

MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DA SÍNDROME DE GILBERT

Carolina Ferro de Mendonça Brêda¹ (Acadêmica da medicina da UNIT-AL), e-mail:

carolina.ferro@souunit.com.br;

Izis Karoliny Ferreira Vieira¹ (Acadêmica da medicina da UNIT-AL), e-mail:

izis.karoliny@souunit.com.br;

Renata Karolina Cabral Machado¹ (Acadêmica da medicina da UNIT-AL), e-mail:

renata.karolina@souunit.com.br;

Talitha Cavalcante Fialho Barreto¹ (Acadêmica da medicina da UNIT-AL), e-mail:

talitha.cavalcante@souunit.com.br;

Tamires Rodrigues Leone¹ (Acadêmica da medicina da UNIT-AL), e-mail:

tamires.leone@souunit.com.br;

Sabrina Gomes de Oliveira (Orientadora), e-mail: sabrina.gomes@souunit.com.br;

Centro Universitário Tiradentes¹/Medicina/Alagoas, AL.

4.01.00.00-6 Medicina 4.01.05.00-8 Anatomia Patológica e Patologia Clínica

RESUMO:

Introdução: A Síndrome de Gilbert (SG) é um distúrbio genético do fígado de origem autossômico recessivo de glucuronidação da bilirrubina, na qual foi constatada pela primeira vez no ano de 1904 por Augustin Gilbert e Pierre Lereboullet. Ela está relacionada a defeitos de inativação enzimáticos, diminuição da captação hepática e inativação da enzima glicuronil transferase, causando, assim, hiperbilirrubinemia indireta, mesmo sem a existência de uma lesão hepática. Vale ressaltar que a bilirrubina é um pigmento amarelado proveniente da hemólise natural de hemácias e, em condições normais ou até mesmo levemente alteradas, como na SG, não causa problemas significativos no organismo. Ela acomete 5% da população, estando relacionada à deficiência na atividade da UGT-1A1, sendo uma forma mínima da doença de Crigler-Najjar, considerada como uma síndrome benigna. Além disso, costuma ser diagnosticada em jovens adultos através da discreta elevação dos níveis de bilirrubina (2-5 mg/dL), obtendo-se índices mais altos quando associada ao jejum e estresse. Deve-se destacar, que a SG não necessita de tratamento, mas, faz-se necessário o controle dos níveis de bilirrubina. **Objetivo:** Elucidar os mecanismos fisiopatológicos da Síndrome de Gilbert. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, realizada por meio de levantamento bibliográfico em livros, além de buscas nas bases de dados PubMed, com restrição linguística para as línguas portuguesa e inglesa, com filtro de 5 anos. Utilizou-se como descritores: "Gilbert syndrome" e "pathology", retornando 33 artigos, após utilização dos filtros restaram 11 artigos. Com análise dos títulos, resumos e exclusão das duplicatas, selecionaram-se 3 artigos para o estudo. **Resultados:** O presente estudo evidenciou que metade dos pacientes com SG apresentaram quadro de hiperbilirrubinemia com icterícia isolada, enquanto o restante exibiu manifestações associadas como dispepsia, perda de apetite, dor e distensão abdominal. Como fatores de risco gerais,



encontra-se consanguinidade, jejum prolongado, alimentação hipocalórica, procedimentos com anestesia geral e exercícios físicos intensos. Nesta pesquisa, dentre os genótipos causadores de SG, o mais comum entre os integrantes é o polimorfismo homocigoto A (TA) 7TAA. Ademais, é perceptível que os casos de hiperbilirrubinemia acometem, majoritariamente, adolescentes e universitários, haja vista certos indivíduos manifestam quantidades variáveis de atividade da enzima UGT1A1 ao nascimento, sendo possível a conjugação de bilirrubina na primeira infância, todavia não ocorre a conjugação completa durante a vida adulta. Por fim, nota-se uma maior prevalência da SG no sexo masculino, no entanto a ocorrência de icterícia apresenta-se com maior frequência e duração nas mulheres, uma vez que no sexo feminino há fatores de risco adicionais, tais como: alterações menstruais, cesárea, pílulas anticoncepcionais e gravidez. **Conclusão:** A síndrome de Gilbert é uma doença hereditária benigna, apresentando-se com hiperbilirrubinemia não conjugada branda, flutuante. Dessa forma, pode-se concluir, a partir das revisões bibliográficas, que as características associadas às variantes UGT1A1, herança genética, patologias hepáticas e curso clínico ajudam na investigação desse distúrbio.

Palavras-chave: Fisiopatologia. Hiperbilirrubinemia. Síndrome de Gilbert.

ABSTRACT:

Introduction: Gilbert's Syndrome (SG) is a genetic liver disorder of autosomal recessive origin of bilirubin glucuronidation, in which it was first observed in 1904 by Augustin Gilbert and Pierre Lereboullet. It is related to defects in enzymatic inactivation, decreased liver uptake and inactivation of the enzyme glucuronyl transferase, thus causing indirect hyperbilirubinemia, even without the existence of liver damage. It is worth mentioning that bilirubin is a yellowish pigment coming from the natural hemolysis of red blood cells and, under normal or even slightly altered conditions, as in SG, it does not cause significant problems in the body. It affects 5% of the population, being related to deficiency in the activity of UGT-1A1, being a minimal form of Crigler-Najjar disease, considered as a benign syndrome. In addition, it is usually diagnosed in young adults through a slight increase in bilirubin levels (2-5 mg / dL), obtaining higher rates when associated with fasting and stress. It should be noted that SG does not need treatment, but it is necessary to control bilirubin levels.

Objective: To elucidate the pathophysiological mechanisms of Gilbert's Syndrome.

Methodology: This is an integrative bibliographic review, carried out by means of bibliographic survey in books, in addition to searches in the PubMed databases, with linguistic restriction for Portuguese and English, with a 5-year filter. The following descriptors were used: "Gilbert syndrome" and "pathology", returning 33 articles, after using the filters, 11 articles remained. With analysis of titles, abstracts and exclusion of duplicates, 3 articles were selected for the study. Results: The present study showed that half of the patients with SG presented hyperbilirubinemia with isolated jaundice,



while the rest exhibited associated manifestations such as dyspepsia, loss of appetite, pain and abdominal distension. As general risk factors, there is consanguinity, prolonged fasting, hypocaloric feeding, procedures with general anesthesia and intense physical exercises. In this research, among the genotypes that cause SG, the most common among the members is the homozygous polymorphism A (TA) 7TAA. Furthermore, it is noticeable that the cases of hyperbilirubinemia mainly affect adolescents and university students, given that certain individuals manifest varying amounts of UGT1A1 enzyme activity at birth, making it possible to conjugate bilirubin in early childhood, however, complete conjugation does not occur during adulthood. Finally, there is a higher prevalence of GS in males, however the occurrence of jaundice is more frequent and longer in women, since in females there are additional risk factors, such as: menstrual changes, cesarean section, birth control pills and pregnancy. **Conclusion:** Gilbert's syndrome is a benign hereditary disease, presenting with mild, fluctuating unconjugated hyperbilirubinemia. Thus, it can be concluded, from the bibliographic reviews, that the characteristics associated with the UGT1A1 variants, genetic inheritance, liver pathologies and clinical course help in the investigation of this disorder.

Keywords: Pathophysiology. Hyperbilirubinemia. Gilbert's syndrome.

Referências/references:

HERRINE, S. *et al.* **Síndrome de Gilbert.** Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University. Sidney. Fev. 2018. Acesso em Set. 2020. Disponível em:
<https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-hep%C3%A1ticos-e-biliares/abordagem-ao-paciente-com-doen%C3%A7a-hep%C3%A1tica/s%C3%AAdndrome-de-gilbert>

KAMAL, S. *et al.* Frequency, clinical course and health-related quality of life in adults with Gilbert's syndrome: a longitudinal study. **BMC Gastroenterol.** Cairo. Fev. 2019. Acesso em Set. 2020 Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30717703/>

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; MITCHELL, R. N. Robbins. **Patologia básica.** 8. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

SUN, L. *et al.* Differences in UGT1A1 gene mutations and pathological liver changes between Chinese patients with Gilbert syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II. **Medicine (Baltimore).** Novembro de 2017; 96 (45): e8620. Acesso em 25 de setembro de 2020. Disponível em
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5690788/>