

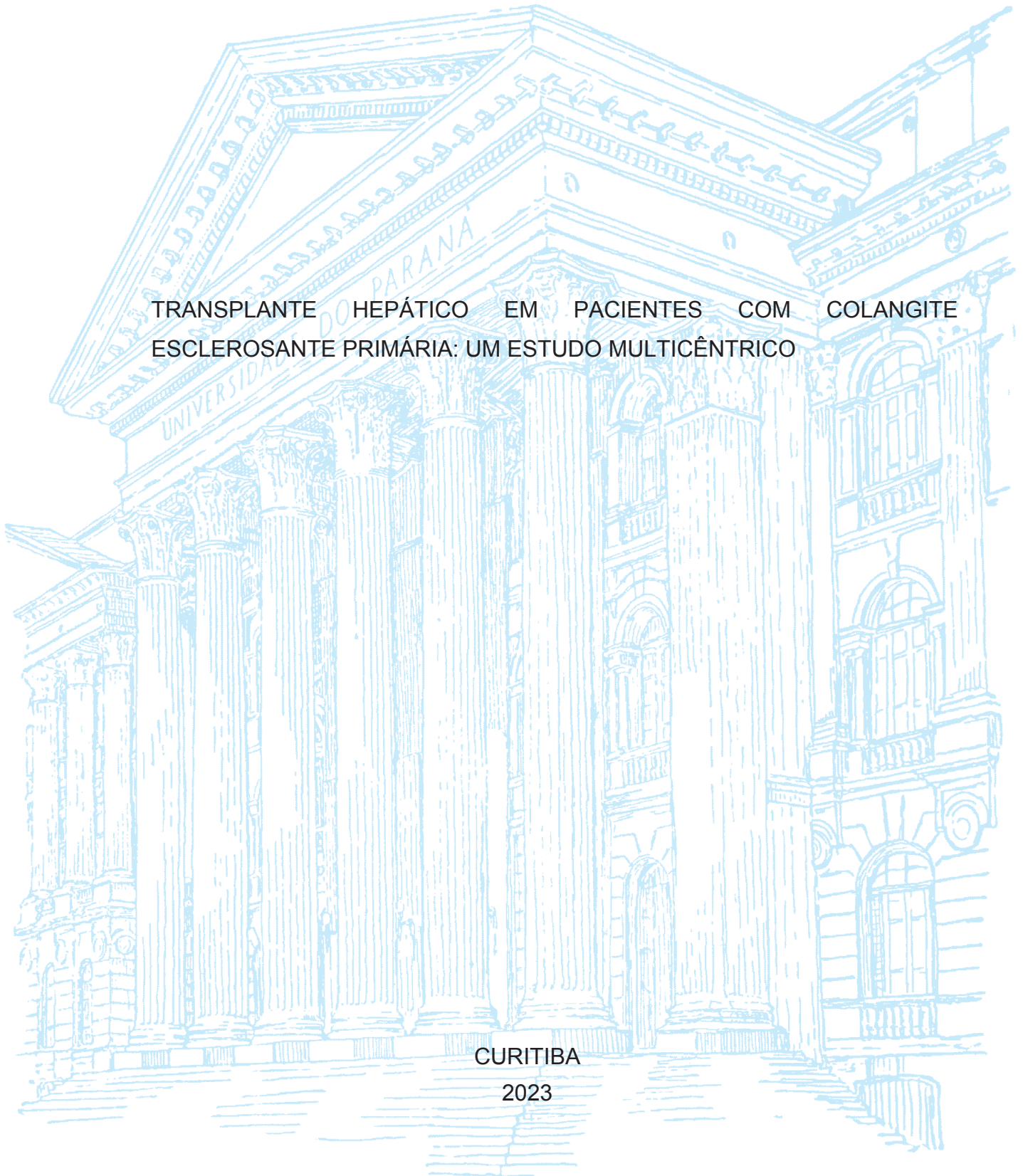
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

HENRIQUE DE AGUIAR WIEDERKEHR

TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PACIENTES COM COLANGITE  
ESCLEROSANTE PRIMÁRIA: UM ESTUDO MULTICÊNTRICO

CURITIBA

2023



HENRIQUE DE AGUIAR WIEDERKEHR

TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PACIENTES COM COLANGITE  
ESCLEROSANTE PRIMÁRIA: UM ESTUDO MULTICÊNTRICO

Dissertação apresentada como requisito parcial à  
obtenção do grau de Mestre, Programa de Pós-  
Graduação em Clínica Cirúrgica do Departamento  
de Cirurgia, Setor de Ciências da Saúde,  
Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Dr Julio Cezar Uili Coelho  
Coordenador: Dr Jorge Eduardo Fouto Matias

CURITIBA

2023

W644 Wiederkehr, Henrique de Aguiar  
Transplante hepático em pacientes com colangite esclerosante primária: um estudo multicêntrico. [recurso eletrônico] / Henrique de Aguiar Wiederkehr. – Curitiba, 2023.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Julio Cezar Uili Coelho

Coorientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias

1. Colangite esclerosante. 2. Transplante de fígado. 3. Cirrose hepática biliar. I. Coelho, Julio Cezar Uili. II. Matias, Jorge Eduardo Fouto. III. Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA (CLÍNICA  
CIRÚRGICA) - 40001016018P0

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA (CLÍNICA CIRÚRGICA) da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **HENRIQUE DE AGUIAR WIEDERKEHR** intitulada: **TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PACIENTES COM COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA: UM ESTUDO MULTICÊNTRICO**, sob orientação do Prof. Dr. JULIO CEZAR UILI COELHO, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua *aprovação* rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 22 de Agosto de 2023.

JULIO CEZAR UILI COELHO

Presidente da Banca Examinadora

CLEMENTINO ZEMI NETO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ -UFPR)

MARCO AURÉLIO RAEDER DA COSTA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico esse trabalho à minha família. Aos meus pais, Kathlen e Julio, por me dar as bases de quem sou hoje. A minha irmã, Barbara, pela amiga, colega de confiança e parceira de trabalho que é. E à minha mulher, Aluhine, pelo amor, companheirismo e suporte no dia a dia.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, que me ajudou a superar os obstáculos e sempre esteve comigo na caminhada até aqui.

Aos meus pais, Kathlen e Julio, por todos os ensinamentos, amor e carinho que sempre me deram, formando quem sou hoje.

A minha irmã Bárbara, pela parceria, suporte e companheirismo, que sempre me inspira e apoia.

A minha esposa Aluhine, pelo amor, incentivo e paciência, me fazendo acreditar que posso mais do que imagino.

A minha equipe de trabalho pela determinação, organização e conhecimentos compartilhados.

A Universidade Federal do Paraná e ao Complexo Hospital de Clínicas – UFPR, essenciais no meu processo de formação profissional e pelo que aprendi ao longo dos anos.

As demais instituições envolvidas nesse projeto, Hospital Santa Isabel e Hospital Nossa Senhora das Graças, pela compreensão e livre acesso aos dados, que foram fundamentais para a realização desse trabalho.

A todos os meus professores, por todos os conselhos, pela ajuda e pela paciência com a qual guiaram o meu aprendizado.

Ao Professor Dr Jorge Matias, coordenador do programa de pós graduação em clínica cirúrgica, pelo apoio e confiança em minha dissertação.

Ao Professor Dr Julio Coelho, meu orientador, pela confiança e pelos ensinamentos que me permitiram um melhor desempenho neste período de aprendizado.

“Quando a virtude mora em lugar humilde, vê-se amiúde deixar ela o lugar enobrecido. Mas onde falta, mesmo que existam títulos da mais alta nobreza, a honra é vazia.

**William Shakespeare**

## RESUMO

A prevalência de colangite esclerosante primária (CEP) na população em geral ainda não foi claramente estabelecida. A CEP é atualmente a 5ª indicação mais comum de TH e corresponde a 5% de todas as indicações de TH em adultos. O nosso objetivo é avaliar as indicações e os resultados do transplante de fígado em pacientes com CEP submetidos a TH em três centros de transplante de fígado no sul do Brasil (Hospital Santa Isabel, Blumenau, Santa Catarina; Hospital das Clínicas, Curitiba, Paraná; e Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, Paraná). Este é um estudo observacional longitudinal de pacientes com colangite esclerosante primária que foram submetidos a transplante hepático em três centros médicos brasileiros. Os prontuários eletrônicos de todos os pacientes submetidos a TH de Janeiro de 2011 a Dezembro de 2021, foram avaliados retrospectivamente. De um total de 1.362 transplantes realizados nos três centros médicos, 37 eram devidos à CEP. A recorrência de CEP ocorreu em 3 pacientes (8,1%) em  $3 \pm 2,4$  anos (intervalo, 1 - 4 anos). A taxa de sobrevida de 1 ano e 5 anos após o 1º TH foi respectivamente de 83,8% e 80,6%. As taxas de sobrevida dos enxertos em 1 ano e 5 anos foram, respectivamente, 83,8% e 74,8%. A nossa experiência com TH em pacientes com CEP demonstrou bons resultados de sobrevida dos pacientes e dos enxertos.

**Palavras-chave:** Colangite Esclerosante; Transplante De Fígado; Cirrose Hepática Biliar

## ABSTRACT

The prevalence of primary sclerosing cholangitis (PSC) in the general population has not yet been clearly established. The only curative therapy for the disease remains liver transplantation (LT). PSC is currently the 5<sup>th</sup> most common indication of LT and corresponds to 5% of all LT indications in adults. Our objective is to evaluate the indications and outcomes of PSC patients undergoing LT in three liver transplantation centers in southern Brazil. This is a longitudinal observational study of patients with primary sclerosing cholangitis who underwent liver transplantation in three Brazilian medical centers (Hospital Santa Isabel, Blumenau, Santa Catarina; Hospital das Clínicas, Curitiba, Parana; and Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, Parana). Electronic medical records and study protocols of all patients subjected to LT from January 2011 through December 2021, were retrospectively reviewed. Of a total of 1,362 transplants performed in the three medical centers, 37 were due to PSC. Recurrence of PSC occurred in 3 patients (8.1%) in  $3 \pm 2.4$  years (range, 1-4 years). The 1-year and 5-year survival rate after 1<sup>st</sup> LT were respectively 83.8% and 80.6%. The 1-year and 5-year graft survival rates were respectively 83.8% and 74.8%. Our experience with LT in patients with PSC demonstrated good patient and graft survival results.

**Key words:** Liver Transplantation; Primary Sclerosing Cholangitis; Biliary Liver Cirrhosis

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
1.1	OBJETIVOS.....	14
1.1.1	Objetivo geral.....	14
1.1.2	Objetivos específicos.....	14
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>16</b>
2.1	DEFINIÇÃO .....	16
2.2	EPIDEMIOLOGIA .....	16
2.3	COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA X RETOCOLITE ULCERATIVA....	17
2.4	COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA X HEPATITE AUTOIMUNE.....	17
2.5	COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA X NEOPLASIAS.....	18
2.6	PATOGÊNESE.....	19
2.7	DIAGNÓSTICO.....	20
2.8	MANEJO DA DOENÇA.....	22
2.9	TRATAMENTO CIRÚRGICO DA CEP.....	24
2.9.1	Derivação Biliodigestiva .....	24
2.9.2	Proctocolectomia .....	24
2.9.3	Transplante de Fígado .....	24
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>27</b>
3.1	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	29
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>46</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>48</b>
	<b>APÊNDICE 1 - MANUSCRITO INGLÊS</b> .....	<b>52</b>
	<b>ANEXO 1 - PARECER DO COMITE DE ÉTICA E PESQUISA</b> .....	<b>71</b>
	<b>ANEXO 2 - TERMO DE CONCORDÂNCIA DAS UNIDADES</b> <b>ENVOLVIDAS</b> .....	<b>81</b>
	ANEXO 2.1 - TERMO DE CONCORDÂNCIA HOSPITAL SANTA ISABEL.....	81
	ANEXO 2.2 - TERMO DE CONCORDÂNCIA CHC-UFPR.....	82

ANEXO 2.3 - TERMO DE CONCORDÂNCIA HOSPITAL NOSSA SENHORA DAS GRAÇAS.....	83
<b>ANEXO 3 - ACEITE EDITORIAL DE PUBLICAÇÃO.....</b>	<b>85</b>

## **1 INTRODUÇÃO**

## 1 INTRODUÇÃO

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença das vias biliares intra e extrahepáticas, crônica e progressiva, podendo evoluir para fase final da doença cursando com cirrose e suas complicações associadas (GOSS et al.,1997).

A prevalência da CEP na população geral ainda não foi claramente estabelecida e ainda necessita-se de novos estudos para elucidar melhor o tema em questão. Estima-se que na América do Norte e na Europa a taxa de incidência da doença seja de 0,77 a cada 100 000 pessoas (MOLODECKY et al.,2011)

Uma das grandes características distintas desta doença são seus achados em exames de imagem particularmente na colangio-ressonância nuclear magnética (CRNM), a qual pelos seus achados distintos e únicos estabeleceu-se como uma importante ferramenta diagnóstica.

A CRNM demonstra vias biliares com constrictões anelares, multi-focais e curtas que se alternam com estruturas de aspecto sadio ou discretamente dilatados. Isto resulta em um padrão de aspecto chamado de “colar de contas”.

A causa subjacente da Colangite Esclerosante Primária (CEP) ainda não é completamente compreendida, e há indícios de que diversos mecanismos autoimunes possam desempenhar um papel importante nesse processo, como evidenciado pela sua associação com doença inflamatória intestinal. Além disso, acredita-se que a CEP seja uma doença multifatorial, resultante da interação complexa entre fatores ambientais desconhecidos e mecanismos auto-imunes levando a lesão do colangiócito evoluindo com uma resposta inflamatória, que culmina no desenvolvimento da doença caracterizada pela inflamação, fibrose e colestase.

O diagnóstico da doença é, por definição, realizado de forma a combinar os achados radiográficos encontrados na CRNM com os achados clínicos apresentados pelo paciente como prurido (um dos sintomas mais comuns), icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia entre outros sinais e sintomas.

Vale lembrar que aproximadamente metade dos pacientes com CEP são assintomáticos quando diagnosticados (BROMMÉ et al.,1996; TISCHENDORF et

---

al.,2007) mesmo apresentando formas avançadas da doença em exames laboratoriais e/ou de imagem.

O manejo clínico da CEP deve ter como foco o retardo da progressão da doença e o manejo de suas complicações como a cirrose hepática, estágio final de progressão da doença.

A única terapia curativa da doença segue sendo o transplante de fígado.

A CEP é atualmente a 5ª indicação mais comum de TH e corresponde a 5% do total das indicações de TH em adultos (GORES et al.,2013). Estima-se que a expectativa de vida global sem o transplante é de aproximadamente 15 a 20 anos após o diagnóstico (ANDERSEN et al.,2015). Entretanto, a sobrevida em pacientes com CEP após o transplante hepático aumentou consideravelmente na última década e atinge cerca de 80% de sobrevida em 5 anos (DAMRAH et al.,2012).

A recorrência da doença durante o primeiro ano pós transplante é baixa, cerca de 2%; entretanto cerca de 20 a 37 % dos pacientes apresentam recidiva entre 3 a 10 anos pós transplante (FREITAS et al.,2022).

Apesar de vários trabalhos terem avaliados os resultados do TH de pacientes com CEP, a literatura latino-americana é limitada e escassa tornando esta pesquisa inédita ainda mais considerando que utilizou-se dados de três grandes centros de transplante hepático do sul do Brasil.

Esta pesquisa analisou não só dados referentes ao transplante hepático em si, mas também dados pré transplante e pós transplante com um tempo de acompanhamento significativo.

Estes dados vem a elucidar ainda mais a relação da colangite esclerosante com o transplante hepático, podendo representar um marco na pesquisa latino-americana sendo o primeiro estudo multicêntrico a ser realizado sobre este tema.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo geral

O objetivo geral do estudo é analisar estatisticamente as indicações e resultados do transplante hepático em pacientes com colangite esclerosante primária como terapia curativa a partir de dados obtidos de três grandes centros de transplante hepático do sul do Brasil como Hospital Santa Isabel de Blumenau-SC, Hospital de Clínicas UFPR de Curitiba-PR e Hospital Nossa Senhora das Graças de Curitiba-PR.

### 1.1.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos são realizar uma análise comparativa entre os transplantes realizados e avaliar sua taxa de recidiva e complicações relacionadas a doença.

## **2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

---

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 DEFINIÇÃO

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença colestática crônica progressiva de etiologia incerta caracterizada pela fibrose obliterativa e concêntrica das vias biliares intra e extra-hepáticas, cursando com a formação de estenoses biliares multifocais (GOSS et al.,1997) e, na maioria dos casos, evoluindo para cirrose hepática e suas complicações (WILLIAMSON et al.,2015). Apesar de terem relatos na literatura sobre a doença há 150 anos atrás (CEE,1867), esta só foi completamente descrita anos mais tarde quando em meados de 1970, com advento da colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE), pôde-se visualizar as estenoses da via biliar as quais puderam ser melhores estudadas nos anos 90 com a colangiorressonância.

O termo “primária” é utilizado para distinguir CEP de outras condições que possam levar a achados de imagem semelhantes como coledocolitíase colangite bacteriana secundária à coledocolitíase, cirurgia biliar prévia e síndrome da imunodeficiência adquirida associada a colangiopatia (LEE,1995).

### 2.2 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da CEP na população geral ainda não foi claramente estabelecida. Um revisão sistemática (MOLODECKY et al.,2011) que abrangeu 8 estudos realizados na América do Norte e na Europa estimou que a taxa de incidência da doença foi de 0,77 a cada 100 000 pessoas, apesar de existirem diversas diferenças nas metodologias dos estudos. Analisando os estudos populacionais, a incidência foi estimada de 1 por 100 000 pacientes-anos. A incidência foi maior em homens e uma idade mediana de 41 anos. Todos os estudos individualmente observaram um aumento na incidência da doença no período examinado.

Já na Ásia, a incidência parece ser menor quando comparada com estudos ocidentais (TANAKA et al.,2014) ainda que crescente, segundo Tanaka et. Al.

---

(TANAKA et al.,2019) que relatou o aumento na incidência na população geral quando comparado a 2007 (1.8) [1.75-1.85].

### 2.3 COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA X RETOCOLITE ULCERATIVA

A CEP tem com a doença inflamatória intestinal (DII) sua principal associação. Um revisão sistemática (DE VRIES et al., 2105) que abrangeu 65 estudos diferentes, incluindo 11.000 pacientes, concluiu que a prevalência de doença inflamatória intestinal foi encontrada em aproximadamente 70% dos pacientes com CEP variando de 46,5 a 98,5 % dependendo de achados endoscópicas e histológicos, sendo a maioria destas retocolite ulcerativa (RCU). Outros estudos vão de encontro a estes achados sendo a retocolite ulcerativa (RCU) associada a CEP em cerca de 25-90% dos pacientes (LEE et al.,1995 ; FAUSA et al.,1991; BAMBHA et al.,2003;ESCORSELL et al.,1994; NÚÑEZ et al.,2019).

De acordo com Fraga et. al e seu estudo de coorte (FRAGA et al.,2017), de 2744 pacientes com DII, 57 pacientes apresentavam colangite esclerosante primária sendo destes a maior prevalência nos portadores de RCU quando comparados a doença de Crohn (4,04 % vs. 0,58%,  $P < 0,001$ ). Fatores de risco independente para CEP em pacientes com RCU incluíram sexo masculino (odds ratio {OR} 2,77), pancolite (OR 2,86), não tabagistas ao diagnóstico (OR 9,253), e histórico de cirurgia prévia de apendicectomia (OR 4,11).

### 2.4 COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA X HEPATITE AUTOIMUNE

Alterações bioquímicas e histológicas características de hepatite autoimune são encontradas em cerca de 7 a 14% dos pacientes com CEP ( KARLSEN et al.,2017). Estes pacientes foram previamente denominados de “*overlap patients* “ , ou seja, pacientes que apresentavam concomitantemente ambas as doenças. No entanto, baseado em um estudo internacional do grupo de estudos de hepatite autoimune (BOBERG et al.,2011), é estabelecido que cada diagnóstico deva ser interpretado individualmente e que o fato de apresentar aspectos de hepatite

---

autoimune associada deva ser considerado com um espectro distinto da CEP tipicamente observado em pacientes mais jovens. O tratamento deve incluir terapia imunossupressora para hepatite autoimune apesar de haver pouca literatura sobre este tema (LINDOR et al.,2015).

## 2.5 COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA X NEOPLASIAS

Pacientes com CEP apresentam riscos maiores de desenvolver neoplasias específicas, como neoplasia de vesícula biliar, colangiocarcinoma, câncer colorretal e carcinoma hepatocelular.

Existe um risco de 10 a 15 vezes maior do paciente com CEP apresentar colangiocarcinoma quando comparado a população em geral (ROSEN et al.,1991). A incidência anual da neoplasia é cerca de 1,5 % em pacientes com CEP (BERGQUIST et al.,2002). Fatores de risco incluem a presença de doença inflamatória intestinal, cirrose hepática, hemorragia digestiva alta por varizes esofágicas e consumo regular de álcool (BURAK et al.,2004).

O diagnóstico de colangiocarcinoma em pacientes com CEP pode ser muitas vezes difícil mas baseia-se na combinação da dosagem sérica dos marcadores tumorais como CA 19-9 e CEA, e várias modalidades de exames de imagem como ressonância magnética e CPRE além da biópsia realizada de forma endoscópica.

O prognóstico em pacientes com colangiocarcinoma e CEP permanece ruim com cerca de 10% pacientes sobrevivendo em 2 anos (WIESNER 1994).

Já a incidência para câncer de vesícula biliar em pacientes com CEP foi cerca de 3 a 14 % (RAZUMILAVA et al,2011).

Rastreo para colangiocarcinoma e câncer de vesícula biliar deve ser realizado em todos pacientes com idade superior a 20 anos com CEP independente do estágio da doença (BOWLUS et al.,2019), principalmente em pacientes no primeiro ano do diagnóstico de CEP e em pacientes com retocolite ulcerativa.

Apesar de não haver consenso quanto a melhor forma de se realizar o rastreo, deve-se realizar exames de imagem como ultrassonografia ou tomografia computadorizada ou ressonância magnética do abdome combinada com dosagem de marcador sérico CA 19-9 a cada 6 a 12 meses e colecistectomia em pacientes com pólipos na vesícula biliar maior do que 8 mm (RAZUMILAVA et al.,2011).

Devido a grande prevalência de retocolite ulcerativa em pacientes com CEP e seu associado risco de displasia colônica (FAUSA et al.,1991; TUNG et al.,1996), o câncer colorretal deve ser rastreado. Colonoscopia a cada 1 ou 2 anos deve ser realizada a partir do diagnóstico de CEP e pacientes sem RCU devem ser submetidos a colonoscopia a cada 3 a 5 anos.

Por fim, pacientes com estágios avançados de CEP podem desenvolver cirrose hepática associada a neoplasia hepatocelular. Portanto, estes pacientes devem ser submetidos a rastreio específico para tal com uso de exames de imagens como ultrassonografia a cada 6 meses e exames laboratoriais com marcadores como alfa-fetoproteína sérica.

## 2.6 PATOGÊNESE

A causa da CEP ainda não é conhecida, e vários mecanismos auto-imunes parecem desempenhar um importante papel sendo sua associação com doença inflamatória intestinal um exemplo. Além disso, é uma doença que aparenta ser multifatorial, sendo a exposição a fatores ambientais desconhecidos desempenhando um estímulo incerto na lesão do colangiócito que leva a uma resposta auto-imune aberrante levando ao estabelecimento da doença tendo como característica a inflamação associada a fibrose e colestase.

Uma das teorias mais estudadas atualmente, é a exposição dos células dos ductos biliares a polilipossacarídeos bacterianos ou outros antígenos da microbiota intestinal (FRICKER et al.,2019). Em pacientes portadores de doença inflamatória intestinal, estes apresentam uma mucosa intestinal sob efeito de um processo inflamatório já estabelecido e por sua vez, podem levar a exposição de antígenos da microbiota ao células dos ductos biliares levando a CEP e explicando uma possível associação entre DII e CEP.

Outra teoria, seria a associação com doenças genéticas relacionadas a hiperatividade de células T que levam a liberação em demasia de citocinas pró-inflamatórias (DYSON et al.,2018) levando a constricção das vias biliares por lesão dos células dos ductos biliares.

A base da influência genética na patogênese da doença não é bem estabelecida, mas fora descrito que os portadores desta doença apresentam uma

---

prevalência aumentada do haplotipo HLA-B8, -DR3 e DRw52a sendo que em um estudo realizado na Universidade da Califórnia cerca de 100% dos portadores de CEP analisados apresentavam o haplotipo DRw52a. (DYSON et al.,2018)

Outro estudo multicêntrico (ELLINGHAUS et al.,2013) realizado com cerca de 80.000 indivíduos com doenças autoimunes diversas concluiu que a pleiotropia biológica diferentemente da heterogeneidade da doença pode ser a explicação para que diferentes doenças compartilhem o mesmo perfil genético sendo forte a associação entre CEP e DII.

## 2.7 DIAGNÓSTICO

A colangite esclerosante primária muitas vezes pode ser assintomática e diagnosticada laboratorialmente de forma incidental. A CEP pode se manifestar no exame físico como icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia entre outros sinais e sintomas. Aproximadamente metade dos pacientes com CEP são assintomáticos quando diagnosticados (BROMMÉ et al.,1996; TISCHENDORF et al.,2007) mesmo apresentando formas avançadas da doença em exames laboratoriais e/ou de imagem. Um dos sintomas mais comuns é o prurido, o qual pode ser extremamente debilitante e levar a sérias escoriações e uma baixa qualidade de vida. A patogênese do prurido na CEP ainda não foi completamente elucidada. Existem casos em que o prurido intratável no paciente com CEP pode ser tornar uma indicação de transplante de fígado mesmo com exames dentro dos padrões da normalidade.

A história natural da doença usualmente se apresenta como o paciente que é submetido a maiores investigações por um achado de exames laboratoriais de fígado anormais na presença de doença inflamatória intestinal.

Laboratorialmente, o paciente deve apresentar um padrão colestático ao diagnóstico, com aumento expressivo da enzima canalicular fosfatase alcalina (FA). Este aumento, pode indicar um bloqueio transitório da via biliar pelas constrictões inflamatórias causadas pela doença. Enzimas hepáticas como transaminase oxalacética (TGO) e transaminase pirúvica (TGP) usualmente se encontram aumentadas mas menores que 300 UI/L.

---

Hipergamaglobulinemia, aumento nos níveis de IgM, aumento nos níveis de auto-anticorpos perinucleares (p-ANCA) podem ser outros achados laboratoriais. Vale destacar que o anticorpo anti-mitocôndria se encontra ausente na CEP diferentemente da colangite biliar primária

Uma das grandes características distintas desta doença são seus achados radiográficos. O advento da ressonância permitiu uma melhor compreensão da doença e novos estudos foram desenvolvidos afim de identificar um padrão da doença.

A colangio-ressonância magnética (CRNM) demonstra vias biliares com constrictões anelares, multi-focais e curtas que se alternam com estruturas de aspecto sadio ou discretamente dilatados. Isto resulta em um padrão de aspecto de “colar de contas”.

O diagnóstico da doença é, por definição, quando há a demonstração da constrictão multifocal alternada com porções dilatadas da via biliar intra e/ou extra-hepática em um exame de imagem, tipicamente a CRNM.

Estes achados também podem ser achados na realização da colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) ou na colangiografia percutânea transhepática. Ambos exames são invasivos quando comparados a CRNM, sendo utilizados apenas na vigência de dúvida acerca do diagnóstico.

O diagnóstico da CEP ainda deve excluir outras causas de colangite esclerosante, caracterizando, portanto, uma colangite esclerosante secundária, como colangite bacteriana crônica, colangiocarcinoma, coledocolitíase, colangite eosinofílica, pancreatite recorrente entre outros.

A associação desta doença com neoplasias já é bem estabelecida, com os portadores da doença apresentando um risco aumentado de desenvolver neoplasias da via biliar e carcinoma hepatocelular. Pacientes portadores de CEP apresentam cerca de 10 a 15% de risco durante a vida de desenvolver colangiocarcinoma, com uma incidência anual 1,5% de neoplasia nos portadores desta doença (BERGQUIST et al.,2002). Dado este fato, é necessário durante o acompanhamento do pacientes com CEP a dosagem de marcadores tumorais de forma seriada como CEA ou CA19-9 além de CRNM.

As complicações relacionadas a CEP se estendem além do trato biliar podendo evoluir para uma doença multissistêmica. Dentre elas, a cirrose e hipertensão portal

---

representa a de maior importância tendo como seu tratamento definitivo o transplante hepático.

## 2.8 MANEJO DA DOENÇA

O manejo da CEP deve ter como foco o retardo da progressão da doença e o manejo de suas complicações. A sociedade norte-americana de Gastroenterologia revisou em 2019 seu próprio *guideline* publicado em 2015 (LINDOR et al.,2015) e da Associação Americana de Estudos de Doenças do Fígado (AASLD) publicado em 2010 (CHAPMAN et al.,2010), estabelecendo assim um guia para o manejo desta complexa doença.

Uma variedade de drogas imunossupressoras e anti-inflamatórias foram objeto de estudos no tratamento da doença como por exemplo, o ácido ursodesoxicólico, corticoides, ciclosporina, metotrexate, azatioprina, tacrolimo, entre outros. Entretanto, nenhuma das drogas se mostrou capaz de alterar o curso natural da doença.

Destas o ácido ursodesoxicólico foi a droga mais estudada e é atualmente a droga de primeira escolha para CEP recomendada pela Sociedade Americana de Estudo de Doenças do Fígado (AASLD) (LINDOR et al.,2019) e pela Associação Europeia de Estudo de Doenças do Fígado (EASL) (HIRSCHFIELD et al.,2017). A dosagem de cerca de 13-15 mg/kg/dia já é bem estabelecida no manejo de condições colestáticas a fim de proteger os células dos ductos biliares de efeitos citotóxicos dos ácidos biliares e proteger os hepatócitos da apoptose induzida a partir dos ácidos biliares e antioxidantes (PAUMGARTNER et al.,2002). É considerada uma droga segura quando usada na dose recomendada. Efeitos colaterais são infreqüentemente reportados como ganho de peso de 3 kg nos primeiros 12 meses de uso, perda capilar e diarreia.

Outra droga que vem sido utilizada como segunda linha de tratamento na América do Norte é o ácido obeticólico que é prescrito combinado com o ácido ursodesoxicólico para aqueles pacientes que apresentaram resposta inadequada ao tratamento de primeira linha. Este medicamento ainda não foi liberado pela Agência Nacional da Vigilância Sanitária (ANVISA) não podendo ser utilizado para o tratamento da CEP no Brasil.

---

Considerando que mecanismos imunes no intestino e toxinas liberadas pelas bactérias do trato gastrointestinal estão envolvidos na patogênese da CEP, o uso de antibióticos no tratamento da mesma vem sendo cada vez mais estudado. Especialmente em pacientes com DII complicada, o uso de antibióticos podem reduzir a exposição de patógenos ao epitélio biliar por diminuir o número de *Escherischia coli* e endotoxinas. Esta tese foi desenvolvida a partir de estudos realizados em ratos que apresentam uma condição similiar a CEP devido a hiperexposição de bactérias entéricas (LICHTMAN et al.,1990). Vancomicina oral é uma droga antimicrobiana que é pouco absorvida sistemicamente mas com boa concentração no trato gastrointestinal. Além disso, ela tem um efeito na redução da liberação de citocinas pró inflamatórias derivadas das células T (DAMMAN et al.,2018).Devido a este efeito, estudos vem sendo desenvolvidos e mostrando bons resultados com o uso deste antibiótico para CEP. Um estudo randomizado controlado com pacientes adultos mostrou que o uso da vancomicina reduziu os índices de FA quando comparado a o grupo placebo, indicando uma eficácia aceitável (RAHIMPOUR et al.,2016).

Novos estudos vem sendo realizados a fim de buscar novas drogas para o tratamento desta doença, dentre estas vale destacar o uso de imunobiológicos especialmente aqueles que realizam o bloqueio do fator de necrose tumoral (Anti-TNF) nas células de kupfer do fígado. Exemplos destas drogas seria o etanercept o qual não mostrou benefício em um estudo piloto de 10 pacientes (EPSTEIN et al.,2004), e infliximab que também se mostrou inefetivo em um estudo duplo cego controlado em 24 pacientes (HOMMES et al.,2008).

A terapia endoscópica se mostra de grande valia em pacientes selecionados os quais apresentam principalmente estreitamentos nas vias biliares extra-hepáticas. A proporção destes pacientes ainda não é bem estabelecida (MACCARTY et al.,1983; MAY et al.,1985; STIEHL et al.,2002).Um dos maiores estudos realizados acerca deste tema incluía 125 pacientes portadores de CEP, destes foi encontrado uma estenose no ducto biliar comum e/ou ducto hepático direito ou esquerdo em 56 pacientes (45 %) (BJORNSSON et al.,2004).Quando encontrado uma estenose em um ducto biliar principal, deve-se realizar terapia endoscópica para dilatação da mesma ou até mesmo a colocação de um stent caso o paciente apresente prurido e/ou colangite associada.Esta terapia tem apresentando bons resultados com a

---

melhora de sintomas colestáticos em cerca de 83 % em dois meses e com o retorno de bilirrubina sérica a concentrações normais em 12 de 14 pacientes inicialmente ictericos (PONSIOEN et al.,1999). Vale sempre lembrar que as estenoses em ductos biliares principais podem estar associadas a neoplasias portanto devem ser sempre investigadas com biópsias.

Tratamento cirúrgico da doença tem como opções derivação biliodigestiva, proctocolectomia (em pacientes com retocolite ulcerativa) e o transplante de fígado.

## 2.9 TRATAMENTO CIRÚRGICO DA CEP

Tratamento cirúrgico da doença tem como opções derivação biliodigestiva, proctocolectomia (em pacientes com retocolite ulcerativa) e o transplante de fígado.

### 2.9.1 Derivação Biliodigestiva

Vários estudos utilizando diversos métodos de reconstrução biliar com ou sem stent intraoperatório apresentaram resultados satisfatórios com a melhora da colangite e icterícia por anos após o procedimento (PAWLIK et al.,2008). Entretanto, um estudo restropectivo apresentou que o transplante hepático parece ser superior que a derivação biliodigestiva com uma sobrevida em 5 anos de 89% (FARGES et al.,1995).

### 2.9.2 Proctocolectomia

Um estudo restropectivo com pacientes com CEP e RCU, demonstrou que a proctocolectomia não apresentou melhoras em parâmetros bioquímicos, colangiografia, histologia hepática ou na sobrevida dos pacientes (CANGEMI et al.,1989).

### 2.9.3 Transplante de Fígado

O tratamento definitivo da doença na vigência de cirrose hepática ainda é o transplante de fígado (TH). Estima-se que a expectativa de vida global sem o

transplante é de aproximadamente 15 a 20 anos após o diagnóstico (LINDOR et al.,2015). A avaliação e indicação deve ser realizada de forma cuidadosa e multifatorial.

A CEP é atualmente a 5ª indicação mais comum de TH e corresponde a 5% do total das indicações de TH em adultos (HILDEBRAND et al.,2016). Estenose biliar, rejeição e recorrência da CEP são importantes fatores que reduzem a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes submetidos a TH. O uso do MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) acima de 15 deve ser utilizado como escore de corte para indicação (LINDOR et al.,2015) com um índice de sobrevida de até 85% em 5 anos. Cerca de 15 a 20% dos pacientes apresentam recorrência da doença dentro de 5 anos após o TH. (HILDEBRAND et al.,2016; TABIBIAN et al.,2017)

Apesar de vários trabalhos terem avaliados os resultados do TH de pacientes com CEP, a literatura brasileira é limitada.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário da Universidade Federal do Paraná, Brasil sob número CAAE 59871722.0.1001.0096 (Anexo 1). Este é um estudo observacional longitudinal de pacientes com colangite esclerosante primária submetidos a transplante de fígado em três grandes centros médicos brasileiros: Hospital Santa Isabel, Blumenau, Santa Catarina; Hospital das Clínicas, Curitiba, Paraná; e Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, Paraná (Anexo 2) Os prontuários médicos eletrônicos e os protocolos de estudo de todos os pacientes submetidos à TH de janeiro de 2011 a dezembro de 2021 foram revisados retrospectivamente. Todos os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos com diagnóstico confirmado de PSC foram incluídos no estudo. Os pacientes com registros médicos incompletos ou dados em falta foram excluídos da amostra. O transplante de fígado foi realizado com técnica cirúrgica padrão. Após o transplante hepático, os doentes foram colocados num protocolo imunossupressor padrão constituído por tacrolimus ou ciclosporina, azatioprina ou micofenolato de mofetil e prednisona.

A verificação dos prontuários ocorreu por meio de um instrumento de coleta padronizado e fora o mesmo nos três centros.

Foram obtidos dados relativos à demografia dos doentes, diagnóstico, classificação de Child-Pugh, fatores clínicos do transplante, técnica do transplante, função do enxerto e complicações. Para efeitos de análise, os dados foram divididos em três grandes grupos: dados pré-operatórios, dados intra-operatórios e dados pós-operatórios.

Os dados pré-operatórios foram analisados dados referentes a diagnóstico prévio de doença de Crohn e/ou retocolite ulcerativa e qual tratamento proposto para a(s) doença(s), data do início dos sintomas da colangite esclerosante e data de seu diagnóstico, presença ou não de icterícia, presença ou não de febre, presença ou não de perda de peso e quanto fora perdido e presença ou não de cirrose hepática e de suas complicações

(esplenomegalia, hepatomegalia, varizes de esôfago, hipertensão portal, encefalopatia, ascite).

Quanto aos dados sobre a colangite esclerosante primária pré operatória, foram avaliados: presença de tratamento prévio percutâneo endoscópico das vias biliares e qual tipo fora realizado bem como quando, cirurgias prévias e indicação ou não de transplante hepático, tempo de fila e o MELD no momento da entrada da fila do transplante.

Dados transoperatórios no transplante de fígado foram analisados: duração do transplante hepático em minutos, duração do tempo de isquemia fria em minutos, duração do tempo de isquemia quente em minutos, tipo do transplante hepático (intervivos ou doador cadavérico), tipo realizado na anastomose arterial, preservação ou não da cava (*piggy back*) e tipo da anastomose biliar.

Já os dados pós operatórios foram: data e qual dia do pós operatório na alta hospitalar e presença ou não de complicações, óbito, esquema imunossupressor utilizado, recidiva ou não da colangite esclerosante e data da recidiva em dias pós operatórios, presença ou não de ileíte após transplante hepático, aparecimento ou não de carcinoma colorretal, aparecimento ou não de colangiocarcinoma, necessidade ou não de re-transplante hepático e qual indicação e desfecho.

A recorrência de CEP após o transplante hepático foi definida com base nos seguintes critérios: (1) um diagnóstico confirmado de CEP antes do transplante hepático, (2) uma colangiografia mostrando estenoses biliares não anastomóticas da árvore biliar intra-hepática e/ou extra-hepática com gotejamento e irregularidade ocorrendo mais de 90 dias após o transplante, ou (3) uma amostra de biópsia hepática mostrando colangite fibrosa e/ou lesões fibro-obliterativas com ou sem ductopenia, fibrose biliar ou cirrose biliar.

Além disso, foram analisados dados obtidos junto a anatomia patológica do transplante hepático como: presença ou não de tumor de via biliar no fígado do receptor, presença ou não de tumor hepático no fígado do receptor,

presença de alterações na vesícula biliar caso receptor não tenha sido submetido a colecistectomia prévia.

### 3.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As Variáveis quantitativas foram descritas por média, desvio padrão, mediana, valor mínimo e valor máximo. Para variáveis categóricas foram apresentados frequência e percentual.

As estimativas de Kaplan-Meier para a proporção pacientes e de enxertos sobreviventes após o 1º transplante (em anos) foram apresentadas em forma de tabelas e gráficos de sobrevida. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.28.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Todos os dados foram coletados de acordo com as normas previamente estabelecidas pelo Comitê de Ética de cada centro, sendo o acesso dos prontuários exclusivo aos pesquisadores participantes do estudo e que previamente se comprometeram com o sigilo dos dados através da assinatura do Termo de Compromisso para Utilização de Dados (TCUD).

## **4 RESULTADOS**

## 4 RESULTADOS

Os resultados apresentados na dissertação foram compilados na forma de artigo científico intitulado :“ Liver Transplantation in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis:A Multicentric Study“ (Apêndice 1), submetido e aceito para publicação na revista periódica indexada ao pubmed arquivos brasileiros de cirurgia digestiva (Anexo 3).

De um total de 1362 transplantes efetuados nos três centros médicos, 37 (2,7%) foram devidos a CEP. Os dados demográficos e clínicos deste grupo estão resumidos na Tabela 1.

**TABELA 1 – Dados Demográficos e Clínicos**

Demografia e dados clínicos	Número de pacientes
Gênero	
masculino	20 (54%)
feminino	17 (46%)
Idade do transplante (em anos)	
Média + desvio padrão	40.6+14.9
Variação	18-70
Doença de Chron	
Retocolite Ulcerativa	2 (5.4%)
Diagnóstico de retocolite ulcerativa <1 ano antes do diagnóstico de CEP	15 (40.5%)
Retocolite Ulcerativa diagnosticada > 1 ano depois do diagnóstico de CEP	4 (26.7%)
Retocolite Ulcerativa diagnosticada > 1 ano depois do diagnóstico de CEP	11 (73.3%)
Tratamento da CEP com ácido ursodesoxicólico	20 (54.1%)
Diagnóstico da CEP	
Biópsia hepática e CRNM	22 (59.5%)
CRNM	14 (37.8%)
Biópsia hepática	1 (2.7%)

**CEP = colangite esclerosante primária; CRNM = colangioressonância nuclear magnética**

A maioria dos pacientes era do sexo masculino (n=20). A média de idade no momento do transplante foi de 40,6 ± 14,9 anos (variação 18-70). Em relação ao diagnóstico de CEP, 22 pacientes foram submetidos à biópsia hepática além da CRNM e, em relação ao tratamento, 20 pacientes estavam

em uso de ácido ursodeoxicólico e 7 pacientes foram submetidos a procedimentos endoscópicos (colangiografia trans-hepática percutânea em 3 e colocação de stent endoscópico em 4 para drenagem da via biliar). Dois doentes que tiveram insucesso no tratamento endoscópico foram submetidos a drenagem cirúrgica da via biliar com confecção de hepaticojejunostomia em Y de Roux.

Em relação à presença de doença inflamatória intestinal associada, apenas 2 doentes (5,4%) tinham doença de Crohn (DC) e 15 doentes (40,5%) tinham retocolite ulcerativa (RCU). Dos que tinham RCU, o diagnóstico de doença inflamatória intestinal precedeu o início da CEP em 4 doentes e seguiu-se ao diagnóstico em 11 doentes. Dos indivíduos com doença inflamatória intestinal associada, 13 estavam utilizando apenas mesalazina como tratamento clínico e 2 foram submetidos a colectomia esquerda.

A principal manifestação clínica da doença hepática crônica foi a icterícia, que se apresentou em 36 pacientes (97,3%) durante  $3 \pm 2,2$  anos (intervalo de 1 a 6) antes do transplante. Doze pacientes (32,4%) referiram perda de peso de  $10 \pm 8$  kg e 6 (16,2%) encefalopatia durante  $1 \pm 1$  ano. Um total de 32 pacientes (86,5%) apresentavam varizes esofágicas não hemorrágicas e 5 destes foram submetidos a ligadura endoscópica por hemorragia digestiva alta. Os dados relativos aos transplantes hepáticos efetuados são apresentados na tabela 2.

**TABELA 2** – Dados referentes aos transplantes de fígado realizados em 37 pacientes com colangite esclerosante primária

Características do Transplante	Número de pacientes
Tipo do Transplante de Fígado	
doador falecido	36 (97.3%)
intervivos	1 (2.7%)
Tempo entre o diagnóstico de CEP e o TH (em anos)	
média + desvio padrão	5+6.3
variação	1-15
MELD no dia do transplante	
media + desvio padrão	23+4.22
variação	19-36
Indicações do TH	
insuficiência hepática crônica	14 (37.8%)
colangite recorrente	11 (29,7%)
prurido	4 (10.8%)
encefalopatia	4 (10.8%)
ascite refratária	2 (5.4%)
Trombose de veia porta	2 (5.4%)
Reconstrução biliar	
Hepaticojejunostomia em Y de Roux	35 (94.6%)
anastomose ducto-ducto	2 (5.4%)

CEP = Colangite Esclerosante Primária; TH = Transplante Hepático

Foram realizados um total de 36 transplantes a partir de doadores cadavéricos e 1 transplante de fígado intervivos. O tempo decorrido entre o diagnóstico de CEP e o TH foi, em média, de  $5 \pm 6,3$  anos. A pontuação média do MELD no dia do TH foi de  $23 \pm 4,22$ .

O tempo de isquemia fria do fígado foi de  $6,5 \pm 3$  horas e o tempo de isquemia morna de  $49 \pm 73$  minutos. As indicações mais comuns para TH foram insuficiência hepática crônica (37,8%), colangite recorrente (29,7%), prurido (10,8%) e encefalopatia (10,8%) (Tabela 2).

A reconstrução biliar foi realizada com hepaticojejunostomia em Y de Roux em todos os doentes, exceto em dois doentes com CEP limitada aos

ductos intra-hepáticos. Nestes doentes foi efectuada uma anastomose ducto a ducto.

Os dados do período pós-operatório são mostrados na tabela 3. As complicações precoces foram aquelas que ocorreram até o 30º dia de pós-operatório ou até a alta hospitalar.

**TABELA 3** – Dados do pós operatório de 37 pacientes com colangite esclerosante primária submetidos a transplante de fígado

Dados do Pós Operatório	Número de Pacientes
<b>Complicações precoces</b>	
Nenhuma	19 (51.4%)
Disfunção primária do enxerto	5 (13.5%)
Sangramento	3 (8.1%)
Complicações biliares pós anastomose (fistula e estenose)	2 (5.4%)
Outras	6 (16.2%)
Recidiva da CEP em 10 anos de follow-up	3 (8.1%)
Tempo da recidiva da CEP após o primeiro transplante hepático (em anos)	3.7 ± 2.4 (1-9)
Presença de neoplasia colorretal após o transplante	0 (0%)
Recidiva de colangiocarcinoma após o transplante	2 (5.4%)
Neoplasia no explante	3 (8.1%)
Retransplante	2 (5.4%)
Tempo entre o transplante e o retransplante (em meses)	30.3 ± 26.5; 24.3 (0-73)
Sobrevida do paciente após o primeiro transplante (em anos)	5,5 ± 4,3; 6 (0 - 10)
Porcentagem de sobrevida do paciente após o primeiro transplante	30 (81%)
Sobrevida do enxerto	27 (73.0%)
Óbitos	10 (27%)
Sobrevida do enxerto após o primeiro transplante (em anos)	4.7 ± 3.4; 6 (0 - 10)

CEP = colangite esclerosante primária

As complicações mais comuns foram a disfunção primária do enxerto (n=5) e sangramento (n=2).

Foram registadas complicações biliares em 2 doentes. Estes doentes foram tratados de forma conservadora com drenagem adequada e papilotomia endoscópica. A estenose foi tratada com dilatação endoscópica e colocação de stent biliar. Num doente com estenose precoce, suspeitou-se de recidiva precoce da doença, que foi confirmada com CRNM. Outras complicações incluíram infeção por citomegalovírus, trombose da anastomose arterial e evisceração.

A recidiva de CEP ocorreu em 3 doentes (8,1%) em  $3 \pm 2$ ; 4 anos (intervalo, 1 - 4 anos). Nenhum dos doentes apresentou neoplasia colorrectal após o transplante.

Foi realizado o retransplante em 2 doentes, com um intervalo entre o primeiro transplante e o retransplante de  $30,3 \pm 26,5$  meses, sendo as indicações a rejeição do órgão transplantado e a recorrência da doença de base.

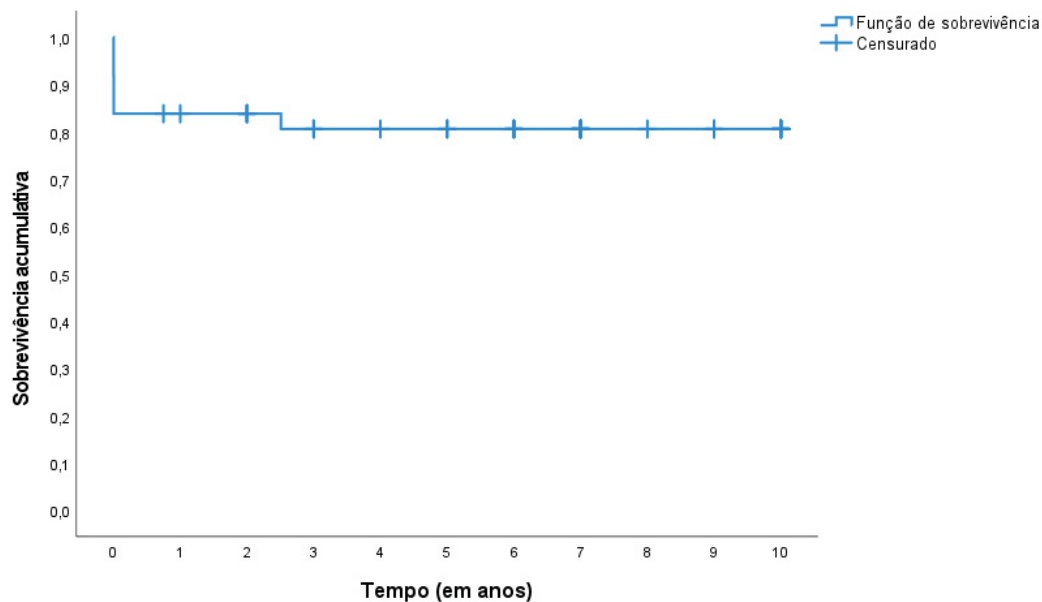
A taxa de sobrevida em 1 ano e em 5 anos após a 1.<sup>a</sup> TH foi de 83,8% e 80,6%, respetivamente. As taxas de sobrevida do enxerto em 1 ano e em 5 anos foram, respetivamente, 83,8% e 74,8.

Em 34 doentes, os resultados da anatomia patológica do fígado explantado revelaram fibrose inflamatória dos canais biliares intralobulares e septais, bem como obliteração dos canais biliares, ductopenia e cirrose biliar: esta última representa a manifestação histológica final da CEP.

O colangiocarcinoma localizado foi encontrado incidentalmente em 3 doentes (8,1%). Todos os gânglios linfáticos examinados foram negativos para neoplasia. Em 2 doentes, o colangiocarcinoma foi detectado no ducto biliar comum. Estes dois doentes desenvolveram doença metastática disseminada e morreram 38 e 39 meses após o TH. O terceiro doente tinha colangiocarcinoma confinado à mucosa da vesícula biliar e não teve recidiva durante o seguimento do presente estudo.

## SOBREVIDA DOS PACIENTES APÓS O PRIMEIRO TRANSPLANTE

A Figura 1 apresenta as curvas de Kaplan-Meier para a proporção de sobrevida após o 1º transplante.



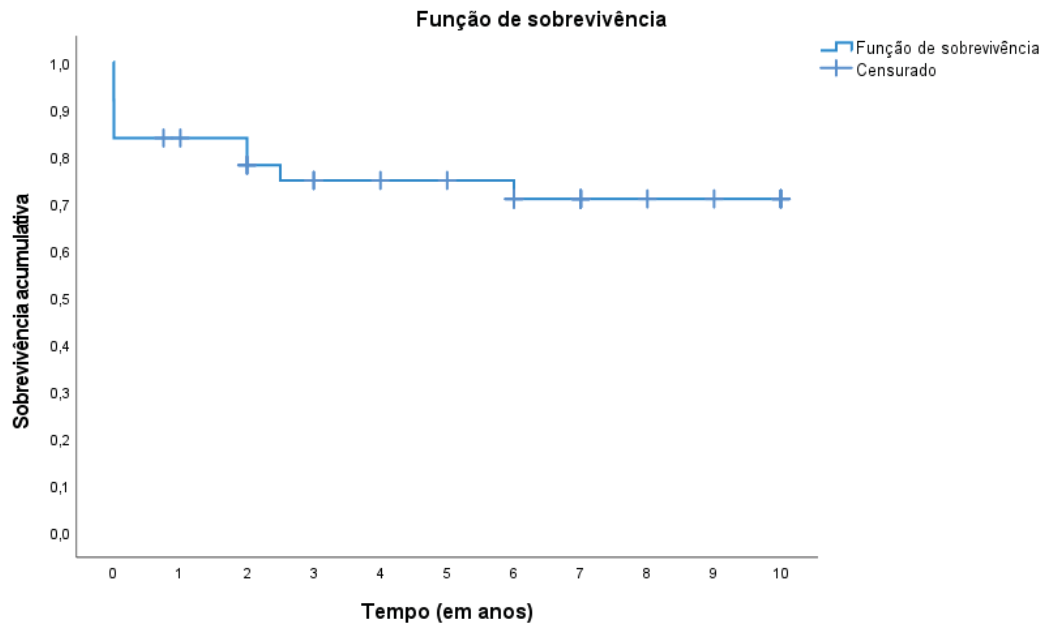
**FIGURA 1** – Tempo de Sobrevida dos Pacientes Pós determinado por *Kaplan-Meier*

A estimativa média de sobrevida pós-transplante, considerando um tempo de seguimento de 10 anos, é de 8,1 anos, com um intervalo de confiança de 6,9 a 9,4.

#### TAXA DE SOBREVIDA DO ENXERTO APÓS O PRIMEIRO TRANSPLANTE

A Figura 2 apresenta as estimativas de Kaplan-Meier para a proporção de sobrevida do enxerto após o 1º transplante, considerando como eventos, o re-transplante e os óbitos sem re-transplante.

A estimativa de sobrevida média pós-transplante, considerando um seguimento de 10 anos, é de 7,5 anos, com um intervalo de confiança de 6,2 a 8,8 anos.



**FIGURA 2** – Sobrevida do Enxerto após o primeiro transplante de fígado

## **5 DISCUSSÃO**

## 5 DISCUSSÃO

A CEP é uma doença hepática crónica rara em que o processo inflamatório e a fibrose da árvore biliar intra e extra-hepática podem resultar em estenose multifocal da árvore biliar, cirrose hepática, colangiocarcinoma e óbito. Apesar de o ácido ursodeoxicólico ser frequentemente utilizado para minimizar as manifestações clínicas da PSC, não existe nenhum tratamento clínico que atrase comprovadamente a progressão da doença. O transplante hepático é a única terapêutica eficaz para os doentes com CEP.

O tempo médio entre o início das manifestações clínicas da CEP e a TH no nosso estudo foi de 5 anos. Este intervalo de tempo foi semelhante à maioria dos relatórios anteriores de outros centros de transplante hepático (MARTIN et al.2017; GORES et al.,2013; ANDERSEN et al.,2015). Tal como noutras séries, a maioria das indicações para TH nos nossos doentes com PSC são semelhantes às de outras formas de doença hepática crónica e relacionam-se principalmente com a diminuição da qualidade de vida, complicações da hipertensão portal e insuficiência hepática crónica. As indicações distintas de TH para doentes com CEP incluem colangite bacteriana recorrente e prurido intratável, que foram sujeitas a aprovação pelo Comité Estatal de Transplante Hepático. Na Noruega, onde existe uma elevada taxa de doação de órgãos, com uma lista de espera de apenas um mês e meio para TH, os doentes com CEP e com displasia colangiocelular confirmada por exame citológico em biópsia de ducto biliar também podem receber um transplante hepático (ANDERSEN et al.,2015).

A presença de colangiocarcinoma (CA) é uma contraindicação formal para o TH por regulamentação governamental no Brasil e em vários outros países, pois este câncer agressivo é geralmente associado a uma pequena sobrevida pós TH. No entanto, nos Estados Unidos, pacientes altamente selecionados com CA peri-hilar irrissecável podem ser submetidos ao TH se cumprirem um protocolo restritivo estabelecido pela Mayo Clinic (GORES et al.,2013).

O colangiocarcinoma é a neoplasia maligna mais comum na CEP (RAVIKUMAR et al.,2015). Em comparação com a população em geral, os doentes com CEP têm um risco quase 400 vezes maior de desenvolver CA, com uma incidência anual estimada em 0,6% por ano e um risco cumulativo ao longo da vida de 10-20% (MARTIN et al.,2017). Embora nenhum paciente com CA conhecido tenha sido submetido ao TH em nossa série, três pacientes tiveram carcinoma localizado incidental de ducto biliar documentado em exame patológico do fígado explantado, dois no ducto biliar comum e um na vesícula biliar. Embora todos os linfonodos examinados fossem negativos, os dois pacientes com CA do ducto biliar comum tiveram recorrência generalizada do tumor e morreram 38 e 39 meses após o TH. O terceiro doente com carcinoma da vesícula biliar permaneceu vivo durante os 10 anos de seguimento, sem recidiva da neoplasia. Outros autores também relataram achados incidentais de carcinoma do ducto biliar no fígado explantado, geralmente com sobrevida ruim devido à recorrência disseminada da doença (SOLANO et al.,2003).

A baixa sobrevida destes três doentes com CA incidental e localizado deveu-se à elevada agressividade do tumor. Este achado do nosso estudo e de outros é importante (STEENSTRATEN et al.,2019). Isto apoia a política da maioria dos países de limitar a indicação de TH para pacientes com CA, mesmo com tumores incidentais e localizados. Esses pacientes devem ser submetidos à TH somente em instituições com protocolos de estudo aprovados e muito restritivos.

A CEP está associada a uma elevada incidência de doença inflamatória intestinal (DII) concomitante, predominantemente retocolite ulcerosa crônica (SOLANO et al.,2003). No nosso estudo, 15 doentes (40,5%) apresentavam RCU e 2 doentes (5,4%) apresentavam doença de Crohn. Destes doentes, 5 (33,3%) apresentaram RCU após o início da CEP. O curso clínico da DII em pacientes com CEP é altamente variável e depende de vários fatores, incluindo a terapia imunossupressora, a recidiva da DII e os critérios de diagnóstico.

A recidiva relatada de CEP após TH varia muito e depende do tempo de seguimento após TH. Em uma recente meta-análise com 14 estudos sobre recidiva de CEP após TH (STEENSTRATEN et al.,2019), foi relatada uma recidiva média de 17,7% (variação de 10,1 a 27,1%) em um período de acompanhamento de 2,3 a 9,2 anos. Tivemos uma taxa de recidiva de 8,1% com um tempo médio de seguimento de 10 anos (intervalo de 0-10 anos), semelhante a outros estudos.

A recorrência da CEP tem um impacto negativo significativo na sobrevida do enxerto e do paciente. Os doentes com recorrência de CEP são submetidos a mais retransplantes. Num estudo japonês de âmbito nacional, Egawa et al (EGAWA et al.,2011) demonstraram uma taxa de recorrência de 27%, com uma taxa de perda de enxerto de 69% entre os doentes com doença recorrente. Três doentes da nossa série apresentaram CEP após TH com um seguimento de 5 anos. Nenhum desses pacientes foi submetido a retransplante devido à recorrência da CEP.

Considerando os aspectos técnicos do TH em pacientes com CEP, a hepaticojejunostomia em Y de Roux é a técnica de anastomose biliar de escolha (SINGH et al.,2013; COELHO et al.,2017). No entanto, a anastomose ducto a ducto também pode ser considerada uma opção quando for viável (DAMRAH et al.,2012; PANDANABOYANA et al.,2015; DAMRAH et al.,2012). Vários estudos demonstraram que a recorrência da CEP após o TH é independente do tipo de reconstrução biliar se todas as lesões macroscópicas do ducto biliar foram completamente excisadas (16).

Dos 37 pacientes analisados, 35 pacientes (94,6%) foram submetidos à hepaticojejunostomia em Y de Roux e 2 pacientes (5,4%) foram submetidos à anastomose ducto-ducto. Vale a pena salientar que, no nosso estudo, dos 37 transplantes, tivemos um transplante intervivos.

A nossa experiência com TH para CEP tem demonstrado uma taxa de sobrevida do doente e do enxerto de cerca de 83% e 74,8% em 5 anos, respetivamente. O Registo Europeu de Transplante Hepático demonstrou uma sobrevida em 5 anos para doentes com CEP de 83% (VISSEREN et al.,2021),

demonstrando que os nossos dados são semelhantes aos de outros grandes centros. O presente estudo abrange um período de 20 anos, de 2001 a 2021. Durante este período, para além da curva de aprendizagem, foram efetuadas várias melhorias técnicas ao nível do procedimento, em todos os centros.

Em nossa experiência com TH para CEP, a sobrevida do paciente e do enxerto foi aceitável e compatível com a literatura (HILDEBRAN et al.,2016;GOSS et al.,1997;SINGH et al.,2013;DOMINGOS et al.,2020). A causa mais comum de morte após o TH na presente série foi a disfunção primária do enxerto, fatores comuns a todos os doentes submetidos ao TH.

A rejeição crônica e a recorrência de CEP têm um impacto negativo na sobrevida do enxerto, no entanto, a sobrevida a longo prazo dos doentes pode ser alcançada após o retransplante. No nosso estudo, houve dois retransplantes cuja indicação foi por rejeição aguda ou crônica, com sobrevida de 100% até ao momento do presente estudo. Vale ressaltar que, após 10 anos de acompanhamento, muitos pacientes foram a óbito por outras causas não relacionadas ao transplante, como doenças cardiovasculares, por exemplo, como observado em nosso estudo. Alguns estudos têm sugerido que a presença de DII pode ter um impacto negativo no risco de rejeição. (YARUR et al.,2014; GRAZIADEI et al.,2002)

A doença recorrente e a rejeição crônica foram as razões mais comuns para a perda tardia do enxerto na nossa série. Os critérios para o diagnóstico de recidiva da CEP, conforme definidos por Graziadei et al (GRAZIADEI et al.,2002), incluem vários critérios, como colangiografia mostrando estenose da via biliar intra-hepática e/ou extra-hepática, presença ou não de fístulas e irregularidades pelo menos mais de 90 dias após o TH; achados histológicos e diagnóstico confirmado de CEP antes do TH.

O diagnóstico de CEP na nossa série foi feito através da realização de CRNM, que demonstrou estenose multifocal associada com porções dilatadas do ducto biliar intra e/ou extra-hepático. O diagnóstico pode ser complementado com biópsia hepática que demonstra na imunohistoquímica proliferação ductal, fibrose periductal, inflamação com perda ou

desaparecimento de ductos biliares. Nos nossos doentes, o diagnóstico foi efectuado em 22 doentes (59,5%) com recurso à CRNM e biópsia hepática e em 14 doentes (37,8%) apenas pela CRNM.

A sobrevida do paciente após TH para CEP é favorável, semelhante a outras indicações, como cirrose alcoólica, hepatite viral ou carcinoma hepatocelular (GOSS et al.,1997). No entanto, um dos principais fatores que prejudicam o resultado a longo prazo após TH para CEP são as estenoses biliares (EB) e a recidiva da doença (DAMRAH et al.,2012). As taxas de retransplante podem ser mais elevadas devido à CEP recorrente e à rejeição crônica, mas a sobrevida do enxerto permanece comparável a outras indicações de LT (SILVEIRA et al.,2021).

A maioria das principais indicações clínicas para o TH na presença de CEP inclui a cirrose e as suas complicações, tais como insuficiência hepática crônica, varizes esofágicas, astenia, prurido não tratável, ascite refratária, encefalopatia, entre outras (GOSS et al.,1997). No nosso estudo, cerca de 97,3% dos doentes apresentavam evidência de insuficiência hepática crônica e as indicações incluíam estas complicações, sendo a colangite recorrente (29,7%) a mais frequente.

Em relação à alocação de órgãos para transplante hepático na presença de CEP, o sistema regulatório brasileiro utiliza o mesmo escore MELD de outros países (FREITAS et al.,2020). O escore MELD acima de 15 deve ser utilizado como ponto de corte para indicação com sobrevida em 5 anos de até 85% (6). Em nosso estudo encontramos um tempo médio de espera para transplante de 6,6 meses e um MELD de 23, semelhante a outros estudos da literatura (COELHO et al.,2017)

## **6 CONCLUSÃO**

## **6 CONCLUSÃO**

A nossa experiência com TH em doentes com CEP demonstrou bons resultados de sobrevida do doente e do enxerto. O colangiocarcinoma localizado acidentalmente encontrado no fígado explantado tem um prognóstico desfavorável.

## **REFERÊNCIAS**

---

## REFERÊNCIAS

- Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, et al. **Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community.** *Gastroenterology* 2003; 125:1364.
- Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, et al. **Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis.** *J Hepatol* 2002; 36:321.
- Björnsson E, Lindqvist-Ottosson J, Asztely M, Olsson R. **Dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis.** *Am J Gastroenterol* 2004; 99:502.
- Bowlus CL, Lim JK, Lindor KD. **AGA Clinical Practice Update on Surveillance for Hepatobiliary Cancers in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: Expert Review.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17:2416.
- Broomé U, Olsson R, Lööf L, et al. **Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis.** *Gut* 1996; 38:610.
- Burak K, Angulo P, Pasha TM, et al. **Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis.** *Am J Gastroenterol* 2004; 99:523.
- Cangemi JR, Wiesner RH, Beaver SJ, et al. **Effect of proctocolectomy for chronic ulcerative colitis on the natural history of primary sclerosing cholangitis.** *Gastroenterology* 1989; 96:790.
- Cee H. **Verschluss der gallenwege durch verdickung der wandungen.** *Arch Pathol Anat Physiol* 1867;39:206–15.
- Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. **Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis.** *Hepatology* 2010; 51:660.
- Damman JL, Rodriguez EA, Ali AH, Buness CW, Cox KL, Carey EJ, et al. **Review article: the evidence that vancomycin is a therapeutic option for primary sclerosing cholangitis.** *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):886–95.
- de Vries AB, Janse M, Blokzijl H, Weersma RK. **Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis.** *World J Gastroenterol* 2015; 21:1956.
- Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. **Primary sclerosing cholangitis.** *Lancet.* 2018 Jun 23;391(10139):2547-2559.
- Ellinghaus D, Folseraas T, Holm K, et al. **Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis identifies risk loci at GPR35 and TCF4.** *Hepatology* 2013; 58:1074.
- Epstein MP, Kaplan MM. **A pilot study of etanercept in the treatment of primary sclerosing cholangitis.** *Dig Dis Sci* 2004; 49:1.
- Escorsell A, Parés A, Rodés J, et al. **Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. Spanish Association for the Study of the Liver.** *J Hepatol* 1994; 21:787.
- Farges O, Malassagne B, Sebagh M, Bismuth H. **Primary sclerosing cholangitis: liver transplantation or biliary surgery.** *Surgery* 1995; 117:146.
- Fausa O, Schrupf E, Elgjo K. **Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis.** *Semin Liver Dis* 1991; 11:31.

- Fraga M, Fournier N, Safroneeva E, et al. **Primary sclerosing cholangitis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prevalence, risk factors, and long-term follow-up.** *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29:91.
- Fricker ZP, Lichtenstein DR. **Primary Sclerosing Cholangitis: A Concise Review of Diagnosis and Management.** *Dig Dis Sci.* 2019 Mar;64(3):632-642.
- Gores GJ, Darwish Murad S, Heimbach JK, Rosen CB. **Liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma.** *Dig Dis.* 2013;31(1):126-9
- Goss JA, Shackleton CR, Farmer DG, et al. **Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. A 12-year single center experience.** *Ann Surg* 1997;225(05):472–481.
- Hildebrand T, Pannicke N, Dechene A, et al; German PSC Study Group. **Biliary strictures and recurrence after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: A retrospective multicenter analysis.** *Liver Transpl* 2016;22(01):42–52
- Hirschfield, G. M., Beuers, U., Corpechot, C., Invernizzi, P., Jones, D., Marzioni, M., & Schramm, C. (2017). **EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis.** *Journal of hepatology*, 67(1), 145-172.
- Hommel DW, Erkelens W, Ponsioen C, et al. **A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis.** *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:522.
- Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. **Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review.** *J Hepatol.* 2017 Dec;67(6):1298-1323. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.022. Epub 2017 Aug 10. PMID: 28802875.
- Lee YM, Kaplan MM. **Primary sclerosing cholangitis.** *N Engl J Med* 1995; 332:924.
- Lichtman SN, Sartor RB, Keku J, Schwab JH. **Hepatic inflammation in rats with experimental small intestinal bacterial overgrowth.** *Gastroenterology.* 1990;98(2):414–23.
- Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. **Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases.** *Hepatology.* 2019;69(1):394–419.
- Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, American College of Gastroenterology. **ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis.** *Am J Gastroenterol* 2015; 110:646.
- MacCarty RL, LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J. **Primary sclerosing cholangitis: findings on cholangiography and pancreatography.** *Radiology* 1983; 149:39.
- May GR, Bender CE, LaRusso NF, Wiesner RH. **Nonoperative dilatation of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis.** *AJR Am J Roentgenol* 1985; 145:1061.
- Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, et al. **Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis.** *Hepatology* 2011; 53:1590.
- Núñez F P, Quera P R, Gomollón F. **Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: Intestine-liver interrelation.** *Gastroenterol Hepatol.* 2019 May;42(5):316-325
- Paumgartner G, Beuers U. **Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited.** *Hepatology* 2002; 36:525.

- Pawlik TM, Olbrecht VA, Pitt HA, et al. **Primary sclerosing cholangitis: role of extrahepatic biliary resection.** *J Am Coll Surg* 2008; 206:822.
- Ponsioen CY, Lam K, van Milligen de Wit AW, et al. **Four years experience with short term stenting in primary sclerosing cholangitis.** *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2403.
- Prochazka EJ, Terasaki PI, Park MS, et al. **Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-DRw52a.** *N Engl J Med* 1990; 322:1842.
- Rahimpour S, Nasiri-Toosi M, Khalili H, Ebrahimi-Daryani N, Nouri-Taromlou MK, Azizi Z. **A triple blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of oral vancomycin in primary sclerosing cholangitis: a pilot study.** *J Gastrointest Liver Dis.* 2016;25(4):457–64.
- Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. **Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis.** *Hepatology* 2011; 54:1842.
- Rosen CB, Nagorney DM, Wiesner RH, et al. **Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis.** *Ann Surg* 1991; 213:21
- Stiehl A, Rudolph G, Klöters-Plachky P, et al. **Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment.** *J Hepatol* 2002; 36:151.
- Tabibian JH, Bowlus CL. **Primary sclerosing cholangitis: A review and update.** *Liver Res* 2017; 1:221.
- Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, et al. **Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan.** *Hepatol Res* 2019; 49:881.
- Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. **Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan.** *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 43–50
- Tischendorf JJ, Hecker H, Krüger M, et al. **Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study.** *Am J Gastroenterol* 2007; 102:107.
- Tung BY, Brentnall TA, Kowdley KV, et al. **Diagnosis and prevalence of ulcerative colitis in patients with sclerosing cholangitis (abstract).** *Hepatology* 1996; 24:169A.
- Wiesner RH. **Current concepts in primary sclerosing cholangitis.** *Mayo Clin Proc* 1994; 69:969.
- Williamson KD, Chapman RW. **Primary sclerosing cholangitis: a clinical update.** *British Medical Bulletin* 2015 114:53–64 doi: 10.1093/bmb/ldv019

## **APÉNDICE 1**

## APÊNDICE 1 - MANUSCRITO INGLÊS

Wiederkehr HA, Wiederkehr JC, da Igreja MR, Ramos EB, Nogara MS, Massutti A, Soffiatti DS, Sasaki VL, Wiederkehr BA, Valejo IR, Coelho JC,. Indications and Results of Liver Transplantation in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis: A multicentric study.

**Number 1378**

Original Article

### LIVER TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS: A MULTICENTRIC STUDY.

TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PACIENTES COM COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA: UM ESTUDO MULTICÊNTRICO.

Henrique de Aguiar **WIEDERKEHR**<sup>1</sup>, Julio Cesar **WIEDERKEHR**<sup>1,2</sup>, Mauro Rafael da **Igreja**<sup>2</sup> Eduardo Brommelstroet **RAMOS**<sup>3</sup>, Marcelo Scheidemantel **NOGARA**<sup>2</sup>, Andrew **MASSUTTI**<sup>2</sup>, Debora Stroparo **SOFFIATTI**<sup>2</sup>, Vivian Laís **SASAKI**<sup>3</sup>, Barbara de Aguiar **WIEDERKEHR**<sup>2</sup>, Igor Raphael Mathias **VALEJO**<sup>1</sup>, Júlio Cezar Uili **COELHO**<sup>1,3</sup>

From <sup>1</sup> Universidade Federal do Paraná, University Hospital, Liver Transplant Department, Curitiba (PR), Brazil ; <sup>2</sup> Santa Isabel Hospital, Liver Transplant Department, Blumenau (SC), Brasil ; <sup>3</sup> Nossa Senhora das Graças Hospital, Liver Transplant Department, Curitiba (PR), Brazil

ORCID

Henrique de Aguiar **WIEDERKEHR** <https://orcid.org/0000-0002-6357-8286>

Julio Cesar **WIEDERKEHR** <https://orcid.org/0000-0002-5658-2404>

Mauro Rafael **DA IGREJA** <https://orcid.org/0009-0003-0716-6089>

Eduardo Brommelstroet **RAMOS** <https://orcid.org/0000-0002-7151-9956>

Marcelo Scheidemantel **NOGARA** <https://orcid.org/0000-0002-8715-4154>

Debora Stroparo **SOFFIATTI** <https://orcid.org/0009-0007-6382-046X>

Andrew **MASSUTTI** <https://orcid.org/0009-0004-3645-9726>

Vivian Laís **SASAKI** <https://orcid.org/0000-0001-7505-1492>

Barbara de Aguiar **WIEDERKEHR** <https://orcid.org/0009-0006-2027-7658>

Igor Raphael Mathias **VALEJO** <https://orcid.org/0000-0002-0270-9596>

Júlio Cezar Uili **COELHO** <https://orcid.org/0000-0002-7622-8592>

Como citar este artigo:

Henrique de Aguiar **WIEDERKEHR**, Julio Cesar **WIEDERKEHR**, Mauro Rafael **da Igreja** Eduardo Brommelstroet **RAMOS**, Marcelo Scheidemantel **NOGARA**, Andrew **MASSUTTI** , Debora Stroparo **SOFFIATTI**, Vivian Laís **SASAKI**, Barbara de Aguiar **WIEDERKEHR**, Igor Raphael Mathias **VALEJO**, Júlio Cezar Uili **COELHO**

**Correspondence:**

Henrique de Aguiar Wiederkehr

Henrique.wie@hotmail.com

Fundings: None

Conflict of interest: None

Aproval number of Research Ethics Committee: CAAE 59871722.0.1001.0096

**CENTRAL MESSAGE**

Liver transplantation remains the only curative therapy for patients with primary sclerosing cholangitis (PSC) with good patient and graft survival results. The recurrence of PSC is less than 10% but can impact negatively in graft survival rates and may require re-transplantation.

**PERSPECTIVES**

Future research must be performed in order to better understand the disease recurrence and the association with cholangiocarcinoma since it impact poorly in

patient and graft survival rates. Nevertheless, liver transplant remains as the curative therapy for advanced primary sclerosing cholangitis.

**ABSTRACT – Background:** The prevalence of primary sclerosing cholangitis (PSC) in the general population has not yet been clearly established. The only curative therapy for the disease remains liver transplantation (LT). PSC is currently the 5<sup>th</sup> most common indication of LT and corresponds to 5% of all LT indications in adults. **Aim:** Our objective is to evaluate the indications and outcomes of PSC patients undergoing LT in three liver transplantation centers in southern Brazil. **Method:** This is a longitudinal observational study of patients with primary sclerosing cholangitis who underwent liver transplantation in three major Brazilian medical centers (Hospital Santa Isabel, Blumenau, Santa Catarina; Hospital das Clínicas, Curitiba, Parana; and Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, Parana). Electronic medical records and study protocols of all patients subjected to LT from January 2011 through December 2021, were retrospectively reviewed. **Results:** Of a total of 1,362 transplants performed in the three medical centers, 37 were due to PSC. Recurrence of PSC occurred in 3 patients (8.1%) in  $3 \pm 2.4$  years (range, 1-4 years). The 1-year and 5-year survival rate after 1<sup>st</sup> LT were respectively 83.8% and 80.6%. The 1-year and 5-year graft survival rates were respectively 83.8% and 74.8. **Conclusion:** Our experience with LT in patients with PSC demonstrated good patient and graft survival results.

**HEADINGS:** Liver transplantation, primary sclerosing cholangitis, biliary liver cirrhosis

**RESUMO – Racional:** A prevalência de colangite esclerosante primária (CEP) na população em geral ainda não foi claramente estabelecida. A CEP é atualmente a 5<sup>a</sup> indicação mais comum de TH e corresponde a 5% de todas as indicações de TH em adultos. **Objetivo:** O nosso objetivo é avaliar as indicações e os resultados do transplante de fígado em pacientes com CEP submetidos a TH em três centros de transplante de fígado no sul do Brasil (Hospital Santa Isabel, Blumenau, Santa Catarina; Hospital das Clínicas, Curitiba, Paraná; e Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, Paraná). **Método:** Este é um estudo observacional longitudinal de pacientes com colangite esclerosante primária que foram submetidos a transplante hepático em três grandes centros médicos brasileiros. Os prontuários eletrônicos de todos os pacientes submetidos a TH de Janeiro de 2011 a Dezembro de 2021, foram avaliados retrospectivamente. **Resultados:** De um total de 1.362 transplantes realizados nos três centros médicos, 37 eram devidos à CEP. A recorrência de CEP ocorreu em 3 pacientes (8,1%) em  $3 \pm 2,4$  anos (intervalo, 1 - 4 anos). A taxa de sobrevida de 1 ano e 5 anos após o 1<sup>o</sup> TH foi respectivamente de 83,8% e 80,6%. As taxas de sobrevida dos enxertos em 1 ano e 5 anos foram, respectivamente, 83,8% e 74,8%. **Conclusão:** A nossa experiência com TH em pacientes com CEP demonstrou bons resultados de sobrevida dos pacientes e dos enxertos.

**DESCRIPTORIOS:** Colangite esclerosante, transplante de fígado, cirrose hepática biliar

## INTRODUCTION

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic progressive cholestatic disease of uncertain etiology characterized by obliterative and concentric fibrosis of the intra and extrahepatic bile ducts, leading to formation of multifocal biliary strictures (1). Most patients with PSC progress to liver cirrhosis and its severe complications (2). Although there were reports in the literature about the disease 150 years ago (3), PSC was only adequately described a few decades ago when endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and magnetic resonance (MR) cholangiography could completely visualize biliary stenosis. These imaging exams have shown bile duct changes that are characterized by short, multifocal, annular strictures that alternate with healthy-looking or slightly dilated ducts. This appearance pattern is called a “bead necklace”. The prevalence of PSC in the general population has not yet been clearly established. A recent systematic review that included eight studies of North America and Europe estimated that the prevalence rate of the disease is 0.77 per 100,000 people (4).

The management of PSC should focus on delaying the progression of the disease and managing its complications, such as obstructive jaundice and liver cirrhosis, the final stage of disease progression. The only curative therapy for the disease remains liver transplantation (LT). PSC is currently the 5<sup>th</sup> most common indication of LT and corresponds to 5% of all LT indications in adults (5). It is estimated that the overall life expectancy without transplantation is approximately 15 to 20 years after diagnosis (6). However, survival in PSC patients after liver transplantation has increased considerably in the last decade and presently the 5-year survival is 85% (7). Biliary stenosis, rejection and recurrence of PSC are important factors that reduce the quality of life and survival of patients who underwent LT. Recurrence of the disease during the first year after transplantation is low, about 2%; however, about 20 to 37% of patients present recurrence between 3 and 10 years after transplantation (8). Studies on LT in patients with PSC are scarce in Latin America, with no manuscript published in Brazil (9). Our objective is to evaluate the indications and outcomes of liver transplantation in patients with PSC who underwent LT in three liver transplantation centers in southern Brazil.

## METHOD

---

The protocol of this study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of the Federal University of Paraná, Brazil (CAAE 59871722.0.1001.0096). This is a longitudinal observational study of patients with primary sclerosing cholangitis who underwent liver transplantation in three major Brazilian medical centers (Hospital Santa Isabel, Blumenau, Santa Catarina; Hospital das Clínicas, Curitiba, Parana; and Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, Parana). Electronic medical records and study protocols of all patients subjected to LT from January 2011 through December 2021, were retrospectively reviewed. All patients aged 18 years or older with confirmed diagnosis of PSC were included in the study. Patients with incomplete medical records or missing data were excluded from the sample. Liver transplant was performed using standard surgical techniques. After LT, patients were placed on standard immunosuppressive protocol consisting of tacrolimus or cyclosporine, azathioprine or mycophenolate mofetil, and prednisone.

Data regarding patient demographics, diagnosis, Child-Pugh classification, per transplant clinical factors, transplant technique, graft function and complications were obtained. For analysis purpose, data were divided into three major groups: preoperative data, intraoperative data and postoperative data.

Preoperative data included patient demographics MELD score at the time of transplant and colonoscopy findings to determine presence of findings compatible with Crohn's disease or ulcerative colitis disease. Other preoperative data were also analyzed, such as: previous diagnosis of Crohn's disease and/or ulcerative colitis and what treatment was implemented, date of onset of symptoms of sclerosing cholangitis and date of diagnosis, presence of jaundice, fever, weight loss, and liver cirrhosis and its complications (splenomegaly, hepatomegaly, esophageal varices, portal hypertension, encephalopathy, ascites).

As for the data on preoperative PSC, the following were evaluated: presence of previous percutaneous endoscopic bile duct treatment and which type was performed; previous surgeries and indication for liver transplantation, waiting time and MELD at the time of entry on the transplant waiting list.

Intraoperative data in liver transplantation were analyzed: duration of liver transplantation in minutes, duration of cold ischemia time in minutes, duration of warm ischemia time in minutes, type of liver transplantation (delivery or cadaveric

---

donor), type performed in the arterial anastomosis, preservation or not of the cava (“piggy back”) and type of biliary anastomosis.

The postoperative data were date of LT and which postoperative day at hospital discharge, presence or not of complications including death, immunosuppressive regimen used, recurrence of sclerosing cholangitis, presence of ileitis after liver transplantation, appearance of colorectal carcinoma, appearance of cholangiocarcinoma, need for liver re-transplantation and which indication and outcome.

Recurrence of PSC after liver transplantation was defined based on the following criteria: (1) a confirmed diagnosis of PSC before liver transplantation, (2) a cholangiogram showing non-anastomotic biliary strictures of the intrahepatic and/or extrahepatic biliary tree with beading and irregularity occurring greater than 90 days post transplantation, or (3) a liver biopsy specimen showing fibrous cholangitis and/or fibro-obliterative lesions with or without ductopenia, biliary fibrosis, or biliary cirrhosis.

Data obtained from the pathological examination of the liver explanted were analyzed, such as: presence of a bile duct tumor in the recipient's liver, presence of a hepatic tumor in the recipient's liver, presence of changes in the gallbladder if the recipient has not had undergone a previous cholecystectomy.

## **STATISTICAL ANALYSIS**

Values were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (mean  $\pm$  SD), median, minimum and maximum values, and with 95% confidence interval (95% CI). Quantitative variables were described as mean, standard deviation, median, minimum and maximum values. For categorical variables, frequency and percentage were presented.

Kaplan-Meier estimates for the proportion of patients and graft survivors after the 1<sup>st</sup> transplant (in years) were presented in the form of survival tables and graphs. Data were analyzed using the computer program IBM SPSS Statistics v.28.0. (Armonk, NY: IBM Corp.) Results with *p* value < 0.05 (5%) were considered as statistically significant.

All data were collected according to the rules previously established by the Ethics Committee, with access to medical records being exclusive to researchers

participating in the study and who previously committed to data confidentiality by signing the Term of Commitment to Use of Data (TCUD).

## RESULTS

Of a total of 1362 transplants performed in the three medical centers, 37 (2.7%) were due to PSC. The demographic and Clinical data of this group are summarized in Table 1.

**Table 1** - Demographic and Clinical Data of 37 Patients with Primary Sclerosing Cholangitis Subjected to Liver Transplantation

Demographic and Clinical data	Number of patients
Gender	
male	20 (54%)
female	17 (46%)
Age of transplantation (in years)	
mean+standard deviation	40.6+14.9
range	18-70
Chron's disease	2 (5.4%)
Ulcerative colitis	15 (40.5%)
UC diagnosis <1 year before the onset of PSC	4 (26.7%)
UC diagnosis > 1year after the onset of PSC	11 (73.3%)
Treatment of PSC with ursodeoxycholic acid	20 (54.1%)
Diagnosis of PSC	
Liver biopsy and MRCP	22 (59.5%)
MRCP	14 (37.8%)
Liver biopsy	1 (2.7%)

PSC= primary sclerosing cholangitis; UC= ulcerative colitis; MRCP= Magnetic Resonance Cholangiopancreatography

Most of the patients were male (n=20). The mean age at the time of transplantation was  $40.6 \pm 14.9$  years (range 18-70). In relation to the diagnosis of PSC, 22 patients underwent liver biopsy in addition to MRCP, and in relation to treatment, 20 patients were using ursodeoxycholic acid and 7 patients had undergone endoscopic procedures (percutaneous transhepatic cholangiography in 3 and placement of endoscopic stent in 4 for drainage of the bile duct). Two patients

who had endoscopic treatment failure were subjected to surgical bile duct drainage with confection of hepaticojejunostomy in Roux-in-Y.

With respect to the presence of associated inflammatory bowel disease, only 2 patients (5.4%) had Crohn's disease (CD) and 15 patients (40.5%) had ulcerative colitis (UC). Of those who had UC, the diagnosis of inflammatory bowel disease preceded the onset of PSC in 4 patients and followed the diagnosis in 11 patients. Of those patients with associated inflammatory bowel disease, 13 were receiving only mesalazine as clinical treatment and 2 were subjected to left colectomy.

The main symptom of chronic liver disease was jaundice which was presented in 36 patients (97.3%) for  $3 \pm 2.2$  years (range, 1 - 6) pre-transplant. Twelve patients (32.4%) referred weight loss of  $10 \pm 8$  kg, and 6 (16.2%) encephalopathy for  $1 \pm 1$  years. A total of 32 patients (86.5%) had non-bleeding esophageal varices and 5 of these underwent endoscopic variceal ligation due to acute bleeding. Data of the liver transplants performed are shown in table 2.

**TABLE 2** – Data Of Liver Transplantation Performed In 37 Patients With Primary Sclerosing Cholangitis

Characteristics	Number of patients
Liver transplant type	
deceased donor	36 (97.3%)
living donor	1 (2.7%)
Time between diagnosis of PSC and LT (in years)	
mean+standart deviation	5+6.3
range	1-15
MELD score on day of LT	
mean+standart deviation	23+4.22
range	19-36
Indications of LT	
chronic liver failure	14 (37.8%)
recurrent cholangitis	11 (29,7%)
pruritus	4 (10.8%)
encephalopathy	4 (10.8%)
refractory ascites	2 (5.4%)
Portal vein thrombosis	2 (5.4%)
Biliary reconstruction	
Roux-in-Y hepaticojejunostomy	35 (94.6%)

duct-to-duct	2 (5.4%)
--------------	----------

PSC= primary sclerosing cholangitis

A total of 36 transplants was performed from cadaveric donors (CLT) and 1 from living-donor liver transplant (LDLT). The time between the diagnosis of PSC and LT was on average  $5 \pm 6.3$  years. The mean MELD score on the day of LT was  $23 \pm 4.22$ .

The cold ischemia time of the liver was  $6.5 \pm 3$  hours and the warm ischemia time  $49 \pm 73$  minutes. Most common indications for LT were chronic liver failure (37.8%), recurrent cholangitis (29.7%), pruritus (10.8%), and encephalopathy (10.8%) (Table 2).

Biliary reconstruction was performed with hepaticojejunostomy in Roux-en-Y in all patients, except in two patient with PSC limited to intrahepatic ducts. A duct-to-duct anastomosis was done in these patients.

Data of the postoperative period are shown in table 3. Early complications were those occurring until the 30<sup>th</sup> POD or until hospital discharge.

**TABLE 3 – Post Operative Data Of 37 Patients With Primary Sclerosing Cholangitis Subject To Liver Transplantation**

Postoperative Data	Number of patients (%)
Early complications	
None	19 (51.4%)
Primary graft dysfunction	5 (13.5%)
Bleeding	3 (8.1%)
Biliary anastomosis complications (fistula and stenosis)	4 (10.8%)
Other	6 (16.2%)
Primary Sclerosing Cholangitis Recurrence in 10 years follow up	3 (8.1%)
Time to relapse of primary sclerosing	$3.7 \pm 2.4$ (1-9)

cholangitis after the 1 <sup>st</sup> transplant (in years)	
Presence of Colorectal Neoplasia post-transplant	0 (0%)
Presence of Cholangiocarcinoma post-transplant	2 (5.4%)
Neoplasia in the explant	3 (8.1%)
Retransplantation	2 (5.4%)
Time between transplant and retransplant (months)	30.3 ± 26.5; 24.3 (0-73)
Patient survival time after the 1st transplant (in years)	5,5 ± 4,3; 6 (0 - 10)
Percentage of patient survival after the 1st transplant	30 (81%)
Graft survival	27 (73.0%)
Patient death	10 (27%)
Graft survival time after the 1st transplant (in years)	4.7 ± 3.4; 6 (0 - 10)

The most common complications were primary graft dysfunction (n=5) and diffuse bleeding (n=2).

Biliary complications were found in 2 patients. Those patients were managed conservatively with appropriate drainage and endoscopic papillotomy. Stenosis was treated with endoscopic dilation and biliary stent placement. In one patient with early stenosis, early recurrence of the disease was suspected and confirmed with MRCP. Other complications included cytomegalovirus infection, arterial anastomosis thrombosis, and evisceration.

Recurrence of PSC occurred in 3 patients (8.1%) in  $3 \pm 2$ ; 4 years (range, 1 – 4 years). None of the patients had colorectal neoplasia after transplantation.

Re-transplantation was performed in 2 patients with an interval time between the first transplantation and re-transplantation of  $30.3 \pm 26.5$  months, the indications being rejection of the transplanted organ and recurrence of the disease.

The 1-year and 5-year survival rate after 1<sup>st</sup> LT were respectively 83.8% and 80.6%. The 1-year and 5-year graft survival rates were respectively 83.8% and 74.8.

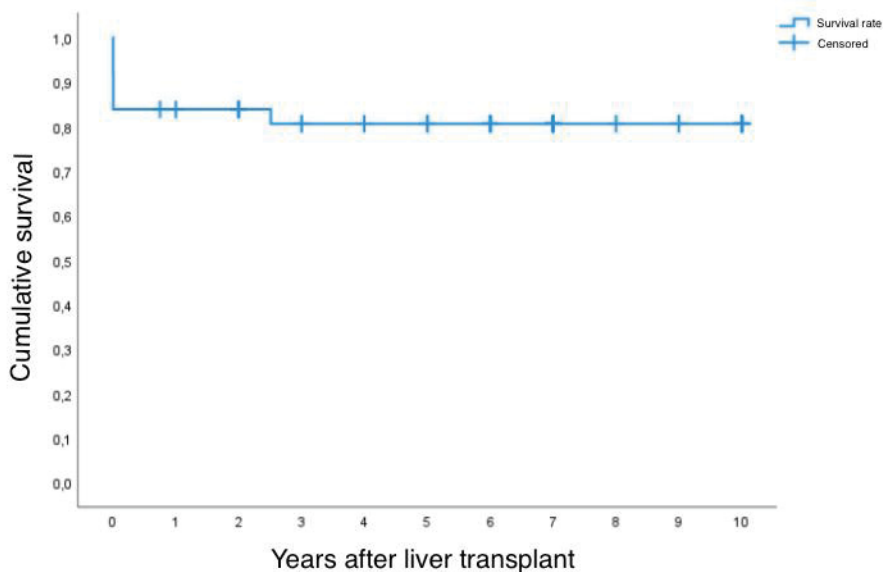
In 34 patients, the pathology findings of the explanted liver revealed inflammatory fibrosis of intralobular and septal bile ducts, as well as bile duct

obliteration, ductopenia and biliary cirrhosis: the latter representing the end-stage histological manifestation of PSC.

Localized cholangiocarcinoma was found incidentally in 3 patients (8.1%). All lymph nodes examined were negative for neoplasia. In 2 patients, cholangiocarcinoma was detected in the common bile duct. These two patients developed widespread metastatic disease and died at 38 and 39 months following the LT. The third patient had cholangiocarcinoma confined to the gallbladder mucosa and had no recurrence during the follow up of this present study.

### PATIENT SURVIVAL AFTER THE FIRST TRANSPLANT

Figure 1 present the Kaplan-Meier estimates for the proportion surviving after the 1st transplant.



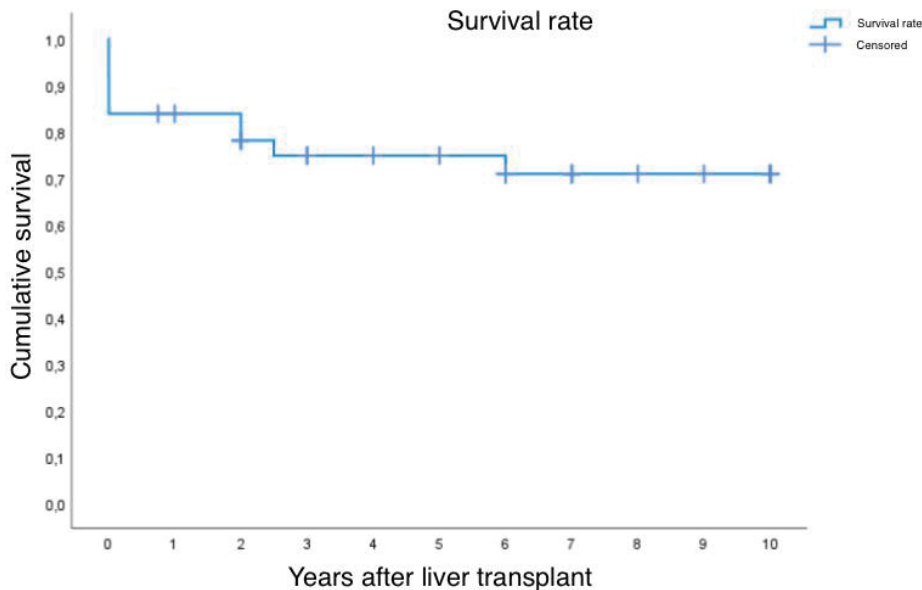
**FIGURE 1** - Survival Time of Post-transplant Patients Determined by *Kaplan-Meier* Estimate

The mean post-transplant survival estimate, considering a follow-up time of 10 years, is 7.5 years, with a confidence interval of 6.2 to 8.8.

### GRAFT SURVIVAL RATE AFTER THE FIRST TRANSPLANT

Figure 2 present the Kaplan-Meier estimates for the proportion of graft survival after the 1st transplant, considering as events, re-transplantation and the deaths without re-transplantation.

The mean post-transplant survival estimate, considering a 10-year follow-up, is 7.5 years, with a confidence interval of 6.2 to 8.8 years.



**FIGURE 2** - Post-transplant Graft survival Time Determined by *Kaplan-Meier* Estimate

## DISCUSSION

PSC is a rare chronic liver disease in which the inflammatory process and fibrosis of the intra and extra hepatic biliary tree may result in multifocal stenosis of the biliary tree, liver cirrhosis, cholangiocarcinoma and death. Although ursodeoxycholic acid is frequently employed to minimize the clinical manifestations of PSC, there is no clinical treatment proven to delay disease progression. Liver transplant is the only effective therapy for patients with PSC.

The mean time between onset of clinical manifestations of PSC and LT in our study was 5 years. This time interval was similar to most previous reports of other liver transplantation centers (1,5,6). As in other series, most indications for LT in our patients with PSC are similar to those with other forms of chronic liver disease and relate primarily to impaired quality of life, complications of portal hypertension, and

---

chronic liver failure. Distinctive indications of LT for patients with PSC include recurrent bacterial cholangitis, and intractable pruritus, which were subject to approval by the State Liver Transplantation Committee. In Norway, where there is a high organ donation rate with waiting list of only a month and half for LT, PSC patients with cholangiocellular dysplasia confirmed by biliary brush cytology exam may also receive a liver transplantation (6).

The presence of cholangiocarcinoma (CCA) is a formal contraindication for LT by government regulation in Brazil and several other countries because this aggressive cancer is generally associated with very poor post-LT survival. However, in the United States, highly selected patients with unresectable perihilar CCA may undergo LT if they fulfilled a restrictive protocol established by the Mayo Clinic (5).

Cholangiocarcinoma is the most common malignancy in PSC (3). Compared to the general population, patients with PSC have an almost 400-fold increased risk of developing CCA, with the annual incidence estimated at 0.6% per year and a cumulative lifetime risk of 10–20% (1). Although no patient with known CCA underwent LT in our series, three patients had incidental localized carcinoma of biliary duct documented on pathologic examination of the explanted liver, two in the common bile duct and one in the gallbladder. Although all lymph nodes examined were negative, the two patients with common bile duct CCA had widespread recurrence of the tumor and died at 38 and 39 months after the LT. The third patient with gallbladder carcinoma was still alive during the 10-year follow up with no cancer recurrence. Other authors have also reported incidental findings of CCA in the explanted liver, generally with dismal survival due to disseminated recurrence of the carcinoma.(10)

The poor survival of these three patients with incidental and localized CCA, was due to high aggressiveness of the tumor. This finding of our study and of others is important (11). This supports the policy of most countries to limit the indication of LT for patients with CCA, even with incidental and localized tumors. These patients shall be subjected to LT only in institutions with very restrictive approved study protocols.

PSC is associated with a high incidence of concomitant inflammatory bowel disease (IBD), predominantly chronic ulcerative colitis (10). In our study, 15 patients (40.5%) presented with UC and 2 patients (5.4%) with Crohn's disease. Of these

---

patients, 5 (33.3%) presented with UC after the onset of PSC. The clinical course of IBD in LT recipients with PSC is highly variable and depends on several factors, inclusive the immunosuppressive therapy, incidence of de novo IBD, and the diagnosis criteria.

Reported recurrence of PSC after LT varies widely and depends on follow-up time after LT. In a recent meta-analysis with 14 studies on recurrence of PSC after LT (11), it was reported a mean recurrence of 17.7% (range 10.1 to 27.1%) in a follow-up time range of 2.3 to 9.2 years. We had a recurrence rate of 8.1% with a mean follow-up time of 10 years (range 1-9 years) similar to other studies.

Recurrence of PSC has a significant negative impact on both graft and patient survival. Patients with PSC recurrence undergo more re-transplants. In a Japanese nationwide study, Egawa et al (12) have shown a recurrence rate of 27%, with a graft loss rate of 69% among those with recurring disease. Three patients in our series presented PSC after LT with a follow up of 5 years. None of these patients underwent re-transplantation due to recurrence of PSC.

Considering the technical aspects of LT in patients with PSC, Roux-en-Y hepaticojejunostomy is the preferred biliary anastomosis technique (13,14). However, duct-to-duct anastomosis may also be considered an option when it is feasible (7,8,15). Several studies have demonstrated that recurrence of PSC after LT is independent of the type of biliary reconstruction if all macroscopic lesions of the biliary duct was completely excised (16).

Of the 37 patients analyzed, 35 patients (94.6%) underwent Roux-en-Y hepaticojejunostomy and 2 patients (5.4%) underwent duct-to-duct anastomosis. It is worth remarking that in our study, of the 37 transplants we had one living donor transplant.

Our experience with LT for PSC has shown patient and graft survival rate of about 83% and 74.8% in 5 years, respectively. The European Liver Transplantation Registry demonstrated a 5-year survival for patients with PSC of 83% (17) demonstrating that our data is similar to those of other centers. The present cohort embraces a 20-year period, from 2001 to 2021. During this period, besides the learning curve, several technical improvements were made regarding the procedure, in all centers.

---

In our experience with LT for PSC, patient and graft survival was acceptable and compatible with the literature (16,18,19,20). The most common cause of death after LT in the present series was primary graft dysfunction, factors common to all patients undergoing LT.

Chronic rejection and recurrence of PSC impact graft survival negatively, however long-term patient survival can be achieved after re-transplantation. In our study, there were two retransplants whose indication was due to acute or chronic rejection with 100% survival until the moment of the present study. It is worth noting that after a 10-year of follow up, many patients died from other causes unrelated to the transplantation, such as cardiovascular diseases, for example, as seen in our study. Some studies have suggested that the presence of IBD may have a negative impact on rejection risk. (21,22)

Recurrent disease and chronic rejection were the most common reasons for late graft loss in our series. Criteria for diagnosing recurrent PSC as defined by Graziadei et al (22) include various criteria such as cholangiography showing intrahepatic and/or extrahepatic biliary structuring, beading and irregularities at least more than 90 days after LT; histological findings and confirmed diagnosis of PSC before LT.

The diagnosis of PSC in our series was made by performing MRCP demonstrating multifocal constriction mixed with dilated portions of the intra- and/or extrahepatic bile duct. The diagnosis could be complemented with liver biopsy demonstrating immunohistochemical ductal proliferation, periductal fibrosis, inflammation, and loss or disappearance of bile ducts. In our patients, the diagnosis in 22 patients (59.5%) was made with the use of MRCP and liver biopsy and in 14 patients (37.8%) were diagnosed only by MRCP.

The patient survival after LT for PSC is a favorable one, similar to other indications, like alcoholic cirrhosis, viral hepatitis, or hepatocellular carcinoma (18). Nevertheless, one of the main factors impairing the long-term outcome after LT for PSC are biliary strictures (BS) and recurrent disease (15). Rates of re-transplantation may be higher owing to recurrent PSC and chronic rejection, yet graft survival remains comparable to other LT indications (23).

Most of the major clinical indications for LT in the presence of PSC include cirrhosis and its complications such as chronic liver failure, esophageal varices,

asthenia, untreatable pruritus, refractory ascites, encephalopathy among others (18). In our study about 97.3% of the patients had evidence of chronic liver failure and the indications included these complications with recurrent cholangitis (29.7%) being the most common.

Regarding the allocation of organs for liver transplantation in the presence of PSC, Brazil's regulatory system uses the same MELD score as other countries (24). The MELD score above 15 should be used as a cut-off score for indication with a 5-year survival rate of up to 85% (6). In our study we found a mean waiting time for transplantation of 6.6 months and a MELD of 23 similar to other studies of the literature (14)

## CONCLUSION

Our experience with LT in patients with PSC demonstrated good patient and graft survival results. Incidental localized cholangiocarcinoma found in the explanted liver have an ominous prognosis. Chronic rejection and recurrence of PSC negatively impact graft survival, however, good long-term survival is achievable with re-transplantation.

## REFERENCES

1. Martin EF, Levy C. Timing, management, and outcomes of liver transplantation in primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2017; 37: 305.
2. Hildebrand T, Pannicke N, Dechene A, Gotthardt DN, Kirchner G, Reiter FP, et al. Biliary strictures and recurrence after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a retrospective multicenter analysis. *Liver Transpl* 2016;22(1):42e52.
3. Ravikumar R, Tsochatzis E, Jose S, Allison M, Athale A, Creamer F, et al. Risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *J Hepatol* 2015;63(5):1139e46.
4. Alabraba E, Nightingale P, Gunson B, Hubscher S, Olliff S, Mirza D, et al. A reevaluation of the risk factors for the recurrence of primary sclerosing cholangitis in liver allografts. *Liver Transpl* 2009;15(3):330e40.
5. Gores GJ, Darwish Murad S, Heimbach JK, Rosen CB. Liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma. *Dig Dis* 2013;31(1):126e9.
6. Andersen IM, Fosby B, Boberg KM, et al. Indications and outcomes in liver transplantation in patients with primary sclerosing cholangitis in Norway. *Transplant Direct* 2015;1(09):e39

7. Damrah O, Sharma D, Burroughs A, et al. Duct-to-duct biliary reconstruction in orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a viable and safe alternative. *Transpl Int* 2012;25(01):64-68
8. Freitas ACT, Espinoza FDS, Mattar CA, Coelho JCU. Indication for liver transplantation due to hepatocellular carcinoma: analysis of 1,706 procedures over the past decade in the state of Paraná. *Arq Bras Cir Dig.* 2022;35:e1701. doi: 10.1590/0102-672020220002e1701.
9. Torterolli F, Watanabe RK, Tabushi FI, Peixoto IL, Nassif PAN, Tefilli NL, Rocha SL, Malafaia O. BAR, SOFT AND DRI post-hepatic transplantation: what is the best for survival analysis? *Arq Bras Cir Dig.* 2021;34(1):e1576. doi: 10.1590/0102-672020210001e1576.
10. Pandanaboyana S, Bell R, Bartlett AJ, McCall J, Hidalgo E. Metaanalysis of duct-to-duct versus Roux-en-Y biliary reconstruction following liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transpl Int* 2015;28(04):485-491
11. Melchor-Mendoza YK, Martínez-Benítez B, Mina-Hawat A, Rodríguez-Leal G, Duque X, Moran-Villota S. Ursodeoxycholic Acid Therapy in Patients with Primary Biliary Cholangitis with Limited Liver Transplantation Availability. *Ann Hepatol.* 2017 May-Jun;16(3):430-435. doi: 10.5604/16652681.1235486. PMID: 28425413
12. Pinto LEV, Coelho GR, Coutinho MMS, Torres OJM, Leal PC, Vieira CB, Garcia JHP. Risk factors associated with hepatic artery thrombosis: analysis of 1050 liver transplants. *Arq Bras Cir Dig.* 2021;33(4):e1556. doi: 10.1590/0102-672020200004e1556.
13. Solano E, Khakhar A, Bloch M, Quan D, McAlister V, Ghent C, Wall W, Marotta P. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplant Proc.* 2003 Nov;35(7):2431-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2003.09.017. PMID: 14611979.
14. Steenstraten IC, Sebik Korkmaz K, Trivedi PJ, Inderson A, van Hoek B, Rodriguez Gironde MDM, Maljaars PWJ. Systematic review with meta-analysis: risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Mar;49(6):636-643. doi: 10.1111/apt.15148. Epub 2019 Feb 10. PMID: 30740723; PMCID: PMC6593422.
15. Egawa H, Ueda Y, Ichida T, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after living donor liver transplantation in Japanese registry. *Am J Transplant* 2011; 11: 518.
16. Singh S, Loftus EV Jr, Talwalkar JA. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(09):1417-1425
17. Coelho JCU, Leite LO, Molena MA, de Freitas ACT, Matias JEF. Biliary complications after liver transplantation. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2017;30:127-31
18. Damrah O, Sharma D, Burroughs A, et al. Duct-to-duct biliary reconstruction in orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a viable and safe alternative. *Transpl Int* 2012;25(01):64-68.
19. Hildebrand T et al. Biliary strictures and recurrence after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: A retrospective multicenter analysis. *Liver Transpl* 2016;22(1):42-52.
20. Visseren T, Erler NS, Polak WG, Adam R, Karam V, Vondran FWR, Ericzon BG, Thorburn D, IJzermans JNM, Paul A, van der Heide F, Taimr P, Nemeč P, Pirenne J, Romagnoli R, Metselaar HJ, Darwish Murad S; European Liver and Intestine Transplantation Association (ELITA). Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation - analysing the European Liver Transplant

- 
- Registry and beyond. *Transpl Int.* 2021 Aug;34(8):1455-1467. doi: 10.1111/tri.13925. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34028110; PMCID: PMC8456806
21. Goss JA, Shackleton CR, Farmer DG, et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. A 12-year single center experience. *Ann Surg* 1997;225(05):472-481, discussion;481-483.
  22. Singh S, Loftus EV Jr, Talwalkar JA. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(09):1417-1425
  23. Domingos MF, Coelho JCU, Nogueira IR, Parolin MB, Matias JEF, De Freitas ACT, Zeni Neto C, Ramos EJB. Quality of life after 10 years of liver transplantation. *J Gastrointestin Liver Dis* 2020;29:611-616 (Europe) DOI: [9doi.org/10.15403/jgld-28290](https://doi.org/10.15403/jgld-28290).
  24. Yarur AJ, Czul F, Levy C. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(09):1655-1667.
  25. Graziadei IW. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002 Jul;8(7):575-81. doi: 10.1053/jlts.2002.33952. PMID: 12089708
  26. Silveira F, Freitas ACT, Coelho JCU, Ramos EJB, Macri MM, Tefilli N, Bredt LC. Liver transplantation - survival and indexes of donor-recipient matching. *Rev Assoc Med Bras* 2021;67(5):690-695. DOI/10.1590/1806-9282.20201088
  27. Freitas ACT, Coelho JCU, Watanabe MR, Lima RLC. Relationship between donor quality and recipient gravity in liver transplant. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2020;33(1):e1499. DOI: /10.1590/0102-672020190001e1499

**ANEXO 1**

---

## ANEXO 1 - PARECER DO COMITE DE ÉTICA E PESQUISA

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** INDICAÇÕES E RESULTADOS DO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PACIENTES COM COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA

**Pesquisador:** JULIO CEZAR UILI COELHO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 59871722.0.1001.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.496.257

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença colestática crônica progressiva de etiologia incerta caracterizada pela fibrose obliterativa e concêntrica das vias biliares intra e extra-hepáticas, cursando com a formação de estenoses biliares multifocais (1) e, na maioria dos casos, evoluindo para cirrose hepática e suas complicações (2). Apesar de terem relatos na literatura sobre a doença há 150 anos atrás (3), esta só foi completamente descrita anos mais tarde quando em meados de 1970, com adjunto da colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE), pode-se visualizar as estenoses da via biliar as quais puderam ser melhores estudadas nos anos 90 com a colangiorressonância. O termo “primária” é utilizado para distinguir CEP de outras condições que possam levar a achados de imagem semelhantes como coledocolitíase colangite bacteriana, cirurgia biliar prévia e síndrome da imunodeficiência adquirida associada a colangiopatia (4). A prevalência da CEP na população geral ainda não foi claramente estabelecida. Um revisão sistemática (5) que abrangeu 8 estudos realizados na América do Norte e na Europa estimou que a taxa de incidência da doença fora de 0,77 a cada 100 000 pessoas, apesar de existirem diversas diferenças nas metodologias dos estudos. Já

---

na Ásia, a incidência parece ser menor quando comparada com estudos ocidentais (6) ainda que crescente, segundo Tanaka et. Al. (7) que relatou um aumento na incidência na população geral quando comparado a 2007 (1.8) [1.75-1.85]. A CEP tem com a doença inflamatória intestinal (DII) sua principal associação. Um revisão sistemática (8) que abrangeu 65 estudos diferentes, incluindo 11.000 pacientes, concluiu que a prevalência de doença inflamatória intestinal foi encontrada em aproximadamente 70% dos pacientes com CEP variando de 46,5 a 98,5 % dependendo de achados endoscópicas e histológicos, sendo a maioria destas retocolite ulcerativa (RCU). Outros estudos vão de encontro a estes achados sendo a retocolite ulcerativa (RCU) associada a CEP em cerca de 25-90% dos pacientes (4,9,10,11,12). De acordo com Fraga et. Al e seu estudo de coorte (13), de 2744 pacientes com DII, 57 pacientes apresentavam colangite esclerosante primária sendo destes a maior prevalência nos portadores de RCU quando comparados a doença de Crohn (4,04 % vs. 0,58%,  $P < 0,001$ ) Fatores de risco independente para CEP em pacientes com RCU incluíram sexo masculino (odds ratio [OR] 2,77), pancolite (OR 2,86), não tabagistas ao diagnostic (OR 9,253), e histórico de cirurgia prévia de apendicectomia (OR 4,11). A causa da CEP ainda não é conhecida, e vários mecanismos autoimunes parecem desempenhar um importante papel sendo sua associação com doença inflamatória intestinal um exemplo. Além disso, é uma doença que aparenta ser multifatorial, sendo a exposição a fatores ambientais desconhecidos desempenhando um estímulo incerto na lesão do colangiócito que leva a uma resposta auto-imune aberrante levando ao estabelecimento da doença tendo como característica a inflamação associada a fibrose e colestase. Uma das teorias mais estudadas atualmente, é a exposição dos células dos ductos biliares a polilipossacarídeos bacterianos ou outros antígenos da microbiota intestinal (14). Em pacientes portadores de doença inflamatória intestinal, estes apresentam uma mucosa intestinal sob efeito de um processo inflamatório já estabelecido e por sua vez, podem levar a exposição de antígenos da microbiota ao células dos ductos biliares levando a CEP e explicando uma possível associação entre DII e CEP. Outra teoria, seria a associação com doenças genéticas relacionadas a hiperatividade de células T que levam a liberação em demasia de citocinas próinflamatórias (15) levando a constrição das vias biliares por lesão dos células dos ductos biliares. A base da influência genética na patogênese da doença não é bem estabelecida, mas

fora descrito que os portadores desta doença apresentam uma prevalência aumentada do haplotipo HLA-B8, -DR3 e DRw52a sendo que em um estudo realizado na Universidade da Califórnia cerca de 100% dos portadores de CEP analisados apresentavam o haplotipo DRw52a. (15) Outro estudo multicêntrico (17) realizado com cerca de 80.000 indivíduos com doenças autoimunes diversas concluiu que a pleiotropia biológica diferentemente da heterogeneidade da doença pode ser a explicação para que diferentes doenças compartilhem o mesmo perfil genético sendo forte a associação entre CEP e DII. A colangite esclerosante primária muitas vezes pode ser assintomática e diagnosticada laboratorialmente de forma incidental. A CEP pode se manifestar no exame físico como icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia entre outros sinais e sintomas. Aproximadamente metade dos pacientes com CEP são assintomáticos quando diagnosticados (18,19) mesmo apresentando formas avançadas da doença em exames laboratoriais e/ou de imagem. Um dos sintomas mais comuns é o prurido, o qual pode ser extremamente debilitante e levar a sérias escoriações e uma baixa qualidade de vida. A patogênese do prurido na CEP ainda não foi completamente elucidada. Existem casos em que o prurido intratável no paciente com CEP pode ser tornar uma indicação de transplante de fígado mesmo com exames normais. A história natural da doença usualmente se apresenta como o paciente que é submetido a maiores investigações por um achado de exames laboratoriais de fígado anormais na presença de doença inflamatória intestinal. Laboratorialmente, o paciente deve apresentar um padrão colestático ao diagnóstico, com aumento expressivo da enzima canicular fosfatase alcalina. Este aumento, pode indicar um bloqueio transitório da via biliar pelas constrictões inflamatórias causadas pela doença. Enzimas hepáticas como transaminase oxalacética (TGO) e transaminase pirúvica (TGP) usualmente se encontram aumentadas mas menores que 300 UI/L. Hipergamaglobulinemia, aumento nos níveis de IgM, aumento nos níveis de autoanticorpos perinucleares (p-ANCA) podem ser outros achados laboratoriais. Vale destacar que o anticorpo anti-mitocôndria se encontra ausente na CEP diferentemente da colangite biliar primária Uma das grandes características distintas desta doença são seus achados radiográficos. O advento da ressonância permitiu uma melhor compreensão da doença e novos estudos foram desenvolvidos afim de identificar um padrão da doença. A colangio-ressonância magnética (CRM)

demonstra vias biliares com constrictões anelares, multifocais e curtas que se alternam com estruturas de aspecto sadio ou discretamente dilatadas. Isto resulta em um padrão de aspecto de “colar de contas”. O diagnóstico da doença é, por definição, quando há a demonstração da constrictão multifocal alternada com porções dilatadas da via biliar intra e/ou extrahepática em um exame de imagem, tipicamente a CRM. Estes achados também podem ser achados na realização da colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) ou na colangiografia percutânea transhepática. Ambos exames são invasivos quando comparados a CRM, sendo utilizados apenas na vigência de dúvida acerca do diagnóstico. O diagnóstico da CEP ainda deve excluir outras causas de colangite esclerosante, caracterizando, portanto, uma colangite esclerosante secundária, como colangite bacteriana crônica, colangiocarcinoma, coledocolitíase, colangite eosinofílica, pancreatite recorrente entre outros. As complicações relacionadas a CEP se estendem além do trato biliar podendo evoluir para uma doença multissistêmica. Dentre elas, a cirrose e hipertensão portal representa a de maior importância tendo como seu tratamento definitivo o transplante hepático. A associação desta doença com neoplasias já é bem estabelecida, com os portadores da doença apresentando um risco aumentado de desenvolver neoplasias da via biliar e carcinoma hepatocelular. Pacientes portadores de CEP apresentam cerca de 10 a 15% de risco durante a vida de desenvolver colangiocarcinoma, com uma incidência anual 1,5% de neoplasia nos portadores desta doença (20). Dado este fato, é necessário durante o acompanhamento do pacientes com CEP a dosagem de marcadores tumorais de forma seriada como CEA ou CA19-9 além de CRNM. O manejo da CEP deve ter como foco o retardo da progressão da doença e o manejo de suas complicações. A sociedade norte-americana de Gastroenterologia revisou em 2019 seu próprio guideline publicado em 2015 (21) e da Associação Americana de Estudos de Doenças do Fígado (AASLD) publicado em 2010 (22), estabelecendo assim um guia para o manejo desta complexa doença. Uma variedade de drogas imunossupressoras e anti-inflamatórias foram objeto de estudos no tratamento da doença como por exemplo, o ácido ursodesoxicólico, corticoides, ciclosporina, metotrexate, azatioprina, tacrolimo, entre outros. Entretanto, nenhuma das drogas se mostrou capaz de alterar o curso natural da doença. Destas o ácido ursodesoxicólico foi a droga mais estudada. A dosagem de cerca de 15 mg/kg/dia já

é bem estabelecida no manejo de condições colestáticas a fim de proteger os células dos ductos biliares de efeitos citotóxicos dos ácidos biliares e proteger os hepatócitos da apoptose induzida a partir dos ácidos biliares e antioxidantes (23). Os guidelines se mostram contraditórios quanto ao uso desta droga. Dentre as justificativas, se encontram a falta de eficácia da droga na progressão da doença. O tratamento definitivo da doença na vigência de cirrose hepática ainda é o transplante de fígado. Estima-se que a expectativa de vida global sem o transplante é de aproximadamente 15 a 20 anos após o diagnóstico (21). A avaliação e indicação deve ser realizada de forma cuidadosa e multifatorial. O transplante de fígado (TH) é atualmente a única terapia curativa. A CEP é atualmente a 5ª indicação mais comum de TH e corresponde a 5% do total das indicações de TH em adultos (24). Estenose biliar, rejeição e recorrência da CEP são importantes fatores que reduzem a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes submetidos a TH. O uso do MELD (Model for End-stage Liver Disease) acima de 15 deve ser utilizado como escore de corte para indicação (21) com um índice de sobrevida de até 85% em 5 anos. Cerca de 15 a 20% dos pacientes apresentam recorrência da doença dentro de 5 anos após o TH. (24,25) Apesar de vários trabalhos terem avaliados os resultados do TH de pacientes com CEP, a literatura brasileira é limitada. O nosso objetivo é avaliar o resultado do transplante hepático de pacientes com CEP submetidos a TH em 3 centros de transplante hepático do Paraná e Santa Catarina.

5. JUSTIFICATIVA: O reconhecimento dos resultados e indicações do transplante hepático como terapia curativa nos casos de colangite esclerosante primária, podem elucidar e elaborar protocolos de atendimentos a fim de melhorar a morbimortalidade no manejo destes pacientes.

HIPÓTESES: A colangite esclerosante primária na vigência de cirrose hepática tem como o transplante de fígado sua única terapia curativa associada com baixas taxas de recidiva.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: O objetivo geral do estudo é analisar estatisticamente as indicações e resultados do transplante hepático em pacientes com colangite esclerosante primária como terapia curativa a partir de dados obtidos de três grandes centros de transplante hepático do sul do Brasil como Hospital Santa Isabel de Blumenau-SC e Hospital de Clínicas UFPR de Curitiba-PR.

---

Objetivo Secundário: Realizar uma análise comparativa entre os transplantes realizados e avaliar sua taxa de recidiva e complicações relacionadas a doença.

Riscos: Essa pesquisa traz riscos mínimos aos pacientes que fazem parte da população de estudo, uma vez que se trata de um estudo observacional. Os riscos mínimos aos quais se faz referência consistem no risco inerente a qualquer pesquisa observacional, que é a quebra de confidencialidade. Para evitar que este risco ocorra na prática dessa pesquisa, medidas para proteção dos prontuários e capacitação dos participantes no manejo das informações pessoais serão realizadas. Além disso, um termo de confidencialidade foi firmado pelos pesquisadores a fim de assegurar a proteção dos participantes.

Benefícios: O benefício da pesquisa proposta é a padronização de um protocolo para o manejo e indicação do transplante hepático em pacientes com colangite esclerosante, tentando-se estabelecer uma abordagem padronizada afim de garantir uma menor morbimortalidade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Será realizado um estudo observacional longitudinal, por meio da análise retrospectiva dos prontuários de pacientes com colangite esclerosante primária submetidos ao transplante hepático nos três grandes centros no período de 2011 a 2021, de forma que acompanharemos os pacientes ao longo do internamento e no retorno ambulatorial, por meio da análise dos prontuários, sem interferir na conduta ou realizar contato com os pacientes. A verificação dos prontuários ocorrerá por meio de um instrumento de coleta padronizado e será o mesmo nos três centros. As seguintes variáveis epidemiológicas serão analisadas: idade, sexo e comorbidades prévias. Quanto aos dados pré-operatórios serão analisados dados referentes a colonoscopia realizada como: data da realização, presença ou não de lesão em reto, presença ou não de íleo terminal, presença ou não de achados compatíveis com a doença de Crohn e presença ou não de achados da doença Retocolite Ulcerativa. Serão analisados também outros dados pré operatórios como : diagnostic prévio de doença de Crohn e/ou retocolite ulcerativa e qual tratamento proposto para a(s) doença(s), data do início dos sintomas da colangite esclerosante e data de seu diagnóstico, presença ou não de icterícia, presença ou não de febre, presença ou não de perda de peso e quanto fora perdido e presença ou não de cirrose hepática e de suas complicações (esplenomegalia, hepatomegalia, varizes de esôfago,

hipertensão portal, encefalopatia, ascite). Quanto aos dados sobre a colangite esclerosante primária, serão avaliados: presença de tratamento prévio percutâneo endoscópico das vias biliares e qual tipo fora realizado bem como quando, cirurgias prévias e indicação ou não de transplante hepático, tempo de fila e o MELD no momento da entrada da fila do transplante. Quanto aos dados peroperatórios no transplante de fígado serão analisados: duração do transplante hepático em minutos, duração do tempo de isquemia fria em minutos, duração do tempo de isquemia quente em minutos, tipo do transplante hepático (intervivos ou doador cadavérico), tipo realizado na anastomose arterial, preservação ou não da cava (piggy back), tipo da anastomose biliar seja hepático ou coledocojejunostomia ou hepático ou colédoco-coledocostomia. Quanto aos dados pós operatórios serão avaliados: data e qual dia do pós operatório na alta hospitalar e presença ou não de complicações, óbito, esquema imunossupressor utilizado (ciclosporina, tacrolimo, prednisolona, azatioprina, micofenolato, rapamicina ou outros), recidiva ou não da colangite esclerosante e data da recidiva em dias pós operatórios, presença ou não de ileíte após transplante hepático, aparecimento ou não de carcinoma colorretal e caso positivo qual data do pós operatório e seu tratamento, aparecimento ou não de colangiocarcinoma e caso positivo qual data do pós operatório e seu tratamento, necessidade ou não de re-transplante hepático e qual indicação e desfecho. Além disso, serão analisados dados obtidos junto a anatomia patológica do transplante hepático como: presença ou não de tumor de via biliar no fígado do receptor, presença ou não de tumor hepático no fígado do receptor, presença de alterações na vesícula biliar caso receptor não tenha sido submetido a colecistectomia prévia. Para a contabilidade dos dados, serão utilizados gráficos e tabelas no programa Excel, e a análise será realizada através do programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0. Todos os dados serão coletados de acordo com as normas previamente estabelecidas pelo Comitê de Ética de cada centro, sendo o acesso dos prontuários exclusivo aos pesquisadores participantes do estudo e que previamente se comprometeram com o sigilo dos dados através da assinatura do Termo de Compromisso para Utilização de Dados (TCUD).

Estudo relevante e sem óbices éticos

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

**Recomendações:** Vide Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:** Estudo aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados. É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa..

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1964008.pdf	21/06/2022 12:36:56		Aceito
Outros	ConcordanciaUCIR.pdf	21/06/2022 12:36:31	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostocerta.pdf	21/06/2022 12:36:01	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	ORIENTADOR.pdf	09/06/2022 19:04:04	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	CEP.pdf	09/06/2022 19:03:48	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Outros	CV.pdf	09/06/2022 13:04:55	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Outros	CHECKLIST.pdf	09/06/2022 13:04:30	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Outros	HSI.pdf	09/06/2022 13:02:11	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1964008.pdf	21/06/2022 12:36:56		Aceito
Outros	ConcordanciaUCIR.pdf	21/06/2022 12:36:31	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostocerta.pdf	21/06/2022 12:36:01	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	ORIENTADOR.pdf	09/06/2022 19:04:04	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	CEP.pdf	09/06/2022 19:03:48	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Outros	CV.pdf	09/06/2022 13:04:55	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Outros	CHECKLIST.pdf	09/06/2022 13:04:30	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito
Outros	HSI.pdf	09/06/2022 13:02:11	JULIO CEZAR UILI COELHO	Aceito

**Situação do Parecer:** Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:** Não

CURITIBA, 28 de Junho de 2022

---

Assinado por:

Niazy Ramos Filho

(Coordenador)

**ANEXO 2**

## ANEXO 2 - TERMO DE CONCORDÂNCIA DAS UNIDADES ENVOLVIDAS

### ANEXO 2.1 – TERMO DE CONCORDÂNCIA HOSPITAL SANTA ISABEL

DocuSign Envelope ID: CF5B51DA-7F9B-4E93-8D80-0C7CFDD51D3A



Rua Floriano Peixoto, 200  
Centro - Blumenau/SC  
CEP 89010-906  
Tel. (47) 3321 1000  
[www.hospitalcatalina.org.br/hospital/santaisabel](http://www.hospitalcatalina.org.br/hospital/santaisabel)

Ofício GA n°. 006/2022

Ao Dr. Henrique De Aguiar Wiedekkehr

Blumenau, 30 de maio de 2022.

Prezado,

Informamos que o Projeto de Pesquisa "INDICAÇÕES E RESULTADOS DO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PACIENTES COM COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA" está autorizado a ser desenvolvido no Hospital Santa Isabel.

O estudo deverá seguir a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde, e em suas complementares (Resoluções 240/1997, 251/1997, 292/1999, 303/2000, 304/2000 e 340/2004 do CNS/MS), e o contrato celebrado entre as partes.

Os dados coletados poderão ser utilizados somente para a execução deste projeto, o sigilo das imagens, a identidade e privacidade dos sujeitos da pesquisa e da instituição deverão ser preservados. Qualquer custo referente a execução do projeto será de responsabilidade dos pesquisadores.

*A Pesquisa poderá ser iniciada somente após a apresentação do parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.*

Caso haja alterações na pesquisa, as mesmas deverão ser submetidas a aprovação do Hospital Santa Isabel.

O HSI reserva-se o direito de interromper a pesquisa a qualquer momento, caso haja alguma divergência do projeto apresentado, intercorrências relacionadas a pesquisa, alterações na metodologia da coleta de dados, ou descumprimento das normas e rotinas desta instituição.

Atenciosamente,

DocuSigned by:  
Dr. Fernando Kenji Akiyoshi  
GERENTE ACADÊMICO

## ANEXO 2.2 – TERMO DE CONCORDÂNCIA CHC-UFPR

**CONCORDÂNCIA DAS UNIDADES E SERVIÇOS ENVOLVIDOS**

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos

Prezado Coordenador

Declaramos que nós, da **Unidade de Transplante Hepático, Serviço de Clínica Cirúrgica**, estamos de acordo com a condução do projeto de pesquisa intitulado **"INDICAÇÕES E RESULTADOS DO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PACIENTES COM COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA"**, sob a responsabilidade do aluno mestrando na clínica cirúrgica Henrique de Aguiar Wiederkehr, nas nossas dependências.

Este projeto de pesquisa somente poderá ser iniciado após a sua aprovação pelo CEP/CHC/UFPR/EBSEH.

Estamos cientes de que os participantes da casuística serão analisados de forma retrospectiva por meio de análise de prontuários de pacientes portadores de colangite esclerosante primária submetidos a transplante hepático entre 2001-2021, bem como de que a Pesquisa deve seguir as determinações da Resolução CNS nº 466/2012 e complementares.

Atenciosamente,

Curitiba, 23 de maio de 2022

  
\_\_\_\_\_  
Chefe da Unidade de Transplante Hepático  
Prof. Dr. Julio Cezar Uili Coelho

## ANEXO 2.3 – TERMO DE CONCORDÂNCIA HOSPITAL NOSSA SENHORA DAS GRAÇAS



hnsq.org.br

Curitiba, 04 de julho de 2022

Pesquisador Responsável: Júlio Cezar Uili Coelho  
Instituição Proponente: Hospital Nossa Senhora Das Graças


**TÍTULO DA PESQUISA:** "INDICAÇÕES E RESULTADOS DO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PACIENTES COM COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA"

Aos cuidados da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e Comitê de Ética em Pesquisa

### Carta de Autorização de Condução de Pesquisa e Acesso de Prontuários na Instituição

Declaramos que nós do HOSPITAL NOSSA SENHORA DAS GRAÇAS, aqui representado por seu Diretor Hospitalar DR. LUIZ SALLIM EMED, estamos de acordo com a condução do Projeto de pesquisa multicêntrico "INDICAÇÕES E RESULTADOS DO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PACIENTES COM COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA" sob a responsabilidade do pesquisador responsável Júlio Cezar Uili Coelho nas dependências dessa instituição, tão logo o projeto seja aprovado pela Comissão de ética em pesquisa e pelos comitês de Ética em pesquisa em seres humanos dos centros participantes.

Estamos cientes e concordamos que a pesquisa será realizada utilizando prontuários que realizaram ou realizarão transplante de fígado e que o presente trabalho deve seguir a resolução 466/12 do CNS e complementares.


  
Dr. Luiz Sallim Emed  
Diretor Técnico Médico

Luiz Sallim Emed  
Diretor Técnico Médico  
CRM 4116




## ANEXO 3 – ACEITE EDITORIAL DE PUBLICAÇÃO

Artigo 1378 aceito no ABCD 📎 2 🔍 📄

 **Nelson** Adami Andreollo <revistaabcd.cbcd@gmail.com> ← ↶ ↷ ...

Para: Você Qui, 20/07/2023 20:38

 1378-TxHep-ColangiteEscl-P...  
78 KB

Prezado Dr. Henrique e cols.

O artigo 1359 em anexo, após análise do seu conteúdo foi aceito pelos membros do Conselho Editorial para ser publicado no ABCD. Parabéns !  
Foram feitas sugestões de adequações do texto. Assim, foi sugerido:

1. Foi feita sugestão de novo título (em vermelho), mais abrangente e portanto, refletindo melhor a casuística em questão.
2. Favor enviar o número do ORCID dos autores. Caso algum dos autores não tenha ainda esse número, é necessário fazer o registro no site: [orcid.org](https://orcid.org). O registro é grátis !
3. O RESUMO e o ABSTRACT formam adequados à padronização do ABCD, favor verificar se os autores concordam.
4. As Figuras 1 e 2 e as Tabelas 1,2 e 3 devem ser inseridas ao longo do texto. As tabelas devem ser reenviadas digitadas em Word.
5. Foi sugerido incluir mais três referências na lista de referências, marcadas como (A), (B) e (C) em vermelho e relacionadas no final, as quais foram recentemente publicadas no ABCD e relacionadas ao estudo em questão. Isso valoriza a literatura nacional e a revista ABCD. Favor incluí-las.
6. A lista de referências deve ser refeita, e, conforme padronização do ABCD, após inclusão das duas referências sugeridas, bem como a numeração das mesmas refeita ao longo do texto. Todas as referências devem estar listadas no texto.