



**COMO A FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME DE GILBERT AFETA O DIA A DIA DOS PACIENTES PORTADORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**HOW THE PATHOPHYSIOLOGY OF GILBERT'S SYNDROME AFFECTS THE DAILY LIVES OF PATIENTS WITH GILBERT'S SYNDROME: AN INTEGRATIVE REVIEW**

**CÓMO LA FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE GILBERT AFECTA LA VIDA COTIDIANA DE LOS PACIENTES PORTADORES: UNA REVISIÓN INTEGRATIVA**

Gabriel Marzola Prates<sup>1</sup>, Giovanna Marzola Prates<sup>2</sup>, Giovanna Alves Ferreira<sup>1</sup>, Isadora Zanetti Barion<sup>1</sup>,  
 Alessandra Cristina Pupin Silvério<sup>3</sup>

e5105731

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i10.5731>

PUBLICADO: 10/2024

**RESUMO**

A Síndrome de Gilbert (SG) configura-se como uma patologia hereditária, na qual ocorre uma mutação no gene UGT1A1, reduzindo a atividade da enzima UDP-glicuroniltransferase, cuja consequência é alterar os níveis de bilirrubina não conjugada no sangue, gerando hiperbilirrubinemia. Esse excesso de bilirrubina indireta sérica pode levar a diversas manifestações clínicas. Através do presente estudo, observou-se que os sintomas da SG podem ter tanto efeitos prejudiciais quanto benéficos. Dentre os malefícios, destacam-se icterícia, dor epigástrica e falta de energia. Por outro lado, proteções cardiovasculares e efeitos antioxidantes caracterizam alguns dos benefícios dessa mutação. O diagnóstico requer, além de exames complementares, uma avaliação dos níveis séricos de bilirrubina total. Nota-se que o aumento exacerbado da bilirrubina indireta é influenciado por diversos fatores, como etnia, tabagismo, hábitos alimentares, genética e sexo. Ademais, configura-se como uma molécula com efeitos anti-inflamatórios, antiaterogênicos, antitrombóticos e imunomoduladores, porém relata-se um aumento no risco de desenvolver diabetes mellitus, câncer de cólon e de mama. A SG é prevalente no sexo masculino e não requer tratamento farmacoterápico ou dietético, entretanto deve ser realizado um acompanhamento especializado periodicamente.

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome de Gilbert. UDP-glicuroniltransferase. Síndrome.

**ABSTRACT**

*Gilbert's Syndrome (SG) is configured as a hereditary pathology, in which a mutation occurs in the UGT1A1 gene, reducing the activity of the UDP-glucuroniltransferase enzyme, whose consequence is to change the levels of unconjugated bilirubin in the blood, generating hyperbilirubinemia. This excess of serum indirect bilirubin can lead to several clinical manifestations. Through the present study, it was observed that the symptoms can present both in a harmful and beneficial way. Among the harms, jaundice, epigastric pain and lack of energy stand out. On the other hand, cardiovascular protections and antioxidant effects characterize some of the benefits of this mutation. The diagnosis requires, in addition to complementary tests, an evaluation of serum levels of total bilirubin. It is noted that the exacerbated increase in indirect bilirubin is influenced by several factors, such as ethnicity, smoking, eating habits, genetics and sex. In addition, it is configured as a molecule with anti-inflammatory, antiatherogenic, antithrombotic and immunomodulatory effects, but an increased risk of developing diabetes mellitus, cervical and colon cancer is reported. SG is prevalent in males and does not require pharmacotherapeutic or dietary treatment, however a specialized follow-up should be carried out periodically.*

**KEYWORDS:** Gilbert's Syndrome. UDP-glucuronyltransferase. Syndrome.

<sup>1</sup> Acadêmico (a) de Medicina do 4º semestre da Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS), Câmpus Alfenas.

<sup>2</sup> Acadêmica de Medicina do 6º semestre da Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS), Câmpus Alfenas.

<sup>3</sup> Professora orientadora na Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS), Câmpus Alfenas; doutorada em Ciências Farmacêuticas.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COMO A FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME DE GILBERT AFETA O DIA A DIA DOS  
PACIENTES PORTADORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA  
Gabriel Marzola Prates, Giovanna Marzola Prates, Giovanna Alves Ferreira,  
Isadora Zanetti Barion, Alessandra Cristina Pupin Silvério

### RESUMEN

*El síndrome de Gilbert (SG) se configura como una patología hereditaria, en la que se produce una mutación en el gen UGT1A1, reduciendo la actividad de la enzima UDP-glucuroniltransferasa, cuya consecuencia es cambiar los niveles de bilirrubina no conjugada en la sangre, generando hiperbilirrubinemia. Este exceso de bilirrubina indirecta de suero puede conducir a varias manifestaciones clínicas. A través del presente estudio, se observó que los síntomas pueden presentarse de una manera maliciosa y beneficiosa. Entre los daños, la ictericia, el dolor epigástrico y la falta de energía se destacan. En la otra mano, las protecciones cardiovasculares y los efectos antioxidantes caracterizan algunos de los beneficios de esta mutación. El diagnóstico requiere, además de las pruebas complementarias, una evaluación de los niveles de suero de bilirrubina total. Se observa que el aumento exacerbado en la bilirrubina indirecta está influenciado por varios factores, como la etnia, el fumar, los hábitos alimenticios, la genética y el sexo. Además, se configura como una molécula con efectos anti-inflamatorios, antiaterógenos, antitrombóticos e inmunomoduladores, pero se informa un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus, cáncer de colon y cáncer de mama. SG es frecuente en los hombres y no requiere tratamiento farmacoterapéutico o dietético, sin embargo, un seguimiento especializado debe llevarse a cabo periódicamente.*

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de Gilbert. UDP-glucuroniltransferasa. Síndrome.

### INTRODUÇÃO

A Síndrome de Gilbert (SG) é uma patologia hereditária popularmente conhecida por desencadear hiperbilirrubinemia benigna, que é caracterizada por uma pequena elevação do nível sistêmico de bilirrubina não conjugada (indireta) (Vítek; Tiribelli, 2023). Assim, quando a produção excede o metabolismo e excreção no organismo do paciente, este desequilíbrio pode resultar na secreção excessiva de bilirrubina (Ravindran, 2020).

Nesse contexto, a SG é causada por uma mutação no gene UGT1A1, a qual promove diminuição de sua expressão a nível de proteína, promovendo como resultado, o comprometimento do metabolismo da bilirrubina não conjugada (SCU) e o acúmulo de bilirrubina total sérica (STB) (Zhang *et al.*, 2021). Há evidências que sugerem que as pessoas afetadas pela SG possuem certa proteção contra o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, cânceres e doenças autoimunes e degenerativas (Vítek; Tiribelli, 2023).

Segundo Vítek *et al.*, (2023), a SG está associada a uma menor chance de ganho de gordura corporal ao longo da vida. Devido ao aumento do catabolismo lipídico, o risco de se desenvolver uma doença cardiovascular ou diabetes mellitus é reduzida em pacientes com SG, porém há uma lacuna em como esse mecanismo ocorre (Hana *et al.*, 2021). Segundo Kamal *et al.*, (2019), distúrbios alimentares, como a intolerância a lactose e a doença celíaca, foram mais frequentes em pacientes com SG, além do que os níveis de bilirrubina se correlacionam com o tempo de jejum ou privação calórica. Do ponto de vista epidemiológico, a síndrome de Gilbert apresenta uma incidência mais elevada em homens do que em mulheres, e a hiperbilirrubinemia geralmente surge durante o período neonatal ou após a puberdade devido à alteração de enzimas na presença dos hormônios sexuais (Kang *et al.*, 2020).



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COMO A FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME DE GILBERT AFETA O DIA A DIA DOS  
PACIENTES PORTADORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA  
Gabriel Marzola Prates, Giovanna Marzola Prates, Giovanna Alves Ferreira,  
Isadora Zanetti Barion, Alessandra Cristina Pupin Silvério

Segundo Eremiasova *et al.*, (2020) o aumento das concentrações séricas de bilirrubina (hiperbilirrubinemia não conjugada  $>17 \mu\text{mol/L}$ ) é influenciado por etnia, tabagismo, hábitos alimentares, genética e sexo. É uma molécula que possui efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, antiaterogênicos, antitrombóticos e imunomoduladores, o que resultará em características protetoras contra doenças cardiovasculares e oncológicas. Associou-se também tal aumento com menores riscos de o indivíduo desenvolver doença de Crohn, hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica, lesão isquemia-perfusão e doença hepática; as recentes descobertas se fazem extremamente relevantes, uma vez que no passado a bilirrubina aumentada era considerada extremamente tóxica e não se visava benefícios (Yao *et al.*, 2021). Dessa maneira, sabe-se que pacientes com SG possuem hiperbilirrubinemia e irão adquirir tais proteções, especialmente no Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), entretanto seu aumento exacerbado (valor tóxico:  $>300 \mu\text{M}$ ) pode corroborar no surgimento de cálculos biliares (Yao *et al.*, 2020).

Logo, o presente artigo de revisão de literatura tem como objetivo analisar os aspectos gerais fisiológicos e patológicos do funcionamento do metabolismo hepático relacionado à síndrome, os genes envolvidos e suas alterações relacionadas à SG, o prognóstico da doença e tanto os efeitos benéficos como os prejudiciais da hiperbilirrubinemia.

### METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa desenvolvida de acordo com a estratégia PICO, acrônimo para P: população/pacientes; I: intervenção; C: comparação/controle; O: desfecho. A pergunta norteadora para a elaboração da revisão foi: de que maneira a fisiopatologia da Síndrome de Gilbert afeta o dia a dia dos pacientes portadores, levando em consideração os benefícios, malefícios e a diminuição da enzima UDP-glicuronil transferase.

As informações e dados utilizados para a realização da pesquisa foram coletados a partir das seguintes bases de dados: PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Science Direct. As palavras-chaves “UDP-glucuronyl transferase”, “syndrome” e “Gilbert” foram pesquisadas juntamente com o operador booleano “AND”, formando: UDP-glucuronyl transferase AND Gilbert; Gilbert AND syndrome. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, publicados no período de 2019 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, como ensaios clínicos, estudo de meta-análise, análise, teste controlado e aleatório e revisão sistemática, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: duplicidade, trabalhos de conclusão de curso, teses e guias de prática clínica, artigos sem desfechos clínicos, relatos de caso e artigos pagos. Esses critérios foram escolhidos com base no seu grau de veracidade, visando imparcialidade nos estudos e conhecimento confiável cientificamente.

Após a aplicação da estratégia de busca nas bases de dados mencionadas, foram encontrados um total de 3.813 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 25 artigos para compor a coletânea do presente estudo.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COMO A FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME DE GILBERT AFETA O DIA A DIA DOS  
PACIENTES PORTADORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA  
Gabriel Marzola Prates, Giovanna Marzola Prates, Giovanna Alves Ferreira,  
Isadora Zanetti Barion, Alessandra Cristina Pupin Silvério

### DISCUSSÃO

#### Fisiopatologia

A SG é um distúrbio hereditário autossômico recessivo, que acomete 5 a 10% da população (Sood *et al.*, 2021), em que a atividade da enzima UDP-glicuroniltransferase é reduzida, retardando a conversão da bilirrubina indireta em direta, causando hiperbilirrubinemia não conjugada (bilirrubina sérica 1–5 mg/dl) e icterícia (Mi *et al.*, 2019; Sultan; Kiflu 2021). Cerca de 80% da bilirrubina é produzida a partir da degradação de hemácias senescentes no baço e no fígado no final de sua vida útil de 120 dias, e os outros 20% vêm da eritropoiese ineficaz (Ravindran, 2020).

A partir da degradação da hemoglobina, o grupo heme é dividido em porfirina e biliverdina através da ação da enzima oxigenase 1 (HMOX1, Herança Mendeliana Online no Homem (OMIM) No. \*141250). Após isso, a biliverdina será convertida em bilirrubina pela enzima citosólica biliverdina redutase e, quando liberada na corrente sanguínea, a bilirrubina se ligará à albumina sérica promovendo sua entrada no fígado (Vitek *et al.*, 2019).

Mais de 90% da bilirrubina sérica está na forma não conjugada, enquanto os outros 10% estão na forma solúvel em água, conjugada. Desta forma, a bilirrubina conjugada é transportada do fígado para a vesícula biliar e, conseqüentemente entra no intestino delgado, porém apenas uma pequena parte dela chega até os rins e é excretada na urina, causando cor parecida com chá e a cor marrom das fezes (Hsu *et al.*, 2022).

Por outro lado, a bilirrubina não conjugada, através da proteína de transporte de ânions orgânicos 2 (OATP2), é transportada para o retículo endoplasmático liso dos hepatócitos, onde encontra-se a UGT1A1. Esta enzima realiza a conjugação da bilirrubina indireta com o ácido uridina difosfato glicurônico, formando a bilirrubina mono e diglicuronídeo, solúvel em água. Após esse processo, a bilirrubina direta é secretada na bile através do transportador de proteína associada à resistência de múltiplas drogas (ABCC2/MRP2) (Huang *et al.*, 2022).

A bilirrubina conjugada atravessa o intestino delgado e chega ao cólon, onde é desconjugada principalmente pelas  $\beta$ -glicuronidases bacterianas. Em seguida, é degradada por outras enzimas oxidoredutases bacterianas, resultando em uma ampla gama de produtos conhecidos como urobilinóides, que são excretados principalmente nas fezes (Vitek *et al.*, 2019).

Entretanto, na SG, há um comprometimento na conjugação da bilirrubina indireta com o ácido glicurônico. Isso se dá pela mutação do gene UGT1A1, responsável pela produção da UDP-glicuroniltransferase, resultando em uma menor atividade da enzima (Vitek; Tiribelli, 2023).

Desse modo, o paciente apresenta excesso de bilirrubina indireta, levando ao quadro clínico de icterícia, caracterizada por coloração amarelada que pode ser observada nos tecidos corporais, como pele, escleras e membranas mucosas (Ravindran, 2020). Ela pode ser aumentada principalmente quando há intensos esforços físicos, jejum, privação de sono, desidratação e uso de bebidas alcoólicas e também está estritamente relacionada a condições que levam ao estresse (Aliarab *et al.*, 2020).



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COMO A FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME DE GILBERT AFETA O DIA A DIA DOS  
PACIENTES PORTADORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA  
Gabriel Marzola Prates, Giovanna Marzola Prates, Giovanna Alves Ferreira,  
Isadora Zanetti Barion, Alessandra Cristina Pupin Silvério

### Genes Envolvidos

A síndrome de Gilbert é um distúrbio hereditário benigno de caráter autossômico recessivo (Kamal *et al.*, 2019; Aliarab *et al.*, 2020), no qual modificações na região promotora do gene da UDP-Glucuronil transferase 1A1 (UGT1A1) levam a disfunções e causam uma diminuição na atividade da enzima, prejudicando a conjugação e excreção da bilirrubina. Esse gene está localizado no braço longo (q) do cromossomo 2 (2q37) e codifica a enzima UGT1A1, sendo a única responsável pela glicuronidação da bilirrubina em humanos (Huang *et al.*, 2019; Kamal *et al.*, 2019).

A UGT1A1 é um dos principais determinantes genéticos para verificar as concentrações sistêmicas de bilirrubina no organismo e é influenciado pelo polimorfismo de repetição funcional TA dentro do elemento ATATAA na região promotora do gene. Várias variantes desse gene já foram encontradas, como o UGT1A1\*28, UGT1A1\*60 e UGT1A1\*93, sendo a primeira a mais frequente em caucasianos, a mais longa e com menor expressão gênica. (Lenka Eremiasova, 2020; Sanaa Kamal *et al.*, 2019). Em pacientes portadores da SG, a atividade da enzima pode variar de 11 a 30% (Huang *et al.*, 2022).

O gene UGT1A1 é um produto do gene UGT1A (subfamília do gene UGT que apresenta 13 isoformas geradas por *splicing* alternativo de éxons) e os polimorfismos, como rs8175347 e rs4148323, dessa família modificam funções farmacológicas, toxicológicas e fisiológicas das enzimas, presentes principalmente no fígado. O polimorfismo rs8175347 é induzido por uma inserção de TA na região promotora, que reduz a expressão do RNA desse gene. Enquanto a rs41488323 é dado pela substituição da arginina por glicina no códon 71 do gene. Ambos foram associados ao aumento da bilirrubina total no sangue (Aliarab *et al.*, 2020).

### Efeitos Benéficos da Hiperbilirrubinemia

Yao *et al.*, (2020), afirmam que a bilirrubina possui propriedades antioxidantes, possuindo capacidade para eliminar espécies reativas de oxigênio (EROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS), anti-inflamatórias e imunorreguladoras, além de atuar como componente fotoativo para fins terapêuticos. Além disso, ainda infere que, a bilirrubina em níveis mais elevados, possui habilidade para ativar o fator de crescimento de fibroblastos 21(FGF21), o PPAR $\alpha$  e o transportador de glicose 1 (Glut-1) e assim, diminuir a glicemia e o peso corporal, propiciando efeito protetor contra retinopatia diabética, polineuropatia simétrica distal e aterosclerose.

Ainda nesse contexto, a bilirrubina elevada reduz a lesão de isquemia-perfusão (IRI) em pacientes transplantados hepáticos e a administração da biliverdina, tendo como fim sua transformação rápida em bilirrubina, possuindo efeito benéfico contra a disfunção hepática induzida pela IRI. Outro efeito positivo da hiperbilirrubinemia é a capacidade de proteger as ilhotas isoladas da hipóxia e reduzir processos inflamatórios subsequentes. A bilirrubina também pode aumentar a expressão de genes que estão envolvidos na  $\beta$ -oxidação, diminuindo o acúmulo de lipídios hepáticos, e também pode inibir a doença hepática gordurosa, pois ela diminui a expressão da actina de



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COMO A FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME DE GILBERT AFETA O DIA A DIA DOS  
PACIENTES PORTADORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA  
Gabriel Marzola Prates, Giovanna Marzola Prates, Giovanna Alves Ferreira,  
Isadora Zanetti Barion, Alessandra Cristina Pupin Silvério

músculo  $\alpha$  liso ( $\alpha$ -SMA) e a ativação das células estreladas hepáticas (CTH) e esses processos estão relacionados com a esteatose hepática. (Yao *et al.*, 2020).

Ademais, a hiperbilirrubinemia tem a capacidade de promover a inibição da ativação plaquetária e conseqüentemente possui a capacidade de reduzir o risco do primeiro infarto agudo do miocárdio a longo prazo (> 3 anos) (Miao-En *et al.*, 2021). A bilirrubina também pode atuar como agente imunossupressor, diminuindo assim, o risco de doenças que são mediadas pelo sistema imunológico (Vitek *et al.*, 2019). O papel antioxidante e anti-inflamatório possui efeito protetor contra doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica (Hsu *et al.*, 2022; Vitek *et al.*, 2023). Por último, pessoas portadoras da SG possuem fenótipo lipídico favorável, como a redução de massa gorda, lipídios no sangue e IMC (Hana *et al.*, 2021).

### Efeitos Maléficos da Hiperbilirrubinemia

Indivíduos acometidos pela SG apresentam diversos efeitos maléficos no seu organismo, incluindo inúmeros sintomas associados à icterícia, como: dor epigástrica intermitente, estresse, falta de energia, sono, fadiga, náusea, prurido, febre, mudança no hábito intestinal, dispepsia, perda de peso e apetite, sintomatologias semelhantes à da gripe, urina escura e fezes pálidas ou argilosas, que inclusive auxiliam no diagnóstico (Ravi Ravindran, 2020; Zhang *et al.*, 2021; Gu *et al.*, 2022). Nas mulheres com SG, a hiperbilirrubinemia não conjugada associou-se diretamente a anomalias menstruais (dismenorreia e metrorragia) e parto cesáreo sem intercorrências (Kamal *et al.*, 2019).

Estudos recentes relataram que a SG aumenta o risco de desenvolver diabetes, câncer de cólon e mama pela atividade diminuída da enzima UGT1A1, levando também à alteração do metabolismo de medicamentos envolvidos no processo de glucuronidação, como: irinotecano, atazanavir, indinavir, paracetamol, medicamentos inflamatórios não esteróides, estatinas, tolbutamida, gemfibrozil e sorafenibe (Kamal *et al.*, 2019; Sultan, 2021; Hsu *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2022; Vitek; Tiribelli, 2023; Kang *et al.*, 2020). Nota-se também a influência negativa da SG na qualidade de vida, devido à ansiedade, mau funcionamento físico e social e custos médicos substanciais (Zhang *et al.*, 2021).

Observa-se taxas maiores de distúrbios de intolerância alimentar como doença celíaca e intolerância à lactose em pacientes com SG, além de menores concentrações de vitamina D e ácido fólico; nota-se também crises de hiperbilirrubinemia após a realização de atividades físicas intensas e dietas com restrição calórica (Kamal *et al.*, 2019). Além disso, a hiperbilirrubinemia em recém-nascidos gera uma patologia conhecida como kernicterus e pode gerar danos cerebrais e transtornos mentais, pois tanto a barreira hematoencefálica quanto a função hepática ainda estão em desenvolvimento (Qing *et al.*, 2020).

Sabe-se que a elevação de ALT, AST ou GGT foi observada em até 20,7% de um grupo de indivíduos portadores de SG, enquanto na população geral é de até 15% (Eremiasova *et al.*, 2020). Descobriu-se que a meia-vida das hemácias foi reduzida em 30% nesses indivíduos, além da presença de desferitropoiese leve com incorporação defeituosa de ferro nos eritrócitos na maioria dos



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COMO A FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME DE GILBERT AFETA O DIA A DIA DOS  
PACIENTES PORTADORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA  
Gabriel Marzola Prates, Giovanna Marzola Prates, Giovanna Alves Ferreira,  
Isadora Zanetti Barion, Alessandra Cristina Pupin Silvério

relatos do passado dessa população (Vítek; Tiribelli, 2023). Ademais, observou-se o risco aumentado de desenvolvimento de cálculos biliares nos pacientes com SG e alteração da composição da microbiota intestinal (Qing *et al.*, 2020; Zöhrer *et al.*, 2021).

**Tabela 1.** Efeitos colaterais da Síndrome de Gilbert

Benéficos	Maléficos
Propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e imunorreguladoras;	Icterícia e seus sintomas associados: dor epigástrica, estresse, fadiga, náusea, prurido, urina escura e fezes pálidas;
Proteção contra doenças cardiovasculares, DM2 e SM;	Aumento de risco de anomalias menstruais (dismenorreia e metrorragia), parto cesáreo sem intercorrências;
Redução de glicemia e peso corporal;	Risco maior de câncer de cólon e mama e alteração do metabolismo de medicamentos envolvidos na glucoronidação;
Proteção contra retinopatia diabética, polineuropatia simétrica distal e aterosclerose;	Impacto negativo na qualidade de vida: ansiedade, mau funcionamento físico e social;
Redução de lesão isquemia-perfusão em pacientes transplantados hepáticos;	Maior incidência de distúrbios de intolerância alimentar, menores concentrações de vitamina D e ácido fólico;
Proteção das ilhotas isoladas contra hipóxia e reduz processos inflamatórios subsequentes;	Risco de kernicterus em recém-nascidos;
Reduz o acúmulo de lipídeos hepáticos e inibição da doença hepática gordurosa;	Elevação de ALT, AST e GGT;
Ativação das células estreladas hepáticas;	Diminuição da meia-vida das hemácias;
Inibição da ativação plaquetária;	Deseritropoiese leve com incorporação defeituosa de ferro nos eritrócitos;
Redução do primeiro IAM à longo prazo;	Alteração da microbiota;
Atua como agente imunossupressor;	Aumento de desenvolvimento de cálculos biliares;
Reduz o risco de doenças autoimunes;	Altos custos médicos;
Fenótipo lipídico e IMC favoráveis;	Crises de hiperbilirrubinemia após exercícios intensos e dietas restritivas;

### Prognóstico

A SG é encontrada em 3 a 10% da população adulta e suas manifestações tendem a aparecer na segunda década da vida, no entanto, ela não causa nenhuma outra anormalidade da função hepática. (Ravindran, 2020; Hsu *et al.*, 2022). A SG não requer tratamentos específicos ou



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COMO A FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME DE GILBERT AFETA O DIA A DIA DOS  
PACIENTES PORTADORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA  
Gabriel Marzola Prates, Giovanna Marzola Prates, Giovanna Alves Ferreira,  
Isadora Zanetti Barion, Alessandra Cristina Pupin Silvério

uma dietoterapia, porém, exames genéticos podem ser feitos para auxiliar no diagnóstico, visando despreocupar os pacientes (Gu *et al.*, 2022).

Entretanto, para pessoas com SG, é recomendada uma abordagem que inclua triagem, aconselhamento, monitoramento e cuidados de saúde personalizados em situações como anestesia, gravidez, parto, cirurgia e programas de perda de peso (Kamal *et al.*, 2019).

### CONSIDERAÇÕES

Após as informações apresentadas no presente estudo, conclui-se que a SG é um distúrbio hereditário autossômico recessivo que diminui a atividade da enzima UDP-glicuroniltransferase, causando o aumento da bilirrubina não conjugada e culminando em manifestações físicas e alterações laboratoriais que podem agir de maneira benéfica ou maléfica, sendo os efeitos benéficos mais prevalentes no prognóstico do paciente e a icterícia a principal manifestação encontrada. No entanto, faz-se necessário salientar a importância de um acompanhamento clínico com um médico especialista, principalmente nos pacientes portadores de sintomas prejudiciais da hiperbilirrubinemia.

### REFERÊNCIAS

- ALIARAB, Azadeh *et al.* Effect of gilbert's syndrome associated polymorphic alleles (rs8175347 and rs4148323) of UDP-glucuronyl transferase on serum bilirubin level. **Meta Gene**, v. 26, p. 100788, 2020.
- EREMIASOVA, Lenka *et al.* Serum Bilirubin in the Czech Population—Relationship to the Risk of Myocardial Infarction in Males—. **Circulation Journal**, v. 84, n. 10, p. 1779-1785, 2020.
- GU, Leilei *et al.* Genetic testing of UGT1A1 in the diagnosis of Gilbert syndrome: The discovery of seven novel variants in the Chinese population. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, v. 10, n. 7, p. e1958, 2022.
- HANA, Claudia A. *et al.* Serum metabolomics analysis reveals increased lipid catabolism in mildly hyperbilirubinemic Gilbert's syndrome individuals. **Metabolism**, v. 125, p. 154913, 2021.
- HSU, Paul Wei-Che *et al.* The mutation hotspots at UGT1A locus may Be associated with gilbert's syndrome affecting the Taiwanese population. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 20, p. 12709, 2022.
- HUANG, May-Jen *et al.* Effect of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 activity on risk for developing Gilbert's syndrome. **The Kaohsiung Journal of Medical Sciences**, v. 35, n. 7, p. 432-439, 2019.
- HUANG, May-Jen; CHEN, Pei-Lain; HUANG, Ching-Shan. Bilirubin metabolism and UDP-glucuronosyltransferase 1A1 variants in Asians: Pathogenic implications and therapeutic response. **The Kaohsiung Journal of Medical Sciences**, v. 38, n. 8, p. 729-738, 2022.
- KAMAL, Sanaa *et al.* The frequency, clinical course, and health related quality of life in adults with Gilbert's syndrome: a longitudinal study. **BMC gastroenterology**, v. 19, p. 1-14, 2019.
- KANG, Ling-Ling; MA, Yong-Jian; ZHANG, Hou-De. Carbon monoxide breath test assessment of mild hemolysis in Gilbert's syndrome. **Medicine**, v. 99, n. 7, p. e19109, 2020.



**RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR**  
**ISSN 2675-6218**

COMO A FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME DE GILBERT AFETA O DIA A DIA DOS  
 PACIENTES PORTADORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA  
 Gabriel Marzola Prates, Giovanna Marzola Prates, Giovanna Alves Ferreira,  
 Isadora Zanetti Barion, Alessandra Cristina Pupin Silvério

MI, Xiao-xiao *et al.* Analysis of the UGT1A1 genotype in hyperbilirubinemia patients: differences in allele frequency and distribution. **BioMed Research International**, v. 2019, n. 1, p. 6272174, 2019.

RAVINDRAN, Ravi Rajan. Jaundice. **Surgery (Oxford)**, v. 38, n. 8, p. 446-452, 2020.

SOOD, Vikrant *et al.* Gilbert's syndrome in children with unconjugated hyperbilirubinemia—an analysis of 170 cases. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 88, p. 154-157, 2021.

SULTAN, Amir; KIFLU, Kibrewossen. Gilbert syndrome in a young Ethiopian man: first case report. **Ethiopian Journal of Health Sciences**, v. 31, n. 1, 2021.

VITEK, Libor *et al.* The physiology of bilirubin: health and disease equilibrium. **Trends in molecular medicine**, v. 29, n. 4, p. 315-328, 2023.

VITEK, Libor; BELLAROSA, Cristina; TIRIBELLI, Claudio. Induction of mild hyperbilirubinemia: hype or real therapeutic opportunity?. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 106, n. 3, p. 568-575, 2019.

VÍTEK, Libor; TIRIBELLI, Claudio. Gilbert's syndrome revisited. **Journal of hepatology**, 2023.

YAO, Miao-En *et al.* Physiologically increased total bilirubin is associated with reduced risk of first myocardial infarction: a meta-analysis and dose-response analysis. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 31, n. 4, p. 1016-1026, 2021.

YAO, Qing *et al.* Therapeutic application and construction of bilirubin incorporated nanoparticles. **Journal of Controlled Release**, v. 328, p. 407-424, 2020.

ZHANG, Meng *et al.* Compound heterozygous UGT1A1\* 28 and UGT1A1\* 6 or single homozygous UGT1A1\* 28 are major genotypes associated with Gilbert's syndrome in Chinese Han people. **Gene**, v. 781, p. 145526, 2021.

ZÖHRER, Patrick A. *et al.* Gilbert's syndrome and the gut microbiota—insights from the case-control BILIHEALTH study. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 11, p. 701109, 2021.