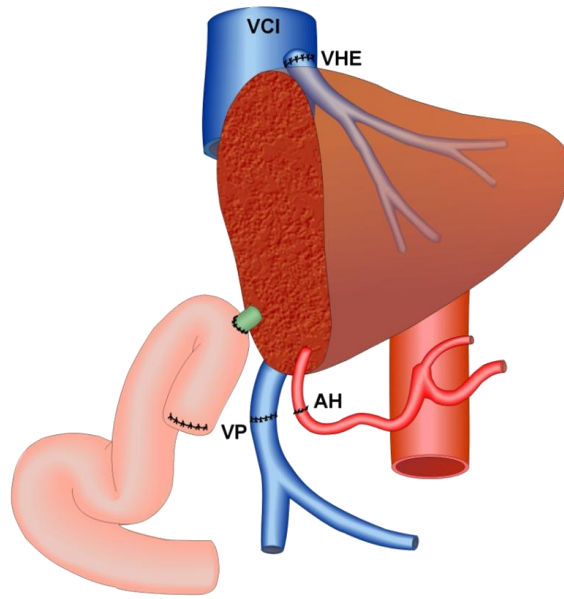


# MANEJO DA SÍNDROME DE ALAGILLE

Irene Kazue Miura



# MANEJO DA SÍNDROME DE ALAGILLE

## OBJETIVOS DO TRATAMENTO

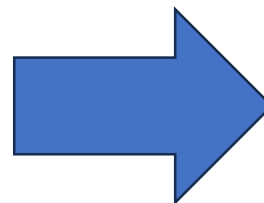
**Controle do prurido**

**Controle dos xantomas**

**Evitar a progressão da doença**

**Tratar as complicações da doença  
hepática avançada**

**Melhorar a qualidade de vida dos  
pacientes e seus cuidadores**



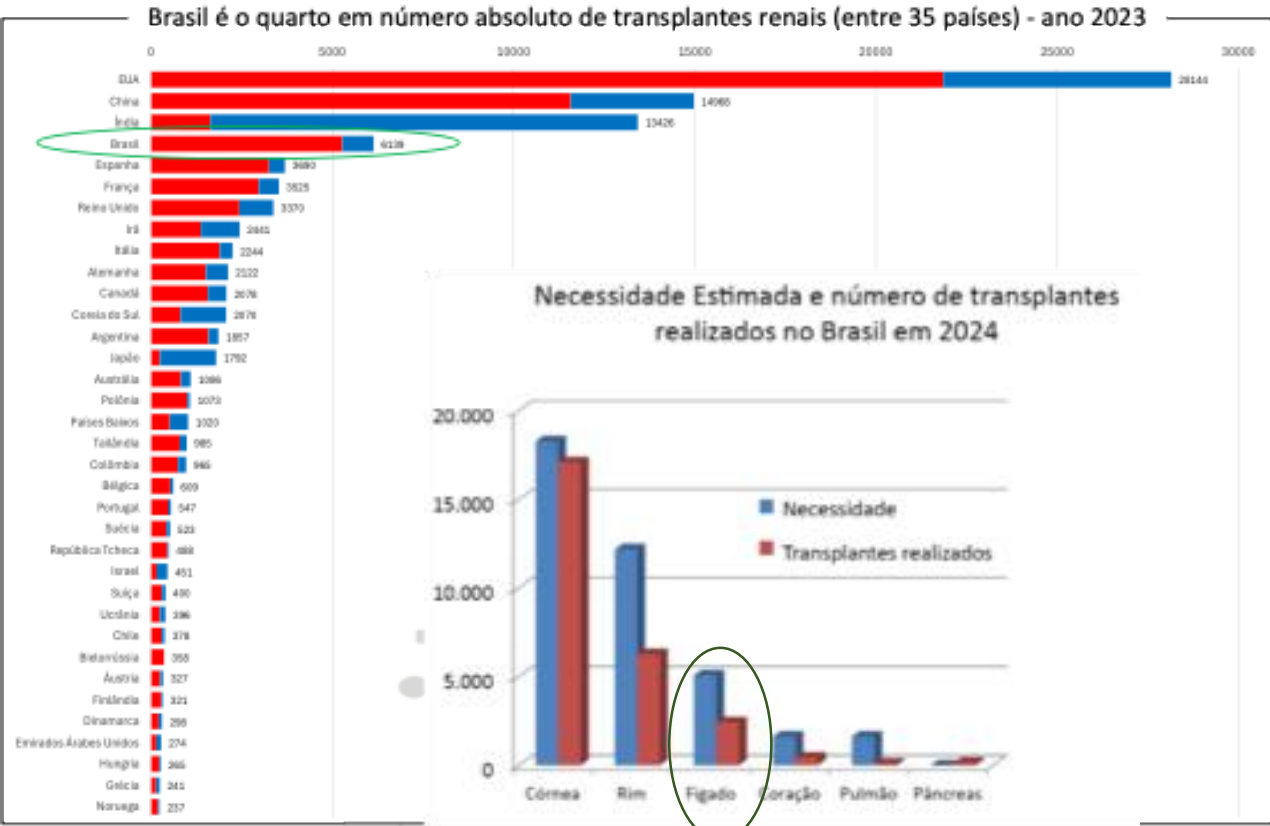
**Suporte nutricional**

**Farmacoterapia**

**Derivação biliar cirúrgica**

**Transplante hepático**

# TRANSPLANTE HEPÁTICO NO MUNDO - 2023



Fígado  
Necessidade – 5315  
Realizados – 2415



# PEDIÁTRICO - 2024

Número de transplantes pediátricos de órgãos sólidos, durante 2024

Órgãos	Vivo	Falecido	Total	Nº Equipes
Coração		44	44	14
Fígado	130	77	207	33
Fígado/Rim		1	1	1
Pulmão		1	1	1
Rim	19	283	302	51
Total	149	406	555	100

PMPP\*: Por milhão de população pediátrica

RTB, 2024

# TOTAL - 2025

Número de Transplantes de Órgãos Sólidos e Tecidos entre janeiro e setembro de 2025.

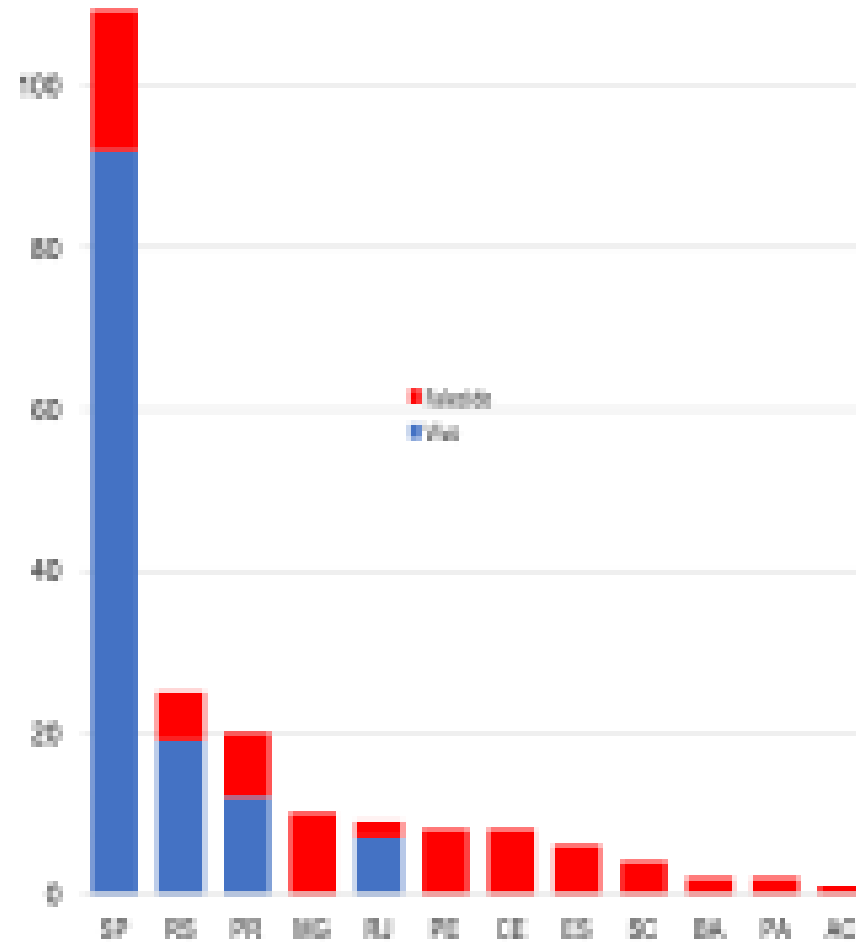
ÓRGÃOS					
Órgãos	Total	Vivo	Falecido	PMP	Nº Equipes
Coração	317	-	317	2,0	48
Fígado	1923	103	1820	12,1	101
Multivisceral	1	0	1	0,0	1
Pâncreas	109	0	109	0,7	14
Pulmao	78	0	78	0,5	8
Rim	4969	630	4.399	31,2	175
Total	7.397	733	6.724		

RBT, 2025

## PEDIÁTRICO - 2024

### Número de transplantes, por estado, durante o ano de 2024

Estado	Vivo	Falecido	Total
SP	92	21	113
RS	19	6	25
PR	12	8	20
MG	0	10	10
RJ	7	2	9
PE	0	8	8
CE	0	8	8
ES	0	6	6
SC	0	4	4
BA	0	2	2
PA	0	2	2
AC	0	1	1
Brasil	130	78	208



# Transplante Hepático

## Mortalidade na lista de espera

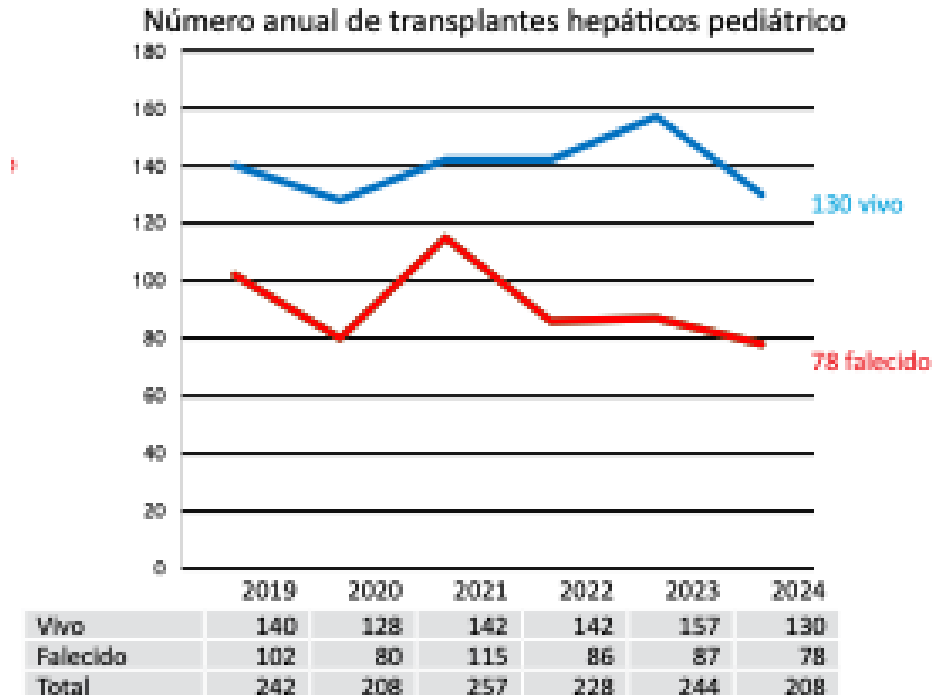
2024	ADULTOS	PEDIÁTRICO
Entrada de pacientes	4042	326
Transplante hepático	2449	208
Mortalidade na lista de espera	781 (19,3%)	57 ( <b>17,5%</b> )

subestimada

óbito antes de ser listado



# Transplante Hepático Pediátrico no Brasil



## Estagnação nos transplantes pediátricos no Brasil

- Número de Tx abaixo do necessário
  - Queda no número de doadores pediátricos
  - Baixa taxa de aproveitamento de órgãos
  - Significativa taxa de mortalidade na fila de espera
  - Dificuldade de acesso aos centros transplantadores
- falta de encaminhamento adequado  
concentração dos serviços em poucas regiões do país

barreiras logísticas e socioeconômicas



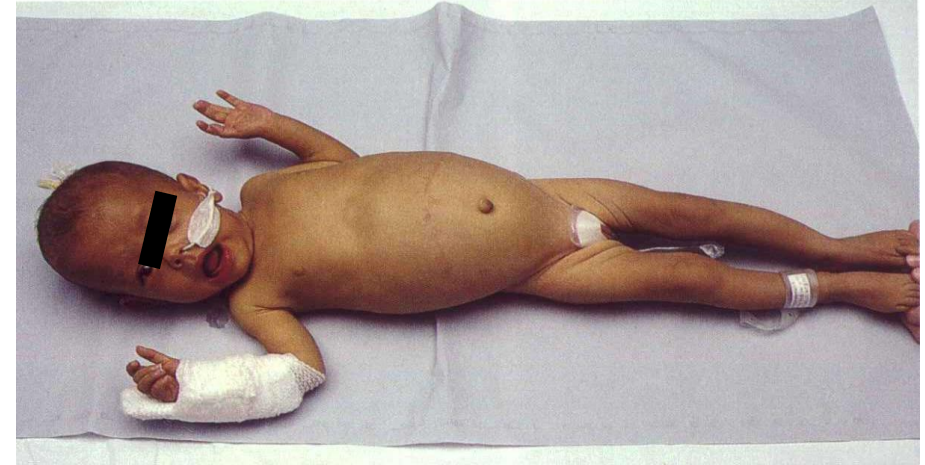
**É fundamental que políticas públicas sejam fortalecidas para romper essa estagnação e garantir um sistema mais acessível e eficiente para os pequenos pacientes que dependem desse procedimento.**



# Transplante Hepático Pediátrico



**Encaminhamentos tardios**



# Particularidades do transplante hepático na Síndrome de Alagille

## Acometimento multi-sistêmico de gravidade variável

### Pré-transplante



Alterações estruturais significativas  
Necessidade de intervenções e cirurgias  
Transplante coração-pulmão-fígado  
Pode contraindicar transplante hepático  
Importante causa de morbi-mortalidade



Alterações estruturais do sistema urinário,  
anormalidades vasculares dos rins, doença  
intrínseca potencialmente progressiva



Alterações vasculares no cérebro, abdome

### Pós-transplante

Insuficiência cardíaca  
Necessidade de intervenções e cirurgia  
Importante causa de morbi-mortalidade

Maior risco de disfunção renal devido  
ao uso de inibidores da calcineurina  
Necessidade de modificar o esquema  
de imunossupressão

Maior incidência de mortalidade  
peri-operatória



# Particularidades do transplante hepático na Síndrome de Alagille



## **Prurido**

Afeta até 88% dos pacientes.

É o mais grave entre doenças crônicas do fígado  
Impacto negativo na qualidade de vida, saúde física  
e psicossocial do paciente e seus cuidadores

*Vandriel et al Hepatology 2022*

# Particularidades do transplante hepático na Síndrome de Alagille



## Xantomas

Aparece em 24% dos pacientes; pode ser desfigurante  
Mediana do colesterol: 646 mg/dl (<170)



# Particularidades do transplante hepático na Síndrome de Alagille



Retardo de crescimento – 50 a 87%

- Colestase crônica
- Cardiopatia
- Doença renal
- Doença óssea
- Disfunção endócrina
- Infecções recorrentes
- Fator genético

Deficiência de vitaminas lipossolúveis A, D, E, K

# Síndrome de Alagille

## Indicações de Transplante

Indicações	n = 54 Brasil	n = 345 GALA
Complicações de colestase persistente		
Prurido intratável	9 (17%)	69%
Xantomas	29 (53,7%)	49%
Retardo de crescimento*	40 (74%)	54%
Fraturas patológicas	5 (9%)	7%
Deficiência de vitaminas lipossolúveis		1%
Manifestações de hipertensão portal	20 (37%)	30%
Insuficiência hepática/cirrose	2 (3,7%)	3%
Hepatocarcinoma	1	

\* Z score peso < -2 : 34/54 pacientes  
 Z score estatura < -2: 40/54 pacientes



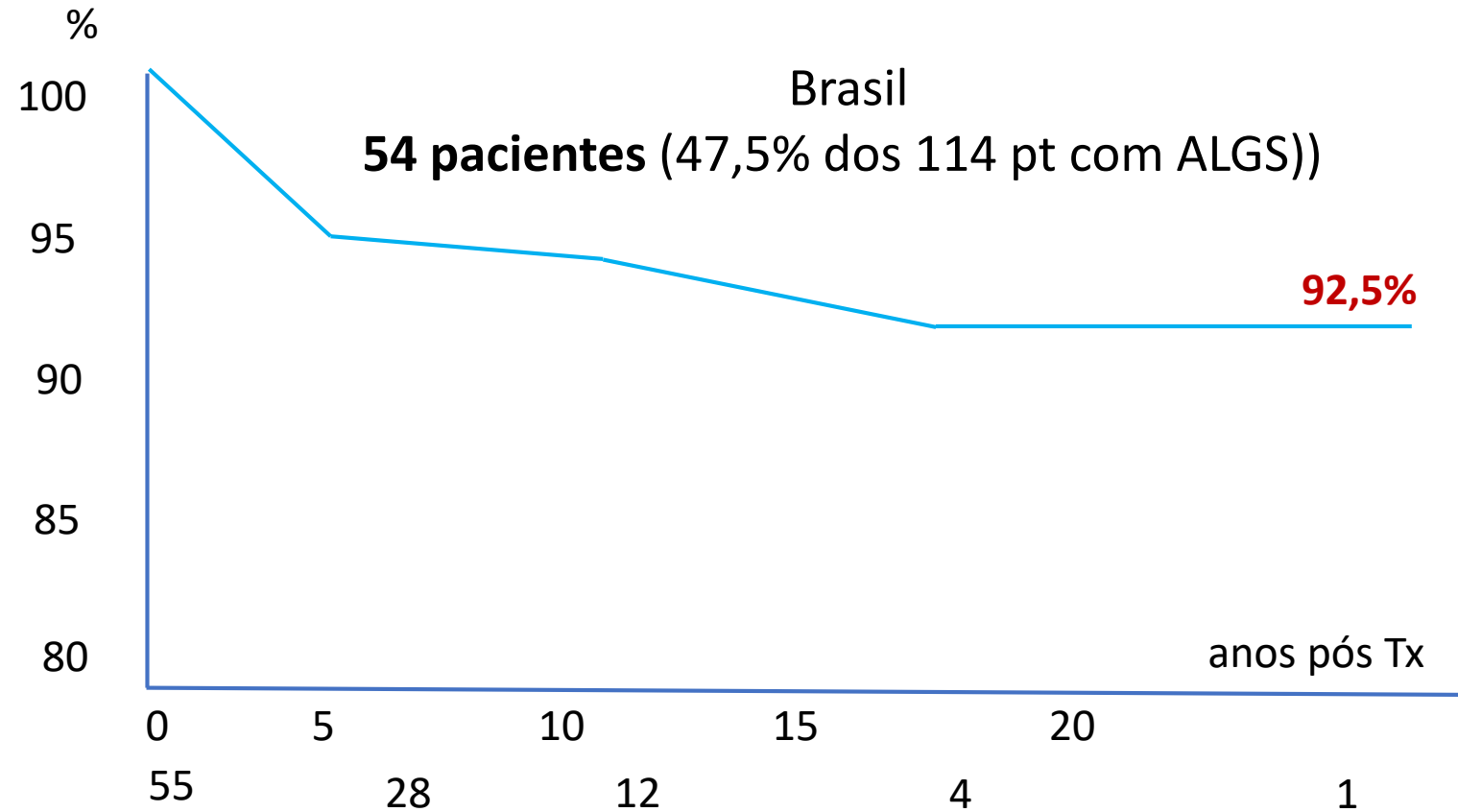
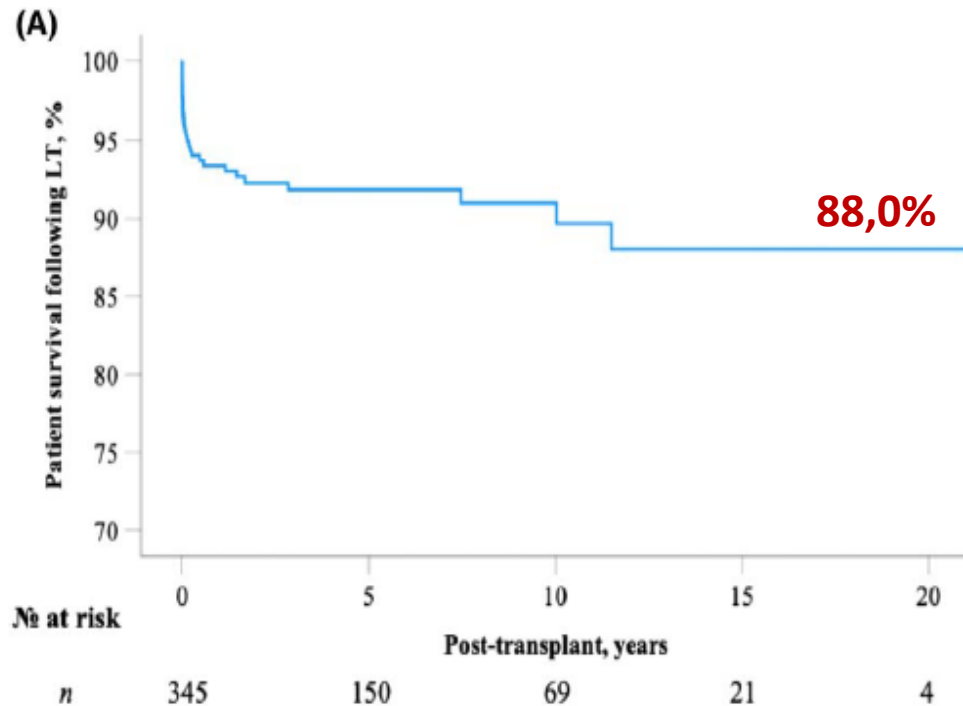
# Experiência do Grupo de Transplante Hepático from 1991 - 2025





# Sobrevida pacientes pós transplante de fígado

Estudo GALA  
345 pacientes



Tempo de seguimento : média 88,16 m (3,93-248,93 m)

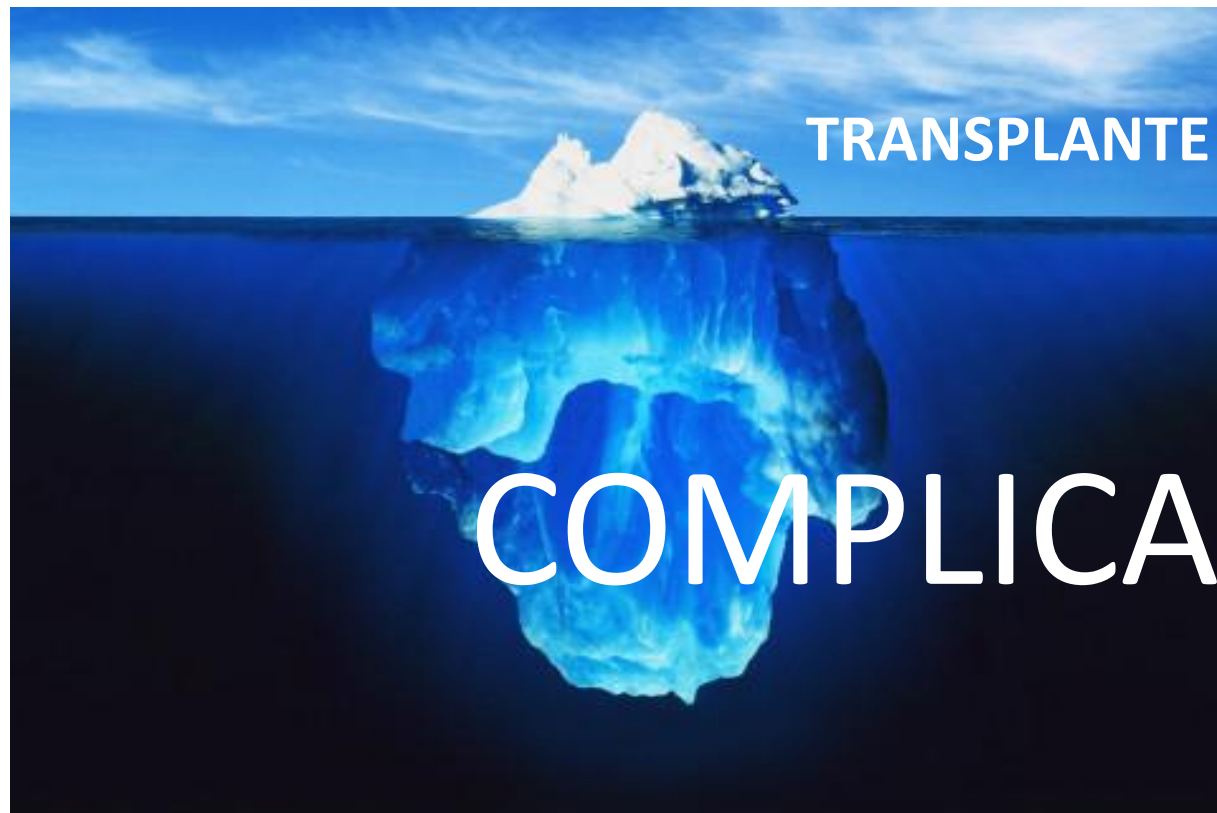
*Vandriel et al Hepatology 2022*



HOSPITAL  
SÍRIO-LIBANÊS







**TRANSPLANTE HEPÁTICO**

**COMPLICAÇÕES**

**cirúrgicas**

**clínicas**

# Transplante hepático pediátrico e imunossupressão

## SISTEMA IMUNE

Rejeição aguda  
Rejeição crônica  
Disfunção tardia do enxerto

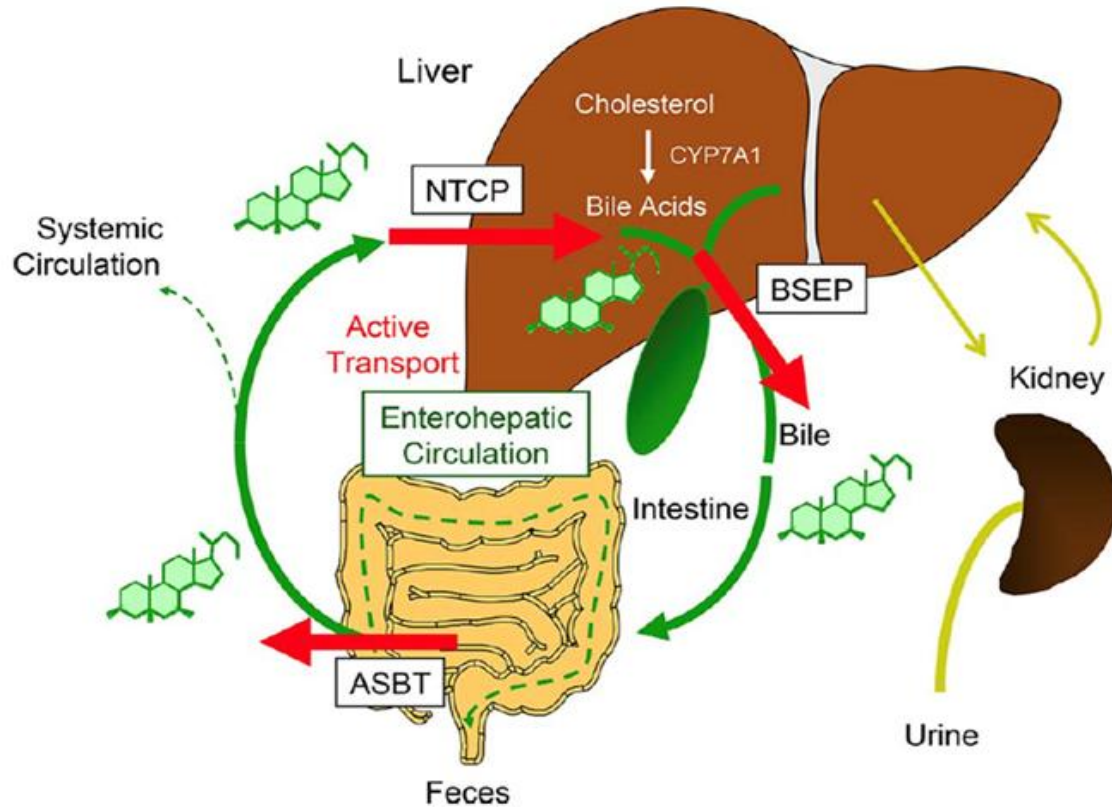


## IMUNOSUPRESSÃO

Infecções  
virus (CMV, EBV)  
fungos  
Tumores  
PTLD → linfoma

Disfunção renal  
Diabetes  
Neurotoxicidade  
Hipertensão  
Retardo de crescimento  
Osteopenia

# Circulação entero-hepática da bile



## Ácidos biliares (AB)

- Principais componentes da bile
- Ajuda a absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis
- Acúmulo de AB no fígado ativam citocinas inflamatórias e o recrutamento de células imunes que causam lesão celular, fibrose, cirrose hepática que pode evoluir para falência hepática terminal com necessidade de transplante hepático
- Uma das substâncias implicadas no prurido colestático

# TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO PRURIDO

Medicação		Dose	Efeitos adversos
Coleréticos	Ácido Ursodeoxicólico	10-20 mg/kg/dia 2 doses	Diarréia, dor abdominal, vômitos, complicações hepáticas
Quelante de sal biliar	Colestiramina	240 mg/kg/dia 3 doses (máx 8g/d)	Pouco palatável, constipação, dor abdominal, malabsorção vitaminas lipossolúveis, acidose metabólica hiperclorêmica
Antibiótico	Rifampicina	10 mg/kg/dia – 2 doses (máx 600 mg/d)	Urina avermelhada, hipersensibilidade idiossincrásica, hepatite
Anti-histamínicos	Difenidramina (Hidroxizina)	5 mg/kg/dia – 3 – 4 x 2 mg/kg/dia – 3 – 4 x	Sonolência Sonolência
Antagonista opióide	Naltrexone	0.25-0.5 mg/kg -1x (máx 50 mg)	Quadro de abstinência
Inibidor da receptação de serotonina	Sertralina	1-4 mg/kg/dia (máx 200 mg/d)	Alteração do comportamento, erupção cutânea, agitação, vômitos
Inibidores IBAT	Odevixibate Maralixibate	ver estudos	Dor abdominal, diarréia, hepatite, infecção de mão estafilocócica

**Polifarmácia**

**Pouca efetividade**

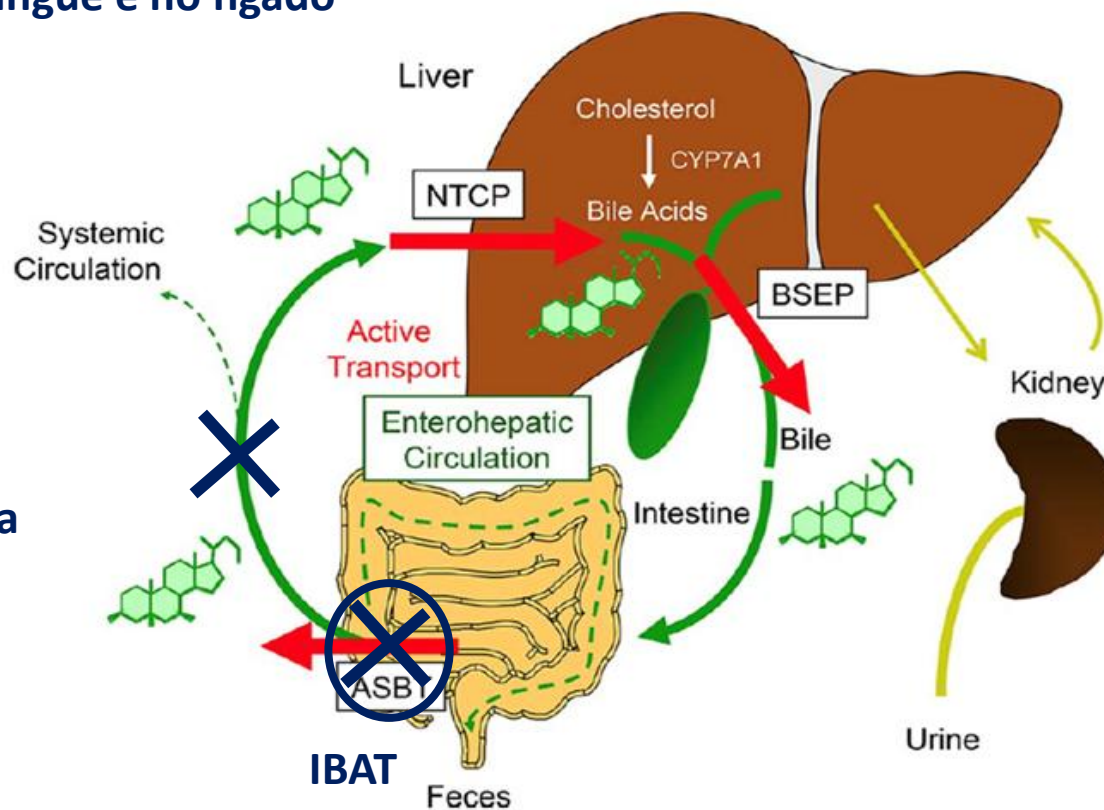
**Não modificam crescimento, nem história natural da doença**

# INIBIDORES DO IBAT

Reduz o pool de ácidos biliares  
no sangue e no fígado

Melhora do prurido, qualidade de  
vida e potencialmente da  
sobrevivência com fígado nativo

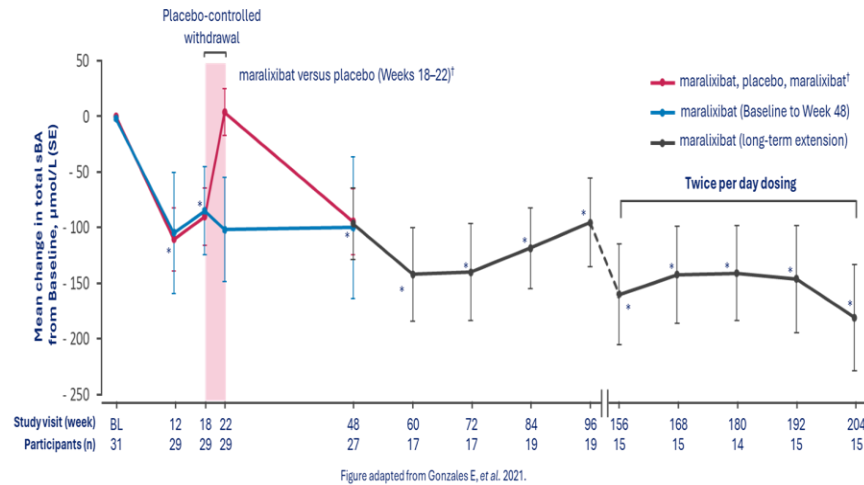
Interrompe a  
circulação  
entero-hepática



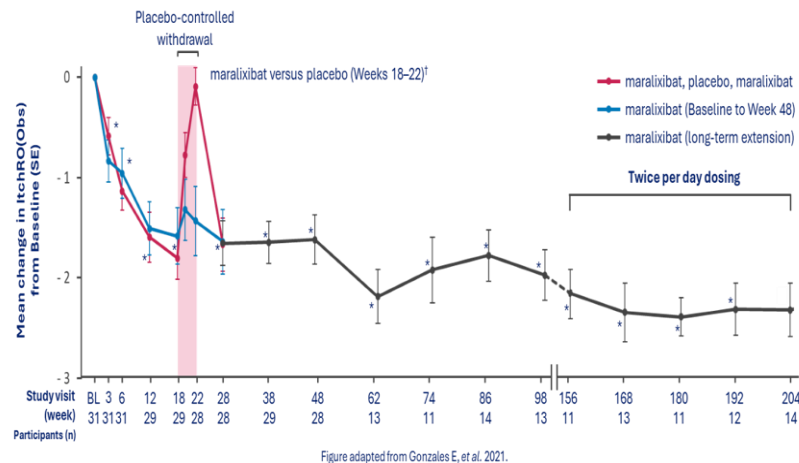
Aumenta a excreção  
fecal de AB

# INIBIDORES DO IBAT

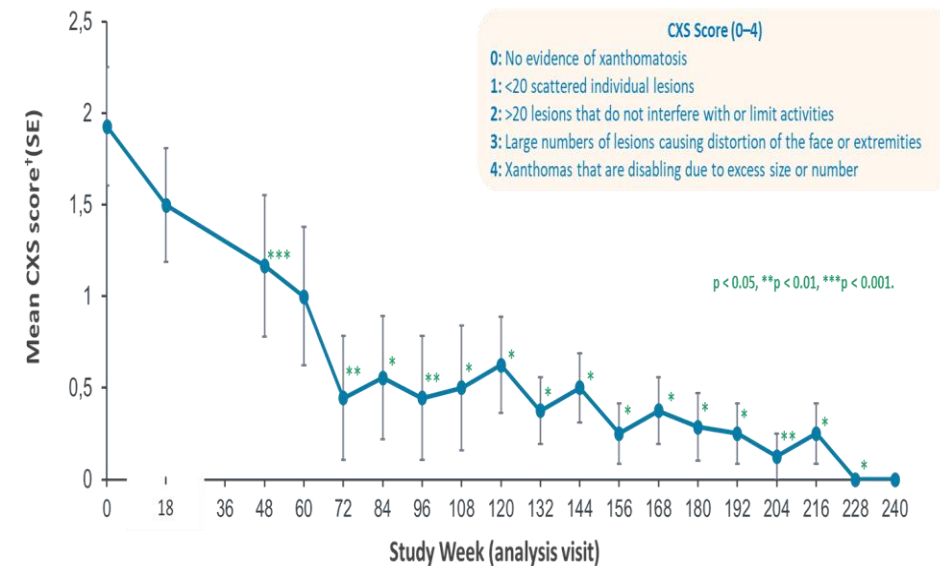
## Reduzem os níveis de AB



## Melhora o prurido



## Melhora sustentada dos xantomas

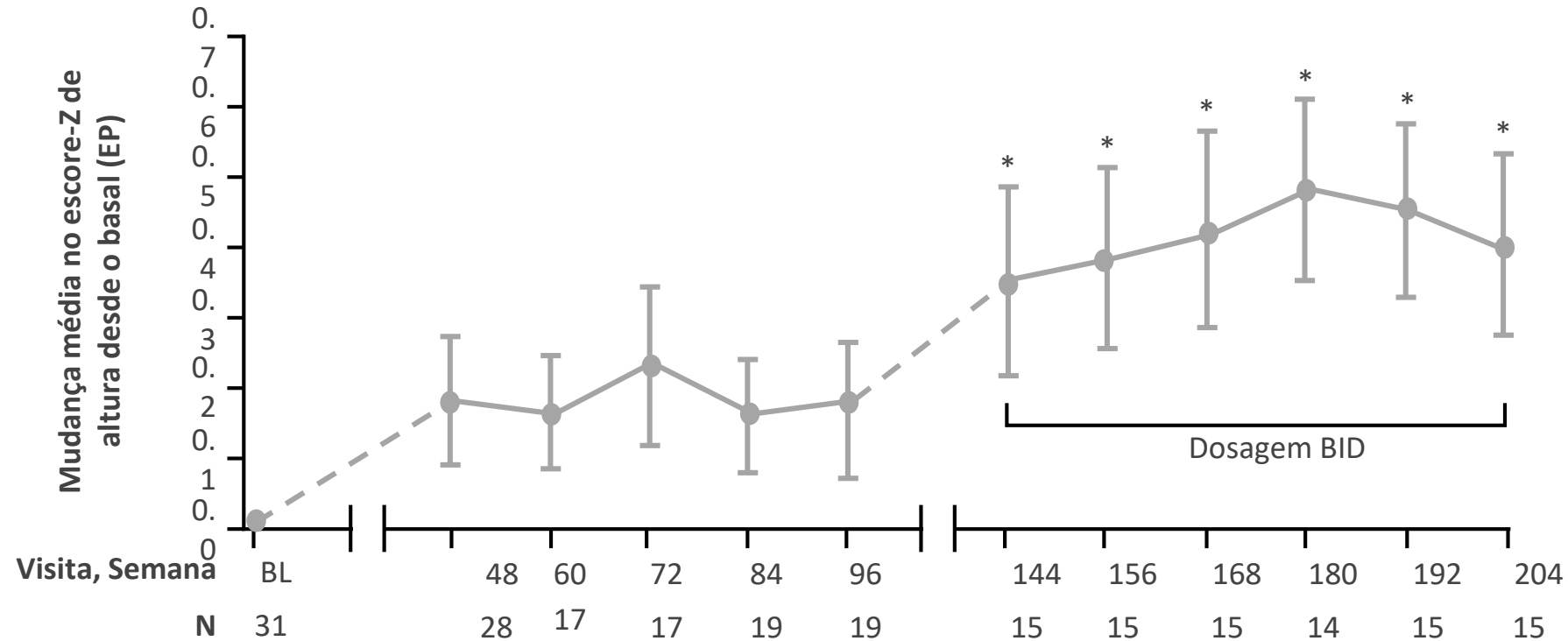


Gonzales E et.al Lancet 2021; 398:1581-1592



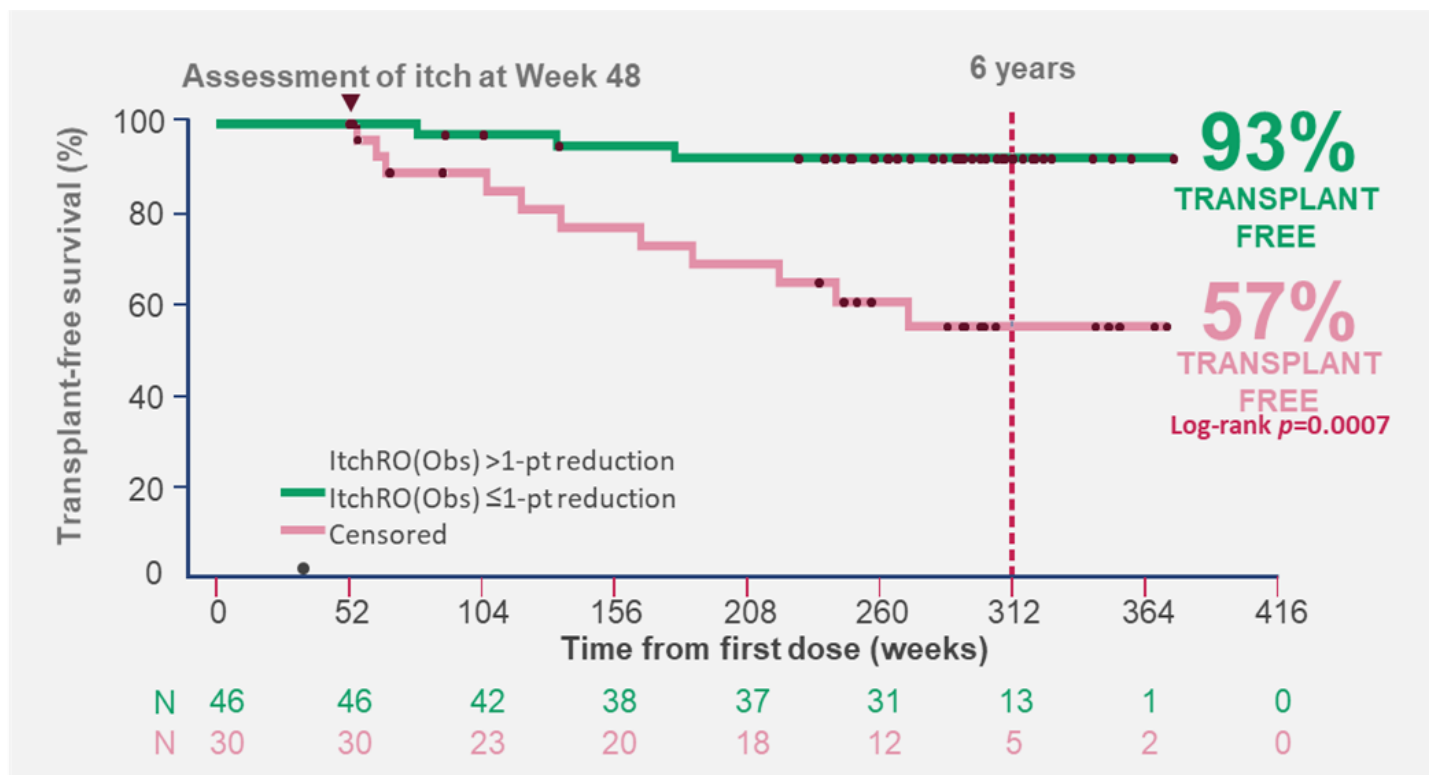
# INIBIDORES DO IBAT

## Melhora nos escores-Z de altura



# A resposta ao tratamento (redução do prurido) com IBAT pode prever resultados a longo prazo com 93% dos respondedores livres de transplante em 6 anos

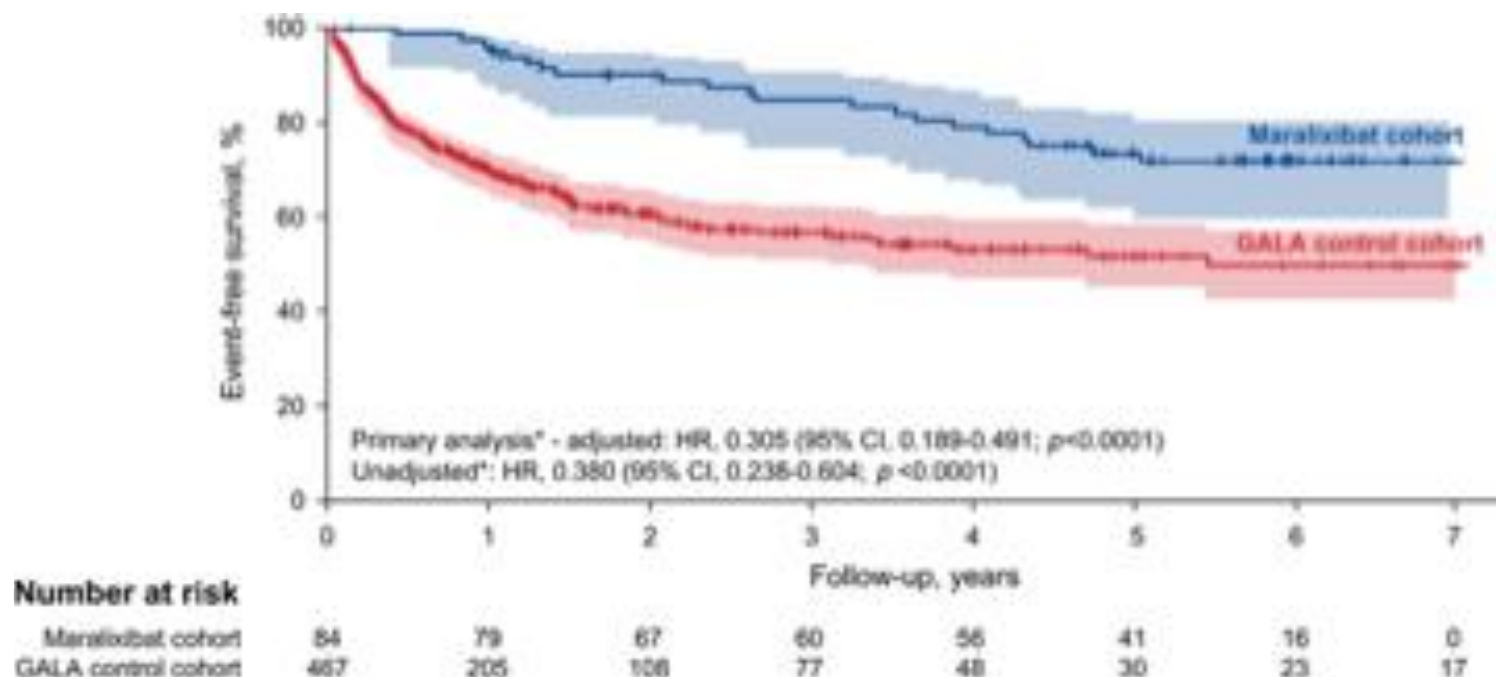
Sobrevida livre de transplante em 6 anos de seguimento



queda > 1 ponto  
na escala de prurido

# Sobrevida livre de eventos de pacientes com síndrome de Alagille usando inibidores do IBAT em comparação com uma coorte do mundo real do GALA

84 pt com até 6 anos de tratamento  
GALA: dados retrospectivos de 1438 pt



Sobrevida livre de eventos  
Ausência de:

- hipertensão portal (sangramento varicoso, ascite necessitando de tratamento)
- derivação biliar cirúrgica
- transplante hepático ou
- óbito

# **INIBIDORES IBAT APROVADOS PELA ANVISA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE ALAGILLE**

**MARALIXIBATE** – em crianças com idade igual ou superior a 2 meses

**ODEVIXIBATE** – em crianças com idade igual ou superior a 12 meses

**Efeitos adversos mais comuns:** dor abdominal, diarreia, vômitos, aumento transitório das transaminases

## Considerações finais

Na Síndrome de Alagille o acometimento é multi-sistêmico com quadro clínico e gravidade muito variável

Nos pacientes sintomáticos, o prurido, a presença de xantomas desfigurantes, o retardo de crescimento e deficiência de vitaminas lipossolúveis impactam a qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores

O transplante hepático é um procedimento eficaz para melhorar o quadro acima descrito, porém está associado a inúmeras complicações cirúrgicas e clínicas decorrentes principalmente da imunossupressão prolongada

Os inibidores IBAT representam uma inovação no tratamento do prurido colestático, pois tratam-se de medicações por via oral com poucos efeitos adversos e liberados pelo FDA, EMA e ANVISA. Além disso mostraram eficácia no tratamento dos xantomas, na recuperação do crescimento e podem inclusive retardar ou impedir a necessidade de transplante hepático.

**MUITO OBRIGADA!!!!**

[irene.miura@gmail.com](mailto:irene.miura@gmail.com)