



**COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD  
SANTOS  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM GASTROENTEROLOGIA  
PEDIÁTRICA**



**Débora Larissa Montarroyos Leite**

**Síndrome de Alagille na pediatria: estudo observacional retrospectivo em serviço  
de gastroenterologia e hepatologia pediátrica**

**Salvador – Bahia  
2026**

**DEBORA LARISSA MONTARROYOS LEITE**

**Síndrome de Alagille na pediatria: estudo observacional retrospectivo em serviço de gastroenterologia e hepatologia pediátrica**

Trabalho de Conclusão do Programa de Residência Médica em Gastroenterologia Pediátrica do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos – UFBA como requisito para a obtenção do título de Gastroenterologista Pediátrica.

Orientadora: Dra Cibele Dantas F. Marques

**Salvador – Bahia  
2026**

Dedico este trabalho de conclusão a Deus, à minha família, principalmente aos meus pais, meus irmãos, meu noivo e a todos que, me deram suporte e apoio em toda a minha jornada em terras baianas.

“Há quem diga que todas as noites são de sonhos. Mas há também quem garanta que nem todas, só as de verão. No fundo, isto não tem muita importância.

O que interessa mesmo não é a noite em si, são os sonhos. Sonhos que o homem sonha sempre, em todos os lugares, em todas as épocas do ano, dormindo ou acordado”.

William Shakespeare

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AST - Aspartato Aminotransferase

ALGS- Síndrome de Alagille

ALT - Alanina Aminotransferase

BT – Bilirrubina totais

BD – Bilirrubina direta

GAMA-GT- Gama-glutamiltransferase

IBAT – Inibidores do Transporte Ileal de Ácidos Biliares.

## Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	10
RESUMO: .....	12
1. INTRODUÇÃO .....	14
2. JUSTIFICATIVA.....	18
3. OBJETIVOS.....	19
3.1 Geral: .....	19
3.2 Específicos:.....	19
4. MATERIAIS E MÉTODOS .....	20
4.1. Delineamento de Pesquisa.....	20
4.2. Local .....	20
4.3. População alvo.....	20
4.4. Critérios de inclusão e exclusão .....	20
4.4.1. Critérios de inclusão .....	20
4.4.2 Critérios de exclusão .....	21
4.5. Descrição dos métodos .....	21
4.5.1. Variáveis pesquisadas.....	21
4.5.2 Coleta de dados.....	22
4.6 Considerações éticas.....	22
4.7 Análise estatística .....	22
5. RESULTADOS.....	23
5.1 Características demográficas da amostra.....	23
6. DISCUSSÃO.....	27
7. CONCLUSÃO .....	33
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34

## RESUMO:

**Introdução:** A síndrome de Alagille é uma doença genética de herança autossômica dominante, caracterizada por colestase crônica associada a manifestações multissistêmicas e ampla heterogeneidade clínica e evolutiva na população pediátrica.

**Objetivo:** Descrever o perfil clínico, laboratorial, histológico, genético, terapêutico e os desfechos de crianças e adolescentes com diagnóstico de síndrome de Alagille acompanhados em um serviço terciário de gastroenterologia e hepatologia pediátrica na Bahia.

**Métodos:** Estudo observacional retrospectivo, do tipo série de casos, incluindo pacientes de 0 a 18 anos com diagnóstico clínico, histológico e/ou genético de síndrome de Alagille. Foram analisados dados demográficos, manifestações clínicas hepáticas e extra-hepáticas, exames laboratoriais ao diagnóstico e após aproximadamente 12 meses de seguimento, achados histológicos, resultados da investigação genética, tratamento instituído e desfechos clínicos. **Resultados:** Foram incluídos 11 pacientes, com discreto predomínio do sexo feminino. Colestase neonatal persistente e icterícia estiveram presentes em todos os casos. Prurido foi observado em 63,6% dos pacientes, sendo intenso ou intratável em parte deles, frequentemente associado à dislipidemia e ao aparecimento de xantomas. Malformações cardíacas congênitas foram identificadas em 72,7% dos indivíduos. Alterações esqueléticas e oftalmológicas, como vértebras em borboleta e embriotóxon posterior, também foram achados frequentes. A biópsia hepática revelou padrões heterogêneos, incluindo ductopenia, proliferação ductular e colestase sem ductopenia. A investigação genética identificou variantes no gene *JAG1* em parte dos pacientes. **Discussão:** O tratamento clínico baseou-se principalmente no uso de ácido ursodesoxicólico e suplementação de vitaminas lipossolúveis, com resposta laboratorial parcial e heterogênea após aproximadamente um ano de seguimento. **Conclusão:** Observou-se evolução clínica variável, com dissociação frequente entre resposta bioquímica e controle dos sintomas, e 45,5% dos pacientes evoluíram para transplante hepático, evidenciando a gravidade e a imprevisibilidade da síndrome de Alagille.

**Palavras-chave:** Síndrome de Alagille; Colestase neonatal; Hepatopatia colestática; Pediatria; Transplante hepático.

## **ABSTRACT:**

**Introduction:** Alagille syndrome is a genetic disorder with autosomal dominant inheritance, characterized by chronic cholestasis associated with multisystem involvement and marked clinical and evolutionary heterogeneity in the pediatric population. **Objective:** To describe the clinical, laboratory, histological, genetic, therapeutic profile and outcomes of children and adolescents diagnosed with Alagille syndrome followed at a tertiary pediatric gastroenterology and hepatology center in Bahia, Brazil. **Methods:** This was a retrospective observational case series including patients aged 0 to 18 years with a clinical, histological and/or genetic diagnosis of Alagille syndrome. Demographic data, hepatic and extrahepatic clinical manifestations, laboratory findings at diagnosis and after approximately 12 months of follow-up, histological features, genetic testing results, treatments and clinical outcomes were analyzed. **Results:** Eleven patients were included, with a slight predominance of females. Persistent neonatal cholestasis and jaundice were present in all cases. Pruritus was observed in 63.6% of patients, with severe or intractable forms in some, frequently associated with dyslipidemia and xanthomas. Congenital heart disease was identified in 72.7% of individuals. Skeletal and ophthalmologic abnormalities, such as butterfly vertebrae and posterior embryotoxon, were also frequent findings. Liver biopsy revealed heterogeneous patterns, including ductopenia, ductular proliferation and cholestasis without ductopenia. Genetic testing identified variants in the *JAG1* gene in a subset of patients. **Discussion:** Clinical management was mainly based on ursodeoxycholic acid and fat-soluble vitamin supplementation, with partial and heterogeneous laboratory response after approximately one year of follow-up. **Conclusion:** A variable clinical course was observed, with frequent dissociation between biochemical response and symptom control. Additionally, 45.5% of patients progressed to liver transplantation, highlighting the severity and unpredictable nature of Alagille syndrome.

**Keywords:** Alagille syndrome; Neonatal cholestasis; Cholestatic liver disease; Pediatrics; Liver transplantation.

## 1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Alagille foi descrita pela primeira vez em 1969 pelo médico francês, Daniel Alagille. (ALAGILLE et al., 1969). Trata-se de uma doença genética autossômica dominante de acometimento multissistêmico e com penetrância fenotípica variável.

A prevalência ao nascimento é aproximadamente 1 para 30.000–50.000 nascidos vivos, muitas vezes, subdiagnosticada em virtude da grande variabilidade de expressão clínica (SPINNER; LOOMES; KAMATH, 2024; KAMATH et al., 2018). Não há prevalência de sexo.

As principais manifestações clínicas incluem colestase crônica, prurido intenso, xantomias, facies típica (face triangular, com testa ampla, olhos profundos com hipertelorismo, nariz reto ou em sela com ponta bulbosa e queixo pontudo), anormalidades oftalmológicas, como embriotóxon posterior, cardiopatias congênitas, principalmente envolvendo as artérias pulmonares, e vértebras em borboleta. Além disso, podem ocorrer retardo do crescimento, alterações comportamentais e anormalidades renais e vasculares (KOHUT; GILBERT; LOOMES, 2021; SPINNER; LOOMES; KAMATH, 2024). Em conjunto, esses achados constituem as principais características clínicas utilizadas como critérios para a definição diagnóstica da síndrome.

O aumento significativo das bilirrubinas, sobretudo da fração conjugada, bem como da fosfatase alcalina, dos ácidos biliares e da gama-glutamyltransferase, é compatível com padrão laboratorial de colestase. Uma consequência direta da colestase crônica é a redução da absorção intestinal de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), o que aumenta o risco de osteopenia e fraturas, neuropatias periféricas, coagulopatia dependente de vitamina K e outras manifestações carenciais (SPINNER; LOOMES; KAMATH, 2024). Além disso, o acometimento nutricional é frequente e pode ser significativo nesses pacientes, decorrente da má absorção de gorduras, redução da ingestão alimentar e maior demanda metabólica associada à doença crônica. Como resultado, são comuns déficit pondero-estatural, baixo ganho de peso e atraso de crescimento. As aminotransferases podem estar normais ou apenas discretamente elevadas, enquanto a hipercolesterolemia é um achado laboratorial frequente na síndrome de Alagille, traduzindo-se clinicamente pela presença de xantomias.

A característica histopatológica mais típica da síndrome de Alagille é a escassez de ductos biliares interlobulares. Contudo, no período neonatal, a quantidade de ductos biliares pode ser normal ou até mesmo aumentada, e o quadro histológico pode ser

compatível com hepatite neonatal. Com a evolução da doença, a redução dos ductos biliares torna-se mais evidente, sendo descrita em cerca de 90% dos pacientes com esta síndrome (VANDRIEL et al., 2023).

Atualmente, dois genes estão relacionados à síndrome de Alagille: JAGGED1 (JAG1) e NOTCH2. A maioria dos pacientes apresenta variantes patogênicas detectáveis em JAG1, em torno de 90–94% dos casos, enquanto uma pequena proporção apresenta mutações em NOTCH2 (GILBERT et al., 2019). Ainda não se conhece completamente a patogenia, mas a mesma mutação genética pode associar-se a diferentes características fenotípicas, inclusive entre membros de uma mesma família.

O diagnóstico da síndrome de Alagille pode ser estabelecido por critérios clínicos e/ou por confirmação por teste genético molecular, com identificação de variante patogênica em JAG1 ou NOTCH2 (SPINNER et al., 2024).

Na formulação clínica tradicional, o diagnóstico se apoia em histologia hepática compatível com ductos biliares interlobulares reduzidos (ductopenia), associada a três das cinco manifestações maiores: colestase, anormalidades oculares, fácies típica, defeitos cardíacos e anormalidades esqueléticas (Spinner et al., 2024).

Com o maior reconhecimento do espectro multissistêmico da síndrome de Alagille e a maior disponibilidade de testes moleculares, os critérios clínicos foram ampliados e passaram a contemplar sete características principais: acometimento hepático (podendo ser representado por colestase), cardíaco, ocular, esquelético, fácies típica, renal e vascular. Nessa abordagem, o diagnóstico clínico é sustentado pela presença de três entre essas sete características, e a biópsia hepática com ductopenia deixou de ser mandatória em muitos cenários, especialmente quando o componente hepático é preenchido por colestase e os demais achados são compatíveis (DIAZ-FRIAS et al., 2023). A confirmação molecular por variante patogênica heterozigótica em JAG1 ou NOTCH2 pode estabelecer o diagnóstico mesmo com fenótipo incompleto e deve ser integrada à avaliação clínica, sobretudo quando há história familiar sugestiva (SPINNER et al., 2024). Considerando a relevância prognóstica e de seguimento, recomenda-se ainda investigação sistemática de rim e vasculatura na caracterização clínica desses pacientes (RANCHIN et al., 2024)

O tratamento baseia-se principalmente em cuidados de suporte, com ênfase no manejo da colestase, na suplementação de vitaminas lipossolúveis e na melhora da qualidade de vida. (AYOUB; KAMATH, 2020). O sintoma mais desafiador é o prurido colestatítico, muitas vezes intenso e de difícil controle. O ácido ursodesoxicólico é

utilizado como colerético no manejo da colestase, podendo contribuir indiretamente para melhora global dos sintomas, mas não é terapia antipruriginosa específica e seu efeito sobre prurido e xantomas é variável; por muitos anos, foi empregado como parte do tratamento paliativo diante da ausência de fármacos direcionados ao mecanismo fisiopatológico do prurido na ALGS (SPINNER et al., 2024;).

Muitas crianças necessitam associar outras medicações para o manejo do prurido colestático intenso, como colestiramina, um quelante de ácidos biliares, anti-histamínicos e rifampicina, uma vez que o uso isolado do ácido ursodesoxicólico frequentemente não é suficiente para controle adequado dos sintomas. Outra alternativa para o tratamento do prurido colestático refratário é a realização de derivação bilio-digestiva, visando desviar parte do fluxo biliar e, conseqüentemente, reduzir a circulação entero-hepática de ácidos biliares. Todavia, por se tratar de um procedimento cirúrgico invasivo tem seus riscos e potenciais complicações (MENON et al., 2022).

Apesar do manejo habitual da colestase e do prurido, é frequente que crianças com ALGS mantenham prurido importante e persistente, com impacto relevante no sono e na qualidade de vida, além de repercussões nutricionais como deficiência de vitaminas lipossolúveis, desnutrição e comprometimento do crescimento, o que costuma exigir acompanhamento contínuo e intervenções repetidas (BUFLER et al., 2025).

A sobrevida livre de transplante até os 18,5 anos é de aproximadamente 24%, e a necessidade de transplante hepático ao longo da infância e adolescência é frequente. As principais indicações incluem progressão para doença hepática terminal, mas também situações de refratariedade clínica, como prurido intratável, fraturas recorrentes e xantomas em locais que geram limitação funcional (KAMATH et al., 2020).

Nos últimos anos, os inibidores do transportador ileal de ácidos biliares (IBAT) surgiram como alternativa terapêutica sobretudo para o manejo do prurido colestático. Esses fármacos atuam reduzindo a recirculação entero-hepática de ácidos biliares, com queda dos níveis séricos e, como consequência, melhora significativa do prurido e da qualidade de vida, podendo ainda ter impacto na sobrevida livre de transplante (GONZALES et al., 2021).

Diante da elevada morbidade, da expressiva variabilidade fenotípica e dos desafios ainda existentes no manejo da síndrome de Alagille, torna-se necessário compreender como esses pacientes se apresentam e evoluem em serviços de referência na nossa realidade. Assim, este estudo tem como objetivo descrever as características clínicas, laboratoriais e terapêuticas de crianças e adolescentes com síndrome de Alagille

acompanhados no Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas de Salvador–Bahia, comparando dados do diagnóstico e após um ano de seguimento, a fim de, delinear os principais desfechos clínicos e apoiar decisões assistenciais e de acompanhamento no ambulatório.

## **2. JUSTIFICATIVA**

A síndrome de Alagille, embora seja uma doença rara, é causa relevante de colestase crônica e hepatopatia na infância, associando-se a elevada morbidade hepática. A ampla variabilidade fenotípica, o acometimento multissistêmico e as formas de apresentação menos típicas contribuem para que o diagnóstico seja frequentemente tardio ou mesmo não reconhecido em nível assistencial, o que pode atrasar intervenções, atrasar a abordagem nutricional e postergar o encaminhamento para serviços especializados. Nesse contexto, a descrição das características dos pacientes com síndrome de Alagille acompanhados no Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas de Salvador–Bahia permitirá analisar o momento em que o diagnóstico tem sido estabelecido e suas repercussões na evolução clínica, incluindo desfechos relacionados à progressão da doença e à necessidade de transplante hepático. Além disso, ao comparar achados clínicos e laboratoriais no diagnóstico e após um ano de seguimento, será possível avaliar a evolução dos pacientes sob as terapias disponíveis na prática, predominantemente de suporte e, muitas vezes, com controle incompleto de sintomas como prurido, má nutrição e déficit de crescimento, em um cenário em que parte dos pacientes ainda aguarda transplante ou acesso a terapias mais direcionadas, como os inibidores do transportador ileal de ácidos biliares (IBAT).

Dessa forma, este estudo busca gerar informações que contribuam para o reconhecimento precoce da doença por outros profissionais e ofereçam subsídios para pesquisas futuras voltadas à melhoria do cuidado oferecido a essas crianças.

### **3. OBJETIVOS**

#### 3.1 Geral:

Avaliar o perfil clínico e laboratorial de crianças e adolescentes com síndrome de Alagille em seguimento no Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas de Salvador–Bahia, comparando os achados no diagnóstico e na reavaliação em torno de 12 meses de acompanhamento.

#### 3.2 Específicos:

- Descrever as principais manifestações clínicas no diagnóstico e na reavaliação em torno de 12 meses, incluindo colestase, prurido, xantomas e acometimento cardíaco, esquelético, ocular.
- Descrever o perfil laboratorial no diagnóstico e na reavaliação em torno de 12 meses, incluindo bilirrubinas, enzimas de colestase, aminotransferases, perfil lipídico e ácidos biliares quando disponíveis.
- Descrever os achados de exames complementares, quando disponíveis, incluindo testes genéticos (variantes em JAG1 ou NOTCH2), biópsia hepática e exames de imagem relevantes.
- Comparar a evolução de parâmetros clínicos e laboratoriais selecionados entre o diagnóstico e a reavaliação em torno de 12 meses de acompanhamento.

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### 4.1. Delineamento de Pesquisa

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, descritivo-analítico, baseado em revisão de prontuários, incluindo crianças e adolescentes de 0 a 18 anos com diagnóstico de síndrome de Alagille em seguimento no Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas de Salvador–Bahia, com comparação de dados obtidos no momento do diagnóstico e na reavaliação ambulatorial após 12 meses de acompanhamento.

### 4.2. Local

O estudo será conduzido no Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas de Salvador – Bahia, hospital terciário de referência em hepatologia pediátrica do Estado da Bahia.

### 4.3. População alvo

A amostra será composta por todos os pacientes pediátricos (0-18 anos), com diagnóstico de síndrome de Alagille, em seguimento no serviço no tempo atual, com registro em prontuário de acompanhamento ambulatorial.

### 4.4. Critérios de inclusão e exclusão

#### 4.4.1. Critérios de inclusão

- Serão incluídos no estudo os pacientes que atenderem aos seguintes critérios:
  - Idade menor que 18 anos à época do diagnóstico;
  - Diagnóstico de síndrome de Alagille registrado em prontuário, conforme avaliação da equipe assistente, baseado em critérios clínicos e/ou histológicos e/ou genéticos. Para fins do estudo, serão considerados como critérios clínicos principais: colestase, cardiopatia congênita (especialmente envolvendo as artérias pulmonares), anomalias oftalmológicas (como embriotóxon posterior), alterações esqueléticas (como vértebras em borboleta), fácies típica, manifestações renais e anomalias vasculares; como critério histológico, redução de ductos biliares

interlobulares; e, como critério genético, identificação de variante patogênica heterozigótica nos genes JAG1 ou NOTCH2.

- Disponibilidade de dados clínicos e laboratoriais no momento do diagnóstico e após 12 meses da instituição do primeiro tratamento.

#### 4.4.2 Critérios de exclusão

- Pacientes com prontuários incompletos
- Pacientes com menos de um ano de seguimento

### 4.5. Descrição dos métodos

#### 4.5.1. Variáveis pesquisadas

- Idade ao diagnóstico;
- Dados de exames complementares: serão registrados, quando disponíveis, os resultados de testes genéticos (variantes nos genes JAG1 ou NOTCH2), os achados da biópsia hepática compatíveis com a síndrome (redução de ductos biliares interlobulares, colestase hepatocelular e/ou canalicular, proliferação ductular e fibrose quando descritas no laudo) e os exames de imagem com alterações relacionados. Serão também registrados os achados do ecocardiograma compatíveis com acometimento cardíaco (principalmente alterações envolvendo artérias pulmonares e outras cardiopatias congênitas descritas como estenose de ramos pulmonares, estenose supravalvar pulmonar ou aórtica, comunicação interatrial e persistência do canal arterial, isoladas ou em associação) e os achados radiográficos de esqueleto, quando disponíveis, como vértebras em borboleta.

- Dados terapêuticos: será registrado o esquema de tratamento utilizado ao longo do seguimento, incluindo ácido ursodesoxicólico, colestiramina, rifampicina, anti-histamínicos, naltrexona, sertralina, suplementação de vitaminas lipossolúveis (vitaminas A, D, E e K). Serão também anotados procedimentos cirúrgicos relacionados à doença, quando realizados, bem como encaminhamento, indicação e avaliação para transplante hepático.

- Desfechos clínicos: serão considerados como desfechos transplante hepático e óbito. A sobrevida livre de transplante será definida como o intervalo entre a data do diagnóstico e a ocorrência do primeiro evento (transplante hepático ou óbito);

#### 4.5.2 Coleta de dados

A coleta de dados será realizada por meio da revisão de prontuários dos pacientes elegíveis, identificados a partir dos registros do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica.

#### 4.6 Considerações éticas

Esta pesquisa foi planejada de acordo com a declaração de Helsinque e a resolução 466, de 2012, do Conselho Nacional de Saúde.

Este trabalho é parte de um projeto de pesquisa em criança e adolescentes com doenças genéticas colestáticas (Síndrome Alagille e PFIC), tendo este tido aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Bahia.

Houve dispensa do TCLE por motivo de utilizar dados secundários segundo resolução CNS nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde.

#### 4.7 Análise estatística

Os dados serão digitados em planilha eletrônica (Excel®) e analisados em software estatístico apropriado. As variáveis categóricas serão apresentadas em frequências absolutas e relativas, e as variáveis numéricas serão descritas por média e desvio-padrão ou mediana, conforme a distribuição dos dados.

Para comparação entre os resultados laboratoriais e algumas variáveis clínicas no momento do diagnóstico e após um ano de tratamento, serão utilizados testes para dados pareados.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Características demográficas da amostra

Inicialmente, foram identificados 12 pacientes pediátricos com diagnóstico de síndrome de Alagille acompanhados no serviço. Um paciente foi excluído da análise por apresentar tempo de seguimento inferior a 12 meses, não atendendo aos critérios estabelecidos para avaliação evolutiva. Assim, a amostra final foi composta por 11 pacientes.

**Tabela 1** – Características demográficas, manifestações clínicas hepáticas e perfil laboratorial no momento do diagnóstico em pacientes com síndrome de Alagille

Variável	Resultado (n = 11)
Sexo feminino	6 (54,5%)
Sexo masculino	5 (45,5%)
Início neonatal - primeiros meses	11 (100%)
Icterícia	11 (100%)
Prurido	7 (63,6%)
└ Prurido intenso / intratável	4 (36,4%)
Xantomas	4 (36,4%)
Fácies típica de Alagille	10 (90%)
BT/BD elevadas	10 (90,9%)
GGT elevada	100%
FA elevada	8 (72,7%)
AST e/ou ALT elevadas	9 (81,8%)
Hipercolesterolemia	6 (54,5%)
Hipertrigliceridemia	5 (45,5%)
Ácidos biliares dosados	1 paciente

#### Manifestações clínicas hepáticas

As manifestações clínicas hepáticas observadas encontram-se descritas na Tabela 1. Icterícia esteve presente em 100% dos indivíduos no momento do diagnóstico. Prurido foi relatado em 63,6%, sendo classificado como intenso ou intratável em 36,4%, frequentemente associado a impacto significativo na qualidade de vida.

Xantomas cutâneos foram identificados em 36,4%, localizados principalmente em punhos, joelhos e tornozelos. As características fenotípicas típicas da síndrome de

Alagille, incluindo fácies triangular e dismorfismos faciais característicos, foram descritas na maioria dos casos, conforme apresentado na Tabela 1.

### **Perfil laboratorial no momento do diagnóstico**

O perfil laboratorial inicial, apresentado na Tabela 1, evidenciou padrão predominantemente colestático. A bilirrubina total e a bilirrubina direta encontravam-se elevadas em 90,9% dos pacientes, caracterizando hiperbilirrubinemia predominantemente direta no momento do diagnóstico.

A gama-glutamiltransferase (GGT) apresentou elevação em 100% dos pacientes com dados disponíveis, enquanto a fosfatase alcalina encontrava-se elevada em 72,7%. As aminotransferases (AST e ALT) estavam aumentadas em 81,8%, conforme demonstrado na Tabela 1.

A avaliação da função sintética hepática evidenciou hipoalbuminemia em 36,4% dos pacientes com dados disponíveis. O perfil lipídico demonstrou hipercolesterolemia em 54,5% e hipertrigliceridemia em 45,5%, achados compatíveis com colestase crônica. A dosagem de ácidos biliares séricos esteve disponível em apenas um paciente, não permitindo análise comparativa na amostra.

**Tabela 2** – Manifestações extra-hepáticas, achados histológicos e resultados da investigação genética em pacientes com síndrome de Alagille

<b>Variável</b>	<b>Resultado</b>
Cardiopatias congênitas	8 (72,7%)
└ Estenose de ramos pulmonares / supravalvar	6 (54,5%)
└ CIA / PCA / Coarctação de aorta	2 (18,2%)
Alterações esqueléticas	4 (36,4%)
└ Vértebra em borboleta	4 (36,4%)
Embriotóxon posterior	5 (45,5%)
Biópsia hepática realizada	8 (72,7%)
└ Ductopenia	5 (45,5%)
└ Proliferação ductular	2 (18,2%)
└ Colestase isolada	1 (12,5%)
Teste genético realizado	4 (36,4%)
└ Variante patogênica/provável em <i>JAG1</i>	4 (100%)

### **Manifestações extra-hepáticas, achados histológicos e genéticos**

As manifestações extra-hepáticas observadas estão descritas na Tabela 2. Malformações cardíacas congênitas foram identificadas em 8 dos 11 indivíduos (72,7%), englobando diferentes tipos de cardiopatias, como estenose de ramos pulmonares, estenose supra-avalvar pulmonar ou aórtica, comunicação interatrial e persistência do canal arterial, isoladas ou em associação. As alterações esqueléticas estiveram presentes em 4 indivíduos (36,4%), com destaque para a ocorrência de vértebras em borboleta. A avaliação oftalmológica, quando registrada, evidenciou embriotóxon posterior em 5 indivíduos (45,5%), conforme descrito na Tabela 2.

A biópsia hepática foi realizada em 8 indivíduos (72,7%), com achados histopatológicos variados, incluindo ductopenia (45,5%), proliferação ductular (18,2%) e colestase hepatocelular e/ou canalicular isolada (12,5%), refletindo a heterogeneidade histológica da síndrome. A investigação genética foi realizada em 4 indivíduos (36,4%), com identificação de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas no gene JAG1. Nos demais, o teste genético não foi realizado, conforme apresentado na Tabela 2.

### **Tratamento instituído, evolução clínica e desfechos**

**Tabela 3-** Tratamento instituído, evolução laboratorial e desfechos clínicos

<b>Variável</b>	<b>n (%)</b>
Uso de ácido ursodesoxicólico (UDCA)	11 (100%)
Suplementação de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K)	11 (100%)
Uso de rifampicina (prurido moderado a grave)	6 (54,5%)
Uso de colestiramina	3 (27,3%)
<b>Evolução laboratorial após tratamento clínico</b>	
Redução parcial de bilirrubinas e/ou enzimas colestáticas	4 (36,4%)
Persistência de colestase laboratorial	6 (54,5%)
<b>Evolução clínica do prurido</b>	
Melhora parcial do prurido	4 (36,4%)
Prurido persistente ou intratável	5 (45,5%)
Sem prurido significativo ao longo do seguimento	2 (18,2%)
<b>Desfechos clínicos</b>	
Transplante hepático	5 (45,5%)
Em fila de transplante hepático	1 (9,1%)

Óbito	1 (9,1%)
Seguimento ambulatorial sem indicação de transplante	4 (36,4%)

Todos os indivíduos incluídos no estudo fizeram uso de ácido ursodesoxicólico e suplementação de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) como terapia de base (100%). Medicamentos adjuvantes para controle do prurido foram empregadas conforme a gravidade dos sintomas, sendo a rifampicina utilizada em 54,5% dos casos e a colestiramina em 27,3% (Tabela 3).

A reavaliação clínica e laboratorial após aproximadamente 12 meses de seguimento esteve disponível para a maioria dos pacientes, sendo limitada em alguns casos pela realização precoce de transplante hepático ou ausência de registros completos em prontuário. Observou-se redução parcial dos níveis de bilirrubinas e/ou enzimas colestáticas em 36,4% dos pacientes, sugerindo resposta bioquímica parcial ao tratamento clínico convencional. Em contrapartida, persistência de colestase laboratorial foi identificada em 54,5% dos casos, apesar da terapêutica instituída. Em um paciente (9,1%), não foi possível avaliar a evolução laboratorial em razão da indisponibilidade de dados (Tabela 3).

Do ponto de vista clínico, a evolução do prurido mostrou comportamento heterogêneo. Melhora parcial dos sintomas foi observada em 36,4% dos indivíduos, enquanto prurido persistente ou classificado como intratável manteve-se em 45,5%, mesmo após o uso de múltiplas estratégias terapêuticas. Dois pacientes (18,2%) não apresentaram prurido significativo ao longo do seguimento (Tabela 3).

Em relação aos desfechos, cinco pacientes (45,5%) foram submetidos a transplante hepático durante o período de acompanhamento, principalmente por prurido intratável e progressão da colestase. Um paciente (9,1%) encontrava-se em fila de transplante no momento da coleta dos dados. Houve registro de óbito em um caso (9,1%). Os demais quatro indivíduos (36,4%) permaneceram em seguimento ambulatorial, sem indicação imediata de transplante hepático (Tabela 3).

## 6. DISCUSSÃO

A síndrome de Alagille é uma doença genética de herança autossômica dominante, causada predominantemente por variantes patogênicas no gene *JAG1* e, menos frequentemente, no gene *NOTCH2*, caracterizando-se por ampla heterogeneidade fenotípica e acometimento multissistêmico. Essa variabilidade clínica explica a diversidade de apresentações observadas na prática, com diferentes combinações e graus de comprometimento hepático e extra-hepático, mesmo entre indivíduos de uma mesma família, o que representa um desafio diagnóstico relevante, sobretudo nos primeiros meses de vida. De acordo com o consenso mais recente da ESPGHAN/NASPGHAN (2024), não há evidência de predileção por sexo na síndrome de Alagille. Na presente série, observou-se discreto predomínio do sexo feminino, correspondente a 54,5% dos casos, achado que se mantém dentro da variação descrita na literatura.

A apresentação clínica da síndrome de Alagille ocorre, na maioria dos casos, nos primeiros meses de vida, sendo a colestase neonatal persistente a manifestação hepática mais frequentemente descrita. Diversos estudos, incluindo grandes coortes internacionais e o estudo GALA (KAMATH et al., 2020), demonstram que a icterícia costuma ser um dos primeiros sinais clínicos observados, embora sua intensidade e evolução possam variar ao longo do tempo. Nesse contexto, a persistência de colestase no período neonatal deve sempre motivar investigação etiológica direcionada, especialmente quando associada a sinais clínicos sugestivos de acometimento sistêmico. Na presente série, 100% dos casos apresentaram icterícia desde o início do acompanhamento, reforçando seu papel como manifestação inicial predominante da síndrome de Alagille. Esses achados são semelhantes a literatura e destacam a importância do reconhecimento precoce da colestase neonatal para a suspeição diagnóstica e o encaminhamento oportuno desses pacientes. Apesar da icterícia representar uma manifestação inicial comum, a evolução da colestase na síndrome de Alagille é marcada por grande variabilidade clínica, o que pode dificultar o reconhecimento diagnóstico nos primeiros meses de vida.

Entre as manifestações hepáticas da síndrome de Alagille, o prurido colestático destaca-se como um dos sintomas mais frequentes e clinicamente relevantes, estando diretamente relacionado à colestase crônica e ao acúmulo de ácidos biliares. Estudos internacionais, incluindo o estudo GALA (KAMATH et al., 2020), demonstram que o prurido acomete mais da metade dos pacientes ao longo do seguimento, podendo variar de formas leves a quadros intensos e intratáveis. Trata-se de um sintoma com impacto significativo na qualidade de vida, frequentemente associado a distúrbios do sono,

alterações comportamentais e prejuízo no desenvolvimento infantil. Na presente série, o prurido esteve presente em 63,6% dos indivíduos, sendo classificado como intenso ou intratável em 36,4%, achados compatíveis com as frequências descritas em grandes coortes internacionais. Esses dados reforçam o papel do prurido como um dos principais determinantes de morbidade na síndrome de Alagille.

Na prática clínica, o prurido colestático representa uma das manifestações mais difíceis de manejar na síndrome de Alagille. Embora parte dos pacientes apresente alguma resposta inicial às medidas terapêuticas utilizadas, a evolução costuma ser variável e, em muitos casos, insatisfatória. Na presente série, o prurido esteve presente em 63,6% dos indivíduos, sendo classificado como intenso ou intratável em 36,4%, conforme descrito na Tabela 1. Em alguns casos, esse sintoma persistiu ao longo do seguimento, mesmo com acompanhamento clínico regular. Esse achado reforça a observação de que o controle do prurido nem sempre acompanha a evolução dos parâmetros laboratoriais, mantendo impacto relevante sobre o sono, o comportamento e a qualidade de vida das crianças.

Além do prurido, alterações do metabolismo lipídico constituem manifestações frequentes da colestase crônica na síndrome de Alagille. A retenção prolongada de ácidos biliares e a disfunção da excreção biliar favorecem o aumento do colesterol total e dos triglicerídeos, podendo culminar no desenvolvimento de xantomas cutâneos, especialmente em quadros mais graves ou de maior duração. Na presente série, xantomas foram observados em 36,4% dos indivíduos, frequentemente associados à dislipidemia documentada, conforme apresentado na Tabela 1. Esses achados são compatíveis com os dados da literatura, que descrevem os xantomas como marcadores clínicos de colestase crônica e de maior gravidade da doença hepática. Dessa forma, as manifestações hepáticas observadas nesta amostra reforçam que o comprometimento hepático na síndrome de Alagille se expressa não apenas por alterações laboratoriais, mas também por sinais clínicos que refletem a evolução e a intensidade da colestase ao longo do tempo.

As cardiopatias congênitas representam a manifestação extra-hepática mais frequentemente associada à síndrome de Alagille e configuram um dos principais critérios diagnósticos da doença. Na presente série, malformações cardíacas congênitas foram identificadas em 72,7% dos indivíduos, englobando diferentes tipos de cardiopatias, como estenose de ramos pulmonares, estenose supra-auricular pulmonar ou aórtica, comunicação interatrial e persistência do canal arterial, isoladas ou em associação, conforme apresentado na Tabela 2. Essa frequência é semelhante à descrita na literatura internacional e reforça a elevada prevalência de acometimento cardiovascular na

síndrome de Alagille, destacando a importância da avaliação cardiológica sistemática desde o momento do diagnóstico e ao longo do seguimento.

As alterações esqueléticas fazem parte do espectro clínico da síndrome de Alagille e têm importância principalmente diagnóstica. A vértebra em borboleta constitui o achado mais característico, sendo geralmente assintomática e identificada de forma incidental. Na presente série, alterações esqueléticas foram observadas em 36,4% dos indivíduos, conforme descrito na Tabela 2, frequência semelhante à relatada na literatura. Esses achados reforçam o papel das alterações esqueléticas como critério auxiliar no reconhecimento da síndrome de Alagille.

As alterações oftalmológicas também integram o espectro da síndrome de Alagille, sendo o embriotóxon posterior o achado mais frequentemente descrito. Embora, na maioria das vezes, não esteja associado a repercussões visuais significativas, sua identificação possui valor diagnóstico, especialmente em pacientes com manifestações hepáticas iniciais ou incompletas. Na presente série, o embriotóxon posterior foi identificado em 45,5% dos indivíduos, conforme apresentado na Tabela 2, proporção compatível com a descrita em outras séries de casos. Esses achados reforçam a importância da avaliação oftalmológica sistemática como parte da investigação inicial e do acompanhamento dos pacientes com suspeita ou diagnóstico de síndrome de Alagille.

Os achados histológicos hepáticos na síndrome de Alagille são reconhecidamente variáveis e dependentes do momento em que a biópsia é realizada. Embora a ductopenia seja considerada um achado clássico, ela nem sempre está presente, especialmente nas fases iniciais da doença, quando podem predominar colestase hepatocelular e canalicular ou proliferação ductular. Na presente série, a biópsia hepática, quando realizada, demonstrou padrões heterogêneos, incluindo tanto ductopenia quanto achados colestáticos, conforme apresentado na Tabela 2. Esses dados reforçam que a histologia deve ser interpretada de forma integrada ao contexto clínico e às manifestações extra-hepáticas, não devendo ser utilizada de maneira isolada para exclusão diagnóstica.

A investigação genética constitui ferramenta importante na confirmação diagnóstica da síndrome de Alagille, especialmente em situações de apresentação clínica incompleta ou quando os achados histológicos não são plenamente conclusivos. A literatura descreve que variantes patogênicas no gene JAG1 são identificadas na maioria dos pacientes submetidos à testagem molecular, enquanto alterações no gene NOTCH2 são consideravelmente menos frequentes. Entretanto, os consensos atuais ressaltam que a ausência de confirmação genética não exclui o diagnóstico, que pode ser estabelecido

com base na associação de colestase crônica e manifestações extra-hepáticas características.

Na presente série, a testagem genética foi realizada em uma parcela dos indivíduos, com identificação de variantes no gene JAG1 em parte dos casos avaliados, enquanto nos demais o diagnóstico baseou-se em critérios clínicos e histológicos bem definidos, incluindo colestase persistente associada a cardiopatias congênitas, alterações esqueléticas e/ou oftalmológicas típicas (Tabela 2). Esse achado reflete a realidade de serviços terciários do sistema público de saúde, nos quais o acesso à testagem genética pode ser limitado, e reforça a importância da valorização dos critérios clínicos na suspeição e no diagnóstico da síndrome de Alagille.

A evolução clínica e laboratorial da síndrome de Alagille ao longo do seguimento é marcada por comportamento heterogêneo, mesmo na presença de manejo clínico adequado. Estudos observacionais, incluindo o estudo GALA, demonstram que parte dos pacientes pode apresentar estabilização ou discreta melhora de parâmetros bioquímicos ao longo do tempo, enquanto outros mantêm colestase persistente, progressão da doença hepática ou sintomas clinicamente relevantes. No presente estudo, a comparação entre os dados do diagnóstico e a reavaliação após aproximadamente um ano esteve disponível apenas para parte dos indivíduos, principalmente em decorrência de transplante hepático precoce ou ausência de registros laboratoriais completos. Entre os casos com dados disponíveis, observou-se, em alguns pacientes, redução de bilirrubinas e de enzimas colestáticas, sugerindo resposta parcial ao tratamento clínico convencional; entretanto, essa melhora laboratorial não foi uniforme nem acompanhada, de forma consistente, por resolução completa dos sintomas.

Um aspecto relevante observado na evolução da síndrome de Alagille é a dissociação entre a resposta laboratorial e a persistência das manifestações clínicas, particularmente do prurido. Nesta série, mesmo nos casos em que se observou redução de bilirrubinas e enzimas colestáticas ao longo do seguimento, a melhora clínica não foi necessariamente proporcional, com manutenção de sintomas relevantes em parte dos indivíduos. Esse fenômeno é amplamente descrito na literatura e reforçado pelo estudo GALA, que demonstra que parâmetros bioquímicos isolados nem sempre refletem a carga sintomática da colestase. Tal dissociação tem implicações clínicas importantes, uma vez que decisões terapêuticas, incluindo escalonamento de tratamento ou indicação de transplante hepático, frequentemente são guiadas pelo impacto clínico, especialmente o prurido, e não apenas pela evolução laboratorial.

A evolução clínica da síndrome de Alagille é reconhecidamente variável, refletindo a heterogeneidade da doença e a resposta limitada às terapias disponíveis. Na presente série, observou-se que, apesar do tratamento clínico convencional instituído, uma parcela expressiva dos indivíduos evoluiu com progressão da doença hepática ou manutenção de sintomas clinicamente relevantes. Ao longo do seguimento, 45,5% dos pacientes foram submetidos a transplante hepático, principalmente em decorrência de prurido intratável e/ou progressão da doença hepática, enquanto 9,1% encontravam-se em fila de transplante no momento da coleta dos dados, conforme descrito na Tabela 3. Observou-se ainda óbito em 9,1% dos casos, refletindo a gravidade potencial da síndrome, especialmente nos quadros com maior comprometimento sistêmico. Os demais indivíduos (36,4%) permanecem em seguimento ambulatorial, sem indicação imediata de transplante hepático. Esses achados são compatíveis com séries previamente publicadas e reforçam que, mesmo em centros especializados, uma proporção significativa de pacientes com síndrome de Alagille evolui para desfechos mais complexos, exigindo monitorização contínua e reavaliação periódica da estratégia terapêutica.

Nos últimos anos, os inibidores do transportador ileal de ácidos biliares (IBAT) passaram a ocupar papel de destaque como terapias direcionadas para o prurido colestático, incluindo na síndrome de Alagille. Esses fármacos reduzem a reabsorção intestinal de ácidos biliares e, conseqüentemente, diminuem sua recirculação entero-hepática, com potencial redução da carga colestática sistêmica, diferentemente das abordagens convencionais que, muitas vezes, atuam de forma indireta. Nesse contexto, o maralixibat emergiu como opção terapêutica especialmente relevante para crianças com prurido moderado a grave, sobretudo quando refratário ao manejo clínico tradicional, e tem sido incorporado progressivamente às recomendações e discussões dos consensos mais recentes.

No contexto da presente série, embora o uso de inibidores de IBAT ainda não tenha sido amplamente incorporado ao manejo dos pacientes, a discussão desses agentes se mostra relevante, especialmente diante da elevada prevalência de prurido e de sua contribuição para a morbidade e para a indicação de transplante hepático. Assim, os inibidores de IBAT representam uma perspectiva terapêutica promissora, com potencial de modificar o manejo do prurido colestático na síndrome de Alagille, sem, contudo, substituir a necessidade de acompanhamento clínico rigoroso e avaliação criteriosa da progressão da doença hepática. Os consensos mais recentes da ESPGHAN/NASPGHAN reconhecem os inibidores de IBAT como uma opção terapêutica emergente para pacientes

com prurido colestático moderado a grave, especialmente naqueles refratários ao tratamento clínico convencional. No entanto, ressalta-se que, apesar dos benefícios clínicos, os efeitos desses fármacos sobre a progressão da doença hepática, necessidade de transplante hepático e sobrevida a longo prazo ainda estão em avaliação, sendo necessários estudos adicionais com maior tempo de seguimento.

Em conjunto, os resultados desta série de casos reforçam o caráter multissistêmico, heterogêneo e evolutivamente imprevisível da síndrome de Alagille. A elevada frequência de manifestações hepáticas clinicamente relevantes, associada ao acometimento cardiovascular e a outras alterações extra-hepáticas, destaca a importância de uma abordagem diagnóstica e terapêutica integrada desde os primeiros meses de vida. Apesar dos avanços no manejo clínico e do surgimento de terapias direcionadas, como os inibidores do transportador ileal de ácidos biliares, a progressão da doença hepática e a persistência do prurido ainda representam desafios significativos, frequentemente culminando na necessidade de transplante hepático. Nesse contexto, os achados deste estudo contribuem para a compreensão da apresentação clínica, evolução e desfechos da síndrome de Alagille em um serviço terciário, ressaltando a importância do seguimento longitudinal, da atuação multidisciplinar e da incorporação criteriosa de novas estratégias terapêuticas, com o objetivo de reduzir morbidade e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

## 7. CONCLUSÃO

A presente série de casos permitiu caracterizar o perfil clínico, laboratorial e evolutivo de crianças e adolescentes com síndrome de Alagille acompanhados em um serviço terciário de gastroenterologia e hepatologia pediátrica da Bahia. Observou-se que a colestase neonatal persistente, frequentemente associada à icterícia desde os primeiros meses de vida, representou a principal forma de apresentação hepática, reforçando sua relevância como sinal de alerta para investigação diagnóstica precoce.

As manifestações hepáticas, especialmente o prurido colestático, mostraram-se frequentes e clinicamente relevantes, com impacto significativo na evolução e na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, o acometimento extra-hepático, em particular as cardiopatias congênitas, foi observado em elevada proporção, confirmando o caráter multissistêmico da síndrome e a necessidade de abordagem diagnóstica e terapêutica multidisciplinar.

Apesar do tratamento clínico convencional ter promovido melhora parcial de parâmetros laboratoriais em parte dos pacientes, evidenciou-se evolução heterogênea, com dissociação frequente entre resposta bioquímica e controle clínico dos sintomas. Uma parcela expressiva dos indivíduos evoluiu para transplante hepático ou permaneceu em fila de transplante, ressaltando as limitações das estratégias terapêuticas atualmente disponíveis.

Dessa forma, os achados deste estudo contribuem para a compreensão da apresentação, evolução e desfechos da síndrome de Alagille na prática clínica, reforçando a importância do seguimento longitudinal, da avaliação integrada das manifestações hepáticas e extra-hepáticas e da incorporação criteriosa de novas abordagens terapêuticas, com o objetivo de reduzir morbidade e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALAGILLE, D. et al. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *Journal de Pédiatrie*, v. 45, p. 497-519, 1969.
2. AYOUB, M. D.; KAMATH, B. M. **Alagille syndrome: diagnostic challenges and advances in management.** *Diagnostics*, v. 10, n. 11, p. 907, 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2075-4418/10/11/907>>. Acesso em: [09. Jan. 2025].
3. BUFLER, Philip; HOWARD, Robin; QUADRADO, Lucia; et al. The burden of Alagille syndrome: uncovering the potential of emerging therapeutics – a comprehensive systematic literature review. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, v. 14, n. 2, e240188, 2025. DOI: 10.57264/cer-2024-0188.
4. DIAZ-FRIAS, Josue; KONDAMUDI, Noah P. **Alagille Syndrome.** In: STATPEARLS [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025 Jan-. Atualização em: 12 ago. 2023. Disponível em: NCBI Bookshelf
5. GILBERT, M. A. et al. **Alagille syndrome mutation update: comprehensive overview of JAG1 and NOTCH2 mutation frequencies and insight into missense variant classification.** *Human Mutation*, v. 40, n. 12, p. 2197-2220, 2019.
6. GONZALES, E. et al. **Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study.** *The Lancet*, v. 398, n. 10311, p. 1581-1592, 2021.
7. 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.
8. MENON, J. et al. **Multidisciplinary management of Alagille syndrome.** *Journal of Multidisciplinary Health Care*, v. 15, p. 353-364, 2022. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8883402/>>.
9. RANCHIN, Bruno; MEAUX, Marie-Noelle; FREPPEL, Malo; RUIZ, Mathias; DE MUL, Aurélie. **Kidney and vascular involvement in Alagille syndrome.** *Pediatric Nephrology*, v. 40, n. 4, p. 891–899, abr. 2025. Epub: 24 out. 2024. DOI: 10.1007/s00467-024-06562-8.

10. SPINNER, N. B.; LOOMES, K. M.; KAMATH, B. M. **Alagille syndrome**. In: ADAM, M. P. et al. (ed.). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle: University of Washington, 1993– . Atualizado em 2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1273/>>. Acesso em: 06 dez. 2025.
11. 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.

### DURAÇÃO TOTAL DA PESQUISA

<b>AÇÃO</b>	Janeiro a Março de 2025	Abril a Junho de 2025	Julho a Agosto de 2025	Setembro a Novembro de 2025	Dezembro de 2025 a Janeiro de 26
Revisão Literatura e elaboração de projeto	X				
Elaboração de protocolos e submissão ao CEP		X			
Coleta de dados			X		
Confecção de planilha eletrônica			X		
Análise estatística				X	X
Confecção do texto				X	X
Elaboração de artigo científico				X	X
Encaminhamento para publicação				X	X
Apresentação oral					X



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA -  
EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES  
COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS  
COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA - COREME

TERMO DE APROVAÇÃO

Parecer do trabalho de Conclusão de Residência Médica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, como pré-requisito obrigatório para a conclusão do Residência Médica em Gastroenterologia Pediátrica.

**Aluna:** Débora Larissa Montarroyos Leite

**Orientadora:** Cibele Dantas Ferreira Marques

**Título:** Síndrome de Alagille na Pediatria: Estudo observacional retrospectivo em serviço de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica.

**Relevância:**

Estudo relevante com pacientes portadores de Síndrome de Alagille, detalhando o comportamento clínico e a evolução em onze pacientes.

**Avaliação do desempenho do aluno – na apresentação:**

Apresentação primorosa do trabalho com objetivos, metodologia, resultados e discussão escritos com clareza. Aprovada com louvor.

Nota do orientador: 10,0 Nota da Banca: 10,0

Nota Final: 10,0

Salvador, 05/02/2026

**Comissão de Avaliação do Trabalho de Conclusão de Curso**

Cibele Dantas Ferreira Marques  
Professora-Orientadora

Prof. Cibele Dantas F. Marques  
Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica  
CREMEB: 16.316  
Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia - HUPES/UFBA  
Faculdade de Medicina - UFBA

Dra. Carla Rebouças N. Alcântara  
Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica  
CRM-BA 19.393

*Carla R. N. Alcântara*

*Daniela Saavedra*

Carla Rebouças Nascimento Alcântara e Daniela Lima de Oliveira Saavedra  
Professoras da banca de avaliação do TCC - Residência Médica de Pediatria

Dra. Daniela Saavedra  
Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica  
CRM-BA 12.918

*Carla R. N. Alcântara*

Carla Rebouças Nascimento Alcântara

Dra. Carla Rebouças N. Alcântara  
Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica  
CRM-BA 19.393

Supervisora substituta do Programa de Residência Médica de Gastroenterologia Pediátrica do HUPES/UFBA

Rua Augusto Viana s/nº, Canela – Telefone: (71) 3283-8141  
CEP 40110-060 - Salvador/BA - www.hupes.ebserh.gov.br