



DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE GILBERT, ASSOCIADO AOS EXAMES COMPLEMENTARES E ESTUDOS GENÉTICOS

DIAGNOSING GILBERT'S SYNDROME, ASSOCIATED WITH COMPLEMENTARY TESTS AND GENETIC STUDIES

Andressa Rodrigues SILVA
Faculdade Guarai (IESC/FAG)
E-mail: andressasilva47yrs@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0009-0005-1394-8831>

Marcos Vinicius Basilio MORAIS
Faculdade Guarai (IESC/FAG)
E-mail: mviniciusbasilio@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0009-0009-2164-8993>

Drielly Lima SANTANA
Faculdade Guarai (IESC/FAG)
E-mail: kc.driellysantana@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7971-350X>

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Gilbert (SG) faz referência a uma condição genética hereditária de caráter autossômico recessivo, acometendo principalmente o metabolismo da bilirrubina. Cerca de 4 a 10% da população mundial são afetadas por essa doença, as manifestações começam a ocorrer logo no início da adolescência, com o sexo masculino sendo o mais incidente. **Objetivo:** proporcionar a visibilidade dessa patologia genética e elucidar como ocorre o seu diagnóstico convencional e diferencial através das metodologias dispostas atualmente. **Materiais e métodos:** revisão bibliográfica exploratória de caráter qualitativo, no qual foram utilizados como fontes de pesquisas artigos científicos publicados nas bases de dados SCIELO, Pubmed, Statpearls e Google acadêmico no intervalo de junho 2023 a agosto de 2024. **Revisão de literatura:** A origem da fisiopatologia está relacionada a fatores genéticos ligados a uma “deficiência da enzima UGT1A1 e comprometimento da conjugação da bilirrubina na hiperbilirrubinemia hereditária não conjugada, que inclui a síndrome de Gilbert” acometida pela mutação genética. **Conclusão:** através desse estudo foi possível compreender que o diagnóstico por meio da genética do portador proporciona maiores

benefícios, bem como a diferenciação dessa patologia com outras condições, evitando reconhecimento incorreto. Entretanto, ainda existem alguns desafios que devem ser superados ao longo dos anos, principalmente envolvendo o custo e acesso, a interpretação e limitação dos testes genéticos.

Palavras-Chave: Síndrome de Gilbert. Hiperbilirrubinemia. Diagnóstico genético.

ABSTRACT

Introduction: Gilbert's Syndrome (GS) refers to an autosomal recessive hereditary genetic condition that mainly affects bilirubin metabolism. Approximately 4 to 10% of the world's population is affected by this disease. Symptoms begin to occur in early adolescence, with males being the most common. **Objective:** to provide visibility of this genetic pathology and to elucidate how its conventional and differential diagnosis occurs using currently available **methodologies:** Materials and methods: exploratory bibliographic review of a qualitative nature, in which scientific articles published in the SCIELO, Pubmed, Statpearls and Google Scholar databases between June 2023 and August 2024 were used as research sources. **Literature review:** The origin of the pathophysiology is related to genetic factors linked to a “UGT1A1 enzyme deficiency and impaired bilirubin conjugation in hereditary unconjugated hyperbilirubinemia, which includes Gilbert's syndrome” affected by the genetic mutation. **Conclusion:** through this study it was possible to understand that diagnosis through the carrier's genetics provides greater benefits, as well as differentiation of this pathology from other conditions, avoiding incorrect recognition. However, there are still some challenges that must be overcome over the years, mainly involving the cost and access, interpretation and limitations of genetic tests.

Keywords: Gilbert's syndrome. Hyperbilirubinemia. Genetic diagnosis.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Gilbert (SG) faz referência a uma condição genética hereditária de caráter autossômico recessivo, acometendo principalmente o metabolismo da bilirrubina. Conforme Fan et al. (2015) os dados epidemiológicos revelam que cerca de 4 a 10% da população mundial são afetadas por essa doença, as manifestações

começam a ocorrer logo no início da adolescência, com o sexo masculino sendo o mais incidente. No que diz respeito a fisiopatologia, está intimamente ligada a uma redução da atividade enzimática ocasionada por um distúrbio fisiológico hepático, fazendo com que exista uma concentração excessiva de pigmento não conjugado na corrente sanguínea, ocorrido em virtude de uma mutação genética (Santos et al, 2021).

O processo para a síntese de bilirrubina ocorre majoritariamente por consequência da deterioração do grupo Heme, advindo das “hemoglobinas envelhecidas, dos eritrócitos da medula óssea por eritropoiese ineficaz 3-5 e, em menor parte, formada a partir da degradação de outros complexos proteicos”. Martinele (2012) indica que o termo “hiperbilirrubinemia” está relacionado ao aumento dessa substância que pode ser apontada como um sinal em doenças hepáticas agudas ou crônicas, por cometerem manifestações clínicas semelhantes. Em situações fisiológicas, os hepatócitos responsabilizam-se em conjugar a bilirrubina indireta através da atividade enzimática, porém, na SG esse mecanismo acontece de forma ineficiente, comprometendo o funcionamento do metabolismo.

Nessa síndrome, os principais sinais clínicos envolvem recorrentes episódios de icterícia, termo que “significa amarelo, a partir das variações do latim icterus. Martinele (2012, p.01), relata que essa alteração caracteriza um depósito anormal de bilirrubina indireta em regiões ricas em elastina, expressadas principalmente na pele, mucosas e no plasma sanguíneo. A literatura descreve ainda, que os fatores ambientais vivenciados durante o cotidiano podem agravar o quadro icterico, sendo eles: jejum prolongado, desidratação, atividade física intensa, menstruação, privação de sono e até mesmo a instabilidade emocional são avaliadas como fatores de risco (Almeida et al, 2020).

No diagnóstico da SG, será investigado a hiperbilirrubinemia indireta que geralmente não excede mais do que 4,0 mg/dL no plasma sanguíneo, mas que possui a capacidade de expressar o quadro icterico no paciente. Dentre as condutas realizadas pelo profissional responsável, é comumente solicitado exames laboratoriais complementares afim de proporcionar uma avaliação geral do estado de saúde do paciente. Curiosamente, os testes que envolvem a averiguação do perfil hepático, hemograma completo e outros métodos tendem a apresentarem normalidade nos seus resultados, por isso, que na maioria dos casos a confirmação clínica pode ocorrer por

exclusão de patologias, sendo que para o diagnóstico o mais indicado é a pesquisa através do mapeamento genético (Pereira et al, 2021).

Dessa forma, surge a seguinte questão norteadora: como o diagnóstico da Síndrome de Gilbert, associado a exames complementares e estudos genéticos, pode impactar o manejo clínico e a qualidade de vida dos pacientes? Assim, essa pesquisa tem como principal objetivo proporcionar a visibilidade dessa patologia genética e elucidar como ocorre o seu diagnóstico convencional e diferencial através das metodologias dispostas atualmente.

MATERIAL E MÉTODOS

Nesse estudo evidenciou-se uma abordagem de revisão bibliográfica exploratória de caráter qualitativo, no qual foram utilizados como fontes de pesquisas artigos científicos publicados nas bases de dados SCIELO, Pubmed, Statpearls e Google acadêmico com o uso dos descritores “síndrome de Gilbert, hiperbilirrubinemia, diagnóstico genético durante o intervalo de junho 2023 a agosto de 2024. Foram selecionados 57 artigos, sendo descartados 42 trabalhos utilizando como critério de exclusão artigos que não condiziam com a temática do estudo e com o objetivo da pesquisa. Como critério de inclusão, utilizaram-se 30 artigos em português e inglês que abordam sobre a fisiopatologia e diagnóstico da síndrome de Gilbert.

Segundo Ferreira e Lima (2021) “A pesquisa científica é uma investigação metódica acerca de um determinado assunto com o objetivo de esclarecer aspectos em estudo”. Partindo dessa vertente, fica evidente que a revisão bibliográfica se baseia na análise de materiais já publicados, onde o pesquisador deverá efetuar uma leitura minuciosa afim de sistematizar as obras que se adequam a sua temática abordada, para que então, o objeto de estudo seja capaz de proporcionar o desenvolvimento do conhecimento científico e despertar a formação do pensamento crítico nos leitores.

REVISÃO DE LITERATURA

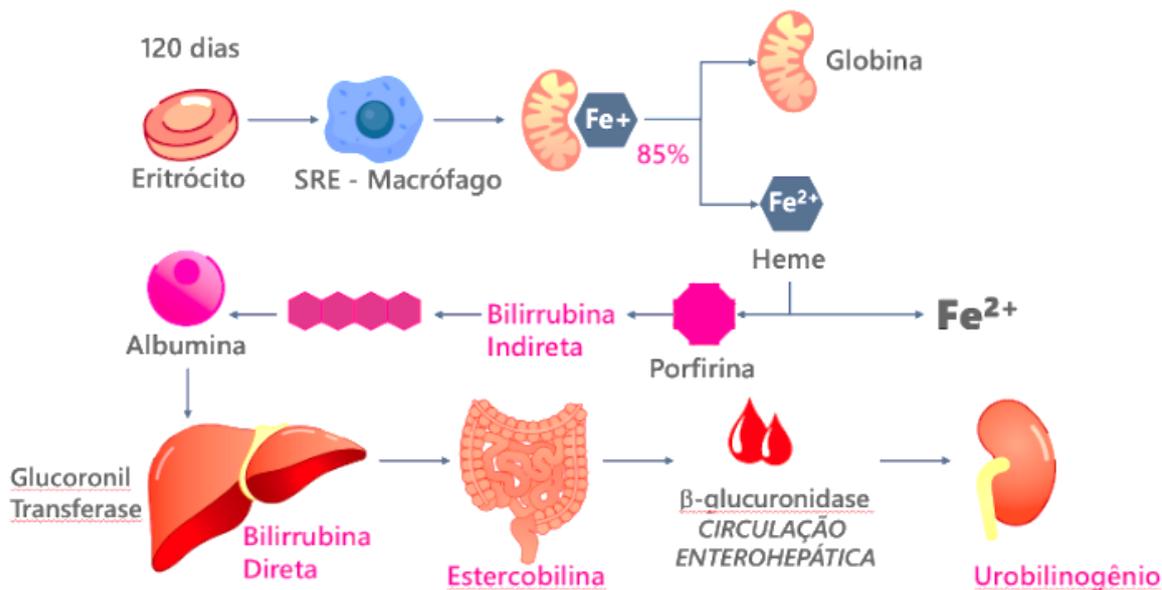
Fisiopatologia da Síndrome de Gilbert

O metabolismo da bilirrubina ocorre conforme as hemácias vão envelhecendo ao longo dos 120 dias, pois começam a demonstrar a perda de sua funcionalidade. Então, elas serão direcionadas principalmente ao baço para serem destruídas através

do rompimento celular natural ou processo de fagocitose. Quando acontece a hemólise dessas células, o produto presente em seu interior (hemoglobina) é desdobrado em duas partes importantes: globina e grupo Heme (Jones; Wayne, 2005).

Conseqüentemente, o grupo Heme sofrerá biotransformações para se tornar bilirrubina indireta, e ela estará ligada a albumina para ser transportada, afinal, trata-se de uma molécula lipossolúvel que ao ser encaminhada para o fígado, sofre atividade enzimática da glucuronil-transferase que possui a função de modificar a bilirrubina não conjugada. A bilirrubina direta ou conjugada: é a bilirrubina que é produzida no fígado a partir da bilirrubina indireta e está associada a um açúcar. Essa bilirrubina sofre ação direta da bile no intestino e é eliminada nas fezes e na urina (Lemos et al, 2022).

Já a bilirrubina indireta, quando circulando livremente é capaz de oferecer risco de toxicidade ao corpo humano, especialmente a região encefálica. A literatura descreve que as frações de não conjugadas representam no máximo 1% dos subprodutos excretados na bÍlis (Lemos et al, 2022).



Fonte: Carlomagno, 2023. Adaptado

Causas Mais Comuns da Síndrome de Gilbert

A origem da fisiopatologia está relacionada a fatores genéticos ligados a uma “deficiência da enzima UGT1A1 e comprometimento da conjugação da bilirrubina na

hiperbilirrubinemia hereditária não conjugada, que inclui a síndrome de Gilbert” acometida pela mutação genética (Baltimore et al, 2017).

Além disso, a síndrome descreve ainda várias ocorrências de sinais clínicos causados pela hiperbilirrubinemia transitória. O quadro icterico possui a possibilidade de se agravar com base em fatores ambientais vivenciados durante o cotidiano envolvendo jejum prolongado, desidratação, atividade física intensa, menstruação, privação de sono e o desequilíbrio emocional (Chandrasekhar et al, 2023).

Fatores Genéticos: O Papel do Gene UGT1A1

O padrão de transferência da SG fornece um cenário autossômico recessivo, ou seja, para doenças recessivas, há 25% de chance de a criança ser afetada, e 50% de chance de que eles sejam portadores do gene, mas não sejam afetados pela doença. Há também 25% de chance de não receber nenhum gene mutado. As doenças recessivas são mais susceptíveis de vir como uma surpresa a uma família, porque os pais de uma criança afetada são portadores não afetados, e que a doença pode não ter aparecido por várias gerações (Retina, 2002).

Uma pesquisa realizada por Martinelli (2012) relata que o fundamento genético dessa doença ocorre em razão de uma variante do gene UGT1 posicionado no cromossomo 2q37, encarregado de codificar uma proteína cuja funcionalidade está em promover a glucuronidação de vários substratos, incluindo principalmente, a bilirrubina não conjugada oriunda da deterioração das hemes proteínas. Efetivamente, essa mutação proporciona a inserção de 2 nucleotídeos [TA] na sequência do alelo, onde ele passará a apresentar sete repetições de A[TA]7TAA, ultrapassando a quantidade fisiológica caracterizada por possuir apenas seis repetições de nucleotídeos.

Outro trabalho realizado por (Silva et al, 2021) enfatiza que a patogênese genética afeta diretamente a UDP-glucuronosiltransferase, uma enzima responsável pela catalização da bilirrubina indireta, evidenciando que cerca de aproximadamente 30% da atividade enzimática ficará comprometida em virtude da transcrição mutada do gene, colaborando assim, para a expressão crônica da hiperbilirrubinemia.

Os autores Fretzayas et al. (2011) e Lee et al. (2010) abordam segmentos de estudos contrários aos expostos na literatura sobre a SG, apontando em suas pesquisas

que a redução da atividade exercida pela enzima UGT1A1, corresponde a ausência de 70% da glucuronidação em populações caucasianas homozigóticas.

Fatores Ambientais

Como já descrito anteriormente, a SG refere-se a uma desordem benigna que é frequentemente acionada pelos fatores ambientais. O jejum prolongado, por exemplo, pode levar a uma diminuição da capacidade hepática de metabolizar a bilirrubina, resultando em um aumento dos níveis dessa substância no sangue durante esses períodos, onde a produção de bilirrubina pode ser exacerbada devido à hemólise e a restrição calórica, afetando diretamente o funcionamento do organismo (Martins et al, 2023).

Além do jejum, o estresse também despenha um papel significativo no desenvolvimento da síndrome. As situações estressantes podem interferir nos níveis hormonais e prejudicar a funcionalidade do fígado, potencializando a elevação da bilirrubina. Outros fatores, como infecções e exercícios extenuantes, também podem contribuir para essa alteração. Já as infecções podem provocar uma resposta inflamatória que influencia na metabolização da bilirrubina, enquanto exercícios intensos podem causar a ruptura dos eritrócitos e aumentar ainda mais a produção desse metabolito bioquímico (Costa et al, 2022).

Segundo Cohen (2018, p.04)., em um estudo desenvolvido em 2018, mostram que a desidratação e o consumo de álcool excessivamente estão associados ao aumento dos níveis de bilirrubina em indivíduos com predisposição à síndrome de Gilbert. Outro fator importante de destacar envolve a desidratação, ela resulta em uma concentração acentuada de substâncias no sangue, incluindo a bilirrubina, enquanto o consumo excessivo de álcool pode danificar e aumentar a carga hepática. Alguns sintomas como dores abdominais, diarreia, fraqueza, náusea, cansaço também podem ser observados. Dessa forma, para atenuar os sinais e sintomas clínicos referentes a síndrome, será necessário estar atento aos fatores ambientais para entender como as situações cotidianas podem precipitar ou agravar essa condição aparentemente inócua (Silva et al, 2021).

Diagnóstico da Síndrome de Gilbert

Na SG os seus índices epidemiológicos indicam que entre 4 e 10% da população são afetados pela patologia, podendo evoluir até chegar em 16%, com o público quatro vezes superior no sexo masculino na fase do início da adolescência. Geralmente, os pacientes são assintomáticos e o aparecimento se dá por meio ocasional em exames laboratoriais de rotina ou em razão investigativa para outro quadro clínico (Chandrasekhar et al, 2023).

Geralmente, pacientes com SG tendem a expressar níveis de bilirrubina totais inferiores a 4 mg/dL evidenciando uma predominância de hiperbilirrubinemia indireta. Portanto, para conseguir um diagnóstico fidedigno deve-se antes realizar exames laboratoriais para avaliar a função hepática completa, buscando excluir patologias subjacentes que estejam ligadas ao aumento da bilirrubina. Caso os parâmetros hepáticos verificados se encontrem normais, faz-se interessante a solicitação de um hemograma a fim de acompanhar a investigação por meio da contagem de reticulócitos (Chandrasekhar et al, 2023).

Exames Complementares

Os exames complementares são indispensáveis pois oferecerem uma análise generalista do estado de saúde do paciente. Geralmente, uma anamnese detalhada do histórico clínico acompanhada do exame físico é suficiente para apontar a origem da icterícia, e caracterizar se estar relacionada ao hepatobiliar ou se surgiu de forma adjacente em virtude de uma doença de base. A investigação laboratorial é utilizada principalmente para realizar o diagnóstico diferencial das hiperbilirrubinemia e classificar se a origem corresponde em pré-hepática, hepatocelular ou obstrutiva. Dentre as análises solicitadas normalmente estão hemograma completo, perfil hepático, e as frações de bilirrubina são as mais comuns para compor a investigação e direcionamento na fase inicial (Rodrigues, 2024).

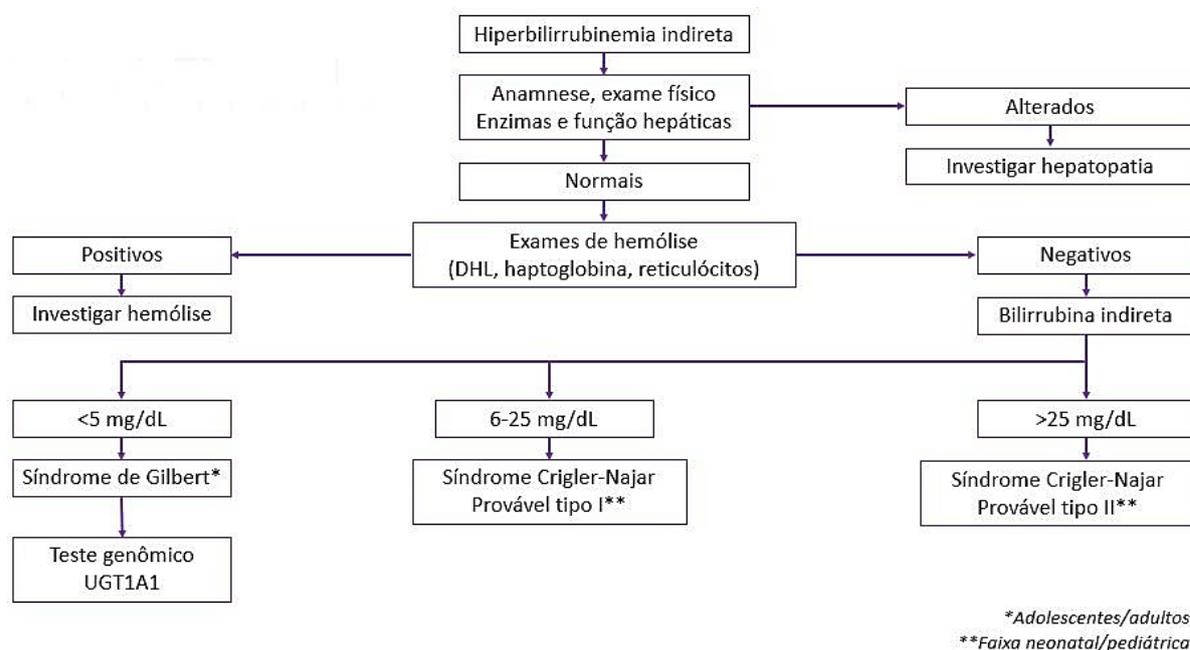
Na SG, cada teste corresponde a um importante no estudo da doença, por exemplo, o hemograma será válido para verificar se há uma diminuição na concentração de bilirrubina, além disso, podem englobar contagem de reticulócitos com intuito de observar se existe um aumento da distribuição dos eritrócitos e efetuar uma análise das distensões sanguíneas pesquisando transformações morfológicas ligadas a anemias hemolíticas. Na função hepática, os testes de AST e ALT visam

principalmente o monitoramento da integridade dos hepatócitos, conhecidos por representar a celularidade específica do fígado (Rodrigues, 2024).

Os exames de bilirrubina sérica são de suma importância em todo processo, pois eles vão proporcionar o direcionamento acerca da síndrome. Conforme descreve o processo de diagnóstico diferencial da hiperbilirrubinemia indireta, iniciando com a investigação clínica por meio de anamnese, exame físico e avaliação de enzimas e função hepática. Caso esses parâmetros estejam alterados, investiga-se uma possível hepatopatia. Se estiverem normais, seguem-se os exames de hemólise (DHL, haptoglobina e reticulócitos) para verificar a presença de destruição excessiva de hemácias. Se a hemólise for positiva, investiga-se a sua causa; se negativa, continua-se com a avaliação da bilirrubina indireta. Níveis de bilirrubina menores que 5 mg/dL são sugestivos de síndrome de Gilbert, necessitando confirmação com teste genômico do gene UGT1A1. Já níveis entre 6-25 mg/dL indicam síndrome de Crigler-Najjar tipo I (mais frequente na pediatria), e acima de 25 mg/dL, a síndrome de Crigler-Najjar tipo II.

Atualmente, para o diagnóstico da SG é realizada uma investigação de hiperbilirrubinemia indireta, conforme demonstra o fluxograma¹. Inicialmente, avalia-se o paciente por meio de anamnese, exame físico, enzimas hepáticas e função hepática. Se esses exames estiverem alterados, investiga-se uma hepatopatia; caso estejam normais, são realizados exames de hemólise (como DHL, haptoglobina e contagem de reticulócitos) para verificar a presença de destruição excessiva de hemácias. Se esses exames forem positivos, segue-se a investigação de hemólise. No entanto, se forem negativos, prossegue-se com a avaliação da bilirrubina indireta. Para valores menores que 5 mg/dL, sugere o diagnóstico da Síndrome de Gilbert. Para confirmação do diagnóstico é feito a análise do DNA do paciente através de um teste genômico para identificar mutações nesse gene (shapiro, 2014).

Fluxograma 1: Diagnóstico diferencial de hiperbilirrubinemia indireta, com investigação da síndrome como Gilbert.



Fonte: Sawada, 2023. Adaptado

Estudos Genéticos

Sabe-se que nas últimas décadas houve um grande avanço científico e principalmente tecnológico abrangendo as áreas de pesquisas genéticas, porém, essa alternativa apesar de ser a mais fiel que existe, possui ainda um custo elevado e muitas vezes se torna um empecilho para os pacientes, justamente por muitos não terem condições financeiras de realizá-lo. Os estudos genéticos envolvendo participantes humanos são procedimentos bastante rígidos e criteriosos, que necessitam estar de acordo com os padrões éticos dos comitês de pesquisa institucional ou nacional, amparando o paciente através do termo de consentimento exigido para a efetivação do estudo (Silveira et al, 2021).

A biologia molecular tornou-se uma grande contribuidora para o diagnóstico da SG, principalmente no que diz respeito a identificação da inserção [TA] promovida no gene UGT1A1 que se caracterizou como um importante marcador genético desta patogênese. A utilização da técnica molecular auxilia na descoberta de outras diversas mutações, evidenciando até aquelas com um grau mais elevado de complexidade e

servindo como base para além do diagnóstico genético, abrangendo também o aconselhamento e investigação pré-natal (Costa, 2004).

Para amplificar fragmentos de DNA por PCR convencional (também chamada de PCR semiquantitativa), é necessário um par de iniciadores oligonucleotídeos específicos (chamados iniciadores de desoxirribonucleotídeo trifosfato) que reconhecem o DNA que deve ser amplificado e um polímero de DNA (por exemplo, Taq DNA polimerase), amplamente utilizado em testes moleculares. O ciclo de PCR inclui desnaturação das fitas duplas de DNA, ruptura das ligações de hidrogênio, reconhecimento do primer (recozimento ou hibridização) com fragmentos específicos de DNA e, em seguida, polimerização da nova fita de DNA através da incorporação de nucleotídeos no primer. .3', então a corrente se estende na direção 5'-3' (Nascimento et al, 2010).

Neste contexto, surge a biomedicina como a área da ciência responsável desde as análises até os monitoramentos das doenças. O profissional biomédico é importantíssimo nesse cenário da SG, pois além de poder participar diretamente dos métodos laboratoriais convencionais, ele possui a habilitação geneticista que será fundamental no processo do diagnóstico genético. Recentemente, a RDC publicada pelo CFBM que regulamenta a atuação do biomédico geneticista relata que “Art. 4º O conselheiro geneticista deve esclarecer que a realização do diagnóstico de uma condição genética envolve não só o paciente analisado, como também outros membros de uma família, os quais podem ter o risco de serem portadores da mesma condição investigada” (Brasil, 2018).

A Importância do Diagnóstico da Síndrome de Gilbert

O tratamento para a síndrome de Gilbert pode ser considerado dispensável, pois se trata de uma condição benigna e não há razões para proceder com testes desnecessários. Apesar de não oferecer riscos maiores a saúde dos indivíduos afetados, é de suma importância que o seu diagnóstico seja evidenciado para que a bilirrubina indireta seja controlada, visto que, em altas concentrações podem ocorrer uma neurotoxicidade levando ao quadro de encefalopatia aguda ou crônica, e conseqüentemente, resultar em déficit cerebral, deficiência auditiva e crises convulsivas. Nesse contexto, para os recém-nascidos que são acometidos ou não pela

síndrome, e apresentaram quadro icterico existe atualmente um tratamento que faz uso da fototerapia utilizando lâmpadas de fibra óptica ou até mesmo as convencionais foram comprovadas sendo eficientes e não invasivas, uma alternativa ideal para a redução da hiperbilirrubinemia neonatal (Santos et al, 2015).

Bernardo 2012, argumenta que existem algumas medidas que podem ser executadas com objetivo de minimizar situações que consideramos como “gatilhos” com o intuito de controlar a bilirrubina indireta, sendo necessário evitar o jejum intermitente, esforço excessivo, desidratação, estresse entre outras circunstâncias deverão ser desviadas com o propósito extinguir a sintomatologia citada acima.

CONCLUSÃO

Portanto, através deste estudo foi possível compreender que o diagnóstico através da genética proporciona maiores benefícios, bem como diferenciação de outras condições evitando reconhecimento incorreto, orientação familiar útil para aconselhamentos genéticos, informações acerca do prognostico evidenciando que a SG não está associada a complicações graves. Entretanto, dentro dessa perspectiva ainda existem alguns desafios que devem ser superados ao longo dos anos, principalmente envolvendo o custo e acesso, visto que, essa tecnologia costuma ser cara e nem sempre está disponível dentro da realidade de algumas regiões ou pacientes. Outro fator a ser analisado também, diz respeito a interpretação e limitação dos testes genéticos, já que existe a possibilidade de nem todas as variantes serem devidamente identificadas, demonstrando resultados ambíguos ou de difícil análise (Monteiro et al, 2020).

Vale salientar, é de suma importância que a sociedade tenha conhecimento das patologias genéticas e como discorrem o seu diagnostico convencional e diferencial. Seguindo essa vertente, a visibilidade está relacionada em conseguir proporcionar uma investigação precoce seguido de tratamentos personalizados, e que trabalhem também toda parte de conscientização, suporte psicológico e educação para indivíduos que sejam afetados. Desse modo, as tecnologias genéticas dispostas atualmente são vistas como ferramenta de prevenção permitindo ao paciente uma qualidade de vida e monitoramento completo das possíveis alterações que podem ser expressas em seu material genético (Garcia et al, 2020).

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, J. R.; COSTA, L. M. Síndrome de Gilbert: aspectos clínicos e diagnósticos. **Jornal Brasileiro de Hepatologia**, v. 22, n. 1, p. 45-53, 2020.

BALTIMORE, D.; SMITH, J. R.; WATSON, L. H. Deficiência da enzima UGT1A1 e suas implicações na hiperbilirrubinemia hereditária. **Journal of Genetic Disorders**, v. 15, n. 4, p. 250-257, 2017.

BRASIL. **Conselho Federal de Biomedicina**. Resolução CFBM nº 197, de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre a regulamentação da atuação do biomédico geneticista. Diário Oficial da União, Brasília, 27 jul. 2018.

CAMARA, ALEXANDRE. SANARMED. **Resumo: Síndrome Ictericia**, 2020. ISSN 3. Disponível em: <https://sanarmed.com/sindrome-icterica/>. Acesso em: 05 outubro 2024.

CARLO MAGNO, Cadu. **Metabolismo da bilirrubina**. Afya, 12 jun. 2023. Disponível em: <<https://papers.afya.com.br>>. Acesso em: 01 out. 2024.

CHANDRASEKAR, V. T.; FAUST, . W.; JOÃO ., . síndrome de gilbert. **ilha do tesouro**, v. I, n. 12, p. 22, 2023.

CHANDRASEKHAR, A.; KUMAR, R.; PATEL, S. Fatores ambientais e seus efeitos na hiperbilirrubinemia transitória na síndrome de Gilbert. **Revista Internacional de Medicina**, v. 28, n. 1, p. 89-95, 2023.

COHEN, A.; GUTMAN, M.; SHARON, S. Efeitos da desidratação na metabolização da bilirrubina em indivíduos predispostos à síndrome de Gilbert. **Journal of Hepatology Research**, v. 50, n. 3, p. 300-308, 2018.

COSTA, R. F. A biologia molecular no diagnóstico da síndrome de Gilbert: identificação do gene UGT1A1 e suas implicações. São Paulo: Editora Genética, 2004.

COSTA, R. M.; PEREIRA, L. M.; SOUZA, A. F. O impacto do estresse na função hepática e na metabolização da bilirrubina em indivíduos com síndrome de Gilbert. **Journal of Clinical Biochemistry**, v. 45, n. 4, p. 345-352, 2022.

FABIANO TIMBÓ BARBOSA, T. 1. et al. Anestesia em pacientes com síndrome de gilbert. **relato de caso**, v. II, n. 3, p. 5, 2004.

FAN, J. et al. Gilbert's syndrome: A review of the literature. **Journal of Hepatology**, v. 63, n. 4, p. 893-902, 2015.

FERREIRA, J. R.; LIMA, S. A. A relevância da revisão bibliográfica na pesquisa acadêmica. **Cadernos de Pesquisa em Educação**, v. 15, n. 2, p. 30-40, 2021.

DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE GILBERT, ASSOCIADO AOS EXAMES COMPLEMENTARES E ESTUDOS GENÉTICOS. Andressa Rodrigues SILVA; Marcos Vinicius Basilio MORAIS; Drielly Lima SANTANA. JNT Facit Business and Technology Journal. QUALIS B1. ISSN: 2526-4281 - FLUXO CONTÍNUO. 2024 - MÊS DE OUTUBRO - Ed. 55. VOL. 01. Págs. 863-877. <http://revistas.faculdefacit.edu.br>. E-mail: jnt@faculdefacit.edu.br.

FRETZAYAS, A.; PAPANICOLAOU, I.; KOUTSOUKOS, N. Estudo da atividade da enzima UGT1A1 em populações caucasianas homocigóticas. **Hepatology Research**, v. 41, n. 3, p. 230-237, 2011.

JONES, J. D.; WAYNE, L. M. Metabolismo da bilirrubina e suas implicações clínicas. São Paulo: Editora Médica, 2005.

KST, O. GASTROPEDIA. **gastroenterologia**, 2023. ISSN USP. Disponível em: <https://gastropedia.pub/pt/gastroenterologia/figado/sindrome-de-gilbert-o-que-precisamos-saber/>. Acesso em: 30 setembro 2024.

LEI SUN, M. L. P. Z. M. T. M. C. M. Z. M. M. Q. M. E. W. M. Diferenças nas mutações do gene UGT1A1 e alterações hepáticas patológicas. **entre pacientes chineses com síndrome de Gilbert e síndrome de Crigler-Najjar tipo II**, v. II, n. 2, p. 24, 2017.

LEMOS, A. C.; SILVA, T. R.; PEREIRA, M. J. O metabolismo da bilirrubina: aspectos bioquímicos e clínicos. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 20, n. 2, p. 45-52, 2022.

LEMOS, M. Bilirrubina: O que é, direta. **Indireta e porque está alta**, v. I, n. 1, p. 3, 2022.
MARTINELE, A. M. Sinais clínicos da Síndrome de Gilbert: uma revisão. **Revista Brasileira de Hepatologia**, v. 8, n. 2, p. 1-10, 2012.

MARTINELLI, A. Síntese e metabolismo da bilirrubina e fisiopatologia da hiperbilirrubinemia associados á síndrome de gilberte. **revisao de literatura**, v. 22,2, n. 4, p. 5, 2010.

MARTINS, F. C.; ALMEIDA, T. R.; SILVA, J. P. Efeitos do jejum e da hemólise na metabolização da bilirrubina em indivíduos com síndrome de Gilbert. **Revista Brasileira de Hepatologia**, v. 29, n. 1, p. 55-62, 2023.

MARTINS, R. S.; SILVA, T. A. Diagnóstico e manejo da Síndrome de Gilbert: uma revisão. **Revista Brasileira de Gastroenterologia**, v. 25, n. 2, p. 95-104, 2022.

NASCIMENTO, A. M.; SILVA, J. R. **Técnicas de amplificação de DNA: PCR convencional e suas aplicações**. Rio de Janeiro: Editora Molecular, 2010.

PEREIRA, A. L.; SOUZA, M. C. Avaliação diagnóstica da Síndrome de Gilbert: uma análise crítica. **Jornal Brasileiro de Hepatologia**, v. 19, n. 3, p. 150-158, 2021.

RETINA. Os tres pricipais padrões de. **herança**, v. V, n. 1, p. 4, 2002.

SANTOS, L. F.; PEREIRA, R. G.; ALMEIDA, T. M. Epidemiologia e fisiopatologia da Síndrome de Gilbert. **Journal of Hepatology Studies**, v. 12, n. 3, p. 150-158, 2021.

SHAPIRO, S. M. Diagnosis of Gilbert syndrome and molecular analysis of UGT1A1. **Journal of Clinical Pathology**, v. 67, n. 10, p. 887-891, 2014.

DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE GILBERT, ASSOCIADO AOS EXAMES COMPLEMENTARES E ESTUDOS GENÉTICOS. Andressa Rodrigues SILVA; Marcos Vinicius Basilio MORAIS; Drielly Lima SANTANA. JNT Facit Business and Technology Journal. QUALIS B1. ISSN: 2526-4281 - FLUXO CONTÍNUO. 2024 - MÊS DE OUTUBRO - Ed. 55. VOL. 01. Págs. 863-877. <http://revistas.faculdadefacit.edu.br>. E-mail: jnt@faculdadefacit.edu.br.

SILVA, F. R.; MARTINS, L. S.; PEREIRA, D. A influência do consumo excessivo de álcool na função hepática e nos níveis de bilirrubina. **Alcohol and Liver Research**, v. 12, n. 4, p. 210-218, 2021.

SILVA, P. I. F., Silva, W. B., Murilo, B. M. C., & Ferreira, D. A. (2021). Síndrome de Gilbert e sua relação com doenças cardiovasculares. ***Revista de Patologia do Tocantins***, *8*(3). Doi:10.20873/uft.2446-6492.2021v8n3p130.

SILVEIRA, T. R.; FREITAS, J. C. Custos e acessibilidade em testes genéticos: uma análise crítica. **Revista Brasileira de Genética**, v. 15, n. 2, p. 120-134, 2021.