

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Mateus Jorge Nardelli

**INQUÉRITO BRASILEIRO DE COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA:
características clínicas e desfechos de uma população altamente miscigenada**

Belo Horizonte – MG

2023

Mateus Jorge Nardelli

**INQUÉRITO BRASILEIRO DE COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA:
características clínicas e desfechos de uma população altamente miscigenada**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção de título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientadora: Prof.^a Claudia Alves Couto

Coorientadora: Prof.^a Luciana Costa Faria

Belo Horizonte – MG

2023

N223i Nardelli, Mateus Jorge.
Inquérito brasileiro de colangite esclerosante primária [recursos eletrônicos]: características clínicas e desfechos de uma população altamente miscigenada. / Mateus Jorge Nardelli. - - Belo Horizonte: 2023.
44f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Claudia Alves Couto.
Coorientador (a): Luciana Costa Faria.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Colangite Esclerosante. 2. Epidemiologia. 3. Brasil. 4. Doenças Autoimunes. 5. Transplante. 6. Dissertação Acadêmica. I. Couto, Claudia Alves. II. Faria, Luciana Costa. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WI 753

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

FOLHA DE APROVAÇÃO

INQUÉRITO BRASILEIRO DE COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DESFECHOS EM UMA POPULAÇÃO ALTAMENTE MISCIGENADA

MATEUS JORGE NARDELLI

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia trinta de outubro de dois mil e vinte e três, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores doutores:

Claudia Alves Couto - Orientadora
UFMG

Luciana Costa Faria - Coorientadora
UFMG

Antonio Eduardo Benedito Silva
UNIFESP

Eleonora Druve Tavares Fagundes
UFMG

Belo Horizonte, 30 de outubro de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Claudia Alves Couto**, **Professora do Magistério Superior**, em 01/11/2023, às 19:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Costa Faria**, **Professora do Magistério Superior**, em 02/11/2023, às 18:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eleonora Druve Tavares Fagundes**, **Membro de comissão**, em 06/11/2023, às 07:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Eduardo Benedito Silva**, **Usuário Externo**, em 23/11/2023, às 15:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2719325** e o código CRC **3A0EA7B7**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Prof.^a Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof.^a Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Fernando Marcos dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretora

Prof.^a Alamanda Kfoury Pereira

Chefe do Departamento

Prof. Márcio Weissheimer Lauria

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora

Prof.^a Luciana Costa Faria

Subcoordenadora

Prof.^a Gilda Aparecida Ferreira

Colegiado

Prof.^a Adriana Maria Kakehasi

Prof.^a Claudia Alves Couto

Prof.^a Gilda Aparecida Ferreira

Prof.^a Karina Braga Gomes Borges

Prof.^a Luciana Costa Faria

Prof.^a Melissa Orlandin Premaor

Prof.^a Fábica Carolina Pereira Resende

*À minha família,
Marcelo, Mileide e Lucas,
por todo apoio.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe, Mileide, por todo o carinho e amparo, e ao meu pai, Marcelo, por ter se conectado ao Prof. Claudio Gelape em um evento no Colégio Logosófico, e ter aberto as portas para a mentoria da Prof.^a Claudia nestes 7 anos. Obrigado por terem apoiado minha carreira científica, mesmo nas semanas mais atarefadas e trabalhosas.

Agradeço ao meu irmão, Lucas, pela parceria desde sempre, e agora também na Medicina.

Agradeço ao Jhonatas, por todo o companheirismo e por sempre torcer por mim.

Agradeço à minha madrinha, Beatriz, e à minha avó, Terezinha, por terem sido exemplos na pesquisa.

Em memória dos meus avós, Zélia e Alcides, que estariam felizes e orgulhosos.

Agradeço à Prof.^a Cláudia, pelo interesse em me ensinar e engajar desde o 2º período da Faculdade de Medicina. Todo o resultado colhido foi fruto de uma parceria respeitosa, empática, edificante e inspiradora. Obrigado por se dedicar tanto ao meu aprendizado. Espero sempre poder retribuir.

Agradeço à Prof.^a Luciana, por ter agregado tanto durante toda a caminhada, sempre com muita simplicidade e amizade. Ao Guilherme, por ser inspiração de diligência e humildade. À Tereza Cal, por ser colaboradora tão especial e exemplo de dedicação. À Fernanda Osório e à Paula Vidigal, pela contribuição sempre amiga. À Teresa Ferrari, por ser um ensinamento de ciência e docência. Ao Eliabe e ao Bruno, pela cooperação.

Os êxitos só fazem sentido na carreira acadêmica quando são compartilhados com pessoas tão especiais como vocês. Obrigado pela caminhada em conjunto.

*E não há melhor resposta
que o espetáculo da vida:
vê-la desfiar seu fio,
que também se chama vida,
ver a fábrica que ela mesma,
teimosamente, se fabrica,
vê-la brotar como há pouco
em nova vida explodida;
mesmo quando é assim pequena
a explosão, como a ocorrida;
mesmo quando é uma explosão
como a de há pouco, franzina;
mesmo quando é a explosão
de uma vida severina.*

João Cabral de Melo Neto

“Morte e vida severina”

RESUMO

INTRODUÇÃO: Colangite esclerosante primária (CEP) está associada a um amplo espectro de fenótipos em diferentes populações advindas de contextos étnicos e raciais diversos. Este estudo teve como objetivo descrever as características clínicas e os desfechos da CEP em uma coorte multicêntrica de pacientes brasileiros.

MÉTODOS: Dados do Grupo de Interesse em Doenças Autoimunes e Colestáticas da Sociedade Brasileira de Hepatologia foram retrospectivamente revisados para avaliação de informações demográficas e características clínicas da CEP, assim como para estudar os desfechos, como a sobrevida livre de transplante.

RESULTADOS: A coorte incluiu 210 pacientes. Após exclusão de 33 (15,7%) indivíduos com CEP e síndrome de sobreposição com hepatite autoimune, 177 (97 homens, idade mediana 33 [21-42] anos) participantes com CEP isolada foram elegíveis para este estudo. A maioria dos pacientes (n = 139, 78,5%) eram sintomáticos e 104 (58,7%) tinham CEP avançada no momento do diagnóstico. Doença inflamatória intestinal associada foi observada em 78 (58,6%) dos pacientes investigados (n = 133), e a maioria deles tinha retocolite ulcerativa (n = 61, 78,2%). A sobrevida livre de transplante hepático ou óbito em 1 e 5 anos de seguimento foi de $92,3 \pm 2,1\%$ e $66,9 \pm 4,2\%$, respectivamente. CEP avançada ao diagnóstico, prurido, e bilirrubinas elevadas foram fatores de risco independentes para o desfecho adverso combinado. Mulheres foram significativamente mais velhas e tiveram níveis de bilirrubina sérica mais baixos que os homens ao diagnóstico, porém a sobrevida não esteve associada ao sexo. Aproximadamente 12,4% (n = 22) dos pacientes com CEP morreram e 32,8% (n = 58) foram submetidos a transplante hepático em um seguimento mediano de 5,3 e 3,2 anos, respectivamente.

CONCLUSÃO: Pacientes brasileiros multiétnicos com CEP apresentaram uma predominância menos pronunciada de sexo masculino e uma menor frequência de doença inflamatória intestinal do que caucasianos. Desfechos adversos foram mais frequentes, provavelmente devido à doença mais avançada ao diagnóstico.

Palavras-chave: colangite esclerosante primária; epidemiologia; brasil

ABSTRACT

BACKGROUND: Primary sclerosing cholangitis (PSC) is associated with a broad phenotypic spectrum in different populations from diverse ethnic and racial backgrounds. This study aimed to describe the clinical characteristics and outcomes of PSC in a multicenter cohort of patients from Brazil.

METHODS: Data from the Brazilian Cholestasis Study Group were retrospectively reviewed to assess demographic information and clinical characteristics of PSC, as well as the outcomes, such as transplantation-free survival.

RESULTS: This cohort included 210 patients. After excluding 33 (15.7%) patients with PSC and overlap syndrome of autoimmune hepatitis, 177 (97 males, median age 33 [21–42] years) with clear-cut PSC were eligible for this study. Most of the patients (n=139, 78.5%) were symptomatic, and 104 (58.7%) had advanced PSC at the time of diagnosis. Concurrent inflammatory bowel disease was observed in 78 (58.6%) of the investigated patients (n=133), and most of them had ulcerative colitis (n=61, 78.2%). The 1- and 5-year survival free of liver transplantation or death were 92.3±2.1% and 66.9±4.2%, respectively, and baseline advanced PSC, pruritus, and elevated bilirubin levels were independent risk factors for the composite adverse outcome. Females were significantly older and had lower bilirubin levels than males at baseline, but survival was not associated with sex. Approximately 12.4% (n=22) of patients with PSC died, and 32.8% (n=58) underwent liver transplantation at a median follow-up time of 5.3 and 3.2 years.

CONCLUSION: Multiethnic Brazilian PSC patients exhibited a less pronounced male predominance and a lower frequency of inflammatory bowel disease than Caucasians. Adverse outcomes were more frequent, probably due to advanced disease at baseline.

Keywords: primary sclerosing cholangitis; epidemiology; brazil

LISTA DE FIGURAS

Fluxograma 1: Fluxograma de inclusão e exclusão de participantes do estudo.....	31
Figure 1: Distribution of patients' age at PSC diagnosis according to sex (n = 177).....	50
Figure 2: Kaplan-Meier curves of transplant-free survival of patients with PSC (n = 177).....	51
Supplementary Figure 1: Description of Study Entry Decades for Patients with Primary Sclerosing Cholangitis (n = 177).....	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Sintomas descritos em diferentes coortes de colangite esclerosante primária.....19

Tabela 2: Contribuição para a amostra do estudo estratificada para cada cidade brasileira.....30

Table 1: Demographics, clinical and laboratory features of patients with PSC according to sex..48

Table 2: Factors associated with adverse outcomes, either liver transplantation or death, in patients with PSC.....52

Supplementary Table 1: Five and 10-year survival free of liver transplantation or death in patients with PSC.....54

Tabela (ANEXO I): Características clínicas da colangite esclerosante primária em diferentes coortes..... 56

LISTA DE ABREVIATURAS

AIH: *autoimmune hepatitis*

CEP: colangite esclerosante primária

CD: *Crohn's disease*

CI: *confidence interval*

DII: doença inflamatória intestinal

HR: *hazard ratio*

IBRAFIG: Instituto Brasileiro do Fígado

IBD: *inflammatory bowel disease*

IgG4: imunoglobulina G4

IQR: *interquartile range*

LT: *liver transplantation*

PSC: *primary sclerosing cholangitis*

SD: *standard deviation*

UC: *ulcerative colitis*

UDCA: *ursodeoxycholic acid*

ULN: *upper limit of normal*

SUMÁRIO

I.	Título.....	14
II.	Considerações iniciais.....	15
	1. Introdução.....	15
	2. Justificativa.....	17
	3. Antecedentes científicos.....	18
	4. Referências bibliográficas	24
III.	Objetivos.....	28
	1. Gerais.....	28
	2. Específicos.....	28
IV.	Métodos.....	29
	1. Coleta de dados.....	29
	2. Casuística.....	30
	3. Critérios de seleção.....	31
	4. Análises estatísticas.....	32
	5. Aspectos éticos.....	33
V.	Artigo científico.....	35
VI.	Considerações finais.....	55
VII.	Anexo I.....	56

I. TÍTULO

Inquérito brasileiro de colangite esclerosante primária: características clínicas e desfechos de uma população altamente miscigenada.

II. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1. INTRODUÇÃO

Colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença hepática crônica rara de etiologia desconhecida com um amplo espectro de manifestações clínicas (KARLSEN et al., 2017). Diversos estudos na Europa nórdica e nos Estados Unidos descreveram inicialmente o fenótipo da CEP em caucasianos (BARNER-RASMUSSEN et al., 2020; KINGHAM; KOCHAR; GRAVENOR, 2004; LINDKVIST et al., 2010; WEISMÜLLER et al., 2017; WIESNER; LARUSSO, 1980), entretanto são escassos estudos descrevendo as características da doença em outras partes do mundo, particularmente na população multirracial e altamente miscigenada da América Latina (MEHTA et al., 2020, 2021).

Com o surgimento de novas casuísticas caracterizando a CEP na Ásia e em países europeus ocidentais e mediterrâneos, foi observado que a doença apresenta menor prevalência geral e um fenótipo muito mais variado que o descrito em outras áreas geográficas (SARKAR; BOWLUS, 2016; TANAKA; TAKIKAWA, 2013). Estudos da Espanha (ESCORSELL et al., 1994), Cingapura (ANG et al., 2002), Coreia do Sul (YE et al., 2011) e Japão (TAKIKAWA et al., 2004; TAKIKAWA; MANABE, 1997) demonstraram uma prevalência bem menor na população geral quando comparado aos estudos europeus nórdicos iniciais (MOLODECKY et al., 2011), além de características clínicas diferentes das classicamente descritas, como uma distribuição etária bimodal (MEHTA et al., 2021; TAKIKAWA et al., 2004) e uma menor frequência de doença inflamatória intestinal (DII) associada (ATASEVEN et al., 2009; FRANCESCHET et al., 2016; GARIOUD et al., 2010; HADIZADEH et al., 2016; MÍNGUEZ SABATER et al., 2021; TANAKA et al., 2014). Ademais, a marcante predominância masculina vista em coortes europeias nórdicas não foi descrita em outras populações (FRANCESCHET et al., 2016; MÍNGUEZ SABATER et al., 2021; TAKIKAWA et al., 2004).

Não existem estudos latino-americanos descrevendo as características clínicas de pacientes com CEP (MEHTA et al., 2021). O Brasil tem uma população de origem altamente miscigenada com proporções ancestrais variáveis de genes indígenas, africanos e europeus misturados por meio do

tráfico de escravos, da povoação europeia e da mistura com povos indígenas nativos (GIOLO et al., 2012).

Com o objetivo de reunir dados sobre manifestações clínicas da CEP, a Sociedade Brasileira de Hepatologia promoveu um inquérito nacional multicêntrico com a proposta de descrever as particularidades da CEP na população brasileira.

2. JUSTIFICATIVA

A CEP foi inicialmente descrita em coortes caucasianas de origem genética homogênea, de forma que o conhecimento que se tem sobre as manifestações clínicas e complicações da doença é baseado principalmente em populações que não representam a realidade genética das demais partes do mundo. Estudos recentes em grupos populacionais de outras ancestralidades demonstraram que as características da CEP diferem significativamente daquelas descritas nos estudos caucasianos iniciais. Dessa forma, existe uma escassez de estudos em etnias pouco representadas ao que se refere à sua apresentação clínica, sintomas iniciais, predominância entre sexos, idade ao diagnóstico e mortalidade, aspectos que são essenciais para guiar o diagnóstico, prognóstico e tratamento desta condição. Metanálise recente (MEHTA et al., 2021) apresentou a lacuna de dados epidemiológicos da CEP na América Latina, de forma que este estudo seria importante para contribuir com o conhecimento global sobre a doença, além de permitir melhor abordagem diagnóstica e terapêutica da CEP no território brasileiro.

3. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

A. Características clínicas e fisiopatologia

A CEP é uma doença hepática colestática crônica de etiologia indefinida, caracterizada por estenose dos ductos biliares intra e/ou extra-hepáticos (KARLSEN et al., 2017; RABIEE; SILVEIRA, 2021) na ausência de outras causas secundárias inflamatórias, obstrutivas ou neoplásicas (LINDOR; KOWDLEY; HARRISON, 2015; SARKAR; BOWLUS, 2016).

Classicamente, a doença tem forte associação com doença inflamatória intestinal (DII), principalmente retocolite ulcerativa, podendo estar presente em até 80% dos pacientes (BOWLUS et al., 2023; KARLSEN et al., 2017; RABIEE; SILVEIRA, 2021; SARKAR; BOWLUS, 2016). Além disso, é descrito que 60 a 70% dos pacientes são homens, com idade ao diagnóstico de 30 a 40 anos de idade (LINDOR; KOWDLEY; HARRISON, 2015), conforme observado nas coortes que inicialmente descreveram a doença. Conhecer essa forte associação entre CEP e DII é importante, pois frequentemente a doença intestinal é assintomática, apesar de apresentar atividade histológica e endoscópica, o que reforça a importância de sua investigação ativa em pacientes com CEP (BOWLUS et al., 2023; KRUGLIAK CLEVELAND et al., 2018).

Acredita-se que a maioria dos pacientes apresentam-se assintomáticos com alterações laboratoriais sugestivas de colestase descobertas ao acaso (LINDOR; KOWDLEY; HARRISON, 2015; RABIEE; SILVEIRA, 2021) e, quando sintomática, a doença pode manifestar-se com fadiga, prurido e icterícia. Entretanto, os dados são heterogêneos em diferentes coortes (**Tabela 1**).

Laboratorialmente, a característica mais marcante da CEP é a elevação crônica da fosfatase alcalina, o que define o padrão colestático, podendo ocorrer também um aumento pronunciado de gama-glutamil transferase e modesto de aminotransferases (LINDOR; KOWDLEY; HARRISON, 2015). A dosagem de imunoglobulina G4 (IgG4) pode estar elevada em até 10% dos casos de CEP, e estes pacientes tendem a apresentar progressão acelerada da doença (LINDOR; KOWDLEY; HARRISON, 2015). Não há autoanticorpos específicos para CEP, embora anticorpos antinúcleo e anticitoplasma de neutrófilos possam ocorrer em mais de 50% dos casos, enquanto o anticorpo

antimitocôndria, característico da colangite biliar primária, encontra-se negativo (LINDOR; KOWDLEY; HARRISON, 2015; RABIEE; SILVEIRA, 2021).

Tabela 1: Sintomas descritos em diferentes coortes de colangite esclerosante primária

Autor (ano)	País	N	Assintomático (%)	Icterícia (%)	Prurido (%)
<i>América do Norte</i>					
Wiesner (1989)	Estados Unidos	174	21.0	59.0	59.0
Bambha (2003)	Estados Unidos	22	56.0	–	–
Kaplan (2007)	Canadá	49	57.1	6.1	10.2
<i>Europa do Norte</i>					
Broomé (1996)	Suécia	305	44.0	30.0	30.0
Kingham (2004)	Reino Unido	53	21.0	–	–
Lindkvist (2010)	Suécia	199	53.3	24.1	10.1
<i>Europa do Sul</i>					
Escorsell (1994)	Espanha	43	16.0	69.0	59.0
Garioud (2010)	França	150	48.0	–	–
Guerra (2019)	Espanha	277	64.6	8.3	10.8
Sabater (2021)	Espanha	55	63.0	–	–
<i>Ásia</i>					
Kochhar (1996)	Índia	18	16.7	83.3	–
Ang (2002)	Cingapura	10	20.0	10.0	–
Takiwaka (2004)	Japão	388	–	28.0	16.0
Ataseven (2009)	Turquia	35	51.7	20.0	31.4
Tanaka (2013)	Japão	197	55.0	25.0	17.0
Hadizadeh (2016)	Irã	154	–	62.3	51.9
Tibdewal (2019)	Índia	28	10.7	75.0	–

Ainda não existe um fluxo diagnóstico estabelecido para CEP, diferentemente do que ocorre na colangite biliar primária. Após exclusão de causas obstrutivas de colestase, a realização de colangiografia é essencial, sendo o método de escolha a colangiopancreatografia por ressonância magnética (COUTO et al., 2019), com sensibilidade de 86% e especificidade de 94%. Em casos duvidosos, é recomendado repetir o exame em centros de maior experiência (BOWLUS et al., 2023; SCHRAMM et al., 2017). A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada é uma alternativa invasiva, com riscos relevantes de complicações, e deve ser reservado para finalidades terapêuticas e coleta de material anatomopatológico, quando indicado (AABAKKEN et al., 2017; BOWLUS et al., 2023). Colangiografia negativa não exclui o diagnóstico de CEP, e biópsia hepática pode ser indicada em casos de dúvida diagnóstica (COUTO et al., 2019), mesmo que o achado típico de esclerose biliar em “casca-de-cebola” não seja sensível nem específico da CEP, mas achados comuns de biliopatia crônica podem direcionar o diagnóstico (BOWLUS et al., 2023).

Em suma, o diagnóstico de CEP é realizado em pacientes com alto grau de suspeição epidemiológica que não apresentam causas secundárias de colestase e que apresentem estenoses à colangiografia ou padrão histológico típico (BOWLUS et al., 2023; COUTO et al., 2019; KARLSEN et al., 2017; LINDOR; KOWDLEY; HARRISON, 2015; RABIEE; SILVEIRA, 2021).

A causa da CEP ainda é desconhecida, porém se entende que a lesão resultante dos múltiplos possíveis mecanismos patogênicos seja fibrose concêntrica frente à injúria biliar crônica (KARLSEN et al., 2017). Estudos genéticos foram capazes de identificar mais de 20 genes associados com a ocorrência da CEP, principalmente localizados no complexo genético dos antígenos leucocitários humanos, o que sugere que um componente da resposta imune adaptativa pode estar envolvida na injúria biliar (JIANG; KARLSEN, 2017). Outra teoria envolve o papel de produtos bacterianos intestinais que ultrapassam a barreira intestinal e estimulam uma resposta imune celular hepática (TABIBIAN; TALWALKAR; LINDOR, 2013). Por último, a toxicidade biliar também já foi estudada na fisiopatologia da doença, tanto por alterações em sua composição que incrementem sua toxicidade, quanto na deficiência de fatores protetivos do epitélio biliar, o que inclusive é o alicerce teórico para se indicar terapias baseadas em ácidos biliares, como o ácido ursodesoxicólico.

Embora hajam diversos estudos abordando processos patogênicos distintos, ainda é desconhecido o fator mais determinante para a doença, e algumas contradições invalidam teorias apresentadas, como a falta de eficácia de drogas imunossupressoras apesar da possível etiologia autoimune, a persistência da progressão da CEP mesmo após colectomia – que diminuiria a permeabilidade intestinal a produtos bacterianos – e a falta de eficácia do ácido ursodesoxicólico que deveria diminuir a toxicidade biliar (KARLSEN et al., 2017). O desconhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da doença dificulta o desenvolvimento de terapias e formas de prevenção adequadas.

B. Epidemiologia

Embora o paciente com CEP seja tipicamente um homem entre 30 e 40 anos com DII associada, a doença pode apresentar uma variedade de características clínicas conforme descrito em diversos estudos, a depender de: idade ao diagnóstico (*i.e.*, pediátrica, jovem adulto ou idoso), raça e etnia, presença e tipo de DII, padrão de estenoses (*i.e.*, grandes ou pequenos ductos, intra ou extra-hepáticos, e presença de estenose dominante), hepatite autoimune associada e níveis de IgG4 (SARKAR; BOWLUS, 2016). É incerto se essa variedade corresponde a particularidades étnicas ou a vieses de seleção de cada centro ou estudo. Algumas dessas características em diferentes coortes estão descritas na **Tabela 2**.

No início do século, a falta de dados epidemiológicos da CEP na população japonesa incentivou dois inquéritos nacionais, que demonstraram características inéditas e marcantes dessa etnia: pico etário bimodal (*i.e.*, 3ª e 7ª décadas de vida), baixa frequência de DII associada (*i.e.*, somente 37% dos pacientes com CEP) (TAKIKAWA et al., 2004; TAKIKAWA; MANABE, 1997), e menor prevalência geral da doença (TANAKA; TAKIKAWA, 2013). Interessantemente, a partir dos inquéritos japoneses é que se delineou e descreveu um importante diagnóstico diferencial da CEP: a colangite associada à IgG4 (HAMANO et al., 2007). Por fim, algumas das características japonesas foram também descritas em outras coortes, como o pico etário bimodal observado no Canadá (KAPLAN et al., 2007) e a baixa frequência de DII na coorte de Cingapura (ANG et al., 2002).

Inclusive, não somente a frequência de DII tem sido diferente entre coortes, mas características de pacientes com CEP e DII, em comparação com aqueles com CEP isolada, também têm variado entre diferentes estudos (MEHTA et al., 2021). Por exemplo, na Oceania, indivíduos com CEP e DII apresentam maior risco de morte e de neoplasias malignas que aqueles com CEP isolado (LIU et al., 2017; NGU et al., 2012), fato este que não foi observado em coortes asiáticas (KUMAGAI et al., 2018; YANAI et al., 2015). Essa contradição também é observada em outros estudos americanos e europeus (MEHTA et al., 2021), de forma que ainda não é claro o papel da DII no prognóstico da doença hepática.

Nota-se a importância da descrição de dados epidemiológicos em diferentes populações não somente para fins diagnósticos, mas também para melhor avaliação do prognóstico. A sobrevida livre de transplante, por exemplo, tem sido descrita como menor que 9 anos em alguns estudos individuais, ao mesmo tempo que em estudos populacionais, chega a 21 anos (BOONSTRA et al., 2013; BOWLUS et al., 2023). Existe ampla variação também na sobrevida de pacientes com CEP entre diferentes regiões e etnias (MEHTA et al., 2020), além das causas de morte – por exemplo, na Ásia a principal causa de morte na CEP é a descompensação hepática, enquanto que na Europa e na América do Norte, as neoplasias malignas são as principais causas de óbito (MEHTA et al., 2020). Não obstante, a sobrevida pós-transplante e taxa de recorrência no enxerto (STEENSTRATEN et al., 2019) têm sido descritas diferentemente entre coortes asiáticas e europeias/norte-americanas, podendo este achado estar associado a vieses relacionados a fatores dos centros incluídos, mas também a diferenças no antígeno leucocitário humano já descritas entre essas diferentes etnias (MEHTA et al., 2020).

Por fim, além das diferentes características citadas entre populações diversas, há a lacuna de dados referentes à América do Sul, que não possui nenhum estudo epidemiológico descrevendo a doença neste continente (MEHTA et al., 2020, 2021).

C. Prognóstico

Ainda não há um modelo de estratificação de risco consensual para a CEP, de forma que predição de desfechos ainda é uma avaliação limitada para a doença (CHAPMAN et al., 2010; KARLSEN et al., 2017). Diferentemente da colangite biliar primária, em que a redução de fosfatase alcalina com o uso de ácido ursodesoxicólico foi capaz de prever melhores desfechos, na CEP isso ainda não é claro, especialmente porque nesta doença os níveis de fosfatase flutuam naturalmente com imprevisibilidade ao longo do seu curso (KARLSEN et al., 2017). Diversos escores prognósticos foram propostos, mas ainda não são validados ou recomendados para uso clínico.

Infelizmente ainda não há tratamento proposto que diminua a incidência de evolução para hepatopatia avançada na CEP, e com isso esta complicação torna-se parte da história natural da doença, bem como o manejo da hipertensão portal (CHAPMAN et al., 2010; LINDOR;

KOWDLEY; HARRISON, 2015). Dessa forma, embora uma condição rara, a CEP é considerada, em países como os Estados Unidos, uma das cinco principais etiologias associadas ao transplante hepático (BOONSTRA et al., 2013), principalmente por ser o único tratamento definitivo da cirrose descompensada com impacto na sobrevida (LINDOR; KOWDLEY; HARRISON, 2015). Embora variável na literatura, o tempo mediano entre o diagnóstico da CEP e sua evolução para transplante hepático ou óbito é aproximadamente 10 a 12 anos (TISCHENDORF et al., 2007; WIESNER et al., 1989).

Além do prognóstico reservado relacionado à progressão CEP, especialmente pela ausência de um tratamento eficaz, há ainda o risco elevado de neoplasias malignas associado com a condição, principalmente o colangiocarcinoma e o câncer de vesícula biliar, pela colestase crônica, o hepatocarcinoma, pela cirrose hepática, e o carcinoma colorretal, pela DII associada (CHAPMAN et al., 2010; KARLSEN et al., 2017; LINDOR; KOWDLEY; HARRISON, 2015; MEHTA et al., 2021) – sendo o risco do câncer colorretal ainda maior quando associado à CEP do que na DII isolada.

Estudos descrevendo os desfechos da CEP ao redor do mundo têm sido publicados nos últimos anos, permitindo uma avaliação das diferenças regionais. As causas de morte variam em diferentes coortes, sendo a falência hepática a principal causa na Ásia e neoplasias malignas a principal tanto na Europa quanto na América do Norte. Há diferenças também na frequência de colangiocarcinoma, que é maior na Ásia oriental que no resto do mundo, e na ocorrência de DII associada, que varia amplamente ao redor do mundo, embora ainda haja lacunas epidemiológicas como na América Latina (MEHTA et al., 2021).

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AABAKKEN, L. et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. **Journal of Hepatology**, 2017.
- ANG, T. L. et al. Clinical profile of primary sclerosing cholangitis in Singapore. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 17, n. 8, p. 908–913, ago. 2002.
- ATASEVEN, H. et al. Primary sclerosing cholangitis in Turkish patients: characteristic features and prognosis. **Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT**, v. 8, n. 3, p. 312–5, jun. 2009.
- BARNER-RASMUSSEN, N. et al. Epidemiology, risk of malignancy and patient survival in primary sclerosing cholangitis: a population-based study in Finland. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 55, n. 1, p. 74–81, 2 jan. 2020.
- BOBERG, K. M. et al. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. **Journal of Hepatology**, v. 54, n. 2, p. 374–385, fev. 2011.
- BOONSTRA, K. et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. **Hepatology**, v. 58, n. 6, p. 2045–2055, dez. 2013.
- BOWLUS, C. L. et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. **Hepatology**, v. 77, n. 2, p. 659–702, fev. 2023.
- CHAPMAN, R. et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. **Hepatology**, v. 51, n. 2, p. 660–678, fev. 2010.
- COUTO, C. A. et al. Update of the Brazilian Society of Hepatology recommendations for diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 56, n. 2, p. 232–241, jun. 2019.
- DE FRANCHIS, R.; BAVENO VI FACULTY. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. **Journal of hepatology**, v. 63, n. 3, p. 743–52, set. 2015.
- ESCORSELL, A. et al. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. Spanish Association for the Study of the Liver. **Journal of hepatology**, v. 21, n. 5, p. 787–91, nov. 1994.
- FRANCESCHET, I. et al. Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel

disease: An observational study in a Southern Europe population focusing on new therapeutic options. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 28, n. 5, p. 508–513, 2016.

GARIOUD, A. et al. Characteristics and clinical course of primary sclerosing cholangitis in France: A prospective cohort study. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 22, n. 7, p. 842–847, 2010.

GIOLO, S. R. et al. Brazilian urban population genetic structure reveals a high degree of admixture. **European journal of human genetics : EJHG**, v. 20, n. 1, p. 111–6, jan. 2012.

HADIZADEH, M. et al. Prevalence of inflammatory bowel disease among patients with primary sclerosing cholangitis in Iran. **Arab Journal of Gastroenterology**, v. 17, n. 1, p. 17–19, 2016.

HAMANO, H. et al. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis Should Be Included as an Exclusion Criterion for the Diagnosis of Primary Sclerosing Cholangitis. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 102, n. 3, p. 691–692, mar. 2007.

JIANG, X.; KARLSEN, T. H. Genetics of primary sclerosing cholangitis and pathophysiological implications. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 14, n. 5, p. 279–295, 15 maio 2017.

KAPLAN, G. G. et al. The Burden of Large and Small Duct Primary Sclerosing Cholangitis in Adults and Children: A Population-Based Analysis. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 102, n. 5, p. 1042–1049, maio 2007.

KARLSEN, T. H. et al. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. **Journal of Hepatology**, v. 67, n. 6, p. 1298–1323, dez. 2017.

KINGHAM, J. G. C.; KOCHAR, N.; GRAVENOR, M. B. Incidence, clinical patterns, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in South Wales, United Kingdom. **Gastroenterology**, v. 126, n. 7, p. 1929–1930, jun. 2004.

KRUGLIAK CLEVELAND, N. et al. Patients With Ulcerative Colitis and Primary Sclerosing Cholangitis Frequently Have Subclinical Inflammation in the Proximal Colon. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 16, n. 1, p. 68–74, jan. 2018.

KUMAGAI, J. et al. Clinical characteristics and outcomes of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in Japanese patients. **PLOS ONE**, v. 13, n. 12, p. e0209352, 20 dez. 2018.

LINDKVIST, B. et al. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in sweden. **Hepatology**, v. 52, n. 2, p. 571–577, ago. 2010.

- LINDOR, K. D.; KOWDLEY, K. V.; HARRISON, E. M. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. **American Journal of Gastroenterology**, v. 110, n. 5, p. 646–659, maio 2015.
- LIU, K. et al. Epidemiology and outcomes of primary sclerosing cholangitis with and without inflammatory bowel disease in an Australian cohort. **Liver International**, v. 37, n. 3, p. 442–448, mar. 2017.
- LUDWIG, J. et al. Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. **Hepatology**, v. 1, n. 6, p. 632–640, nov. 1981.
- MEHTA, T. I. et al. Geoepidemiologic variation in outcomes of primary sclerosing cholangitis. **World Journal of Hepatology**, v. 12, n. 4, p. 116–124, 27 abr. 2020.
- MEHTA, T. I. et al. Global Incidence, Prevalence, and Features of Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver**, p. Ahead of print, jul. 2021.
- MÍNGUEZ SABATER, A. et al. Characteristics and impact of sex in a cohort of patients with primary sclerosing cholangitis: Experience of a transplant center in the Mediterranean basin. **Gastroenterologia y hepatologia**, p. Ahead of Print, maio 2021.
- MOLODECKY, N. A. et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis. **Hepatology**, v. 53, n. 5, p. 1590–1599, 2011.
- NGU, J. H. et al. Mortality and the risk of malignancy in autoimmune liver diseases: A population-based study in Canterbury, New Zealand. **Hepatology**, v. 55, n. 2, p. 522–529, fev. 2012.
- RABIEE, A.; SILVEIRA, M. G. Primary sclerosing cholangitis. **Translational gastroenterology and hepatology**, v. 6, p. 29, 2021.
- SARKAR, S.; BOWLUS, C. L. Primary Sclerosing Cholangitis: Multiple Phenotypes, Multiple Approaches. **Clinics in liver disease**, v. 20, n. 1, p. 67–77, fev. 2016.
- SCHRAMM, C. et al. Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC-A position statement from the International PSC Study Group. **Hepatology**, v. 66, n. 5, p. 1675–1688, 29 nov. 2017.
- STEENSTRATEN, I. C. et al. Systematic review with meta-analysis: risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 49, n. 6, p. 636–643, mar. 2019.

- TABIBIAN, J. H.; TALWALKAR, J. A.; LINDOR, K. D. Role of the Microbiota and Antibiotics in Primary Sclerosing Cholangitis. **BioMed Research International**, v. 2013, p. 1–7, 2013.
- TAKIKAWA, H. et al. Analysis of 388 cases of primary sclerosing cholangitis in Japan Presence of a subgroup without pancreatic involvement in older patients. **Hepatology Research**, v. 29, n. 3, p. 153–159, jul. 2004.
- TAKIKAWA, H.; MANABE, T. Primary sclerosing cholangitis in Japan - Analysis of 192 cases. **Journal of Gastroenterology**, v. 32, n. 1, p. 134–137, 1997.
- TANAKA, A. et al. Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan. **Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences**, v. 21, n. 1, p. 43–50, 2014.
- TANAKA, A.; TAKIKAWA, H. Geoepidemiology of primary sclerosing cholangitis: A critical review. **Journal of Autoimmunity**, v. 46, p. 35–40, out. 2013.
- TISCHENDORF, J. J. W. et al. Characterization, Outcome, and Prognosis in 273 Patients with Primary Sclerosing Cholangitis: A Single Center Study. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 102, n. 1, p. 107–114, jan. 2007.
- WEISMÜLLER, T. J. et al. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. **Gastroenterology**, v. 152, n. 8, p. 1975–1984.e8, jun. 2017.
- WIESNER, R. H. et al. Primary sclerosing cholangitis: Natural history, prognostic factors and survival analysis. **Hepatology**, v. 10, n. 4, p. 430–436, out. 1989.
- WIESNER, R. H.; LARUSSO, N. F. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. **Gastroenterology**, v. 79, n. 2, p. 200–206, ago. 1980.
- YANAI, H. et al. Prognosis of Primary Sclerosing Cholangitis in Israel is Independent of Coexisting Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 9, n. 2, p. 177–184, 1 fev. 2015.
- YE, B. D. et al. Clinical characteristics of ulcerative colitis associated with primary sclerosing cholangitis in Korea. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 17, n. 9, p. 1901–1906, set. 2011.

III. OBJETIVOS

1. GERAIS

- Descrever as características clínicas e os desfechos da CEP em indivíduos de uma população altamente miscigenada composta por brasileiros de várias regiões do país;
- Comparar o fenótipo clínico e os desfechos da CEP em indivíduos brasileiros com os descritos em outras populações ao redor do mundo.

2. ESPECÍFICOS

- a) Descrever a distribuição etária relacionada à idade de diagnóstico da CEP;
- b) Apresentar as manifestações iniciais mais comuns ao diagnóstico em indivíduos com CEP;
- c) Comparar as manifestações e complicações da CEP entre os sexos masculino e feminino;
- d) Descrever as principais desordens autoimunes e comorbidades associadas em indivíduos brasileiros com CEP;
- e) Investigar a frequência de DII quanto ao momento do seu diagnóstico em relação à CEP, sua associação com a gravidade da doença hepática e preditores do seu diagnóstico;
- f) Apresentar a frequência de doença hepática avançada ao diagnóstico de CEP;
- g) Descrever a mortalidade e a sobrevida livre de transplante hepático em indivíduos com CEP acompanhados por centros de hepatologia brasileiros.

IV. MÉTODOS

1. COLETA DE DADOS

Trata-se de estudo de coorte observacional retrospectivo multicêntrico realizado por meio do banco de dados referente ao inquérito nacional de CEP promovido pela Sociedade Brasileira de Hepatologia e coordenado pela Universidade Federal de Minas Gerais. Durante o período de janeiro de 2019 a janeiro de 2021, foi enviado um questionário padronizado aos principais centros de hepatologia do Brasil para criação de um banco de dados nacional de pacientes portadores de CEP.

Os dados obtidos de prontuários médicos incluíram: sexo, idade ao diagnóstico, características clínicas e laboratoriais ao início do seguimento, presença de doenças autoimunes ou DII associadas, tratamento com ácido ursodesoxicólico, desfechos como transplante hepático e óbito, e data do último seguimento.

Os exames laboratoriais coletados do prontuário incluíram: fosfatase alcalina, gama-glutamilttransferase, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, bilirrubinas, albumina, tempo de protrombina e contagem de plaquetas.

CEP avançada foi considerada como estadio de Ludwig III ou IV (LUDWIG et al., 1981) quando biópsia hepática estivesse disponível, ou na presença de achados compatíveis com doença hepática crônica avançada compensada, como varizes esofagogástricas, contorno irregular do fígado ou circulação colateral aos exames de imagem, esplenomegalia ou plaquetopenia (DE FRANCHIS; BAVENO VI FACULTY, 2015), e doença hepática crônica avançada descompensada por meio de hemorragia digestiva alta, ascite ou encefalopatia hepática.

2. CASUÍSTICA

Vinte e três centros de hepatologia do Brasil incluíram dados de 210 pacientes diagnosticados com CEP entre 1991 e 2021 (Tabela 1).

Tabela 2: Contribuição para a amostra do estudo estratificada para cada cidade brasileira

Localidade	Amostra
Belo Horizonte - MG	77
Salvador - BA	25
Rio de Janeiro - RJ	24
Brasília - DF	18
Campinas - SP	16
Fortaleza - CE	12
Vitória - ES	8
Uberaba - MG	5
Niterói - RJ	4
Curitiba - PR	4
Uberlândia - MG	3
Porto Alegre - RS	4
Ribeirão Preto - SP	3
São Luís - MA	2
São José dos Campos - SP	2
Caxias do Sul - RS	1
São Paulo - SP	1
Manaus - AM	1

AM, Amazonas; BA, Bahia; CE, Ceará; DF, Distrito Federal; ES, Espírito Santo; MA, Maranhão; MG, Minas Gerais; PR, Paraná; RJ, Rio de Janeiro; RS, Rio Grande do Sul; SP, São Paulo.

3. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

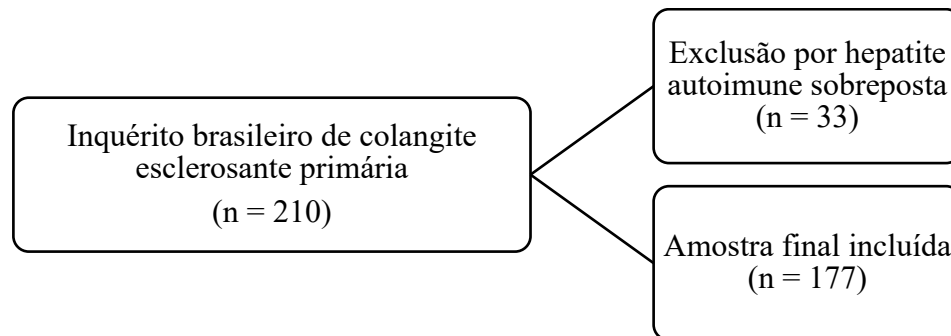
Definição de casos de CEP:

O diagnóstico de CEP foi definido pela presença de colestase associada a características sugestivas da doença em exames de imagem realizados (*i.e.*, ressonância magnética ou colangiografia endoscópica retrógrada) (CHAPMAN et al., 2010; COUTO et al., 2019; LINDOR; KOWDLEY; HARRISON, 2015). Variantes da CEP também foram incluídas por meio de seu diagnóstico conforme recomendado por diretrizes, como CEP de pequenos ductos (CHAPMAN et al., 2010; COUTO et al., 2019) e CEP sobreposta à hepatite autoimune (BOBERG et al., 2011).

Crítérios de inclusão: diagnóstico de CEP confirmado por médico especialista em centro de referência brasileiro.

Crítério de exclusão: outras causas conhecidas de doença hepática crônica, como: doença hepática alcoólica, hepatite medicamentosa, colangite biliar primária, doença de Wilson, hemocromatose, deficiência de alfa-1-antitripsina, hepatite viral ou doença hepática gordurosa não-alcoólica.

Fluxograma 1: Fluxograma de inclusão e exclusão de participantes do estudo



4. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados coletados foram armazenados em um banco de dados. Foram realizadas análises estatísticas pelo *software* SSPS versão 25.0 (IBM, EUA). Variáveis categóricas foram reportadas como número absoluto e porcentagem. A distribuição de variáveis contínuas foram avaliadas pelo teste de Shapiro-Wilk, e aquelas com distribuição Gaussiana serão expressas como média e desvio-padrão, enquanto àqueles de distribuição não-normal foram expressas como mediana e intervalo interquartil. Análises univariadas foram realizadas por meio dos testes de qui-quadrado ou exato de Fisher, conforme apropriado, para variáveis categóricas, enquanto variáveis contínuas foram analisadas por meio do teste T de Student ou U de Mann-Whitney, conforme distribuição dos dados. Regressão de Cox uni e multivariada foi utilizada para avaliar o impacto de covariáveis nos desfechos combinados (i.e., transplante hepático ou óbito). Variáveis cujo valor-p em análise univariada foi menor que 0,20 na regressão de Cox foram incluídas em regressão de Cox multivariada pelo método de *backward*, contanto que não houvesse colinearidade entre as variáveis (i.e., *variance inflation factor* < 2,5 e tolerância > 0,4). Os resultados foram reportados como *hazard ratio* e intervalo de confiança 95%. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a sobrevida livre de transplante hepático, e o teste de *log-rank* foi utilizado para comparar distribuições da sobrevida entre dois grupos. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

5. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo já foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 98626218.6.1001.5149).

V. ARTIGO CIENTÍFICO

Periódico: *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*

ISSN: 2291-2789 (Print) / 2291-2797 (Online)

Título: *Clinical features and outcomes of primary sclerosing cholangitis in the highly-admixed Brazilian population*

DOI: 10.1155/2021/7746401

PMID: 34805028

Data de publicação: 10 de novembro de 2021

Citação: Nardelli MJ, Bittencourt PL, Cançado GGL, Faria LC, Villela-Nogueira CA, Rotman V, Silva de Abreu E, Maria Farage Osório F, Evangelista AS, Sampaio Costa Mendes L, Ferraz de Campos Mazo D, Hyppolito EB, de Souza Martins A, Codes L, Signorelli IV, Perez Medina Gomide G, Agoglia L, Alexandra Pontes Ivantes C, Ferreira de Almeida E Borges V, Coral GP, Eulira Fontes Rezende R, Lucia Gomes Ferraz M, Raquel Benedita Terrabuio D, Luiz Rachid Cançado E, Couto CA. *Clinical Features and Outcomes of Primary Sclerosing Cholangitis in the Highly Admixed Brazilian Population. Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Nov 10;2021:7746401.

CLINICAL FEATURES AND OUTCOMES OF PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS IN THE HIGHLY-ADMIXED BRAZILIAN POPULATION

Mateus Jorge Nardelli¹, Paulo Lisboa Bittencourt^{2,3}, Guilherme Grossi Lopes Cançado^{1,4}, Luciana Costa Faria¹, Cristiane Alves Villela-Nogueira⁵, Vivian Rotman⁵, Eliabe Silva de Abreu¹, Fernanda Maria Farage Osório¹, Andreia Silva Evangelista⁵, Liliana Sampaio Costa Mendes⁶, Daniel Ferraz de Campos Mazo⁷, Elodie Bonfim Hyppolito⁸, Adrielly de Souza Martins⁹, Liana Codes², Izabelle Venturini Signorelli¹⁰, Geisa Perez Medina Gomide¹¹, Luciana Agoglia¹², Claudia Alexandra Pontes Ivantes¹³, Valéria Ferreira de Almeida e Borges¹⁴, Gabriela Perdomo Coral¹⁵, Rosamar Eulira Fontes Rezende¹⁶, Maria Lucia Gomes Ferraz¹⁷, Debora Raquel Benedita Terrabuio¹⁸, Eduardo Luiz Rachid Cançado¹⁸, Claudia Alves Couto¹

¹ Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

² Hospital Português, Salvador, Brazil.

³ Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Brazil.

⁴ Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

⁵ Faculdade de Medicina, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

⁶ Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, Brazil.

⁷ Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil.

⁸ Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil.

⁹ Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Salvador, Brazil.

¹⁰ Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Vitória, Brazil.

¹¹ Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, Brazil.

¹² Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Brazil.

¹³ Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, Brazil.

¹⁴ Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Brazil.

¹⁵ Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

¹⁶ Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil.

¹⁷ Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil.

¹⁸ Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.

Correspondence should be addressed to Claudia Alves Couto at clalcouto@gmail.com

Abstract

BACKGROUND: Primary sclerosing cholangitis (PSC) is associated with a broad phenotypic spectrum in different populations from diverse ethnic and racial backgrounds. This study aimed to describe the clinical characteristics and outcomes of PSC in a multicenter cohort of patients from Brazil.

METHODS: Data from the Brazilian Cholestasis Study Group were retrospectively reviewed to assess demographic information and clinical characteristics of PSC, as well as the outcomes, such as transplantation-free survival.

RESULTS: This cohort included 210 patients. After excluding 33 (15.7%) patients with PSC and overlap syndrome of autoimmune hepatitis, 177 (97 males, median age 33 [21–42] years) with clear-cut PSC were eligible for this study. Most of the patients (n=139, 78.5%) were symptomatic, and 104 (58.7%) had advanced PSC at the time of diagnosis. Concurrent inflammatory bowel disease was observed in 78 (58.6%) of the investigated patients (n=133), and most of them had ulcerative colitis (n=61, 78.2%). The 1- and 5-year survival free of liver transplantation or death were $92.3 \pm 2.1\%$ and $66.9 \pm 4.2\%$, respectively, and baseline advanced PSC, pruritus, and elevated bilirubin levels were independent risk factors for the composite adverse outcome. Females were significantly older and had lower bilirubin levels than males at baseline, but survival was not associated with sex. Approximately 12.4% (n=22) of patients with PSC died, and 32.8% (n=58) underwent liver transplantation at a median follow-up time of 5.3 and 3.2 years.

CONCLUSION: Multiethnic Brazilian PSC patients exhibited a less pronounced male predominance and a lower frequency of inflammatory bowel disease than Caucasians. Adverse outcomes were more frequent, probably due to advanced disease at baseline.

Keywords: primary sclerosing cholangitis; epidemiology; ethnic origin; health disparities; Brazil

Introduction

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a rare chronic cholestatic liver disease of unknown etiology with a wide spectrum of clinical features [1]. Although studies in northern Europe and the United States have extensively characterized the characteristics of PSC in Caucasians [2–6], there is a paucity of data on disease expression in other parts of the world, particularly in the multiracial and highly admixed population of Latin America [7, 8]. With the emergence of several reports from Asia and western and southern European countries, it has been observed that PSC exhibits a much more varied phenotype and lower disease prevalence than those in other geographical areas [9, 10]. Studies from Spain [11], Singapore [12], Korea [13], and Japan [14, 15] have reported a much lower prevalence of disease in the general population compared to previous northern European studies [16], and clinical characteristics that differ from those classically described, such as a bimodal age of distribution [8, 15] and a lower frequency of concurrent inflammatory bowel disease (IBD) [17–22]. Furthermore, the marked male predominance observed in northern European patients with PSC has not been reported in other populations [15, 17, 18]. However, some studies [1, 5, 23] have suggested that PSC in females may be underdiagnosed as it tends to be more quiescent and less aggressive than PSC in males.

To our knowledge, there are no studies from Latin America that describe the clinical characteristics of patients with PSC [8]. Brazil has a population of highly admixed origin, with varying proportions of genetic ancestry of Native American, African, and European origins, shaped by local historical interactions between migrants brought by the slave trade and European settlement and the Amerindian population [24]. To gather data on the clinical characteristics of PSC and primary biliary cholangitis in the country, the Brazilian Society of Hepatology sponsored a multicenter cooperative consortium named the Brazilian Cholestasis Study Group [25]. This study aimed to describe the clinical characteristics and outcomes of PSC in Brazilians and evaluate the influence of sex on disease expression and outcomes.

Patients and Methods

Study population and case definition

Patients diagnosed with PSC between 1991 and 2021 in 23 different hepatology centers across the country were enrolled in this retrospective study. The inclusion criteria were the diagnosis of PSC, which was considered in the presence of cholestasis and compatible imaging characteristics of PSC disclosed either by magnetic resonance imaging or endoscopic retrograde cholangiography, as recommended by national and international guidelines [26–28]. Small duct PSC was considered in the presence of typical histological features of PSCs in patients with IBD with normal bile ducts on cholangiography [26, 27]. In this study, the overlap syndrome of autoimmune hepatitis (AIH) and PSC was defined based on typical findings of PSC in patients with additional diagnostic criteria for AIH, as suggested by the International Autoimmune Study Group [29]. The exclusion criteria included the diagnosis of other concomitant liver diseases, including overlap syndrome. Clinical, endoscopic, cross-sectional imaging, and histological data were used to define IBD and its subtypes according to established guidelines [30, 31]. Advanced PSC was considered based on the presence of Ludwig PSC stages III or IV [32] whenever liver biopsy results were available or in the presence of findings compatible with compensated advanced chronic liver disease, such as the presence of esophagogastric varices, irregular external contour of the liver or evidence of collateral circulation on imaging, splenomegaly and low platelet counts [33], or decompensated cirrhosis with variceal bleeding, hepatic encephalopathy, or ascites.

Data collection

Investigators were asked to identify all patients with PSC who had been followed at their center during the time of the survey and to fill in a standardized database provided by the Brazilian Cholestasis Study Group [25]. Data were retrospectively assessed to evaluate demographic, clinical, and laboratory characteristics of PSC, as well as disease outcomes, such as liver transplantation (LT) and death.

Data collected from medical records included sex, age at diagnosis, baseline clinical and laboratory characteristics, presence of concurrent autoimmune diseases and IBD, treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA), outcomes, such as LT or death, and last follow-up visit.

This study was approved by the Federal University of Minas Gerais Ethics Committee Board (CAAE 98626218.6.1001.5149) and conducted following the ethical standards of the Helsinki Declaration.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS 25.0 software (IBM, USA). Categorical variables were reported as absolute numbers and percentages. The continuous variable distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test, and those with Gaussian distribution were expressed as mean and standard deviation (SD) or as the median and interquartile range (IQR) if the distribution was skewed. Univariate analysis was performed using the chi-square or Fisher’s exact test, as appropriate, for categorical variables. Based on the data distribution, continuous variables were analyzed using the Student’s t-test or Mann–Whitney U test. Univariate and multivariable Cox regression analyses were used to assess the impact of covariates on combined adverse events (*i.e.*, LT or death). Variables with a $p < 0.20$ were enrolled in the multivariable Cox regression using the backward method, as long as there was no collinearity between variables (*i.e.*, variance inflation factor < 2.5 , tolerance > 0.4), and the results were reported as the hazard ratio and 95% confidence interval (95%CI). The Kaplan–Meier method was used to estimate transplantation-free survival, and the log-rank test was performed to compare the survival distributions between the two groups. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Patient characteristics

The initial cohort included 210 patients with PSC. Thirty-three (15.7%) were diagnosed with PSC and AIH overlap syndrome and, therefore, were excluded. The remaining individuals were eligible for inclusion. **Table 1** summarizes the clinical and laboratory data of the remaining 177 patients with PSC (54.8% males, median age 33 [21–42] years). **Figure 1** shows the age distribution of patients with PSC. The majority of patients were within 20–39 years of age ($n=81$, 45.8%) and presented symptoms ($n=139$, 78.5%) at the time of PSC diagnosis, mainly jaundice ($n=93$, 52.5%) and pruritus ($n=78$, 44.1%). **Supplementary Figure 1** shows the distribution of the study entry decades (*i.e.*, 1991–2001, 2001–2011, and 2011–2021). Most of the patients had large-duct PSC ($n=154$, 87%), and 33 patients were screened for concurrent IBD and 58.6% of them had ulcerative colitis (UC) ($n=61$), Crohn’s disease (CD) ($n=13$), or indeterminate colitis ($n=4$). The remaining patients refused to undergo colonoscopy or cross-sectional imaging, mainly due to the

absence of symptoms. The mean age at the time of IBD diagnosis was 26 ± 12 years in males and 32 ± 16 years in females ($p=0.097$). The date of IBD diagnosis was available in 67 of 78 cases of IBD. The diagnosis of IBD was performed at a median 1 year before PSC diagnosis (IQR: 6 years before the diagnosis of PSC to 1-year postdiagnosis). IBD was diagnosed before, at the same time, or after PSC diagnosis in 42/67 (62.7%), 17/67 (25.4%), and 8/67 (11.9%) patients, respectively. Advanced PSC was present at baseline in 104 patients (58.7%). Neoplasms were observed in only 11 patients (6.2%). The majority of the patients ($n=142$, 80.2%) were treated with UDCA. After a median follow-up of 70 (31–126) months, 22 (12.4%) patients died, and 58 (32.7%) underwent LT. The follow-up time to LT or death was 39 (15–74) and 64 ± 51 months, respectively. The Kaplan–Meier survival estimate of the entire cohort is described in **Figure 2**. The 1- and 5-year survival rates of these patients were $92.3\pm 2.1\%$ and $66.9\pm 4.2\%$, respectively.

Factors associated with sex

Females with PSC had an older age at diagnosis (36 [23–45] vs. 29 [19–40] years in males, $p=0.046$) and lower baseline bilirubin levels (1.2 [0.6–4.2] vs. 2.3 [0.9–7.6] times the upper limit of normal in males, $p=0.011$) compared to their counterparts. No other clinical or laboratory characteristics, including IBD and disease outcomes, were associated with sex, except the fact that females had IBD diagnosis more frequently before (79.3% vs. 50.0%; $p=0.007$) and less frequently after (6.9% vs. 39.5%; $p=0.007$) the detection of PSC than males.

Predictors of adverse outcomes

Univariate analysis of clinical and laboratory parameters associated with adverse outcomes (death or LT), showed that symptomatic presentation, pruritus, weight loss, alkaline phosphatase, total bilirubin, and advanced PSC at baseline were associated with adverse outcomes. In the multivariable analysis, pruritus, total bilirubin, and advanced PSC were independently associated with mortality or LT (**Table 2**). Other variables, including sex and the presence of concurrent IBD or UDCA treatment, were not related to death and/or LT. **Supplementary Table 1** shows the 5- and 10-year survival free of death and/or LT for each of the categorical variables analyzed in **Table 2**.

Discussion

This study evaluated 177 Brazilian patients diagnosed with PSC. Most patients were aged 20–39 years old, almost half of them were females, and less than 60% had concurrent IBD. The majority of patients had symptoms at presentation and signs of advanced PSC. Females were diagnosed at an older age with lower baseline bilirubin levels. The 1- and 5-year transplantation-free survival rates were 92.3% and 66.9%, respectively, and the outcomes were independently associated with baseline advanced liver disease, pruritus, and elevated bilirubin levels.

To our knowledge, this is the first study from Latin America to describe the demographics, clinical characteristics and outcomes of patients with PSC [8]. Our findings are divergent from those of previous reports from the United Kingdom [3, 34], the US [2, 35], and Scandinavia [4, 36, 37], which reported a marked male preponderance and a higher frequency of concurrent IBD observed, respectively, in 62–68% and 62–81% of those patients with PSC, but consistent with other studies from western and southern Europe and Asia [15, 22, 38], which have shown a higher frequency of female patients with PSC and a lower prevalence of concurrent IBD. The largest study to date on the phenotype of PSC was conducted by the International PSC Study Group, which evaluated more than 7,000 patients with PSC [5]. In this study, 65.5% of the patients were male, and 70% had concurrent IBD, but most of the patients were recruited from centers in northern Europe, the British Isles, Germany, and North America. Different results were reported by a recent meta-analysis that evaluated the global incidence and prevalence as well as the phenotype of patients with PSC from different parts of the world [8]. The authors have described heterogeneity in incidence and prevalence rates, which were generally much higher in reports from northern Europe and North America than in southern Europe and Asia [8]. In these studies, male predominance and frequency of IBD tended to be less marked in low-prevalence regions than in high-prevalence regions such as northern Europe. The lower frequency of concurrent IBD in this study was aligned with studies from southern Europe and Asia [11, 15, 18]. As reported elsewhere [5, 8], UC was much more common than CD, but different from other reports [5, 39], no association was found between sex and the occurrence of concurrent IBD. Mehta et al. also observed the bimodal age distribution of PSC with relative peaks of age between 15 and 35 years [8]. These findings were previously described in Japan, but different age peaks were observed in the third and seventh decades of life. In this study, no bimodal distribution was observed since most of our

patients were in the third to fourth decade of life, as previously described elsewhere [1, 3–5]. However, it is impossible to exclude the impact of referral bias since all of our patients were recruited from hepatology centers that treat with liver disease in adults.

In this study, females with PSC were diagnosed at an older age compared to males and probably had less advanced disease, considering their baseline levels of bilirubin. A previous study have reported that females were significantly older at the time of disease presentation than males [5] and had a less severe and progressive disease [5]. Based on these findings, it has been hypothesized that the later onset of the disease and the milder course of PSC observed in females may be due to a slower progression of the disease from subclinical disease to full-blown PSC [1, 5, 8, 23]. However, it must be noted that survival in this study was not associated with sex.

Survival in patients with PSC is highly variable due to several factors, including demographics, the occurrence of symptoms, presence of large duct vs. small duct PSC, concurrent IBD and/or cholangiocarcinoma, baseline bilirubin levels, clinical, biochemical, imaging and/or histological signs of advanced disease, presence of portal hypertension, decompensated liver disease, and access to LT [1, 7, 40, 41]. Few studies have been conducted on the natural history of PSC in Latin America, Africa, and Asia [7], and there is still a gap in the knowledge of disease outcomes in underrepresented regions. This study revealed a lower survival of the disease compared to other cohorts of patients [41], particularly in those with advanced PSC, pruritus, and higher baseline bilirubin levels. Compared to other reports [3, 6, 43, 15, 20, 22, 35, 36, 38, 39, 42], a higher percentage of our patients underwent LT due to the presence of advanced disease at baseline or possibly due to referral bias, as some of our patients were enrolled in tertiary care centers with the availability of LT. Taken together, these findings may also highlight that the diagnosis of PSC may be delayed in Brazil or not suspected or screened properly in patients with IBD.

Interestingly, our reported frequency of cholangiocarcinoma was lower than that reported in previous reports [44]. However, the prevalence of cholangiocarcinoma widely varies between different studies, which can be due to the population evaluated (*i.e.*, transplantation centers tend to report a higher number of cases compared to population-based studies) or due to the diagnostic method available in each healthcare facility, as there is a lack of accurate diagnostic modalities to

detect early-stage cholangiocarcinoma and surveillance remains controversial between different recommendations [1].

Our study has several limitations, considering its retrospective design and referral bias due to the inclusion of more severe patients from tertiary care centers; however, to our knowledge, this is the first large study addressing PSC characteristics and outcomes in Latin America, with a great contribution not only to local practice but also to the knowledge of PSC expression and outcomes in a multiethnic cohort of patients outside Europe and North America. Although the ethnicity or race of the patients was not reported in this study, it is well described that Brazil has one of the most heterogeneous genetic constitutions in the world, resulting from more than 500 years of interethnic crosses [24]. Furthermore, although our study has assessed factors associated with adverse outcomes in PSC, we did not use previously validated prognostic scores due to their limited usage in clinical practice and lack of validation in the Brazilian population [1,41], which is characterized for the first time in the literature.

In summary, PSC in Brazilians has a less pronounced male predominance and a lower frequency of concurrent IBD. Females with PSC are diagnosed later in life than males and have a less severe disease at diagnosis, considering baseline bilirubin levels. Survival appeared to be worse, probably due to the more advanced disease at baseline.

Data Availability

All data analyzed during this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding Statement

This work was supported by the Brazilian Society of Hepatology and Instituto Brasileiro do Fígado – IBRAFIG.

Acknowledgments

We acknowledge the support of the Brazilian Society of Hepatology.

Supplementary Materials

Supplementary Figure 1: Description of study entry decades for patients with primary sclerosing cholangitis

Supplementary Table 1: Five and 10-year survival free of liver transplantation or death in patients with PSC

References

- [1] T.H. Karlsen, T. Folseraas, D. Thorburn, and M. Vesterhus, "Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review.," *Journal of Hepatology*. vol. 67, no. 6, pp. 1298–1323, 2017.
- [2] R.H. Wiesner and N.F. LaRusso, "Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis.," *Gastroenterology*. vol. 79, no. 2, pp. 200–206, 1980.
- [3] J.G.C. Kingham, N. Kochar, and M.B. Gravenor, "Incidence, clinical patterns, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in South Wales, United Kingdom.," *Gastroenterology*. vol. 126, no. 7, pp. 1929–1930, 2004.
- [4] B. Lindkvist, M. Benito de Valle, B. Gullberg, and E. Björnsson, "Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden.," *Hepatology*. vol. 52, no. 2, pp. 571–577, 2010.
- [5] T.J. Weismüller, P.J. Trivedi, A. Bergquist, et al., "Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis.," *Gastroenterology*. vol. 152, no. 8, pp. 1975–1984.e8, 2017.
- [6] N. Barner-Rasmussen, E. Pukkala, A. Jussila, and M. Färkkilä, "Epidemiology, risk of malignancy and patient survival in primary sclerosing cholangitis: a population-based study in Finland.," *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. vol. 55, no. 1, pp. 74–81, 2020.
- [7] T.I. Mehta, S. Weissman, B.M. Fung, and J.H. Tabibian, "Geoepidemiologic variation in outcomes of primary sclerosing cholangitis.," *World Journal of Hepatology*. vol. 12, no. 4, pp. 116–124, 2020.
- [8] T.I. Mehta, S. Weissman, B.M. Fung, J. Sotiriadis, K.D. Lindor, and J.H. Tabibian, "Global Incidence, Prevalence, and Features of Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis.," *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. p. Ahead of print, 2021.
- [9] S. Sarkar and C.L. Bowlus, "Primary Sclerosing Cholangitis: Multiple Phenotypes, Multiple Approaches.," *Clinics in liver disease*. vol. 20, no. 1, pp. 67–77, 2016.

- [10] A. Tanaka and H. Takikawa, "Geoepidemiology of primary sclerosing cholangitis: A critical review.," *Journal of Autoimmunity*. vol. 46, pp. 35–40, 2013.
- [11] A. Escorsell, A. Parés, J. Rodés, J.A. Solís-Herruzo, M. Miras, and E. de la Morena, "Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. Spanish Association for the Study of the Liver.," *Journal of hepatology*. vol. 21, no. 5, pp. 787–91, 1994.
- [12] T.L. Ang, K.M. Fock, T.M. Ng, E.K. Teo, T.S. Chua, and J.Y.-L. Tan, "Clinical profile of primary sclerosing cholangitis in Singapore.," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. vol. 17, no. 8, pp. 908–913, 2002.
- [13] B.D. Ye, S.-K. Yang, S.-J. Boo, et al., "Clinical characteristics of ulcerative colitis associated with primary sclerosing cholangitis in Korea.," *Inflammatory Bowel Diseases*. vol. 17, no. 9, pp. 1901–1906, 2011.
- [14] H. Takikawa and T. Manabe, "Primary sclerosing cholangitis in Japan - Analysis of 192 cases.," *Journal of Gastroenterology*. vol. 32, no. 1, pp. 134–137, 1997.
- [15] H. Takikawa, Y. Takamori, A. Tanaka, H. Kurihara, and Y. Nakanuma, "Analysis of 388 cases of primary sclerosing cholangitis in Japan Presence of a subgroup without pancreatic involvement in older patients.," *Hepatology Research*. vol. 29, no. 3, pp. 153–159, 2004.
- [16] N.A. Molodecky, H. Kareemi, R. Parab, et al., "Incidence of primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis.," *Hepatology*. vol. 53, no. 5, pp. 1590–1599, 2011.
- [17] I. Franceschet, N. Cazzagon, T. Del Ross, R. D'Incà, A. Buja, and A. Floreani, "Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: An observational study in a Southern Europe population focusing on new therapeutic options.," *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. vol. 28, no. 5, pp. 508–513, 2016.
- [18] A. Mínguez Sabater, I. Conde Amiel, P. Ladrón Abia, S. Martínez Delgado, Á. Camarasa Pérez, and M. Berenguer, "Characteristics and impact of sex in a cohort of patients with primary sclerosing cholangitis: Experience of a transplant center in the Mediterranean basin.," *Gastroenterología y hepatología*. p. Ahead of Print, 2021.
- [19] A. Garioud, P. Seksik, Y. Chrétien, et al., "Characteristics and clinical course of primary sclerosing cholangitis in France: A prospective cohort study.," *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. vol. 22, no. 7, pp. 842–847, 2010.
- [20] H. Ataseven, E. Parlak, I. Yüksel, et al., "Primary sclerosing cholangitis in Turkish patients: characteristic features and prognosis.," *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*. vol. 8, no. 3, pp. 312–5, 2009.
- [21] M. Hadizadeh, S.H. Abedi, H. Malekpour, et al., "Prevalence of inflammatory bowel disease among patients with primary sclerosing cholangitis in Iran.," *Arab Journal of Gastroenterology*. vol. 17, no. 1, pp. 17–19, 2016.
- [22] A. Tanaka, S. Tazuma, K. Okazaki, H. Tsubouchi, K. Inui, and H. Takikawa, "Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan.," *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. vol. 21, no. 1, pp. 43–50, 2014.
- [23] A.K. Lunder, J.R. Hov, A. Borthne, et al., "Prevalence of Sclerosing Cholangitis Detected by Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease.," *Gastroenterology*. vol. 151, no. 4, pp. 660–669.e4, 2016.

- [24] S.R. Giolo, J.M.P. Soler, S.C. Greenway, et al., “Brazilian urban population genetic structure reveals a high degree of admixture.,” *European journal of human genetics : EJHG*. vol. 20, no. 1, pp. 111–6, 2012.
- [25] G.G.L. Cançado, M.H. Braga, M.L.G. Ferraz, et al., “Anti-mitochondrial Antibody-Negative Primary Biliary Cholangitis Is Part of the Same Spectrum of Classical Primary Biliary Cholangitis.,” *Digestive Diseases and Sciences*. p. ahead of print, 2021.
- [26] R. Chapman, J. Fevery, A. Kalloo, et al., “Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis.,” *Hepatology*. vol. 51, no. 2, pp. 660–678, 2010.
- [27] C.A. Couto, D.R.B. Terrabuio, E.L.R. Cançado, et al., “Update of the Brazilian Society of Hepatology recommendations for diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver.,” *Arquivos de Gastroenterologia*. vol. 56, no. 2, pp. 232–241, 2019.
- [28] K.D. Lindor, K. V. Kowdley, and E.M. Harrison, “ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis.,” *American Journal of Gastroenterology*. vol. 110, no. 5, pp. 646–659, 2015.
- [29] K.M. Boberg, R.W. Chapman, G.M. Hirschfield, A.W. Lohse, M.P. Manns, and E. Schrupf, “Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue.,” *Journal of Hepatology*. vol. 54, no. 2, pp. 374–385, 2011.
- [30] F. Magro, P. Gionchetti, R. Eliakim, et al., “Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders.,” *Journal of Crohn’s & colitis*. vol. 11, no. 6, pp. 649–670, 2017.
- [31] F. Gomollón, A. Dignass, V. Annese, et al., “3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn’s Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management.,” *Journal of Crohn’s & colitis*. vol. 11, no. 1, pp. 3–25, 2017.
- [32] J. Ludwig, S.S. Barham, N.F. Larusso, L.R. Elveback, R.H. Wiesner, and J.T. McCall, “Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis.,” *Hepatology*. vol. 1, no. 6, pp. 632–640, 1981.
- [33] R. de Franchis and Baveno VI Faculty, “Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension.,” *Journal of hepatology*. vol. 63, no. 3, pp. 743–52, 2015.
- [34] E.C. Goode, A.B. Clark, G.F. Mells, et al., “Factors Associated With Outcomes of Patients With Primary Sclerosing Cholangitis and Development and Validation of a Risk Scoring System.,” *Hepatology*. vol. 69, no. 5, pp. 2120–2135, 2019.
- [35] K. Bambha, W.R. Kim, J. Talwalkar, et al., “Incidence, Clinical Spectrum, and Outcomes of Primary Sclerosing Cholangitis in a United States Community.,” *Gastroenterology*. vol. 125, no. 5, pp. 1364–1369, 2003.
- [36] U. Broomé, R. Olsson, L. Löf, et al., “Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis.,” *Gut*. vol. 38, no. 4, pp. 610–615, 1996.
- [37] K.M. Boberg, E. Aadland, J. Jahnsen, N. Raknerud, M. Stiris, and H. Bell, “Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a norwegian population.,” *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. vol. 33, no. 1, pp. 99–103, 1998.

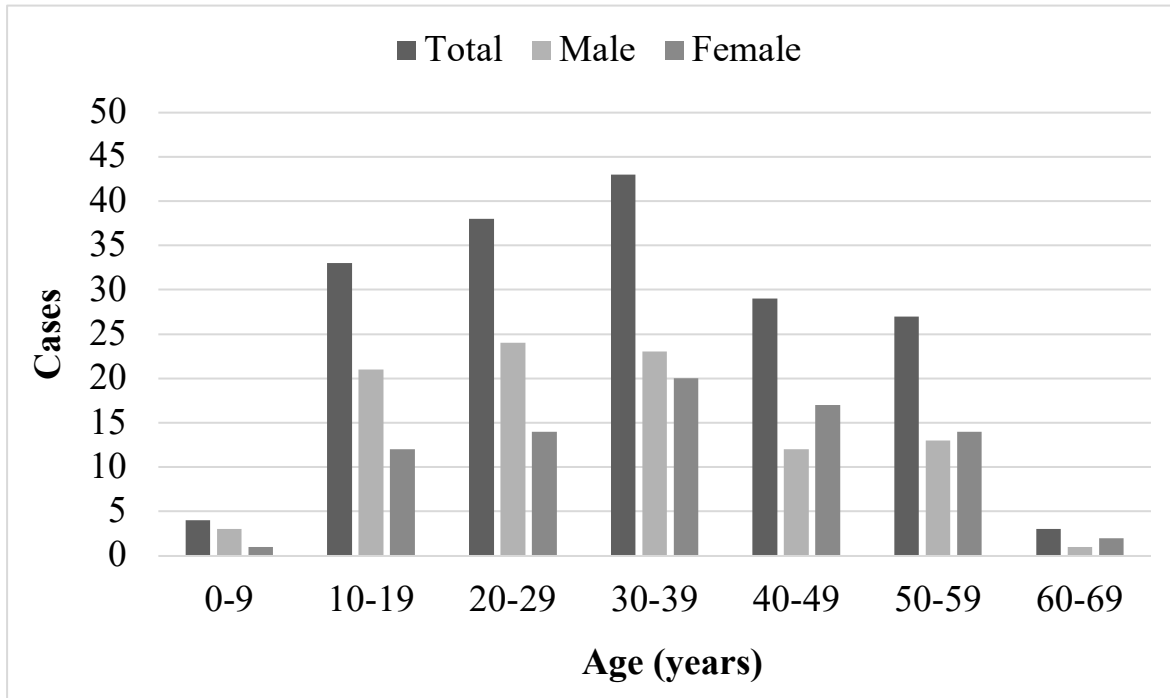
- [38] P. Tibdewal, P. Bhatt, A. Jain, D. Gupta, S. Bhatia, and A. Shukla, "Clinical profile and outcome of primary sclerosing cholangitis: A single-centre experience from western India.," *Indian Journal of Gastroenterology*. vol. 38, no. 4, pp. 295–302, 2019.
- [39] E. Toy, S. Balasubramanian, C. Selmi, C.-S. Li, and C.L. Bowlus, "The prevalence, incidence and natural history of primary sclerosing cholangitis in an ethnically diverse population.," *BMC gastroenterology*. vol. 11, no. 1, p. 83, 2011.
- [40] W.R. Takakura, J.H. Tabibian, and C.L. Bowlus, "The evolution of natural history of primary sclerosing cholangitis.," *Current opinion in gastroenterology*. vol. 33, no. 2, pp. 71–77, 2017.
- [41] A. Rabiee and M.G. Silveira, "Primary sclerosing cholangitis.," *Translational gastroenterology and hepatology*. vol. 6, p. 29, 2021.
- [42] T.R. Card, M. Solaymani-Dodaran, and J. West, "Incidence and mortality of primary sclerosing cholangitis in the UK: A population-based cohort study.," *Journal of Hepatology*. vol. 48, no. 6, pp. 939–944, 2008.
- [43] H. Liang, S. Manne, J. Shick, T. Lissos, and P. Dolin, "Incidence, prevalence, and natural history of primary sclerosing cholangitis in the United Kingdom.," *Medicine (United States)*. vol. 96, no. 24, p. 2017.
- [44] T. Folseraas, K.M. Boberg. "Cancer risk and surveillance in primary sclerosing cholangitis.," *Clinics in liver disease*. vol. 20, no. 1, pp. 79-98, 2015.

Table 1: Demographics, clinical and laboratory features of patients with PSC according to sex

Variables	All patients (n = 177)	Male (n = 97)	Female (n = 80)	P- value
Age at diagnosis (years)	33 (21-42)	29 (19-40)	36 (23-45)	0.046⁴
Smoking	18 (10.2)	13 (13.4)	5 (6.2)	0.107 ¹
Baseline clinical features				
Asymptomatic	38 (21.5)	19 (19.6)	19 (23.8)	0.502 ¹
Jaundice	93 (52.5)	53 (54.6)	40 (50.4)	0.538 ¹
Pruritus	78 (44.1)	39 (40.2)	39 (48.8)	0.255 ¹
Fatigue	54 (30.5)	29 (29.9)	25 (31.3)	0.846 ¹
Weight loss	44 (24.9)	28 (28.9)	16 (20.0)	0.174 ¹
Baseline laboratory results (x ULN)				
Aspartate aminotransferase	1.9 (1.2-3.2)	1.8 (1.3-3.3)	2.1 (1.1-3.2)	0.472 ⁴
Alanine aminotransferase	1.7 (0.9-3.2)	1.7 (1.0-3.2)	1.7 (0.9-3.2)	0.997 ⁴
Alkaline phosphatase	2.6 (1.6-4.4)	2.7 (1.5-4.4)	2.4 (1.6-4.5)	0.989 ⁴
Gamma-glutamyl transferase	5.6 (2.8-11.3)	5.6 (2.7-10.7)	5.6 (2.9-12.1)	0.970 ⁴
Total bilirubin	1.8 (0.7-6.1)	2.3 (0.9-7.6)	1.2 (0.6-4.2)	0.011⁴
Serum albumin (mg/dL)	3.8 (3.1-4.3)	3.8 (2.9-4.4)	3.8 (3.3-4.1)	0.897 ⁴
Platelets count (x10 ⁹ /mm ³)	205 (120-300)	187 (101-286)	213 (126-314)	0.581 ⁴
Imaging findings				
Small duct PSC	23 (13.0)	16 (16.5)	7 (8.8)	0.127 ¹
Large duct PSC	154 (87.0)	81 (83.5)	73 (91.2)	
IBD investigated				
IBD	133 (75.1)	73 (75.2)	60 (75.0)	0.968 ¹
Age at IBD diagnosis (years)	78 (58.6)	45 (61.6)	35 (55.0)	0.439 ¹
Ulcerative colitis	28 ± 14	26 ± 12	32 ± 16	0.097 ³
Crohn's disease	61 (78.2)	37 (82.2)	24 (72.7)	0.414 ²
Indeterminate colitis	13 (16.7)	7 (15.6)	6 (18.2)	
	4 (5.1)	1 (2.2)	3 (9.1)	
Concurrent disorders				
Seronegative rheumatoid arthritis	7 (4.0)	2 (2.1)	5 (6.3)	0.247 ²
Cholelithiasis	29 (16.4)	15 (15.5)	14 (17.5)	0.716 ¹
Gallbladder polyps	2 (1.1)	1 (1.0)	1 (1.3)	>0.999 ²
All cancers	11 (6.2)	6 (6.2)	5 (6.3)	>0.999 ²
Colorectal cancer	3 (27.3)	2 (33.3)	1 (20.0)	0.673 ²
Liver and biliary tract	3 (27.3)	1 (16.7)	2 (40.0)	
Others	5 (45.5)	3 (50.0)	2 (40.0)	
UDCA treatment	142 (80.2)	78 (80.4)	64 (80.0)	0.945 ¹
Advanced PSC				
Ludwig score III/IV	104 (58.7)	59 (55.7)	38 (53.5)	0.779 ¹
Ludwig score III/IV	28/66 (42.4)	18/37 (48.6)	10/29 (34.5)	0.131 ²
Esophagogastric varices	77 (43.5)	47 (48.5)	30 (37.5)	0.143 ¹
Splenomegaly	39 (22.0)	22 (22.7)	17 (21.3)	0.819 ¹
Low platelet counts	52 (29.4)	29 (29.9)	23 (28.7)	0.868 ¹
Variceal bleeding	31 (17.5)	16 (16.5)	15 (18.8)	0.694 ¹
Hepatic encephalopathy	26 (14.7)	17 (17.5)	9 (11.3)	0.240 ¹
Ascites	54 (30.5)	29 (29.9)	25 (31.3)	0.846 ¹

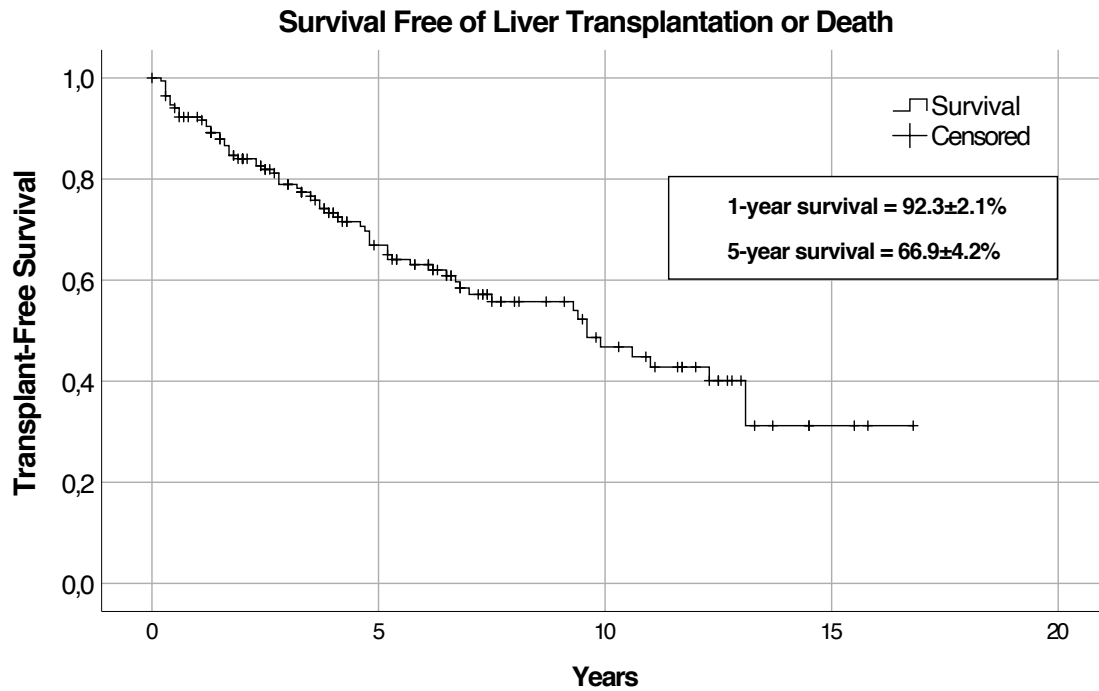
Follow-up time (months)	70 (31-126)	64 (26-115)	76 (40-140)	0.202 ⁴
Liver transplantation	58 (32.8)	32 (33.0)	26 (32.5)	0.945 ¹
Follow-up until transplantation (months)	39 (15-74)	42 (13-76)	33 (16-75)	0.953 ⁴
Mortality	22 (12.4)	14 (14.4)	8 (10.0)	0.374 ¹
Follow-up until death (months)	64 ± 51	54 ± 48	82 ± 58	0.306 ³

Data are expressed as absolute number (percentage), median (interquartile range) or mean ± standard deviation. IBD, inflammatory bowel disease; PSC, primary sclerosing cholangitis; UDCA, ursodeoxycholic acid; ULN, upper limit of normal; ¹Chi-square test; ²Fisher's exact test; ³Student t test; ⁴Mann-Whitney test.

Figure 1: Distribution of patients' age at PSC diagnosis according to sex (n = 177)

Data are expressed as absolute number.

Figure 2: Kaplan-Meier curves of transplant-free survival of patients with PSC (n = 177)



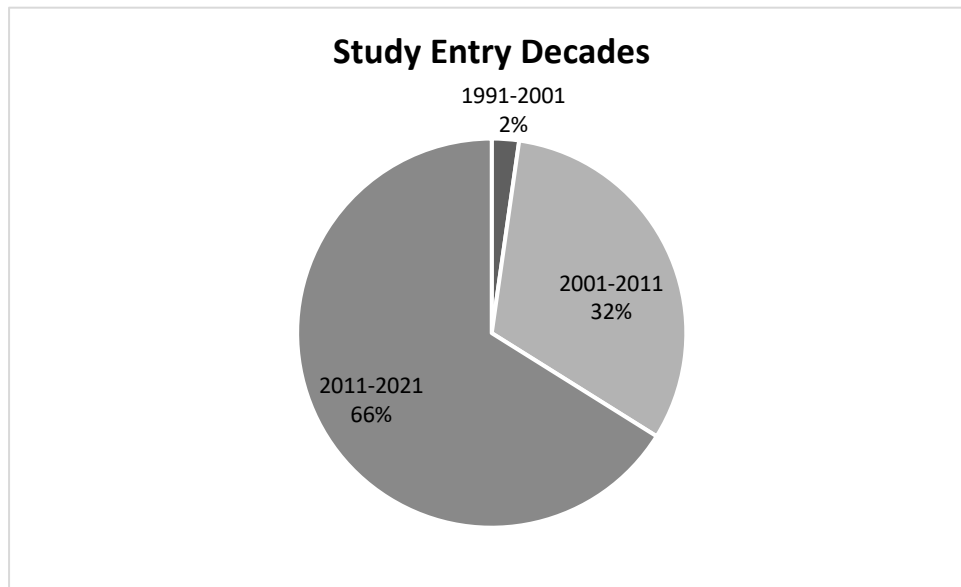
	1 year	5 years	10 years	15 years
At risk	150	72	26	3

Table 2: Factors associated with adverse outcomes, either liver transplantation or death, in patients with PSC.

Variables	Univariate		Multivariable	
	HR (95%CI)	P-value	HR (95%CI)	P-value
Female sex	0.82 (0.50-1.33)	0.422		
Age at diagnosis (years)	1.01 (0.99-1.02)	0.399		
Baseline clinical features				
Asymptomatic	0.24 (0.09-0.59)	0.002		
Pruritus	2.37 (1.45-3.88)	0.001	1.88 (1.09-3.23)	0.023
Fatigue	1.61 (0.96-2.71)	0.071		
Weight loss	1.95 (1.17-3.25)	0.011		
Laboratory at baseline (x ULN)				
Alkaline phosphatase	1.02 (1.00-1.05)	0.043		
Total bilirubin	1.10 (1.07-1.14)	<0.001	1.08 (1.05-1.12)	<0.001
Small duct PSC	0.69 (0.31-1.53)	0.369		
IBD	1.39 (0.81-2.39)	0.229		
UDCA treatment	0.70 (0.40-1.23)	0.221		
Advanced PSC	5.89 (2.91-11.93)	<0.001	6.12 (2.73-13.71)	<0.001

Data are expressed as absolute number (percentage) or median (interquartile range). CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IBD, inflammatory bowel disease; PSC, primary sclerosing cholangitis; UDCA, ursodeoxycholic acid; ULN, upper limit of normal. Cox regression was performed.

Supplementary Figure 1: Description of Study Entry Decades for Patients with Primary Sclerosing Cholangitis (n = 177)



Study decades entry: 1991-2001 (n=4), 2001-2011 (n=56) and 2011-2021 (n=117).
Frequency of adverse outcomes (*i.e.*, liver transplantation or death) occurrence for each decade: 1991-2001, 75.0%; 2001-2011, 50.0%; 2011-2021, 29.9% (p = 0.008, Fisher's exact test).

Supplementary Table 1: Five and 10-year survival free of liver transplantation or death in patients with PSC.

Variables	Events (%)	Survival (% ± SD)		
		5-years	10-years	P-value
Overall	66	66.9 ± 4.2	46.8 ± 5.4	–
Sex				
Female	28 (42.4)	73.1 ± 5.5	49.9 ± 8.1	0.419
Male	38 (57.6)	62.8 ± 5.8	44.9 ± 7.4	
Symptoms at presentation				
Asymptomatic	5 (7.6)	92.7 ± 5.2	66.1 ± 14.6	0.001
Symptomatic	61 (92.4)	60.5 ± 4.8	42.1 ± 5.7	
Pruritus				
Yes	38 (57.6)	51.3 ± 6.6	35.2 ± 7.3	<0.001
No	28 (42.4)	79.6 ± 4.7	56.0 ± 7.7	
Fatigue				
Yes	22 (33.3)	56.2 ± 8.5	41.5 ± 9.7	0.067
No	44 (66.7)	70.5 ± 4.6	49.4 ± 6.6	
Weight Loss				
Yes	23 (34.8)	48.1 ± 8.5	32.1 ± 8.9	0.009
No	43 (65.2)	74.4 ± 4.4	52.4 ± 6.6	
Small duct PSC				
Yes	7 (10.6)	79.2 ± 9.6	56.3 ± 15.8	0.363
No	59 (89.4)	66.1 ± 4.4	46.3 ± 5.8	
IBD				
Yes	34/56 (60.7)	57.7 ± 6.7	42.8 ± 8.4	0.224
No	22/56 (39.3)	70.6 ± 6.7	42.1 ± 9.3	
UDCA treatment				
Yes	50 (75.8)	68.5 ± 4.5	48.2 ± 6.1	0.216
No	16 (24.2)	64.3 ± 8.7	44.2 ± 11.5	
Advanced PSC				
Yes	57 (86.4)	54.4 ± 5.4	28.2 ± 6.2	<0.001
No	9 (13.6)	88.0 ± 5.0	80.5 ± 7.1	

Data are expressed as absolute number (percentage) or percentage (standard deviation). IBD, inflammatory bowel disease; PSC, primary sclerosing cholangitis; SD, standard deviation; UDCA, ursodeoxycholic acid; ULN, upper limit of normal. Kaplan-Meier estimate and log-rank test were performed.

VI. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo descreveu a primeira casuística latino-americana de CEP por meio de um inquérito multicêntrico brasileiro. Observou-se que nesta amostra houve predominância menos pronunciada do sexo masculino, além de menor frequência de DII associada, quando comparado com casuísticas caucasianas. A maioria dos pacientes teve apresentação sintomática e estigmas de hepatopatia avançada. Mulheres foram diagnosticadas com uma idade mais avançada e com menores níveis de bilirrubina sérica que os homens, o que pode sugerir uma doença mais quiescente no sexo feminino, embora a sobrevida entre os sexos seja semelhante. A sobrevida livre de transplante hepático esteve associada com a presença de hepatopatia avançada, prurido e níveis elevados de bilirrubinas no momento do diagnóstico da CEP. Estratégias de diagnóstico e referenciamento precoce podem ser importantes na população estudada a fim de reduzir as taxas de descompensação e de mortalidade na CEP.

Além dos resultados descritos nesta dissertação de mestrado, o projeto do inquérito brasileiro de doenças colestáticas autoimunes, do qual fui colaborador, também gerou outras produções. A tese de doutorado de Guilherme Grossi Lopes Cançado (2020-2022) se baseou em um banco de dados multicêntrico de colangite biliar primária, atualmente com 562 pacientes, que gerou cinco artigos científicos publicados em revistas internacionais, dos quais participei. Para os Congressos Brasileiros de Hepatologia de 2019, 2021 e 2023 foram produzidos cinco trabalhos orais e dois pôsteres, além da conquista do “Prêmio Jovem Pesquisador” em 2023 pelo trabalho “Fatores Clínicos e Prognósticos Associados à Doença Inflamatória Intestinal em Pacientes com Colangite Esclerosante Primária: Dados do Inquérito Brasileiro de Doenças Colestáticas Autoimunes” apresentado por mim. Um artigo científico que aborda dados de recidiva da CEP pós-transplante hepático já está em preparação para submissão em revista internacional. O trabalho premiado será complementado pela produção de um artigo científico que abordará a associação de CEP e DII. Por último, o banco de dados de CEP recebeu inclusão de novos centros participantes e atualização dos centros anteriores, contando atualmente com 428 pacientes de 25 centros de hepatologia de todas regiões do país.

VII. ANEXO I

Tabela: Características clínicas da colangite esclerosante primária em diferentes coortes

Autor (ano)	País	N	Homem (%)	Idade ao diagnóstico	DII (%)	CEP de pequenos ductos (%)	Assintomáticos (%)	Cirrose (%)	Follow-up	TX (%)	Óbito (%)
Nardelli (2021)	Brasil	177	54.8	33	58.6	13.0	21.5	58.7	70 m	32.8	12.4
América do Norte											
Wiesner (1989)	EUA	174	66.0	40 ± 13	71.0	0.0	21.0	–	6 a	–	34.0
Bambha (2003)	EUA	22	68.0	40 (34-50)	73.0	14.0	56.0	–	6 a	13.6	18.2
Kaplan (2007)	Canadá	49	55.1	41 (29-60)	67.3	16.3	57.1	4.1	–	–	–
Toy (2011)	EUA	169	59.8	44 ± 17	64.5	3.0	–	–	–	13.0	13.0
Europa do Norte											
Broomé (1996)	Suécia	305	64.0	39	81.0	28.0	44.0	22.0	63 m	11.0	14.0
Boberg (1998)	Noruega	17	70.6	37 (14-67)	71.0	–	–	11.8	–	–	–
Kingham (2004)	UK	53	62.0	52	62.0	2.0	21.0	–	7.5 a	15.1	28.3
Card (2008)	UK	223	63.2	55	48.4	–	–	–	–	6.7	24.7
Lindkvist (2010)	Suécia	199	71.4	39 (18-77)	76.4	10.1	53.3	–	–	–	–
Liang (2017)	UK	250	63.2	54 ± 18	54.0	–	–	6.4	61 m	5.3	25.2
Barner-Rasmussen (2019)	Finlândia	580	54.3	41 ± 17	67.6	–	–	–	–	7.8	11.7
Goode (2019)	UK	1001	63.8	47	72.5	–	–	–	14.8 a	27.8	7.9
Europa do Sul											
Escorsell (1994)	Espanha	43	60.0	42	46.0	–	16.0	–	–	–	–
Garioud (2010)	França	150	63.3	44	60.0	4.0	48.0	16.5	3.9 a	16.7	6.7
Boonstra (2013)	Holanda	590	64.0	39 ± 15	68.0	9.0	–	–	92 m	15.9	16.4
Franceschet (2016)	Itália	92	54.3	32 ± 14	53.3	1.1	–	–	104 m	15.2	10.9
Guerra (2019)	Espanha	277	69.7	33 ± 15	100.0	32.9	64.6	–	67 m	12.6	6.5
Carbone (2020)	Itália	502	60.2	38 ± 18	–	–	–	–	–	–	5.0
Sabater (2021)	Espanha	55	56.0	37	45.0	21.0	63.0	33.3	7 a	25.0	–
Ásia											
Kochhar (1996)	Índia	18	61.1	39 ± 16	50.0	0.0	16.7	27.8	20 m	–	36.4
Ang (2002)	Cingapura	10	90.0	51 ± 10	20.0	0.0	20.0	10.0	6.6 a	0.0	10.0
Takiwaka (2004)	Japão	388	59.0	47	37.0	1.6	–	23.0	–	10.0	17.0
Ataseven (2009)	Turquia	35	60.0	42	62.9	0.0	51.7	20.0	59 m	14.3	17.1
Tanaka (2013)	Japão	197	54.0	48	34.0	–	55.0	–	2.7 a	26.7	15.0
Hadizadeh (2016)	Irã	154	63.0	40	62.3	1.3	–	11.6	–	–	–
Tibdewal (2019)	Índia	28	64.3	31	43.0	33.0	10.7	39.0	24 m	10.7	35.7
Oceania											
Liu (2016)	Austrália	208	61.0	41	77.0	5.0	–	50.0	8 a	–	12.0

A., anos; CEP, colangite esclerosante primária; DII, doença inflamatória intestinal; EUA, Estados Unidos da América; M., meses; UK, Reino Unido.