

Síndrome de Alagille e inibidores do IBAT

Diretriz SBP nº 22 (23/01/2026) comparada com AAP/NASPGHAN, NICE, AEP/SEGHNP, SIP/SIGENP, Harvard e Johns Hopkins.

Por **Dr. José Roberto Stefani** — Pediatra e Neonatologista · CRM/SP 43.076

Professor do Centro Universitário Max Planck · Departamento SBP: Hepatologia · Gastroenterologia

Atualização SBP: Diretriz nº 22 de 23/01/2026 · Análise: setembro de 2026

Resumo com convergências e divergências entre a atualização da Sociedade Brasileira de Pediatria e AAP, NICE, AEP, Sociedade Italiana de Pediatria, Harvard (Boston Children's) e Johns Hopkins Children's Center. [Documento original da SBP](#) (acervo, associados) · [Baixar em PDF](#)

CONTEÚDO

- | | |
|---|----------------------------------|
| 1. O que a SBP recomenda | 3. Concordâncias e discordâncias |
| 2. Posição das referências internacionais | 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 hidrossolúveis e fórmulas com TCM com 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 referências internacionais

Nenhuma das seis referências tem diretriz específica de ALGS + IBATs comparável à da SBP; a comparação usa os documentos mais próximos de cada uma e os órgãos regulatórios correspondentes.

REFERÊNCIA	DOCUMENTO E ANO	POSIÇÃO RESUMIDA
AAP / NASPGHAN (EUA)	NASPGHAN 2004 (endossada pela AAP) ; NASPGHAN/ESPGHAN 2017	Investigar icterícia aos 14 dias (21 d se aleitamento exclusivo); colestase = BD >1,0 mg/dL; consulta com gastro-pediatra essencial. Sem policy statement sobre IBATs. AASLD 2022 : off-label (UDCA, colestiramina, anti-histamínicos, naltrexona, rifampicina) e IBATs; transplante para prurido intratável, disfunção sintética, falha de crescimento.
FDA (contexto EUA)	Livmarli ; Bylvay	Maralixibate ALGS ≥3 meses (2023), 190 → 380 mcg/kg/dia, máx. 28,5–30 mg; monitorar TGO/TGP/bilirrubina/INR no basal e nos primeiros 6–8 meses, vitaminas A/D/E. Odevixibate ALGS ≥12 meses (2023), 120 mcg/kg/dia.
NICE (Inglaterra)	Maralixibate em ALGS, ID3941 — em desenvolvimento; odevixibate em ALGS, ID6181 ; HST17 odevixibate em PFIC (2022)	Draft 2024: maralixibate não recomendado em ALGS (ICER acima do limiar); sem TA final até set/2026. Odevixibate recomendado apenas em PFIC ≥6 meses (40 → 120 mcg/kg/dia). SMC 2806 (Escócia, dez/2025) : maralixibate aceito ≥2 meses somente após falha do cuidado padrão .
AEP / SEGHP (Espanha)	Consenso SEGHP-AEPap-SEPEAP 2025, colestase	Dosar bilirrubina se icterícia >15 d (fórmula) ou >21 d (AM); prurido: 1ª linha UDCA + cuidados de pele; 2ª linha rifampicina, colestiramina; IBATs como terceira etapa (maralixibate ALGS ≥2 meses; odevixibate PFIC ≥6 meses).
SIP / SIGENP (Itália)	Sciveres et al., Pediatric Reports 2026 ; AIFA jan/2026	Odevixibate 120 mcg/kg/dia e maralixibate 380 mcg/kg/dia; resposta = queda ≥70% dos ácidos biliares ou ≤70 µmol/L; IBATs como alternativa à derivação biliar; transplante só em doença terminal. SSN reembolsa maralixibate (2023) e odevixibate ≥6 meses (2026). Sem diretriz formal da SIP.
Harvard / Boston Children's	Página institucional (não acessível)	Não verificado. Referência acadêmica substituta: Children's Colorado 2024 — maralixibate ≥3 meses; resposta em 48 semanas prediz sobrevida sem transplante.
Johns Hopkins Children's Center	Alagille syndrome (2020)	Diagnóstico por biópsia + ≥3 critérios; tratamento genérico (coleréticos, antipruriginosos, vitaminas, derivação, transplante). Não cita IBATs — desatualizado.
EMA (contexto europeu)	Livmarli EPAR ; Bylvay EPAR ; Kayfanda 2024	Maralixibate ALGS ≥2 meses (2022); odevixibate (Kayfanda) ALGS ≥6 meses, 120 mcg/kg/dia (set/2024).
Brasil — regulatório	ANVISA; NatJus	Odevixibate: PFIC ≥6 m (2023) e ALGS ≥12 m (dez/2024). Maralixibate: registro abr/2025, ALGS ≥2

REFERÊNCIA	DOCUMENTO E ANO	POSIÇÃO RESUMIDA
		meses, 190 → 380 mcg/kg/dia. Sem submissão à CONITEC localizada; acesso via privado/judicial.

3. Concordâncias e discordâncias

DOMÍNIO	SBP 2026	REFERÊNCIAS	VEREDITO
Diagnóstico clínico (≥3 de 7 critérios; 2 com história familiar)	Sim	NASPGHAN, SEGHP, Itália, Johns Hopkins: mesmos critérios	Concordância — Johns Hopkins ainda centra em biópsia
Investigação da icterícia (≥14 d; BD >1,0 mg/dL)	Documento SBP 2024 (colestase)	NASPGHAN 14 d (21 d se AM); SEGHP >15 d fórmula / >21 d AM	Concordância
Lugar dos IBATs	Terapia on-label de 1ª escolha para prurido colestatólico	FDA/EMA/AIFA: on-label sem exigir falha prévia. SEGHP 2025: após UDCA e rifampicina/colestiramina. SMC: só após falha do cuidado padrão. NICE draft: não recomendado	Discordância — SBP alinhada a EUA/Itália; Reino Unido e Espanha mantêm off-label como 1ª linha
Idade mínima maralixibate	Não define (bula ANVISA: ≥2 meses)	EMA/Espanha/Itália ≥2 m; FDA ≥3 m	Concordância Brasil–UE; diverge dos EUA
Idade mínima odevixibate em ALGS	Não define (ANVISA ≥12 meses)	EMA/AIFA ≥6 m; FDA ≥12 m	Brasil alinhado aos EUA, mais restritivo que a UE
Dose	Não define	Maralixibate 190 → 380 mcg/kg/dia; odevixibate 120 mcg/kg/dia	Lacuna na SBP
Monitoramento	Clínico + ácidos biliares quando possível	FDA: enzimas/bilirrubina/INR basal e 6–8 meses; Itália: alvo ácidos biliares ≤70 µmol/L ou queda ≥70%	Concordância parcial — SBP não fixa periodicidade nem alvo
Eventos adversos	Diarreia, dor abdominal, transaminases	FDA/EMA: idem; diarreia em 29–52% (Itália)	Concordância
Transplante	Prurido intratável mesmo com função preservada (cenário a evitar)	AASLD: prurido intratável, disfunção sintética, falha de crescimento; Itália: doença terminal	Concordância
Acesso público	Pede incorporação ao SUS; hoje via judicial	Inglaterra: sem cobertura; Escócia: restrita; Itália: SSN cobre ambos; EUA: seguradoras	Maior discordância entre sistemas de saúde
Metodologia	Consenso de especialistas em reunião patrocinada	NICE/SMC: avaliação econômica independente; SEGHP: consenso de sociedades	Diferença de rigor e de conflitos de interesse

4. Síntese

Converge: critérios diagnósticos, momento de investigar 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. Um pediatra que prescreva precisará 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 e Johns Hopkins não têm documento atualizado — a SBP está à frente delas neste tema.

5. Fontes

- SBP. Diretriz nº 22 — [Síndrome de Alagille em Pediatria no Brasil e os IBAT](#) (acervo, login de associado)
- [NASPGHAN 2004 — Cholestatic Jaundice in Infants](#)
- [AASLD Liver Fellow Network 2022](#)
- [NICE GID-TA10832](#) · [NICE GID-TA11154](#) · [NICE HST17](#) · [SMC 2806 \(2025\)](#)
- [SEGHNH-AEPap-SEPEAP 2025 — Valoración y manejo de la colestasis](#)
- [Sciveres et al. 2026, Pediatric Reports](#) · [AIFA/odevixibat 2026](#)
- [Johns Hopkins Medicine — Alagille Syndrome](#) · [Children's Colorado 2024](#)
- [EMA — Livmarli](#) · [EMA — Bylvay](#) · [Kayfanda \(Ipsen, 2024\)](#)
- [Livmarli — bula FDA](#) · [Maralixibate — bula Brasil](#)
- Não verificado: página do Boston Children's (bloqueio de acesso); texto integral NASPGHAN/ESPGHAN 2017.

Dr. José Roberto Stefani

Pediatra e Neonatologista · 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.