

239

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIENCIAS DA SAUDE
FACULDADE DE MEDICINA

- SINDROME DE GILBERT -
UM ESTUDO DIAGNOSTICO

AUTORAS:

Dda. MARIA HELENA B. KREUTZFELD

Dda. SHEILA RIBEIRO

ORIENTADORES:

Dr. WALDOMIRO DANTAS

Dr. OTAVIO GALVAO FILHO

FLORIANOPOLIS

1992

AGRADECIMENTOS

Aos Drs. Waldomiro Dantas e Otávio Galvão Filho pela colaboração e orientação.

Ao Dr. Lúcio José Botelho pela valiosa e sempre pronta ajuda.

A todos os funcionários do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário, especialmente aos Drs. Moisés Isidro Coelho e José Tadeu Pinheiro e ao bioquímico Saulo Martins.

A Eliane Maria Liberatone e Maria da Graça Balen do Serviço de Nutrição e Dietética.

E principalmente aos 100 voluntários, cuja participação foi fundamental à concretização desse trabalho.

SUMARIO

ABSTRACT	04
I - RESUMO	05
II - INTRODUÇÃO	06
III- MATERIAL E METODOS	08
IV - RESULTADOS	10
V - COMENTARIOS	14
VI - CONCLUSAO	22
VII- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	23

I - RESUMO

O teste diagnóstico para a Síndrome de Gilbert (S.G.) aqui utilizado, fundamenta-se no achado de hiperbilirrubinemia não conjugada $\geq 0,88$ mg/dl após reduzida ingestão calórica (400 calorias por 24 horas), na ausência de doença hepática ou hematológica.

Submetemos 100 voluntários ao referido teste para avaliar a incidência dessa síndrome na população. O resultado obtido foi de 7% (dado estatisticamente significativo: $p < 0,05$).

Houve predomínio de casos no sexo masculino.

A fisiopatologia mais aceita atualmente refere-se a diminuição da captação hepática da bilirrubina, ao nível da bilitranslocase.

Reafirmamos a eficácia da prova de restrição calórica para diagnóstico da S.G.

II - INTRODUÇÃO

Em 1901 foi descrita pela primeira vez por Gilbert e Lereboullet [1] uma síndrome caracterizada por icterícia crônica, leve, intermitente, de curso benigno sem evidência de doença hepática ou hematológica.

Sua fisiopatologia permanece obscura. Propõe-se alterações na atividade da uridino-difosfato-glucoroniltransferase (UDPG-T) e/ou absorção, captação e transporte hepático da bilirrubina (B).

É uma entidade clínica cuja incidência encontra-se entre 2 a 5% da população [6,26,32]. Com franca predominância no sexo masculino. É de transmissão genética, autossômica dominante com penetração variável.

Do ponto de vista bioquímico é caracterizada por hiperbilirrubinemia indireta (H.B.I.) geralmente < 5 mg/dl [30], o que determina icterícia intermitente desencadeada por fatores como jejum, stress, intervenções cirúrgicas, álcool, infecções, exercício físico [24,25].

A importância desta entidade nosológica reside no fato de ser a causa mais frequente de H.B.I. [26,32] e as vezes erroneamente confundida com outras afecções, principalmente com hepatite vi-

ral [3,24]. Por esse fato o paciente pode ser submetido a inúteis investigações, as vezes invasivas. Ressaltamos também que trata-se de um quadro benigno não sendo necessário o uso de medicação.

O presente trabalho tem por objetivo avaliar a incidência de tal síndrome na população de Florianópolis, bem como realizar uma revisão bibliográfica e divulgar não somente a S.G. como também o teste de restrição calórica, método diagnóstico mais aceito na atualidade.

III - MATERIAL E METODOS

Trata-se de um estudo experimental, tipo quase experimento, prospectivo, realizado no período de novembro a dezembro de 1991.

Foram estudados 100 voluntários saudáveis, igualmente distribuídos quanto ao sexo. A população selecionada consistiu de residentes e estudantes de medicina da Universidade Federal de Santa Catarina (U.F.S.C.), na faixa etária de 20 a 30 anos.

O teste diagnóstico constituiu de abstinência alcoólica por 7 dias seguida por restrição calórica com 400 calorias durante 24 horas e dosagem de B. sérica pré e pós dieta hipocalórica. Tal dieta foi elaborada pelo serviço de Nutrição e Dietética do Hospital Universitário (H.U.) da U.F.S.C. A necessidade da não ingestão de álcool foi para evitar alterações nos resultados.

As amostras de sangue foram coletadas pelas autoras durante o período matutino, entre 7 e 8 horas e estocadas em local escuro em tubos de ensaio não heparinizados. Em seguida foram analisadas sempre pelo mesmo bioquímico do laboratório do H.U.

A quantificação foi realizada pelo método diazo-reagente de Michaelsson com utilização de fotolorímetro, sendo considerados valores normais: B. Total (B.T.) de 0,20 a 1,20 mg/dl, B. Direta

(B.D.) de 0,10 a 0,40 mg/dl e B. Indireta (B.I.) de 0,40 a 0,80 mg/dl.

Consideramos portadores da Síndrome de Gilbert (S.G.) aqueles que tiveram incremento de B.I. \geq 0,88 mg/dl após a dieta e na ausência de doença hepática ou anemia hemolítica, de acordo com o critério de Gentile e col. [8,22]. Acrescentamos para tal, a realização de hemogramas e avaliação da B.D.

Utilizamos um protocolo padrão para investigar doença hepática e/ou hematológica, pessoal e familiar, presente ou passada, utilização ou não de medicação, conhecimento ou não da S.G. e do método diagnóstico utilizado além da realização de exame físico.

Todos os procedimentos supra-citados foram aprovados pelo Comitê de Ética Médica do H.U. da U.F.S.C.

Obteve-se de todos os voluntários um termo de concordância para a participação no teste.

Os dados foram analisados usando-se testes de proporções considerando-se significativa $p < 0,05$.

IV - RESULTADOS

Dos 100 casos analisados, 81 apresentaram incremento dos valores de B.I. após restrição calórica e 19 tiveram decréscimo desses valores.

Dentre os que apresentaram aumento dos valores de B.I., 7 ($p < 0,05$) tiveram acréscimo maior do que 0,88 mg/dl. Esses foram submetidos a realização de hemograma, com resultado normal, enquadrando-se como portadores da S.G., segundo o critério de Gentile e col. (vide Tabela I)

Tabela I - Variação da B.I. (mg/dl) por dieta hipocalórica em voluntários saudáveis. FPolis, nov-dez 1991.

Variação da B.I. (mg/dl)	Nº pessoas	Porcentagem(%)
abaixo de 0,88	93	93
0,88 ou mais	07	07
Total	100	100

Fonte: autoras

A tabela II demonstra os valores de B.I. pré e pós dieta hipocalórica e o incremento desta nos portadores da S.G. Os valores mínimos e máximos basais (pré-dieta) foram respectivamente 0,68 mg/dl e 2,00 mg/dl, e pós-dieta foram respectivamente 2,02 mg/dl e 4,29 mg/dl, com diferença mínima de 0,91 mg/dl e máxima de 3,04 mg/dl. Dos 7 portadores da S.G., somente um apresentou valores basais dentro da normalidade, e nenhum teve valor > 5 mg/dl. Os casos 2, 3, 5 e 7 apresentaram icterícia leve após 24 horas de dieta hipocalórica.

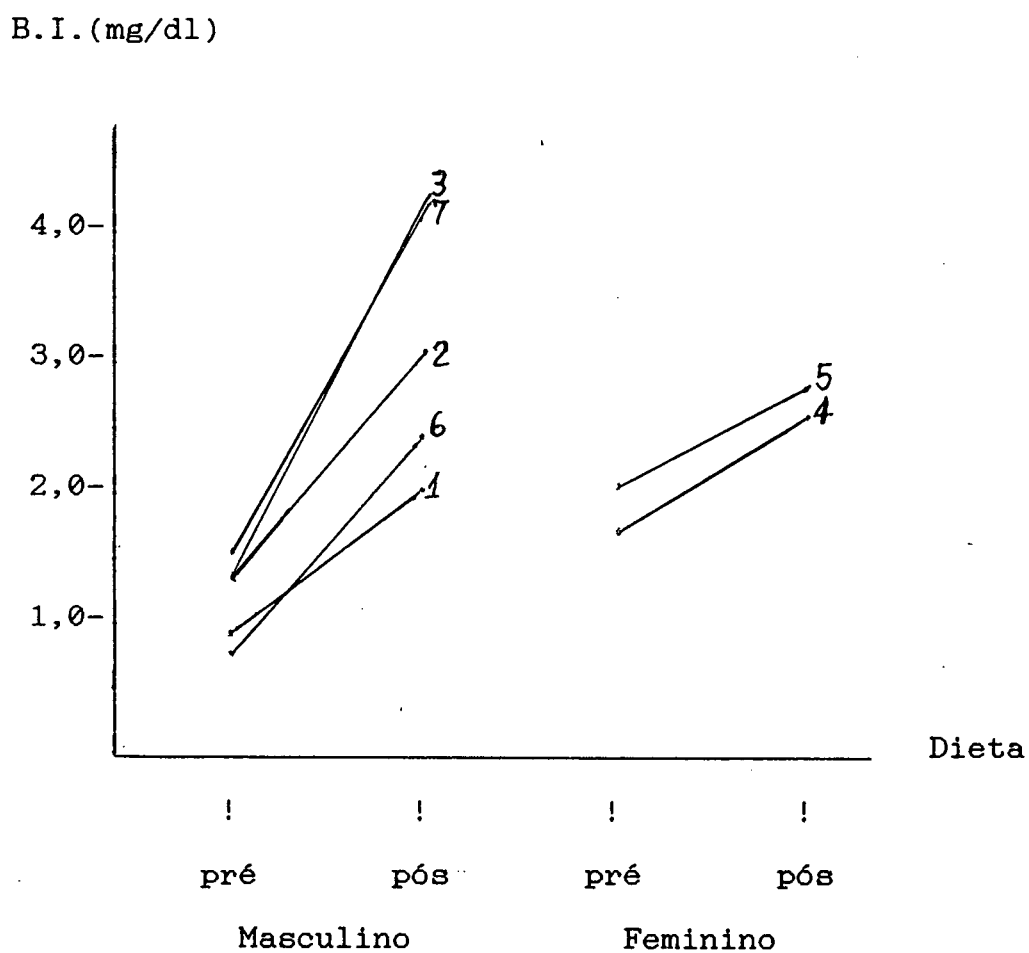
Tabela II - Variação das taxas séricas de B.I. (mg/dl) nos portadores da S.G. FPolis, nov-dez 1991.

Nº Caso	Valores pré-dieta (mg/dl)	Valores pós-dieta (mg/dl)	Diferença (mg/dl)
Caso 01	0,93	2,02	1,09
Caso 02	1,21	3,13	1,92
Caso 03	1,25	4,29	3,04
Caso 04	1,64	2,67	1,03
Caso 05	2,00	2,91	0,91
Caso 06	0,68	2,48	1,80
Caso 07	1,41	4,28	2,87

Fonte: autoras

Na figura I evidenciam-se as mudanças na concentração da B.I. (Bilirrubina Indireta - mg/dl) após 24 horas de dieta hipocalórica em portadores da S.G. do sexo masculino e feminino.

Figura I - Variação das taxas séricas de B.I. (mg/dl) pré e pós dieta nos portadores da S.G. com relação ao sexo. FPolis, nov-dez 1991.



Fonte: autoras

Nos voluntários sem S.G., os valores mínimos e máximos basais foram respectivamente de 0,12 mg/dl e 1,04 mg/dl, e pós restrição calórica foram respectivamente de 0,26 mg/dl e 1,23 mg/dl. Apresentando incremento mínimo de 0,03 mg/dl e máximo de 0,62 mg/dl.

Dos dados pesquisados através de protocolo, somente 3 voluntários portadores da S.G. apresentaram dados relevantes: o caso 2 estava em uso de tetraciclina 500 mg/dia via oral; o caso 3 relatou vários episódios de icterícia progressa; e o caso 4 referiu hepatite na infância, raros episódios de icterícia e mãe e irmão com diagnóstico de S.G.

Entre os 100 voluntários, registramos uma incidência de 12% de história progressa de hepatite, sendo um deles enquadrado entre os portadores de S.G.

De todos os voluntários, 89% declararam conhecer a S.G. e 3% revelaram saber do método diagnóstico por nós utilizado.

V - COMENTARIOS

No decorrer do tempo diversos sinônimos tem sido atribuídos à S.G. destacando-se: La chélemie simple familiale, (Gilbert e Lereboullet, 1901); Hiperbilirrubinemia fisiológica, (Van Den Berg, 1918); Icterícia familiar não hemolítica (Dameshek & Singer, 1941); Icterícia intermitente juvenil, (Meulengracht, 1939). [29]

Do ponto de vista clínico destaca-se a icterícia crônica, leve, intermitente. De menor relevância pela sua inespecificidade são relatados: letargia, dor abdominal, dispepsia. Todos desencadeados por stress, jejum, etc.. [11,22,24,25,32].

Em 1906, Gilbert e Herscher [5,21] observaram que a concentração de B. era mais elevada nos indivíduos submetidos a jejum [27]. Felsher e col, em 1970, e Barret, em 1971 [5], demonstraram que a restrição calórica induz a aumentos nos níveis de B.I., e que esse é significativamente mais alto em paciente com S.G. quando comparado com os indivíduos normais [2,3,10,11,12,13,21]. Com base nos estudos acima relatados, propôs-se que a Hiperbilirrubina Indireta pós restrição calórica fosse tomada como teste diagnóstico para S.G. [2,10,11, 18]. É aceito pela maioria da bibliografia pesquisada que H.B.I. $\geq 0,88$ mg/dl após restrição calórica, com 400

cal/dia e ausência de doença hepática ou hematológica, é suficiente para assegurar o diagnóstico de tal entidade [2,3,14,21,22].

Atualmente vários investigadores tem sugerido diversos métodos com intuito de diagnosticar e/ou esclarecer a fisiopatologia da S.G. Dentre eles:

- determinação da concentração de UDPG-T [3,8,29];
- prova de estimulação com Acido Nicotínico [15,19,22,24,26,28];
- teste da Rifampicina [25,28], Clorfibrate [34];
- depuração da Indociana Verde (I.V.) [21,22,24,28,34];
- vida média eritrocitária [6,7,23,24,26];
- prova de excreção da Bromosulfaleína (B.S.F.) [14,28,29,34], Aminopirina [14] e acetilação da Sulfamidina [24];
- biópsia hepática [8,21,25,32];
- dieta com 400 calorias por período de 24 horas [2,3,14,21,22];
- outros [29,36].

Com relação ao Acido Nicotínico, os portadores da S.G. apresentam vida média prolongada dessa droga [15,19,22,24,25,26,28]. Aceita-se que o mecanismo seja através de competição com a B. pela bilitranslocase [15,28,35]. Essa prova é considerada de especificidade e sensibilidade de 100% [22,24], tendo como inconveniente efeitos colaterais como cefaléia e crises de flush [28]. O mesmo mecanismo de ação é atribuído a Rifampicina, mas esse teste não é considerado de boa especificidade [25,28].

Já o Fenobarbital é utilizado com fins de diagnóstico e/ou terapêutico. Nesse último caso sua indicação deve se restringir aos

raros casos de manifestações clínicas que propiciem desconforto importante, visto que se trata de uma afecção benigna que dispensa tratamento [24]. Permanece controverso o seu mecanismo de ação, alguns sugerem que atue como indutor da UDPG-T [26,32,34], e outros que altere a captação ou ligação intracelular da B. [13,22].

Não é eticamente justificável a realização de biópsia hepática na ausência de sinais clínicos ou bioquímicos de hepatopatia [8,21,25,32].

Grande parte da literatura pesquisada afirma que não é necessário realizar dieta hipocalórica por um período maior que 24 horas [2,3,14,21,22], visto que o pico de H.B.I. em tal situação ocorre entre 15 a 39 horas [31].

Ainda com relação ao método diagnóstico por nós utilizado, Felsher [11] preconiza que a análise percentual das mudanças de B.I. pós-dieta, não é um critério confiável porque indivíduos normais com valores basais muito baixos, podem ter um pequeno acréscimo em valores absolutos e alto em valores percentuais. Mas há quem utilize como critério diagnóstico o aumento $\geq 100\%$ da B.I. após dieta [8,21]. *casos 4 e 5 em dieta de jejum*

Vários autores tem tentado elucidar a fisiopatologia desta síndrome bem como da H.B.I. de jejum. Há evidências de déficit parcial da UDPG-T [4,9,11,12,14,28,33,36] mas pensa-se que essa não é a única alteração existente [24,25,26,31]. Isso porque ratos Gunn homozigotos (com deficiência hereditária da UDPG-T) também respondem à dieta com H.B.I. sugerindo que exista outra explicação além da UDPG-T [27].

Visto que a concentração de B. é o resultado de um equilíbrio entre a capacidade de produção e/ou clearance hepático da B. (absorção, captação e transportes), foram propostos diversos estudos na tentativa de resolver essa questão.

Com relação ao aumento da produção ou hemólise, estudou-se a quantificação do monóxido de carbono endógeno e da haptoglobina. Com respeito ao primeiro, demonstrou-se que o aumento após jejum não ocorreu de maneira proporcional ao aumento da B. [27]. Já a haptoglobina apresentou mudanças que não foram estatisticamente significativas [12,21]. Portanto, é improvável que a hemólise seja o mecanismo responsável pela S.G. [2,31]. Apesar disso tem-se demonstrado discreta hemólise em 50% dos portadores da S.G. [6,7,23,24,26].

No que tange ao clearance da B., tentou-se verificar a existência de diminuição do fluxo sanguíneo hepático, através de experimentos com Indocianina Verde [21,22,27] e pesquisou-se o aumento da competição da B. pelo transporte das proteínas Y e Z. Ambos não se alteram após reduzida ingestão calórica [21,22,27].

Ockner observou que a proteína Z une-se aos Ácidos Graxos Livres (A.G.L.) deslocando a B. de sua união proteica, interferindo então na captação da B. [21]. Orzes e col. observaram que existe aumento dos A.G.L. proporcional ao aumento da B. durante restrição calórica e que ambos competem pela bilitranslocase, determinando então H.B.I. [9,27]. Essa é atualmente considerada a mais provável explicação, mas necessita investigações adicionais.

Propõe-se também que hormônios gastro-intestinais (secretina) possam modular o metabolismo da B.. Giovanni e Riccardo Ricci

demonstraram que dieta com alta carga em resíduos produz maior estímulo hormonal com incremento da atividade da UDPG-T e consequentemente menor H.B.I. [2,20].

Acredita-se que existam subgrupos da S.G., o que justificaria a dificuldade de encontrar uma fisiopatologia única para explicá-la [6,14,16,17,24,26]. Dentre eles:

- estudos familiares demonstraram que membros de uma mesma família tem atividade aumentada da fosfatase alcalina (F. A.) ou H.B.I. de jejum ou sua combinação. Já que ambas tem herança autossômica dominante, é possível que tenham alguma associação a nível cromossômico [17];
- descreveram-se casos de Estenose Hipertrófica do Píloro associado com H.B.I.. Supõe-se que essa seja uma manifestação precoce da S.G., pois foi encontrada uma menor atividade da UDPG-T nesses pacientes meses após a realização de piloroplastia, além de apresentarem casos familiares de icterícia intermitente [12,16,18];
- observou-se associação entre Esplenomegalia e S.G. em pacientes cuja icterícia intensa não pôde ser atribuída apenas a discreta hemólise [23];
- há trabalhos que demonstram semelhanças com a Porfíria no que diz respeito a: clínica, mecanismo enzimático e predomínio no sexo masculino. Supõe-se então que a S.G. represente uma manifestação mais leve de tal entidade [4,6,22].

Segundo a maioria da bibliografia, a S.G. acomete de 2 a 5% da população [6,26,32], o que difere discretamente de nossa casuística de 7%. Este fato pode ser justificado pelo alto grau de des-

cedência germânica na população de Santa Catarina, já que estudos feitos na Alemanha referem 8% de casos da S.G. na sua população [6]. Em nossa amostra, dos 7 portadores de S.G., 4 são de descendência germânica.

A penetração variável de sua herança autossômica dominante poderia explicar a difícil detecção pela anamnese de casos familiares, a não ser que estes sejam submetidos a prova de restrição calórica [22,24,25,26,32]. Esse fato justificaria os 6 casos "aparentemente esporádicos" e apenas 1 caso com história familiar na presente casuística.

Nesse trabalho houve predomínio do sexo masculino (5 homens e 2 mulheres) entre os casos com S.G., e o incremento da B.I. foi mais suave nas mulheres (figura I, pg.12) o que é compatível com a literatura [7,24,30,32,33]. Isso poderia ser explicado pelas seguintes proposições:

- a atividade da UDPG-T é inibida pela testosterona e estimulada pelo estrogênio [4,22,36];
- o clearance do Acido Nicotínico, a Rifampicina e a B.S.F. mediados pela bilitranslocase são mais eficazes nas mulheres [4,9,22];
- a penetração genética é menor nas mulheres [17].

A faixa etária dos nossos voluntários coincide com a idade de máxima B. sérica citada por Werner (20 a 29 anos) e Rosenthal (19 a 24 anos) [8], mas discorda de outros estudos que relatam maior incidência na puberdade [22]. Questiona-se se isso deve-se ao pico hormonal dessa fase.

Os resultados obtidos no nosso estudo são comparáveis aos realizados por outros autores em relação a eficácia do teste de restrição calórica como prova diagnóstica, ao obter uma importante elevação da B.I. nos indivíduos com S.G. quando comparado com os normais [3,12,14,21,22]. Estes últimos tiveram incremento máximo de 0,62 mg/dl enquanto que os portadores de S.G. apresentaram 3,09 mg/dl.

Observamos também que a elevação da B.I. em nossos casos de S.G. não excedeu 5 mg/dl [30] independente dos valores basais [11,27], o que vai de encontro a literatura pesquisada.

Na presente casuística, 19 voluntários responderam ao teste com decréscimo da B.I. após dieta (incluindo as autoras que a realizaram rigorosamente). Não encontramos explicação para tal.

Em relação ao caso 2 (Tabela II, pag. 11), ressaltamos que o uso de tetraciclina 500 mg/dia via oral, não foi responsável pela H.B.I. apresentada após dieta, já que a literatura só refere alterações hepáticas quando da administração de quantidade maior que 2 mg/dia via endovenosa, associada a gravidez.

O relato de icterícia progressa nos casos 3 e 4 são dados valiosos que reforçam o diagnóstico de S.G.. Já que essa síndrome caracteriza-se por icterícia leve, é possível que esse sinal não tenha sido identificado pelos outros portadores da S.G. da nossa casuística.

No caso 4 (Tabela II, pag.11), questionamos se a icterícia apresentada na infância tenha sido causada por hepatite, já que não foi realizada confirmação laboratorial para esta doença.

Ainda há quem questione o teste de restrição calórica porque sabe-se que a composição dietética é importante e não existe uma dieta padrão [2,3,5,9], e também por ser realizado em seres humanos sujeitos a falhas. Esta foi a razão pela qual escolhemos como voluntários estudantes e residentes de Medicina na esperança de que a dieta fosse realizada corretamente.

As autoras deste trabalho observaram que a maior parte da literatura cataloga esse método diagnóstico como de fácil realização, barato, ausente de riscos, rápido e de boa sensibilidade [3,8,9,14,29,31].

Gostaríamos de salientar que a S.G., causa mais frequente de H.B.I. [32], pode muitas vezes desorientar e confundir o médico, levando-o a realizar desnecessárias investigações diagnósticas em uma entidade benigna que pode ser controlada sem o uso de drogas.

VI - CONCLUSÃO

As conclusões finais do presente trabalho são as seguintes:

- a incidência da S.G. na nossa população é de 7%, dado estatisticamente significativo ($p < 0,05$);
- os portadores dessa Síndrome apresentaram H.B.I. após restrição calórica importante não apresentando valores maiores que 5 mg/dl e independente dos valores basais;
- a maioria dos indivíduos normais 79,57% também tiveram acréscimo da B.I. após dieta que não superou a cifra de 0,62 mg/dl;
- houve predomínio de casos de S.G. no sexo masculino;
- a elevação nas mulheres foi mais suave;
- a prova de restrição calórica com 400 cal/24 horas é um bom método diagnóstico para S.G.; *parce!*
- após vasta revisão bibliográfica, podemos inferir que a fisiopatologia atualmente aceita para explicar esta entidade é a diminuição do clearance hepático da B., especialmente à nível da bilitranslocase.

mas!

VII - REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ~~01-~~ GILBERT, A. & LEREBoullet, F. - La cholémie simple familiale. Semaine Medicale, 21:241-246, 1901.
- ~~02-~~ RICCI, G.L.; RICCI, R.R. - Effect of an intraluminal food - bulk on low calorie induced hyperbilirubinemia. Clinical Science, 66:493-496, 1984.
- ~~03-~~ MAGALHAES, A.F.N. e col. - Simplificação da prova de restrição calórica para diagnóstico de Síndrome de Gilbert. Arq. Gastroent. 15(2):73-78, 1978.
- 04- Gilbert's syndrome - More questions than answers. Lancet 1(8541):1071, 1987.
- ~~05-~~ GOLLAN, J.L. e col. - Effect of dietary composition on the unconjugated hyperbilirubinaemia of Gilbert's syndrome. Gut, 17:335-40, 1976.
- 06- McCOLL, K.E.L. e col. - Porphyrin metabolism and haem biosynthesis in Gilbert's syndrome. Gut, 28:125-30, 1987.
- 07- PETER, L.M. e col. - Hereditary hyperbilirubinemias: a molecular and mechanistic approach. Seminars in Liver Disease, 8(2):168-78, 1988.

- ~~08-~~ LAJOS OKOLICSANYI, M.D. e col - Epidemiology of Unconjugated Hyperbilirubinemia: revisited. Seminars in Liver Disease, 8(2):179-82, 1988.
- 09- ORZES, N. e col - Serum Free Fatty Acids and Bilirubin Concentration during fasting in patients with Gilbert's syndrome and normal controls. Clin. Lab., 17:61-5, 1987.
- ~~10-~~ OLSSON, R. e col. - Gilbert's syndrome - Does it exist? A study of the prevalence of symptoms in Gilbert's syndrome. Acta Med. Scand, 224:485-90, 1988.
- ~~11-~~ FELSHER, B.F. e col. - Caloric intake and unconjugated hyperbilirubinemia. Gastroenterology, 69:42-7, 1975.
- ~~12-~~ BARRET, P. - Hyperbilirubinemia of fasting. JAMA, 217(10):1349-53, 1971.
- ~~13-~~ FELSHER, R. - The reciprocal relation between caloric intake and the degree of hyperbilirubinemia in Gilbert's syndrome. The New England Journal of Medicine, 23:170-2. 1970.
- ~~14-~~ BAR-MEIR, S. e col - Bromsultophthalein clearance and aminopyrine test in patients with Gilbert's syndrome. Israel Journal of Medical Sciences, 22(5):376-9, 1988.
- ~~15-~~ GENTILE, S. e col - Dose dependence of nicotinic acid-induced hyperbilirubinemia and its dissociation from hemolysis in Gilbert's syndrome. J. Lab. Clin. Med., 107(2):166-71, 1986.

- 16- ROTH, B. e col - Jaundice with hypertrophic pyloric stenosis: A possible manifestation of Gilbert's syndrome. J. Pediatr., 116(6):1003, 1990.
- 17- LIERSE, A.G. e col - Familial increased serum intestinal alkaline phosphatase: a new variant associated with Gilbert's syndrome. J. Clin. Pathol., 43:125-8, 1990.
- 18- LABRUNE, P. e col - Jaundice with hypertrophic pyloric stenosis: A possible early manifestation of Gilbert's syndrome. The Journal of Pediatrics, 115(1):93-5, 1989.
- 19- GENTILE, S & GENTILE, F. - Hypersideremic and hyperbilirubinemic effect of Nicotinic Acid in patients with Gilbert's syndrome. Hepato-gastroentero. 34:152-4, 1987.
- 20- LYON, D.T. e col. - Decreased hepatic excretion in response to fasting in man. Abstract of papers, 69(3):842, 1975.
- 21- OWENS, D.; SHERLOCK, S. - Diagnosis of Gilbert's syndrome: role of reduced caloric intake test. British Medical Journal, 3:559-63, 1973.
- 22- GOMES CARRASCO, J.A. e col. - El síndrome de Gilbert. Tres casos pediátricos. Anales Españoles de Pediatría, 30(3):195-7, 1989.
- 23- MAGALHAES, A.F.N.; SEVA-PEREIRA, A. - Síndrome de Gilbert em pacientes com esplenomegalia. Arq. Gastroent., 19(4):187-9, 1982.

- 24- CRUZ, N.S. e col. - Enfermedad de Gilbert: Presentation de dos casos. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex., 39(3): 203, 1982.
- 25- NOGUERADO ASENSIO, A. e col. - Síndrome de Gilbert: Estudio comparativo del ayuno y rifampicina como pruebas diagnósticos. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest., 69(2):133-5, 1986.
- 26- CHIMPEN RUIZ, J. e col - Síndrome de Gilbert familiar y esporádico. Rev. Clin. Esp., 181:148-50, 1987.
- 27- BLOOMER, J.R. e col. - Studies on the mechanism of fasting hyperbilirubinemia. Gastroenterology, 61(4):479-87, 1971.
- 28- PEREZ BLANCO, F.J. e col. - Test del ácido nicotínico e rifampicina en el síndrome de Gilbert. Rev. Esp. Enf. Ap. digest., 68(2):127-30, 1985.
- 29- PETRELLA, V. e col - Il valore del test del digiuno nella diagnostica della sindrome de Gilbert. Min. Diet. e Gastr., 32:349-53, 1986.
- 30- CENTENO, R. e col. - Un caso de hiperbilirubinemia no conjugada: Síndrome de Gilbert o Crigler - Najjar tipo II? Rev. Clin. Esp., 180:502-3, 1987.
- 31- BARRET, P.V.D. - Effects of caloric and noncaloric materials in fasting hyperbilirubinemia. Gastroenterology, 68:361-9, 1975.
- 32- PARIENTE, A.E. - Maladie de Gilbert. Physiopatologie, diagnostic. Rev. Prat., 40(6):577-9, 1990.

- 33- MURACA, M e col. - Relationships between serum bilirubins and production and conjugation of bilirubin. Gastroenterology, 92(2):309-17, 1987.
- 34- KUTZ, K. e col. - Effect of clofibrate on the metabolism of bilirubin, bromosulphophthalein and indocyanine green and on the biliary composition in Gilbert's syndrome. Clinical Science, 66:389-97, 1984.
- 35- GENTILE, S. e col. - Effect of different doses of S-adenosyl-L-methionine (SAME) on nicotinic acid-induced hyperbilirubinaemia in Gilbert's syndrome. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 48:525-9, 1988.
- 36- CHOWDHURY, J.R. e col. - UDP glucuronosyl-transferase deficiency in man and animals. Biochem. Soc. Trans., 12(1):81-3, 1984.
- 37- SHERLOCK, S. - Disease of the liver and biliary system. 8. ed, London, Blackwell, p.383, 1989.

TCC
UFSC
CM
0239

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC CM 0239

Autor: Kreutzfeld, Maria

Título: Síndrome de Gilbert - um estudo



972884533

Ac. 255974

Ex.1 UFSC BSCCSM