

Síndrome de Alagille e inibidores do IBAT

Diretriz SBP nº 22 (23/01/2026) comparada com Ministério da Saúde, AAP/NASPGHAN, NICE, AEP/SEGHNP, Johns Hopkins, Harvard (Boston Children's), Oxford e Cambridge; FDA, EMA e Itália como contexto.

Por **Dr. José Roberto Stefani** — Pediatra (RQE 36.710) e Neonatologista (RQE 367.101) · CRM/SP 43.076

Professor do Centro Universitário Max Planck · Departamento SBP: Hepatologia · Gastroenterologia
Atualização SBP: Diretriz nº 22 de 23/01/2026 · Análise: outubro de 2026

Resumo com convergências e divergências entre a atualização da Sociedade Brasileira de Pediatria e as outras oito referências do site — Ministério da Saúde, AAP, NICE, AEP, Johns Hopkins, Harvard (Boston Children's), Oxford e Cambridge —, com versão e data de cada documento consultado; outras fontes aparecem como contexto. [Documento original da SBP](#) (acervo, associados) ·  [Baixar em PDF](#)

CONTEÚDO

- | | |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| 1. O que a SBP recomenda | 3. Concordâncias e discordâncias |
| 2. Posição das demais referências | 4. Síntese |
| | 5. Fontes |

EM RESUMO

A Diretriz SBP nº 22 posiciona os inibidores do transportador ileal de ácidos biliares (IBATs: maralixibate, odeixibate) como primeira terapia on-label capaz de modificar a história natural da síndrome de Alagille (ALGS) e pede sua incorporação ao SUS. Isso converge com FDA/EMA, Itália e Espanha; diverge do Reino Unido (NICE sem recomendação; Escócia só após falha do cuidado padrão) e vai além do que AAP/NASPGHAN e Johns Hopkins publicaram, que ainda não incorporam IBATs em documentos formais.

1. O que a SBP recomenda

Documento: Diretriz SBP nº 22, 23/01/2026, 13 p., ISBN 978-85-88520-68-4. DCs de Hepatologia e Gastroenterologia (Porta, Carvalho, Rocha, Melere, Miura, Vieira). Método: reunião consultiva de hepatologistas pediátricos (ago/2025, SP) com síntese temática; reunião patrocinada pela Biopas (declarado no documento). Não é diretriz GRADE.

Diagnóstico

- ≥3 de 7 critérios clássicos (colestase crônica, cardiopatia/estenose pulmonar periférica, vértebra em borboleta, embriotóxon posterior, fácies, alterações renais, vasculares); com história familiar bastam 2.
- Ductopenia é sugestiva, mas costuma aparecer só após 6 meses; proliferação ductular precoce pode simular atresia biliar.
- Encaminhar ao gastro/hepatologista pediátrico diante de colestase persistente e/ou ductopenia.
- Ácidos biliares séricos e painel JAG1/NOTCH2 não estão disponíveis no SUS.

Tratamento atual no Brasil

- Tudo off-label: UDCA, rifampicina, colestiramina, naltrexona, sertralina, anti-histamínicos; nenhum fornecido pelo SUS para ALGS.
- Vitaminas lipossolúveis em formulação hidrossolúvel e fórmulas com TCM: acesso restrito.
- Derivação biliar em poucos centros; transplante indicado inclusive por prurido intratável com função hepática preservada (15–47% dos pacientes).

IBATs — critérios de indicação (Quadro 4 da diretriz)

TÓPICO	RECOMENDAÇÃO SBP
Critério principal	Prurido colestático
Marcador complementar	Ácidos biliares séricos, quando disponíveis (útil em sintomas leves com colestase bioquímica)
Maior benefício	Colestase evidente, prurido intenso, xantomas, progressão hepática sem cirrose estabelecida
Momento	Introdução precoce, para prevenir atraso de crescimento e hipertensão portal; pode postergar ou evitar transplante
Monitoramento	Prurido, sono, crescimento, qualidade de vida; ácidos biliares quando possível
Ajuste de dose	Se sem melhora clínica ou sem queda de ácidos biliares
Eventos adversos	Diarreia, dor abdominal, alteração de transaminases/bilirrubinas → suspensão temporária ou definitiva se persistentes
Continuidade	Manter mesmo após melhora clínica (ganho em crescimento linear e peso)
Transição	Adicionar ao esquema vigente e retirar gradualmente os off-label

A diretriz não especifica doses, idades mínimas nem nomeia produtos; enquadra os IBATs como "primeira opção terapêutica on-label capaz de mudar o curso natural da ALGS" e pede avaliação por instâncias de política pública (CONITEC).

2. Posição das demais referências

Nenhuma das referências tem diretriz específica de ALGS e IBATs comparável à da SBP; a comparação usa os documentos mais próximos de cada uma. Órgãos regulatórios e outras sociedades aparecem como contexto.

REFERÊNCIA	DOCUMENTO, VERSÃO E DATA	POSIÇÃO RESUMIDA
Ministério da Saúde	Caderneta da Criança, 7ª ed., 2024 ; sem PCDT de colestase ou de síndrome de Alagille e sem avaliação da Conitec dos IBATs localizada (consulta em 10/2026)	Família orientada a procurar o serviço com urgência se a icterícia durar mais de duas semanas ou se as fezes ficarem claras, quase brancas ou cinzentas (escala de cores na Caderneta), para descartar cedo a atresia de vias biliares. Nenhum IBAT incorporado ao SUS; maralixibate fora da RENAME; acesso por via privada ou judicial.
AAP / NASPGHAN	NASPGHAN, Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants, 2004 (endossada pela AAP) ; NASPGHAN/ESPGHAN 2017 (não aberta)	Investigar icterícia aos 14 dias (21 dias se aleitamento exclusivo e exame normal); colestase = bilirrubina direta > 1,0 mg/dL; avaliação pelo gastroenterologista pediátrico. Sem policy statement sobre IBATs. Revisão da AASLD (Liver Fellow Network, 2022): medicamentos off-label (UDCA, colestiramina, anti-histamínicos, naltrexona, rifampicina) e IBATs; transplante por prurido intratável, disfunção sintética ou falha de crescimento.
NICE	Maralixibate em ALGS, ID3941 e odevixibate em ALGS, ID6181 — em desenvolvimento; HST17, odevixibate na PFIC (2022) ; CG98 Jaundice in newborn babies under 28 days (19/05/2010, atualizada em 31/10/2023)	Rascunho de 2024: maralixibate não recomendado em ALGS (custo-efetividade acima do limiar); sem TA final até 10/2026. Odevixibate recomendado só na PFIC a partir de 6 meses. CG98: icterícia > 14 dias no termo (> 21 dias no pré-termo) → procurar fezes claras e urina escura e dosar bilirrubina conjugada; > 25 µmol/L → especialista.
AEP / SEGHN	Consenso SEGHN-AEPap-SEPEAP, Valoración y manejo de la colestasis, An Pediatr 2025	Dosar bilirrubina se icterícia > 15 dias (fórmula) ou > 21 dias (aleitamento materno); prurido: 1ª linha UDCA e cuidados com a pele; 2ª linha rifampicina e colestiramina; IBATs como 3ª etapa (maralixibate em ALGS a partir de 2 meses; odevixibate na PFIC a partir de 6 meses).
Johns Hopkins	Alagille syndrome, página educativa (2020)	Diagnóstico por biópsia e ≥ 3 critérios; tratamento genérico (coleréticos, antipruriginosos, vitaminas, derivação biliar, transplante). Não cita IBATs.
Harvard (Boston Children's)	Alagille syndrome, página institucional do Boston Children's Hospital (consultada em 10/2026)	Tratamento para aumentar o fluxo biliar (UDCA), anti-histamínicos e outros medicamentos para o prurido, suplementos para absorção de gorduras e vitaminas A, D, E e K; 10–30% evoluem para doença hepática avançada e transplante. Não cita IBATs.
Oxford	Sem protocolo local aberto	Segue o NICE (sem recomendação final para IBATs na ALGS).

REFERÊNCIA	DOCUMENTO, VERSÃO E DATA	POSIÇÃO RESUMIDA
Cambridge	Sem protocolo local aberto	Segue o NICE (sem recomendação final para IBATs na ALGS).

Outras fontes (contexto)

REFERÊNCIA	DOCUMENTO, VERSÃO E DATA	POSIÇÃO RESUMIDA
FDA (EUA)	Livmarli — bula FDA ; Bylvay	Maralixibate em ALGS a partir de 3 meses (2023), 190 → 380 mcg/kg/dia, máx. 28,5–30 mg; TGO/TGP/bilirrubina/INR no início e nos primeiros 6–8 meses; vitaminas A, D e E. Odevixibate em ALGS a partir de 12 meses (2023), 120 mcg/kg/dia.
EMA (Europa)	Livmarli EPAR ; Bylvay EPAR ; Kayfanda (2024)	Maralixibate em ALGS a partir de 2 meses (2022); odevixibate (Kayfanda) em ALGS a partir de 6 meses, 120 mcg/kg/dia (set/2024).
SIP / SIGENP (Itália)	Sciveres et al., Pediatric Reports 2026 ; AIFA, jan/2026	Odevixibate 120 e maralixibate 380 mcg/kg/dia; resposta = queda ≥ 70% dos ácidos biliares ou ≤ 70 µmol/L; IBATs como alternativa à derivação biliar. SSN reembolsa os dois. Sem diretriz formal da SIP.
Escócia (SMC)	SMC 2806, dez/2025	Maralixibate aceito a partir de 2 meses somente após falha do cuidado padrão .
ANVISA (Brasil)	Livmarli — novo registro, DOU 13/01/2025 ; odevixibate (Bylvay)	Maralixibate: prurido colestático na ALGS a partir de 2 meses (registro publicado em 13/01/2025). Odevixibate: PFIC a partir de 6 meses (2023) e ALGS a partir de 12 meses (dez/2024).

3. Concordâncias e discordâncias

TEMA	SBP	MINIS- TÉRIO DA SAÚDE	AAP	NICE	AEP	JOHNS HOP- KINS	HAR- VARD	OX- FORD	CAM- BRIDGE	VERE- DITO
Diagnóstico clínico	≥ 3 de 7 critérios; 2 com história familiar	Sem posição específica localizada	NASPGHAN : mesmos critérios	Sem diretriz clínica de ALGS	SEGHNP 2025: mesmos critérios	Biópsia e ≥ 3 critérios	Biópsia pode ser necessária	Segue o NICE	Segue o NICE	Concordância
Icterícia prolongada (porta de entrada)	Investigar colestase (documento SBP de 2024)	> 2 semanas ou fezes claras → serviço com urgência (Caderneta 2024)	14 dias (21 se aleitamento); BD > 1,0 mg/dL	> 14 dias (termo) / > 21 (pré-termo): fezes, urina, bilirrubina conjugada (CG98)	> 15 dias (fórmula) / > 21 (aleitamento)	Sem posição específica localizada	Sem posição específica localizada	Segue o NICE	Segue o NICE	Concordância ; só a janela varia (14–21 dias)
Lugar dos IBATs	1ª terapia específica on-label do prurido colestático	Não incorporados ao SUS	Sem posição da AAP; AASLD 2022 inclui IBATs	Maralixibate não recomendado (rascunho 2024)	3ª etapa, após UDCA e rifampicina/colestiramina	Não cita	Não cita (UDCA, antihistamínicos)	Segue o NICE	Segue o NICE	Discordância : SBP, FDA, EMA e Itália × NICE, Escócia e Espanha
Idade mínima e dose	Não define	Bula ANVISA: maralixibate ≥ 2 meses	FDA: maralixibate ≥ 3 meses (190 → 380 mcg/kg/dia); odevixibate ≥ 12 meses (120)	—	Maralixibate ≥ 2 meses (EMA)	Sem posição específica localizada	Sem posição específica localizada	Segue o NICE	Segue o NICE	Lacuna da SBP; usar a bula ANVISA
Monitoramento	Clínico; ácidos biliares quando possível	Sem posição específica localizada	FDA: enzimas, bilirrubina e INR no início e por 6–8 meses	—	—	Sem posição específica localizada	Vitaminas lipossolúveis	Segue o NICE	Segue o NICE	Concordância parcial : SBP sem periodicidade nem alvo
Transplante	Prurido intratável mesmo com função preservada	Sem posição específica localizada	AASLD: prurido intratável, disfunção sintética, falha de crescimento	—	Doença avançada	Transplante entre as opções	10–30% precisam	Segue o NICE	Segue o NICE	Concordância
Acesso público	Pede incorporação ao SUS	Sem incorporação; via judicial	Seguradoras (EUA)	Sem cobertura na Inglaterra	SNS: IBATs após falha	—	—	Sem cobertura (NICE)	Sem cobertura (NICE)	Maior discordância entre sistemas

Leitura: todas as referências concordam nos critérios diagnósticos, na porta de entrada (icterícia que passa de 2 semanas ou fezes claras exige avaliação com urgência — inclusive na Caderneta da Criança do Ministério da Saúde), no perfil de eventos adversos e nas indicações de transplante; ninguém contesta a eficácia dos IBATs no prurido e nos ácidos biliares. A divergência é sobre o **lugar dos IBATs**: a SBP, como FDA, EMA e Itália, os trata como primeira terapia específica; a Espanha e a Escócia os deixam para depois da falha do UDCA, da rifampicina e da colestiramina; o NICE ainda não os recomenda, por custo. Johns Hopkins e Boston Children's ainda descrevem só o tratamento clássico. O Ministério da Saúde não tem

protocolo nem decisão da Conitec. **O site segue a SBP** (IBAT como primeira terapia específica, pelo especialista), com a idade e a dose da bula ANVISA; o leitor deve saber que, fora do Brasil, a sequência mais comum ainda começa pelos medicamentos off-label.

4. Síntese

Converge: critérios diagnósticos, momento de investigar a colestase, perfil de eventos adversos e indicações de transplante são os mesmos em todas as fontes. A eficácia dos IBATs no prurido, nos ácidos biliares e na sobrevida sem transplante (ICONIC, GALA) não é contestada por nenhuma referência.

Diverge: o lugar dos IBATs na sequência terapêutica. A SBP, como FDA, EMA e AIFA, os trata como primeira terapia específica; SEGHNH e SMC os colocam após falha de UDCA/rifampicina/colestiramina; o NICE ainda não os recomenda por custo-efetividade. A divergência é econômica, não clínica.

Lacunas da SBP em relação às referências: sem dose, idade mínima, periodicidade de exames, alvo bioquímico de resposta nem critério de falha terapêutica — itens que bulas, FDA e o grupo italiano definem. Quem prescreve precisa complementar com a bula ANVISA.

OBSERVAÇÃO CRÍTICA

A diretriz nasceu de reunião patrocinada pela Biopas (distribuidora de maralixibate no Brasil), o que ela declara; nenhuma das referências que restringem o uso (NICE, SMC) tem esse vínculo. AAP, Johns Hopkins e Boston Children's não têm documento atualizado sobre IBATs — a SBP está à frente delas neste tema.

5. Fontes

- SBP. Diretriz nº 22, 23/01/2026 — [Síndrome de Alagille em Pediatria no Brasil e os IBAT](#) (acervo, login de associado)
- Ministério da Saúde. [Caderneta da Criança, 7ª ed., 2024](#) · ANVISA. [Livmarli \(maralixibate\): novo registro, DOU 13/01/2025](#)
- [NASPGHAN 2004 — Cholestatic Jaundice in Infants](#) · [AASLD Liver Fellow Network 2022](#)
- [NICE CG98 \(2010, atualizada em 31/10/2023\)](#) · [NICE GID-TA10832](#) · [NICE GID-TA11154](#) · [NICE HST17](#) · [SMC 2806 \(2025\)](#)
- [SEGHNH-AEPap-SEPEAP 2025 — Valoración y manejo de la colestasis](#)
- [Johns Hopkins Medicine — Alagille Syndrome](#) · [Boston Children's Hospital — Alagille syndrome](#)

- [Sciveres et al. 2026, Pediatric Reports](#) · [AIFA/odevixibat 2026](#)
- [EMA — Livmarli](#) · [EMA — Bylvay](#) · [Kayfanda \(Ipsen, 2024\)](#)
- [Livmarli — bula FDA](#) · [Maralixibate — bula Brasil](#)
- Não verificado: texto integral NASPGHAN/ESPGHAN 2017; protocolos locais de Oxford e Cambridge (não localizados).

Dr. José Roberto Stefani

Pediatra (RQE 36.710) e Neonatologista (RQE 367.101) · CRM/SP 43.076 · Professor do Centro Universitário Max Planck

Rua das Orquídeas, 667 — Sala 203 — Medical Tower Office Premium — Indaiatuba/SP
(19) 99114-9114 · pediatra.stefani@gmail.com · www.neonatologia.com.br

Conteúdo de caráter educativo, sem substituir a avaliação médica individual. Critérios, doses e condutas são referência e devem ser confirmados em protocolo/bula atualizados, individualizados e conduzidos sob especialista.