

Síntese e metabolismo da bilirrubina e fisiopatologia da hiperbilirrubinemia associados à Síndrome de Gilbert: revisão de literatura

Bilirubin synthesis and metabolism, and hyperbilirubinemia associated with Gilbert's Syndrome: A review of the literature

Anderson Martelli¹

RESUMO

¹ Biólogo da Secretaria de Meio Ambiente de Itapira, Itapira, SP – Brasil.

A icterícia é sinal clínico comum a várias condições patológicas, podendo ser evidenciada em vários locais do organismo devido à grande capacidade de impregnação do pigmento biliar. A icterícia torna-se evidente quando a concentração plasmática encontra-se acima de 2,5 a 3,0 mg/dL. O presente trabalho retrata o metabolismo fisiológico dos pigmentos biliares concomitantemente com a síntese e metabolismo de bilirrubina, assim como processos fisiopatológicos causados pelo aumento da bilirrubina plasmática (hiperbilirrubinemia), como ocorre na síndrome de Gilbert, caracterizada pela deficiência enzimática, que se manifesta clinicamente como icterícia. Compreender os passos da formação e excreção da bilirrubina é fundamental para a compreensão das manifestações clínicas e que ocorrem na icterícia, facilitando o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da hiperbilirrubinemia, como ocorrem na síndrome de Gilbert.

Palavras-chave: Icterícia; Bilirrubina; Hiperbilirrubinemia; Doença de Gilbert.

ABSTRACT

Jaundice is a common clinical manifestation of several pathological conditions. It can be found in several parts of the body because of the high impregnation capacity of the bile pigment. Jaundice is evident when plasmatic concentration is higher than 2.5 – 3.0 mg/dL. This paper describes the physiological metabolism of bile pigments concomitantly with bilirubin synthesis and metabolism, as well as the pathophysiological processes derived from increased plasmatic bilirubin (hyperbilirubinemia). This is a circumstance typical of the Gilbert's syndrome, which causes enzymatic deficiency that is clinically manifested as jaundice. Knowledge of the steps of bilirubin formation and excretion is crucial to shed light into the clinical manifestations of jaundice and thus gain more understanding of the physiological mechanisms of hyperbilirubinemia associated with Gilbert's syndrome.

Key words: Jaundice; Bilirubin; Hperbilirubinemia; Gilbert's disease.

Recebido em: 27/10/2009
Aprovado em: 01/09/2010

Instituição
Secretaria de Meio Ambiente de Itapira
Itapira, SP – Brasil

Endereço para correspondência:
Anderson Martelli
Rua Duque de Caxias, 229
Bairro: Centro
Itapira, SP – Brasil
Cep: 13974-345
E-mail: martelli@fcm.unicamp.br

INTRODUÇÃO

A palavra icterícia significa amarelo, a partir das variações do latim *icterus*, que, por sua vez, tem origem no radical grego *ikteros*. Caracteriza a condição de coloração amarelada do plasma, pele e mucosas, determinada pelo acúmulo dos pigmentos biliares.¹

A detecção de icterícia tem importante valor semiológico. Reflete perturbações na síntese ou nas etapas do metabolismo e excreção da bilirrubina e pode ser ma-

nifestação clínica de inúmeras doenças hepáticas e não hepáticas. A icterícia pode ser a primeira ou a única manifestação de hepatopatia.²

Pode ser evidenciada na esclera, pele, língua e outros locais ricos em elastina, devido à grande capacidade desses tecidos de se impregnarem do pigmento biliar.^{1,3}

A icterícia é evidente quando a bilirrubina está acima de 2,5 a 3 mg/dL.³

Em estágio mais avançado, a urina, a lágrima e até o suor podem se apresentar amarelados devido ao acúmulo de bilirrubina conjugada.¹

O metabolismo dos pigmentos biliares revela a produção de bilirrubina como produto final da degradação do grupo heme, o qual pode provir das hemoglobinas envelhecidas, dos eritrócitos da medula óssea por eritropoese ineficaz³⁻⁵ e, em menor parte, formada a partir da degradação de outros complexos proteicos (catalase, mioglobina e citocromo P-450)¹, especialmente no baço, onde é posteriormente transportado para o fígado pela circulação esplênica.⁶

A bilirrubinemia está em excesso quando a produção de bilirrubina é elevada e atinge o máximo da capacidade de ligação do pigmento pela albumina, sai da circulação e dirige-se para vários tecidos, em especial fígado, rins, pulmões, coração, glândulas suprarrenais e cérebro.⁶

As concentrações elevadas de bilirrubina, quando depositadas na pele e esclerótica, nem sempre significam que a bilirrubina sérica reflita realmente a concentração do composto acumulado.⁶

METABOLISMO FISIOLÓGICO DA BILIRRUBINA

O metabolismo da bilirrubina pode ser subdividido em captação, armazenamento, conjugação e secreção hepática, na qual se encontram enzimas cujas atividades podem ser alteradas causando processos patogênicos.⁶

As hemácias são formadas na medula óssea e se destinam ao sistema circulatório, circulam por 120 dias e são destruídas. No transcorrer desse período, seu sistema metabólico torna-se cada vez menos ativo, a sua membrana fica mais frágil (senescente) e rompe-se durante sua passagem em lugares estreitos.⁷

Muitas hemácias se autodestroem no baço, onde os espaços entre as trabéculas estruturais da polpa vermelha pelos quais devem passar a maioria das hemácias medem apenas 3 µm de largura em comparação com o diâmetro de 8 µm das hemácias.⁷

A ruptura das hemácias libera a hemoglobina, que é fagocitada de imediato pelos macrófagos em muitas partes do organismo, especialmente pelas células de Kupffer, no fígado, e pelos macrófagos no baço e na medula óssea.⁷

É captada pelo sistema retículo-endotelial, sendo transformada a sua hemoglobina pela *heme-oxigenase* em biliverdina, monóxido de carbono e ferro. A *biliverdina-redutase* converte a biliverdina em bilirrubina livre, sendo gradualmente liberada dos macrófagos para o plasma.^{3,7}

A taxa de conversão da biliverdina em bilirrubina livre é de 4 mg/kg/dia. Essa bilirrubina é lipossolúvel e apolar, podendo ligar-se à albumina e sua fração livre atravessar a barreira hematoencefálica.

A bilirrubina livre atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, sendo potencialmente tóxica para o tecido nervoso.

A afinidade da bilirrubina pelo tecido nervoso não conjugada concomitante às concentrações elevadas no sangue em recém-nascidos pode impregnar os gânglios da base, causando kernicterus².

A bilirrubina sérica se liga fortemente à albumina plasmática, sendo transportada por todo o sangue e fluido intersticiais.^{1,7}

Observa-se que a pequena fração de bilirrubina não ligada ao plasma pode aumentar na doença hemolítica grave ou quando drogas ligadoras de proteínas deslocam a bilirrubina da albumina.⁵

A bilirrubina ligada às proteínas plasmáticas é denominada “livre”, a fim de distinguir-se da forma conjugada.

A bilirrubina livre, quando chega ao fígado, é recolhida pelos hepatócitos por meio de sistemas proteicos, transportadores de membrana (proteínas X e Y), num processo chamado captação.¹

É a seguir liberada da albumina plasmática⁷ e conjugada por ação de enzimas microssomais (*UDP glicuroniltransferase*) com uma ou duas moléculas de ácido glicurônico, formando um composto mais polar e hidrossolúvel, a “bilirrubina conjugada”.^{1,3}

Parte dessa bilirrubina liberada nos hepatócitos pode-se ligar a uma proteína citoplasmática denominada ligandina, etapa posterior à sua conjugação, que impede o efluxo dessa substância do hepatócito para o plasma.²

A bilirrubina conjugada é excretada através do polo biliar dos hepatócitos que está em íntimo contato com os canalículos biliares^{1,3} e daí para os intestinos.

A conjugação da bilirrubina ocorre majoritariamente no fígado, sendo também observada nas células dos túbulos renais e nos enterócitos.

A bilirrubina conjugada é transportada como complexo lipídico-micelar até o duodeno através do ducto biliar principal, sendo desconjugada e reduzida no cólon por ação das *glicuronidases* bacterianas, formando os urobilinogênios (Figura 1).¹

Essas moléculas são excretadas nas fezes, em sua maioria, e pequena parte é reabsorvida através da mucosa intestinal e volta ao fígado pelo sistema porta, constituindo o ciclo entero-hepático da bilirrubina¹; e cerca de 5% são excretados na urina pelos rins.⁷

A ligação forte da bilirrubina não conjugada com a albumina plasmática e o estabelecimento de interações fracas com os sais biliares, micelas mistas e vesículas lipídicas tornam-se sua excreção renal limitada, razão pela qual é eliminada, sobretudo pelo fígado.⁶

CLASSIFICAÇÃO E ETIOLOGIA DAS ICTERÍCIAS

A bilirrubina não conjugada, quanto aos glucuronídeos de bilirrubina (conjugada), pode acumular-se

sistematicamente e depositar-se nos tecidos, dando origem à icterícia.

Essa icterícia torna-se evidente quando as concentrações de bilirrubina sérica sobem acima de 2,0 a 3,0 mg/dL, ocorrendo quando o equilíbrio entre a produção e a remoção é perturbado por um ou mais dos seguintes mecanismos:

- **produção excessiva de bilirrubinas:** pode ocorrer nas anemias hemolíticas, reabsorção de sangue de hemorragias internas e nas síndromes de eritropoese ineficaz.
- **captação reduzida pelo hepatócito:** nas interferências de drogas com sistemas de transportes na membrana e alguns casos na síndrome de Gilbert.
- **conjugação prejudicada:** aparece nas icterícias fisiológicas do recém-nascido, nas deficiências genéticas da atividade de UGT1A1 (síndrome de Crigler-Najjar I e II, síndrome de Gilbert) e na doença hepacelular difusa.
- **excreção hepatocelular reduzida:** pode ocorrer na deficiência de transportadores na membrana canalicular (síndrome de Dubin-Johnson);
- **fluxo biliar prejudicado:** como nas colestase.

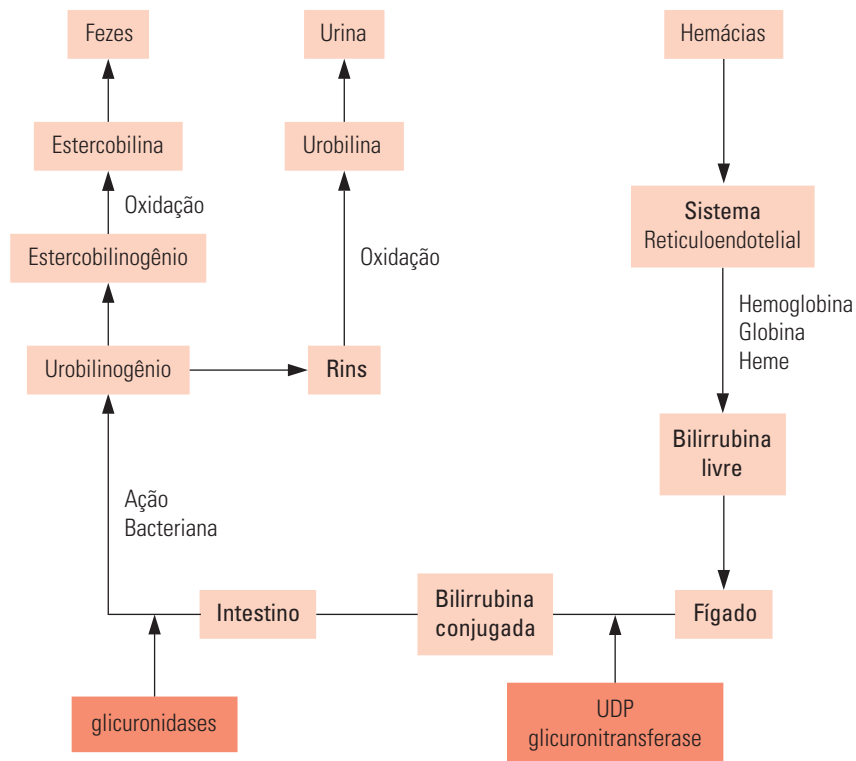


Figura 1 - Metabolismo da bilirrubina – Esquema mostrando o metabolismo da bilirrubina e a ação da UDP glicuronitransferase na síntese da bilirrubina conjugada. A deficiência dessa enzima pode acarretar aumento da bilirrubina indireta no plasma, causando icterícia.

Os três primeiros produzem hiperbilirrubinemia não conjugada e os dois últimos hiperbilirrubinemia predominantemente conjugada.⁵

SÍNDROME DE GILBERT E HIPERBILIRRUBINEMIA

A síndrome de Gilbert foi descrita no início do século 20 por Gilbert e Lereboullet.⁴ Sua principal característica constitui-se no aparecimento de discreta hiperbilirrubinemia indireta, cronicamente recorrente.^{3,8} Sua causa primária é a redução na atividade de glucuronidação hepática da bilirrubina.⁵

Atinge aproximadamente 5 a 10% da população, sendo mais frequentemente descrita em adultos jovens⁸, com incidência quatro vezes superior no sexo masculino^{3,4}. Em geral é associada a períodos de baixa ingestão, na vigência de doenças intercorrentes⁸, quando os pacientes são submetidos a estresse ou exercícios, durante a fase de sangramento ativo do ciclo menstrual, podendo ocorrer antes, durante ou após o ato anestésico.³

A base genética dessa doença foi descrita há 10 anos. Uma variante do promotor para o gene codificador uridinodifosfoglucuronato glucuronosiltransferase 1 (UGT1) seria a responsável pela redução da formação de glucuronídeos de bilirrubina, deficiência esta causadora da síndrome.⁸

A enzima conjugadora hepática, UGT1A1, é produto do gene *UGT1* localizado no cromossomo 2q37, considerada membro da família de UGTs que catalisam a glucuronidação de vários substratos.⁵

A enzima UGT1A1 está localizada principalmente no retículo endoplasmático agranular e granular dos hepatócitos, como única isoforma que catalisa a glucuronidação da bilirrubina.⁵

A transcrição (RNA mensageiro) contém base adicional TA no promotor TATAA, que origina 7(A[TA]7TAA) em lugar do usual 6(A[TA]6TAA).⁸

Os genótipos 6/6, 6/7 e 7/7 apresentam, respectivamente, frequências de 0,57, 0,32 e 0,10; enquanto 5/5 e 7/8 são encontrados em apenas 3% da população.⁹

Esse transcrito, recentemente renomeado como UGT1A1*285, reduz 80% da glucuronização hepática nos homocigotos. Esses indivíduos apresentam, ainda, reduzido aumento na produção de bilirrubina, responsável por níveis discretamente aumentados de bilirrubinemia total. Tais níveis não são responsáveis por hiperbilirrubinemias significativas (>15 mg/dL), a

não ser que sejam associados a quadros causadores de aumento expressivo de produção de bilirrubina.⁸

A concomitância da deficiência de glicose 6 fosfato desidrogenase (G6PD)7 pode levar a hiperbilirrubinemias graves e kernicterus. Na deficiência dessa enzima, sem associação com a síndrome de Gilbert, as hiperbilirrubinemias importantes (>15 mg/dL) são raras (9,7%). Nos heterocigotos para Gilbert, esses valores ocorrem em 31,6%; nos homocigotos, aumentam para 50%. Sua associação com β -talassemia também foi comprovada.⁸

A descrição desse caso chama a atenção para a associação pouco frequente de doença hemolítica pelo fator Rh e icterícia prolongada, porém é de suma importância, por produzir hiperbilirrubinemias muito intensas, recorrentes e se não tratadas convenientemente podem conduzir a kernicterus.⁸

A identificação dos portadores da síndrome de Gilbert como doença geneticamente transmitida deve alertar os familiares para a possibilidade de aparecimento de icterícias importantes em irmãos e descendentes futuros, permitindo, em outras gravidezes, o aconselhamento e acompanhamento em maternidades dotadas de recursos adequados.⁸

Vale ainda lembrar que cerca de 40% da população possuem pelo menos um alelo do promotor da síndrome de Gilbert.

O diagnóstico da síndrome pode ser feito observando-se a história familiar, a duração da doença, a ausência de outras hepatopatias que justifiquem a icterícia e o seu aparecimento pelos fatores predisponentes, como: jejum, menstruação, estresse e exercícios, podendo ser confirmado pela melhora da icterícia após o uso de fenobarbital e pela piora após o uso de ácido nicotínico por via venosa.³

A síndrome de Gilbert não apresenta consequência clínica, exceto a ansiedade que um paciente icterício poderia justificavelmente experimentar com essa condição inócua sob os demais aspectos.⁵

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A icterícia é sinal de grande interesse para o médico e o paciente. Representa manifestação visível de doença, seja hepática ou não, quando os níveis de bilirrubinemia ultrapassam 2 mg/dL. Na síndrome de Gilbert a icterícia ocorre de forma ocasional, sendo caracterizada pela redução da atividade da enzima *UDP-glucuronil-transferase* em graus variados, o que faz com que a síndrome se manifeste diferentemente

de pessoa para pessoa. O único inconveniente mais sério da síndrome é que algumas drogas que necessitam da *UDP-glucuronil-transferase* para a sua metabolização podem ter o seu efeito prolongado. Sua identificação como doença geneticamente transmitida deve alertar os familiares para a possibilidade de aparecimento de icterícias importantes em irmãos e descendentes futuros, permitindo, em outras gravidezes, o aconselhamento e acompanhamento em maternidades dotadas de recursos adequados.

REFERÊNCIAS

1. Franchi-Teixeira AR, Antoniali F, Boin IFSF, Leonardi, LS. Icterícia Obstrutiva: conceito, classificação, etiologia e fisiopatologia. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 1997 abr./jun; 30:159-63.
2. Martinelli ALC, Icterícia,. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2004 jul/dez; 37: 246-52.
3. Barbosa FT, Santos SML, Costa JSMB, Bernardo RC. Anestesia em Paciente com Síndrome de Gilbert. *Relato de Caso. Rev Bras Anesthesiol*, 2004; 54: 3:399-403.
4. Gonçalves JV, Leitão J, Rodrigues B, Mouro AM, QUINA MG. Síndrome de Gilbert Breve revisão a propósito de 5 caso. *Med Inter*. 1997; 4: 1: 53-5.
5. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins e Cotran Patologia - Bases patológicas das doenças. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
6. Schinoni MI. Fisiologia hepática. *Gaz Méd Bahia*. 2006; 76 (Sup. 1):S5-S9.
7. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 11ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.
8. Facchini FP, Assis AM. Hiperbilirrubinemia neonatal prolongada devido à associação entre síndrome de Gilbert e doença hemolítica por incompatibilidade RhD. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81:421-4.
9. Abnet CC, Fagunde RB, Strickland PT, et al. The influence of genetic polymorphisms in Ahr, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, GST M1, GST T1 and UGT1A1 on urine 1-hydroxypyrene glucuronide concentrations in healthy subjects from Rio Grande do Sul, Brazil. *Carcinogenesis*. 2007 Jan; 28(1):112-7.