

REVISÃO LITERATURA

SÍNDROME DE GILBERT E SUA RELAÇÃO COM DOENÇAS CARDIOVASCULARES

GILBERT'S SYNDROME AND ITS RELATIONSHIP WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

Pedro Ithalo Francisco da Silva¹, Wagner Bernardo da Silva², Beatriz Maria da Conceição Murilo³, Davi Azevedo Ferreira⁴, Flávia Negromonte Souto Maior⁵.

 ACESSO LIVRE

Citação: Silva PIF, Silva WB, Murilo BMC, Ferreira DA. (2021) Síndrome de gilbert e sua relação com doenças cardiovasculares. Revista de Patologia do Tocantins, 8(1):.

Instituição: ¹Acadêmico de Farmácia, Centro de Educação e Saúde (CES) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Cuité-PB, Brasil. ²Acadêmico de Farmácia, Centro de Educação e Saúde (CES) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Cuité-PB, Brasil. ³Acadêmica de Farmácia, Centro de Educação e Saúde (CES) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Cuité-PB, Brasil.

⁴Acadêmico de Farmácia, Centro de Educação e Saúde (CES) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Cuité-PB, Brasil. ⁵Farmacêutica, Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Professora Adjunta da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

Autor correspondente: Pedro Ithalo Francisco da Silva. Olho D'Água da Bica, S/N, Cuité-PB. CEP: 58175-000 Telefone: (83) 99654-0847. E-mail: pedro.ithalo@estudante.ufcg.edu.br

Editor: Rosa A. C. G. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Publicado: 03 de novembro de 2021.

Direitos Autorais: © 2021 Silva et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de interesses: os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Gilbert (SG), caracterizada pelo aumento moderado de bilirrubina não conjugada (BNC), pode coexistir com outras condições mais clinicamente significativas e interferir em seus parâmetros clínicos e diagnósticos.

Objetivo: Identificar na literatura a relação da Síndrome de Gilbert com doenças cardiovasculares (DCV), além de trazer uma visão geral sobre a associação da bilirrubina ao metabolismo lipídico alterado e a outros parâmetros hematológicos.

Método: Trata-se de uma revisão integrativa, utilizando como fontes de pesquisa a SciELO, LILACS, PubMed e periódicos da CAPES. Artigos de revisão, relatos de casos, teses, dissertações e monografias foram excluídos. Os descritores "Doença de Gilbert", "doenças cardiovasculares", "hiperbilirrubinemia" e "testes hematológicos" foram utilizados no idioma inglês e seus correspondentes em português, empregando o operador booleano "AND".

Resultados: A busca nas bases de dados resultou na seleção de 11 artigos, publicados entre 2011 e 2017, que permitiram especular evidências sobre a relação existente entre a hiperbilirrubinemia leve na SG com as DCV. Níveis de estresse oxidativo reduzido, atenuação de ativação plaquetária e de processos pró-inflamatórios, hipocolesterolemia e outros achados foram associados à concentração de BNC.

Conclusão: Os estudos evidenciaram possíveis mecanismos que podem contribuir para a redução do risco de DCV em indivíduos com SG, principalmente na incidência de arritmias cardíacas, doença arterial coronariana e cardiopatias ateroscleróticas.

Palavras-chave: Doença de Gilbert; UDP-glucuronosiltransferase; Hiperbilirrubinemia; Doenças Cardiovasculares; Testes Hematológicos

ABSTRACT

Introduction: Gilbert's Syndrome (GS), characterized by a moderate increase in unconjugated bilirubin (UCB), can coexist with other more clinically significant conditions and interfere with its clinical and diagnostic parameters.

Objective: To identify in the literature the relationship between Gilbert's Syndrome and cardiovascular diseases (CVD), in addition to providing an overview of the association of bilirubin with altered lipid metabolism and other hematological parameters.

Method: This is an integrative review, using SciELO, LILACS, PubMed and CAPES journals as research sources. Review articles, case reports, theses, dissertations and monographs were excluded. The descriptors "Gilbert Disease", "cardiovascular diseases", "hyperbilirubinemia" and "hematologic tests" were used in english and their correspondents in portuguese, using the boolean operator "AND".

Results: The search in the databases resulted in the selection of 11 articles, published between 2011 and 2017, which allowed speculating evidence on the relationship between mild hyperbilirubinemia in GS and CVD. Levels of reduced oxidative stress, attenuation of platelet activation and pro-inflammatory processes, hypocholesterolemia and other findings were associated with UCB concentration.

Conclusion: The studies showed possible mechanisms that can contribute to the reduction of CVD risk in individuals with GS, mainly in the incidence of cardiac arrhythmias, coronary artery disease and atherosclerotic heart diseases.

Keywords: Gilbert Disease; UDP-glucuronosyltransferase; Hyperbilirubinemia; Cardiovascular Diseases; Hematologic Tests.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Gilbert (SG) é uma condição autossômica recessiva caracterizada por uma forma leve de hiperbilirrubinemia não conjugada (>1 mg/dL)^{1,2} que afeta de 3 a 10% da população em geral³. Em seu aspecto típico, a hiperbilirrubinemia é notada como icterícia leve intermitente pela ligeira elevação sérica da bilirrubina não conjugada (BNC), geralmente acima de 2,5 a 3 mg/dL, podendo ser exacerbada por esforço físico pesado, jejum, privação de sono, álcool, desidratação, cirurgia e doenças concomitantes^{4,5}.

A patogênese dessa síndrome é dependente da mutação genética de UDP-glucuronosiltransferase (UGT1A1), onde o alelo mutado apresenta sete repetições A[TA]₇TAA, diferente do normal que apresenta seis A[TA]₆TAA, levando a redução da transcrição do gene em cerca de 30%, o que resulta na diminuição da atividade da enzima UGT1A1 no fígado e um comprometimento da glucuronidação da BNC nos hepatócitos^{6,7}.

A bilirrubina é o produto final do catabolismo do grupo heme, liberado dos aminoácidos e hemoproteínas que contém esse grupamento, como o citocromo P450 e a hemoglobina. O grupo heme é metabolizado em monóxido de carbono, ferro e biliverdina pelas enzimas heme oxigenases (HOs). A biliverdina é reduzida a BNC pela bilirrubina redutase e é liberada no sangue, que ligada à albumina viaja para outros órgãos ou é transportada para o fígado, onde é conjugada com ácido glucurônico pela UGT1A1 antes de ser excretada para a bile⁸.

A hiperbilirrubinemia na SG é considerada uma condição benigna que não requer tratamento específico ou atenção médica de longo prazo, desde que não altere a histologia e função hepática, podendo coexistir com outras condições mais clinicamente significativas e até mesmo interferir em seus parâmetros clínicos e diagnósticos^{1,9}.

A doença cardiovascular (DCV) é uma dessas condições que podem sofrer alterações de parâmetros bioquímicos pela causalidade da bilirrubina circulante². As dislipidemias, colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) elevado, lipoproteínas de alta densidade (HDL) diminuídas, hipertensão arterial sistêmica (HAS) são alguns desses parâmetros alterados que se apresentam como fatores de risco independentes para a aterosclerose, acidente vascular cerebral (AVC) e doença isquêmica do coração (DIC)^{10,11}.

Os mecanismos de diminuição da taxa de DCV em pessoas com SG não são totalmente conhecidos, mas provavelmente são multifatoriais³. Nesse sentido, o objetivo do estudo foi identificar na literatura a relação da Síndrome de Gilbert com doenças cardiovasculares, além de trazer uma visão geral sobre a associação da bilirrubina ao metabolismo lipídico alterado e a outros parâmetros hematológicos.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa com abordagem qualitativa, apresentando um método que proporciona a síntese de conhecimento, permitindo incluir estudos experimentais e não experimentais para a compreensão completa do fenômeno analisado. Combina dados da literatura teórica e empírica e tem uma ampla gama de finalidades, como definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, análise de problemas metodológicos de uma área específica e a incorporação da aplicabilidade de resultados significativos na prática, proporcionando aos profissionais, melhor utilização das evidências elucidadas em inúmeros estudos atuais¹².

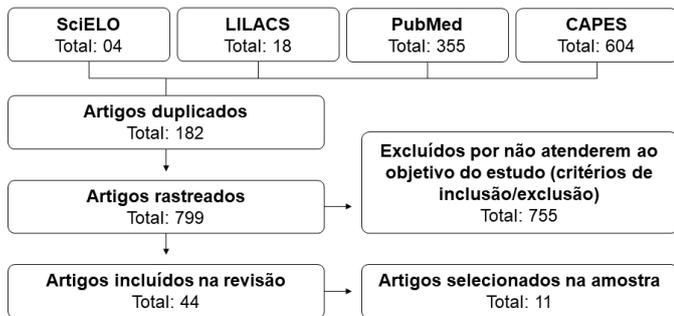
De forma análoga a metodologia utilizada por Costa et al.¹³, a estratégia PICO (“Patient/Problem”, “Intervention”, “Comparison” e “Outcomes”) foi utilizada a fim de estruturar a pergunta da pesquisa diante do problema proposto e identificar palavras-chaves ou descritores para a localização de estudos relevantes nas bases de dados selecionadas. Sendo “P” o problema da SG e DCV, “I” a intervenção da SG em pacientes com DCV, “C” a comparação ou controle de pacientes com SG e que possuem ou não DCV e/ou pacientes portadores ou não de DCV sem a SG, e “O” o desfecho que a literatura tem apontado sobre as manifestações dessa associação. Tendo isso, a questão foi: o que a literatura tem mostrado sobre as manifestações das doenças cardiovasculares em pacientes portadores da Síndrome de Gilbert?

A busca bibliográfica foi realizada no mês de março de 2021 nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), National Library of Medicine (PubMed) e Periódicos da CAPES.

Foram utilizados os seguintes descritores no idioma inglês e seus correspondentes em português “Doença de Gilbert”, “doenças cardiovasculares”, “hiperbilirrubinemia” e “testes hematológicos”, sendo empregado o operador booleano “AND”. A pesquisa incluiu artigos inteiramente disponíveis relacionados ao objetivo da pesquisa, publicados em um período de abrangência que foi do ano de 2010 a 2020. Foram excluídos artigos de revisão, relatos de casos, teses, dissertações e monografias.

A seleção dos artigos foi realizada através da leitura do título e palavras-chave, seguindo para leitura dos resumos que contemplavam os critérios de inclusão e, por fim, a leitura do artigo na íntegra. Sendo identificadas inicialmente 799 publicações indexadas nas bases de dados mencionadas. Após a leitura dos resumos que atenderam aos critérios, 44 foram incluídos por apresentarem potencial de contemplação do objetivo desse estudo. Desses, após a leitura exploratória, foram selecionados os artigos que continham informações pertinentes ao desenvolvimento da análise e resultados. A figura 1 ilustra as etapas do processo de seleção dos estudos incluídos nessa revisão.

Figura 1 – Fluxograma mostrando a seleção dos artigos incluídos na revisão.



Fonte: dados da pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A busca nas bases de dados resultou na seleção de 11 artigos publicados entre 2011 e 2017. Os resultados da literatura que apresentam uma relação ou associação da Síndrome de Gilbert com as doenças cardiovasculares estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1 – Achados da literatura sobre a Síndrome de Gilbert e sua relação com as doenças cardiovasculares (2010 a 2020).

Fonte: dados da pesquisa.

Artigo	Objetivo	Tipo de estudo	Desfecho
Sarlak et al. (2016) ¹⁴	Investigar a relação entre os níveis de bilirrubina não conjugada (BNC) e largura de distribuição de hemácias (RDW), NLR, PLR em pessoas com SG.	Transversal e retrospectivo	A BNC tem um efeito protetor nas DCV indiretamente por afetar os processos pró-inflamatórios. Existe uma associação negativa entre BNC e proporção de neutrófilos/linfócitos (NLR), e proporção de plaquetas/linfócitos (PLR) devido à baixa quantidade de contagem de DCV. Portanto, o efeito cardioprotetor da BNC se deve tanto a meios antioxidantes quanto anti-inflamatórios indiretamente.
Cüre et al. (2013) ¹⁵	Avaliar se os marcadores de risco de arritmia, como P _{QTd} e QTd, são reduzidos em pacientes com SG.	Observacional transversal	Nos pacientes com SG, o aumento dos níveis de bilirrubina está associado à diminuição da frequência cardíaca, dispersão da onda P (P _{QTd}) e dispersão QT (QTd), o que, consequentemente, pode diminuir a incidência de arritmias cardíacas e doença arterial coronariana.
Cüre et al. (2013) ¹⁶	Investigar o efeito protetor da bilirrubina sobre os níveis plasmáticos de APN e a espessura do EAT em pacientes com SG.	Observacional transversal	A espessura do tecido adiposo epicárdico (EAT) foi menor e os níveis de adiponectina sérica (APN) foram maiores no grupo SG em comparação com o grupo controle. A baixa espessura do EAT e os altos níveis de APN podem estar relacionados ao efeito protetor da bilirrubina nas cardiopatias ateroscleróticas em pacientes com SG.
Kundur et al. (2017) ¹⁷	Se a BNC está associada a fatores de risco trombótico (atividade plaquetária, função hemostática e inflamação) em indivíduos com SG.	Observacional transversal	Os resultados sugerem que o aumento dos níveis séricos de bilirrubina não conjugada na SG pode reduzir a agregação plaquetária ao inibir a produção de tromboxano (TXA ₂) e a interação entre o colágeno e os receptores plaquetários, semelhante aos medicamentos antiplaquetários atualmente usados, Aspirina e Revacepte.
Wallner et al. (2013) ¹⁸	Investigar se a BNC circulante levemente elevada está associada ao metabolismo lipídico alterado.	Observacional Coorte	A bilirrubina circulante elevada, particularmente na condição benigna da SG, está associada a concentrações reduzidas de biomarcadores lipídicos e de inflamação e tendência à diminuição do IMC. É demonstrado que indivíduos mais velhos, que geralmente apresentam maior risco de doença, são propensos a se beneficiar mais de uma hiperbilirrubinemia congênita leve.
Maruhashi et al. (2012) ¹⁹	Avaliar o papel do estresse oxidativo na função endotelial em pacientes com SG sem fatores de risco cardiovascular.	Observacional transversal	Pacientes com SG apresentaram baixos níveis de estresse oxidativo associado à hiperbilirrubinemia e aumento da vasodilatação dependente do endotélio (índices de estresse oxidativo menores na SG e vasodilatação mediada por fluxo maior do que em controles normais).

Cüre et al. (2013) ²⁰	Investigar os efeitos do aumento dos níveis de bilirrubina no volume plaquetário médio (VPM) e em outros parâmetros hematológicos.	Observacional transversal	O nível de volume plaquetário médio (VPM) foi encontrado para ser mais baixo nos pacientes com SG do que na população normal. Os níveis elevados de bilirrubina e níveis decrescentes de VPM e PCR em pacientes com SG podem ter um efeito na desaceleração do processo aterosclerótico.
Arslan et al. (2013) ²¹	Investigar os níveis de bilirrubina sérica e parâmetros de rigidez arterial em pacientes com SG.	Observacional	Pacientes com SG têm medições de velocidade da onda de pulso (VOP) mais baixas em comparação com indivíduos saudáveis, e os níveis de bilirrubina total e indireta também estão associados a medições de VOP. Esses achados podem indicar a diminuição da incidência de doença aterosclerótica em pacientes com SG.
Yüce et al. (2015) ¹¹	Investigar a relação entre a velocidade da onda de pulso (VOP) e a presença de SG.	Observacional transversal	A VOP entre os indivíduos com diagnóstico de SG foi menor do que entre um grupo de controle de indivíduos saudáveis não fumantes de mesma idade. O estudo também encontrou níveis séricos de PCR, LDL e níveis de pressão arterial diastólica e sistólica mais baixos no grupo SG do que no grupo controle.
Tapan et al. (2011) ²²	Investigar o papel do colesterol de lipoproteína de baixa densidade pequena e densa (sd-LDL-C) no mecanismo de diminuição da incidência de DCV na SG.	Observacional transversal	Os níveis circulantes de sg-LDL-C, LDL oxidado (ox-LDL) e Proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as) estão diminuídos em pacientes com SG. A hiperbilirrubinemia não conjugada desempenha um papel complexo na prevenção da aterosclerose nesses indivíduos. A bilirrubina, não apenas por seus efeitos antioxidantes, mas também pela diminuição dos níveis de sg-LDL-C, ox-LDL e PCR-as, sugere um papel ativo na prevenção da aterosclerose.
Boon et al. (2012) ²³	Avaliar se indivíduos com SG estão protegidos da oxidação do tiol e determinar se isso poderia explicar a redução de ox-LDL.	Observacional Coorte	Indivíduos com SG apresentaram tiol reduzido no plasma e status do estresse oxidativo melhorado. As concentrações absolutas de ox-LDL foram significativamente mais baixas nesses indivíduos. A bilirrubina circulante elevada está associada a um status melhorado do tiol circulante e hipocolesterolemia, o que poderia proteger da aterosclerose em pacientes com SG.

A evidência do aumento da bilirrubina circulante não conjugada está fortemente associada a polimorfismos que diminuem a indutibilidade em genes que controlam a conjugação da bilirrubina e, portanto, a excreção²⁴. Em altas concentrações, a bilirrubina atua como um metabólito altamente citotóxico, que pode causar danos cerebrais, enquanto em baixas concentrações, atua como um antioxidante endógeno⁸.

A hiperbilirrubinemia leve não conjugada na SG foi relacionada com o aumento da capacidade antioxidante circulante e redução do risco de DCV por alguns autores^{14,17-21}.

No estudo de Sarlak et al.¹⁴, investigou-se a largura de distribuição de hemácias (RDW), proporção de neutrófilos/linfócitos (NLR) e proporção de plaquetas/linfócitos (PLR) nos indivíduos com SG e comparou-se com os controles saudáveis. Tendo resultados onde NLR, PLR e níveis de hemácias foram maiores nos indivíduos com SG, e RDW semelhante em ambos os grupos. As contagens de plaquetas e linfócitos foram menores nos indivíduos com SG.

Níveis elevados de glóbulos vermelhos (RBC) em pessoas com SG também foram observados por Kundur et al.¹⁷, bem como o volume celular médio (MCV), hemoglobina celular média (HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM). No entanto, todos os parâmetros estavam dentro dos intervalos de referência normais. O volume plaquetário médio (VPM) que mostra a função e ativação das plaquetas foi encontrado baixo nesses indivíduos²⁰.

A BNC foi negativamente correlacionada com contagens de linfócitos, e positivamente correlacionada com RDW e PLR nos indivíduos com SG. Descobriu-se ainda, que houve uma redução na contagem de plaquetas em níveis séricos levemente elevados de BNC (1–4 mg/dL). Com isso, os autores sugerem que o efeito cardioprotetor da BNC se deve às formas antioxidantes e anti-inflamatórias indiretamente¹⁴.

RDW, NLR e PLR são os preditores de aterosclerose subclínica em níveis mais elevados e estão relacionados a eventos cardiovasculares adversos. Em indivíduos com SG, o NLR e PLR mais elevados podem ser devido às menores quantidades de

linfócitos, em comparação com a contagem de neutrófilos e plaquetas¹⁴.

As plaquetas são pequenos fragmentos celulares anucleados derivados de megacariócitos e conhecidos por suas funções hemostáticas. No local de uma lesão e sob condições de alto cisalhamento, rolam e aderem à matriz extracelular exposta. Quando ativas levam à ativação de integrina, a liberação do conteúdo dos grânulos e a formação de tromboxano A₂ (TxA₂), promovendo o recrutamento de plaquetas circulantes. Uma ativação plaquetária descontrolada pode levar à trombose patogênica²⁵.

Kundur et al.¹⁷ sugere novos mecanismos que contribuem para redução da agregação plaquetária induzida por colágeno e ácido araquidônico nos indivíduos com SG, visando as vias GPVI/integrina $\alpha 2\beta 1$ e ciclooxigenase-1 (COX-1)/TxA₂. O estudo traz ainda, que a expressão da proteína P-selectina reduzida foi significativamente correlacionada com o aumento das concentrações de bilirrubina, ou seja, essa expressão reduzida significa uma redução da desgranulação (grânulo- α) dependente da ativação plaquetária nesses indivíduos.

A P-selectina é liberada de grânulos- α de plaquetas e expressa por células endoteliais e leucócitos, medeia interações de leucócitos e plaquetas com o endotélio, bem como interações de plaquetas com leucócitos e outras plaquetas, tendo assim um papel central nos processos protrombóticos e de lesão arterial²⁶.

Níveis reduzidos de biomarcador inflamatório Proteína C Reativa de alta sensibilidade (PCR-as), um estado lipídico melhorado e atividade plaquetária reduzida, apoiam ainda mais uma hipótese emergente que pode contribuir para a proteção contra o desenvolvimento de DCV em indivíduos com SG¹⁷. Já que os níveis plasmáticos de PCR-as predizem o risco vascular com uma estimativa de efeito tão grande quanto o colesterol total ou HDL²⁷. Outros achados também mostraram que a PCR foi menor em pacientes com SG em comparação com o grupo controle^{11,15,16,20,22}.

Um estudo avaliou se os marcadores de risco de arritmia, como dispersão da onda P (Pd), dispersão QT (QTd) são reduzidos em pacientes com SG em comparação com indivíduos saudáveis. As medidas da onda P e do intervalo QT foram menores em pacientes com SG¹⁵.

A frequência cardíaca (FC) em repouso, relacionada à mortalidade cardiovascular, mortalidade não cardiovascular, morte súbita e doença arterial coronariana²⁸, foi significativamente menor em pacientes com SG do que no grupo controle. Esses achados mostram que as doenças cardíacas como a fibrilação atrial (FA) podem ser menores em pacientes com SG, de modo que eles podem ter uma expectativa de vida maior do que pessoas saudáveis¹⁵.

Biomarcadores bem aceitos do metabolismo de lipídios e adiposidade e também novos marcadores de risco de DCV associados a lipídios foram analisados por um estudo e comparados com controles pareados por idade e gênero. Os resultados mostraram que a bilirrubina circulante elevada, particularmente na condição benigna da SG, está associada a concentrações reduzidas de biomarcadores lipídicos e de inflamação e tendência à diminuição do índice de massa corporal (IMC)¹⁸.

Os resultados de Wallner et al.¹⁸, fornecem evidências que sugerem proteção contra dislipidemia e inflamação

relacionadas à idade. O IMC, o colesterol total, triacilgliceróis (TAG), colesterol (LDL-C), subfrações de LDL, Apolipoproteína B (Apo-B), a razão Apo-B / Apolipoproteína A1 (Apo-A1), proteína amiloide A sérica (SAA) e interleucina 6 (IL-6) foram significativamente menores em idosos com SG em comparação com controles pareados. Esse perfil lipídico alterado e o estado pró-inflamatório reduzido em indivíduos hiperbilirrubinêmicos, particularmente em indivíduos mais velhos, provavelmente contribuem adicionalmente para os efeitos antioxidantes benéficos comumente aceitos da bilirrubina.

Alguns estudos mostraram que os níveis de LDL foram menores em pacientes com SG em comparação com o grupo controle^{11,15,16,23}. Já os níveis de HDL foram significativamente mais elevados no grupo SG^{11,15,16}. Os níveis de lipoproteína de baixa densidade oxidada (ox-LDL) foi menor na SG^{22,23}, juntamente com o colesterol de lipoproteína de baixa densidade pequeno e denso (sd-LDL-C), um mediador dos estágios iniciais da aterosclerose²².

O controle de alguns fatores de risco independentes reduz de forma importante a morbimortalidade secundária à aterosclerose, como o controle da HAS que diminui a incidência do AVC e da DIC, e a redução do LDL-C que diminui o risco de infarto do miocárdio, do AVC e da mortalidade cardiovascular¹⁰. A bilirrubina, não apenas por seus efeitos antioxidantes, mas também pela diminuição dos níveis de sd-LDL-C e ox-LDL, simultaneamente com a diminuição de PCR-as, sugere um papel ativo na prevenção da aterosclerose²². Os baixos níveis de PCR e LDL indicam indiretamente o efeito potente da bilirrubina na redução do estresse oxidativo em pacientes com SG, bem como, menor peroxidação lipídica e inflamação^{11,16}.

A diminuição induzida pela bilirrubina no estresse oxidativo pode aumentar a vasodilatação dependente do endotélio em pacientes com SG, já que as concentrações séricas de LDL modificada com malondialdeído (MDA-LDL) e excreção urinária de 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (8-OHdG), como índices de estresse oxidativo, foram menores nesses pacientes, bem como, a vasodilatação mediada por fluxo (FMD) que foi maior nos pacientes com SG do que em indivíduos controle¹⁹.

Os estudos que investigaram a relação entre a velocidade da onda de pulso (VOP) e a presença de SG relataram que a VOP, ou seja, um preditor independente de eventos cardiovasculares, entre os pacientes com SG são significativamente menores do que no grupo controle^{11,21}. Os resultados de pressão arterial diastólica (PAD) também foram menores na SG^{11,16}, não havendo diferenças significativas entre os dois grupos em relação à pressão arterial sistólica (PAS)¹¹.

Arslan et al.²¹ demonstrou uma redução prevista nos riscos cardiovasculares por meio de parâmetros de rigidez arterial em pacientes com SG. A bilirrubina apresentou eficácia na prevenção da rigidez arterial por meio da diminuição do estresse oxidativo. Da mesma forma, o surgimento de uma VOP mais baixa, usada como um indicador da disfunção endotelial, também pode ser devido a essa redução de espécies reativas de oxigênio (ERO) pelo aumento dos níveis de bilirrubina.

O efeito protetor da bilirrubina nos níveis plasmáticos de adiponectina (APN) e na espessura do tecido adiposo epicárdico (EAT) foi investigado por Cüre et al.¹⁶. A correlação entre a bilirrubina e os níveis de APN foi positiva, não houve correlação com o EAT.

A espessura do EAT, associada à aterosclerose coronariana e que pode estar relacionada à diminuição da liberação de citocinas pró-inflamatórias, foi encontrada baixa no grupo SG em relação ao controle. Já os altos níveis de APN que foram observados no grupo SG, podendo estarem relacionados a um maior efeito anti-inflamatório e antioxidante, podem demonstrar efeito protetor sobre as DCV como a diminuição de processos ateroscleróticos¹⁶.

CONCLUSÃO

Os achados demonstraram que os indivíduos com SG apresentam baixos níveis de estresse oxidativo associado à hiperbilirrubinemia, bem como, um perfil lipídico melhorado e redução de atividade plaquetária e de mediadores pró-inflamatórios. Os estudos evidenciaram possíveis mecanismos que podem contribuir para a redução do risco de DCV nesses indivíduos, principalmente na incidência de arritmias cardíacas, doença arterial coronariana e cardiopatias ateroscleróticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Radu P, Atsmon J. Gilbert's syndrome - clinical and pharmacological implications. *Isr Med Assoc J*. 2001;3(8):593-598. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11519385>. PMID: 11519385.
- Bulmer AC, Verkade HJ, Wagner KH. Bilirubin and beyond: a review of lipid status in Gilbert's syndrome and its relevance to cardiovascular disease protection. *Prog Lipid Res*. 2013;52(2):193-205. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2012.11.001>. PMID: 23201182.
- Gürel E, Tigen MK. Protective effect of elevated bilirubin levels on cardiovascular disease in patients with Gilbert syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2015;43(7):591-3. <https://doi.org/10.5543/TKDA.2015.14868>. PMID: 26536982.
- Barbosa FT, Santos SMLD, Costa JSMBD, Bernardo RC. Anestesia em paciente com síndrome de Gilbert: relato de caso. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2004;54(3):399-403. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942004000300012>.
- Aliarab A, Yaghmaei B, Ghaderian SMH, Khoshnia M, Roshandel G, Babaei G, Joshaghani HR. Effect of Gilbert's syndrome associated polymorphic alleles (rs8175347 and rs4148323) of UDP-glucuronyl transferase on serum bilirubin level. *Meta Gene*. 2020;26:100788. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2020.100788>.
- Rodrigues C, Vieira E, Santos R, de Carvalho J, Santos-Silva A, Costa E, Bronze-da-Rocha E. Impact of UGT1A1 gene variants on total bilirubin levels in Gilbert syndrome patients and in healthy subjects. *Blood Cells Mol Dis*. 2012;48(3):166-72. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2012.01.004>. PMID: 22325916.
- Ivanov A, Semenova E. Gilbert's Syndrome, Bilirubin Level and UGT1A1*28 Genotype in Men of North-West Region of Russia. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.01.006>.
- Maruhashi T, Kihara Y, Higashi Y. Bilirubin and Endothelial Function. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(8):688-696. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17035>. PMID: 31270300.
- Kundur AR, Singh I, Bulmer AC. Bilirubin, platelet activation and heart disease: a missing link to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome? *Atherosclerosis*. 2015;239(1):73-84. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.042>. PMID: 25576848.
- Santos Filho RD, Martinez TL. Fatores de risco para doença cardiovascular: velhos e novos fatores de risco, velhos problemas! *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2002;46(3):212-214. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000300002>.
- Yüce S, Cüre E, Çiçek Y, Cumhur Cüre M, Yılmaz A, Kızılkaya B. Evaluation of aortic stiffness in Gilbert syndrome patients: a protective effect of elevated bilirubin levels. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2015;43(7):599-606. <https://doi.org/10.5543/TKDA.2015.44457>. PMID: 26536984.
- Souza MTD, Silva MDD, Carvalho RD. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*. 2010;8(1):102-106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>.
- Costa BCP, Sudré MRS, Santos IGM, Rodrigues D, Machado JP, Veiga EV. Pandemia COVID-19 e sua relação com a doença cardiovascular: revisão integrativa. *Saúde Coletiva*. 2020;10(59):4092-4105. <https://doi.org/10.36489/saudecoletiva.2020v10i59p4092-4105>.
- Sarlak H, Arslan E, Cakar M, Tanriseven M, Ozenc S, Akhan M, Bulucu F. Relation between unconjugated bilirubin and RDW, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio in Gilbert's syndrome. *Springerplus*. 2016;5(1):1392. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3085-5>. PMID: 27610311.
- Cüre E, Yüce S, Çiçek Y, Cüre MC. The effect of Gilbert's syndrome on the dispersions of QT interval and P-wave: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013;13(6):559-65. <https://doi.org/10.5152/akd.2013.180>. PMID: 23886900.
- Cüre E, Çiçek Y, Cumhur Cüre M, Yüce S, Kırbaş A, Yılmaz A. The evaluation of relationship between adiponectin levels and epicardial adipose tissue thickness with low cardiac risk in Gilbert's syndrome: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013;13(8):791-6. <https://doi.org/10.5152/akd.2013.266>. PMID: 24172837.
- Kundur AR, Santhakumar AB, Bulmer AC, Singh I. Mildly elevated unconjugated bilirubin is associated with reduced platelet activation-related thrombogenesis and inflammation in Gilbert's syndrome. *Platelets*. 2017;28(8):779-785. <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1280146>. PMID: 28300459.

18. Wallner M, Marculescu R, Doberer D, Wolzt M, Wagner O, Vitek L, Bulmer AC, Wagner KH. Protection from age-related increase in lipid biomarkers and inflammation contributes to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2013;125(5):257-64. <https://doi.org/10.1042/CS20120661>. PMID: 23566065.
19. 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. Hyperbilirubinemia, augmentation of endothelial function, and decrease in oxidative stress in Gilbert syndrome. *Circulation*. 2012;126(5):598-603. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105775>. PMID: 22773454.
20. Cure MC, Cure E, Kirbas A, Cicek AC, Yuce S. The effects of Gilbert's syndrome on the mean platelet volume and other hematological parameters. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24(5):484-8. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e32835e4230>. PMID: 23348429.
21. Arslan E, Çakar M, Şarlak H, Kılınc A, Demirbaş S, Ay SA, Karaman M, Bulucu F, Sağlam K. Investigation of the aortic pulse wave velocity in patients with Gilbert's syndrome. *Clin Exp Hypertens*. 2013;35(7):512-5. <https://doi.org/10.3109/10641963.2012.758277>. PMID: 23286369.
22. Tapan S, Karadurmus N, Dogru T, Ercin CN, Tasci I, Bilgi C, Kurt I, Erbil MK. Decreased small dense LDL levels in Gilbert's syndrome. *Clin Biochem*. 2011;44(4):300-3. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2010.12.003>. PMID: 21167147.
23. Boon AC, Hawkins CL, Bisht K, Coombes JS, Bakrania B, Wagner KH, Bulmer AC. O LDL oxidado circulante reduzido está associado à hipocolesterolemia e ao aumento do status do tiol na síndrome de Gilbert. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(10):2120. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.03.002>. PMID: 22521902.
24. Wagner KH, Shiels RG, Lang CA, Seyed Khoei N, Bulmer AC. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018;55(2):129-139. <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1428526>. PMID: 29390925.
25. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev*. 2015;29(3):153-62. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.10.003>. PMID: 25468720.
26. Merten M, Thiagarajan P. P-selectin in arterial thrombosis. *Z Kardiol*. 2004;93(11):855-63. <https://doi.org/10.1007/s00392-004-0146-5>. PMID: 15568145.
27. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145-56. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306656>. PMID: 26837745.
28. Nauman J, Janszky I, Vatten LJ, Wisløff U. Temporal Changes in Resting Heart Rate and Deaths From Ischemic Heart Disease. *JAMA*. 2011;306(23):2579-2587. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1826>.