syndromes. Medicine (Baltimore).* 38(1):25-46.
- Fretzayas, A., Moustaki, M., Liapi, O. & Karpathios, T. (2012). *Gilbert syndrome. Eur J Pediatr.* 171(1): 11-5.
- Gazzin, S., Masutti, F., Vitek, L. & Tiribelli, C. (2017). *The molecular basis of jaundice: An old symptom revisited. Liver International.* 37(8):1094-1102.
- Gollan J, Bateman C, Billing B. *Effect of dietary composition on the unconjugated hyperbilirubinaemia of Gilbert's syndrome. Gut.* 17(5):335-340.
- Hauser, S. C. & Holland, J. (1992). *Bilirubin metabolism and hyperbilirrubinaemic disorders. In: Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJ, eds. Wright's liver and biliary disease. London: W.B. Saunders.* 318-351.
- Hinds, T., Hosick, P., Chen, S., Tukey, R., Hankins, M. & Nestor-Kalinowski, A. et al. (2017). *Mice with hyperbilirubinemia due to Gilbert's syndrome polymorphism are resistant to hepatic steatosis by decreased serine 73 phosphorylation of PPARα. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 312(4):E244-E252.
- Horsfall, L., Nazareth, I., Pereira, S. & Petersen, I. (2013). *Gilbert's syndrome and the risk of death: a population-based cohort study. Journal of Gastroenterology and Hepatology.* n/a-n/a.
- Horsfall, L., Zeitlyn, D., Tarekegn, A., Bekele, E., Thomas, M. & Bradman, N. et al. (2011). *Prevalence of Clinically Relevant UGT1A Alleles and Haplotypes in African Populations. Annals of Human Genetics.* 75(2):236-246.
- Jamwal, M., Aggarwal, A., Kumar, V., Sharma, P., Sachdeva, M. & Bansal, D. et al. (2016). *Disease-modifying influences of coexistent G6PD-deficiency, Gilbert syndrome and deletional alpha thalassemia in hereditary spherocytosis: A report of three cases. Clinica Chimica Acta.* 458:51-54.
- Jenko-Pražnikar, Z., Petelin, A., Jurdana, M. & Žibera, L. (2013). *Serum bilirubin levels are lower in overweight asymptomatic middle-aged adults: An early indicator of metabolic syndrome? Metabolism.* 62(7):976-985.
- Kadakol, A., Ghosh, S., Sappal, B., Sharma, G., Chowdhury, J. & Chowdhury, N. (2000). *Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert syndromes: Correlation of genotype to phenotype. Human Mutation.* 16(4):297-306.

- Kamal, S., Salam, A. A., Shahid, K. & Huda, H. (2015). *Patterns and Genetic Polymorphisms in Unconjugated Hyperbilirubinemia (Gilbert Syndrome)*. *Pediatrics*. 135:2014–3330.
- Kaplan, M., Wong, R. & Stevenson, D. (2017). *Heme oxygenase-1 promoter polymorphisms: do they modulate neonatal hyperbilirubinemia?* *Journal of Perinatology*. 37(8):901-905.
- Kathemann, S., Lainka, E., Baba, H., Hoyer, P. & Gerner, P. (2012). *Gilbert's syndrome - a frequent cause of unconjugated hyperbilirubinemia in children after orthotopic liver transplantation*. *Pediatric Transplantation*. 16(2):201-204.
- Kawase, A., Yamamoto, T., Egashira, S. & Iwaki, M. (2016). *Stereoselective Inhibition of Methotrexate Excretion by Glucuronides of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs via Multidrug Resistance Proteins 2 and 4*. *J Pharmacol Exp Ther*. 356(2):366-74.
- Kundur, A., Singh, I. & Bulmer, A. (2015). *Bilirubin, platelet activation and heart disease: A missing link to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome?* *Atherosclerosis*. 239(1):73-84.
- Kutsuno, Y., Itoh, T., Tukey, R.H. & Fujiwara, R. (2014). *Glucuronidation of drugs and drug-induced toxicity in humanized UDP-glucuronosyltransferase 1 mice*. *Drug Metab Dispos*. 42(7):1146-52.
- Liaury, K., Miyaoka, T., Tsumori, T., Furuya, M., Hashioka, S. & Wake, R. et al. (2014). *Minocycline improves recognition memory and attenuates microglial activation in Gunn rat: A possible hyperbilirubinemia-induced animal model of schizophrenia*. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 50:184-190.
- Marques, S. C. & Ikediobi, O. N. (2010). *The clinical application of UGT1A1 pharmacogenetic testing: gene-environment interactions*. *Hum Genomics*. 4(4):238-49.
- Marschall, H., Krawczyk, M., Grünhage, F., Katsika, D., Einarsson, C. & Lammert, F. (2013). *Gallstone disease in Swedish twins is associated with the Gilbert variant of UGT1A1*. *Liver International*. 33(6):904-908.
- Martelli, A. (2010). *Síntese e metabolismo da bilirrubina e fisiopatologia da hiperbilirrubinemia associados à Síndrome de Gilbert: revisão de literatura*. *Rev Med Minas Gerais* 22(2): 216-220. <<http://www.hermesparadini.com.br/scripts/mgwms32.dll?MGWLPN=HPHOSTBS&App=HELPE&EXAME=S%7C%7CBIL>>. Acesso em: 14/11/2017.
- Maruhashi, T., Soga, J., Fujimura, N., Idei, N., Mikami, S., Iwamoto, Y., Kajikawa, M., Matsumoto, T., Kihara, Y., Chayama, K., Noma, K., Nakashima, A., Tomiyama, H., Takase, B., Yamashina, A. & Higashi, Y. (2012) *Hyperbilirubinemia, augmentation of endothelial function, and decrease in oxidative stress in Gilbert syndrome*. *Circulation*. 126(5):598-603.
- Maruo, Y., Nakahara, S., Yanagi, T., Nomura, A., Mimura, Y., Matsui, K., Sato, H. & Takeuchi, Y. (2016). *Genotype of UGT1A1 and phenotype correlation between Crigler-Najjar syndrome type II and Gilbert syndrome*. *J Gastroenterol Hepatol*. 31(2):403-8.
- Mölzer, C., Wallner, M., Kern, C., Tosevska, A., Schwarz, U. & Zadnikar, R. et al. (2016). *Features of an altered AMPK metabolic pathway in Gilbert's Syndrome, and its role in metabolic health*. *Scientific Reports*. 6(1).
- Muraca, M., Fevery, J. & Blanckaert, N. (1987). *Relationships between serum bilirubins and production and conjugation of bilirubin*. *Gastroenterology*. 92(2):309-317.
- Murthy et al. (2001). *Rifampin. in Diagnosing Gilbert's Syndrome*. *Am. Coll. of Gastroenterology*. 96 (4): 1150–1154.
- Owens, D. & Evans, J. (1975). *Population studies on Gilbert's syndrome*. *Journal of Medical Genetics*. 12:152.
- Owens, D. & Sherlock, S. (1973). *Diagnosis of Gilbert's Syndrome: Role of Reduced Caloric Intake Test*. *British Medical Journal*. 3, 559-563.
- Owens, D. & Sherlock, S. (1973). *Reduced Caloric Intake and Nicotinic Acid Provocation Tests in the Diagnosis of Gilbert's Syndrome*. *British Medical Journal*; 3:559.
- Powell, L., Hemingway, E., Billing, B. & Sherlock, S. (1967). *Idiopathic Unconjugated Hyperbilirubinemia (Gilbert's Syndrome)*. *New England Journal of Medicine*. 277(21):1108-1112.
- Radoi, V. E., Ursu, R. I., Poenaru, E., Arsene, C., Bohiltea, C. L. & Bohiltea, R. (2017). *Frequency of the UGT1A1*28 polymorphism in a Romanian cohort of Gilbert syndrome individuals*. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 26(1).
- Rollinghoff, W., Paumgartener, G. & Preisg, R. (1981). *Nicotinic acid test in the diagnosis of Gilbert's syndrome: correlation with bilirubin clearance*. *Gut*. 22:663-668.
- Rowland, R., O'Hara, G. A., Hamill, M., Poulton, I. D., Donaldson, H., Dinsmore, L. & McShane, H. (2015). *Determining the validity of hospital laboratory reference intervals for healthy young adults participating in early clinical trials of candidate vaccines*. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 1741–1751.
- Shiu, T., Huang, H., Lin, H., Shih, Y., Chu, H. & Chang, W. et al. (2015). *Restriction fragment length polymorphism effectively identifies exon 1 mutation of UGT1A1 gene in patients with Gilbert's Syndrome*. *Liver International*. 35(8):2050-2056.
- Sieg, A., Stiehl, A., Raedsch, R., Ullrich, D., Messmer, B. & Kommerell, B. (1986). *Gilbert's syndrome: diagnosis by typical serum bilirubin pattern*. *Clinica Chimica Acta*. 154:41-48.
- Smith, P., Middleton, J. & Williams, R. (1967). *Studies on the familial incidence and clinical history of patients with chronic unconjugated hyperbilirubinaemia*. *Gut*. 8(5):449-453.

- Stender, S., Frikke-Schmidt, R., Nordestgaard, B., Grande, P. & Tybjaerg-Hansen, A. (2012). *Genetically elevated bilirubin and risk of ischaemic heart disease: three Mendelian randomization studies and a meta-analysis*. *Journal of Internal Medicine*. 273(1):59-68.
- Strassburg C. *Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome)*. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2010;24(5):555-571.
- Sullivan, J. I. & Rockey, D. C. (2017). *Diagnosis and evaluation of hyperbilirubinemia*. *Curr Opin Gastroenterol*. 33(3):164-170.
- Tapan, S., Karadurmus, N., Dogru, T., Ercin, C., Tasci, I. & Bilgi, C. et al. (2011). *Decreased small dense LDL levels in Gilbert's syndrome*. *Clinical Biochemistry*. 44(4):300-303.
- Te, H. S., Schiano, T. D. & Das, T. et al. (2000). *Donor liver uridine diphosphate (UDP) -glucuronosyltransferase -1A1 deficiency causing Gilbert's syndrome in liver transplant recipients*. *Transplantation*. 69:882-6.
- Thomsen, H. F., Hardt, F. & Juhl, E. (1981). *Diagnosis of Gilbert's syndrome. Reliability of the caloric restriction and phenobarbital stimulation tests*. *Scand. J. Gastroenr*. 16, 699-703.
- Tosevska, A., Moelzer, C., Wallner, M., Janosec, M., Schwarz, U. & Kern, C. et al. (2016). *Longer telomeres in chronic, moderate, unconjugated hyperbilirubinaemia: insights from a human study on Gilbert's Syndrome*. *Scientific Reports*. 6(1).
- Wallner, M., Marculescu, R., Doberer, D., Wolzt, M., Wagner, O. & Vitek, L. et al. (2013). *Protection from age-related increase in lipid biomarkers and inflammation contributes to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome*. *Clinical Science*. 125(5):257-264.
- Wallner, M., Bulmer, A. C., Mölzer, C., Müllner, E., Marculescu, R., Doberer, D., Wolzt, M., Wagner, O. F. & Wagner, K. H. (2013). *Haem catabolism: a novel modulator of inflammation in Gilbert's syndrome*. *Eur J Clin Invest*. 43(9):912-9.
- Watson, K. J. R. & Gollan, J. L. (1976). *Gilbert's syndrome*. *Bailliere's Clinical Gastroenterology*. 3(2): 337-355.
- Wong, R. J., Bhutani, V. K. & Abrams, S. A. (2015). *Pathogenesis and etiology of unconjugated hyperbilirubinemia in the newborn*. *Up to Date*.
- Žaja, O., Tiljak, M. K., Štefanović, M., Tumbri, J. & Jurčić, Z. (2014). *Correlation of UGT1A1 TATA-box polymorphism and jaundice in breastfed newborns-early presentation of Gilbert's syndrome*. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 27(8):844-50.