



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA

DÉBORA KEMPF DA SILVA

**OS DEZ CUIDADOS ESSENCIAIS NO SEGUIMENTO DO PACIENTE
PEDIÁTRICO PORTADOR DA SÍNDROME DE ALAGILLE**

Porto Alegre

2026

DÉBORA KEMPF DA SILVA

**OS DEZ CUIDADOS ESSENCIAIS NO SEGUIMENTO DO PACIENTE
PEDIÁTRICO PORTADOR DA SÍNDROME DE ALAGILLE**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica.

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Maria Gonçalves Vieira
Coorientadora: Dra. Renata Rostirola Guedes, Dra. Caroline Hendges Klein e Dra. Marina Picolo Menegolla

Porto Alegre

CIP - Catalogação na Publicação

Kempf da Silva, Débora
OS DEZ CUIDADOS ESSENCIAIS NO SEGUIMENTO DO
PACIENTE PEDIÁTRICO PORTADOR DA SÍNDROME DE ALAGILLE /
Débora Kempf da Silva. -- 2026.

41 f.

Orientadora: Sandra Maria Gonçalves Vieira.

Coorientadores: Renata Rostirola Guedes, Caroline
Hendges Klein, Marina Picolo Menegolla.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Gastroenterologia e
Hepatologia Pediátrica, Porto Alegre, BR-RS, 2026.

1. Síndrome de Alagille. 2. Monitorização
Ambulatorial. 3. Displasia Artério-Hepática. 4.
Proteína da Síndrome de Alagille. 5. □ Colestase
Intra-Hepática. I. Gonçalves Vieira, Sandra Maria,
orient. II. Rostirola Guedes, Renata, coorient. III.
Hendges Klein, Caroline, coorient. IV. Picolo

Menegolla, Marina, coorient. V. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Resumo

A Síndrome de Alagille é uma doença genética rara, multissistêmica e de evolução clínica heterogênea, caracterizada por colestase crônica associada a manifestações cardiovasculares, renais, oftalmológicas, esqueléticas, nutricionais e do crescimento. A variabilidade fenotípica e a imprevisibilidade da progressão da doença tornam o seguimento clínico desses pacientes particularmente desafiador, exigindo abordagem multiprofissional e acompanhamento longitudinal estruturado. Este trabalho teve como objetivo propor um fluxograma de diagnóstico e seguimento ambulatorial para pacientes pediátricos portadores de Síndrome de Alagille, fundamentado em revisão descritiva da literatura e na análise da casuística de um centro de referência em transplante hepático pediátrico.

Foi realizada revisão da literatura nas bases PubMed, Google Acadêmico e SciELO, priorizando publicações dos últimos dez anos, além da análise retrospectiva dos dados clínicos de pacientes acompanhados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Na casuística institucional, foram identificados 34 pacientes com Síndrome de Alagille, com predomínio do sexo masculino, elevada frequência de colestase neonatal, cardiopatias congênitas, prurido, alterações do crescimento e necessidade de transplante hepático em parcela significativa dos casos. A integração entre os achados da literatura e os dados clínicos locais permitiu a elaboração de um fluxograma de acompanhamento sistemático, contemplando os principais domínios clínicos envolvidos na doença. Conclui-se que a padronização do seguimento pode auxiliar na detecção precoce de complicações, na otimização do manejo clínico e na melhoria da qualidade do cuidado prestado a pacientes pediátricos com Síndrome de Alagille

Sumário:

- 1- Introdução
- 2- Revisão da literatura
 - 2.1: Definição e fisiopatogenia
 - 2.2: Características clínicas
- 3- Casuística HCPA
- 4- Proposta de um seguimento ambulatorial do paciente com Síndrome de Alagille
- 5- Conclusão
- 6- Referências

1.INTRODUÇÃO

A Síndrome de Alagille (SALG) é uma das causas mais comuns de doença hepática colestática hereditária da criança (Saleh M, 2016). Desde a descrição da doença, em 1969, por

Daniel Alagille (Alagille et al., 1969 - referência), o entendimento das características clínicas, da fisiopatologia, do diagnóstico e do manejo da SALG tem avançado, propiciando não só o maior despertar para o diagnóstico, mas a normatização multidisciplinar do tratamento (MENON, J. et al.). Embora ainda existam questões a serem esclarecidas sobre esta doença sistêmica e complexa, as inovações acima citadas têm modificado significativamente a história natural dos acometidos, trazendo impactos positivos não somente relacionadas à sobrevida geral, mas especialmente à aquisição de uma melhor qualidade de vida tanto para os pacientes quanto para os seus familiares e/ou cuidadores (Ovchinsky N, 2024).

Para uma adequada condução diagnóstica e terapêutica destes casos faz-se imprescindível conhecer: o espectro clínico da SALG, a qual inclui uma ampla variabilidade fenotípica não necessariamente correspondente ao genótipo identificado (IZUMI et al., 2016), os critérios que permitem um diagnóstico acurado, os eventos associados à morbidade, as taxas de sobrevida e finalmente, as modalidades terapêuticas disponíveis.

O diagnóstico da SALG requer o reconhecimento de, no mínimo, três das principais características clínicas: dismorfias faciais; escassez de ductos biliares intra-hepáticos; falha da fusão dos arcos vertebrais anteriores (vértebras em borboleta); deslocamento anterior da linha de Schwalbe (linha anatômica encontrada na superfície interna da córnea): embriotóxon posterior; defeitos cardíacos (mais comumente estenose da artéria pulmonar); anomalias renais e vasculares. A morbidade e a mortalidade associadas à SALG são significativas. Dados de uma coorte multicêntrica, envolvendo 29 países e 1433 crianças com diagnóstico clínico e/ou genético confirmado de SALG demonstraram, uma sobrevida global de aproximadamente 89% aos 18 anos (GALA). As principais causas de morte incluíram: a descompensação da doença hepática, as complicações pós-transplante hepático, a cardiopatia, as anomalias vasculares não cardíacas e à falência de múltiplos órgãos (GALA).

Diante da complexidade e do envolvimento multiorgânico, o acompanhamento destes pacientes é complexo e desafiador. Embora haja consenso de que estes pacientes devam ser seguidos por equipe multidisciplinar e que o seguimento deva priorizar o alívio dos sintomas e a prevenção das complicações nos vários órgãos acometidos, não há estratégias específicas que orientem o clínico ou o especialista no seguimento desses pacientes.

Este trabalho de conclusão foi desenvolvido com o objetivo de sugerir um fluxograma de diagnóstico e seguimento de pacientes pediátricos portadores de SALG, atendidos tanto por pediatras gerais, quanto por pediatras com área de atuação em Gastroenterologia Pediátrica. Para contextualizar e fundamentar o algoritmo proposto, realizamos uma revisão descritiva da literatura, apresentada a seguir (Figura 1 - adaptada de AYOUB *et al.*, 2023, p. 1102.).

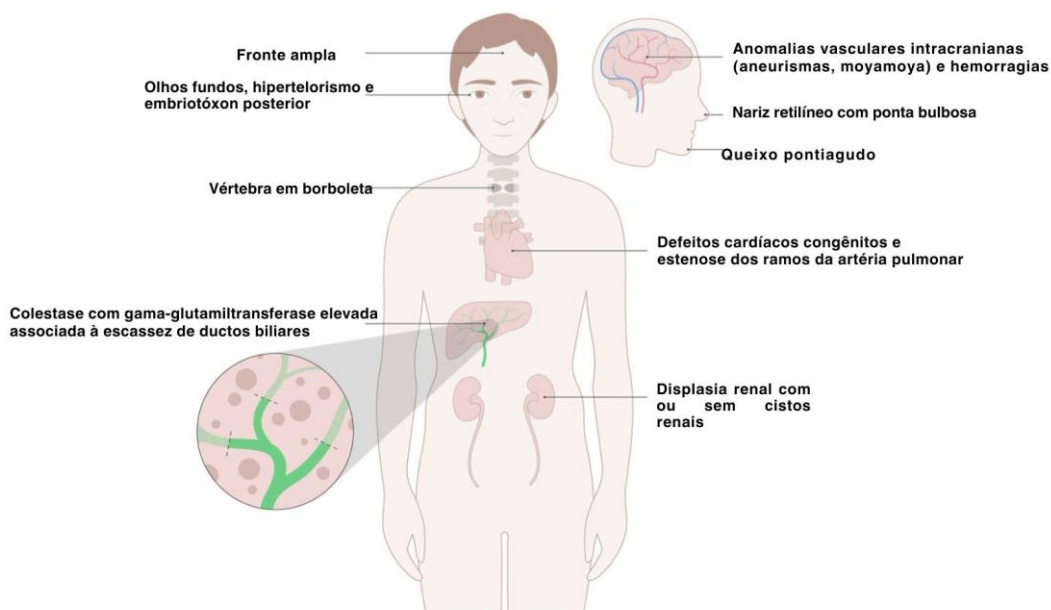


Figura 1. Espectro de características clínicas da Síndrome de Alagille. (AYOUB *et al.*, 2023, p. 1102)

2.Revisão da Literatura:

Trata-se de uma revisão descritiva, de caráter exploratório, que utilizou como fontes de base de dados PUBMED, Google Acadêmico, Scielo. Os termos de busca utilizados foram: “Síndrome de Alagille”, “seguimento”, “manejo das complicações”, “manejo da colestase”, “manejo odontológico”, “prurido”, “complicações oftalmológicas”, “qualidade de vida”, “doença óssea”, “doença renal”, “abordagem multidisciplinar”, “crescimento e desenvolvimento”.

Selecionamos artigos originais, ensaios clínicos e artigos de revisão descritiva ou sistemática com ou sem metanálise. Com exceção de publicações clássicas que descreveram a SALG, toda a literatura revisada não ultrapassou dez anos de publicação.

2.1 Definição e Fisiopatogenia:

A síndrome de Alagille é uma doença autossômica dominante com penetrância variável e é a forma mais comum de colestase intrahepática familiar (VANDRIEL *et al.*, 2023). A síndrome é caracterizada por ductopenia e características clínicas extra-hepáticas, como anormalidades

esqueléticas e vertebrais (vértebra “em borboleta”), doenças renal e cardíaca, embriotóxon posterior, fácies sindrômicas, anormalidades neurovasculares e endocrinológicas (Emerick KM, 1999). Além da histologia compatível, o envolvimento de três outros sistemas permite o diagnóstico, sem necessidade do teste genético (Saleh M, 2016). Antes da existência e consolidação dos exames genéticos, estimava-se uma incidência de 1:70000-100000 nascidos vivos, mas atualmente a verdadeira taxa de incidência é cerca de 1:30000 (Kohut TJ, 2021). Portanto, a SALG é uma doença rara.

O caráter multissistêmico da SALG deve-se a uma interrupção da via celular de sinalização Notch, essencial para o desenvolvimento embrionário e a homeostase de diversos órgãos. A via Notch é uma das poucas vias de sinalização que exige o contato direto entre duas células. Neste processo há dois genes importantes, JAG-1 e NOTCH2, que codificam as proteínas transmembrana Jagged-1 e NOTCH2, respectivamente. Enquanto a primeira é um ligante transmembrana, presente na célula sinalizadora, a segunda é uma proteína presente na célula receptora do sinal. A interação Jagged-1/NOTCH2 orchestra a regulação gênica em quase todos os tecidos de organismos multicelulares. permitindo, por exemplo, a diferenciação de hepatoblastos em ductos biliares; a disposição da musculatura lisa vascular, a formação de néfrons, a diferenciação osteogênica, a cicatrização óssea e o desenvolvimento do esqueleto, dentre outros. Esta interação é fundamental para a especificação do destino celular durante a organogênese (SHARMA; ABBEY, 2025; MAŠEK; ANDERSSON, 2024).

A maioria dos pacientes (95%) com Síndrome de Alagille apresenta a variante patogênica no gene JAG1, e uma parcela pequena (2,5%), no gene NOTCH2 (Gilbert MA, 2019). Apesar dos avanços alcançados em relação à fisiopatogenia da doença e ao diagnóstico, há ainda perguntas não respondidas. Os estudos publicados sejam sob a forma de relatos de caso ou coortes observacionais sugerem uma não correspondência entre genótipo e expressão fenotípica. Relatam-se indivíduos de uma mesma família, portadores da mesma variante patogênica com diferentes formas de evolução clínica bem como diferentes mutações resultando em fenótipos clínicos semelhantes ou mesmo idênticos. Suspeita-se que diferentes graus de penetrância genética, ações de genes modificadores ou uma consequência direta da haploinsuficiência do gene JAG1 possam ser responsáveis por esta discrepância (McDaniell R, 2006) (M, 2016).(Ayoub MD, 2022).

2.2 Características Clínicas

Como acima descrito, a SALG ocorre devido à perda de função da via de sinalização Notch, crucial para coordenar a formação correta de vários tecidos. Há um largo espectro de características clínicas e grande variabilidade na intensidade da expressão destas. Enquanto alguns pacientes são oligossintomáticos e têm uma apresentação subclínica, outros mostram-se gravemente doentes. Os pacientes que apresentam doença hepática e cardíaca são mais frequentemente diagnosticados na infância, enquanto aqueles que apresentam formas mais leves da doença podem ter diagnóstico apenas na vida adulta (Kohut TJ, 2021). A tabela abaixo descreve os principais sistemas envolvidos na SALG, as características clínicas mais comuns e a frequência de apresentação (Kohut TJ, 2021).

Tabela 1: Envolvimento multissistêmico, características clínicas e frequência na Síndrome de Alagille (adaptada de Kohut TJ, 2021)

Sistema acometido	Característica clínica	Frequência geral (%)*
Hepático	<ul style="list-style-type: none"> - Ductopenia - Hiperbilirrubinemia conjugada - Colestase crônica Prurido, xantomas e/ou deficiência de vitaminas lipossolúveis - Doença hepática estágio final 	Até 100
Cardíaco	<ul style="list-style-type: none"> - Anormalidades estruturais (mais comuns) Estenose/hipoplasia da artéria pulmonar Tetralogia de Fallot 	90-97**
Esquelético	<ul style="list-style-type: none"> - Anormalidades vertebrais Hemivértebra Vértebra em borboleta 	33-93
Facial	<ul style="list-style-type: none"> - Fronte ampla e proeminente - Olhos profundos com hipertelorismo moderado - Face triangular - Nariz reto ou em sela 	20-97
Ocular	<ul style="list-style-type: none"> - Embriotoxon posterior 	78-89
Vascular	<ul style="list-style-type: none"> - Sangramento intracraniano Epidural, subdural, subaracnoide e intraparenquimatoso - Anormalidades vasculares sistêmicas Artérias aorta, renal, celíaca, mesentérica superior e subclávia - Outras Síndrome Moyamoya 	15-30
Renal	<ul style="list-style-type: none"> - Anormalidades renais Displasia renal Acidose tubular renal - Obstrução ureteropélvica 	39

* Porcentagens baseadas em casos índice com variantes documentadas de JAG1 ou NOTCH2 ou que preencham os critérios clínicos para a síndrome de Alagille.

** A categoria inclui apenas aqueles com sopro cardíaco.

Descreveremos a seguir, de maneira mais detalhada, as principais características clínicas da SALG. Àquelas apresentadas na tabela 1, que são utilizadas para definição clínica da síndrome, incluímos três outras que julgamos importantes no seguimento desses pacientes que são relacionadas à nutrição, ao neurodesenvolvimento e à principal manifestação da doença hepática colestática que é o prurido.

I. Manifestações Hepáticas:

O acometimento hepático na Síndrome de Alagille tipicamente apresenta-se no período neonatal na forma de colestase (aumento de bilirrubina direta e estase de fluxo biliar), o qual pode melhorar ao longo do primeiro ano de vida ou evoluir para doença hepática crônica e hepatocarcinoma (KHANNA; VERMA, 2018). As manifestações hepáticas essencialmente são decorrentes da ductopenia ou escassez do ducto biliar. O diagnóstico de ductopenia é histológico e dependente da quantidade de espaços-porta obtidos quando da biópsia hepática. Quando esta é realizada via percutânea, com agulha de calibre 16 ou 18 gauges, no mínimo onze espaços porta em uma amostra de 2 a 3 cm de comprimento são suficientes para uma avaliação adequada da patologia portal. Neste contexto, define-se ductopenia histológica como a ausência de ductos biliares identificáveis em mais de 50% dos espaços porta observados. (KHOT *et al.*, 2025, p. 160)

Na criança, duas importantes considerações devem ser feitas, quando da análise de biópsias hepáticas em pacientes com suspeita de SALG: ductopenia pode não estar presente nos primeiros seis meses de vida, e características histológicas como proliferação ductular, colestase e transformação gigantocelular de hepatócitos poderão estar presentes, resultando em diagnósticos equivocados, como atresia biliar, hepatite neonatal idiopática, hepatite de células gigantes e colestase intra-hepática familiar tipo 2, dentre outras. (TAKEDA *et al.*, 2021).

A colestase crônica é a manifestação mais proeminente da doença hepática associada à SALG e frequentemente associada a complicações que impactam o desenvolvimento e a qualidade de vida das crianças, tais como: má absorção de vitaminas lipossolúveis, prurido e xantomas

Nas doenças hepáticas crônicas colestáticas, a deficiência de vitaminas lipossolúveis é um dos principais problemas nutricionais. É uma situação especialmente frequente nos pacientes com atresia biliar, colestases familiares e SALG, tendo início na primeira infância e

persistem enquanto houver a colestase (KAMATH et al., 2022). Esta resulta da diminuição da secreção biliar para o intestino, com consequentes queda do nível de ácido biliar luminal, não solubilização de componentes lipossolúveis e má absorção (DEGRASSI et al., 2023; AYOUB et al., 2022).

Nos pacientes que apresentam colestase neonatal, há rápida depleção das reservas de vitaminas presentes ao nascimento, o que resulta em sinais bioquímicos e clínicos de deficiência de vitaminas lipossolúveis tão cedo quanto aos 4–12 meses de idade (TESSITORE et al., 2021)

As principais manifestações clínicas e laboratoriais da deficiência de vitaminas lipossolúveis estão apresentadas na tabela 2.

Tabela 2 - Manifestações clínicas e laboratoriais da deficiência de vitaminas lipossolúveis (adaptada de Degrassi, I.; Leonardi, I.; Di Profio, E.; Montanari, C.; Zuccotti, G.; Verduci, E. Fat-Soluble Vitamins Deficiency in Pediatric Cholestasis: A Scoping Review. *Nutrients* 2023, 15, 2491

Vitamina	Manifestações Clínicas	Manifestações Laboratoriais
Vitamina A	<ul style="list-style-type: none"> - Pele seca - Xeroftalmia (olhos secos) - Cegueira noturna - Manchas de Bitot - Ceratomalácia - Anorexia - Anemia - Leucopenia - Hiperqueratose - Atividade deprimida de células T auxiliares e/ou secreção prejudicada de muco 	<ul style="list-style-type: none"> - Níveis séricos de retinol < 20 µg/dL - Proteína de ligação ao retinol (RBP) sérica < 1 mg/dL - Razão retinol/RBP molar < 0.8 mol/mol - Aumento > 20% na resposta à dose oral de vitamina A - Achados oftalmológicos como xerose, manchas de Bitot, ceratomalácia e ulcerações da córnea
Vitamina D	<ul style="list-style-type: none"> - Hipocalcemia/hipofosfatemia/te-tania - Osteomalácia - Raquitismo 	<ul style="list-style-type: none"> - Níveis séricos de 25-OH-D < 20 ng/mL (deficiência) ou < 30 ng/mL (insuficiência)

Vitamina E	<ul style="list-style-type: none"> - Neuropatia periférica - Oftalmoplegia - Ataxia - Lesões degenerativas da retina - Disfunção espinocerebelar - Anemia hemolítica leve - Comprometimento do sistema imunológico 	<ul style="list-style-type: none"> - Razão de vitamina E para lipídios totais séricos < 0.6 mg/g (idade < 1 ano) ou < 0.8 mg/g (idade > 1 ano)
Vitamina K	<ul style="list-style-type: none"> - Coagulopatia (aumento do risco de sangramento) - Hematomas - Sangramento gastrointestinal - Sangramento de mucosas - Em casos graves, hemorragia intracraniana 	<ul style="list-style-type: none"> - Tempo de protrombina prolongado - Razão normalizada internacional (INR) elevada - Níveis de PIVKA-II (proteínas induzidas na ausência de vitamina K) > 3 ng/mL

O prurido colestático pode se desenvolver precocemente. A sua patogênese é complexa e ainda não totalmente compreendida. Parece estar relacionada ao acúmulo de substâncias normalmente excretadas pela bile, as quais ativam uma complexa rede neural que culmina com a sensação de prurido (BEUERS et al., 2023). Entre os principais candidatos pruritogênicos estão os lisofosfolipídios, os metabólitos de progesterona sulfatados, os opioides endógenos e a serotonina. Embora previamente considerados como responsáveis pelo prurido colestático, os estudos mais recentes não mostram uma correlação direta entre as concentrações séricas totais de ácidos biliares e a gravidade deste (KANANDA et al., 2025).

O prurido colestático pediátrico possui características distintas que impactam severamente o desenvolvimento e a rotina da criança. Geralmente inicia-se por volta dos 6 meses; piora à noite e no final da tarde, afetando preferencialmente as extremidades (palmas e solas), embora possa ser generalizado. Diferente do prurido atópico, não há lesões cutâneas primárias. Contudo, o ato intenso de coçar poderá causar escoriações secundárias, cicatrizes, sangramentos e até prurigo nodular (THÉBAUT et al., 2018). Nos pacientes com SALG é um sintoma debilitante, causando privação severa do sono, alterações de humor e prejuízo nas atividades escolares e sociais. Em casos refratários, pode ser indicação de procedimentos invasivos como a diversão biliar externa ou o transplante hepático (GALA).

A avaliação objetiva é desafiadora, especialmente em crianças muito jovens que não conseguem verbalizar o sintoma. Recentemente, instrumentos validados foram desenvolvidos para este público que são o PRUCISION (composto por instrumentos de desfecho relatado pelo paciente (PRO) e pelo observador/cuidador (ObsRO) e o ItchRO (avaliação quantitativa de questionários preenchidos duas vezes ao dia, disponível nas versões para crianças acima de 9 anos, e para cuidadores de pacientes a partir dos 5 meses de idade (Gwaltney C, 2022).

Escalas unidimensionais (escala visual analógica, numérica ou verbal), a *Itch Man Scale* e a *5-D Itch Scale* também são mencionadas na literatura, embora careçam de validação específica robusta para colestase. Já a formação de xantomas é decorrente da redução da secreção de colesterol devido a um prejuízo da secreção biliar, característica da doença (Kamath BM, 2020).

Outra forma de acometimento hepático, porém mais rara, é a formação de lesões nodulares que podem ser nódulos regenerativos (sem necessidade de intervenção) ou carcinoma hepatocelular (indicada ressecção ou transplante hepático) (Alhammad A, 2016) (Ennaifer R, 2016) (Andrews AR, 2021). Não se conhecem os mecanismos envolvidos nos riscos de hepatocarcinoma, mas a interferência na via de sinalização Notch, característica da doença, parece ter relação com a formação tumoral (Schindler EA, 2021). O risco, ainda que baixo, de desenvolver carcinoma hepatocelular em Síndrome de Alagille evidencia a necessidade de rastreamento, diagnóstico e tratamento precoces nessa população.

Uma das maneiras de avaliar de forma minimamente invasiva a evolução da fibrose hepática e, em paralelo, investigar com mais frequência e cautela a presença de hepatocarcinoma, é através do cálculo do "AST to PLT Ratio Index" (APRI) que mostrou uma relação linear significativa com os desfechos de morte ou transplante no estudo GALA (Vandriel SM, 2023). Um estudo multicêntrico americano de 2020 avaliou biópsias hepáticas de 64 crianças com SALG ou colestase intrahepática familiar progressiva (PFIC) e sua correlação com marcados minimamente invasivos de fibrose (APRI, Fibrose-4 e bilirrubina conjugada). Apenas o APRI foi capaz de distinguir Metavir F3-F4 (grave), em pacientes com SALG, com o ponto de corte de 2,97 (sensibilidade de 61,5%, especificidade 81,5% - AUC 0,72; p = 0,012). Para um mesmo paciente, o estudo mostrou que um aumento de 50% do APRI aumentou as chances de fibrose F3-F4 em 1,31 vezes. (SHIAU et al., 2020).

Dessa forma, as crianças com SALG devem ser avaliadas, em cada consulta médica, através de análise bioquímica hepática (ALT, AST, BT, FAL, GGT, Albumina, Tempo de protrombina, contagem de plaquetas), buscando possíveis complicações da doença hepática que podem indicar o início de uma avaliação pré-transplante: cirrose, prurido intratável, hipertensão

portal e carcinoma hepatocelular. A depender do grau de acometimento hepático e clínico, deve-se tornar as consultas mais frequentes, conforme individualização de cada caso, mas não se recomenda um período entre avaliações clínico-laboratoriais maior do que 6 meses. Com a mesma frequência, recomenda-se calcular o APRI de cada paciente e compará-lo com o anterior. Já em relação ao hepatocarcinoma, como o estudo GALA demonstrou uma prevalência menor do que 1% e uma média de idade de diagnóstico de 4 anos, a avaliação anual de alfa-fetoproteína e ecografia hepática parece ser uma recomendação pertinente na faixa etária pediátrica.

Na prática clínica, é difícil prever quais pacientes terão evolução favorável ou desfavorável, no entanto alguns estudos identificaram preditores de doença hepática mais grave em crianças menores de 5 anos: BT > 6,5mg/dL ; BD > 4,5 mg/dL e colesterol total > 520mg/dL (Kamath BM, 2010). Em relação ao transplante hepático, quando indicado, é necessário avaliar com cautela o doador vivo aparentado, tendo em vista que a herança genética da SALG é autossômica dominante, com penetrância variável, havendo risco de o potencial doador também apresentar a síndrome, mesmo que oligossintomática.

II. MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES

A alteração cardíaca congênita é comum na SALG, sendo observada em até 94% dos pacientes, e tendo como manifestação mais comum a estenose ou hipoplasia dos ramos das artérias pulmonares, seguida pela Tetralogia de Fallot. (YUAN, 2022). O impacto da doença cardíaca na sobrevida dos pacientes com Síndrome de Alagille é significativo, tendo em vista que ocorre diminuição de cerca de 55% (40% vs 95%) na sobrevida em 6 anos dos pacientes que apresentam doença cardíaca congênita estrutural em comparação aos que não apresentam. (Emerick KM, 1999). A presença e o tipo de envolvimento cardíaco não parecem se relacionar com o tipo de mutação JAG1, mas sabe-se que a expressão endotelial de Jag1 é essencial para o desenvolvimento do músculo liso vascular. (MAŠEK; ANDERSSON, 2024) (MACGROGAN; MÜNCH; DE LA POMPA, 2018). O seguimento e a frequência de avaliação cardíaca dos pacientes devem ser individualizados, conforme as alterações presentes e as manifestações clínicas, sendo fundamental a decisão conjunta com o cardiologista pediátrico.

As anormalidades vasculares são também muito prevalentes e apresentam significativa morbimortalidade, com risco de sangramento intracraniano em até 25% dos casos e, a maioria, sem fatores de risco associados (Emerick KM, 1999) (HANKEOVA et al., 2022). Da mesma maneira que as alterações cardíacas, as vasculares também não apresentam correlação entre fenótipos e genótipos da síndrome (Kamath BM, 2004).

Do ponto de vista neurovascular, um estudo com 32 crianças com SALG avaliou a presença e a evolução de anormalidades cerebrovasculares, utilizando a angiografia por Ressonância Magnética (RNM). Observou-se 18 pacientes (56%) com anormalidades cerebrovasculares, sendo as estenoses mais frequentes, seguidas de aneurismas e ectasias (Cerron-Vela CR, 2024). Este estudo acompanhou os pacientes durante 55 meses, detectando uma estabilidade das anormalidades vasculares ao longo do tempo, exceto em um paciente com Arteriopatia de Moyamoya que evoluiu com uma estenose carotídea rapidamente progressiva e outro que apresentou um acidente isquêmico transitório (AIT) com crises convulsivas e micro hemorragias na RNM após 4 anos de seguimento. Neste estudo, apenas 2 pacientes (6,2%) foram submetidos a intervenções cirúrgicas devido a lesões neurovasculares. Todos os pacientes que apresentaram achados neurovasculares também apresentavam doença cardiovascular. A partir deste estudo, sugere-se que um rastreamento com RNM cerebral não é necessário em crianças assintomáticas durante o período de 5 anos, tendo em vista a estabilidade das lesões e a baixa morbimortalidade dessas lesões na infância em comparação com a doença cardíaca e hepática.

III. ALTERAÇÕES RENAIIS

As alterações renais podem ser critérios diagnósticos definidores da SALG e são descritas em 39% dos pacientes com a síndrome, sendo a displasia renal e acidose tubular renal as alterações mais comuns (Kamath BM, 2012). Tanto JAG1 quanto o Notch2 são genes envolvidos no desenvolvimento renal, sendo fundamentais na formação de túbulos e glomérulos durante a nefrogênese. A sinalização Notch também regula a barreira de filtração glomerular e, quando está comprometida, há dano no endotélio glomerular, causando albuminúria. (Ranchin B, Meaux MN, Freppel M, Ruiz M, De Mul A. Kidney and vascular involvement in Alagille syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2025 Apr;40(4):891-899. doi: 10.1007/s00467-024-06562-8. Epub 2024 Oct 24. PMID: 39446153; PMCID: PMC11885393). As anomalias congênitas do trato urinário são descritas em 22% dos pacientes, acidose hiperclorêmica em 9% e glomerulopatia e/ou proteinúria em 6%.

Recentemente foi descrita a nefropatia colêmica secundária à colestase na SALG. Ainda não se conhece os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, mas já se sabe que os transportadores de ácidos biliares dependentes de sódio exercem um papel importante na toxicidade renal dos ácidos biliares. (Ghallab A, González D, Strängberg E et al (2024) Inhibition of the renal apical sodium dependent bile acid transporter prevents

cholemic nephropathy in mice with obstructive cholestasis. *J Hepatol* 80:268–281). Apesar da insuficiência renal ser rara, os pacientes com Síndrome de Alagille devem ser sempre submetidos a uma avaliação renal estrutural e funcional no momento do diagnóstico e na avaliação pré-transplante hepático.

Em um grande estudo retrospectivo para avaliação do acometimento renal dos pacientes com SALG foram avaliados 466 pacientes com mutação JAG1, dos quais 187 apresentavam informações sobre acometimento renal (Kamath BM, 2012). 73 pacientes apresentavam alguma anormalidade ou doença renal (39% da coorte). Foram descritas 82 alterações renais nestes 73 pacientes, sendo a displasia renal a mais frequente (58,9%), seguida de acidose tubular renal (9,5%), refluxo vesicoureteral (8,2%), obstrução urinária (8,2%), doença renal crônica (5,4%) e doença renal crônica com falência renal (4,1%). Diante da prevalência das alterações renais evidenciadas no estudo, bem como a correlação do acometimento renal com outras complicações da doença, como deficiência de crescimento, o estudo sugere um acompanhamento desses pacientes por nefrologista pediátrico, inclusive após o transplante de fígado, quando indicado, uma vez que são pacientes mais suscetíveis aos efeitos nefrotóxicos dos imunossupressores (Harambat J, 2008). O estudo também recomenda a avaliação seriada de bioquímica sérica, ecografia renal e exame de urina na rotina de seguimento desses pacientes.

Dessa forma, faz parte da avaliação global e do seguimento do paciente com Síndrome de Alagille aferição de pressão sanguínea em cada consulta, bem como solicitação de eletrólitos, ureia e creatinina séricos e urinários, relação proteína/creatinina em amostra urinária a cada 6 a 12 meses. Devido aos poucos estudos em crianças, essas recomendações de periodicidade de avaliação podem ser extrapoladas do seguimento do paciente adulto com SALG (Ayoub MD, 2023).

IV. ALTERAÇÕES ÓSSEAS

A alteração mais comum é a "vértebra em borboleta", com uma frequência estimada entre 33 e 66% dos pacientes (Sanderson E, 2002). Apesar de frequente, não é uma alteração assintomática, e é secundária a uma falha na fusão do corpo vertebral, durante a embriogênese (Katsuura Y, 2019). Outras deformidades esqueléticas descritas são anormalidades ósseas no osso temporal e defeitos ósseos do ouvido médio que aumentam o risco de otite média crônica e de perda auditiva (Okuno T, 1990) (Teng CS, 2017). O quadro clínico de colestase crônica, síndrome mal absorptiva e deficiência de vitaminas lipossolúveis contribui para um risco aumentado de fraturas que cursam com significativa morbidade da doença. (Youngstrom DW, 2016) (Kindler JM, 2020).

Mais frequentes na idade adulta, podem ocorrer fraturas patológicas, especialmente em membros inferiores, sem trauma prévio significativo, em cerca de 30% dos pacientes. Ainda que as fraturas possam estar relacionadas à colestase persistente e deficiência de vitamina D, um estudo recente evidenciou deficiências micro arquitetônicas ósseas significativas, a partir de tomografia quantitativa de alta resolução, em crianças com SALG, com apenas 10% apresentando níveis séricos baixos de 25-hidroxivitamina D, sugerindo que os defeitos ósseos sejam secundários aos defeitos da sinalização Notch (Kindler JM, 2020) (Youngstrom D, 2016). Neste mesmo estudo, níveis mais altos de bilirrubina sérica foram associados à menor densidade óssea, avaliadas pela densitometria. Devido à essa possibilidade de fragilidade óssea, na população adulta recomenda-se a realização de densitometria óssea na avaliação para transplante hepático e o tratamento de osteoporose, quando diagnosticada (Martin P, 2014).

Assim como na população adulta, não há uma recomendação formal de avaliação óssea de rotina nos pacientes pediátricos, mas deve-se avaliar em cada consulta a possibilidade de fraturas patológicas, a dieta, a suplementação e individualizar a indicação de densitometria óssea e sua periodicidade, de acordo com os riscos dos pacientes. A densitometria pode ser considerada em pacientes maiores (mais colaborativos), com deficiência de crescimento ou história de fraturas frequentes.

V. MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS

Apesar de úteis no diagnóstico, as alterações oculares não costumam afetar a acuidade visual. O embriotóxon posterior é a característica mais comum, presente em 56-95% dos pacientes com Síndrome de Alagille, mas também apresenta uma prevalência de 22,5% em crianças sem a síndrome (Rennie CA, 2005). É descrito como uma proeminência na linha de Schwalbe, que marca o limite entre a córnea e a esclera, sendo secundário a uma malformação da crista neural (Andersson ER, 2018). A avaliação oftalmológica para investigar a presença de drusas no disco óptico pode ser mais específica para o diagnóstico, relatadas em até 95% dos pacientes com Alagille e em até 2% da população geral (Nischal KK, 1997). Não existe uma clara relação entre estas anormalidades e níveis séricos das vitaminas lipossolúveis A e E (Hingorani M, 1999).

Alguns estudos em pacientes adultos relataram uma alta prevalência de alterações coriorretinianas periféricas. Em um estudo americano com 23 pacientes com SALG, foi avaliada a prevalência de lesões oculares, com a evidência de que a maioria dos pacientes apresentava algum sintoma ocular (91%), sendo a nictalopia a mais frequente (48%), seguido

de fotofobia (35%). Os achados no segmento anterior do olho estavam presentes em 74% dos pacientes, sendo o embriotóxon posterior o mais comum (70%), também sendo descritos microcórnea, hipoplasia do estroma da íris e catarata subcapsular. Já as anormalidades no segmento posterior estavam presentes em 96% dos pacientes, dentre elas anormalidades do nervo óptico em 52% (drusas, disco elevado, edema, nervo anômalo), anormalidades periféricas da retina em 96% (retinopatia periférica, disfunção de hastes e cones, presença de gravações anormais em eletrorretinografia) e alterações maculares (atrofia, pigmentação, manchas e alterações granulares) (da Palma MM, 2021).

Apesar de não se ter estabelecido o mecanismo fisiopatológico das lesões oculares e retinianas, acredita-se que haja um componente de dano vascular coriorretiniano associado à doença (Zheng M, 2010). O estudo conclui que a degeneração coriorretiniana periférica, presente em paciente com SALG, pode se correlacionar com perda de função no campo visual, o que justifica uma avaliação oftalmológica sistemática e periódica desses pacientes com imagens multimodais da retina.

Outras alterações oftalmológicas relevantes são o papiledema e o pseudopapiledema. O papiledema, com ou sem hipertensão intracraniana, é descrito como parte de SALG, especialmente na população pediátrica (Rock NM, 2020) (Narula P, 2006) (Mouzaki M, 2010). Em um estudo europeu (Rock NM, 2020), foram revisados dados de 69 pacientes pediátricos com SALG (3 critérios clínicos e/ou diagnóstico molecular) que tiveram acompanhamento oftalmológico adequado (fundoscopia e acuidade visual no momento do diagnóstico e após transplante hepático, quando indicado). Os resultados do estudo evidenciaram 9 pacientes com papiledema (13%), 5 com hipertensão intracraniana (HIC) e sendo mais comum em pacientes submetidos a transplante hepático.

A ocorrência do papiledema após transplante hepático é um dado interessante, e questiona-se se o desenvolvimento progressivo de complicações oftalmológicas pode estar relacionado ao transplante, à imunossupressão ou ao viés do estudo de ter acompanhado por mais tempo os pacientes transplantados. Outros estudos já descreveram associação de tacrolimus com neurotoxicidade (Emre S, 2000) (Cilio MR, 1993) e com síndrome da encefalopatia reversível posterior (PRES) que também cursa com HIC (Wolff V, 2010).

As alterações no JAG1 podem ter efeito no desenvolvimento de papiledema e HIC decorrentes da produção anormal de líquido cefalorraquidiano ou de sua absorção no plexo coroide (Narula P, 2006) (Mouzaki M, 2010) (SS., 2016) (Crosnier C, 2000). O estudo destaca que os achados encontrados reafirmam a importância do acompanhamento de complicações oftalmológicas nos pacientes com SALG, que podem ocorrer ao longo dos anos, sendo

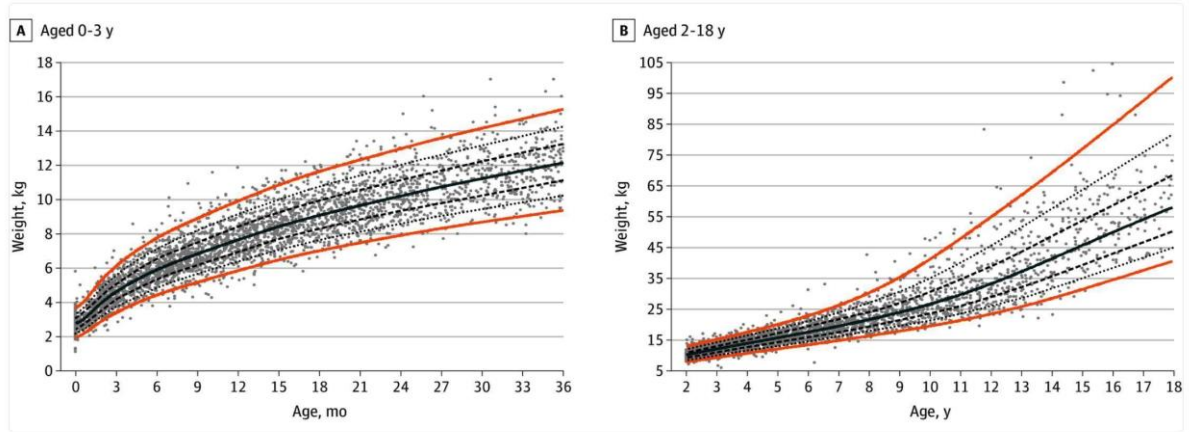
recomendado o teste oftalmológico anual desses pacientes e a continuidade de avaliação oftalmológica mesmo após transplante hepático. Entre os pacientes com HIC, cinco apresentavam risco de perda de visão, e 3 deles, mesmo assintomáticos, foram diagnosticados através avaliação oftalmológica de rotina. Diante desses achados, torna-se fundamental uma avaliação oftalmológica sistemática dos pacientes no momento do diagnóstico da SALG e anualmente, mesmo após o transplante hepático.

VI. ALTERAÇÕES NO CRESCIMENTO

Mais da metade dos pacientes com Síndrome de Alagille apresenta retardo no crescimento, estando abaixo do percentil 5 para peso e/ou estatura para a idade (Rovner AJ, 2002). Além da etiologia multifatorial do baixo crescimento (ingesta calórica inadequada, má absorção pela colestase e fatores genéticos), está descrita uma perda da sensibilidade ao hormônio do crescimento (GH) que impede o aumento das concentrações de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) em resposta ao GH (Bucuvalas JC, 1993) (Andersson ER, 2018). Os estudos em modelos animais permitiram concluir que as crianças com Síndrome de Alagille podem se beneficiar de tratamento com IGF-1 e não com GH isolado. (Bucuvalas JC, 1993).

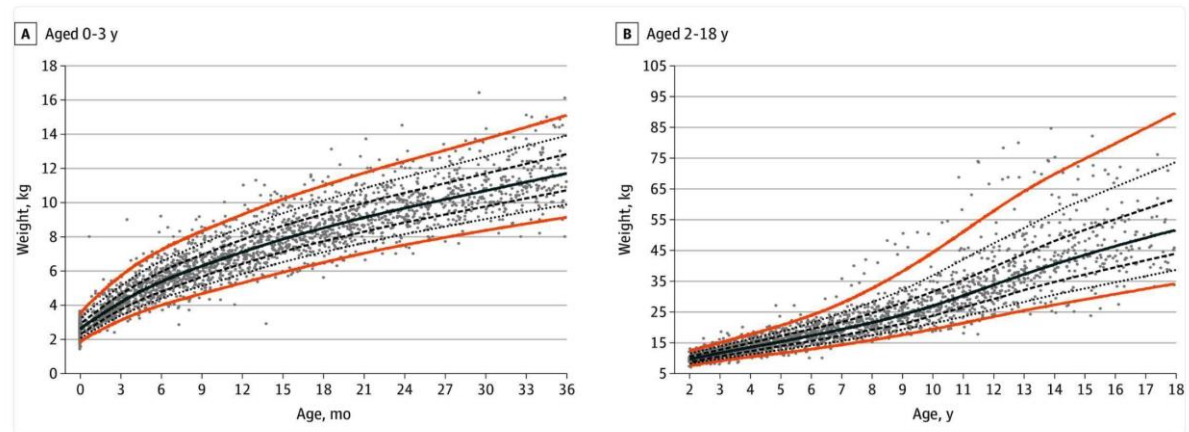
Ainda que o baixo ganho de peso seja de etiologia multifatorial, o componente genético da SALG pode contribuir substancialmente para isso, tendo em vista que apesar de haver uma recuperação mais pronunciada do crescimento dois anos após transplante hepático, a altura final das crianças com SALG é significativamente menor quando comparados com crianças transplantadas por outras causas, como a atresia de vias biliares (Kamath BM e Transplantation, 2012). Observou-se também, em 50% dos pacientes com SALG, baixo peso e comprimento ao nascer. Dessa forma, devido a identificação de um padrão de crescimento diferente nos pacientes com SALG, um estudo americano buscou estabelecer gráficos de crescimento específicos para crianças com SALG (Huysentruyt K, 2025), através dos dados fornecidos pelo estudo GALA (Vandriel SM, 2023), recomendando-se a avaliação criteriosa do crescimento nos pacientes com SALG em cada consulta médica, bem como a colocação das medidas nos gráficos de crescimento propostos.

Figura 2*. Tabelas de peso para idade de meninos com síndrome de Alagille.



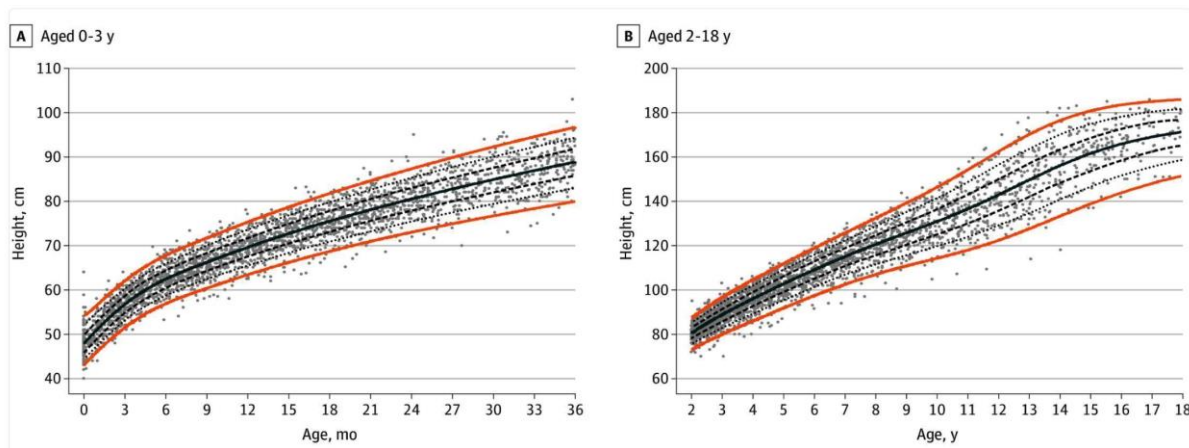
Orange lines indicate the third and 97th percentiles; solid blue line, the 50th percentile; dashed lines, the 25th and 75th percentiles; dotted lines, the 10th and 90th percentiles; and dots, observations.

Figura 3*. Tabelas de peso para idade de meninas com síndrome de Alagille.



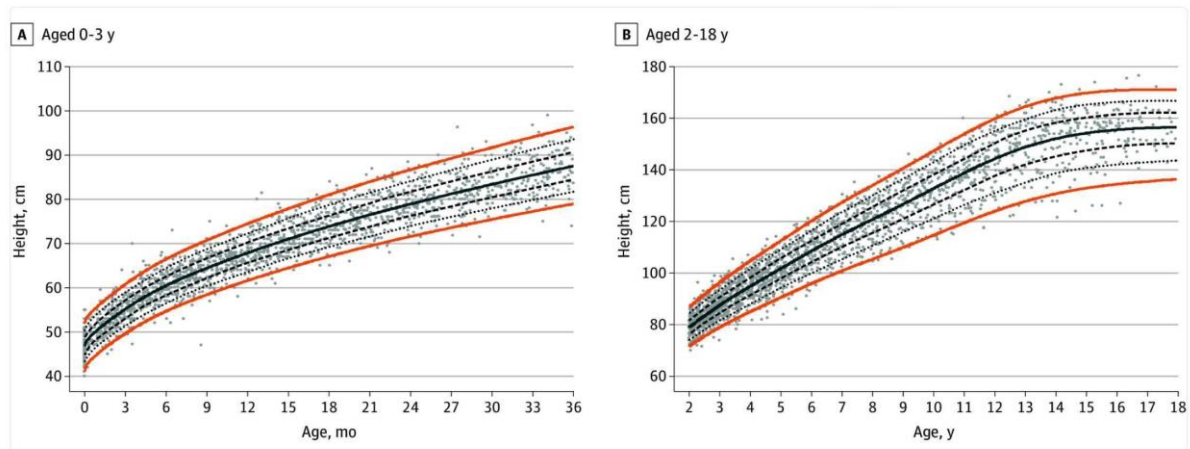
Orange lines indicate the third and 97th percentiles; solid blue line, the 50th percentile; dashed lines, the 25th and 75th percentiles; dotted lines, the 10th and 90th percentiles; and dots, observations.

Figura 4*. Tabelas de altura para idade de meninos com síndrome de Alagille.



Orange lines indicate the third and 97th percentiles; solid blue line, the 50th percentile; dashed lines, the 25th and 75th percentiles; dotted lines, the 10th and 90th percentiles; and dots, observations.

Figura 5*. Tabelas de altura para idade de meninas com síndrome de Alagille.



Orange lines indicate the third and 97th percentiles; solid blue line, the 50th percentile; dashed lines, the 25th and 75th percentiles; dotted lines, the 10th and 90th percentiles; and dots, observations.

*Figuras 2, 3, 4 e 5 adaptadas do estudo Huysentruyt K, 2025.

VII. NEURODESENVOLVIMENTO

A maioria dos pacientes apresenta defeito cognitivo e necessidade de educação adaptada (Elisofon SA, 2010). Mesmo com melhora da nutrição e da colestase, alguns estudos mostram que os pacientes parecem apresentar quocientes intelectuais (QI) mais baixos, comparados com pacientes com outras doenças colestáticas, sugerindo um papel do JAG1 no neurodesenvolvimento (Leung DH, 2017). Além disso, distúrbios psiquiátricos podem ocorrer, especialmente secundários a pior qualidade de vida associada a prurido intratável e xantomas. Dessa forma, o apoio psicológico deve ser incorporado em todas as etapas e momentos do manejo desses pacientes, ao longo da vida. (Kamath BM, 2015).

Um estudo americano analisou as pontuações em testes de inteligência em pacientes com doenças colestáticas hereditárias (colestase intra hepática familiar progressiva (CIFP), deficiência de alfa-1 antitripsina (A1AT) e SALG), não submetidas a transplante hepático, através dos testes: QI de escala completa (FSIQ), QI verbal (VIQ) / Índice de Compreensão Verbal (VCI) e QI de Desempenho (PIQ) / Índice de Raciocínio Perceptual (PRI) (Leung DH, 2022). Comparativamente, o grupo de pacientes com SALG apresentava escores de altura mais baixos, maior mediana de APRI e FIB-4 e maior frequência de prurido, de forma estatisticamente significativa, quando comparados às demais doenças. Na análise multivariada, no entanto, essas alterações não foram preditores significativos de FSIQ, com exceção da

albumina mais baixa e fosfatase alcalina mais alta, que se relacionam com o status nutricional e a doença disabsortiva.

Desta forma, a triagem precoce, a intervenção nutricional e a identificação de deficiências de neurodesenvolvimento em crianças com SALG devem estimular terapias que possam otimizar o incremento no neurodesenvolvimento, com avaliação anual por profissional treinado.

VIII. PRURIDO

Uma das principais características clínicas da SALG e de outras doenças colestáticas é o prurido. A coceira intensa pode ser de difícil manejo e baixa tolerabilidade pelos pacientes, causando lesões e cicatrizes na pele, além de distúrbios do sono, com nítido prejuízo na qualidade de vida (Kamath BM, 2020) (Kamath BM, 2018) (Elisofon SA, 2010). Devido à dificuldade em mensurar o prurido e seu impacto no cotidiano das crianças e de suas famílias, foram propostas diferentes ferramentas para quantificar e padronizar o sintoma e avaliar o resultado de medidas terapêuticas antipruriginosas no seguimento dos pacientes pediátricos com doenças colestáticas.

O estudo que validou a escala “Itch Reported Outcome (ItchRO)” teve como objetivo desenvolver uma avaliação de desfecho clínico de prurido em crianças com prurido colestático (Kamath BM, 2018). Foram avaliados 25 pacientes, com média de idade de 8,3 anos (0,44-34,9), e 3 pacientes eram adultos. 72% dos pacientes utilizava alguma medicação para prurido como: rifampicina (48%) hidroxizina (40%) e ácido ursodesoxicólico (24%). Apenas 16% dos pacientes não recebiam tratamento para coceira. O prurido foi relatado espontaneamente por 83% dos pacientes e 95% dos cuidadores. Pacientes com 9 anos ou mais conseguiam descrever a gravidade ou a duração do prurido.

Neste mesmo estudo, os cuidadores avaliavam o ato de coçar, o relato de coceira pelo próprio paciente, alterações de humor, danos na pele e distúrbios do sono. Já os pacientes relataram os impactos do prurido: sentimento e constrangimento, danos nas unhas, necessidade de utilizar alguma medicação, impactos nas relações sociais, absenteísmo na escola e problemas relacionados ao trabalho (pacientes adultos). Na validação da ferramenta, os pacientes e cuidadores foram incentivados a responder as perguntas duas vezes ao dia. Através do estudo, foi proposta uma escala de preenchimento pelo paciente pediátrico com 9 anos ou mais e uma pelo cuidador para pacientes mais jovens.

Escala de prurido (paciente):

Diário da manhã:

1. Pense se a coceira o manteve acordado ou o acordou ontem à noite.

Pense se você sentiu vontade de esfregar ou arranhar.

Quão coceira você sentiu ontem à noite depois de ir para a cama até acordar esta manhã?

-] Eu não senti coceira (0)
-] eu senti um pouco de coceira (1)
-] eu senti muita coceira (2)
-] eu senti muita coceira (3)
-] eu senti muita, muita coceira (4)

Diário da noite:

1. Pense na sua coceira ao longo do dia. Pense se você sentiu vontade de esfregar ou arranhar a pele.

Quanto de coceira você teve hoje desde o momento em que acordou até agora

-] Eu não senti coceira (0)
-] eu senti um pouco de coceira (1)
-] eu senti muita coceira (2)
-] eu senti muita coceira (3)
-] eu senti muita, muita coceira (4)

Escala de prurido (cuidador/observador):

Período da manhã:

1. Com base no comportamento observado (esfregar, coçar, distúrbio do sono/humor) ou no que seu filho lhe disse: Quão seu filho estava coçando desde quando foi para a cama ontem à noite até acordar?

-] Nenhuma coceira (0)
-] Um pouco de coceira (1)
-] Coceira moderada (2)
-] Muita coceira (3)
-] Coceira extrema (4)

Período da noite:

1. Com base no comportamento observado (esfregar, arranhar, distúrbios do sono/humor), ou no que seu filho lhe disse:

Quão seu filho estava coçando o dia todo hoje, desde o momento em que acordou até o momento em que foi para a cama?

- Nenhuma coceira (0)
- Um pouco de coceira (1)
- Coceira moderada (2)
- Muita coceira (3)
- Coceira extrema (4)

2. Abaixo, verifique tudo o que contribuiu para a sua resposta.

- Criança relatou coceira
- Perturbação do sono observada (dificuldade em adormecer ou permanecer dormindo)
- Fricção ou coçar observadas
- Marcas novas ou piores na pele devido ao atrito ou coçar
- Irritabilidade observada, agitação

Após a aplicação das perguntas, faz-se uma média aritmética da pontuação do dia e da noite, podendo obter os seguintes resultados:

Gravidade do prurido

0 - nenhum prurido

1 - prurido leve

2 - prurido moderado

3 - prurido grave

4 - prurido extremamente grave

Outra escala de avaliação de prurido é a Clinician Scratch Scale, utilizada por profissionais para avaliar lesões de pele causadas pela coceira (Whittington PF, 1988). Esta escala foi utilizada primeiramente em um estudo que avaliou a eficácia da cirurgia de derivação

biliar parcial externa no manejo de prurido intratável associado à colestase intra-hepática. Tal escala, em conjunto com a “Itch Reported Outcome (ItchRO)”, vem sendo aplicada para avaliação de eficácia de medicações antipruriginosas para pacientes com Síndrome de Alagille e PFIC (Gonzales E, 2021).

Avaliação da gravidade do prurido pelo Clinician Scratch Scale (CSS)

0 - Nenhum

1 - Esfregando ou arranhando levemente a pele quando não está distraído

2 - Arranhões ativos, sem abrasão

3- Abrasões de pele


4 - Mutilação cutânea, pontos hemorrágicos e cicatrizes

Um estudo de 2022 propôs outra escala de avaliação de prurido em pacientes com colestase intra-hepática familiar e Síndrome de Alagille , chamado PRUCISION, que se mostrou confiável, válido e sensível a mudanças, quando comparado a outras escalas de prurido (Gwaltney C, 2022). Neste estudo, uma queda de 1 ponto ou mais na pontuação do teste pode ser considerada uma mudança clinicamente importante. Da mesma maneira que o “Itch Reported Outcome (ItchRO)”, na escala PRUCISION, a versão PRO é destinado a pacientes com 8 anos ou mais, e a ObsRO foi preenchida pelo cuidador. (Gwaltney C, 2022).

Figura 6 e 7 - Instrumentos PRUCISION PRO (a) e ObsRO (b) utilizados no estudo PEDFIC 1. ObsRO: desfecho relatado pelo observador; PRO: desfecho relatado pelo paciente. (adaptado de Gwaltney C, Ivanescu C, Karlsson L, Warholic N, Kjems L, Horn P. Validation of the PRUCISION Instruments in Pediatric Patients with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. Adv Ther. 2022).

Diário da Manhã ObsRO (a ser preenchido logo após a criança acordar todas as manhãs)





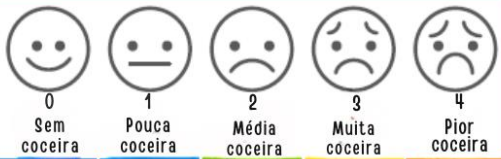

Por favor, responda às perguntas a seguir. Não há respostas certas ou erradas. Por favor, pense no tempo desde que seu filho foi para a cama ontem à noite (começando quando seu filho começou a tentar adormecer). Como lembrete, quando usamos o termo “arranhão”, gostaríamos que você pensasse em todos os diferentes tipos de comportamentos de arranhões que você pode ver.

<p>1. Quão ruim foi o pior arranhão do seu filho desde que ele foi para a cama ontem à noite?</p>	 <p>0 Sem arranhão 1 Poucos arranhões 2 Mais arranhões 3 Muitos arranhões 4 Pior arranhão possível</p>
<p>2. Desde que seu filho foi para a cama ontem à noite, você viu sangue devido a arranhões?</p>	<p>NÃO SIM</p>
<p>3. Seu filho precisou de um cuidador para ajudá-lo a adormecer ontem à noite devido à sua coceira?</p>	<p>NÃO SIM</p>
<p>4. Seu filho precisou de um cuidador para acalmá-lo em algum momento durante a noite passada devido à sua coceira?</p>	<p>NÃO SIM</p>
<p>5. Seu filho precisou de um cuidador para dormir com ele em algum momento durante a noite passada devido à sua coceira?</p>	<p>NÃO SIM</p>
<p>6. Quantas vezes você notou que seu filho acordou ontem à noite?</p>	<p>Escolhe um número entre 0 e 99</p>

Diário de hora de dormir ObsRO (a ser preenchido quando a criança estiver indo para a cama todas as noites)

Por favor, responda às perguntas a seguir. Não há respostas certas ou erradas. Por favor, pense na hora desde que seu filho acordou esta manhã. Como lembrete, quando usamos o termo “arranhão”, gostaríamos que você pensasse em todos os diferentes tipos de comportamentos de arranhões que você pode ver.

<p>1. Quão ruim foi o pior arranhão do seu filho desde que ele/ela acordou esta manhã?</p>	 <p>0 Sem arranhão 1 Poucos arranhões 2 Mais arranhões 3 Muitos arranhões 4 Pior arranhão possível</p>
<p>2. Quão cansado seu filho parecia estar hoje?</p>	 <p>0 Sem cansaço 1 Um pouco cansado(a) 2 Mais cansado 3 Muito cansado 4 Extremamente cansado(a)</p>

Diário da manhã (a ser preenchido logo após acordar todas as manhãs)	
Por favor, responda às perguntas a seguir. Não há respostas certas ou erradas. Por favor, pense no tempo desde que você foi para a cama ontem à noite (começando quando você começou a tentar adormecer).	
1. Quão ruim foi a sua pior coceira desde que você foi para a cama ontem à noite?	 <p>0 Sem coceira 1 Pouca coceira 2 Média coceira 3 Muita coceira 4 Pior coceira</p>
2. Quão difícil foi adormecer ontem à noite por causa da coceira?	 <p>0 Nada difícil 1 Um pouco difícil 2 Difícil 3 Muito difícil 4 Extremamente difícil</p>
3. Quão difícil foi dormir ontem à noite por causa da sua coceira?	 <p>0 Nada difícil 1 Um pouco difícil 2 Difícil 3 Muito difícil 4 Extremamente difícil</p>
4. Você acordou ontem à noite por causa da coceira?	<p style="text-align: center;"> <input type="button" value="Não"/> <input type="button" value="Sim"/> </p>
5. Quão cansado você se sente hoje de manhã?	 <p>0 Sem cansaço 1 Um pouco cansado(a) 2 Mais cansado 3 Muito cansado 4 Extremamente cansado(a)</p>
Diário da hora de dormir (a ser preenchido no momento de ir para a cama todas as noites)	
Por favor, responda às perguntas a seguir. Não há respostas certas ou erradas. Por favor, pense desde a hora que você acordou nesta manhã.	
1. Quão ruim foi a sua pior coceira desde a hora que você acordou nesta manhã?	 <p>0 Sem coceira 1 Pouca coceira 2 Média coceira 3 Muita coceira 4 Pior coceira</p>
2. Quão cansado você estava desde que acordou nesta manhã?	 <p>0 Sem cansaço 1 Um pouco cansado(a) 2 Mais cansado 3 Muito cansado 4 Extremamente cansado(a)</p>

Além da necessidade de saber avaliar e dimensionar o impacto do prurido na vida do paciente com SALG, tornou-se fundamental, nos últimos anos, o conhecimento dos mecanismos de ações, potenciais efeitos terapêuticos e adversos dos inibidores do transportador

ileal de ácido biliar (IBAT), uma nova classe de medicações utilizadas para tratar doenças colestáticas raras, como a SALG e a PFIC (M., 2022) (Jeyaraj R, 2024). Maralixibat e Odevixibat são medicamentos aprovados recentemente pelo Food and Drugs Administration nos Estados Unidos (FDA) para o tratamento de prurido colestático e agem através inibição da reabsorção de ácidos biliares intestinais no íleo, o que interrompe a circulação enterohepática dos ácidos e aumenta a sua eliminação fecal. Ambas mostraram-se efetivas na redução do acúmulo sistêmico de ácidos biliares e no controle do prurido, com modificações importantes na escala de prurido, melhorando, assim, a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias (Gonzales E, 2021) (Ovchinsky N, 2024). Como ainda são medicações novas e pouco utilizadas mundialmente, ainda não se sabem os efeitos a longo prazo.

Na prática clínica, devemos avaliar o prurido em todos os pacientes com SALG, em todas as consultas médicas, além de revisar as medicações em uso, seus potenciais efeitos adversos e terapêuticos buscando otimizar o manejo do prurido. As possibilidades terapêuticas estão descritas na tabela 3 (Ayoub MD, 2022).

Classe Medicamentosa	Medicação	Dose	Efeitos adversos
Coleréticos	Ácido Ursodesoxicólico	10-20mg/kg/dia dividida em duas doses	Diarreia, dor abdominal, vômitos
Quelantes de sais biliares	Colestiramina	240mg/kg/ia dividida em três doses	Pouca palatabilidade, piora da deficiência de vitaminas lipossolúveis, dor abdominal, constipação
6-alfa hidroxilação do ácido biliar hepático	Rifampicina	10mg/kg/dia dividida em duas doses	Hepatite, reação de hipersensibilidade idiossincrática, coloração avermelhada urina
Antagonista opioide	Naltrexona	0,25-0,5mg/kg uma vez ao dia	Dados limitados, sintomas de abstinência ao opioide (náuseas, irritabilidade, diarreia)

ISRS	Sertralina	Dose inicial de 1mg/kg uma vez ao dia, aumento gradual até a dose de 4mg/kg uma vez ao dia	Dados limitados, erupção cutânea medicamentosa, sintomas gastrointestinais, agitação
Inibidores IBAT	Maralixibat Odevixibat	Dose inicial de 380mcg/kg/dia uma vez ao dia; até 760mcg/kg/dia, dividida em duas doses	Dor abdominal, diarreia, hepatite, infecção estafilocócica

Tabela 3 - Medicações anticoléstatas usadas na SALG (adaptado de Ayoub MD, 2022)

IX. MANIFESTAÇÕES ODONTOLÓGICAS

As alterações dentárias evidentes nos pacientes com SALG são relacionadas com as complicações da doença colestatia de longa duração. A colestase interfere na odontogênese, ocasionando opacidades, hipomineralização e hipoplasia do esmalte dentário (Berniczei-Royko A, 2014). Sabe-se que crianças com bilirrubina superior a 30mg/dL podem apresentar coloração marrom-esverdeada devido ao acúmulo de biliverdina nos tecidos dentários. A deficiência nutricional e os distúrbios de coagulação também implicam na saúde oral dos pacientes. O déficit proteico, acompanhado de falta de vitaminas A, D, K, E, do grupo B, de macro e microelementos afetam a cavidade oral dos tecidos dentários e periodontal. A desnutrição também pode causar diminuição da secreção salivar e redução dos níveis de imunoglobulinas, amilase e lisozima, o que favorece a formação de cárie. O cuidado com a higiene dos dentes é fundamental, tendo em vista que apresentam maior risco de desenvolvimento de gengivite e para odontopatias (Callea M, 2013) (MR, 2010) (Olczak-Kowalczyk D, 2011).

Diante da possibilidade de alguns pacientes serem submetidos à transplante hepático, recomenda-se realizar uma avaliação odontológica cuidadosa desses pacientes antes do transplante. Isso se justifica pelo fato de que a cavidade oral pode conter bactérias patogênicas que podem causar infecção e inflamação aguda local e sistêmica, que podem ser muito graves em pacientes imunossuprimidos, colocando o paciente em risco. Dessa forma, recomenda-se que todas as cáries sejam tratadas, e os dentes classificados para extração sejam removidos, antes do transplante hepático. Após o procedimento, todos os pacientes também devem ser avaliados regularmente por dentistas, devido a imunossupressão contínua.

Não há um consenso nem uma padronização, na literatura, sobre a frequência que as crianças com SALG devem ser submetidas à avaliação odontológica, mas deve-se orientar os familiares recomendando-se visitas anuais, idealmente a cada 6 meses. Em crianças candidatas a transplante hepático, a avaliação odontológica deve ser feita antes e após o procedimento cirúrgico.

X. ALTERAÇÕES PANCREÁTICAS

Alguns estudos com pacientes com SALG descreveram insuficiência pancreática exócrina com uma frequência maior do que na população geral. A motivação para investigar essa insuficiência geralmente fundamenta-se nos sintomas de retardo do crescimento, hipotonia e esteatorreia, bem como na relação das mutações nos genes JAG1/Notch (Maria L. Golson, 2009). Alguns estudos em camundongos descreveram que alterações nos genes, desde o nascimento, provocaram displasia ductal grave, morte de células acinares e redução de massa pancreática, levando a uma insuficiência pancreática.

Apesar dos estudos experimentais, não há diretrizes estabelecidas sobre necessidade de avaliação pancreática de rotina ou de suplementação enzimática em pacientes com SALG. Um estudo polonês propôs estudar a função exócrina pancreática em 33 pacientes com SALG (de 1 a 21 anos), medindo a produção de lipase e avaliando os efeitos biológicos da secreção pancreática. (Gliwicz, 2016). A dosagem da elastase fecal e da atividade da lipase fecal foram normais em todos os pacientes.

Um estudo americano multicêntrico (Kamath BM, 2012) também avaliou elastase fecal em 150 pacientes com SALG, sendo normal em 95% dos pacientes, indeterminada em 5%, anormal em nenhum. Dessa forma, os estudos concluem que a insuficiência pancreática não é um problema clinicamente significativo em pacientes com SALG e, dessa forma, não precisa ser rotineiramente rastreada.

3. Casuística HCPA

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no Serviço de Transplante Hepático Infantil, historicamente foram acompanhados 34 casos de Síndrome de Alagille, com apenas 6 diagnósticos por teste molecular (17,6%). A população tem predomínio de homens (79,4%), e 8 pacientes foram submetidos a transplante hepático na infância. Há 18 pacientes seguidos ativamente no ambulatório atualmente, incluindo os 8 transplantados hepáticos. Dos 34 pacientes, 7 faleceram (2 óbitos por complicações da cirrose, 5 óbitos por infecção grave). 3 pacientes foram submetidos a cirurgia de portoenterostomia (Cirurgia de Kasai). Não há

disponibilidade de dados no prontuário eletrônico de 5 pacientes. As características demográficas da população (29 pacientes) estão descritas na tabela 4, e as características clínicas estão descritas na tabela 5. Também foi avaliado o uso de medicações para controle de prurido. A indicação de transplante hepático nos pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico foi isoladamente cirrose descompensada em 5 pacientes (sendo identificado hepatocarcinoma em um explante); a combinação de cirrose e prurido intratável em 2 pacientes) e prurido intratável sem cirrose em um paciente.

Tabela 4 – Características demográficas e gerais da população

Característica	n (%)
Total de pacientes	34
Sexo masculino	27 (79,4)
Diagnóstico molecular confirmado	6 (17,6)
Transplante hepático na infância	8 (23,5)
Pacientes com dados clínicos disponíveis	29 (85,3)

Tabela 5 – Manifestações clínicas da Síndrome de Alagille (n = 29)

Característica clínica	n (%)
Colestase neonatal	24 (82,8)
Cardiopatía congênita	26 (89,7)
Colestase na infância	29 (100)
Cirrose hepática	7 (24,1)
Prurido	22 (75,9)
Fácies típicas	26 (89,7)
Embriotóxon posterior	12 (41,4)

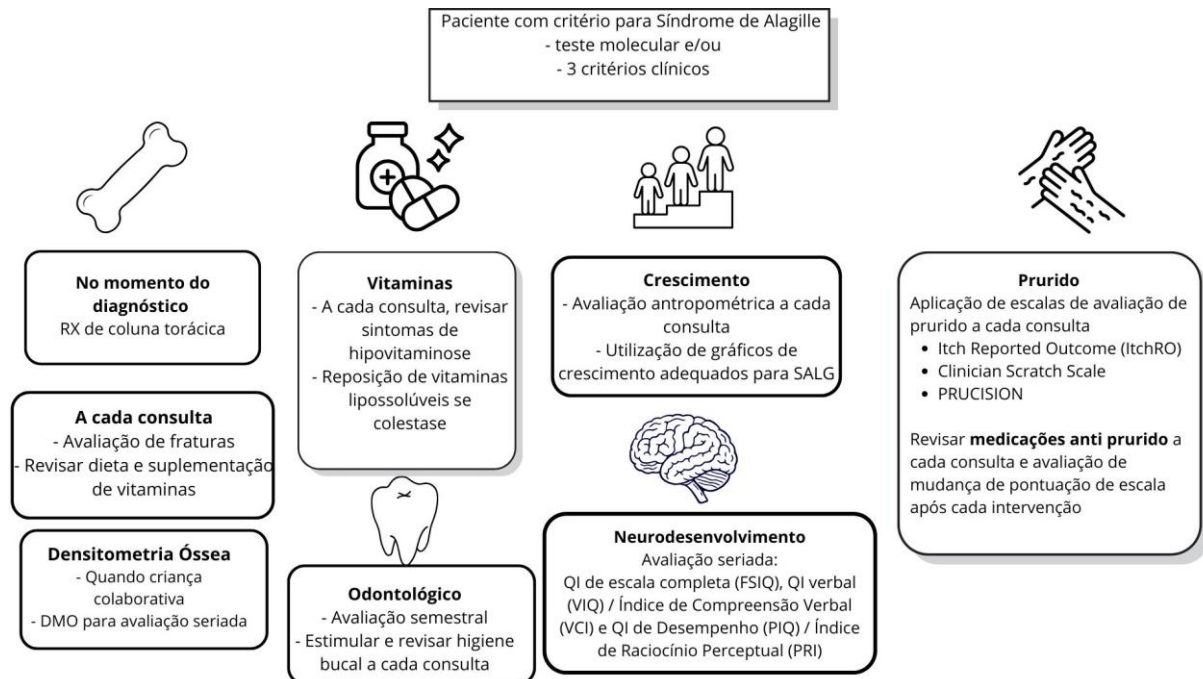
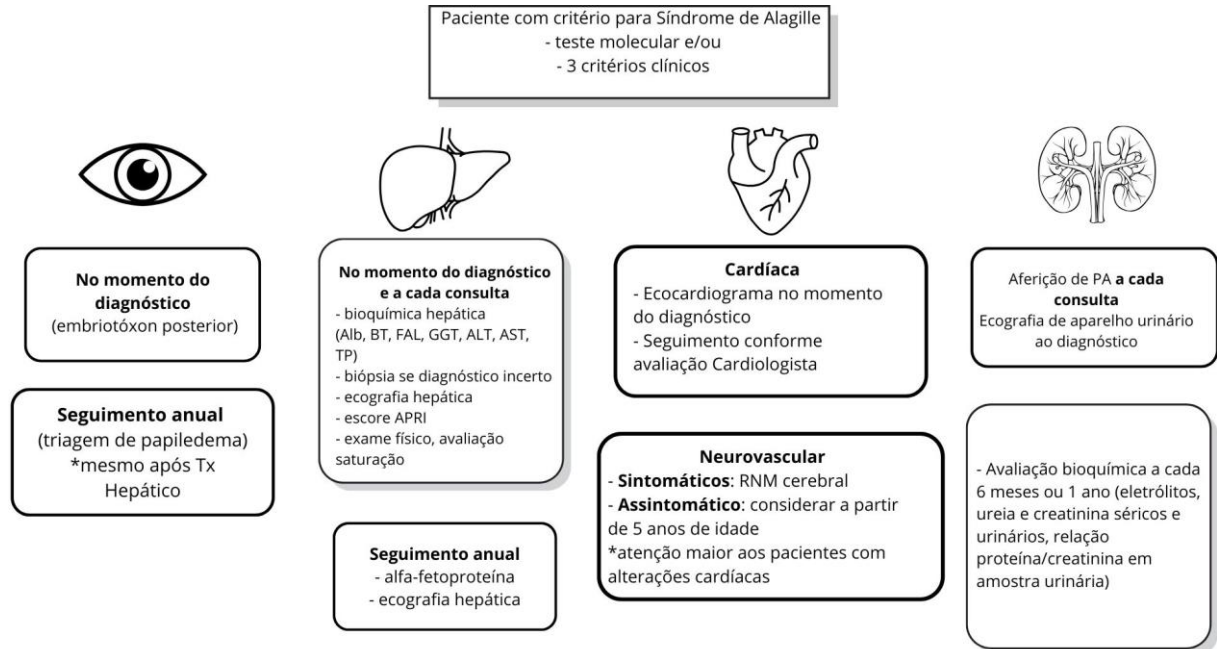
Vértebra em borboleta	18 (62,1)
Hipercolesterolemia	26 (89,7)
Baixa estatura	24 (82,8)
Baixo peso	19 (65,5)
Alterações renais	5 (17,2)

Tabela 3 – Uso de medicações contínuas entre pacientes com Síndrome de Alagille (n = 20)

Medicação / Classe terapêutica	n (%)
Uso de vitaminas lipossolúveis	13 (65,0)
Uso de medicação antipruriginosa	18 (90,0)
• Uma medicação	8 (40,0)
• Duas medicações	7 (35,0)
• Três medicações	3 (15,0)

Nota: Percentuais calculados com base no número de pacientes com dados disponíveis sobre uso de medicações contínuas (n = 20).

4. Proposta de seguimento ambulatorial dos pacientes com SALG



5. Conclusões

A Síndrome de Alagille é doença genética rara, multissistêmica e de evolução clínica heterogênea, cujo manejo exige acompanhamento longitudinal estruturado e atuação multiprofissional contínua. A ampla variabilidade fenotípica, a imprevisibilidade da progressão da doença e o envolvimento concomitante de múltiplos órgãos tornam o seguimento desses pacientes particularmente desafiador, tanto em serviços terciários quanto em outros níveis de atenção à saúde.

A revisão da literatura realizada neste trabalho evidenciou a ausência de estratégias padronizadas e sistemáticas de seguimento clínico para pacientes pediátricos com Síndrome de Alagille, apesar do reconhecimento consensual da necessidade de cuidado multidisciplinar. Nesse contexto, a análise da casuística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, centro de referência em transplante hepático pediátrico, permitiu complementar os dados da literatura com a realidade de uma coorte nacional, reforçando a elevada frequência de manifestações hepáticas, cardiovasculares, nutricionais e do crescimento, bem como a relevância clínica do prurido colestático como fator de morbidade significativa e, em alguns casos, indicação de transplante hepático.

Os dados observados na casuística do HCPA demonstram elevada prevalência de colestase neonatal, cardiopatias congênitas, prurido, alterações do crescimento e necessidade de múltiplas intervenções terapêuticas ao longo da infância, além de uma proporção expressiva de pacientes submetidos a transplante hepático. Esses achados reforçam a importância de um seguimento estruturado, capaz de identificar precocemente complicações clínicas, otimizar o manejo sintomático e orientar, de forma oportuna, a indicação de terapias invasivas ou de avaliação pré-transplante.

A partir da integração entre a literatura científica atual e a experiência clínica institucional, este trabalho propôs uma organização de acompanhamento sistemático para pacientes pediátricos com Síndrome de Alagille, com o objetivo de auxiliar pediatras gerais e especialistas em Gastroenterologia Pediátrica na organização do cuidado longitudinal. O fluxograma contempla os principais domínios clínicos envolvidos na doença — hepático, cardiovascular, renal, oftalmológico, nutricional, crescimento, neurodesenvolvimento, nutricional — respeitando a necessidade de individualização do seguimento conforme a gravidade e a evolução de cada paciente.

Embora os fluxogramas propostos não substituam o julgamento clínico individual, eles oferecem uma ferramenta prática, baseada em evidências e alinhada à realidade de um centro de referência, com potencial para melhorar a assistência a esses pacientes. Espera-se que este trabalho sirva como base para futuras validações prospectivas, bem como para a implementação

e aprimoramento de protocolos institucionais de acompanhamento da Síndrome de Alagille na população pediátrica.

6. Referências

1. SALEH, M.; KAMATH, B. M.; CHITAYAT, D. Alagille syndrome: clinical perspectives. *Applied & Clinical Genetics*, v. 9, p. 75–82, 2016.
2. ALAGILLE, D. et al. Tentatives chirurgicales au cours des atrésies des voies biliaires intra-hépatiques avec voie biliaire extra-hépatique perméable: étude de 14 observations chez l'enfant. *Archives Françaises de Pédiatrie*, v. 26, n. 1, p. 51–71, 1969.
3. MENON, J. et al. Multidisciplinary management of Alagille syndrome. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, v. 15, p. 353–364, 2022.
4. OVCHINSKY, N. et al. Efficacy and safety of odevixibat in patients with Alagille syndrome (ASSERT): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 9, n. 7, p. 632–645, 2024.
5. IZUMI, K. et al. Discordant clinical phenotype in monozygotic twins with Alagille syndrome: possible influence of non-genetic factors. *American Journal of Medical Genetics Part A*, v. 170, n. 2, p. 471–475, 2016.
6. VANDRIEL, S. M. et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: results from the GALA study. *Hepatology*, v. 77, n. 2, p. 512–529, 2023.
7. EMERICK, K. M. et al. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology*, v. 29, p. 822–829, 1999.
8. KOHUT, T. J.; GILBERT, M. A.; LOOMES, K. M. Alagille syndrome: a focused review on clinical features, genetics, and treatment. *Seminars in Liver Disease*, v. 41, n. 4, p. 525–537, 2021.
9. SHARMA, P.; ABBEY, D. Alagille Syndrome: unraveling the complexities of genotype-phenotype relationships and exploring avenues for improved diagnosis and treatment. *Cell Biology International*, v. 49, n. 5, p. 435–471, maio 2025.
10. MAŠEK, J.; ANDERSSON, E. R. Jagged-mediated development and disease: mechanistic insights and therapeutic implications for Alagille syndrome. *Current Opinion in Cell Biology*, v. 86, p. 102302, fev. 2024.

11. GILBERT, M. A. et al. Alagille syndrome mutation update: comprehensive overview of JAG1 and NOTCH2 mutation frequencies. *Human Mutation*, v. 40, n. 12, p. 2197–2220, 2019.
12. McDANIELL, R. et al. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway. *American Journal of Human Genetics*, v. 79, n. 1, p. 169–173, 2006.
13. SALEH, M.; KAMATH, B. M.; CHITAYAT, D. Alagille syndrome: clinical perspectives. *Applied & Clinical Genetics*, v. 9, p. 75–82, 2016.
14. SPINNER, N. B. et al. Jagged1 mutations in Alagille syndrome. *Human Mutation*, v. 17, n. 1, p. 18–33, 2001.
15. KHANNA, R.; VERMA, S. K. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, v. 24, n. 35, p. 3980–3999, set. 2018. doi: 10.3748/wjg.v24.i35.3980.
16. KAHN, E. Paucity of interlobular bile ducts: arteriohepatic dysplasia and nonsyndromic duct paucity. *Perspectives in Pediatric Pathology*, v. 14, p. 168–215, 1991.
17. MARKOWITZ, J. et al. Arteriohepatic dysplasia. I. Pitfalls in diagnosis and management. *Hepatology*, v. 3, n. 1, p. 74–76, 1983.
18. KHOT, R.; SHELMAN, N. R.; LUDWIG, D. R.; NAIR, R. T.; ANDERSON, M. A.; VENKATESH, S. K.; PASPULATI, R. M.; PARKER, R. A.; MENIAS, C. O. Acquired ductopenia: an insight into imaging findings. *Abdominal Radiology*, v. 50, n. 1, p. 152–168, jan. 2025.
19. TAKEDA, M.; SAKAMOTO, S.; UCHIDA, H.; SHIMIZU, S.; YANAGI, Y.; FUKUDA, A.; YOSHIOKA, T.; KASAHARA, M. The morphological and histopathological assessment of Alagille syndrome with extrahepatic bile duct obstruction: the importance of the differential diagnosis with subgroup “o” biliary atresia. *Pediatric Surgery International*, v. 37, n. 9, p. 1167–1174, set. 2021. doi: 10.1007/s00383-021-04932-z.
20. KAMATH, B. M.; ALONSO, E. M.; HEUBI, J. E.; KARPEN, S. J.; SUNDARAM, S. S.; SHNEIDER, B. L.; SOKOL, R. J. Fat soluble vitamin assessment and supplementation in cholestasis. *Clinics in Liver Disease*, v. 26, n. 3, p. 537–553, ago. 2022.
21. DEGRASSI, I.; LEONARDI, I.; DI PROFIO, E.; MONTANARI, C.; ZUCCOTTI, G.; VERDUCI, E. Fat-soluble vitamins deficiency in pediatric cholestasis: a scoping review. *Nutrients*, v. 15, n. 11, p. 2491, 2023.

22. TESSITORE, M.; SORRENTINO, E.; SCHIANO DI COLA, G.; COLUCCI, A.; VAJRO, P.; MANDATO, C. Malnutrition in pediatric chronic cholestatic disease: an up-to-date overview. *Nutrients*, v. 13, n. 8, p. 2785, ago. 2021.
23. KAMATH, B. M. et al. A longitudinal study to identify laboratory predictors of liver disease outcome in Alagille syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 50, n. 5, p. 526–530, 2010.
24. KAMATH, B. M. et al. Outcomes of childhood cholestasis in Alagille syndrome: results of a multicenter observational study. *Hepatology Communications*, v. 4, n. 3, p. 387–398, 2020.
25. ALHAMMAD, A. et al. Solitary hepatic nodule adjacent to the right portal vein: a common finding of Alagille syndrome? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 62, n. 2, p. 226–232, 2016.
26. ENNAIFER, R. et al. Focal liver hyperplasia in a patient with Alagille syndrome: diagnostic difficulties. *International Journal of Surgery Case Reports*, v. 25, p. 55–61, 2016.
27. ANDREWS, A. R.; PUTRA, J. Central hepatic regenerative nodules in Alagille syndrome: a clinicopathological review. *Fetal and Pediatric Pathology*, v. 40, n. 1, p. 69–79, 2021.
28. SCHINDLER, E. A. et al. Alagille syndrome and risk for hepatocellular carcinoma. *American Journal of Medical Genetics Part A*, v. 185, n. 3, p. 719–731, 2021.
29. SHIAU, H.; GUFFEY, D.; LOOMES, K. M.; SEIDMAN, C.; RAGOZZINO, E.; MOLLESTON, J. P.; SCHADY, D.; LEUNG, D. H. Biopsy validated study of biomarkers for liver fibrosis and transplant prediction in inherited cholestasis. *Hepatology Communications*, v. 4, n. 10, p. 1516–1526, 2020. DOI: 10.1002/hep4.1569.
30. YUAN, S. M. Pulmonary artery pathologies in Alagille syndrome: a meta-analysis. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*, v. 18, n. 2, p. 111–117, jun. 2022. DOI: 10.5114/aic.2022.118526. Epub 19 ago. 2022. PMID: 36051836; PMCID: PMC9421510.
31. MAŠEK, J.; ANDERSSON, E. R. Jagged-mediated development and disease: mechanistic insights and therapeutic implications for Alagille syndrome. *Current Opinion in Cell Biology*, v. 86, p. 102302, fev. 2024. DOI: 10.1016/j.ceb.2023.102302. Epub 9 jan. 2024. PMID: 38194749.

32. MACGROGAN, D.; MÜNCH, J.; DE LA POMPA, J. L. Notch and interacting signalling pathways in cardiac development, disease, and regeneration. *Nature Reviews Cardiology*, v. 15, n. 11, p. 685-704, nov. 2018. DOI: 10.1038/s41569-018-0100-2. PMID: 30287945.
33. KAMATH, B. M. et al. Vascular anomalies in Alagille syndrome. *Circulation*, v. 109, n. 11, p. 1354–1358, 2004.
34. LYKAVIERIS, P. et al. Bleeding tendency in children with Alagille syndrome. *Pediatrics*, v. 111, n. 1, p. 167–170, 2003.
35. HANKEOVA, S. et al. Sex differences and risk factors for bleeding in Alagille syndrome. *EMBO Molecular Medicine*, v. 14, n. 12, e15809, 7 dez. 2022. DOI: 10.15252/emmm.202215809. Epub 8 nov. 2022. PMID: 36345711; PMCID: PMC9728057.
36. CERRON-VELA, C. R. et al. Evolution of cerebrovascular imaging in children with Alagille syndrome. *Neuroradiology*, v. 66, n. 8, p. 1325–1334, 2024.
37. KAMATH, B. M. et al. Renal anomalies in Alagille syndrome: a disease-defining feature. *American Journal of Medical Genetics Part A*, v. 158, n. 1, p. 85–89, 2012.
38. HARAMBAT, J. et al. Renal function in pediatric liver transplantation: a long-term follow-up study. *Transplantation*, v. 86, p. 1028–1034, 2008.
39. AYOUB, M. D. et al. Management of adults with Alagille syndrome. *Hepatology International*, v. 17, n. 5, p. 1098–1112, 2023.
40. SANDERSON, E. et al. Vertebral anomalies in children with Alagille syndrome. *Pediatric Radiology*, v. 32, n. 2, p. 114–119, 2002.
41. KATSUURA, Y.; KIM, H. J. Butterfly vertebrae: a systematic review. *Global Spine Journal*, v. 9, n. 6, p. 666–679, 2019.
42. OKUNO, T. et al. Temporal bone histopathologic findings in Alagille syndrome. *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*, v. 116, n. 2, p. 217–220, 1990.
43. TENG, C. S. et al. Requirement for Jagged1–Notch2 signaling in middle ear development. *Scientific Reports*, v. 7, p. 2497, 2017.
44. YOUNGSTROM, D. W. et al. Jagged1 expression by osteoblast-lineage cells. *Bone*, v. 91, p. 64–74, 2016.
45. KINDLER, J. M. et al. Bone geometry and microarchitecture deficits in children with Alagille syndrome. *Bone*, v. 141, p. 115576, 2020.

46. MARTIN, P. et al. Evaluation for liver transplantation in adults. *Hepatology*, v. 59, n. 3, p. 1144–1165, 2014.
47. RENNIE, C. A. et al. Prevalence of posterior embryotoxon. *Eye*, v. 19, n. 4, p. 396–399, 2005.
48. ANDERSSON, E. R. et al. Mouse model of Alagille syndrome. *Gastroenterology*, v. 154, n. 4, p. 1080–1095, 2018.
49. NISCHAL, K. K. et al. Ocular ultrasound in Alagille syndrome. *Ophthalmology*, v. 104, n. 1, p. 79–85, 1997.
50. HINGORANI, M. et al. Ocular abnormalities in Alagille syndrome. *Ophthalmology*, v. 106, n. 2, p. 330–337, 1999.
51. DA PALMA, M. M. et al. Characterization of ophthalmic changes in patients with Alagille syndrome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, v. 62, n. 7, p. 27, 2021.
52. ZHENG, M. et al. The Notch signaling pathway in retinal dysplasia. *Journal of Genetics and Genomics*, v. 37, n. 9, p. 573–582, 2010.
53. ROCK, N. M. et al. Intracranial hypertension and papilledema in pediatric patients with Alagille syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 71, n. 5, p. 655–662, 2020.
54. NARULA, P. et al. Visual loss and idiopathic intracranial hypertension. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 43, p. 348–352, 2006.
55. MOUZAKI, M. et al. Idiopathic intracranial hypertension in two patients with Alagille syndrome. *Journal of Child Neurology*, v. 25, p. 1006–1008, 2010.
56. EMRE, S. et al. Treatment of tacrolimus-related adverse effects. *Transplant International*, v. 13, p. 73–78, 2000.
57. CILIO, M. R. et al. Unusual cyclosporin-related neurological complications. *Archives of Disease in Childhood*, v. 68, p. 405–407, 1993.
58. WOLFF, V. et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome. *European Neurology*, v. 64, p. 169–177, 2010.
59. HAYREH, S. S. Pathogenesis of optic disc edema in raised intracranial pressure. *Progress in Retinal and Eye Research*, v. 50, p. 108–144, 2016.
60. CROSNIER, C. et al. JAGGED1 gene expression during human embryogenesis. *Hepatology*, v. 32, p. 574–581, 2000.
61. ROVNER, A. J. et al. Rethinking growth failure in Alagille syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 35, n. 4, p. 495–502, 2002.

62. BUCUVALAS, J. C. et al. Growth hormone insensitivity in children with Alagille syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 76, n. 6, p. 1477–1482, 1993.
63. ANDERSSON, E. R. et al. Mouse model of Alagille syndrome. *Gastroenterology*, v. 154, n. 4, p. 1080–1095, 2018.
64. KAMATH, B. M. et al. Outcomes of liver transplantation for patients with Alagille syndrome. *Liver Transplantation*, v. 18, n. 8, p. 940–948, 2012.
65. HUYSENTRUYT, K. et al. Condition-specific growth charts for children with Alagille syndrome. *JAMA Network Open*, v. 8, n. 11, e2545294, 2025.
66. VANDRIEL, S. M. et al. Natural history of liver disease in children with Alagille syndrome. *Hepatology*, v. 77, n. 2, p. 512–529, 2023.
67. ELISOFON, S. A. et al. Health status of patients with Alagille syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 51, n. 6, p. 759–765, 2010.
68. LEUNG, D. H. et al. Neurocognitive status in Alagille syndrome. *Hepatology*, v. 66, suppl. 1, p. 647A, 2017.
69. KAMATH, B. M. et al. Quality of life in children with Alagille syndrome. *Journal of Pediatrics*, v. 167, n. 2, p. 390–396.e3, 2015.
70. LEUNG, D. H. et al. Neurodevelopmental outcomes in children with inherited liver disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 74, n. 1, p. 96–103, 2022.
71. KAMATH, B. M. et al. Development of a novel tool to assess itching in pediatric cholestasis. *Patient*, v. 11, n. 1, p. 69–82, 2018.
72. ELISOFON, S. A. et al. Health status of patients with Alagille syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 51, n. 6, p. 759–765, 2010.
73. WHITINGTON, P. F.; WHITINGTON, G. L. Partial external diversion of bile. *Gastroenterology*, v. 95, n. 1, p. 130–136, 1988.
74. GONZALES, E. et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in Alagille syndrome. *The Lancet*, v. 398, n. 10311, p. 1581–1592, 2021.
75. GWALTNEY, C. et al. Validation of the PRUCISION instruments. *Advances in Therapy*, v. 39, n. 11, p. 5105–5125, 2022.
76. SHIRLEY, M. Maralixibat: first approval. *Drugs*, v. 82, n. 1, p. 71–76, 2022.
77. JEYARAJ, R. et al. Paediatric research sets new standards for therapy in cholestasis. *The Lancet Child & Adolescent Health*, v. 8, n. 1, p. 75–84, 2024.

78. AYOUB, M. D.; KAMATH, B. M. Alagille syndrome: current understanding. *Clinics in Liver Disease*, v. 26, n. 3, p. 355–370, 2022.
79. BERNICZEI-ROYKO, A. et al. Medical and dental management of Alagille syndrome. *Medical Science Monitor*, v. 20, p. 476–480, 2014.
80. CALLEA, M. et al. Alagille syndrome: a review. *Journal of International Dental and Medical Research*, v. 6, n. 1, p. 54–58, 2013.
81. PUJA, M. R. Oro-facial manifestation in Alagille syndrome. *International Journal of Clinical Dentistry*, v. 3, n. 3, p. 219–224, 2010.
82. OLCZAK-KOWALCZYK, D. et al. Oral health status in children with chronic liver disease. *Journal of Stomatology*, v. 64, n. 10, p. 760–774, 2011.
83. GOLSON, M. L. et al. Ductal malformation and pancreatitis in mice caused by conditional *Jag1* deletion. *Gastroenterology*, v. 136, n. 5, p. 1761–1771.e1, 2009.
84. GLIWICZ, D. et al. Exocrine pancreatic function in children with Alagille syndrome. *Scientific Reports*, v. 6, p. 35229, 2016.
85. KAMATH, B. M. et al. Pancreatic insufficiency is not a prevalent problem in Alagille syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 55, n. 5, p. 612–614, 2012