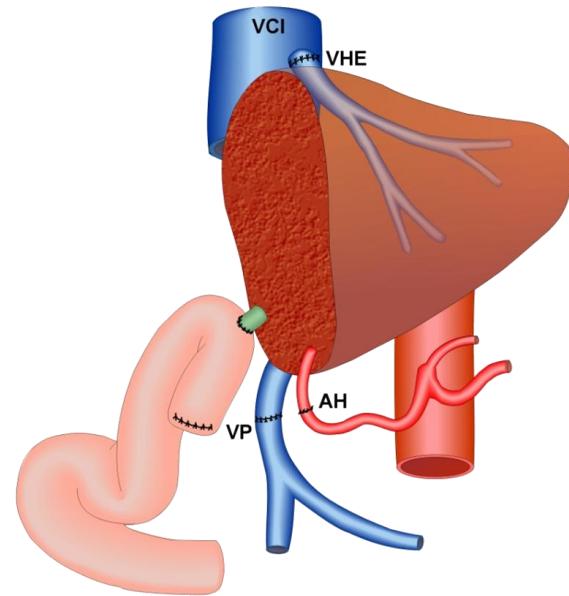


MANEJO DA SÍNDROME DE ALAGILLE

Irene Kazue Miura



MANEJO DA SÍNDROME DE ALAGILLE

OBJETIVOS DO TRATAMENTO

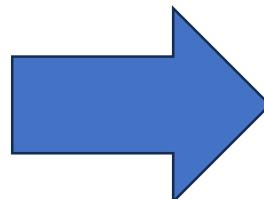
Controle do prurido

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



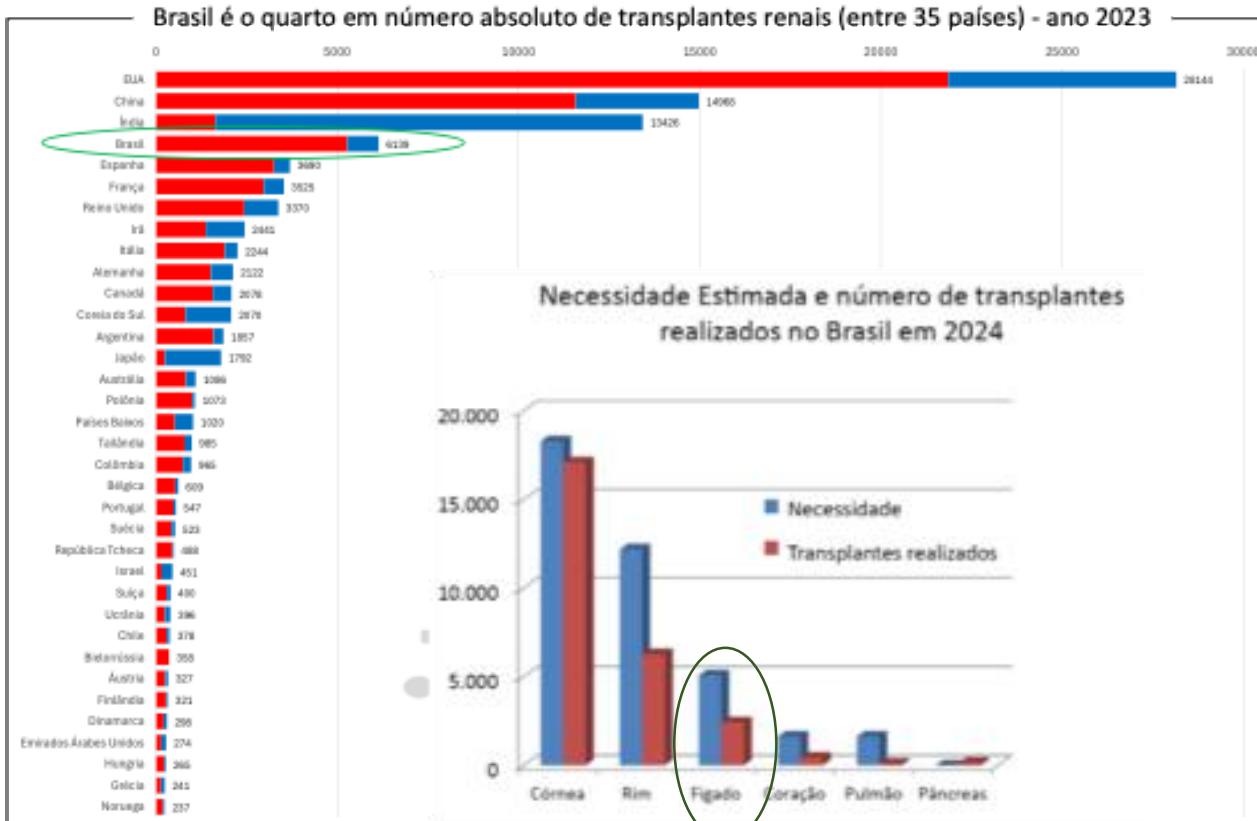
Supporto nutricional

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	44	14
Fígado	130	77	207	33
Fígado/Rim	1	1	1	1
Pulmão	1	1	1	1
Rim	19	283	302	51
Total	149	406	555	100

PMPP* - Por milhão de população pediátrica

RTB, 2024

TOTAL - 2025

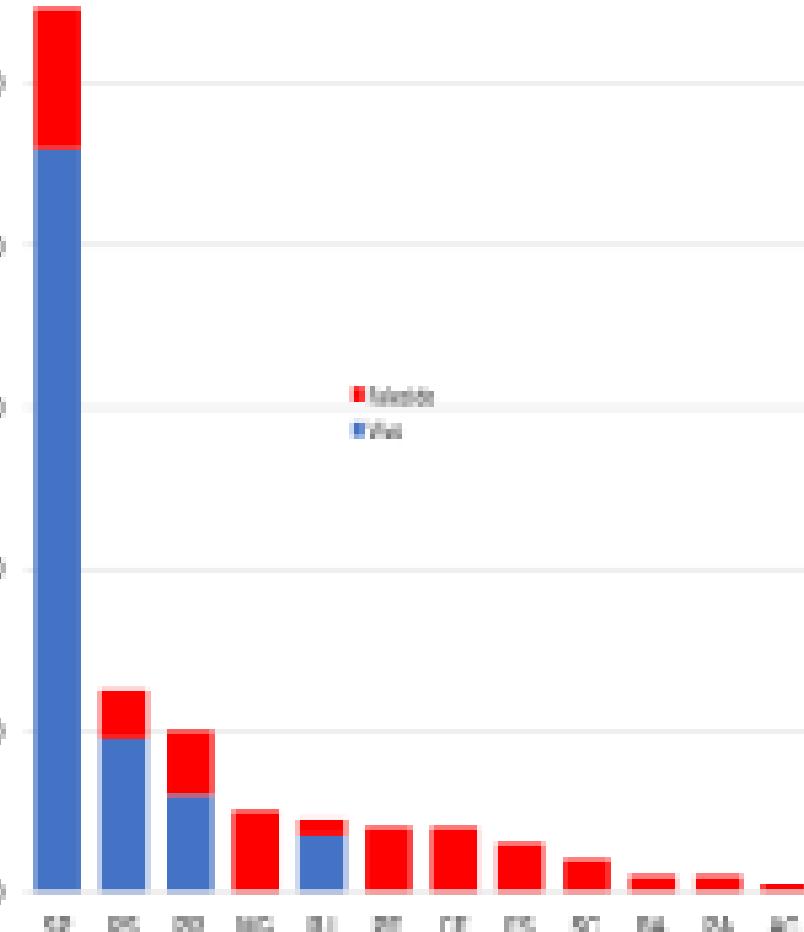
Número de Transplantes de Órgãos Sólidos e Tecidos entre janeiro e setembro de 2025.

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

RBT, 2025

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



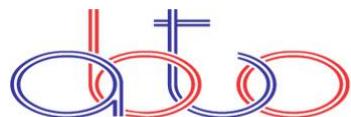
Transplante Hepático

Mortalidade na lista de espera

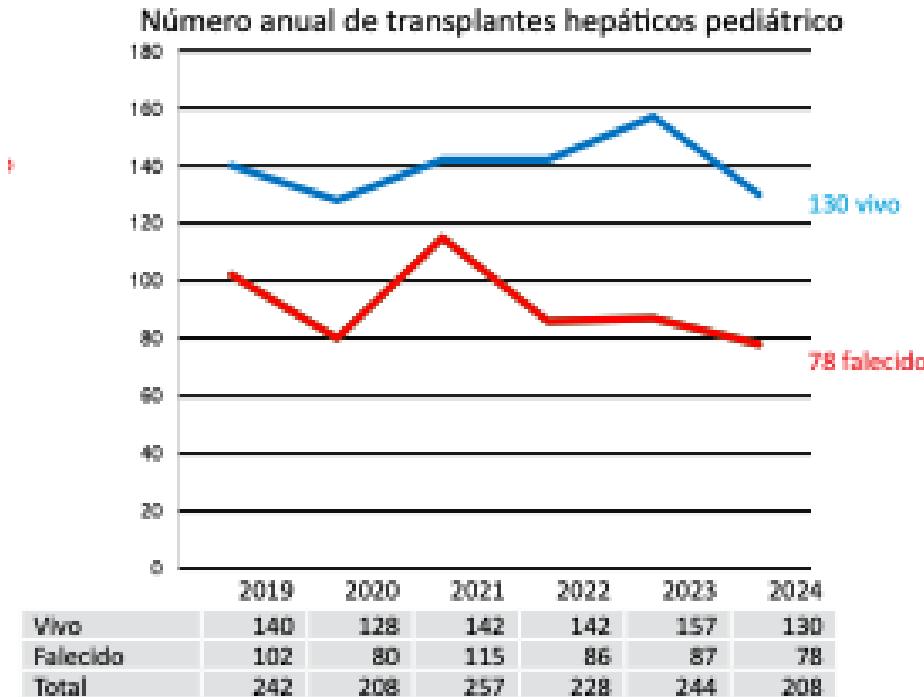
2024	ADULTOS	PEDIÁTRICO
Entrada de pacientes	4042	326
Transplante hepático	2449	208
Mortalidade na lista de espera	781 (19,3%)	57 (17,5%)

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.



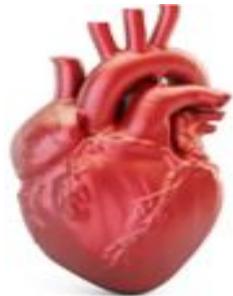
Transplante Hepático Pediátrico



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

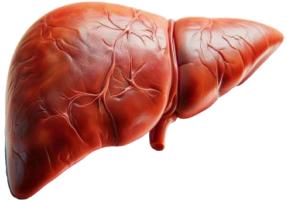
Pós-transplante

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



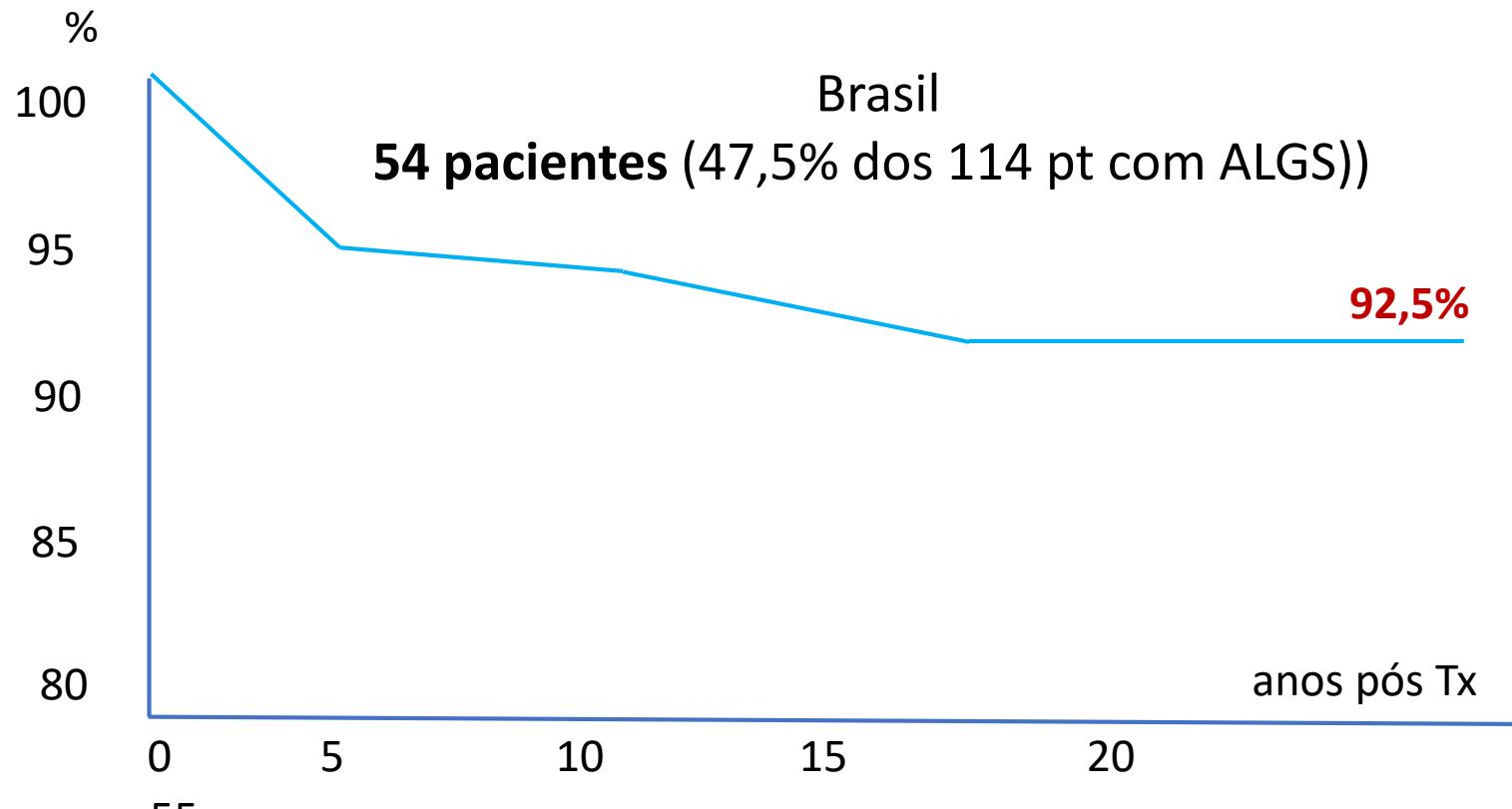
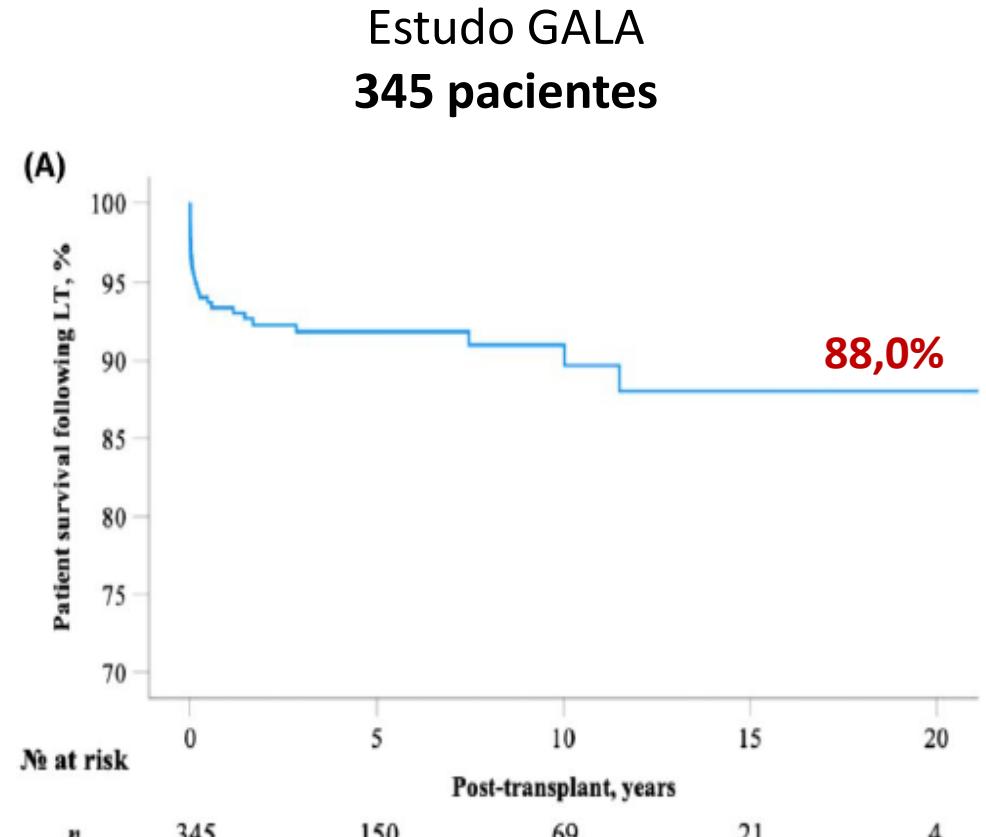
Experiência do Grupo de Transplante Hepático from 1991 - 2025



HOSPITAL
SÍRIO-LIBANÊS

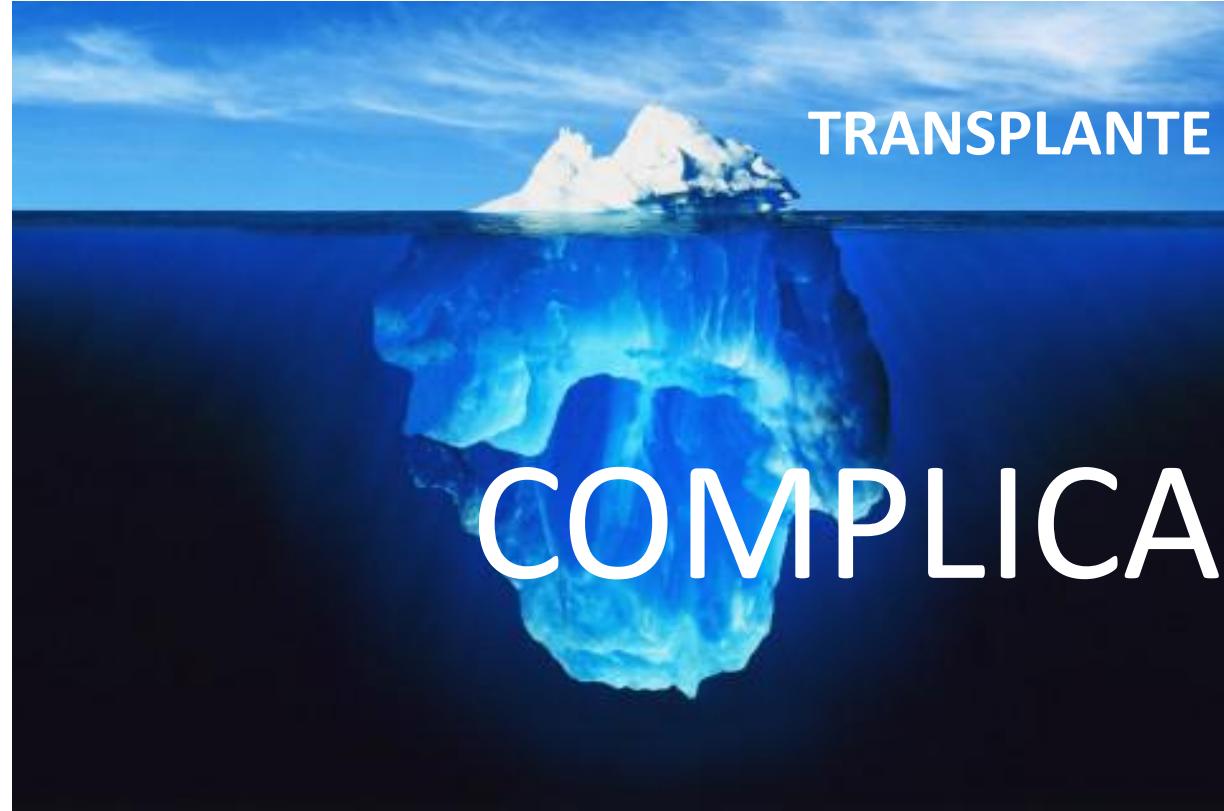


Sobrevida pacientes pós transplante de fígado



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

Vandriel et al Hepatology 2022



TRANSPLANTE HEPÁTICO

COMPLICAÇÕES

cirúrgicas

clínicas

Transplante hepático pediátrico e imunossupressão

SISTEMA IMUNE

Rejeição aguda
Rejeição crônica
Disfunção tardia do
enxerto

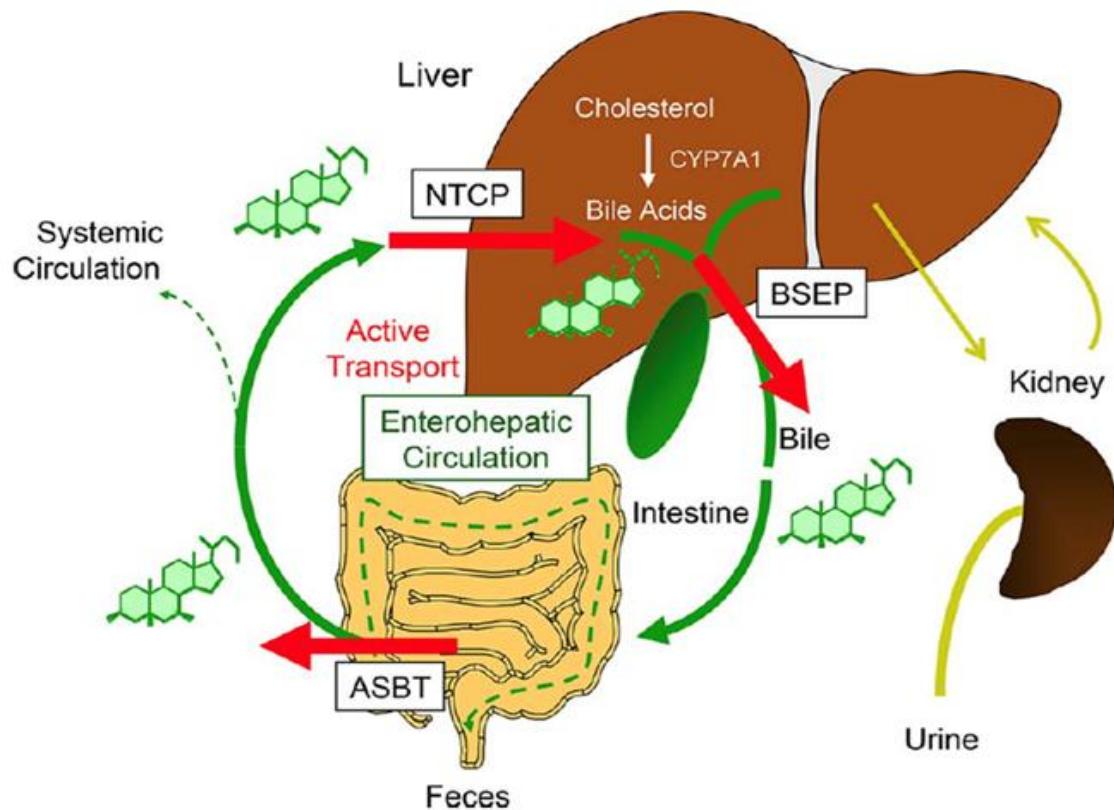


IMUNOSUPPRESSÃO

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 colesterol

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

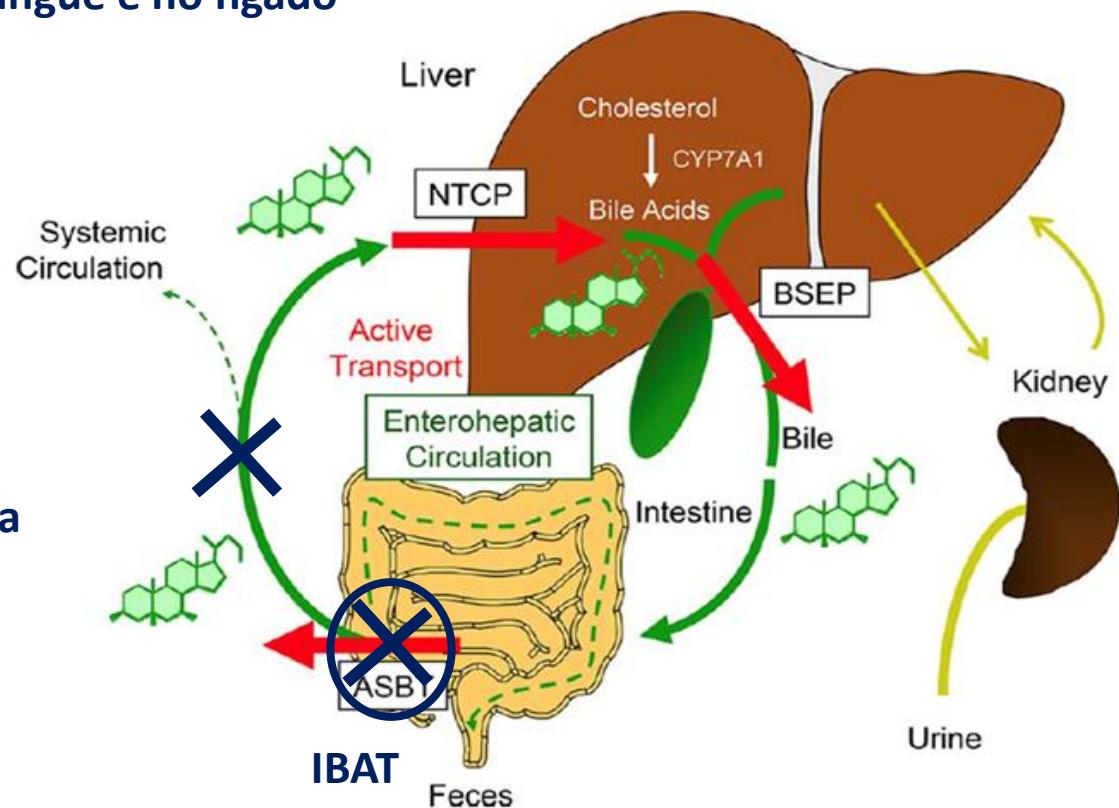
Não modificam crescimento, nem história natural da doença

INIBIDORES DO IBAT

Reduz o pool de ácidos biliares
no sangue e no fígado

Interrompe a
circulação
entero-hepática

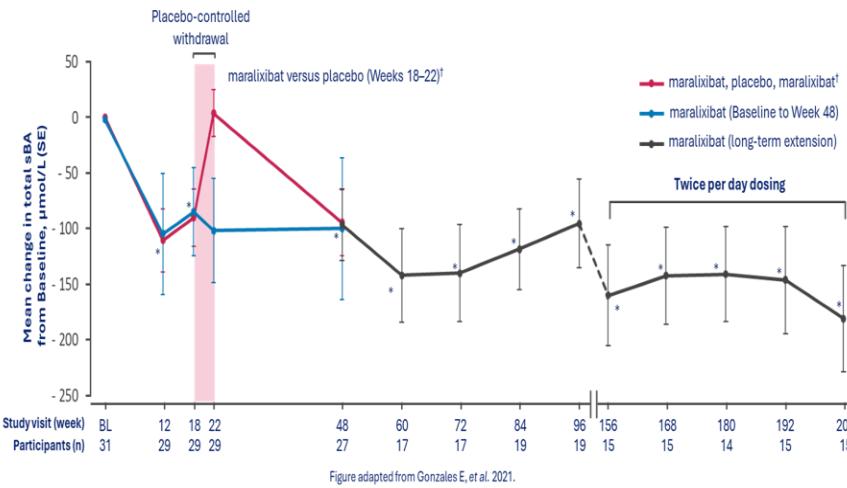
Melhora do prurido, qualidade de
vida e potencialmente da
sobrevida com fígado nativo



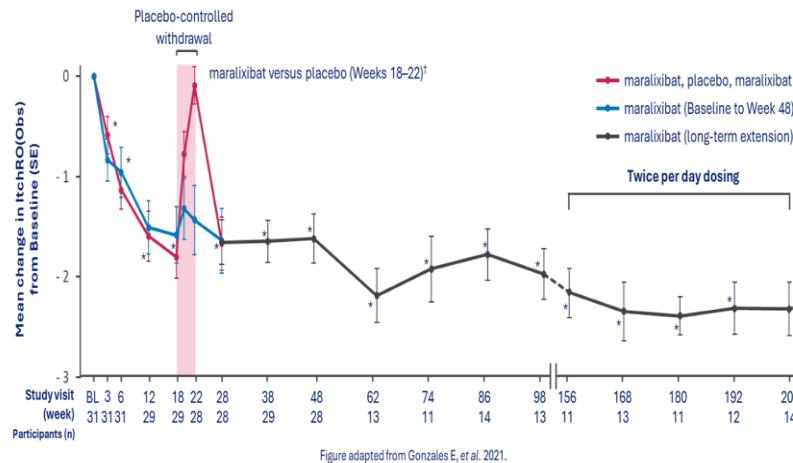
Aumenta a excreção
fecal de AB

INIBIDORES DO IBAT

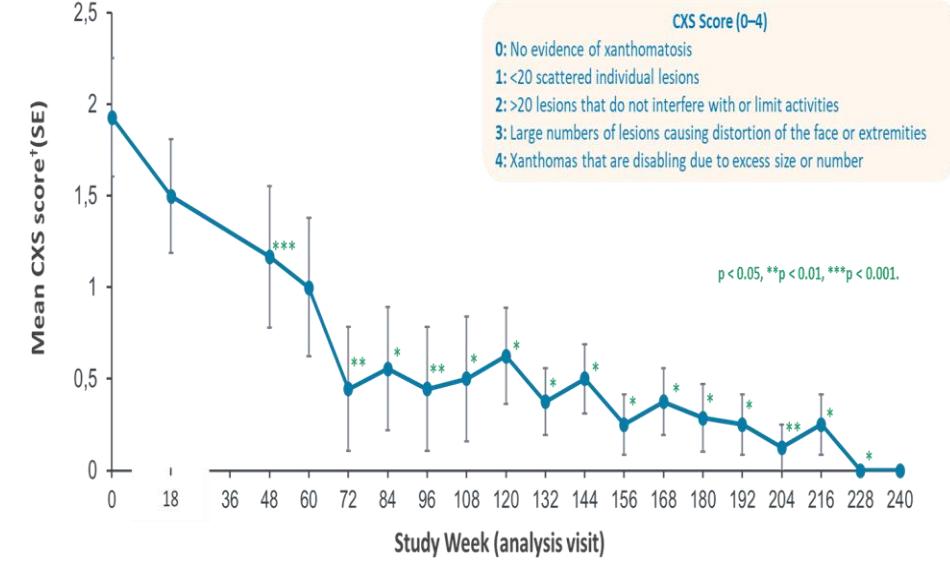
Reduzem os níveis de AB



Melhora o prurido



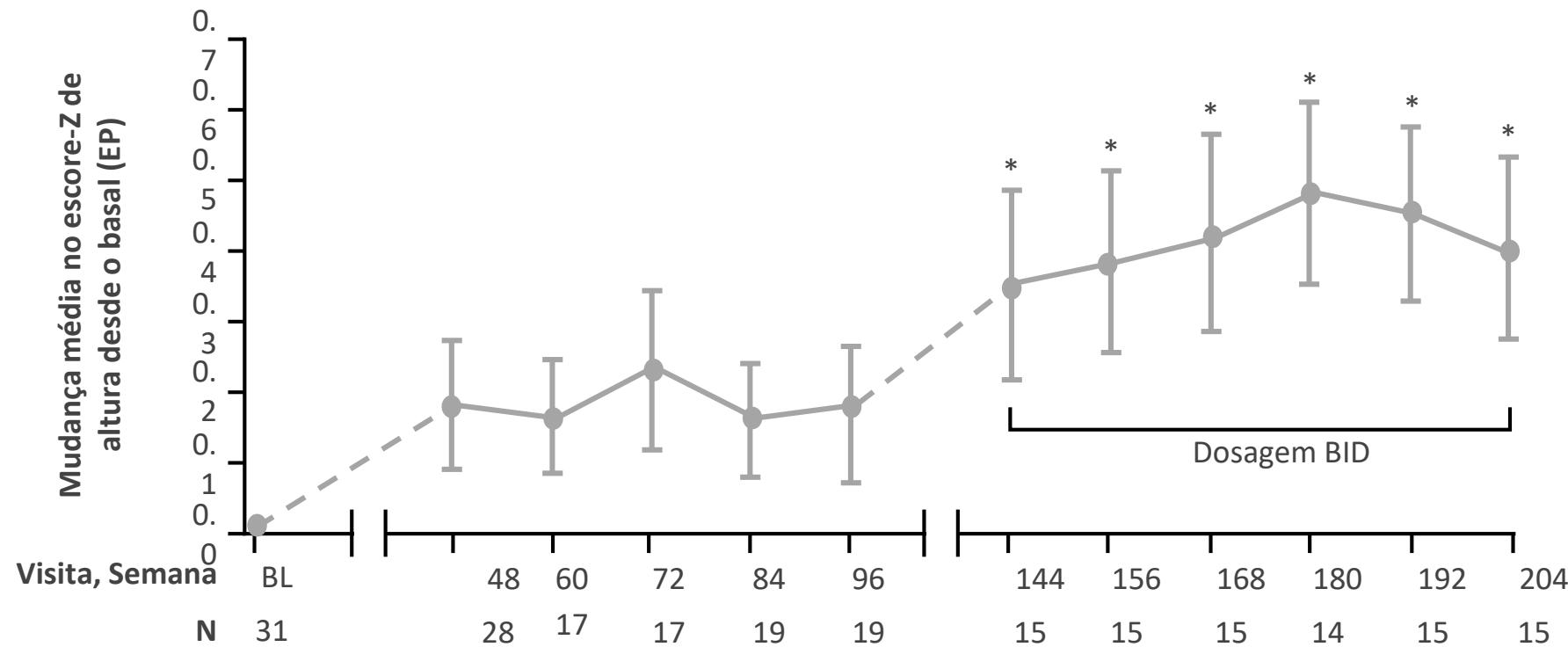
Melhora sustentada dos xantomas



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

INIBIDORES DO IBAT

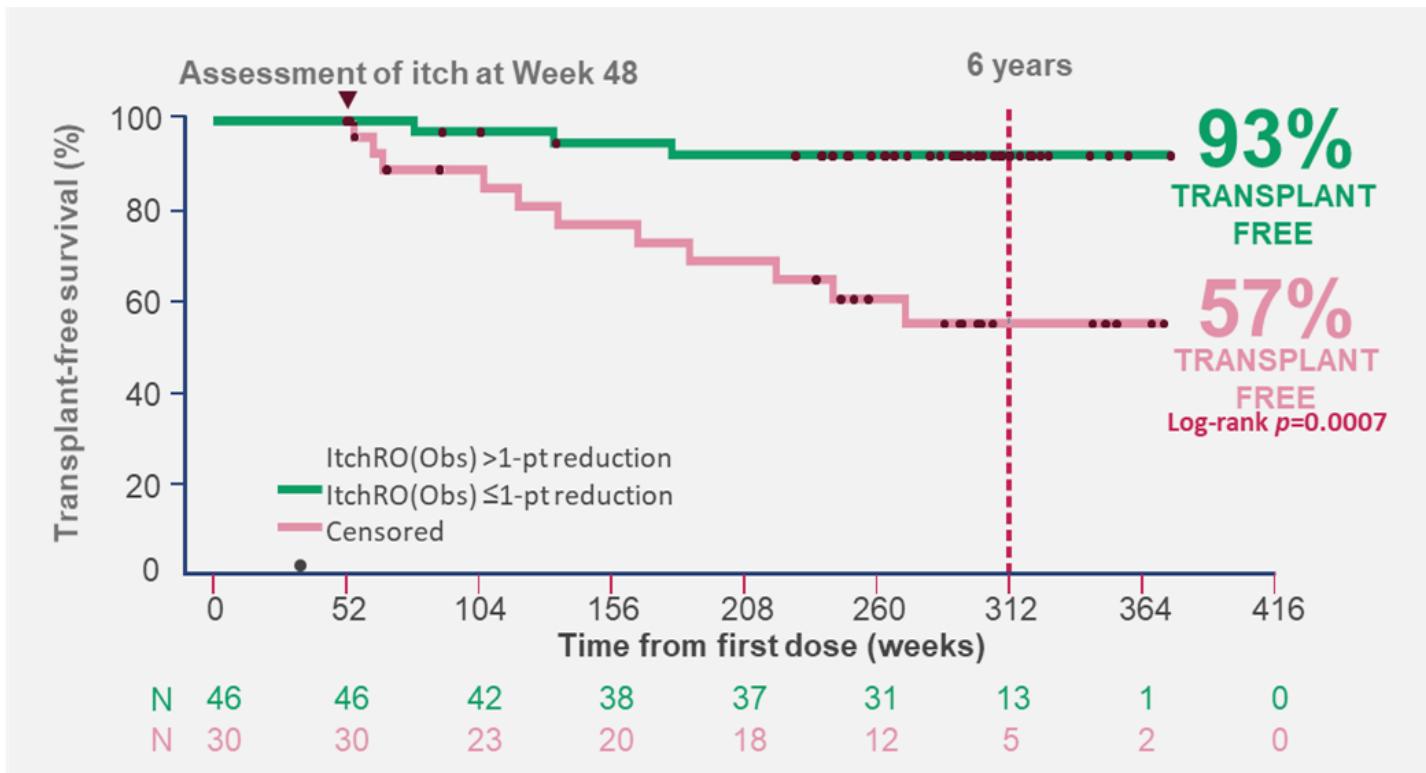
Melhora nos escores-Z de altura



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

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

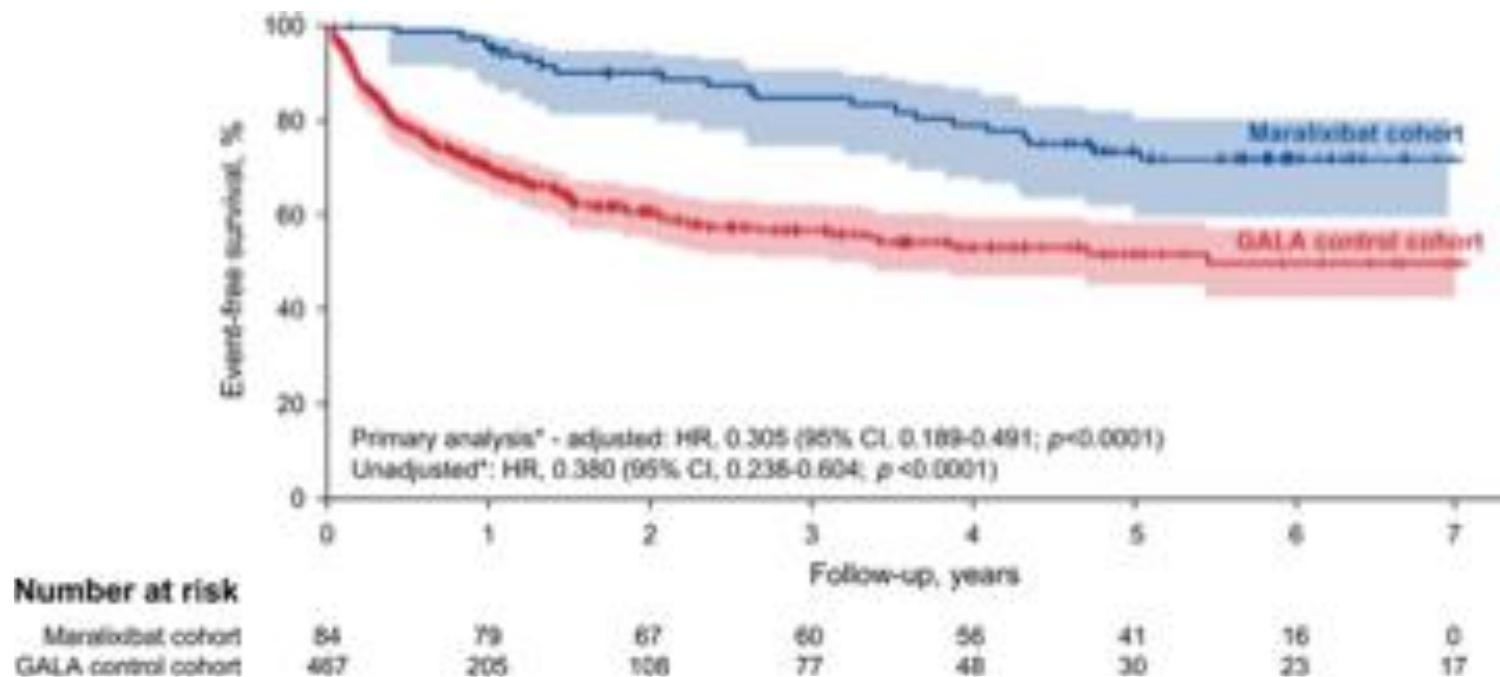
Sobrevida livre de transplante em 6 anos de seguimento



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, diarréia, 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 retardado 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