



SÍNDROME DE ALAGILLE

Invisibilidade que não pode durar:

o que o Brasil precisa fazer por uma das doenças raras do fígado mais negligenciadas na infância

Movimento Vozes Raras do Fígado

Maio de 2026



VOZES RARAS DO FÍGADO

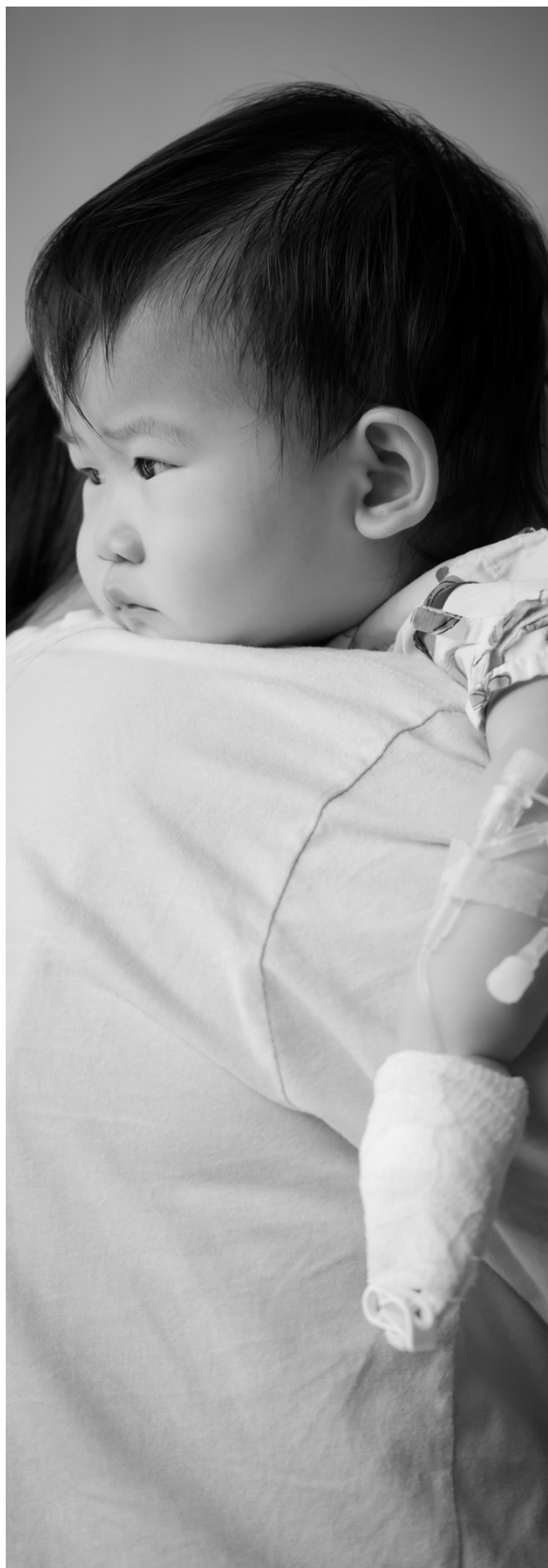
SOBRE O MOVIMENTO VOZES RARAS DO FÍGADO



O Movimento Vozes Raras do Fígado nasceu em outubro de 2025 com um propósito claro: dar visibilidade às doenças raras do fígado e transformar a realidade de quem vive com elas no Brasil. Partindo do princípio de que raridade não pode significar invisibilidade, o movimento se organiza para tornar essas doenças conhecidas, fortalecer a articulação em rede entre pacientes e organizações, produzir evidências que sustentem demandas concretas e construir sustentabilidade para mudanças duradouras.

A atuação do movimento se estrutura em cinco eixos de transformação: conscientização e visibilidade, fortalecimento da rede, ampliação de políticas públicas, educação profissional e produção de evidências. É a partir desses eixos que este documento foi construído, como uma contribuição da pauta do Movimento para a agenda de prioridades de saúde pública no Brasil.

A Síndrome de Alagille é uma das doenças raras do fígado que o Movimento Vozes Raras do Fígado entende como prioritária. Trata-se de uma condição que acomete crianças desde o nascimento, compromete múltiplos órgãos, principalmente o fígado, e ainda enfrenta invisibilidade significativa no sistema de saúde brasileiro. Defender sua pauta é parte essencial da missão do Movimento.



SUMÁRIO EXECUTIVO

A Síndrome de Alagille é uma doença genética rara que afeta crianças desde os primeiros meses de vida, comprometendo simultaneamente o fígado, o coração, os rins, os olhos, o esqueleto e o sistema vascular. As características faciais têm papel diagnóstico importante, compondo um padrão reconhecível para quem conhece a síndrome. Embora descrita pela medicina há mais de cinco décadas, ela permanece amplamente desconhecida entre profissionais de saúde, gestores e formuladores de políticas públicas no Brasil. O resultado é previsível: diagnósticos tardios, cuidado fragmentado, sintomas intratáveis que comprometem o sono e o desenvolvimento de crianças, e famílias que percorrem anos sem respostas.

Em dezembro de 2024, a Anvisa aprovou uma nova alternativa terapêutica voltada especificamente ao sintoma mais debilitante da doença, o prurido colestático, em crianças a partir de 12 meses. Este avanço regulatório cria uma janela de oportunidade que não pode ser desperdiçada. O sistema de saúde precisa estar pronto para avaliar essa tecnologia, estruturar um cuidado que faça sentido para quem vive com a síndrome e garantir que o diagnóstico aconteça cedo o suficiente para fazer diferença.

Este documento apresenta o estado atual da pauta da Síndrome de Alagille no Brasil, os desafios que persistem, os avanços concretos em curso e as prioridades de ação para gestores, profissionais de saúde e formuladores de políticas. O argumento central é simples: **raridade não pode continuar sendo sinônimo de invisibilidade.**



1. UMA DOENÇA QUE COMEÇA NO NASCIMENTO E QUE O SISTEMA QUASE NUNCA VÊ

A Síndrome de Alagille não é uma doença que aparece gradualmente. Ela está presente desde o nascimento e dá seus primeiros sinais ainda nos primeiros meses de vida. O bebê que amarelece além do esperado, cuja icterícia não cede como as demais, que coça sem parar e não consegue descansar, esse é muitas vezes o primeiro retrato da síndrome. É também o momento em que o sistema de saúde mais falha.

A doença é causada por mutações nos genes JAG1 ou NOTCH2, que afetam a via de sinalização Notch, responsável pelo desenvolvimento embrionário normal de múltiplos órgãos (CHENG; ROSENTHAL, 2023). No fígado, a consequência mais visível é a hipoplasia dos ductos biliares, uma redução no número de canais que transportam a bile, que leva à colestase, ao prurido grave associado à colestase, ao acúmulo de substâncias no organismo e a uma progressão que, em parte dos pacientes, pode resultar em cirrose e insuficiência hepática. No coração, surgem anomalias estruturais congênitas, acompanhadas de comprometimento vascular que pode resultar em eventos graves, como acidente vascular cerebral. Nos rins, comprometimentos que variam em gravidade (RANCHIN et al., 2024). Na coluna vertebral, alterações que se revelam em exames de imagem. Nos olhos, marcadores específicos que só aparecem sob exame especializado. No rosto, feições características (testa ampla, olhos profundos e afastados, face de contorno triangular) compõem, para quem sabe olhar, um padrão diagnóstico de grande valor clínico (AYOUB; KAMATH, 2020).

Estima-se que a Síndrome de Alagille afete entre 1 em cada 30 mil e 1 em cada 70 mil nascidos vivos, o que a classifica como doença ultrarrara (KAMATH et al., 2018). Afeta homens e mulheres de forma igual e tem uma característica particularmente desafiadora: a mesma mutação pode produzir manifestações muito distintas dentro de uma mesma família. Dois irmãos com idêntica alteração genética podem ter histórias clínicas completamente diferentes, com um apresentando comprometimento hepático grave e o outro com sintomas quase imperceptíveis. Essa variabilidade dificulta o reconhecimento e é um dos motivos pelos quais o atraso diagnóstico é a regra, não a exceção.

O custo desse atraso é alto e concreto. Uma criança que não recebe diagnóstico nos primeiros meses de vida não tem acesso às medidas de suporte necessárias para seu desenvolvimento e qualidade de vida. Ela sofre com prurido intenso sem explicação e sem alívio. Seus pais acumulam consultas que não chegam a lugar nenhum. E o sistema, por não nomear o que existe, também não organiza resposta para isso.



2. O PESO DE UMA CONDIÇÃO QUE A MEDICINA CONHECE, MAS O SISTEMA AINDA IGNORA

O prurido colestático é, para quem não conhece a Síndrome de Alagille, um detalhe clínico. Para quem vive com ela, é o centro de tudo. A coceira intensa, muitas vezes descrita pela medicina como intratável, impede o sono, prejudica o desenvolvimento, deixa marcas físicas na pele e compromete profundamente a experiência de vida das crianças e de suas famílias. Trata-se de um sintoma que vai muito além do desconforto físico, afetando a concentração, o comportamento, a capacidade de aprender, de brincar e de estar presente no próprio dia. Cerca de 40% dos pacientes chegam à vida adulta com fígado nativo, e o prurido intratável figura entre as principais indicações de transplante hepático nessa população, evidenciando que o controle desse sintoma tem implicações muito além da qualidade de vida imediata (AYOUB et al., 2023).

Junto ao prurido, outras manifestações compõem a carga clínica da síndrome. A colestase compromete a absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis, especificamente as vitaminas A, D, E e K, levando a déficits nutricionais que afetam o crescimento e a formação óssea. O fígado, sobrecarregado, pode evoluir para formas graves de doença hepática em uma parcela significativa dos pacientes. O coração, comprometido por anomalias estruturais, demanda vigilância contínua. A progressão não é uniforme nem previsível, o que não significa que possa ser ignorada.

O impacto da doença não fica restrito ao paciente. O cuidado de uma criança com Síndrome de Alagille reorganiza completamente a vida das famílias. Pais e cuidadores relatam ansiedade intensa, estresse crônico e perdas financeiras decorrentes de consultas frequentes, deslocamentos a centros especializados, exames de custo elevado e, em muitos casos, abandono do emprego para dedicação integral ao cuidado. Um estudo multinacional apresentado em 2022 no principal congresso norte-americano de gastroenterologia pediátrica documentou que a carga sobre os cuidadores é significativa e multidimensional, afetando saúde mental, capacidade produtiva e qualidade de vida de toda a família (QUADRADO et al., 2022). No Brasil, esses dados ainda não foram sistematizados, o que é, por si só, um problema que o Movimento Vozes Raras do Fígado entende como prioritário enfrentar.

Apesar de toda essa carga, a Síndrome de Alagille ainda não tem, no SUS, um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas próprio. Não há definição de linha de cuidado, de centros de referência ou de fluxos de encaminhamento estruturados. O que existe, na prática, é uma doença que os profissionais de saúde enfrentam caso a caso, sem protocolo que os oriente e sem rede que os conecte.



3. O QUE MUDOU E POR QUE ISSO IMPORTA AGORA

Em dezembro de 2024, a Anvisa publicou resolução aprovando uma nova alternativa terapêutica para o tratamento do prurido colestático associado à Síndrome de Alagille em pacientes com 12 meses ou mais. Trata-se de um medicamento de ação intestinal que reduz a reabsorção de ácidos biliares, diminuindo os níveis que circulam no sangue e aliviando a coceira e o dano ao fígado. O medicamento é administrado uma vez ao dia por via oral, em formulação adequada para uso pediátrico.

Esta aprovação é muito mais do que um marco farmacológico. Ela sinaliza que o Brasil tem agora, pela primeira vez, um caminho terapêutico específico para o sintoma mais debilitante da síndrome. Ela abre a porta para que essa nova tecnologia seja encaminhada à Conitec para avaliação de incorporação ao SUS. E ela cria um momento político e técnico favorável para que toda a pauta da Síndrome de Alagille, que inclui diagnóstico, cuidado, monitoramento e acesso, ganhe força e visibilidade.

Para o Movimento Vozes Raras do Fígado, esse momento é estratégico. A aprovação regulatória não se converte automaticamente em acesso. O caminho entre a aprovação sanitária e a chegada de uma tecnologia ao paciente do SUS é longo e depende de decisões que ainda precisam ser tomadas, com base em evidências robustas, com participação da comunidade de pacientes e com reconhecimento de que o alívio de um sintoma intratável é um desfecho clinicamente relevante e humanamente urgente.

4. OS CINCO PROBLEMAS QUE PRECISAM SER RESOLVIDOS



Transformar a realidade dos pacientes com Síndrome de Alagille no Brasil passa por enfrentar cinco nós estruturais que se reforçam mutuamente. São os mesmos tipos de bloqueio que o Movimento Vozes Raras do Fígado identifica em outras doenças raras hepáticas, o que torna a construção de respostas sistêmicas tão urgente quanto necessária.

O primeiro é o problema do desconhecimento. A Síndrome de Alagille ainda é uma doença desconhecida para a maioria dos profissionais que atendem crianças nas primeiras horas, dias e semanas de vida. Neonatologistas, pediatras e clínicos gerais que atuam na Atenção Primária raramente têm treinamento específico sobre a síndrome. O resultado é que crianças com icterícia neonatal prolongada são investigadas por protocolos genéricos, sem que a suspeita da síndrome entre na equação. Quando a doença é geneticamente variável e fenotipicamente imprevisível, a capacidade de suspeitar clinicamente é o que determina o tempo até o diagnóstico, e o tempo até o diagnóstico é o que determina o prognóstico (AYOUB; KAMATH, 2020).]

O segundo problema é o acesso limitado ao diagnóstico confirmatório. O diagnóstico da Síndrome de Alagille pode ser estabelecido com base em critérios clínicos bem definidos, e o sequenciamento dos genes JAG1 e NOTCH2 tem papel confirmatório importante, sendo recomendado sempre que disponível. A literatura demonstra que o uso precoce do sequenciamento genético de nova geração é mais custo-efetivo do que abordagens escalonadas tradicionais, que combinam sequenciamento por etapas com biópsia hepática, podendo ainda evitar procedimentos invasivos e desnecessários (AYOUB; KAMATH, 2022). O acesso a esse recurso não está disponível de forma estruturada no SUS, e famílias que buscam a confirmação genética enfrentam custos elevados em laboratórios privados. Essa desigualdade precisa ser enfrentada como questão de equidade.

O terceiro problema é a fragmentação do cuidado. A Síndrome de Alagille é uma doença multissistêmica por definição. Ela exige hepatologia, cardiologia, oftalmologia, nefrologia, nutrição e apoio psicossocial, e requer que esses especialistas atuem de forma integrada. O que existe hoje no Brasil, na quase totalidade dos casos, é uma jornada de especialistas desconectados, sem coordenação e sem protocolo compartilhado. Cada profissional trata o seu pedaço da doença sem que ninguém assuma a responsabilidade pelo conjunto. Esse modelo não funciona para condições que, por definição, são maiores do que qualquer especialidade isolada.

O quarto problema é a ausência de monitoramento estruturado. Parte dos pacientes com Síndrome de Alagille evolui de forma grave e silenciosa, sem sintomas que alertem para a progressão da fibrose hepática até que ela já tenha avançado significativamente. A elastografia hepática, exame seguro e não invasivo, é a ferramenta mais adequada para identificar essa progressão precocemente. Ainda assim, ela não está disponível de forma sistemática no SUS para essa população, e sua importância no acompanhamento da síndrome ainda não foi formalmente reconhecida em diretrizes nacionais.

O quinto problema é a ausência da voz do paciente nos processos de decisão. Quando a Conitec avalia uma tecnologia, quando o Ministério da Saúde estrutura um protocolo, quando gestores definem prioridades, quem representa a experiência de quem vive com a doença? No caso da Síndrome de Alagille, a organização dos pacientes e familiares ainda é incipiente no Brasil. Fortalecer essa presença, capacitando famílias para participar com qualidade dos espaços formais de decisão, é parte central da agenda do Movimento Vozes Raras do Fígado.

Esses cinco problemas não são independentes. O desconhecimento atrasa o diagnóstico, que fragiliza o cuidado, que dificulta o monitoramento, que impede a produção de dados, que fragiliza a participação social. Forma-se um ciclo que se fecha sobre si mesmo. Romper esse ciclo exige atuação simultânea em vários pontos, que é exatamente o modo de operar do Movimento Vozes Raras do Fígado.



5. UMA AGENDA INTEGRADA: SEIS FRENTES DE TRANSFORMAÇÃO

A pauta da Síndrome de Alagille está madura para avançar. Há evidências científicas suficientes, há um marco regulatório recente que cria abertura e há organizações dispostas a se mobilizar. O que falta é uma agenda clara, capaz de orientar essa mobilização e ser apresentada de forma consistente aos tomadores de decisão. O Movimento Vozes Raras do Fígado propõe seis frentes interligadas, em coerência com os eixos que orientam toda a sua atuação.

A primeira frente é a da visibilidade e do conhecimento. Uma doença que os profissionais de saúde não reconhecem não pode ser diagnosticada a tempo. Aumentar a suspeição clínica sobre a Síndrome de Alagille entre neonatologistas, pediatras e profissionais de Atenção Primária é a intervenção de maior impacto possível e também uma das mais acessíveis, pois não depende de incorporação de tecnologia, mas de educação continuada e de comunicação eficaz. Produzir materiais claros, sustentados em evidência e acessíveis a públicos distintos é parte central desse esforço.

A segunda frente é a do diagnóstico oportuno. O diagnóstico da Síndrome de Alagille pode ser estabelecido por critérios clínicos ou confirmado por sequenciamento genético. Garantir que o encaminhamento aos centros especializados aconteça de forma ágil é tão importante quanto ampliar o acesso ao teste molecular, e ambos os caminhos precisam ser reconhecidos pelos fluxos assistenciais. A disseminação do conhecimento sobre a síndrome entre profissionais de saúde da atenção básica, neonatologistas e pediatras gerais é o que cria as condições para suspeição precoce e encaminhamento oportuno aos especialistas que fecharão o diagnóstico, seja pela via clínica, seja pela via genética.

A terceira frente é a da estruturação de uma linha de cuidado. A ausência de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico para a Síndrome de Alagille é uma lacuna concreta que precisa ser preenchida. Um protocolo nacional organizaria critérios diagnósticos, definiria o papel de cada especialidade, estabeleceria parâmetros de monitoramento, identificaria centros de referência e criaria um padrão mínimo de cuidado que garantisse equidade de acesso entre regiões. A construção desse protocolo deve acontecer com participação ativa de especialistas e de representantes de pacientes.



A quarta frente é a do monitoramento qualificado da progressão. A fibrose hepática progride de forma silenciosa. Identificá-la precocemente, antes que se converta em cirrose ou insuficiência hepática, exige que a elastografia seja tratada como ferramenta essencial de acompanhamento e não como exame excepcional de difícil acesso. Defender sua disponibilização nos serviços de referência para pacientes com Síndrome de Alagille é parte indispensável de qualquer agenda de qualificação do cuidado.

A quinta frente é a do acesso a novas tecnologias terapêuticas. A aprovação de uma nova alternativa terapêutica pela Anvisa em dezembro de 2024 criou a condição para que essa tecnologia seja incorporada ao SUS. Esse processo precisa acontecer com base em evidências científicas e, igualmente importante, com base na experiência documentada de pacientes, que são os únicos capazes de testemunhar o que significa viver com prurido intratável durante anos da infância. A participação qualificada de representantes de pacientes no processo de avaliação da Conitec é o mecanismo pelo qual a experiência real de adoecer entra nas deliberações que determinam quem terá acesso ao quê.

A sexta frente é a da produção de dados e evidências nacionais. O Brasil não tem dados epidemiológicos próprios sobre a Síndrome de Alagille. Não sabe quantas crianças vivem com a doença, quanto tempo levam para ser diagnosticadas nem quais são as barreiras de acesso mais críticas por região. Essa ausência enfraquece toda a argumentação de advocacy. Construir um registro nacional de pacientes é um passo fundamental para que a pauta ganhe força técnica e política, em plena coerência com o eixo de produção de evidências que orienta o Movimento Vozes Raras do Fígado.





6. O QUE SE PEDE

A agenda aqui apresentada não é abstrata. Ela se traduz em pedidos concretos, com responsáveis identificáveis e horizontes temporais razoáveis.

- **Ao Ministério da Saúde:** que a Síndrome de Alagille seja reconhecida como prioridade na agenda de doenças raras pediátricas, com encaminhamento formal para a construção de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico.
- **À Conitec:** que o processo de avaliação da nova alternativa terapêutica aprovada para Síndrome de Alagille seja conduzido com celeridade, com abertura formal para participação de representantes de pacientes e com reconhecimento do prurido colestático como desfecho prioritário de efetividade.
- **Às sociedades médicas de hepatologia pediátrica, gastroenterologia, pediatria e cardiologia pediátrica:** que incluam a Síndrome de Alagille em suas estratégias de educação continuada e contribuam para a construção de protocolos nacionais de diagnóstico e cuidado, reconhecendo o caráter multissistêmico da condição.
- **Às secretarias estaduais e municipais de saúde:** que identifiquem e estruturem centros de referência capazes de oferecer cuidado multiprofissional integrado e garantam fluxos de encaminhamento claros desde a Atenção Primária.
- **Às agências de fomento à pesquisa:** que incentivem estudos que permitam a criação de um registro nacional de pacientes com Síndrome de Alagille, produzindo a base de evidências que o país ainda não tem.
- **Às organizações da sociedade civil:** que acolham, articulem e fortaleçam as famílias afetadas, preparando-as para participar dos processos de decisão com presença qualificada e voz sustentada em evidência.



CONCLUSÃO

A Síndrome de Alagille não é uma descoberta recente. Ela foi descrita pela primeira vez em 1969 pelo médico francês Daniel Alagille, que identificou o padrão clínico que leva seu nome. Mais de cinco décadas depois, o Brasil ainda não tem um protocolo específico para tratá-la, o acesso ao diagnóstico confirmatório ainda é limitado na rede pública e as famílias ainda percorrem jornadas longas e exaustivas antes de encontrar um cuidado mínimo que faça sentido para o que vivem.

O Movimento Vozes Raras do Fígado entende que esse cenário não é inevitável. Ele é o resultado de escolhas: de prioridades não assumidas, de protocolos não construídos, de vozes não escutadas. Escolhas podem ser refeitas.

O momento atual reúne as condições para que essa mudança aconteça. Há evidências científicas que sustentam a necessidade de ação. Há um marco regulatório recente que abre o debate sobre acesso a novas tecnologias. Há famílias dispostas a se mobilizar. E há espaços institucionais, na Conitec, no Ministério da Saúde, nas sociedades médicas, que precisam ser ocupados com argumentos sólidos e presença qualificada.

Raridade não pode continuar sendo argumento para inação. As crianças que nasceram com Síndrome de Alagille, e as famílias que constroem sua vida em torno do cuidado a essas crianças, merecem que o sistema de saúde as enxergue com qualidade, com integração e com celeridade. Defender essa pauta é a razão de existir do Movimento Vozes Raras do Fígado.

O tempo do reconhecimento chegou.

REFERÊNCIAS

Todas as referências estão apresentadas conforme as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023:2018).

- BROEKAERT, Ilse J. et al. Family and caregiver burden associated with progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): the PICTURE study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, Londres, v. 17, n. 1, p. 133, 2022. DOI: 10.1186/s13023-022-02285-z.
- JACQUEMIN, Emmanuel. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, Paris, v. 36, supl. 1, p. S26-S35, set. 2012. DOI: 10.1016/S2210-7401(12)70018-9.
- JACQUEMIN, Emmanuel et al. PFIC: clinical practice guidelines. *Journal of Hepatology*, Amsterdam, v. 80, n. 4, p. 743-768, abr. 2024. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.11.007.
- JONES-HUGHES, Tracey et al. Identification and characterisation of individuals with progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, Londres, v. 16, n. 1, p. 297, jul. 2021. DOI: 10.1186/s13023-021-01921-2.
- ORPHANET. Colestase intra-hepática progressiva familiar. Paris: Orphanet, 2024. Disponível em: <https://www.orpha.net>. Acesso em: mar. 2025.





O MOVIMENTO VOZES RARAS DO FÍGADO

Coalizão composta por instituições de pacientes e sociedade médicas que se uniram com o objetivo de melhorar as políticas de saúde para pacientes com doenças raras do fígado no Brasil.

Realização:



Apoio:

