

## Principais manifestações hepáticas na doença falciforme

### Main liver manifestations in sickle cell disease

### Principales manifestaciones hepáticas en la enfermedad de células falciformes

Recebido: 04/11/2022 | Revisado: 15/11/2022 | Aceitado: 16/11/2022 | Publicado: 22/11/2022

**Mariana do Sacramento Chagas**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4523-288X>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: [sacramentocmariana@gmail.com](mailto:sacramentocmariana@gmail.com)

**Juliana Ramos Friggi**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8919-6270>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: [julianafriggi@hotmail.com](mailto:julianafriggi@hotmail.com)

#### Resumo

A doença falciforme (DF) é uma doença genética autossômica recessiva que acontece devido a uma mutação no gene da  $\beta$ -globina. Dentre os principais genótipos há a hemoglobina SS (HbSS), forma homocigótica responsável por uma série de complicações, que variam de acordo com o sistema acometido. Dentro do trato digestivo, o sistema hepatobiliar é o mais afetado. As hepatopatias falciformes, assim denominadas as manifestações hepáticas na doença falciforme, podem ser classificadas em agudas e crônicas, as quais podem gerar sérias consequências aos portadores. Esta revisão de literatura, realizada entre os meses de julho e outubro de 2022, tem como objetivo principal elucidar as principais manifestações hepáticas na doença falciforme, bem como, discutir possíveis condutas para diminuir a mortalidade neste grupo. Para composição desta revisão foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2017 e 2022, a partir da busca das palavras-chave por meio das seguintes bases eletrônicas de dados: PUBMED Central (PMC) e Scielo. No total foram selecionados 21 artigos. Pode-se concluir a partir da análise destes que, a fisiopatologia e as manifestações clínicas das hepatopatias falciformes estão bem esclarecidas na literatura. Entretanto, as formas de prevenção destas complicações e de tratamento, ainda necessitam de mais estudos.

**Palavras-chave:** Anemia falciforme; Hepatopatias.

#### Abstract

Sickle cell disease (SC) is an autosomal recessive genetic disease that occurs due to a mutation in the  $\beta$ -globin gene. Among the main genotypes are hemoglobin SS (HbSS), a homozygous form responsible for a series of complications, which vary according to the affected system. Within the digestive tract, the hepatobiliary system is the most affected. Sickle cell liver diseases, so called hepatic manifestations in sickle cell disease, can be classified into acute and chronic, which can generate serious consequences for carriers. This literature review, conducted between July and October 2022, has as its main objective to elucidate the main liver manifestations in sickle cell disease, as well as to discuss possible behaviors to reduce mortality in this group. For the composition of this review, articles published between the years 2017 and 2022 were selected, from the search for keywords through the following electronic databases: PUBMED Central (PMC) and Scielo. In total, 21 articles were selected. It can be concluded from the analysis of these that the pathophysiology and clinical manifestations of sickle cell liver diseases are well clarified in the literature. However, the ways to prevent these complications and treatment still need more studies.

**Keywords:** Sickle cell anemia; Liver diseases.

#### Resumen

La enfermedad de células falciformes (CF) es una enfermedad genética autosómica recesiva que se produce debido a una mutación en el gen  $\beta$ -globina. Entre los principales genotipos se encuentra la hemoglobina SS (HbSS), una forma homocigótica responsable de una serie de complicaciones, que varían según el sistema afectado. Dentro del tracto digestivo, el sistema hepatobiliar es el más afectado. Las hepatopatías de células falciformes, llamadas así las manifestaciones hepáticas en la enfermedad de células falciformes, pueden clasificarse en agudas y crónicas, que pueden generar graves consecuencias para los portadores. Esta revisión de la literatura, realizada entre los meses de julio y octubre de 2022, tiene como objetivo principal aclarar las principales manifestaciones hepáticas en la enfermedad de células falciformes, así como discutir posibles conductas para disminuir la mortalidad en este grupo. Para la composición de esta revisión se seleccionaron artículos publicados entre los años 2017 y 2022, a partir de la búsqueda de palabras clave a través de las siguientes bases de datos electrónicas: PUBMED Central (PMC) y Scielo. En total se seleccionaron 21 artículos. Se puede concluir a partir del análisis de estos que la fisiopatología y las manifestaciones clínicas de las hepatopatías falciformes están bien aclaradas en la literatura. Sin embargo, las formas de prevenir estas complicaciones y el tratamiento aún necesitan más estudios.

**Palabras clave:** Anemia de células falciformes; Hepatopatías.

## 1. Introdução

A doença falciforme (DF) é uma doença genética autossômica recessiva caracterizada por uma mudança na estrutura eritrocitária, que acontece devido a uma mutação no gene da  $\beta$ -globina. Os eritrócitos “alongados e em forma de foice” foram descritos pela primeira vez em 1910 por Herrick ao analisar o sangue de um indivíduo anêmico (Williams & Thein, 2018). Posteriormente, em 1949, a doença falciforme tornou-se a primeira doença molecular, ao Linus Pauling et al., descobrir que a causa da anemia falciforme deve-se à presença de uma proteína anormal, a hemoglobina S (HbS). (Cisneros & Thein, 2020; Williams & Thein, 2018) Somente em 1957, Ingram descobriu a base genética e inferiu que a doença ocorre a partir da substituição de uma valina por ácido glutâmico no sexto aminoácido da cadeia beta da hemoglobina (Williams & Thein, 2018).

A anemia falciforme é uma das principais doenças hereditárias em todo o mundo. Estima-se que cerca de 300.000 crianças nascem anualmente com essa hemoglobinopatia (Gardner, 2018). Acredita-se que nos próximos anos, o número total de nascidos com a doença aumente exponencialmente, podendo chegar a um total de 14.242.000 entre 2010 e 2050 (Cisneros & Thein, 2020). A vida dos portadores da doença falciforme é marcada por episódios de crises vaso-oclusivas e por uma série de complicações que variam de acordo com o sistema acometido.

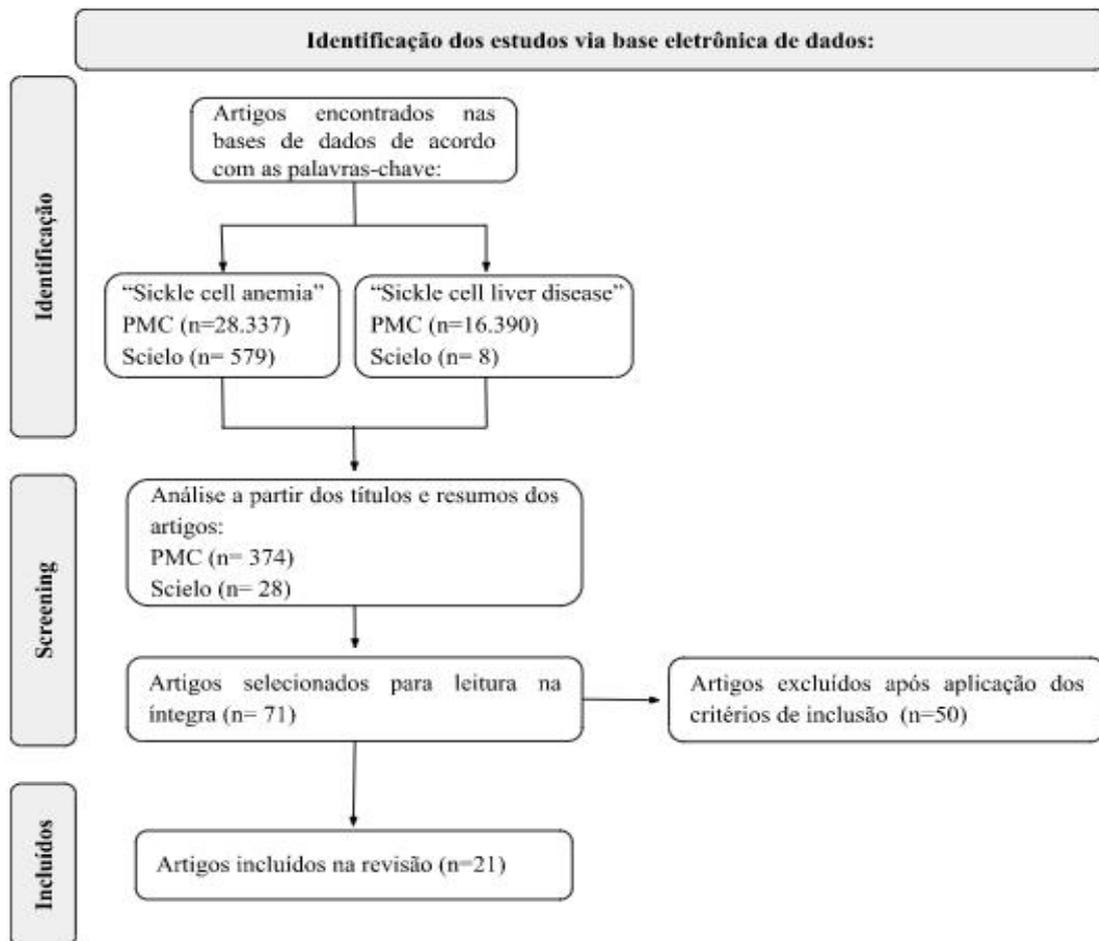
Dentro do trato digestivo, o sistema hepatobiliar é o mais afetado (Shah, Taborda & Chawla, 2017). Estima-se que as disfunções hepatobiliares tenham uma incidência em torno de 10-40% nos pacientes falciformes. As complicações hepáticas compõem cerca de 7% de todas as mortes por doença falciforme (Kyrana et al., 2020).

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura com abordagem qualitativa, realizada entre os meses de julho e outubro de 2022, que buscou identificar e elucidar as principais manifestações hepáticas que ocorrem na doença falciforme. O presente estudo foi elaborado a partir da análise dos conteúdos dos artigos, utilizando a metodologia descrita por Mendes et al., (2008), que conta com as seguintes etapas: identificação do tema, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados, análise rigorosa dos artigos, discussão dos resultados e síntese do conhecimento.

A pesquisa foi realizada a partir da busca dos seguintes descritores, de forma combinada: “Anemia falciforme” e “Hepatopatias”, em inglês, nas bases eletrônicas de dados PUBMED Central (PMC) e Scielo. Como critérios de inclusão, foram considerados artigos de todos os países, sem restrição de território, publicados no período de 2017 a 2022 e que permitissem o acesso integral ao conteúdo de estudo. O critério de exclusão foi imposto aos artigos que não cumpriram os critérios de inclusão e que estavam fora do tema de pesquisa. Ao final foram selecionados 21 artigos para compor esta revisão. A figura 1 apresenta o processo de seleção dos artigos.

**Figura 1** - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos utilizados para compor esta revisão integrativa. Aracaju, SE, Brasil, 2022.



Fonte: Autoria própria (2022).

### 3. Resultados e Discussão

Após a identificação dos artigos, através da busca de palavras-chave nas plataformas eletrônicas de base de dados, foram pré-selecionados 402 artigos a partir da leitura dos títulos. Em seguida, 71 foram selecionados para a leitura na íntegra dos estudos, após a análise dos resumos. Por fim, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 21 artigos foram elegíveis para a realização do presente estudo. Destes, 18 foram utilizados para compor o corpo da pesquisa, que estão apresentados no Quadro 1, anexado abaixo:

**Quadro 1** - Distribuição dos artigos selecionados para compor o corpo da pesquisa, segundo o título, autores, ano de publicação, revista e objetivos.

Título	Autores	Ano	revista	Objetivos
Acute and chronic hepatobiliary manifestations of sickle cell disease: A review	Shah & Chawla	2019	World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology	Discutir a apresentação clínica, fisiopatologia, e características bioquímicas das manifestações hepatobiliares agudas e crônicas da doença falciforme.
Abdominal pain in a patient with sickle cell disease with multiple complications	Mehrabani, Tammadoni & Osia	2019	Turkish Archives of Pediatrics	Relatar o caso de um menino com 14 anos, portador de doença falciforme que foi hospitalizado devido a dor abdominal aguda e apresentou distúrbios múltiplos e escassos no baço e no sistema hepatobiliar.
Clinical Management of Sickle Cell Liver Disease in Children and Young Adults	Kyrana et al.	2020	Archives of Disease in Childhood	Discutir uma abordagem estruturada para o diagnóstico e manejo da hepatopatia em crianças e adultos.
Cholelithiasis and its complications in sickle cell disease in a university hospital	Martins et al.	2017	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia	Avaliar o perfil dos pacientes com doença falciforme e colelitíase.
Chronic organ injuries in children with sickle cell disease	Allali et al.	2021	Haematologica	Discutir as principais complicações na doença falciforme, formas de triagem e possíveis medidas de prevenção.
Hepatitis C virus (HCV) infection among patients with sickle cell disease at the Korle-Bu teaching hospital	Mawuli et al.	2022	Virology Journal	Determinar a prevalência e os genótipos da infecção pelo HCV em pacientes com DF.
How I treat the older adult with sickle cell disease	Thein & Howard	2018	Blood	Apresentar formas melhores de gerenciar o paciente idoso com anemia falciforme
Interim assessment of liver damage in patients with sickle cell disease using new non-invasive techniques	Drasar et al.	2017	British Journal of Haematology	Avaliar técnicas não invasivas (elastografia transitória e pontuação de fibrose hepática aumentada) para análise de dano hepático em pacientes falciformes.
Life-Threatening infectious complications in sickle cell disease: A concise narrative review.	Ochocinski et al.	2022	Frontiers in Pediatrics	Avaliar a contribuição das doenças infecciosas na mortalidade nos pacientes com doença falciforme e discutir os principais organismos infecciosos, bem como sua fisiopatologia e manejo.
Liver Transplantation in Patients with Sickle Cell Disease in the U.S	Hogen et al.	2020	Journal of Surgical Research	Analisar resultados de transplante hepático em pacientes com doença falciforme a partir de dados do registro Científico de Receptores de transplante e de experiências institucionais.
Management of liver complications in sickle cell disease	Suddle	2019	Hematology: The American Society of Hematology Education Program	Delinear a fisiopatologia e apresentação clínica dos pacientes com hepatopatia falciforme, tanto aguda como crônica e orientar sobre a avaliação inicial destes pacientes.
Pediatric acute liver failure in sickle cell disease	Rodrigues et al.	2022	GE - Portuguese Journal of Gastroenterology	Relatar o caso de um menino de 7 anos com colestase intra-hepática falciforme, que teve sucesso no tratamento com a realização de exsanguineotransfusão.
Risks and benefits of prophylactic transfusion before	Rambaud et al.	2022	Journal of Clinical Medicine	Investigar a relação risco-benefício da transfusão pré-operatória antes da

cholecystectomy in sickle cell disease				colecistectomia na ocorrência de complicações pós-operatórias em uma coorte de pacientes adultos com doença falciforme e determinar os fatores associados a um risco aumentado de complicações vaso-oclusivas no pós-operatório.
Sickle cell intrahepatic cholestasis: Extremely rare but fatal complication of sickle cell disease	Khan et al.	2022	Cureus Journal of Medical Science	Relatar um caso de colestase intra-hepática falciforme grave com mau prognóstico, apesar de medidas agressivas, incluindo exsanguineotransfusão e uso de vasopressores.
Sickle cell hepatopathy	Samuel & Jain	2022	StatPearls	Descrever as principais hepatopatias falciformes, bem como fisiopatologia, diagnóstico e tratamento de cada uma.
Sickle hepatopathy	Praharaj & Anand	2021	Journal of Clinical and Experimental Hepatology	Discutir a epidemiologia da doença falciforme na Índia e a patogênese e classificação do envolvimento hepatobiliar na doença falciforme.
Sonographic diagnosis and clinical correlates of gallbladder stones in patients with sickle cell disease in Calabar, Nigeria	Inah & Ekanem	2019	Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences	Determinar a prevalência e os correlatos clínicos da colelitíase em pacientes com doença falciforme em estado estacionário tratados no Hospital Universitário da Universidade de Calabar
Successful liver transplantation for acute sickle cell intrahepatic cholestasis: A case report and review of the literature	Alkhayyat et al.	2020	World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology	Relatar um caso de transplante hepático bem sucedido em um paciente falciforme com colestase intra-hepática aguda.

Fonte: Autoria própria (2022).

O termo hepatopatia falciforme envolve um grande espectro de manifestações hepáticas que podem ocorrer na doença falciforme, acometendo, principalmente, pacientes com doença HbSS homocigótica e em menor quantidade os portadores de heterocigose como a doença da hemoglobina SC e HbS  $\beta$ -talassemia. Pode ser decorrente de: (1) crises vaso-oclusivas na vasculatura do fígado; (2) múltiplas transfusões sanguíneas e (3) cálculos biliares, sendo divididos em agudos e crônicos. Os eventos agudos, na maioria dos casos, ocorrem durante crises vaso-oclusivas, enquanto que os quadros crônicos podem ser decorrentes da persistência das crises ou de outros fatores além destas, como vírus e sobrecarga de ferro (Suddle, 2019).

### 3.1 Complicações hepáticas agudas

Dentre as principais manifestações agudas, há: (1) Crise hepática aguda de células falciformes; (2) sequestro hepático agudo e (3) colestase intra-hepática falciforme aguda. A primeira caracteriza-se clinicamente por dor abdominal em quadrante superior direito de início súbito, hepatomegalia dolorosa, icterícia e febre. Laboratorialmente, apresenta-se com transaminases (AST e ALT) elevadas, podendo estar três vezes superior ao valor normal (raramente superior a 1.000 UI/L) e hiperbilirrubinemia, inferior a 15 mg/dl às custas principalmente da bilirrubina conjugada. Os parâmetros bioquímicos tendem a normalizar em um intervalo de 03 a 14 dias (Shah et al., 2017). O mecanismo fisiopatológico que pode explicar esta manifestação é a obstrução sinusoidal por hemácias falciformes, resultando em lesão isquêmica hepática transitória. O tratamento da crise hepática aguda de células falciformes consiste em hidratação e oxigenoterapia suplementar, semelhante aos episódios de crises vaso-oclusivas em outros sítios (Shah et al., 2017).

Já o sequestro hepático agudo caracteriza-se pelo sequestro e aprisionamento dos eritrócitos no fígado, devido a eritrofagocitose desses pelas células de Kupffer. Tal fenômeno ocasionará a dilatação dos sinusóides que por sua vez podem

comprimir a árvore biliar. A apresentação clínica é semelhante a crise hepática aguda de células falciformes, com dor em quadrante superior direito acompanhada hepatomegalia e icterícia. Laboratorialmente, os níveis de transaminases podem estar normais, mas com presença de hiperbilirrubinemia, podendo atingir até 24 mg/dl, às custas de bilirrubina conjugada. Além disso, pode evoluir com queda do hematócrito e aumento de reticulócitos (Shah et al., 2017). Na maioria dos casos, o tratamento é de suporte, mas caso haja anemia sintomática pode-se optar pela transfusão sanguínea (Suddle, 2019). Geralmente a resolução do quadro acontece em torno de 3 a 4 dias, sendo um período que exige vigilância do hematócrito, que tende a aumentar rapidamente e ocasionar hiperviscosidade sanguínea, condição que pode gerar consequências, como: (1) acidente vascular cerebral, (2) insuficiência cardíaca e (3) síndrome coronariana aguda. O aumento do hematócrito indica que nem todas as hemácias aprisionadas sofreram hemólise e podem retornar à circulação, explicando a hiperviscosidade (Shah et al., 2017).

A colestase intra-hepática falciforme aguda não é tão comum, mas é o acometimento hepático mais grave da doença falciforme, sendo potencialmente fatal (Suddle, 2019). É caracterizada, inicialmente, por dor abdominal no quadrante superior direito de início súbito, febre e icterícia acentuada, podendo evoluir com insuficiência hepática aguda, apresentando coagulopatia e encefalopatia. Além disso, podem desenvolver insuficiência renal, seja secundária a insuficiência hepática ou por nefropatia falciforme (Praharaj & Anand, 2021). A fisiopatologia desta manifestação pode ser explicada pela falcização difusa dos eritrócitos nos sinusóides hepáticos gerando vaso-oclusão. Este fenômeno pode levar a isquemia, e subsequentemente ao balonamento dos hepatócitos e colestase intracanicular. Além disso, em biópsias hepáticas também foram observadas dilatação sinusoidal e eritrofagocitose pelas células de Kupffer. (Khan et al., 2022; Shah et al., 2017) Em casos mais graves, pode ocorrer necrose generalizada dos hepatócitos. (Khan et al., 2022; Praharaj & Anand, 2021; Shah et al., 2017) Laboratorialmente, a colestase intra-hepática apresenta-se com transaminases elevadas, podendo atingir valores superiores a 1.000 UI/L e hiperbilirrubinemia acentuada, que pode ser decorrente da combinação de três variáveis: (1) hemólise, (2) colestase e (3) lesão renal aguda. Bilirrubina conjugada e não conjugada secundária à hemólise contribuem para hiperbilirrubinemia profunda, com a fração conjugada geralmente sendo superior a não conjugada. Também pode-se notar alterações no coagulograma com elevação do tempo de protrombina e do INR, acompanhados de diminuição do fibrinogênio. (Praharaj & Anand, 2021; Shah et al., 2017)

O tratamento pode englobar transfusão simples, exsanguineotransfusão e em casos de falha, pode-se pensar em transplante hepático (Alkhayyat et al., 2020). Mas, vale ressaltar que a compreensão sobre o transplante hepático na colestase intra-hepática falciforme ainda é limitada, uma vez que na literatura só foram descritos 23 casos (Rodrigues et al., 2020). Além disso, nos casos em que há lesão renal aguda, pode ser necessário realizar terapia de substituição renal. A transfusão simples de hemoderivados visa a correção da coagulopatia, enquanto que a exsanguineotransfusão consiste em substituir a HbS e corrigir a anemia (Alkhayyat et al., 2020). O objetivo desta terapia é manter os níveis da HbS abaixo de 20 a 30% e a hemoglobina a partir de 10 mg/dL, com o intuito de manter a oxigenação dos tecidos adequada (Praharaj & Anand, 2021).

### **3.2 Complicações hepáticas crônicas**

Estima-se que cerca de 25 a 30% dos pacientes com doença falciforme têm doença hepática crônica (Hogen et al., 2020). Entre as principais causas de lesão crônica, pode-se citar: (1) doença do cálculo biliar (colelitíase e colangiopatia falciforme); (2) sobrecarga de ferro e (3) hepatites virais adquiridas (Allali et al., 2021).

#### **Colelitíase e Coledocolitíase**

A prevalência de colelitíase na doença falciforme aumenta com o avançar da idade, chegando até 50% na vida adulta. A formação dos cálculos pode ser explicada a partir da hemólise crônica, responsável pelo acúmulo de bilirrubina não conjugada, que por sua vez pode levar a colelitíase. Esta patologia pode resultar em complicações agudas em torno de 10 a 20% dos casos.

Os pacientes com colelitíase costumam ser assintomáticos, mas quando sintomáticos, a dor abdominal é o sintoma mais comum, podendo ser em região epigástrica ou em quadrante superior direito (Mehrabani et al., 2019). Geralmente, a colelitíase passa despercebida exceto quando há colecistite aguda ou coledocolitíase. Caso haja colecistite, as manifestações clínicas costumam ser: náusea, vômito, dor abdominal e febre. As alterações laboratoriais podem expressar-se a partir de leucocitose e aumento discreto das transaminases. Geralmente, a bilirrubina sérica é normal (Shah et al., 2017).

Na coledocolitíase, tanto as manifestações clínicas como as laboratoriais dependem do grau de obstrução biliar. Quando há obstrução de baixo grau, os pacientes costumam ser assintomáticos, mas caso a obstrução seja persistente, os pacientes podem apresentar dor em região epigástrica ou em quadrante superior direito e icterícia (Shah et al., 2017). Existem exames de imagem que auxiliam no diagnóstico da colelitíase, um deles é a ultrassonografia, que diferentemente de outros métodos mais modernos, é barata, não invasiva e não utiliza radiação ionizante (Inah & Ekanem, 2019).

O tratamento da colecistite aguda, a princípio deve ser conservador, baseado em antibioticoterapia, analgesia e cuidados gerais até que a crise esteja resolvida. Após resolução da crise, a colecistectomia está indicada. De acordo com a recomendação do National Heart, Lung and blood institute dos Estados Unidos, os cálculos assintomáticos em pacientes falciformes devem ser acompanhados, tanto em crianças como em adultos. Os indivíduos que desenvolverem sintomas equivalentes aos cálculos biliares, a colecistectomia está indicada, de preferência por via laparoscópica, se viável e disponível (Martins et al., 2017). A indicação do procedimento cirúrgico em paciente com colelitíase assintomática é controverso. Ainda de acordo com Martins et al., 2017, alguns autores defendem a colecistectomia profilática, argumentando que o procedimento reduz o risco de complicações como a síndrome torácica aguda, crises vaso-oclusivas dolorosas e sequestro hepático e esplênico associado a crises de colecistite nos pacientes falciformes. Porém, outros autores não indicam a colecistectomia em pacientes assintomáticos, argumentando que o procedimento submete o paciente a diversos fatores que desencadeiam a falcização das hemácias, favorecendo o surgimento de uma crise hemolítica.

É importante salientar que os pacientes falciformes que são submetidos a processos anestésicos e cirúrgicos estão sujeitos a algumas condições, como hipotermia, hipóxia, acidose, infecções, instabilidade hematológica e hipovolêmica. Para diminuir as chances de ocorrência dessas complicações, recomenda-se a realização de avaliação pré-operatória, com enfoque na oxigenação e hidratação do paciente. Além disso, deve-se optar por procedimentos menos invasivos, como a cirurgia laparoscópica (Martins et al., 2017). De acordo com o estudo de Praharaj e Anand (2021) a exsanguineotransfusão ou a transfusão podem funcionar como medidas para otimizar o pré-operatório, visando manter a HbS < 30% e Hb em torno de 10 mg/dL, para prevenir crise falciforme aguda.

### **Colangiopatia falciforme**

A colangiopatia falciforme é uma complicação biliar decorrente de lesão isquêmica envolvendo as artérias terminais que suprem as vias biliares, gerando lesão hipóxica. Esse mecanismo pode ser devido a crises falciformes recorrentes. Na fase mais precoce da doença, a icterícia colestásica é a manifestação clínica mais comum. Com o progredir da colangiopatia, associados à icterícia, podem surgir sintomas como prurido, colúria e acolia fecal (Praharaj & Anand, 2021). Dentre as principais alterações laboratoriais, pode-se citar a hiperbilirrubinemia, especialmente às custas da elevação da bilirrubina direta, que acomete a maioria dos pacientes e elevação variável das transaminases. O ácido ursodesoxicólico pode ajudar na colangiopatia, mas pode ser necessário a dilatação ou colocação de stent de estenoses por Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) (Kyrana et al., 2020).

### **Sobrecarga de ferro transfusional**

A sobrecarga de ferro é uma consequência importante da terapia transfusional, que está sendo cada vez mais utilizada para tratar e prevenir as complicações da doença falciforme. A sobrecarga de ferro decorrente das transfusões sanguíneas, pode levar a fibrose e eventualmente a cirrose hepática, que se descoberta de forma precoce, permite intervenção precoce e, assim, melhor resultado aos pacientes (Drasar et al., 2017).

É incomum o acometimento endócrino e cardíaco pela sobrecarga de ferro na doença falciforme, sendo o fígado o órgão mais acometido. Além das transfusões, a hemólise intravascular também contribui para o estoque hepático de ferro (Praharaj & Anand, 2021). O padrão ouro para avaliar o depósito de ferro no fígado é a concentração hepática de ferro (HIC), que pode ser determinada pela biópsia hepática e espectrofotometria de absorção atômica. A concentração hepática de ferro na fibrose hepática é  $> 15$  mg/g, sendo o valor normal entre 0,4 e 2,2 mg/g. Outro método eficaz na avaliação é a ressonância magnética, em que sua realização é indicada no seguimento anual de pacientes que possuem ferritina maior que 1.000  $\mu\text{g/L}$  ou que realizam mais de dez transfusões anualmente (Samuel & Jain, 2022).

Clinicamente, à medida que curso da doença encaminha-se para cirrose, pode manifestar sintomas de doença hepática descompensada, como ascite, esplenomegalia, sangramento gastrointestinal, encefalopatia e trombocitopenia. A primeira escolha para tratar a sobrecarga de ferro são os quelantes, especialmente a deferoxamina que pode ser intravenosa ou subcutânea (Shah et al., 2017). A terapia com quelantes deve ser ponderada para os pacientes com ferritina  $>1.000$   $\mu\text{g/L}$  e concentração de ferro hepático  $>7$  mg/g peso seco e sua eficácia avaliada a partir de dosagens seriadas de ferritina sérica e realização de ressonância magnética (Thein & Howard, 2018)

### **Hepatites virais crônicas**

A hepatite C (HCV) é uma infecção que acomete cerca de 170 milhões de pessoas em todo o mundo, em que uma de suas formas de transmissão é através da transfusão sanguínea. Estudos recentes apontaram que as infecções por transfusões diminuíram significativamente com a evolução dos métodos de triagem, mas o risco ainda existe. O paciente falciforme que necessita de múltiplas transfusões sanguíneas está sujeito ao risco de adquirir hepatite C (Mawuli et al., 2022).

A coexistência da doença falciforme com a hepatite C, pode ocasionar doenças hepáticas como a cirrose e carcinoma hepatocelular. Além disso, a presença de fatores de risco como a sobrecarga de ferro, o vírus da hepatite B (HBV) e de outros vírus hepatotróficos, contribuem para a evolução da doença hepática (Mawuli et al., 2022).

Além do vírus da hepatite C, o paciente falciforme também pode adquirir o vírus da hepatite B. A prevalência mundial da infecção pelo vírus da da hepatite B em pacientes com doença falciforme varia de 1,5 a 18,9%, enquanto que a da hepatite C varia de 2 a 30% (Ochocinski et al., 2020).

Geralmente, os pacientes falciformes com hepatites virais crônicas são assintomáticos, sendo diagnosticados por meio da investigação da elevação persistente das transaminases, diferentemente dos pacientes com quadros agudos, que na maioria dos casos, apresentam dor abdominal com hepatomegalia dolorosa, icterícia e mal-estar. As alterações laboratoriais destes pacientes consistem em elevação acentuada das transaminases (Shah et al., 2017).

Como meio diagnóstico a biópsia pode ser uma ferramenta útil, a qual evidenciaria balonização com desorganização celular e infiltração leucocitária (Shah et al., 2017). Porém, há risco em realizar biópsia hepática em pacientes falciformes, por isso é difícil analisar atividade necroinflamatória e fibrose nesses pacientes (Praharaj & Anand, 2021). O estudo de Drasar et al. 2017 relata que a elastografia transitória com ultrassom e ondas elásticas de baixa frequência, pode ser útil para avaliar fibrose em pacientes com hepatite C, sendo uma alternativa à biópsia hepática (Drasar et al., 2017). O tratamento das hepatites virais crônicas em pacientes falciformes é semelhante ao dos pacientes sem esta comorbidade, de acordo com o American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). (Praharaj & Anand, 2021; Shah et al., 2017)

### 3.3 Seguimento dos pacientes falciformes em relação a hepatopatia

Todos os pacientes falciformes devem realizar exames de rastreio para doença hepática. Essa triagem deve incluir desde exames laboratoriais, exames de imagem e até biópsia hepática, se necessário.

Recomenda-se que se faça acompanhamento anual de rotina para doença hepática. De uma forma geral, preconiza-se a realização anual de ultrassonografia hepática a partir dos 05 anos de idade. O paciente que realiza transfusões cronicamente, recomenda-se dosar a ferritina mensalmente, caso contrário, dosar anualmente. Se ferritina  $>1.000 \mu\text{g/L}$  e /ou realização de mais de 10 transfusões ao ano, deve-se realizar ressonância magnética (Kyrana et al., 2020). Ainda nos exames laboratoriais, recomenda-se dosagem de alanina aminotransferase (ALT) e bilirrubina duas vezes ao ano (Allali et al., 2021). Nos pacientes com hepatopatia grave, os testes de funções hepática e renal devem ser realizados, assim como o coagulograma, incluindo o INR e tempo de protrombina (Praharaj & Anand, 2021).

Todos os pacientes devem fazer investigação para identificar doença hepática decorrente de transfusões. Esta investigação engloba sorologias para hepatites, dosagem de autoanticorpos, incluindo: anticorpos antimúsculo liso, anticorpos antinucleares e anticorpos microssomais anti-rim do fígado, dosagem da ferritina e do cobre (Suddle, 2019). Além disso, também devem ser investigadas outras doenças virais como citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e HIV, a depender da história clínica do paciente (Praharaj & Anand, 2021). Ressaltando que a imunização anti-hepatite B é obrigatória nos pacientes falciformes (Allali et al., 2021).

A biópsia hepática pode ser realizada para investigar alterações persistentes da função hepática (Kyrana et al., 2020). Em casos de crises hepáticas agudas, deve ser cuidadosamente planejada, por causa das possíveis complicações hemorrágicas, sendo indicada em casos selecionados, em que pode haver mudança de conduta a partir da realização do procedimento (Praharaj & Anand, 2021).

É importante esclarecer que em alguns casos é necessário que o paciente seja encaminhado ao hepatologista. Dentre as principais indicações, estão: presença de cálculos biliares sintomáticos, elevação  $>2x$  o valor normal da alanina aminotransferase (ALT) e da gama-glutamil transferase ( $\gamma$ -GT), aumento da bilirrubina conjugada  $>2x$  o valor conhecido do paciente, em caso de suspeita de insuficiência hepática (INR  $>1,5$  e sem resposta a administração de vitamina K intravenosa, com testes de função hepática normal) e se houver suspeita ou confirmação de doenças hepáticas coexistentes (doença hepática autoimune, hepatite infecciosa e doença de Wilson) (Kyrana et al., 2020).

A prevenção pode ser feita para determinadas manifestações hepáticas da doença falciforme. O uso de quelantes de ferro para evitar sobrecarga de ferro é uma boa prática. A hidroxiureia é uma medicação bastante utilizada pelos pacientes falciformes, aumentando a hemoglobina fetal (HbF) e assim, diminuindo as complicações da doença falciforme. Entretanto, não é comprovado que esta medicação atua sobre as complicações hepáticas (Praharaj & Anand, 2021).

## 4. Considerações Finais

A partir da análise dos artigos selecionados, pode-se concluir que a fisiopatologia e características clínicas das manifestações hepáticas nos pacientes falciformes estão bem elucidadas. Entretanto, a atuação da hidroxiureia na prevenção das complicações hepáticas ainda necessita de mais pesquisas. As indicações e contra-indicações da biópsia hepática ainda são questionáveis, assim como a realização de colecistectomia profilática. Outra questão que também necessita de mais estudos, é o transplante hepático na colestase intra-hepática, uma vez que existem poucos relatos na literatura. A elucidação destas questões permitirá melhor compreensão e manejo das hepatopatias falciformes, podendo reduzir os índices de morbidade e mortalidade destas patologias.

Por fim, sugere-se a realização de novos estudos a partir de pesquisas e análises de casos, em todas as faixas etárias, para sanar as questões que necessitam de melhor compreensão, visando reunir evidências científicas suficientes para melhorar

a assistência a este público.

## Referências

- Alkhayat, M., Saleh, M. A., Zmaili, M., Sanghi, V., Singh, T., Rouphael, C., Linares, C. R. S., Marrero, C. R., Carey, W. D., & Lindenmeyer, C. C. (2020). Successful liver transplantation for acute sickle cell intrahepatic cholestasis: A case report and review of the literature. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 12(7), 108–115.
- Allali, S., Taylor, M., Brice, J., & Montalembert, M. d. M. (2021). Chronic organ injuries in children with sickle cell disease. *Haematologica*, 106(6), 1535–1544.
- Cisneros, G. S., & Thein, S. L. (2020). Recent Advances in the Treatment of Sickle Cell Disease. *Frontiers in Pediatrics*, 11, 435.
- Drasar, E., Fitzpatrick, E., Gardner, K., Awogbade, M., Dhawan, A., Bomford, A., Suddle, A., & Thein, S. L. (2017). Interim assessment of liver damage in patients with sickle cell disease using new non-invasive techniques. *British Journal of Haematology*, 176(4), 643–650.
- Hogen, R., Kim, M., Lee, Y., Lo, M., Kaur, N., Kahn, J., Chopra, S., Qazi, Y., Sedra, A., Kim, J., O'Brien, L., Genyk, Y., Sher, L., & Emamaullee, J. (2020). Liver Transplantation in Patients with Sickle Cell Disease in the U.S. *Journal of Surgical Research*, 255, 23–32.
- Inah, G. B., & Ekanem, E. E. (2019). Sonographic diagnosis and clinical correlates of gallbladder stones in patients with sickle cell disease in calabar, nigeria. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(1), 68–72.
- Khan, A., Nashed, B., Issa, M., & Khan, M. Z. (2022). Sickle cell intrahepatic cholestasis: Extremely rare but fatal complication of sickle cell disease. *Cureus Journal of Medical Science*, 14(2).
- Kyran, E., Rees, D., Lacaille, F., Fitzpatrick, E., Davenport, M., Heaton, N., Height, S., Samyn, M., Mavilio, F., Brousse, V., Suddle, A., Chakravorty, S., Verma, A., Gupte, G., Velangi, M., Inusa, B., Drasar, E., Hadzic, N., Grammatikopoulos, T., & Dhawan, A. (2020). Clinical Management of Sickle Cell Liver Disease in Children and Young Adults. *Archives of Disease in Childhood*, 106(4), 315–320.
- Martins, R. A., Soares, R. S., De Vito, F. B., Barbosa, V. d. F., Silva, S. S., Souza, H. M., & Martins, P. R. J. (2017). Cholelithiasis and its complications in sickle cell disease in a university hospital. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 39(1), 28–31.
- Mawuli, G., Dzudzor, B., Tachi, K., Kuma, A. A. B.-A., Odame-Aboagye, J., Obeng, B. M., Boateng, A. T., Edu-Quansah, E. P., Attiku, K. O., Agbosu, E., Arjarquah, A., & Bonney, J. H. K. (2022). Hepatitis C virus (HCV) infection among patients with sickle cell disease at the Korle-Bu teaching hospital. *Virology Journal*, 19, 73.
- Mehrabani, S., Tammadoni, A., & Osia, S. (2019). Abdominal pain in a patient with sickle cell disease with multiple complications. *Turkish Archives of Pediatrics*, 54(4), 267–271.
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. D. C. P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: Método de pesquisa para incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 17(4), 758-764.
- Ochocinski, D., Dalal, M., Black, L. V., Carr, S., Lew, J., Sullivan, K., & Kissoon, N. (2020). Life-Threatening infectious complications in sickle cell disease: A concise narrative review. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 38.
- Praharaj, D. L., & Anand, A. C. (2021). Sickle hepatopathy. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 11(1), 82–96.
- Rambaud, E., Ranque, B., Tsiakyroudi, S., Joseph, L., Bouly, N., Douard, R., François, A., Pouchot, J., & Arlet, J.-B. (2022). Risks and benefits of prophylactic transfusion before cholecystectomy in sickle cell disease. *Journal of Clinical Medicine*, 11(14), 3986.
- Rodrigues, L., Almeida, S., Salgado, C., & Gonçalves, C. (2020). Pediatric acute liver failure in sickle cell disease. *GE - Portuguese Journal of Gastroenterology*, 29(3), 192–196.
- Samuel, S. S., & Jain, N. (2022). Sickle cell hepatopathy. In *StatPearls*. StatPearls Publishing LLC.
- Shah, R., Taborda, C., & Chawla, S. (2017). Acute and chronic hepatobiliary manifestations of sickle cell disease: A review. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 8(3), 108–116.
- Suddle, A. R. (2019). Management of liver complications in sickle cell disease. *Hematology: The American Society of Hematology Education Program*, 2019(1), 345–350.
- Thein, S. L., & Howard, J. (2018). How I treat the older adult with sickle cell disease. *Blood*, 132(17), 1750–1760.
- Williams, T. N., & Thein, S. L. (2018). Sickle cell anemia and its phenotypes. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 19, 113–147.