

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA III
CURSO DE MEDICINA

LUCAS ANDERSON SOARES ALENCAR

SÍNDROME DE ALAGILLE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA
LITERATURA

São Luís – MA,

2018

LUCAS ANDERSON SOARES ALENCAR

**SÍNDROME DE ALAGILLE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Coordenação do Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof.^a Dra. Claudia Regina Nunes Eloi da Luz

São Luís – MA,

2018

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Soares Alencar, Lucas Anderson.

Síndrome de Alagille : uma revisão integrativa da literatura / Lucas Anderson Soares Alencar. - 2018.
47 f.

Orientador(a): Claudia Regina Nunes Eloi da Luz.
Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2018.

1. Displasia artério-hepática. 2. Síndrome de Alagille. 3. Síndrome de Watson-Miller. I. Nunes Eloi da Luz, Claudia Regina. II. Título.

LUCAS ANDERSON SOARES ALENCAR

**SÍNDROME DE ALAGILLE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a Coordenação do Curso de
Medicina da Universidade Federal do
Maranhão, para obtenção do grau de
bacharel em Medicina.

Aprovado em ____/____/ 2018

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Claudia Regina Nunes Eloi da Luz (Orientadora)
Universidade Federal do Maranhão - UFMA
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - CCBS
Departamento de Medicina III

Prof. Dr. Sebastião Barreto de Brito Filho (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão - UFMA
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - CCBS
Departamento de Medicina II

Prof.^a Esp. Silvanni do Amaral Rodrigues (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão – UFMA
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - CCBS
Departamento de Medicina III

Prof.^a M.^a Marcia Andrea Gomes Sampaio (Examinador externo)
Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - HUUFMA
Núcleo de Estudos do Fígado - NEF

**Artigo a ser submetido à Revista de Pesquisa em Saúde / Journal of
Health Research**

**SÍNDROME DE ALAGILLE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA
LITERATURA**

ALAGILLE SYNDROME: AN INTEGRATING LITERATURE REVIEW

Lucas Anderson Soares Alencar¹

Claudia Regina Nunes Eloi da Luz²

¹ Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís/MA, Brasil.

² Doutora em Medicina. Professora Adjunta da Universidade Federal do Maranhão – UFMA, Departamento de Medicina III, São Luís/MA, Brasil.

Correspondência: Lucas Anderson Soares Alencar. E-mail: lucas_and2000@hotmail.com

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente a Deus, pelo dom da vida e por iluminar meu caminho, não somente nestes anos como universitário, mas em todos os momentos da minha vida. Sem ele, nada disso seria possível.

Agradeço especialmente aos meus pais, Edney Giovanni e Suely Soares, por serem meu alicerce, o ponto que sempre me trouxe segurança mesmo nos momentos mais difíceis. Por todo o esforço realizado para que eu conquistasse tudo que sempre quis, por serem meus exemplos a seguir (meus super-heróis!). Apenas posso agradecer por tudo que vocês têm me dado pois nunca conseguirei compensar devidamente tudo que vocês me proporcionaram.

Aos meus familiares e amigos pelo amor, incentivo e apoio incondicional. Em especial as minhas avós, Maria dos Santos e Edileuza Alencar, por representarem o início deste sonho. Obrigado maninha, Letícia Suellen, por todo amor e companheirismo, e por nos momentos de minha ausência dedicados ao estudo, entender que o futuro é feito a partir da constante dedicação no presente.

À Maria Salete (in memoriam), avó de “criação” e praticamente uma segunda mãe, que infelizmente não se encontra (fisicamente) mais entre nós. Pelo exemplo de pessoa que sempre foi, pela presença que irradiava alegria, e por ensinar valores que carrego comigo em todos os momentos. Se hoje concluo esse curso, seus ensinamentos e valores alimentaram minha alma e conduziram meus passos até aqui. Saudades eternas!

À Universidade Federal do Maranhão por me conceder a oportunidade de realizar o curso de Medicina, tão sonhado por mim, em renomada instituição.

Agradeço aos professores por me proporcionarem não apenas o conhecimento científico, mas por ensinarem a busca pela relação afetiva “médico-paciente”, este será um dos principais ensinamentos que terei não só como profissional, mas como ser humano. Sou grato especialmente à Prof.^a Dr.^a Cláudia Regina Nunes Eloi da Luz, minha orientadora nesse trabalho de conclusão de curso, pelo suporte durante a realização deste trabalho e por suas correções e incentivos, além da grande profissional que és.

Agradeço ainda a Associação Atlética Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, de nome fictício Matraca, por proporcionar os melhores seis anos que eu poderia imaginar. Com a Matraca não só consegui amigos para a vida toda, como aprendi sobre trabalho em equipe, profissionalismo, comprometimento, entre tantas outras coisas. Além disso, tive a honra de fazer parte do início da Bateria Matraca, o coração da Atlética, aprendendo muito mais sobre a riquíssima cultura maranhense e mudando as batidas do meu coração para o ritmo do surdo.

A todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte da minha formação e não foram citados nominalmente aqui, o meu muito obrigado.

RESUMO

Introdução: A síndrome de Alagille é uma desordem multissistêmica autossômica dominante rara causada por mutações e/ou deleções em 2 genes associados às vias de sinalização NOTCH: JAGGED1 e NOTCH2. A sinalização interrompida da via NOTCH está associada ao desenvolvimento anormal dos ductos biliares intra-hepáticos, além de alterações cardíacas, oftálmicas, faciais, esqueléticas, vasculares e renais. **Objetivo:** Realizar uma revisão integrativa da literatura quanto a etiologia, manifestações clínicas, critérios diagnósticos e tratamento da Síndrome de Alagille. **Métodos:** Estudo do tipo revisão integrativa da literatura, cujo levantamento ocorreu nas bases de dados PUBMED, LILACS e SCIELO. Os descritores utilizados foram: “Síndrome de Alagille”; “Displasia artério-hepática”; “Síndrome de Watson-Miller”. Foram selecionados artigos originais publicados entre os anos de 2012 e 2018, em português, inglês e espanhol, cuja metodologia adotada permita obter evidências fortes (níveis de evidência 1 a 4 de Oxford). **Resultados:** Foram selecionados dezesseis artigos, sendo o país de origem predominante o Canadá, com cinco artigos publicados (31,25%). Nenhum artigo brasileiro atendeu aos critérios de seleção. **Conclusão:** Verificou-se que há carência de estudos referentes a Síndrome de Alagille no Brasil. Conhecer as características clínicas e a evolução da doença é essencial para diminuir a taxa de morbimortalidade através do tratamento adequado a cada paciente diagnosticado.

Palavras-chave: Síndrome de Alagille. Displasia artério-hepática. Síndrome de Watson-Miller.

ABSTRACT

Introduction: Alagille syndrome is a rare autosomal dominant multisystemic disorder for genetic mutations and/or deletions in 2 genes associated with NOTCH signaling pathways: JAGGED1 and NOTCH2. Interrupted signaling of the NOTCH pathway is associated with abnormal development of the intrahepatic bile ducts, as well as discontinuities, ophthalmic, facial, skeletal, vascular and renal. **Objective:** To carry out an integrative review of the literature on the etiology, clinical manifestations, diagnostic criteria and treatment of Alagille Syndrome. **Methods:** An integrative review of the literature, whose survey took place in the PUBMED, LILACS and SCIELO databases. The descriptors used were: "Alagille Syndrome"; "Arteriohepatic dysplasia"; "Watson-Miller Syndrome". Original articles published between 2012 and 2018 were selected in Portuguese, English and Spanish, whose methodology allows us to obtain strong evidence (levels of evidence 1 to 4 of Oxford). **Results:** Sixteen articles were selected, the country of origin being predominantly Canada, with five articles published (31.25%). No national article met the selection criteria. **Conclusion:** It was verified that there is lack of studies regarding Alagille Syndrome in Brazil. Knowing the clinical characteristics and the evolution of the disease is essential to reduce the morbidity and mortality rate through appropriate treatment for each diagnosed patient.

Keywords: Alagille syndrome. Arteriohepatic dysplasia. Watson-Miller syndrome.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. MÉTODOS	11
3. RESULTADOS	12
4. DISCUSSÃO	12
4.1 Definição e Epidemiologia.....	12
4.2 Etiologia	13
4.3 Manifestações Clínicas	14
4.4 Diagnóstico	20
4.5 Manejo e Tratamento	22
5. RECURSOS E FINANCIAMENTO	25
6. CONFLITO DE INTERESSES	25
7. COLABORADORES	25
REFERÊNCIAS	26
ILUSTRAÇÕES E LEGENDAS	30
TABELAS	31
ANEXOS	35
ANEXO A	35

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Alagille é um distúrbio autossômico dominante multissistêmico com ampla variedade de manifestações clínicas e causada por um distúrbio na via de sinalização NOTCH. É também conhecida como displasia artério-hepática; síndrome de Alagille-Watson; síndrome de Watson-Miller e escassez de ductos biliares, forma sindrômica. As manifestações clínicas são variáveis, mesmo dentro da mesma família, e comumente incluem manifestações hepáticas (colestase, caracterizada por escassez de ducto biliar na biópsia hepática), cardíacas (envolvendo principalmente as artérias pulmonares), esqueléticas (vértebras em borboleta), oftalmológicas (embriotoxon posterior) e anormalidades faciais¹.

É a causa de colestase intra-hepática familiar mais frequente com uma prevalência estimada entre 1:30.000 a 1:100.000 dos nascidos vivos². Sua prevalência é subestimada em grande parte dos estudos devido a variabilidade das manifestações clínicas, baixa quantidade de estudos e desconhecimento generalizado referente a síndrome³.

Muitos dos pacientes com Síndrome de Alagille que apresentam colestase grave no início da vida melhoram ou estabilizam espontaneamente, porém cerca de 10 a 20% têm doença progressiva, necessitando realizar transplante hepático. Conhecer as características clínicas e a evolução da doença é essencial para se diminuir a taxa de mortalidade da doença através do tratamento adequado a cada paciente⁴.

2. MÉTODOS

Consiste em um estudo observacional, descritivo, agregado, qualitativo, de corte transversal, realizado por meio do levantamento bibliográfico da literatura quanto a etiologia, manifestações clínicas, critérios diagnósticos e tratamento da Síndrome de Alagille.

A revisão integrativa da literatura é um dos métodos de pesquisa utilizados na Prática Baseada em Evidências (PBE). Esse método tem o propósito de reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre um determinado tema ou questão, de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do tema investigado⁵. Abrange a análise de estudos relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica, possibilitando a síntese do conhecimento do tema, além de elencar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos⁶.

Foi realizada uma busca nas bases de dados de pesquisa: PUBMED, LILACS e SCIELO; utilizando os seguintes descritores de pesquisa: “Síndrome de Alagille”; “Displasia artério-hepática”; “Síndrome de Watson-Miller”.

O estudo conteve os seguintes critérios de inclusão: artigos originais publicados em português, inglês e espanhol, com os resumos publicados nas bases de dados selecionadas, entre os anos de 2012 e 2018 (ano em que foi realizada a última grande revisão das características genéticas envolvidas na síndrome, abordando assim o que se tem de mais atual a respeito da mesma)⁷; artigos publicados cuja metodologia adotada permita obter evidências fortes (níveis de evidência 1 a 4 de OXFORD)⁸. Foram utilizados como critérios de não-

inclusão: artigos publicados antes do ano de 2012; Relatos de casos, editoriais, opiniões de especialistas.

3. RESULTADOS

Foram selecionados dezesseis artigos que se adequaram aos critérios de inclusão e não-inclusão do estudo, sendo dois da base de dados LILACS (12,5%), treze da base de dados PUBMED (81,25%) e três da base de dados SCIELO (18,75%). Dois artigos foram encontrados em duas ou mais bases de dados. O país predominante de origem do autor principal foi o Canadá, com cinco artigos publicados (31,25%), não sendo encontrado na literatura estudos relevantes que apontem a prevalência de Síndrome de Alagille no Brasil.

Quanto as características de cada estudo: nove deles abordam as manifestações clínicas da doença (56,25%), cinco a etiologia e genes associados (31,25%), quatro quanto ao diagnóstico (25,0%), três em relação ao tratamento (18,75%) e quatro abordam outros pontos mais específicos da doença (25,0%). A tabela 1 apresenta as características de cada um dos artigos.

4. DISCUSSÃO

4.1 Definição e Epidemiologia

A Síndrome de Alagille (ALGS) foi descrita pela primeira vez por Alagille *et al.* em 1969 na França, sendo descrita como alterações hepáticas e vasculares, sobre o nome de displasia artério-hepática⁹, posteriormente por Watson e Miller em 1973¹⁰, e novamente por Alagille *et al.* em 1975, levando ao estabelecimento de critérios diagnósticos^{11,12}.

É uma desordem multissistêmica autossômica dominante rara que geralmente se apresenta nos primeiros 3 meses de vida, com uma prevalência estimada de 1:30.000 nascidos vivos⁷. A prevalência foi originalmente estimada em 1: 70.000 nascidos vivos; no entanto, isso foi uma subestimação, pois os casos foram determinados exclusivamente com base na presença de doença hepática neonatal e os casos de infância e adultos sem doença hepática evidente não foram incluídos nessa frequência¹³.

É definida por uma escassez de ductos biliares intra-hepáticos, em associação com pelo menos três das cinco manifestações clínicas principais: colestase, doença cardíaca, anormalidades esqueléticas, anormalidades oculares e características faciais¹⁴. Além disso, anormalidades renais e vasculares são manifestações importantes da síndrome¹³.

4.2 Etiologia

Mutações e/ou deleções em 2 genes associados às vias de sinalização do receptor NOTCH causam a Síndrome de Alagille: JAGGED1 (cromossomo 20p12.2), proteína da superfície celular que funciona como um ligante para um dos quatro receptores transmembrana NOTCH, em 89% dos casos; e NOTCH2 (cromossomo 1p12-p11), codificando um membro da família de receptores transmembranas NOTCH, em uma pequena minoria de casos^{13,15,16}.

A sinalização NOTCH é uma via de sinalização dependente do contato celular altamente conservada, utilizada de forma reiterativa em muitos processos do desenvolvimento embrionário¹⁵. Em pacientes com síndrome de Alagille, a sinalização interrompida da via NOTCH está associada ao desenvolvimento anormal dos ductos biliares intra-hepáticos¹.

Não existem correlações genótípicas e/ou fenotípicas entre as manifestações clínicas da síndrome de Alagille e os tipos específicos de variantes patogênicas do JAG1 ou a localização da mutação dentro do gene¹⁶. Entretanto, estudos de famílias com variantes missense do JAG1 tinham doença cardíaca sem comprometimento hepático¹³. Pacientes com mutações genéticas em NOTCH2 podem ter um aumento na incidência de doença renal. No entanto, o número de indivíduos identificados com síndrome de Alagille causado por mutações de NOTCH2 ainda é muito pequeno para se obter conclusões precisas¹⁷.

Em geral, a compreensão da base genética da síndrome de Alagille auxiliou no diagnóstico molecular e ampliou a compreensão do fenótipo associado às mutações JAG1 e NOTCH2. No entanto, a falta de correlações genótipo-fenótipo limitou o uso desses dados genéticos para mudanças quanto ao manejo clínico¹⁸.

4.3 Manifestações Clínicas

4.3.1 Manifestações hepáticas

A colestase crônica é o atributo de apresentação mais comum em pacientes com síndrome de Alagille, apresentando-se durante o período neonatal ou nos três primeiros meses de vida. A colestase neonatal resulta da formação prejudicada de bile pelo hepatócito ou da obstrução do fluxo biliar causada pelo desenvolvimento defeituoso da árvore biliar. Isso leva ao acúmulo de substâncias biliares no fígado, sangue e tecidos extra-hepáticos³.

A colestase neonatal apresenta-se mais frequentemente pela presença de hiperbilirrubinemia conjugada e Gama GT elevada, aumento de ácidos

biliares séricos e colesterol e triglicerídeos elevados, que se manifestam como icterícia, prurido intenso, xantomas (depósitos de gordura nas superfícies extensoras) e dificuldade de crescimento devido à má absorção de gordura^{13,19}. Os xantomas normalmente se formam nos dedos, nas pregas palmares, na nuca, nas orelhas, nas nádegas e nas pregas inguinais, são desfigurantes e podem interferir na função motora do fêmur²⁰.

A biópsia hepática tipicamente mostra escassez de ductos biliares intra-hepáticos, embora na proliferação ductal do recém-nascido possa ocasionalmente ser vista com inflamação portal, o que pode levar a um diagnóstico errôneo da Atresia Biliar⁷.

Colestase incessante e doença hepática progressiva que necessitam de transplante de fígado ocorrem em cerca de 15% dos indivíduos com síndrome de Alagille, logo, boa parte das crianças evoluem com melhora do quadro colestático espontaneamente durante a infância. Até o momento, tem sido difícil prever quais indivíduos evoluirão para doença hepática terminal¹⁹. Não há preditores genotípicos, histológicos ou radiológicos da gravidade da doença hepática. No entanto, um estudo recente de Mouzaki *et al.* demonstrou que uma alta bilirrubina sérica total entre 12 e 24 meses combinada com fibrose na biópsia hepática e a presença de xantomas no exame físico podem predizer desfechos hepáticos ruins em longo prazo⁴.

4.3.2 Manifestações cardíacas

As manifestações cardíacas variam de sopros cardíacos benignos a defeitos estruturais significantes e ocorrem em 90% a 97% dos indivíduos com síndrome de Alagille. A vasculatura pulmonar é a mais comumente envolvida,

com a estenose pulmonar (periférica e ramificada) sendo o achado cardíaco mais comum, cerca de 67% dos casos⁷. O defeito cardíaco estrutural complexo mais comum é a tetralogia de Fallot, que é observada em 7% a 16% dos indivíduos. Outras malformações cardíacas incluem defeito do septo ventricular, comunicação interatrial, estenose aórtica e coarctação da aorta, nessa ordem de prevalência³.

4.3.3 Manifestações oculares

O achado ocular mais comum em indivíduos com síndrome de Alagille é o embriotoxon posterior, uma condição que envolve um Anel de Schwalbe espesso e deslocado anteriormente, visível no exame externo. É um defeito na câmara anterior do olho e foi relatado em 78% a 89% dos indivíduos com a síndrome. O embriotoxon posterior não afeta a acuidade visual e tem uma incidência de 8% a 15% na população geral¹³. Outros defeitos oculares vistos na ALGS incluem a anomalia de Axenfeld-Rieger, que é caracterizada por uma pupila anormal que se encontra fora do centro da íris (corectopia) ou por aberturas extras na íris que se parecem com várias pupilas (policoria)².

4.3.4 Manifestações esqueléticas

O achado radiográfico mais comum é a vértebra torácica em forma de borboleta, secundária à falha na fusão dos arcos vertebrais anteriores. A frequência relatada de vértebras em forma de borboleta varia de 33% a 93%. Não é incomum que os pacientes com síndrome de Alagille desenvolvam doença óssea metabólica como osteoporose e fraturas, provavelmente uma consequência do envolvimento de múltiplos órgãos e um estado nutricional insuficiente¹³.

Outras características esqueléticas axiais incluem o estreitamento da distância interpedicular na coluna lombar, processo anterior pontudo de C1, espinha bífida oculta e fusão de vértebras adjacentes, hemivértebras e ausência da 12^a costela. Craniossinostose tem sido relatada, assim como a sinostose radioulnar, e os dedos podem mostrar encurtamento das falanges distais com dedos com aparência fusiforme⁷.

4.3.5 Características faciais

O padrão de características faciais observadas em crianças com síndrome de Alagille inclui uma testa proeminente, olhos profundos com hipertelorismo moderado, fissuras palpebrais crescentes, ponte nasal deprimida, nariz reto com ponta bulbosa, orelhas grandes, mandíbulas proeminentes e queixo pontiagudo. Esses recursos geralmente dão ao rosto a aparência de um triângulo invertido¹⁴.

As características faciais evoluem com a idade e são mais sutis no recém-nascido devido à distribuição de tecido adiposo. A proeminência da testa é considerada menos perceptível na vida adulta, enquanto a protuberância da mandíbula e do queixo se torna mais evidente³. As características faciais típicas são quase universalmente presentes na síndrome devido às mutações no JAG1 e não parecem ser tão prevalentes em indivíduos portadores de uma mutação no gene NOTCH2¹³.

4.3.6 Manifestações renais

A presença de envolvimento renal é variável (19-74%) sendo a manifestação predominante a displasia renal (com ou sem cistos). Também pode ser visto acidose tubular renal distal (ATRD), refluxo vesicoureteral, obstrução

do trato urinário, agenesia renal e nefrite tubulointersticial. Esses achados se correlacionam com o papel conhecido da via NOTCH no desenvolvimento glomerular¹⁷.

Alguns dos problemas renais, como a acidose tubular renal, também podem contribuir para um crescimento deficiente. A acidose tubular renal é facilmente tratável e, portanto, é importante procurar ativamente esse diagnóstico em crianças com ALGS com retardo de crescimento. Além disso, cerca de 50% dos pacientes com mais de 2 anos de idade e envolvimento renal documentado apresentam uma taxa de filtração glomerular abaixo do intervalo normal, sendo necessário o acompanhamento regular pelo nefrologista pediátrico para esses pacientes²¹.

Para Kamath *et al.* o envolvimento renal deve ser considerado o sexto critério definidor de doença na síndrome de Alagille, uma vez que uma prevalência de 39% em associação com mutações do JAG1 é comparável aos outros critérios clínicos da doença em questão de prevalência. Uma avaliação renal direcionada, consistindo em bioquímica sérica, ultrassonografia renal e urinálise, deve ser considerada padrão durante o acompanhamento da síndrome^{17,21}.

4.3.7 Manifestações Vasculares

Acidentes vasculares foram diagnosticados em até 15% dos pacientes e representaram 34% da mortalidade em um grande estudo²². Anormalidades das artérias basilar, carótida e média cerebral foram identificadas, incluindo um aspecto vascular compatível com o diagnóstico da doença de Moyamoya. Além

disso, foram relatadas anomalias renovasculares e a síndrome da camada média da aorta^{13,22}.

Deve-se ter em mente que lesões cerebrais menores podem levar à hemorragia intracraniana. Antes de se indicar um transplante hepático é recomendável avaliar possíveis anomalias vasculares devido ao risco de sangramento existente na doença^{3,13}.

4.3.8 Outras manifestações

Retardo de crescimento significativo ocorre em uma alta proporção de indivíduos. A má absorção e a desnutrição provavelmente são as principais causas que levem ao retardo de crescimento, mas pode haver limitações ao potencial de crescimento, independentemente do estado nutricional. Hipotireoidismo foi descrito em alguns pacientes com a síndrome, e puberdade atrasada pode ocorrer. A insensibilidade ao hormônio do crescimento também tem sido relatada em crianças, e, portanto, há várias razões possíveis para explicar a baixa estatura na síndrome^{1,7}.

Estudos anteriores destacaram uma frequência relativamente alta de retardo mental, mas isso pode ter representado viés de averiguação. Com o tratamento agressivo, as dificuldades de aprendizagem podem não ser mais comuns do que a população em geral, embora pareça haver uma maior frequência de atraso motor, afetando cerca de 16% dos pacientes. Dificuldades de aprendizado são mais prováveis nos casos relacionados a deleções citogenéticas extensas do cromossomo 20p12^{1,7,14}.

A existência de insuficiência pancreática é descrita em até 40% dos pacientes; entretanto, sua avaliação é difícil devido à esteatorreia secundária à

colestase. Suplementação oral com enzimas pancreáticas tem sido benéfica em determinadas circunstâncias. Além disso, alguns pacientes desenvolveram diabetes mellitus dependente de insulina^{7,14}.

4.4 Diagnóstico

O enigma clínico em torno da síndrome de Alagille, combinado com o advento dos testes de diagnóstico molecular, levou *Kamath et al.* oferecerem critérios diagnósticos revisados (Figura 1)^{7,23}. Embora *Warthen et al.* tenham atingido uma taxa de detecção de mutação do JAG1 de 94% em uma grande coorte de pacientes clinicamente definidos, na rotina, a taxa de captação é significativamente menor²⁴. Testes moleculares JAG1 negativos podem ser esperados em até 40% dos pacientes com suspeita da síndrome, mas a taxa de falso-negativos depende muito do rigor dos critérios clínicos aplicada ao limiar de testes em familiares⁷.

Tradicionalmente, os critérios diagnósticos clínicos para a ALGS incluíam a histologia do fígado mostrando a escassez de ductos biliares (um aumento da razão portal do ducto biliar para o trato) e três dos cinco principais aspectos clínicos: colestase; anormalidades oftalmológicas (geralmente embriotoxon posterior); características faciais características (testa proeminente, olhos profundos com hipertelorismo moderado, queixo pontudo e nariz reto com ponta bulbosa); defeito cardíaco (comumente estenose das artérias pulmonares periféricas); e anomalias esqueléticas (geralmente vértebras em borboleta)^{4,13}.

Além disso, estudos recentes apontam que as anormalidades renais e vasculares (frequentemente na cabeça e no pescoço) são importantes manifestações da doença. Essas observações recentes levaram a uma

expansão dos critérios fenotípicos do ALGS, de modo que três dos sete critérios clínicos característicos são suficientes para um diagnóstico clínico. Dois critérios clássicos com síndrome de Alagille diagnosticada em um parente de primeiro grau também podem ser suficientes para o diagnóstico. Ademais, uma biópsia hepática não é mais considerada obrigatória para fazer o diagnóstico, e a presença de colestase é aceitável para cumprir este critério^{1,13}.

No diagnóstico diferencial, a escassez de ductos biliares descrito na maioria dos pacientes com síndrome de Alagille também foi observada em um grupo diverso de doenças tais como a síndrome de Down, fibrose cística, infecções congénitas (Citomegalovírus, rubéola, sífilis), pan-hipopituitarismo, deficiência de alfa-1-antitripsina e síndrome de Zellweger¹². Além disso, as características faciais que permitem suspeitar do diagnóstico nem sempre são evidentes nas primeiras semanas de vida¹⁴.

Na avaliação de um neonato com colestase, pode ser difícil distinguir síndrome de Alagille de Atresia Biliar. Crianças com síndrome de Alagille podem ter acolia fecal persistente. A pobreza do ducto biliar está presente apenas em 60% das biópsias hepáticas de crianças com síndrome de Alagille menores que 6 meses e a proliferação de ductos biliares também é um achado frequente na infância. Além disso, a hipoplasia do trato biliar extra-hepático é geralmente observada, o que complica a interpretação da colangiografia intra-operatória. Outro aspecto mais específico digno de nota no diagnóstico de Síndrome de Alagille é a presença de estenose pulmonar periférica, caso o paciente não tenha síndrome de Williams associada^{3,14}.

4.5 Manejo e Tratamento

Dado o envolvimento multissistêmico da síndrome de Alagille, os pacientes necessitam de avaliação por uma equipe multidisciplinar, incluindo especialistas em hepatologia, genética médica, cardiologia, nefrologia, nutrição e oftalmologia; equipe de transplante de fígado; neurologistas; neurocirurgiões; e especialistas em desenvolvimento infantil, dependendo dos achados clínicos^{13,14}. Quando o diagnóstico é feito na infância, a monitorização do crescimento, desenvolvimento, dieta e estado nutricional, função tubular renal e função pancreática devem ser todos realizados⁷.

A doença hepática manifesta-se tipicamente com prurido debilitante grave e xantomas desfigurantes, o manejo clínico dessas manifestações deve ser realizado desde o início para promover assim uma menor degradação da qualidade de vida²⁵.

O manejo do prurido envolve principalmente os cuidados com a pele, sendo indicado ao paciente: manter a pele hidratada com produtos emolientes, unhas aparadas e banhos mais curtos para diminuir o ressecamento da pele, além de não realizar fricção com a toalha após o banho. É amplamente favorável o uso de agentes coleréticos (ácido ursodesoxicólico) e outros medicamentos (colestiramina, rifampicina, naltrexona) para o prurido. Os xantomas normalmente não requerem tratamento e geralmente são considerados não dolorosos, no entanto, o ácido ursodesoxicólico pode ser usado¹³.

Quanto ao tratamento clínico da colestase, é comum o uso de uma abordagem sequencial. A terapia de primeira linha é o ácido ursodesoxicólico ou uma resina de ligação a sal biliar como a colestiramina. O ácido ursodesoxicólico

funciona ajudando na regulação do colesterol, reduzindo a taxa que o intestino absorve de moléculas de colesterol enquanto quebra as micelas contendo colesterol. A colestiramina é frequentemente eficaz, mas não é palatável e é difícil de administrar porque deve ser administrada com mais de duas horas de intervalo para outros medicamentos. Os anti-histamínicos também podem ser usados para alívio sintomático do prurido, especialmente durante a noite. A rifampicina e a naltrexona podem ser considerados como terapias de segunda ou terceira linha para tratar o prurido⁷.

Procedimentos de derivação biliar cirúrgica (derivação biliar interna parcial e exclusão ileal) também têm sido usados na síndrome de Alagille para melhorar o prurido e os xantomias, sendo o tratamento de escolha apenas caso não haja boa resposta ao tratamento conservador. O procedimento de Kasai (portoenterostomia hepática), usado na atresia biliar, parece piorar o desfecho e, portanto, não é recomendado^{1,12}.

O manejo cardíaco, bem como renal, pode seguir a prática apropriada para os problemas específicos encontrados. Pacientes com estenose pulmonar periférica leve podem necessitar de um ecocardiograma anual. É muito improvável que as anomalias vertebrais exijam qualquer intervenção, e o mesmo se aplica à maioria das características oftálmicas vistas na ALGS^{14,17,21}.

Também é importante observar que a presença de anomalias vasculares pode ser agravada pela deterioração da função hepática que afeta a coagulação, que deve ser monitorada de perto. As manifestações neurovasculares são tratadas de maneira padrão. Para indivíduos com ALGS com doença moyamoya sintomática, a revascularização pode prevenir eventos isquêmicos e

incapacidade neurológica. Kamath *et al.* sugeriram que os mesmos padrões de tratamento aplicados a crianças com moyamoya na ausência de Síndrome de Alagille deveriam ser aplicados a crianças com a síndrome^{3,7,22}.

O sucesso do próprio transplante de fígado está frequentemente relacionado ao comprometimento cardíaco e renal coexistente, e esses sistemas devem ser cuidadosamente avaliados. A sobrevida em 5 anos após o transplante é de 80%. e resulta em melhora da função hepática e do crescimento em 90% dos casos. Para doadores vivos de parentes biológicos, deve-se realizar um teste genético para descartar o status do portador gênico, no qual a mutação é conhecida. Os esportes de contato devem ser evitados se houver esplenomegalia, e o consumo de álcool não deve aparecer em nenhuma idade se houver preocupação com a função hepática¹⁹.

Como o retardo do crescimento, a desnutrição e o atraso puberal são comuns e devem ser tratados com agressão. Desnutrição por causa de absorção energética inadequada deve ser tratada com terapia nutricional. Muitos pacientes não conseguem receber por via oral o suficiente para sustentar a energia necessária para o crescimento, um tubo de gastrostomia que fornece alimentação durante a noite pode ser muito útil para esses pacientes. Também há problemas com a má absorção de gorduras de cadeia longa, portanto a suplementação com triglicerídeos de cadeia média pode ser benéfica. Uma dieta de alta energia e moderada em gorduras é mais comumente recomendada^{3,13}.

A deficiência vitamínica lipossolúvel ocorre em graus variados em pacientes com Síndrome de Alagille. As vitaminas devem ser administradas individualmente, adaptadas às necessidades de cada paciente. Verificou-se que

quando as vitaminas lipossolúveis são administradas com vitamina E solúvel em água, a absorção melhora. É essencial monitorar de perto os níveis de vitaminas e ajustar as doses para manter os níveis adequados para auxiliar no crescimento e desenvolvimento. Deve-se dar uma atenção especial ao monitoramento da vitamina A, porque ela pode ser tóxica ao fígado^{3,14}.

Dessa forma, nota-se a importância de conhecer as características clínicas e a evolução da Síndrome de Alagille na busca de diminuir a taxa de morbimortalidade através do tratamento adequado a cada paciente. Além disso, é necessário um avanço no estudo genético para uma melhor relação genótipo-fenótipo da doença, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes que possuem a doença, uma vez que teriam tratamentos mais específicos e formas de abordagem melhores^{1,16,25}.

5. RECURSOS E FINANCIAMENTO

Os recursos utilizados, tais como serviço de papelaria e escritório, foram autofinanciados.

6. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses que poderia se constituir em um impedimento para a publicação.

7. COLABORADORES

Lucas Anderson Soares Alencar realizou a análise e interpretação dos dados e redação do artigo.

Claudia Regina Nunes Eloi da Luz realizou a revisão crítica do conteúdo intelectual e a aprovação final da versão a ser publicada.

REFERÊNCIAS

1. Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerkar N. Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* [Internet]. 2018; 67(2): 148–156. Disponível em: <<http://insights.ovid.com/crossref?an=0000517620180800000003>>. Acesso em: 05 de setembro de 2018.
2. Cho JM, Oh SH, Kim HJ, Kim JS, Kim KM, Kim GH, et al. Clinical features, outcomes, and genetic analysis in Korean children with Alagille syndrome. *Pediatr. Int.* 2015; 57(4): 552–557.
3. Jesina D. Alagille syndrome: an overview. *Neonatal Netw.* [Internet]. 2017; 36(6): 343–347. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1891/07300832.36.6.343>>. Acesso em: 06 de setembro de 2018.
4. Mouzaki M, Bass LM, Sokol RJ, Piccoli DA, Quammie C, Loomes KM, et al. Early Life Predictive Markers of Liver Disease Outcome in an International, Multi-Center Cohort of Children with Alagille Syndrome. *Liver Int.* 2016; 36(5): 755–760.
5. Mendes KDS, Silveira RC de CP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Context. - Enferm.* [Internet]. 2008; 17(4): 758–764. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010407072008000400018&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 14 de Agosto de 2018.
6. Baldini Soares C, Akiko Komura Hoga L, Peduzzi M, Sangaleti C, Yonekura T, Rachel Audebert Delage Silva D. Integrative review: concepts and

- methods used in nursing. *Rev Esc Enferm USP*. 2014; 48(2): 329–39.
7. Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome : pathogenesis , diagnosis and management. *Eur. J. Hum. Genet.* [Internet]. 2012; 20(3): 251–257. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2011.181>>. Acesso em: 06 de setembro de 2018.
 8. Howick J, Phillips B, Ball C, Sackett D, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence [Internet]. Oxford CEBM. 2001; Disponível em: <<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/#levels>>. Acesso em 28 de setembro de 2018.
 9. Alagille D, Habib E, Thomassin N. L'atresie des voies biliaires intrahepatiques avec voies biliaires extrahepatiques permeables chez l'enfant. *Ed. Medicales Flammarion*. 1969; 301–318.
 10. Watson G, Miller V. Arterio-hepatic dysplasia. Familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver diseases. *Arch Dis Child*. 1973; 48: 459–466.
 11. Alagille D, Odie`vre M, Gautier M, Dommergues J. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr*. 1975; 86: 63–71.
 12. Sepúlveda-hincapié EM, Gutiérrez-mendoza FA, Osorio-sandoval G, Yepes-palacio NL. Síndrome de Alagille: Experiencia Clínica de catorce casos en Medellín, Colombia. *Rev. Gastrohnutp* [Internet]. 2012; 14(2): 49–54. Disponível em: <<http://revgastrohnutp.univalle.edu.co/a12v14n2/a12v14n2a-rt2.pdf>>. Acesso em: 08 de setembro de 2018.

13. Saleh M, Kamath BM, Chitayat D. Alagille syndrome: clinical perspectives. *Appl. Clin. Genet.* [Internet]. 2016; 9: 75–82. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27418850>> <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4935120>>. Acesso em: 07 de setembro de 2018.
14. Ciocca M, Álvarez F. Síndrome de Alagille. *Arch Argent Pediatr.* 2012; 110(6): 509–515.
15. Andersson ER, Chivukula I V., Hankeova S, Sjöqvist M, Tsoi YL, Ramsköld D, et al. Mouse Model of Alagille Syndrome and Mechanisms of Jagged1 Missense Mutations. *Gastroenterology.* 2018; 154(4): 1080–1095.
16. Leonard LD, Chao G, Baker A, Loomes K, Spinner NB. Clinical utility gene card for: Alagille Syndrome (ALGS). *Eur. J. Hum. Genet.* [Internet]. 2014; 22: 1–4. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2013.140>>. Acesso em: 10 de setembro de 2018.
17. Pinto D Di, Adragna M. Anomalías renales en niños con síndrome de Alagille Renal. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116(2): 149–153.
18. Kopan R, Chen S, Liu Z. Alagille, Notch, and robustness: why duplicating systems does not produce redundancy. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29(4): 651–657.
19. Lee CN, Tiao MM, Chen HJ, Concejero A, Chen CL, Huang YH. Characteristics and outcome of liver transplantation in children with Alagille syndrome: A single-center experience. *Pediatr. Neonatol.* [Internet]. 2014; 55(2): 135–138. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.09.001>>. Acesso em: 11 de setembro de 2018.

20. Martínez AM, Alfredo C, Cedillos M, Zermeño JN, Barroso VM, Carrión SV, et al. Manifestaciones dermatológicas del síndrome de Alagille. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012; 69(2): 139–143.
21. Kamath BM, Podkameni G, Hutchinson AL, Leonard LD, Gerfen J, Krantz ID, et al. Renal anomalies in Alagille syndrome: A disease-defining feature. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2012; 158 A(1): 85–89.
22. Kamath B, Spinner N, Emerick K, Chudley A, Booth C, Piccoli DA, et al. Vascular anomalies in Alagille syndrome: a significant cause of morbidity and mortality. *Circulation.* 2004; 109: 1354–1358.
23. Kamath B, Spinner N, Piccoli DA. Alagille syndrome. In: Suchy (ed): *Liver Disease in Children.* New York: Cambridge University Press; 2007. p. 326–345.
24. Warthen D, Moore E, Kamath B, et al. Jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome: increasing the mutation detection rate. *Hum Mutat.* 2006; 27: 436–443.
25. Kamath BM, Chen Z, Romero R, Fredericks EM, Alonso EM, Arnon R, et al. Quality of Life and its Determinants in a Multi-Center Cohort of Children with Alagille Syndrome. *J Pediatr.* 2015; 167(2): 390–396.

ILUSTRAÇÕES E LEGENDAS

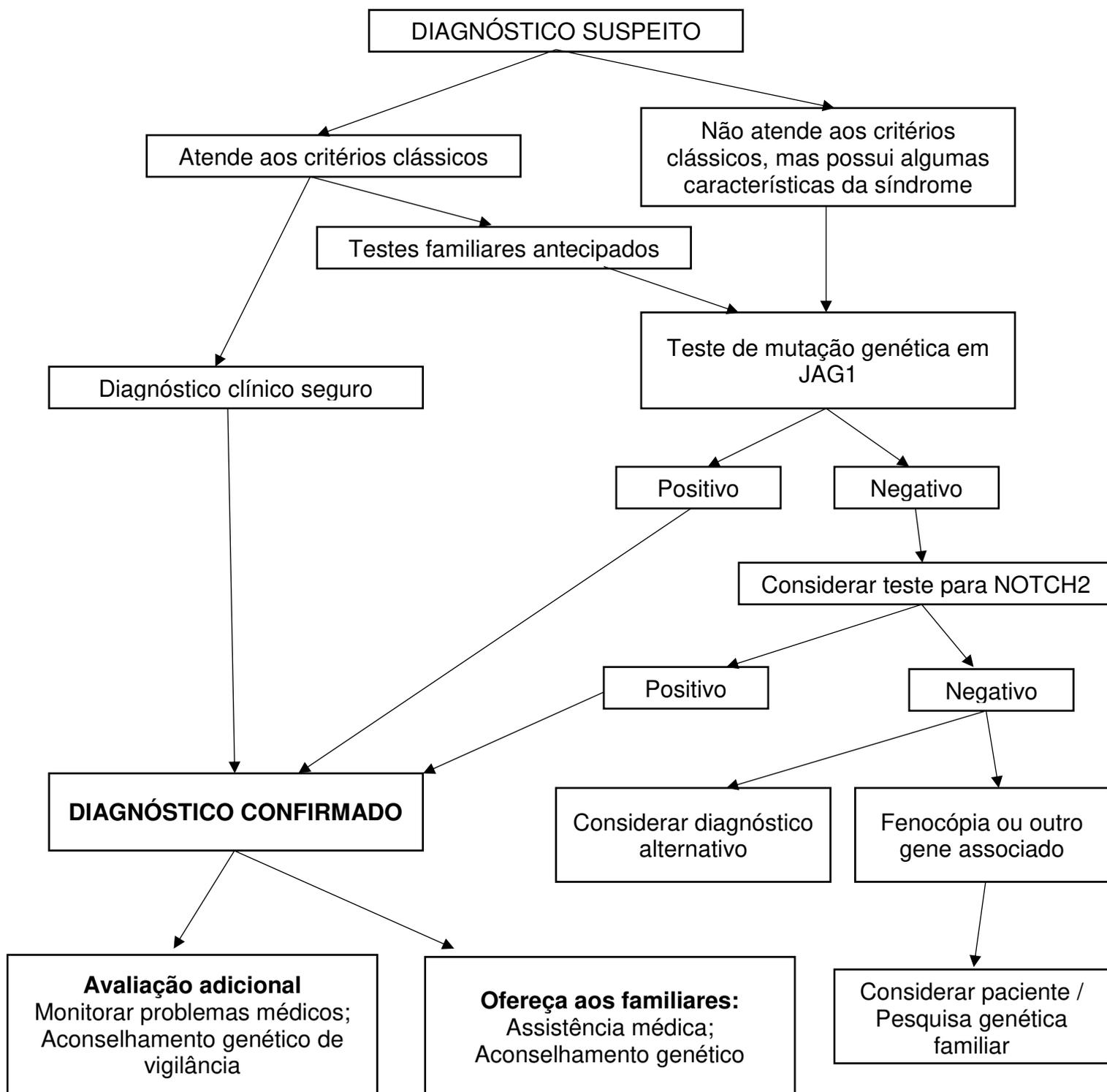


Figura 1 - Diagrama de fluxo de investigação e manejo genético para pacientes com suspeita de Síndrome de Alagille. Adaptado de: Kamath *et al.* 2007.

TABELAS

Tabela 1 – Síntese das características dos artigos selecionados no estudo

Título	Autores	Periódico	Considerações/ Temática
Síndrome de Alagille	Ciocca, M.; Fernandes, A.	Archivos Argentinos de	Características clínicas, patológicas e de tratamento da Síndrome de Alagille.
Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management	Turnpenny, PD.; Ellard, S.	European Journal of Human Genetics	Características clínicas da síndrome de Alagille, incluindo complicações a longo prazo, o diagnóstico clínico e molecular e
Alagille Syndrome: an overview	Jesina, D.	Neonatal Network Journal	Fornece uma visão geral da síndrome de Alagille e seu diagnóstico e tratamento.
Alagille Syndrome: Clinical perspectives	Saleh, M.; Kamath, BM.; Chitayat, D.	The application of clinical genetics	Analisa as características clínicas e de manejo, bem como a base molecular da síndrome de Alagille.
Anomalias renales en niños com síndrome de Alagille	Pinto, Diana Di; Adragna, Marta.	Archivos Argentinos de Pediatria	Série de casos que descreve a prevalência, tipo e evolução da patologia renal em crianças com Síndrome de Alagille.
Clinical features, Outcomes, and Genetic analysis in Korean Children with Alagille Syndrome	Cho JM, Oh SH, Kim HJ, Kim JS, Kim KM, Kim GH, <i>et al.</i>	Pediatrics International	Série de casos que avalia as características clínicas, resultados e a presença de mutações JAG1 e NOTCH2 em crianças coreanas com Síndrome de Alagille.

Tabela 1 – Síntese das características dos artigos selecionados no estudo (Cont.)

Título	Autores	Periódico	Considerações/ Temática
Early Life Predictive Markers of Liver Disease Outcome in an International, Multi-Center Cohort of Children with Alagille Syndrome	Mouzaki M, Bass LM, Sokol RJ, Piccoli DA, Quammie C, Loomes KM, <i>et al.</i>	Liver Intenartional	Identifica os preditores de vida precoce dos desfechos da doença hepática em pacientes com síndrome de Alagille.
Dermatologic manifestations of Alagille syndrome	Martínez AM, Alfredo C, Cedillos M, Zermeño JN, Barroso VM, Carrión SV, <i>et al.</i>	Boletín médico del Hospital Infantil de México	Apresenta ferramentas clínicas dermatológicas úteis para suspeitar da Síndrome de Alagille e abordá-la precocemente.
Mouse Model of Alagille Syndrome and Mechanisms of Jagged1 Missense Mutations	Andersson ER, Chivukula I V., Hankeova S, Sjöqvist M, Tsoi YL, Ramsköld D, <i>et al.</i>	Gastroenterology	Desenvolve um modelo de camundongo com síndrome de Alagille para elucidar os mecanismos de mutação no JAGGED1.

Tabela 1 – Síntese das características dos artigos selecionados no estudo (Cont.)

Título	Autores	Periódico	Considerações/ Temática
Síndrome de Alagille: Experiencia clínica de catorce casos en Medellín	Sepúlveda-hincapié EM, Gutiérrez-mendoza FA, Osorio-sandoval G, Yepes-palacio NL.	Revista Gastrohnap	Descreve as características clínicas e evolutivas de quatorze pacientes com diagnóstico de Síndrome de Alagille em Medellín, Colômbia.
Quality of Life and its Determinants in a Multi-Center Cohort of Children with Alagille Syndrome	Kamath BM, Chen Z, Romero R, Fredericks EM, Alonso EM, Arnon R, <i>et al.</i>	Journal of Pediatrics	Avalia a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em crianças com síndrome de Alagille em comparação com coortes saudáveis e outras doenças hepáticas, e identifica os determinantes da QVRS em pacientes com a síndrome.
Alagille, Notch, and robustness: why duplicating systems does not produce redundancy	Kopan R, Chen S, Liu Z.	The Journal of Pediatric Nephrology	Discute a compreensão atual da base molecular para o papel não redundante de Notch2 e o caminho para novas estratégias terapêuticas que essas percepções fornecem.

Tabela 1 – Síntese das características dos artigos selecionados no estudo (Cont.)

Título	Autores	Periódico	Considerações/ Temática
Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome	Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerkar N.	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition	Revisão sistemática da epidemiologia, história natural e carga de Síndrome de Alagille com foco no componente hepático.
Characteristics and Outcome of Liver transplatation in chiuldren with alagille syndrome: A	Lee GN, Tiao MM, Chen HJ, Concejero A, Chen CL, Huang YH.	Pediatrics and Neonatology	Sintetiza as características clínicas e o resultado do transplante hepático em crianças com síndrome de Alagille em um hospital de Taiwan.
Renal Anomalies in Alagille Syndrome: A Disease-Defining Feature	Kamath BM, Podkameni G, Hutchinson AL, Leonard LD, Gerfen J, Krantz ID, <i>et al.</i>	American Journal of Medical Genetics, Part A	Caracteriza sistematicamente o envolvimento renal na Síndrome de Alagille
Clinical utility gene card for: Alagille Syndrome (ALGS)	Leonard LD, Chao G, Baker A, Loomes K, Spinner NB.	European Journal of Human Genetics	O estudo analisa o estudo genético e sua utilidade clínica para a Síndrome de Alagille.

ANEXOS

ANEXO A – Normas de Publicação da Revista de Pesquisa em Saúde

A Revista de Pesquisa em Saúde / *Journal of Health Research*, órgão oficial do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) é publicada quadrimestralmente, com o objetivo de promover e disseminar a produção de conhecimentos e a socialização de experiências acadêmicas na área de saúde, assim como possibilitar o intercâmbio científico com programas de Pós-Graduação e Instituições de pesquisas nacionais e internacionais.

A Revista de Pesquisa em Saúde não cobra custos de processamento e nem de submissão de artigos.

Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções abaixo antes de submeterem seus artigos à Revista de Pesquisa em Saúde / *Journal of Health Research*:

- a. Os trabalhos deverão vir acompanhados de carta de apresentação assinada por seu(s) autor(es), autorizando publicação do artigo e transferindo os direitos autorais à Revista de Pesquisa em Saúde/ *Journal of Health Research*.
- b. Na seleção de artigos para publicação, avaliar-se-á o mérito científico do trabalho, sua adequação às normas e à política editorial adotada pela revista. Nos trabalhos de pesquisa envolvendo seres humanos deverá ser informado o nº do parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde o mesmo foi aprovado.
- c. Os manuscritos, submetidos com vistas à publicação na Revista de Pesquisa em Saúde/*Journal of Health Research*, são avaliados inicialmente pela secretaria quanto à adequação das normas. Em seguida, serão encaminhados no mínimo

para 02 (dois) revisores (membro do Conselho Editorial ou consultor ad hoc) para avaliação e emissão de parecer fundamentado, os quais serão utilizados pelos editores para decidir sobre a aceitação, ou não, do mesmo. Em caso de divergência de opinião entre os avaliadores, o manuscrito será enviado a um terceiro relator para fundamentar a decisão final. Será assegurado o anonimato do(s) autor (es) nesse processo. O Conselho Editorial se reserva o direito de recusar o texto recebido e/ou sugerir modificações na estrutura e conteúdo a fim de adequar aos padrões da revista. Os autores dos manuscritos não aceitos para publicação serão notificados por carta e/ou e-mail. Somente após aprovação final, os trabalhos serão encaminhados para publicação.

d. A Revista de Pesquisa em Saúde/ *Journal of Health Research* não remunera o(s) autor(es) que tenham seus artigos nela editados, porém lhes enviará 02 (dois) exemplares da edição onde seu(s) texto(s) for(em) publicado(s).

e. Não serão publicados artigos que atentem contra a ética profissional, que contenham termos ou ideias preconceituosas ou que expressem pontos de vista incompatíveis com a filosofia de trabalho do Conselho Editorial e da política da revista.

f. Os conceitos, opiniões e demais informações contidas nos textos, e publicados na Revista de Pesquisa em Saúde/ *Journal of Health Research*, são de inteira responsabilidade do(s) autor (es).

1. Categorias das seções

Para fins de publicação, a Revista de Pesquisa em Saúde / *Journal of Health Research*, publica nas seguintes seções: editorial, artigos originais, artigos de revisão e atualização, relatos de caso, relatos de experiência, comunicações

breves e relatórios técnicos elaborados por profissionais da área da saúde e afins, redigidos em português ou inglês. Em cada número, se aceitará a submissão de, no máximo, dois manuscritos por autor.

1.1 Editorial: de responsabilidade do corpo editorial da revista, que poderá convidar autoridade para redigi-lo.

1.2 Artigos originais: devem relatar pesquisas originais que não tenham sido publicadas ou consideradas para publicação em outros periódicos. Produção resultante de pesquisa de natureza empírica, experimental, documental ou conceitual com resultados que agreguem valores ao campo científico e prático das diversas áreas da saúde. Deve conter na estrutura: resumo, abstract, introdução, métodos, resultados, discussão e referências (máximo de 6.000 palavras e cinco ilustrações).

1.3 Artigos de Revisão e Atualização: destinados a apresentação de conhecimentos disponíveis baseados numa avaliação crítica, científica, sistemática e pertinente de um determinado tema (resumo estruturado de até 250 palavras, máximo de 5.000 palavras, cinco ilustrações), e não apenas revisão de literatura, e até três autores. Mesma formatação do artigo original.

1.4 Relatos de Casos: devem ser relatos breves de casos relevantes para divulgação científica com extensão máxima de 1.500 palavras, com máximo de 3 ilustrações (tabelas e figuras), até quinze referências. Colocar no corpo do manuscrito os tópicos: introdução, relato de caso, discussão e referências. Permitido-se máximo três autores.

1.5 Comunicações Breves: devem ser relatos sobre novos resultados, interessante dentro da área de abrangência da revista. Observação clínica

original, ou descrição de inovações técnicas, apresentadas de maneira breve, não excedendo a 1.700 palavras. Não colocar no corpo do manuscrito os tópicos: introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões. Máximo três ilustrações e até quinze referências.

1.6 Relato de Experiência: descrição de experiências acadêmicas, assistenciais e de extensão. A relevância de um relato de experiência está na pertinência e importância dos problemas que nele se expõem, assim como o nível de generalização na aplicação de procedimentos ou de resultados da intervenção em outras situações similares, ou seja, serve como uma colaboração à práxis metodológica. Formato de artigos originais.

1.7 Relatórios Técnicos: devem ser precisos e relatar os resultados e recomendações de uma reunião de experts. Será considerado no formato de um editorial.

2. Forma e Estilo

2.1 Os artigos devem ser concisos e redigidos em português ou Inglês. As abreviações devem ser limitadas aos termos mencionados repetitivamente, desde que não alterem o entendimento do texto, e devem ser definidas a partir da sua primeira utilização. Cada parte do artigo deve ser impressa em páginas separadas na seguinte ordem: 1) Página de Títulos; 2) Resumo e Descritores; 3) Abstract e Keywords; 4) Texto; 5) Referências; 6) E-mail, para a correspondência; 7) Ilustrações e legendas; 8) Tabelas; 9) Outras informações.

2.2 Os manuscritos devem ter as referências elaboradas de acordo com as orientações do International Committee of Medical Journal Editors Vancouver Group (www.icmje.org), e do International Committee of Medical Journal Editors

Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: sample references (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

2.3 O manuscrito deve ser preparado usando software padrão de processamento de texto e deve ser impresso (fonte arial, tamanho 12) com espaço duplo em todo o texto, legendas para as figuras e referências, margens com pelo menos três cm. Abreviações devem ser usadas com moderação.

3. Organização dos manuscritos

3.1 Página de Título: página não numerada, contendo o título do artigo em português (digitada em caixa alta e em negrito com no máximo 15 palavras), inglês (somente em caixa alta). Nome completo dos autores digitados em espaço duplo na margem direita da página indicando em nota de rodapé a titulação do(s) autor (es) e instituição(es) de vínculo(s) e endereço para correspondência: nome do autor responsável e e-mail.

3.2 Resumo: deve conter no máximo 250 palavras, em caso de Artigo Original e Atualização, e 100 para Relatos de Casos, Comunicações Breves e Relato de Experiência. Devem ser estruturados, contendo introdução, objetivo(s), métodos, resultado(s) e conclusão (es).

3.3 As palavras-chave: e seus respectivos Keywords devem ser descritores existentes no DeCS-Bireme (<http://decs.bvs.br>).

3.4 Introdução: deve indicar o objetivo do trabalho e a hipótese formulada. Informações que situem o problema na literatura e suscitem o interesse do leitor podem ser mencionadas. Devem-se evitar extensas revisões bibliográficas, histórico, bases anatômicas e excesso de nomes de autores.

3.5 Ética: toda pesquisa que envolve seres humanos e animais deve ter aprovação prévia da Comissão de Ética em Pesquisa, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinki e as Normas Internacionais de Proteção aos Animais e a resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos. O artigo deve ser encaminhado juntamente com o parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

3.6 Métodos: o texto deve ser preciso, mas breve, evitando-se extensas descrições de procedimentos usuais. É necessário identificar precisamente todas as drogas, aparelhos, fios, substâncias químicas, métodos de dosagem, etc., mas não se deve utilizar nomes comerciais, nomes ou iniciais de pacientes, nem seus números de registro no Hospital. A descrição do método deve possibilitar a reprodução dos mesmos por outros autores. Técnicas-padrões precisam apenas ser citadas.

3.7 Resultados: devem ser apresentados em sequência lógica no texto, e exclusivamente neste item, de maneira concisa, fazendo, quando necessário, referências apropriadas a tabelas que sintetizem achados experimentais ou figuras que ilustrem pontos importantes. O relato da informação deve ser conciso e impessoal. Não fazer comentários nesta sessão, reservando-os para o capítulo Discussão.

3.8 Discussão: deve incluir os principais achados, a validade e o significado do trabalho, correlacionando-o com outras publicações sobre o assunto. Deve ser clara e sucinta evitando-se extensa revisão da literatura, bem como hipóteses e generalizações sem suporte nos dados obtidos no trabalho. Neste item devem ser incluída(s) a(s) conclusão(es) do trabalho.

3.9 Referências: devem ser numeradas consecutivamente, na medida em que aparecem no texto. Listar todos os autores quando houver até seis. Para sete ou mais, listar os seis primeiros, seguido por "*et al.*" Digitar a lista de referência com espaçamento duplo em folha separada. Citações no texto devem ser feitas pelo respectivo número das referências, acima da palavra correspondente, separado por vírgula (Ex.: inteligência 2, 3, 4,..). As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos (<http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine/>). Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no "Index medicus" (Consulte: <http://ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=journal&TabCmd=limits>).

- Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

- No caso de usar algum software de gerenciamento de referências bibliográficas (Ex. EndNote®), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

4. Fontes de financiamento

4.1 Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

4.2 Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

4.3 No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

5. Conflito de interesses

5.1 Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

6. Colaboradores

6.1 Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

6.2 Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do Internacional Committee of Medical Journal Editors, que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada. Essas três condições devem ser integralmente atendidas.

7. Agradecimentos

7.1 Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem co-autores.

8. Envio e submissão

Os artigos deverão ser encaminhados por meio do e-mail: revista@huufma.br ou por via deste Portal.

9. Exemplos de formas de referências:

9.1 Em Revista: Autor. Título do artigo. Título da Revista (itálico). Ano; volume (número): páginas. Jordan PH, Thonrby J. Twenty years after parietall cell vagotomy antrectomy for treatment of duodenal ulcer. Ann Surg, 1994; 220(3): 283-296.

9.2 Em Livro: Autor. Título (itálico). Edição. Local de Publicação: Editora; ano da publicação. Bogossian L. Choque séptico: recentes avanços de fisiopatologia e do tratamento. 2 ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 1992.

9.3 Em Capítulo de Livro: Autor do capítulo. Título do capítulo (Itálico). In: Autor do livro. Título do livro. Edição. Local de publicação: Editora; ano de publicação; páginas. Barroso FL, Souza JAG. Perfurações pépticas gástricas e duodenais. In Barroso FL, Vieira OM, editores. Abdome agudo não traumático: Novas propostas. 2. Ed. Rio de Janeiro: Robe; 1995. p. 201-220.

9.4 Em Monografia/Dissertação/Tese. Autor. Título (Itálico)[Dissertação]. Local (Estado): Universidade; Ano; Páginas. Chinelli A. Colecistectomia laparoscópica: estudo de 35 casos. [Dissertação]. Niterói (RJ):Universidade Federal Fluminense; 1992. 71 p.

9.5 Em Material eletrônico:

I. Artigo: Autor. Título do artigo. Título do periódico [Tipo de material] Ano Mês [capturado ano mês dia]; volume (número); [número de telas] Disponível em: endereço eletrônico. Morse SS. Factors in the emergence of Infectious Diseases.

Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan/mar [capturado 1996 jun 5]; 2 (2): [24 telas] Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

II. Arquivo de Computador: Título [tipo de arquivo]. Versão. Local (Estado) Editora; ano. Descrição Física da mídia. Hemodynamics III: The ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2 Orlando (FL): Computereid Educational Systems; 1993.

III. Monografia em formato eletrônico: Título [tipo de material], Responsável. Editor. Edição. Versão. Local: Editora; ano: CDI, Clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JTR, Mailbach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1965. Notas: Todas as notas do título, dos autores ou do texto devem ser indicadas por algarismos arábicos, e ser impressas em páginas separadas, espaço simples.

IV. CD-Rom, DVD: Autor(es). Título [tipo do material]. Cidade de publicação: produtora; ano. Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

9.6 Em Anais de Congresso: Autor (es) do trabalho. Título do trabalho (itálico). Título do evento; data do evento; local e cidade do evento; editora; ano de publicação. Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editores. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

9.7 Em Artigo de Jornal: Autor do artigo. Título do artigo (itálico). Nome do jornal. Data; Seção: página (coluna). Tynan T. Medical improvements lower homicide

rate: study sees drop in assault rate. The Washington Post. 2002 Aug 12;Sect. A:2 (col. 4).

10 Tabelas

Devem ser numeradas com algarismos arábicos encabeçadas por suas legendas e explicações dos símbolos no rodapé e digitadas separadamente, uma por página. Cite as tabelas no texto em ordem numérica incluindo apenas dados necessários à compreensão de pontos importantes do texto. Os dados apresentados em tabelas não devem ser repetidos em gráficos. A montagem das tabelas deve seguir as Normas de Apresentação Tabular, estabelecidas pelo Conselho Nacional de Estatísticas (Rev. Bras. Est., 24: 42-60, 1963. As tabelas deverão ser elaboradas no programa Microsoft Word).

11 Ilustrações

São fotografias (boa resolução mínimo de 300 dpi, no formato TIFF), mapas e ilustrações (devem ser vetorizadas ou seja desenhada utilizando os softwares CorelDraw ou Illustrator em alta resolução, e suas dimensões não devem ter mais que 21,5x28,0cm) gráficos, desenhos, etc., que não devem ser escaneadas e de preferência em preto e branco, medindo 127mm x 178mm. As ilustrações, em branco e preto serão reproduzidas sem ônus para o(s) autor(es), mas lembramos que devido o seu alto custo para a Revista, devem ser limitadas a 5 (cinco) entre tabelas e figuras para artigos originais e 3(três) para relatos de casos, e utilizadas quando estritamente necessárias. Todas as figuras devem ser referidas no texto, sendo numeradas consecutivamente por algarismo arábico. Cada figura deve ser acompanhada de uma legenda que a torne inteligível sem referência ao texto.

Deve ser identificada no verso, por meio de uma etiqueta, com o nome do autor e numeração para orientação. Os desenhos e gráficos podem ser feitos em papel vegetal com tinta nanquim, sendo as letras desenhadas com normógrafo ou sob forma de letra "set" montadas, ou ainda, utilizando impressora jato de tinta ou laser, com boa qualidade, e nunca manuscritas.

Obs: Todas as notas do título, dos autores ou do texto devem ser indicadas por algarismos arábicos, e ser impressa em páginas separadas.