

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO  
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E FISIOTERAPIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENVELHECIMENTO HUMANO

**Prevalência de hemocromatose hereditária em pacientes submetidos à  
sangria terapêutica**

Cristiane da Silva Rodrigues de Araújo

Passo Fundo

2015

Cristiane da Silva Rodrigues de Araújo

Prevalência de hemocromatose hereditária em pacientes submetidos à sangria  
terapêutica

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
em Envelhecimento Humano da Faculdade de Educação  
Física e Fisioterapia da Universidade de Passo Fundo,  
como requisito parcial para obtenção de título de Mestra  
em Envelhecimento Humano.

Orientador:  
Prof. Dr. Luiz Antonio Bettinelli  
Coorientadora:  
Profa. Dra. Lisia Hoppe

Passo Fundo

2015

CIP – Catalogação na Publicação

---

- A663p Araújo, Cristiane da Silva Rodrigues de  
Prevalência de hemocromatose hereditária em pacientes submetidos à sangria terapêutica / Cristiane da Silva Rodrigues de Araújo. – 2015.  
149 f.: il., color; 30 cm.
- Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) – Universidade de Passo Fundo, 2015.  
Orientador: Prof. Dr. Luiz Antonio Bettinelli.  
Coorientadora: Profa. Dra. Lisia Hoppe.
1. Hemocromatose. 2. Polimorfismo (Genética). 3. Idosos – Cuidados médicos. 4. Ferro – Metabolismo. I. Bettinelli, Luiz Antonio, orientador. II. Hoppe, Lisia, coorientadora. III. Título.
- CDU: 613.98  
616-056.7

# ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO



**PPGEH**

Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano  
Faculdade de Educação Física e Fisioterapia - FEEF

A Banca Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação:

**"Prevalência de hemocromatose hereditária em pacientes submetidos à sangria terapêutica"**

Elaborada por

**CRISTIANE DA SILVA RODRIGUES DE ARAÚJO**

Como requisito parcial para a obtenção do grau de  
**"Mestre em Envelhecimento Humano"**

Aprovada em: 17/04/2015  
Pela Banca Examinadora

  
**Prof. Dr. Luiz Antonio Bettinelli**  
Orientador e Presidente da Banca Examinadora

  
**Profª. Drª. Lisia Hoppe**  
Coorientadora - Universidade de Passo Fundo – UPF/FM

  
**Prof. Dr. Paulo Roberto Reichert**  
Universidade de Passo Fundo – UPF/FM

  
**Profª. Drª. Helenice de Moura Scortegagna**  
Universidade de Passo Fundo – UPF/PPGEH

  
**Prof. Dr. Cassiano Mateus Forcelini**  
Universidade de Passo Fundo – UPF/FM

## **DEDICATÓRIA**

Ao meu querido esposo Antônio Alexandre, pela sua compreensão e pelo apoio aos meus sonhos e projetos.

Às minhas queridas filhas Mariana e Manuela, pela sua compreensão em vários momentos de ausência familiar para que eu pudesse me dedicar a este projeto.

Aos meus pais Iseu e Tânia, pelo incentivo incondicional e pela ajuda nos cuidados com as netas, o qual foi fundamental para que eu pudesse finalizar este projeto.

## **AGRADECIMENTOS**

À equipe de médicos e de enfermeiras e aos demais colaboradores do Serviço de Hemoterapia do HSVP que participam das rotinas de sangrias terapêuticas ambulatoriais, os quais, de um modo ou de outro, colaboraram na realização deste trabalho.

Aos médicos assistentes que encaminharam seus pacientes para realizar sangria terapêutica no SHHSVP.

Ao epidemiologista Dr. Alexandre Tognon, pela análise estatística, que foi de grande importância neste estudo.

Aos pacientes e seus familiares que se dispuseram a contribuir com a realização deste trabalho.

De modo muito especial, ao orientador, Prof. Dr. Luiz Antonio Bettinelli, e à coorientadora, Profa. Dra. Lísia Hoppe, pelo apoio, pela paciência e pela dedicação incondicional.

E, ainda, ao Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano da Universidade de Passo Fundo e aos seus professores, pela oportunidade de aprendizado nas áreas de ensino e de pesquisa.

“A persistência é o menor caminho para o êxito”.

Charles Chaplin

## RESUMO

Araújo, Cristiane da Silva Rodrigues de. **Prevalência de hemocromatose hereditária em pacientes submetidos à sangria terapêutica**. 2015. 149 f. Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) – Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, 2015.

Hemocromatose hereditária (HH) é uma doença causada pelo acúmulo de ferro nos tecidos cuja frequência é pouco conhecida no Brasil. Nos casos confirmados, a sangria periódica é o seu tratamento indicado. Foi realizado um estudo, com o objetivo de avaliar a prevalência de HH entre pacientes submetidos à sangria no período de 2011 a 2014. Dos 222 indivíduos incluídos no estudo, 189 (85,1%) apresentavam hemocromatose, e, destes, 89 (47,1%) a do tipo hereditária. O grupo de pacientes com HH era constituído de 71 homens (79,72%), com média de idade de  $51,5 \pm 10,6$  anos, sendo 36 (40,0%) sintomáticos; 65 (78,3%) eram positivos para mutação HFE, 43 (65,15%) para H63D, 25 (37,87%) para o gene C282Y e 3 (4,54%) para o S65C. Observou-se que os valores de saturação inicial do índice de saturação da transferrina (IST) eram significativamente maiores entre os indivíduos com hemocromatose primária quando comparados àqueles com hemocromatose secundária,  $p=0,001$ . A prevalência de mutação do C282Y nessa população foi maior do que a descrita para a população brasileira e inferior àquela do norte da Europa. Outros genes, que não o C282Y, estavam associados à lesão de órgão-alvo. O IST constitui-se em uma ferramenta fundamental para o diagnóstico da HH, tendo-se constatado o diagnóstico tardio, em termos de idade avançada dos pacientes.

Palavras-chave: 1. Hemocromatose. 2. Polimorfismo genético. 3. Ferritina sérica.  
4. Flebotomia.



## ABSTRACT

Araújo, Cristiane da Silva Rodrigues de. **Hereditary hemochromatosis prevalence in patients undergoing phlebotomy**. 2015. 149 f. Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano) – Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, 2015.

Hemochromatosis is a disease caused by iron accumulation in the tissues, whose frequency is little known in Brazil. In the confirmed cases, periodical phlebotomy (removing blood from the body) is the indicated treatment. A historical cohort was carried out with the aim to evaluate HH incidence among the subjects who underwent phlebotomy between 2011 and 2014. From the 222 subjects included in the study 189 (85.1%) presented hemochromatosis, and, among them 89 (47.1%) were hereditary. The group of patients with HH was composed of 71 male ones (79.72%), average age of  $51,5 \pm 10,65$  years old, symptomatic 36 (40.0%); 65 (78.3%) were positive for HFE mutation, 43 (65.15%) for H63D, 26 (37.87%) for gene C282Y and 3 (4.54%) for S65C. It was observed that the initial basal saturation values of transferrin index (TSI) were significantly increased among patients with primary hemochromatosis when compared to those with secondary hemochromatosis  $p=0,001$ . The prevalence of mutation C282Y in this studied population was higher than if compared to that described for Brazilian population, and inferior to the North of Europe population. Other genes than C282Y were associated to the end-organ damage. The IST was the fundamental tool for the diagnosis of HH, although a late diagnosis was found due to the advanced stage.

Key words: 1. Hemochromatosis. 2. Genetics polymorphism. 3. Serum ferritin. 4. Phlebotomy.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Alterações genéticas relacionadas à fisiopatologia da hemocromatose hereditária e suas referências bibliográficas .....	26
Figura 2 - Alterações genéticas relacionadas à fisiopatologia da hemocromatose hereditária e suas referências bibliográficas .....	26
Figura 3 - Frequências das mutações gênicas do gene HFE: C282Y, H63D e S65C em cinco estudos brasileiros .....	29
Figura 4 - Ação da hepcidina no metabolismo do ferro .....	33
Figura 5 - Algoritmo para diagnóstico de HH.....	42
Figura 6 - Esquema de tratamento da hemocromatose hereditária (HH) .....	43
Figura 7 - Procedência dos pacientes tratados com sangria terapêutica no SHHSVP (n=222).....	52
Figura 8 - Hematócrito basal estratificado por indicação de sangria terapêutica (n=222) .....	55
Figura 9 - Localização da 6ª Coordenadoria Regional de Saúde do RS (Passo Fundo). 56	
Figura 10 - Descrição das cidades pertencentes à 6ª Coordenadoria Regional de Saúde do RS (Passo Fundo).....	57
Figura 11 - Distribuição da frequência genética do gene HFE estratificada entre pacientes heterozigotos e homozigotos.....	59

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas da população em estudo, estratificada por indicação da sangria (n=222) .....	51
Tabela 2 - Características clínico-laboratoriais da população em estudo, estratificada por indicação da sangria (n=222) .....	54
Tabela 3 - Hematimetria entre pacientes com hemocromatose primária e secundária ..	60
Tabela 4 - Sintomas e sinais referidos pelos pacientes com hemocromatose hereditária estratificados por sexo (n=89).....	62
Tabela 5 - Sintomas e sinais referidos pelos pacientes com hemocromatose hereditária estratificados por mutação (n=89).....	62

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 - Desordens relacionadas à sobrecarga de ferro .....	24
---	----

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AgHBs	Antígeno de superfície da hepatite B
ALT	Alanina aminotransferase
Anti-HCV	Anticorpo contra o vírus da hepatite C
Anti-HIV	Anticorpo contra o vírus da imunodeficiência humana
Anti-HTLV-I –II	Anticorpo contra o vírus linfotrópico humano da célula T do adulto
AST	Aspartato aminotransferase
CID	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
C282Y	Substituição da cisteína por tirosina no aminoácido 282 da proteína HFE
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
FAN	Fator antinuclear
Fe	Sulfato ferroso
Fig.	Figura
FS	Ferritina sérica
g	Gramma
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hb	Hemoglobina
H63D	Substituição da histidina por ácido aspártico no aminoácido 63 da proteína HFE
HFE	Gene da Hemocromatose Hereditária
HH	Hemocromatose hereditária
HHA	Antígeno de histocompatibilidade humana
HIV	Vírus da imunodeficiência humana

HJV	Gene da hemojuvelina
HLA	Antígeno leucocitário humano
HSVP	Hospital São Vicente de Paulo
Ht	Hematócrito
HTLV-I	Vírus linfotrópico humano das células T do adulto
ICC	Insuficiência cardíaca digestiva
IC	Intervalo de confiança
IST	Índice de saturação da transferrina
MG	Minas Gerais
mL	Mililitro
ng/mL	Nanograma por mililitro
Ng	Nanograma
PCR	Reação em cadeia de polimerase
PCR	Proteína C reativa
PCT	Porfíria cutânea tardia
PR	Paraná
RM	Ressonância nuclear magnética
RM T2*	Os campos magnéticos são medidos em unidades de Tesla (T). Na maioria dos sistemas médicos em uso atualmente esses campos variam de 0,2 T a 2,0 T de intensidade.
RS	Rio Grande do Sul
RTf	Receptor de transferrina
RTf2	Receptor de transferrina 2
SC	Santa Catarina
S65C	Substituição da serina por cisteína no aminoácido 65 da proteína HFE
SCL40A1	Gene da ferroportina
SHHSVP	Serviço de Hemoterapia Hospital São Vicente de Paulo
TS	Genótipo tipo selvagem (do inglês: <i>Wild Type</i> )
TOF	Transplante ortotópico de fígado
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
vCjD	Variante da doença Creutzfeldt-Jakob

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\pm$	Desvio padrão
$>$	Maior
$\geq$	Maior ou igual
$<$	Menor
$\leq$	Menor ou igual
$\%$	Percentual ou porcentagem

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>21</b>
2.1	<i>Hemacromatose: descoberta e avanços</i>	21
2.2	<i>Metabolismo do ferro</i>	22
2.3	<i>Classificação genética da HH</i>	26
2.4	<i>Fisiopatologia</i>	33
2.5	<i>Diagnóstico precoce e análise genética</i>	33
2.6	<i>Papel do índice de saturação da transferrina e ferritina sérica</i>	37
2.7	<i>Métodos de investigação da sobrecarga de ferro relevantes para HH</i>	38
2.7.1	Determinação do índice de saturação de transferrina	38
2.7.2	Ferritina sérica	38
2.8	<i>Métodos diagnósticos para confirmação da HH</i>	39
2.8.1	Teste genético	39
2.8.2	Biópsia hepática	40
2.8.3	Métodos não invasivos	41
2.9	<i>Tratamento</i>	42
2.10	<i>Complicações da HH e o envelhecimento</i>	44
2.11	<i>Seleção da família dos portadores</i>	46
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>47</b>
3.1	<i>Delineamento geral do estudo</i>	47
3.2	<i>Local do estudo</i>	47
3.3	<i>População do estudo</i>	47
3.4	<i>Fonte de coleta de dados</i>	48
3.5	<i>Variáveis do estudo</i>	48
3.5.1	Dados sociodemográficos	48
3.5.2	Dados clínicos	48
3.5.3	Exames laboratoriais	49
3.6	<i>Análise dos dados</i>	49
3.7	<i>Questões éticas</i>	50
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>51</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>63</b>



<b>6 CONCLUSÕES</b>	<b>89</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>90</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>101</b>
<i>Anexo A. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa</i>	<i>102</i>
<i>Anexo B. Termo de consentimento do Centro de Gerenciamento em Pesquisas (CGP- HSVP) e Comissão de Pesquisas e Pós-Graduação (CPPG)</i>	<i>105</i>
<i>Anexo C. Declaração de publicação</i>	<i>107</i>
<b>APÊNDICES</b>	<b>109</b>
<i>Apêndice A. Solicitação de autorização do HSVP</i>	<i>110</i>
<i>Apêndice B. Termo de compromisso para utilização de dados</i>	<i>112</i>
<i>Apêndice C. Termo de consentimento do médico assistente para pesquisa em seu paciente</i>	<i>114</i>
<i>Apêndice D. Instrumento de coleta de dados</i>	<i>116</i>
<i>Apêndice E. Produção científica I – Artigo não publicado</i>	<i>119</i>
<i>Apêndice F. Produção científica II – Capítulo publicado</i>	<i>134</i>

## 1 INTRODUÇÃO

A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença autossômica recessiva que se caracteriza por uma predisposição genética à absorção excessiva de ferro proveniente da dieta. No estágio final de evolução, observam-se danos estruturais e funcionais nos órgãos comprometidos (ENNS, 2006).

Nos estágios iniciais da patologia, as manifestações clínicas são inespecíficas ou assintomáticas. O excesso de ferro resulta em depósito no fígado, no pâncreas, no coração, nas articulações e nas glândulas endócrinas, resultando em danos nos tecidos que podem evoluir para cirrose, diabetes *mellitus* (DM), aumento da pigmentação da pele, insuficiência cardíaca, arritmias, artropatia e impotência (FRANCHINI, 2005; PIETRANGELO, 2010).

Após longo período assintomático, os sintomas iniciais são geralmente inespecíficos, sendo os mais referidos fadiga, artralgia/artrite, dor abdominal, perda de peso, diminuição da libido ou impotência sexual. Os sinais clínicos mais comuns ao diagnóstico são: hepatomegalia, hiperpigmentação da pele, hipogonadismo e artropatia. Com a evolução da doença, agregam-se outras comorbidades, como DM e cirrose hepática. O fígado, geralmente, é o órgão mais acometido pelo acúmulo de ferro, com consequente desenvolvimento de fibrose e evoluindo para cirrose, o que é um fator de risco para desenvolver o carcinoma hepatocelular (MARTINELLI, 2011).

Partindo desse panorama, surgiu o questionamento: qual a prevalência e quais os fatores associados à hemocromatose hereditária em pacientes submetidos à sangria terapêutica em um serviço de hemoterapia do norte do Rio Grande do Sul (RS)?

Historicamente, a HH era considerada uma doença crônica idiopática grave, identificada pela presença de cirrose, DM e hiperpigmentação da pele. Atualmente, é

reconhecida como uma doença hereditária com sobrecarga de ferro. A manifestação clínica é mais comum em homens, já que nas mulheres no ciclo menstrual e nas gestações há maior perda de ferro, com tendência ao desenvolvimento de sintomas clínicos mais tardiamente (FRANCHINI, 2005; PIETRANGELO, 2010).

Pacientes com diagnóstico estabelecido de HH e sobrecarga de ferro devem ser tratados com sangria terapêutica (flebotomia terapêutica) para a obtenção de depleção do ferro do organismo, seguida de sangrias terapêuticas de manutenção. Pacientes submetidos à depleção do ferro de maneira satisfatória e antes do desenvolvimento da cirrose ou da DM podem ter sobrevida normal (FRANCHINI, 2005; PIETRANGELO, 2010).

Considerando que essa patologia causa considerável morbimortalidade, apresenta um período de latência longo e que a instituição precoce do tratamento com flebotomias pode modificar a evolução natural da doença, tornam-se imperativas a mobilização da comunidade médica e a abordagem multidisciplinar para a criação de diretrizes de conduta para HH baseadas no diagnóstico e no tratamento precoces, com a orientação familiar, no intuito de proporcionar o envelhecimento saudável para inúmeros brasileiros portadores da doença. Nesse panorama, a possibilidade de diagnóstico precoce e de tratamento que module e altere a fisiopatologia do desenvolvimento de alterações hepáticas determinam a relevância científica e social deste estudo. Tendo em vista essas considerações é que nos propusemos a realizá-lo.

Como hipótese do estudo, teve-se que a prevalência de HH no Serviço de Hemoterapia do Hospital São Vicente de Paulo é maior do que a relatada na literatura brasileira. Com a análise da prevalência da HH no serviço de hemoterapia de referência regional, foi possível verificar se existe, realmente, subnotificação da doença, ou se nessa região ela é inferior à descrita na literatura internacional.

O objetivo geral do estudo consistiu em avaliar a prevalência de hemocromatose hereditária em pacientes submetidos à sangria terapêutica entre 2011 e 2014 em um serviço de hemoterapia. Já o objetivo específico foi descrever as características sociodemográficas, clínicas, laboratoriais e genéticas associadas à HH nessa população.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Hemocromatose: descoberta e avanços

A hemocromatose hereditária foi descrita, inicialmente, por Trousseau, há mais de 150 anos, como uma síndrome clínica caracterizada por uma tríade composta por cirrose hepática, diabetes *mellitus* e pigmentação bronzada da pele (FRANCHINI, 2005; TRAUSSEAU, 1865).

Em 1889, o termo “*hemocromatosis*” foi usado pelo patologista alemão von Recklinghausen, que descreveu pacientes que morreram com “diabetes bronzado”. Em 1935, o geriatra britânico Joseph Sheldon publicou uma monografia descrevendo mais de 300 pacientes com hemocromatose. Segundo ele, esta poderia ser uma doença originada por alteração hereditária que levaria a uma sobrecarga de ferro em nível tecidual (SHELDON, 1935).

Na metade da década de 1970, no norte da França, Simon et al. (1975) constataram que a hemocromatose era uma patologia hereditária autossômica recessiva, localizada no braço curto do cromossomo 6, na região de HLA A3. Finalmente, em 1996, na Califórnia, a empresa de biotecnologia Mercator Genetics descobriu um gene relacionado à hemocromatose, chamado inicialmente de “HLA-H”, o qual, após, foi renomeado para gene HFE (FEDER et al., 1996). Até o momento, foram identificados mais de 30 alelos variantes do gene HFE.

Inicialmente, a HH era conhecida como uma doença idiopática, e acreditava-se que sua ocorrência era rara, sendo identificada após sintomas da doença em fase final. Desde a importante descoberta do gene específico HFE, muitos avanços vêm sendo obtidos com relação ao conhecimento da fisiopatologia, ao diagnóstico precoce, à identificação de novas mutações, com caracterização de subtipos da doença e estabelecimento de protocolos de tratamento e rastreamento familiar. Mais

recentemente, demonstrou-se uma alta prevalência da doença, maior do que previamente era reconhecida (POWELL, 2002).

## 2.2 *Metabolismo do ferro*

O ferro é um elemento químico fundamental para um grande número de funções celulares, destacando-se o transporte de oxigênio (hemoglobina e mioglobina), a síntese de DNA (ribonucleotídeo redutase), a produção de energia oxidativa (citocromo, catalase e peroxidase), a respiração mitocondrial (succinatodesidrogenase) e a inativação de radicais livres (xantina oxidase) (SANTOS et al., 2009).

Em nível sistêmico, o tecido que mais consome ferro é a medula óssea, que o utiliza na produção de hemoglobina pelos eritrócitos. A quantidade necessária para a eritropoiese é obtida por meio de uma reciclagem realizada pelos macrófagos esplênicos, que fagocitam os eritrócitos senescentes, degradam a hemoglobina e exportam o ferro para circulação para serem reutilizados. A concentração média de ferro no organismo humano adulto é de 4 a 5 g. As consequências do desequilíbrio do metabolismo do ferro por sua deficiência originam anemia, e sua sobrecarga pode levar à HH. Nessa última situação, há acúmulo gradual de ferro em órgãos vitais, levando à lesão tecidual e a manifestações clínicas como cirrose hepática, diabetes *mellitus*, hipogonadismo, artrite ou cardiopatia (PORTO et al., 2012).

Desde a descoberta da hepcidina – péptido sintetizado pelo fígado –, em 2001, o conhecimento da homeostasia do ferro mudou muito. Inicialmente, ela foi estudada devido ao seu efeito antimicrobiano e mais tarde revelou-se como grande reguladora do metabolismo do ferro, graças à sua ação sobre outra proteína, a ferroportina. A ferroportina é responsável pela passagem de ferro dentro das células (principalmente, enterócitos e macrófagos) para a circulação, onde se liga à transferrina e é transportado até a medula óssea (MAULE et al., 2013).

A hepcidina liga-se à ferroportina, causando sua degradação e limitando a disponibilidade de ferro para eritropoiese. Na ausência da hepcidina, ocorre aumento da absorção intestinal de ferro e efluxo de ferro dos macrófagos, resultando no seu acúmulo nos tecidos (MAULE et al., 2013).

A comprovação de que a hepcidina funciona como um controlador central do metabolismo do ferro criou uma nova perspectiva para a prática clínica e o tratamento do HH, a qual explica as mutações descritas nos genes HFE, receptor da transferrina2 (TfR2), HJV e HAMP, partindo da premissa que em todos existe um mecanismo comum, que consiste na produção inadequada, ou ausência de produção de hepcidina em resposta ao excesso de ferro (PORTO, 2012). Os genes HFE, TFR2 e HJV podem modular a expressão de hepcidina (ANDERSON et al., 2007).

A funcionalidade das proteínas envolvidas no metabolismo do ferro é essencial para garantir a homeostase. Em condições fisiológicas, o ferro no enterócito pode ser armazenado como ferritina, caso a taxa de saturação de transferrina esteja normal ou aumentada no sangue periférico, ou pode ser transportado via membrana basolateral a caminho da circulação, caso os valores da sua saturação estejam baixos no sangue periférico (PORTO et al., 2012).

O transporte do ferro via membrana basolateral é mediado pela ferroportina, que transporta ferro na forma ferroso ( $Fe^{2+}$ ) ao plasma, logo depois de oxidado pela hefaestina, colaborando com a ligação do ferro à transferrina. A hepcidina regula a função da ferroportina, inibindo sua exportação de ferro; logo, quando há maiores concentrações de hepcidina no plasma, a maior parte do ferro absorvido contido como ferritina no enterócito é esfoliado no intestino com as fezes (SANTOS et al., 2009).

O ferro é vital para a homeostase celular, contudo, seu excesso irá reagir com o oxigênio, gerando radicais hidroxil e ânions superóxidos (reação de Fenton). A ação desses radicais nas proteínas, nas lípedes e no DNA causa graves lesões celulares e

teciduais (ADAMS, 2010; GROTTTO, 2010). O acúmulo de ferro no organismo está associado ao desenvolvimento e à progressão de várias condições patológicas, entre as quais a HH. Estima-se que a frequência dessa patologia esteja subestimada mundialmente, uma vez que a maioria dos indivíduos é assintomática e o número de doentes é reduzido frente à elevada frequência dos portadores da hemocromatose hereditária, reforçando a hipótese de penetração incompleta para o gene (ADAMS, 2010; GROTTTO, 2010).

A sobrecarga de ferro é classificada em primária e secundária. Na primária, incluem-se as alterações em genes de proteínas relacionadas à homeostase do ferro em nível celular e tecidual, como é observado na HH. Na secundária, a sobrecarga de ferro pode ser associada às doenças congênitas ou adquiridas que requerem múltiplas transfusões de concentrados de hemácias, às doenças hematológicas e às doenças hepáticas.

No Quadro 1, são apresentadas as principais causas de hemocromatose primária e secundária.

Quadro 1 - Desordens relacionadas à sobrecarga de ferro

Desordens hereditárias	Mutação	Causa da sobrecarga do ferro	Herança
<b>1. Primária</b>			
Hemocromatose tipo 1 (adulto)	6p21.3	Mutação do gene HFE	Autossômica recessiva
Hemocromatose tipo 2A (juvenil)	1q21	Desconhecida	Autossômica recessiva
Hemocromatose tipo 2B(juvenil)	19q13	Mutações do gene hepcidina (peptídeo antimicrobiano)	Autossômica recessiva
Hemocromatose tipo 3	7q22	Inativação do receptor 2 da transferrina	Autossômica recessiva
Hemocromatose tipo 4	2q32	Mutações do gene da ferroporfina	Autossômica dominante
Hemocromatose tipo 5 (sobrecarga japonesa)	11q12-q13	Mutação do gene <i>H-Ferritina</i>	Autossômica dominante
<b>2. Outros tipos</b>			
Porfiria cutânea tardia	1p34	Heterogênea	Autossômica dominante; esporádica



Desordens hereditárias	Mutação	Causa da sobrecarga do ferro	Herança
<b>2. Outros tipos</b>			
Sobrecarga de ferro africana	Desconhecida	Desconhecida	Autossômica dominante
Sobrecarga de ferro neonatal	Desconhecida	Transferência de ferro intra-útero; mutação da DMT1	Heterogênea
Atransferrinemia	3q21	Mutações do gene da transferrina + transfusões	Autossômica recessiva
Aceruloplasminemia	3q23-q24	Mutações do gene da ceruloplasmina	Autossômica recessiva
Síndrome Hiperferritinemia/Catarata hereditária	19q13.1-q13.3.3	Mutações do gene <i>L-ferritina</i>	Autossômica dominante
Ataxia de Friedreich	9p23-p11.9q13	Mutações do gene frataxina	Autossômica recessiva
<b>2.1 Transfusional</b>		Transfusão de hemácias	Não se aplica
Beta-talassemia (major)	11p15.5	Mutações do gene <i>B-globina</i> + hemólise + transfusões	Autossômica recessiva
Anemia falciforme e outras Anemias hemolíticas hereditárias	Diversas	Mutações diversas + hemólise + transfusões	Heterogênea
Anemia sideroblástica hereditária ligada ao X	Xp11.21	Mutações do gene <i>d-ALASintase</i>	Ligada ao X
Deficiência de piruvatoquinase	1q21	Mutações do gene piruvatoquinase	Autossômica recessiva
Deficiência de G6PD	Xq28	Mutações do gene da G6PD	Ligada ao X
Anemia diseritropoética congênita tipo I	15q15.1-q15.3	Eritropoese ineficaz	Autossômica recessiva
Anemia diseritropoética congênita tipo II	20q11.2	Eritropoese ineficaz	Autossômica recessiva
Anemia diseritropoética congênita tipo III	15q21	Eritropoese ineficaz	Autossômica dominante
Neurodegeneração associada à pantotenatoquinase	20p13-p12.3	Mutações do gene <i>Pantotenatoquinase2</i>	Autossômica recessiva
Síndrome mielodisplásica			
Anemia aplástica			
Anemia de Fanconi			
Anemia de Backfan Diamond			
<b>2.2 Não transfusional</b>			
Doença hepática crônica – hepatite viral (vírus B, C), hepatite induzida por etanol, síndrome metabólica, esteatohepatite não alcoólica		Multifatorial	Não se aplica
Medicamentosa		Excesso iatrogênico de ferro	Não se aplica
Mielodisplasia (ARSA)		Hiperabsorção de ferro	Não se aplica
Shunt Portocaval		Hiperabsorção de ferro	Não se aplica
Hiperferritinemia dismetabólica		Multifatorial	Não se aplica

Fonte: adaptado de Cançado (2010); Greer (2004).

### 2.3 Classificação genética da HH

A classificação da HH é baseada na alteração genética encontrada, sendo subdividida em tipos 1, 2A, 2B, 3 e 4 (Figuras 1 e 2). Entretanto, essa classificação não inclui alterações em outros genes além do HFE, como HJV, HAMP, TFR2 e SLC40A1 (SANTOS et al., 2009).

Tipos de HH	Alterações moleculares	Referências
1	HFE	Feder <i>et al.</i> , 1996 <sup>15</sup>
2A	HJV	Papanikolaou <i>et al.</i> , 2004 <sup>36</sup>
2B	HAMP	Park <i>et al.</i> , 2001 <sup>37</sup>
3	TFR2	Kawabata <i>et al.</i> , 1999 <sup>38</sup>
4	SLC40A1	Donovan <i>et al.</i> , 2000 <sup>39</sup>

HFE: codifica a proteína HFE; HJV: codifica a proteína hemojuvelina; HAMP: codifica o polipeptídeo hepcidina; TFR2: codifica a proteína TFR2; e SLC40A1: codifica a proteína ferroportina

Figura 1 - Alterações genéticas relacionadas à fisiopatologia da hemocromatose hereditária e suas referências bibliográficas  
Fonte: Santos (2009).

Doença Genética	Gene	Cromossomo	Transmissão	Início da clínica (década)	Principal alteração clínica (curso clínico)
HFE (HH tipo 1)	HFE	6	AR	3 <sup>a</sup> - 5 <sup>a</sup>	Hepática e articular (de leve a grave)
Hemojuvelina (HH tipo 2A)	HJV	1	AR	2 <sup>a</sup> - 3 <sup>a</sup>	Cardíaca e endócrina (grave)
Hepcidina (HH tipo 2B)	HAMP	19	AR		
Receptor <sub>2</sub> da transferrina (HH tipo 3)	TFR <sub>2</sub>	7	AR	3 <sup>a</sup> - 5 <sup>a</sup>	Hepática (de leve a grave)
Doença da ferroportina (HH tipo 4A)	SLC40A1	2	AD	4 <sup>a</sup> - 5 <sup>a</sup>	Rara (leve)
Doença da ferroportina (HH tipo 4B)					Hepática e articular (leve)
A (hipo) - ceruloplasminemia	Ceruloplasmina	3	AR	2 <sup>a</sup> - 3 <sup>a</sup>	Neurológica, hematológica e endócrina (grave)
A (hipo) - transferrinemia	Transferrina	3	AR	1 <sup>a</sup> - 2 <sup>a</sup>	Hematológica (grave)
DMT1 (divalent metal transporter)	DMT1	12	AR	3 <sup>a</sup> - 5 <sup>a</sup>	Hematológica e hepática (de leve a grave)

AR = Autossômica recessiva; AD = Autossômica dominante; Hepática = hepatomegalia, elevação das aminotransferases; Articular = artralgia, artrite; Cardíaca = miocardiopatia, arritmia; Endócrina = diabetes, hipogonadismo; Neurológica = degeneração retiniana, síndrome extrapiramidal ataxia cerebelar e demência; Hematológica = anemia microcítica com ferro sérico e saturação da transferrina diminuídos

Figura 2 - Alterações genéticas relacionadas à fisiopatologia da hemocromatose hereditária e suas referências bibliográficas  
Fonte: Cançado (2010).

A proteína do gene HFE é expressa nas células intestinais e, juntamente com a  $\beta$ 2-microglobulina, está envolvida na regulação da afinidade do receptor de transferrina, formando um complexo que controla a quantidade de ferro absorvida (BITTENCOURT et al., 2002).

Quando esse complexo é internalizado, a proteína HFE também acompanha o processo e, no interior do endossomo, inibe a liberação dos átomos de ferro pelo complexo transferrina e seu receptor (JACKOWSKI, 2004). Cada uma das mutações causa danos diferentes ao metabolismo celular. No caso da C282Y, há uma incapacidade da célula na associação com a  $\beta$ 2-microglobulina, gerando um aumento permanente na afinidade do receptor. Já na H63D, ocorre a associação com a  $\beta$ 2-microglobulina, porém, há perda parcial da função, gerando um discreto aumento na afinidade (ADAMS et al., 2000).

Nos países de origem caucasoide, como Canadá, Estados Unidos, França e Alemanha, 95% dos pacientes com HH apresentam homozigose para mutação C282Y. Entretanto, a mutação é ausente ou tem frequências alélicas baixas em populações não caucasianas, isto é, africanas, asiáticas e populações aborígenes australianas (ADAMS et al., 2005).

No Brasil, os estudos acerca da ocorrência da HH são ainda muito escassos. A frequência da mutação pode sofrer variação se comparada a populações em outros países. Por se tratar de um país com grande extensão geográfica, nota-se a ocorrência de diferentes frequências regionais, devido às diferentes etnias que colonizaram cada região. Assim, a região sul do país, com ascendência caucasoide, deve apresentar diferentes frequências para mutação C282Y, quando comparada à população da região nordeste, por exemplo, de origem predominantemente negroide (BITTENCOURT et al., 2002).

Em estudo de rastreamento populacional em doadores voluntários de sangue, realizado em Juiz de Fora (MG), em mil indivíduos pesquisados, foram encontrados quatro com mutações HH relacionadas, logo, uma frequência de genes alelos de, aproximadamente, 0,4%, um homozigoto C282Y, um homozigoto H63D e dois heterozigotos para essa última mutação (BARBOSA et al., 2005).

Vários estudos em populações caucasianas têm concluído que cerca de 80% dos portadores do gene são homozigotos para C282Y (JACKOSKI, 2004) e que menos de 4% a 7% das mutações são heterozigotos C282Y/H63D. Existem, porém, outras mutações que aparecem com menor frequência, como, por exemplo, S65C, I105T (JACKOSKI, 2004). As ocorrências das mutações C282Y e H63D em pacientes brasileiros portadores de hemocromatose ainda são pouco conhecidas, de uma forma geral. Análise dessas populações tem mostrado que a frequência do alelo C282Y é menor nos brasileiros, se comparados com caucasianos do norte europeu, enquanto que a mutação H63D tem uma maior prevalência, similar àquela encontrada, principalmente, entre os italianos (BITTENCOURT et al., 2002).

A frequência da mutação C282Y do gene HFE é de três a oito vezes, menor em indivíduos brasileiros do que a observada em caucasoides do norte da Europa. Contudo, a frequência da mutação H63D parece ser semelhante entre essas duas populações. A Figura 3 relaciona as frequências das mutações gênicas do gene HFE: C282Y, H63D e S65C em cinco estudos brasileiros (CANÇADO, 2010).

Estudo, ano e local	Cor da pele	Frequência alélica (%)		
		Mutação C282Y	Mutação H63D	Mutação S65C
Agostinho et al. <sup>(8)</sup> , 1999 Campinas (*) (N=227)	B P M	(1,4) (1,1) (1,1)	(16,3) (7,5) (1,1)	NR
Calado et al. <sup>(9)</sup> , 2000 Ribeirão Preto (N=320)	B+P+M	(2,2)	(14,3)	NR
Pereira et al. <sup>(10)</sup> , 2001 São Paulo (N=395)	B P M	(3,7) (0,5) (0,7)	(20,3) (6,4) (13,0)	NR
Oliveira et al. <sup>(11)</sup> , 2003 São Paulo (N=148)	B P	(1,4) (0,0)	(8,6) (2,4)	(0,6) (0,3)
Terada et al. <sup>(12)</sup> , 2009 São Paulo (N=542)	NR	(2,1)	(13,6)	(0,6)

N=número de participantes em cada estudo; B=branco; P=preto; M=mulato; NR=não realizado; (\*) único trabalho que estudou um grupo indígena e não encontrou nenhum indivíduo com mutação C282Y ou H63D do gene HFE

Figura 3 - Frequências das mutações gênicas do gene HFE: C282Y, H63D e S65C em cinco estudos brasileiros

Fonte: Cançado (2010).

Entre os trabalhos de referência internacional, de origem portuguesa, um estudo publicado em 2013 analisou 63 pacientes com doença hepática alcoólica e 52 indivíduos grupo controle com o objetivo de determinar a ocorrência de HH entre esses dois grupos. Os pacientes apresentaram maior elevação da ferritina e do índice de saturação da transferrina (IST) comparados com o grupo controle, contudo, não houve diferença entre a ocorrência entre ambos. Resultados entre os pacientes: 61,9% com C282Y em homozigose; 1,6% com C282Y em heterozigose; 27% com H63D em heterozigose; 3,2% com H63D em homozigose; 3,2% com C282Y/H63D; e 1,6% com a mutação H63D/S65C (CASTO-MATOS et al., 2013).

Um estudo realizado na Espanha envolvendo 83 pacientes com suspeita de HH e 150 indivíduos como grupo controle, com o objetivo de determinar a frequência da mutação naquela comunidade, obteve como resultados dos pacientes: 22% com H63D em heterozigose; 20% com H63D em homozigose; 10% com C282Y/H63D (heterozigoto composto); 7% com C282Y em homozigose; 2% C282Y em heterozigose; 2% com S65C heterozigoto; e 36% apresentando ausência dessas três mutações, apesar

de a clínica dos casos estudados ser sugestiva de HH. Ambos os grupos apresentaram maior número de positividade para as mutações H63D e para o heterozigoto composto C282Y/H63D (DE DIEGO et al., 2004).

Entre duas investigações alemãs realizadas em pacientes, a primeira realizou um estudo entre 709 pacientes hospitalizados com análise de IST, ferritina sérica (FS) e ferro no momento da admissão, encontrando como resultado 650 pacientes (91,7%) homozigotos para o gene H63D; 55(7,74%) C282Y em heterozigose; 4 (0,56%) C282Y em homozigose; e 6 (0,85%) C282Y/H65D. Em contraste com outros estudos alemães realizados em doadores de sangue e indivíduos saudáveis, a frequência alélica do gene C282Y neste estudo foi 4,4%, inferior aos demais (MÉIER, 2005). No segundo estudo, foram analisados, clínica e geneticamente, 33 pacientes com IST >75%, detectando-se 63,6% com C282Y em homozigose e 30,3% em heterozigose composta C282Y/H63D, registrando-se que, em 6,1% dos casos, nenhuma mutação foi encontrada.

Na Itália, um estudo realizado com o objetivo de determinar a frequência do gene HFE em uma população de 149 indivíduos italianos cujos ancestrais eram célticos evidenciou uma ocorrência maior da mutação comparada com as demais regiões da Itália. Além disso, as frequências alélicas para os genes C282Y e H63D foram 0,048 e 0,174, respectivamente. Das mutações, H63D em heterozigose correspondeu a 23,5%; C282Y em heterozigose a 4,7%; H63D em homozigose a 2,7%; e C282Y em homozigose a 0,7 (POZZATO et al., 2001).

Outro estudo italiano analisou 106 doadores de sangue, descendentes da região céltica. As frequências alélicas C282Y, H63D, S65C e E168X encontradas foram 4,7%, 14,9%, 0,74 e 0,58%, respectivamente (SALVIONI et al., 2003).

Ainda, outro estudo determinou a frequência do gene HFE para C282Y, H63D e S65C em cinco regiões da Itália. Nenhuma diferença estatística para o gene H63D foi encontrada entre as regiões estudadas, contudo, para o gene C282Y, foi identificada uma frequência inferior do gene, de forma decrescente, no nordeste da Itália (6%),

---

seguido da região noroeste (4,8%) e da região central (1,7%) (CADOORE et al., 2002). Com relação ao gene S65C, a sua frequência foi muito menor, não sendo identificada nas regiões centrais mediterrâneas. Esse estudo confirma a hipótese de que a ocorrência do gene C282Y seja originada das populações caucasóide e céltica, enquanto a mutação H63D representa a maior distribuição em outras populações oriundas de outras regiões (Sicília e Piedmont) (CANDORE et al., 2002).

Relata-se, também, um trabalho realizado em 23 pacientes americanos africanos com sobrecarga de ferro primária, sendo dezenove homens e quatro mulheres, com uma mediana de idade de 52 anos. Desses indivíduos, nove consumiam álcool numa quantidade maior ou igual a 45 g de etanol, cinco eram portadores do vírus da hepatite C e oito eram portadores de hemoglobinopatias ou talassemia. Diante dos resultados, analisados genotípica e fenotipicamente, verificou-se que, entre esses pacientes, a porcentagem do gene C282Y foi maior do que no grupo controle e não houve diferença com relação ao gene H63D em ambos os grupos. Nenhum caso de S65C foi relatado (BARTON, 2003).

Em um trabalho realizado no norte da Índia cujo objetivo foi analisar a frequência fenotípica dos genes C282Y, H63D e S65C em hepatopatas crônicos e grupo controle, foram encontrados dezessete casos de sobrecarga de ferro e quinze de cirrose, tendo nove casos do grupo controle apresentado sobrecarga de ferro. Nenhum caso foi identificado com as mutações C282Y e S65C. No entanto, a ocorrência do H63D foi de 14,8% entre os pacientes e de 12% no grupo controle. Somente um dos dezessete pacientes era H63D em heterozigose e apresentava sobrecarga de ferro (BARJINDERJIT et al., 2007).

Em um trabalho realizado no Japão em 251 pacientes com hepatite crônica, foi analisada a presença das mutações do gene HFE, encontrando-se em catorze pacientes (5,6%) a mutação H63D, todos em heterozigose. Nenhum caso foi identificado com S65C. Não foi mencionada a presença do gene C282Y. Como fator de impacto na

resposta clínica e terapêutica dos pacientes em tratamento para hepatite com Interferon (PEG-INF) e Ribavirina, o gene H63D demonstrou ter uma relativa influência nos resultados favoráveis (ISHIZU et al., 2012).

No trabalho brasileiro realizado por Leão et al. (2014), na cidade de Natal (RN), envolvendo 299 pacientes com ferritina elevada persistente, em 48,49% deles foi observada a ausência da mutação. Os demais (51,51%) apresentaram as seguintes mutações: H63D em heterozigose, 31,44%; H63D em homozigose, 8,03%; C282Y/H63D, 5,02%; C282Y em heterozigose, 4,35%; e C282Y em homozigose, 2,67%. A mutação S65C foi estudada em 112 pacientes, dos quais 2,67% eram em heterozigose e 1,78% correspondeu à mutação H63D/S65C.

Em estudo realizado em Cascavel (PR), foram analisados 95 pacientes, cujo resultado da mutação foi negativo em 53 (55,78%), e 402 portadores, dos quais trinta (51,58%) foram positivos para o gene H63D, sendo 27 (28,42%) heterozigotos e três (3,15%) homozigotos. Com relação à mutação C282Y, estase revelou presente em onze pacientes (11,58%), sendo seis (6,32%) heterozigotos e cinco (5,26%) homozigotos. Apenas um paciente foi identificado com S65C em heterozigose (SANT'ANNA et al., 2007).

Entre os resultados encontrados em Belo Horizonte (MG), em um estudo de ocorrência das mutações C282Y e H63D entre 1.955 pacientes com suspeita de hemocromatose hereditária, a frequência dos alelos H63D e C282Y foi de 0,196 e 0,079, respectivamente. Entre os resultados, o gene H63D em heterozigose foi de 30,6%; C282Y em heterozigose, 10,1%; H63D em homozigose, 4,3%; C282Y/H65D, 3%, seguido do C282Y em homozigose, que foi de 2,9% (FERREIRA et al., 2008).



## 2.4 Fisiopatologia

Há quatro principais mecanismos que justificam a fisiopatologia da HH: aumento da absorção da dieta com alimentos contendo ferro ao nível intestinal; diminuição da expressão do hormônio hepcidina, responsável pela regulação do ferro; alteração da função da proteína HFE; e lesão tecidual e fibrinogênese induzidos pelo ferro (BACON et al., 2011).

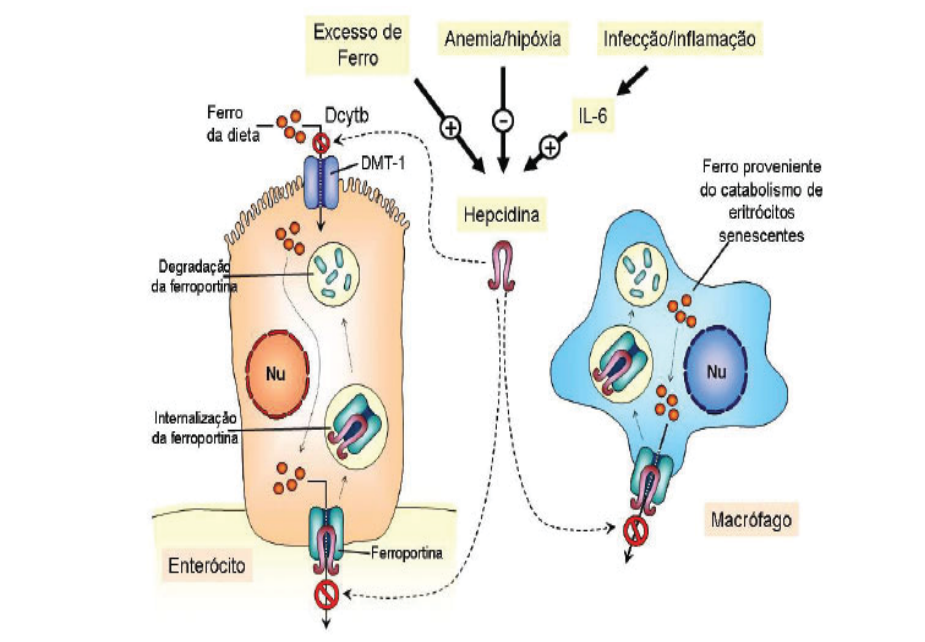


Figura 4 - Ação da hepcidina no metabolismo do ferro  
Fonte: Grotto (2008).

## 2.5 Diagnóstico precoce e análise genética

Embora, em vários países, exista alto índice de ocorrência da HH, ainda é baixa a frequência de diagnóstico dessa doença (BITTENCOURT et al., 2002). Tal dificuldade pode ser decorrente de muitos sintomas inespecíficos, como fraqueza, letargia, dores abdominais e artralgia, e pode até mesmo causar sintomas semelhantes aos de outras

patologias, como cirrose hepática, insuficiência cardíaca, artrite, diabetes *mellitus*, entre outras manifestações.

Quando são analisados os pacientes com HH, verifica-se que entre 60% e 100% dos casos são homozigotos para a mutação C282Y do gene HFE. Contudo, o número reduzido de indivíduos com o diagnóstico de HH, apesar de ser elevada a frequência das mutações, deve-se à expressão fenotípica incompleta da doença em algumas das pessoas comprometidas (TAVILL, 2006; CANÇADO, 2010). As mutações associadas à HH podem não ser completamente penetrantes, sendo possível encontrar doentes em homozigose com acúmulo leve de ferro e que nunca apresentarão sintomas (CALADO, 2004). Estima-se que menos de 50% dos indivíduos homozigotos para a mutação C282Y desenvolverão achados laboratoriais e/ou clínicos de sobrecarga de ferro (CANÇADO, 2010).

A Associação Europeia para Estudos de Doenças Hepáticas, em 2000, definiu a HH em três categorias, conforme estágio e progressão da doença:

*Estágio 1* - Pacientes que apresentam desordem genética, sobrecarga de ferro que tem “susceptibilidade genética”.

*Estágio 2* - Pacientes que apresentam desordem genética, com evidência fenotípica de sobrecarga de ferro, mas não apresentam comprometimento clínico pelo depósito de ferro em órgãos vitais.

*Estágio 3* - Pacientes que apresentam desordem genética, com evidência fenotípica de sobrecarga de ferro, e comprometimento clínico pelo depósito de ferro em tecidos ou órgãos vitais (BACON et al., 2011).

A expressão da doença é variável, podendo ocorrer de maneira precoce em algumas pessoas e tardiamente em outras. As manifestações clínicas são influenciadas

por idade, sexo, conteúdo de dieta rico em ferro, consumo de álcool, hepatite C, hepatopatias, entre outros fatores ainda desconhecidos (BRANDHAGEM et al., 2002).

A HH é raramente diagnosticada em indivíduos com idade inferior a 20 anos, quando os estoques de ferro ainda se encontram normais, estando a maioria dos pacientes sintomáticos entre 40 e 50 anos. Apesar de o gene defeituoso ser igualmente distribuído entre homens e mulheres, a maioria dos estudos menciona ser a proporção de casos entre homens e mulheres de 4 a 10:1, respectivamente (SOUZA, 2001).

O estágio sintomático é encontrado mais no sexo masculino, em razão de as perdas fisiológicas ocorrerem no sexo feminino ao longo de sua vida fértil. Segundo Brissot et al. (1998), o diagnóstico de HH pode ser realizado em um indivíduo em qualquer tempo da fase adulta, quando apresentarem a “regra dos 3 As”, composta por: **A**stenia crônica e/ou **A**rtralgia e/ou **A**minotransferases elevadas sem causa aparente (principalmente, quando essa elevação for inferior a três vezes o limite superior da normalidade). Uma vez identificada a suspeita clínica da doença, é necessário investigar os principais parâmetros do metabolismo do ferro, que são o IST e a FS (BRISSOT et al., 1998). As alterações mais comuns são dor abdominal, fraqueza, letargia, perda de peso, diminuição da libido e alterações do sono (ADAMS et al., 2005).

Ainda, entre as manifestações, destacam-se hiperpigmentação da pele, arritmias, cardiopatias, diabetes *mellitus*, hipogonadismo, hepatomegalia, esplenomegalia, artropatia, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. De acordo com Deugnier et al. (1992), há uma alteração na proporção de células CD4/CD8, sugerindo alterações na resposta imunológica nesses pacientes. Além disso, existem relatos na literatura de que esses pacientes apresentam maior predisposição a infecções por *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio vulnificus*, *Listeria monocytogenes* e *Pasteurella pseudotuberculosis* (ADAMS, 2004; BACON, 2007).

Caso a doença não seja diagnosticada e tratada, várias manifestações clínicas severas podem ocorrer, principalmente entre a quinta e sexta década de vida, como

---

cirrose (com maior suscetibilidade ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular), levando a um impacto negativo na sobrevida e na qualidade de vida do paciente. Quanto mais precoces o diagnóstico e o início do tratamento, melhores serão a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes (CANÇADO et al., 2006).

Mesmo havendo poucas informações sobre a prevalência de sobrecarga de ferro (HH) em nosso país, alguns dados indiretos permitem estimar a população portadora dessa patologia, como a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID 10). Todavia, há dificuldades para estimar a real ocorrência de HH, pois as informações mencionadas pela CID 10 incluem todas as doenças de metabolismo do ferro, sendo inseridas pelo código E 83.1. Portanto, é possível apenas estimar a ocorrência de patologias com sobrecarga de ferro de uma forma global, sem, porém, diferenciar a hemocromatose primária das causas secundárias de sobrecarga de ferro, que, apenas em novembro de 2013, foram agrupadas, parcialmente, pelo código T 45.4, o qual corresponde à “intoxicação por ferro e seus compostos”.

Considerando a importância de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para condutas e tratamento de portadores de sobrecarga de ferro, incluindo-se a HH, em 16 de dezembro de 2010, o Ministério da Saúde disponibilizou a Consulta Pública nº 44, que estabelece critérios de diagnóstico e conduta terapêutica; em 5 de dezembro de 2011, aprovou a Portaria nº 853, referente ao Protocolo Clínico e às Diretrizes Terapêuticas – Sobrecarga de Ferro; e, em 25 de novembro de 2013, revogou a portaria anterior, aprovando a Portaria nº 1324, referente a esses mesmos tópicos.

Dentre as diretrizes propostas nesse documento, destacam-se o risco de manifestações clínicas após níveis de ferro superiores a 60 g, como aumento, inicialmente, entre os sinais e sintomas, da coloração bronzeada da pele, deposição em diversos tecidos em fase evolutiva, hepatopatia crônica, arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca, entre outros danos. Os exames laboratoriais incluem: a) índice de saturação de transferrina (normal de 20% a 50%); b) ferritina sérica (valores

considerados normais: mulheres, de 11 a 306,8 ng/mL; e homens, de 23,9 a 336,2 ng/mL). Esse protocolo considera que a ferritina seria o parâmetro mais útil para avaliação/monitorização dos pacientes com sobrecarga de ferro, por ser um exame não invasivo de melhor correlação com os estoques de ferro corpóreo, com baixo custo.

Entre outros exames indicados estão a biópsia hepática, sendo reservada para os casos de avaliação duvidosos com relação à presença ou não de fibrose hepática. Já a ressonância nuclear magnética (RMN) por T2 é indicada para analisar a correlação da concentração hepática de ferro, contudo, o seu custo elevado impede que esse exame seja realizado de rotina. No que diz respeito à terapêutica, cabe ressaltar que esse protocolo se direciona mais às sobrecargas de ferro secundárias do que a patologias que necessitam de politransfusão.

No que se refere à terapêutica para HH, está indicada a flebotomia, sendo abordados os casos especiais em que a quelação de ferro está prescrita para pacientes com anemia de etiologia não ferropriva, com hemoglobina abaixo de 11 g/dl; com hipotensão sintomática com intolerância à flebotomia; ou sem possibilidade de acesso venoso para realização de flebotomias.

## 2.6 *Papel do índice de saturação da transferrina e ferritina sérica*

Inúmeros algoritmos diagnósticos estão sendo propostos pelos pesquisadores dessa patologia, baseados em testes laboratoriais, a fim de auxiliarem como diretrizes para o clínico, associados à história clínica e a exame físico do paciente. A maioria das causas secundárias de sobrecarga de ferro pode ser identificada por uma anamnese minuciosa e exames complementares (ADAMS et al., 2005).

Cabe ressaltar que, muitas vezes, chega-se ao diagnóstico da doença pela detecção casual de alterações na cinética de sobrecarga de ferro em indivíduos

totalmente assintomáticos ou mediante estudo familiar (SOUZA, 2001; JACOBS et al., 2007).

## 2.7 *Métodos de investigação da sobrecarga de ferro relevantes para HH*

### 2.7.1 Determinação do índice de saturação de transferrina

O índice de saturação de transferrina consiste no quociente entre o ferro sérico e a capacidade total de ligação do ferro multiplicado por 100 e é o teste bioquímico mais sensível na detecção de sobrecarga de ferro (BACON, 2007; BRISSOT et al., 2006). O IST elevado é a anormalidade fenotípica mais precoce na HH. Esse teste apresenta sensibilidade > 90% para HH, sendo considerado o mais sensível para identificação fenotípica de homocigotos para HH. Os valores de IST entre 30% e 40% são considerados normais. Em casos sintomáticos de HH, o IST tem valores superiores a 60% nos homens e superiores a 50% nas mulheres (SOUZA, 2001). Outros autores propõem o ponto de corte do IST acima de 45% (BACON et al., 2011; BRISSOT et al., 2006).

Esse exame apresenta índice mais estável de ferro sérico e se altera mais precocemente, podendo ser alterado desde a adolescência. O IST é mais sensível do que a ferritina sérica, porque esta se eleva apenas na presença de grandes quantidades de acúmulo de ferro.

### 2.7.2 Ferritina sérica

A ferritina sérica trata-se de uma proteína de fase aguda (ADAMS et al., 2005; BRISSOT et al., 2006) cujos valores normais variam entre 10 e 300 µg/L e não apresentam variação significativa (BACON, 2007). Os limites superiores de normalidade são distintos de acordo com o sexo, sendo 300 µg/L no masculino e 200 µg/L no feminino (ADAMS et al., 2005; BRISSOT et al., 2006).

É importante ressaltar que a FS normal não exclui a HH, estando o seu papel relacionado à avaliação da sobrecarga corporal do ferro expressa pelo grau de manifestação fenotípica (BACON, 2007). A ferritina acima de 1.000 ng/mL pode ser um fator preditivo de presença de cirrose hepática em 80% dos casos, quando associada a enzimas hepáticas (AST e ALT) elevadas, plaquetas abaixo de 200.000 mm<sup>3</sup> e presença de mutação C282Y em homozigose (BACON et al., 2011). Valores de ferritina sérica acima de 1.000 ng/mL apresentam-se como fator preditivo positivo para fibrose hepática (MARTINELLI, 2011).

A correlação de IST superior a 45% e ferritina sérica elevada em um indivíduo saudável tem sensibilidade de 93% para o diagnóstico de HH. Para pacientes com idade superior a 35 anos, o valor preditivo negativo dos dois exames associados é de 97% (SOUZA, 2001).

## 2.8 *Métodos diagnósticos para confirmação da HH*

### 2.8.1 Teste genético

O diagnóstico de HH baseia-se na identificação da sobrecarga de ferro relacionada à mutação do gene HFE ou de outros genes correlacionados à homeostase do ferro. Entre a correlação genotípica e fenotípica da HH, o maior risco de sobrecarga de ferro está associado à homozigose para a mutação C282Y do gene HFE, sendo intermediário para doentes com genótipo C282Y/H63D ou H63D/H63D e baixo para doentes com genótipo C282Y/WT e H63D/WT (SANTOS et al., 2009; SANTOS et al., 2012).

A genotipagem para as mutações do gene HFE para o diagnóstico de HH apresenta sensibilidade de cerca de 90% e especificidade de 100% (ADAMS et al., 2005).

## 2.8.2 Biópsia hepática

A biópsia hepática possibilita a análise dos depósitos de ferro hepático, podendo ser realizada por método semiquantitativo e quantitativo (MARTINELLI, 2011). Já o consenso internacional, organizado pela Associação Americana para Estudos de Doenças Hepáticas (AAEDH), em 2000, reconhece que a realização de biópsia hepática pode ser facultativa em determinados pacientes (BACON et al., 2011).

Entretanto, em casos de dúvidas sobre a etiologia da sobrecarga de ferro e quantificação de grau de lesão hepática e confirmação de carcinoma hepatocelular, esse procedimento adquire papel fundamental (BACON, 2007).

No método semiquantitativo, o ferro hepático é corado pela coloração de Perls ou “azul da Prússia” e somente assume importância quando o resultado for 3 cruces em 4 ou acima, +++/4+, mantendo especificidade apenas relativa (MARTINELLI, 2011; SOUZA, 2001). A avaliação quantitativa pode ser feita por métodos bioquímicos que analisam a concentração de ferro hepático (expresso em  $\mu\text{mol/g}$  de tecido seco). Utilizando essa determinação, pode-se calcular o índice de ferro hepático que relaciona a concentração de ferro com a idade do paciente (concentração de ferro em  $\mu\text{mol/g}$  de tecido seco/idade do paciente em anos) (MARTINELLI, 2011).

Nos casos de ferritina sérica  $>1.000 \mu\text{g/L}$  ou elevação de enzimas hepáticas, a biópsia hepática está indicada para avaliar o grau de lesão hepática. Contudo, nos casos de mutação C282Y em homozigose com enzimas hepáticas normais e ferritina  $>1.000 \mu\text{g/L}$ , sem hepatomegalia, a biópsia hepática não é recomendada (MARTINELLI, 2011).



### 2.8.3 Métodos não invasivos

A estimativa da concentração hepática de ferro pode ser feita, também, pela susceptometria magnética hepática (*superconducting quantum interference device – SQUID*), técnica que utiliza um campo magnético sobre o paciente e mede a mudança no campo magnético causado pela sobrecarga de ferro. Embora esse exame seja um dos métodos não invasivos mais acurados para estimar a concentração hepática do ferro, é pouco utilizado, pois existem poucos aparelhos no mundo, o que decorre de seu alto custo de manutenção, que requer hélio líquido para refrigerar o sistema.

A ressonância magnética (RM), se disponível a hipossinal hepática T2, pode ser utilizada para avaliar o grau de sobrecarga de ferro e para monitorizar a resposta ao tratamento (MARTINELLI, 2011). A concentração de ferro pode ser indiretamente medida por meio da RM, devido às propriedades do metal para encurtar o tempo de relaxamento dos prótons, alterando a intensidade do sinal captado pelo aparelho deixando o tecido estudado mais curto na imagem gerada pela ressonância. A RMN é considerada um dos métodos de imagem com maior acurácia para detecção da concentração do ferro hepático. Dentre as vantagens da RM sobre o *Squid* estão a possibilidade de medir vários órgãos sólidos e a disponibilidade dos aparelhos em todo o mundo.

Existem várias propostas de algoritmos para diagnóstico e tratamento de HH, sendo exemplificado, na Figura 5, um modelo que contempla a interpretação dos valores de ST e FS, diagnóstico diferencial, quando necessário, investigação genética e investigação de sobrecarga de ferro por meio de RM.

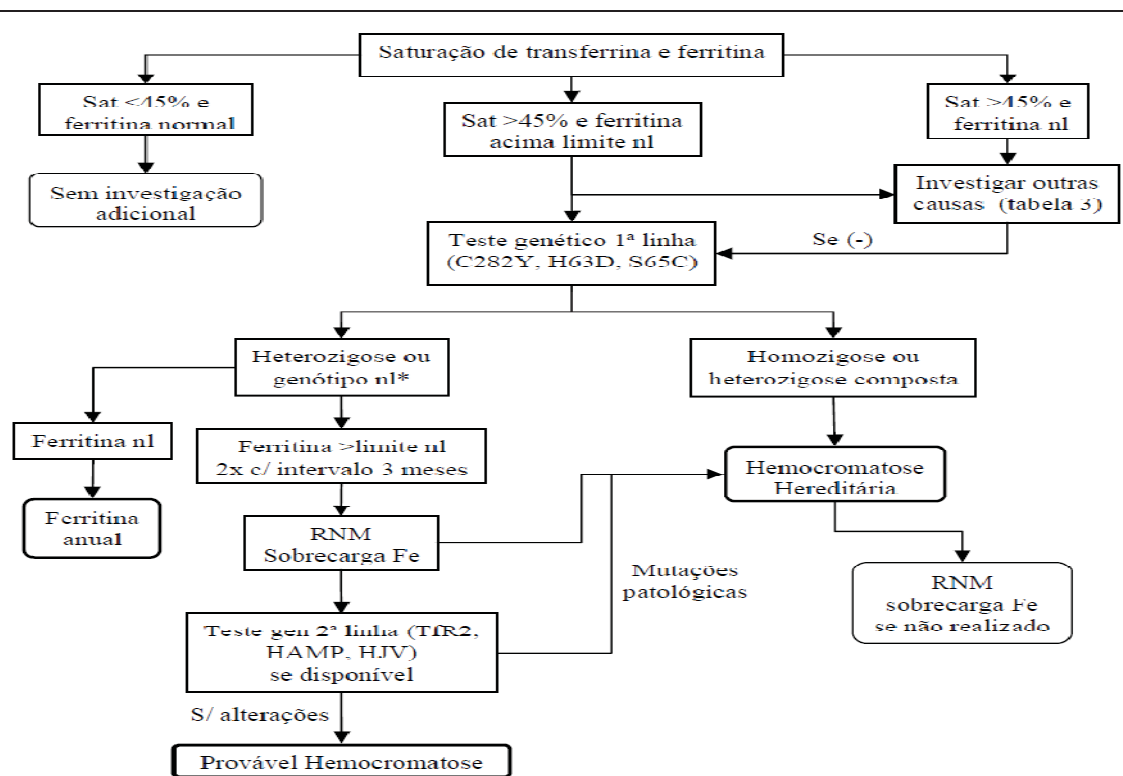


Figura 5 - Algoritmo para diagnóstico de HH  
 Fonte: Leal (2013).

## 2.9 Tratamento

A sangria terapêutica, também chamada de flebotomia terapêutica, persiste como a modalidade terapêutica mais segura, efetiva e econômica para depleção do excesso de ferro armazenado, sendo muito importante para definir o prognóstico dos pacientes (SOUZA, 2001; TAVILL, 2006). A eficácia está relacionada à ausência ou presença de complicações e lesões em órgãos alvo, ou seja, à precocidade do diagnóstico.

O tratamento é realizado em duas fases: a primeira, chamada de “sangria de indução”, tem como objetivo reduzir a sobrecarga de ferro e sintomas, quando presentes, além de evitar a expansão de lesões já estabelecidas; a segunda, chamada de “manutenção”, tem como objetivo manter os valores de índice de saturação de

transferrina e ferritina sérica normais, com a finalidade de intervir na evolução natural da doença, sendo esta mantida em longo prazo.

Quando a flebotomia está contraindicada por anemia, hipoproteinemia ou cardiopatia severa, uma das opções de tratamento é a utilização de agente quelante de ferro, a deferoxamina ou quelante oral, deferiprone (BRISSOT, 2006). A Figura 6 apresenta um esquema de tratamento para HH baseado na proposta de se iniciar as flebotomias de indução com intervalos semanais ou quinzenais e retirada de 350 a 500 mL de sangue total até a ferritina ficar abaixo de 50µg/L. Após esse período, inicia-se a fase de manutenção, com três a quatro flebotomias anualmente, mantendo a FS entre 50µg/L e 100µg/L e IST abaixo de 50% até o término da vida. Caso seja contraindicada a flebotomia, podem ser administrados quelantes de ferro.

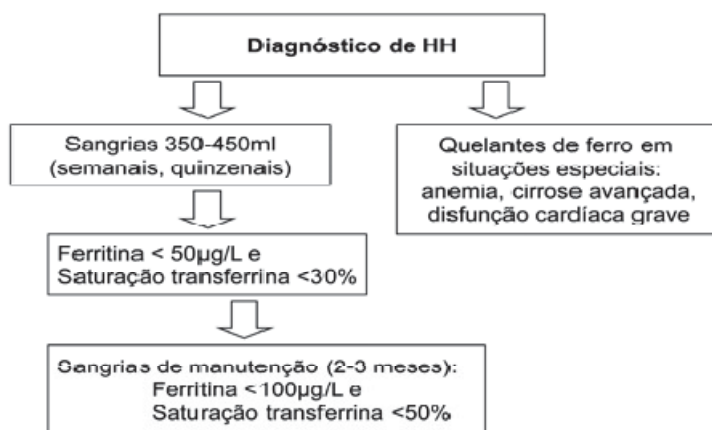


Figura 6 - Esquema de tratamento da hemocromatose hereditária (HH)

Fonte: Martinelli (2011).

Segundo Bacon et al. (2011), não há necessidade de ajustes na dieta, pois a absorção de ferro, na forma individual, pode ser baixa (2-4 mg/dia), se comparada com a mobilização do ferro pela flebotomia (250 g/semana). Outros procedimentos influenciam na resposta das flebotomias, durante a fase de manutenção, que representa em média de quatro a seis sangrias ao ano, contudo, nos casos de excesso de ferro na

dieta, há necessidade de adicionar mais dois procedimentos de flebotomia por ano (ADAMS, 2010).

Um trabalho de revisão sistemática sobre estudos direcionados à bioavilidade do ferro e condições dietéticas como fatores que influenciariam no diagnóstico da HH concluiu que as modificações na dieta podem contribuir no manejo terapêutico da doença (MORETTI et al., 2013).

### *2.10 Complicações da HH e o envelhecimento*

O prognóstico dos pacientes com HH está diretamente relacionado à precocidade do diagnóstico no curso da evolução natural da doença, sendo fator determinante a ausência ou presença de lesão orgânica ao diagnóstico e à introdução precoce da terapêutica (BACON, 2007). Ainda, é fundamental uma abordagem multidisciplinar ao paciente e aos seus familiares, pois há necessidade de readaptação alimentar visando à redução da ingestão de alimentos ricos em ferro e a mudanças de estilo de vida, para evitar piora no prognóstico por fatores externos à patologia de base.

O prognóstico da HH parece depender diretamente da duração do acúmulo de ferro. Pacientes que são depletados durante os primeiros 18 meses de tratamento têm melhor prognóstico (SOUZA, 2001). A sobrevivência é normal se as flebotomias iniciarem antes de se desenvolver cirrose, mas, mesmo em cirróticos, a taxa de sobrevivência em 10 anos após normalização do depósito de ferro é de 60% a 80%, bem superior à de outras etiologias de cirrose hepática (BACON, 2007; SOUZA, 2001). O desenvolvimento de cirrose hepática nos pacientes com HH é o fator prognóstico determinante isolado da evolução clínica (ADAMS, 2000).

O transplante ortotópico de fígado (TOF) tem sido indicado para casos de cirrose descompensada, porém, alguns trabalhos demonstram que esses pacientes apresentam

pior prognóstico que os demais, pós-transplante, provavelmente, devido às cardiopatias concomitantes e complicações infecciosas (BACON, 2007).

Segundo Deugnier et al. (1992), vários estudos evidenciaram o papel carcinogênico do ferro, seja em forma livre ou ligado à transferrina, e, conforme Powell (1999), o risco de morte por hepatocarcinoma em um indivíduo com HH é 100 vezes maior do que na população normal.

As principais causas de morte nos doentes com HH não tratados são insuficiência cardíaca e/ou arritmia, insuficiência hepatocelular e/ou carcinoma hepático (CANÇADO et al., 2010).

A sobrevida desses pacientes também é influenciada pela expressão fenotípica, presença ou não de comorbidades, por exemplo, diabetes, cirrose ou cardiopatias. Pacientes sem tratamento têm um maior risco do que a população em geral (SALGIA et al., 2015). Pacientes com cirrose em tratamento têm maior risco de morte. Não há, até o momento, estudos prospectivos comparando tratamento com flebotomias e placebo (SALGIA et al., 2015).

Em um trabalho de revisão sistemática sobre protocolos referentes ao manejo e seguimento da patologia, foram encontrados apenas três manuais, um da Associação Americana de Estudo das Doenças do Fígado (AAEDF), mencionado como American Association for the Study of Liver Disease (AASLD); outro da Associação Europeia de Estudo do Fígado (AEEF), mencionada como European Association for the Study of the Liver (EASL); e outro, ainda, da Association Laboratory Physicians from Netherlands (DUTCH), sendo o último considerado o melhor. Todavia, nesse estudo, foi reiterada a necessidade da criação de novos protocolos que reforcem a qualidade no manejo e tratamento dessa doença (VANCLOOSTER et al., 2014).

### *2.11 Seleção da família dos portadores*

Em parentes de primeiro grau, recomenda-se a realização de testes bioquímicos de índice de saturação de transferrina e de ferritina sérica e, se alterados, a investigação da mutação no gene HFE, para que se possa aconselhar e tratar precocemente, também, os familiares portadores dessa patologia (BACON et al., 2011; MARTINELLI, 2011).

Dessa forma, a orientação para familiares de primeiro grau de pacientes com hemocromatose primária deve ser a de, a partir de 20 anos, realizar o teste genético e o índice de saturação da transferrina (TAVILL, 2001; MARTINELLI et al., 2005).

### **3 METODOLOGIA**

#### *3.1 Delineamento geral do estudo*

Estudo transversal, em pacientes submetidos à sangria terapêutica em um serviço de hemoterapia no período de 2011 a 2014.

#### *3.2 Local do estudo*

O estudo foi realizado no Serviço de Hemoterapia do Hospital São Vicente de Paulo (SHHSVP), uma instituição hospitalar terciária, de ensino, com abrangência macrorregional, localizada no município de Passo Fundo/RS. O Hospital São Vicente de Paulo (HSVP) é referência para atendimento a uma população de, aproximadamente, 2 milhões de habitantes do norte do Rio Grande do Sul, do oeste de Santa Catarina e de parte do Paraná, além de outros estados da federação. Está integrado ao Sistema Único de Saúde e conta com 617 leitos. No ano de 2010, foram internados, aproximadamente, 30 mil pacientes oriundos de 470 municípios. No SHHSVP, são realizadas, em média, 40 sangrias terapêuticas mensais.

#### *3.3 População do estudo*

A população do estudo foi composta por todos os pacientes atendidos pelo SHHSVP e que realizaram sangria terapêutica entre março de 2011 e julho de 2014.

O recrutamento dos pacientes do estudo foi realizado pela pesquisadora no banco de dados existente, durante o período em que estiveram em atendimento médico no Serviço de Hemoterapia.

Como critérios de inclusão, definiu-se que os pacientes deveriam ter idade acima de 18 anos; ter sido atendidos pelo Serviço de Hemoterapia do Hospital São Vicente de Paulo e submetidos à sangria terapêutica.

### 3.4 *Fonte de coleta de dados*

O instrumento de pesquisa (Apêndice D) foi preenchido com os dados da avaliação clínica dos pacientes, incluindo os principais sinais e sintomas da patologia, dados laboratoriais, de imagem e conduta terapêutica (sangrias de indução e manutenção), registrados nos prontuários existentes no serviço, onde ficam armazenados a história clínica, resultados laboratoriais e evoluções do paciente. Além disso, foram extraídos dos prontuários dados relativos às características sociodemográficas e resultados da pesquisa genética (subtipo de HH).

### 3.5 *Variáveis do estudo*

#### 3.5.1 Dados sociodemográficos

Os dados sociodemográficos analisados foram: idade, sexo, grau de escolaridade, etnia e procedência.

#### 3.5.2 Dados clínicos

Foi analisado, na anamnese e no exame físico, se o paciente era assintomático ou se apresentava fadiga, astenia, artralgia, artropatia, dor abdominal, impotência, alterações na pigmentação cutânea, esplenomegalia, hepatomegalia, perda da libido, amenorreia, menopausa precoce, depressão, hipotireoidismo, mialgia, insuficiência cardíaca digestiva, diabetes *mellitus*, hipogonadismo, atrofia testicular, perda de peso e cirrose.



### 3.5.3 Exames laboratoriais

A comprovação da HH ocorreu mediante a presença de alteração no exame da mutação do gene HFE, nas formas de C282Y em homozigose ou heterozigose, C282Y/H63D em heterozigose composta, H63D em homozigose ou heterozigose, S65C em homozigose ou heterozigose, ou de outras mutações gênicas relacionadas à patologia. Entre os exames complementares iniciais/evolução, foram avaliados: hemograma completo, ferritina sérica, índice de saturação da transferrina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), sorologia para hepatite B e C, colesterol total e frações, triglicéridos e glicemia de jejum.

A sangria terapêutica e os exames laboratoriais foram solicitados pelo médico assistente, seguindo a rotina do protocolo predeterminado pela instituição hospitalar, em decorrência dos achados clínicos e laboratoriais anteriores à consulta. Foram utilizados os valores de referência internacional para todos os exames analisados e que estavam no prontuário do paciente.

### 3.6 *Análise dos dados*

A tabela de dados foi criada no Microsoft Excel e a análise estatística foi realizada com auxílio do SPSS 17.0 para Windows. As variáveis categóricas foram expressas como frequência absoluta e relativa e as numéricas, como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (percentil<sub>25</sub> – percentil<sub>75</sub>), conforme apresentaram distribuição normal ou não normal. As proporções de sintomas entre indivíduos com e sem mutação do C282Y foram comparadas utilizando-se o qui-quadrado de Pearson. As comparações do índice de saturação da transferrina, ferritina basal e hematócrito (Ht) entre pacientes com hemocromatose primária e secundária foram realizadas utilizando análise de variância com ajuste para sexo e sintomas. As médias marginais estimadas foram expressas com os respectivos intervalos de confiança de 95%. Considerou-se como estatisticamente significativos testes com valor de probabilidade  $<0,05$ .

### 3.7 *Questões éticas*

O estudo segue as diretrizes da Resolução CNS nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, envolvendo a participação de pessoas em pesquisas. Atende, também, aos aspectos éticos de consentimento do hospital, sigilo, anonimato e respeito aos valores do sujeito.

O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Passo Fundo (Anexo A) após ser inserido na Plataforma Brasil. Uma vez obtida a autorização da instituição em que foi realizada a pesquisa, documento também inserido na Plataforma Brasil sob o número 809.528, iniciou-se a coleta de dados. A instituição onde foram coletados os dados forneceu a autorização para o estudo, por meio da sua Comissão de Pesquisa e Pós-Graduação (Anexo B).

O nome dos pacientes e/ou dados que possam identificá-los não serão publicados. Cada paciente será identificado por um número após a coleta de dados, não tendo, a partir de então, seu nome vinculado às suas respostas, nem em futuras publicações, com o intuito de proteger a sua imagem e, também, evitar a sua estigmatização.

## 4 RESULTADOS

Dos 222 indivíduos incluídos no estudo que realizaram sangria terapêutica, 186 (83,8%) eram do sexo masculino, e a média de idade era de  $54,9 \pm 12,3$  anos. Entre idosos acima de 60 anos, foram identificados 79 casos (35,6%). Com relação ao nível de escolaridade, a maioria, 91 (41%), tinha primeiro grau completo, e sobre a ascendência 219 (98,6%) dos pacientes autodefiniram-se como brancos, de origem europeia, conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1 - Características sociodemográficas da população em estudo, estratificada por indicação da sangria (n=222)

	Global (n=222)	Indicação da sangria terapêutica			
		Poliglobulia primária (n=11)	Poliglobulia secundária (n=22)	Hemocromatose primária (n=89)	Hemocromatose secundária (n=100)
Idade (anos)	54,9 ± 12,3	62,6 ± 13,2	56,2 ± 17,3	51,5 ± 10,6	56,8 ± 11,7
Idoso	79 (35,6%)	7 (63,6%)	10 (45,5%)	21 (23,6%)	41 (41,0%)
Sexo masculino	186 (83,8%)	5 (45,5%)	19 (86,4%)	71 (79,8%)	91 (91,0%)
Procedência					
<i>Passo Fundo</i>	197 (88,7%)	9 (91,8%)	19 (86,4%)	80 (89,9%)	89 (89,0%)
<i>RS – Outros</i>	21 (9,5%)	2 (18,2%)	3 (13,6%)	7 (7,9%)	9 (9%)
<i>Santa Catarina</i>	3 (1,4%)	—	—	2 (2,2%)	1 (1,0%)
<i>Paraná</i>	1 (0,5%)	—	—	—	1 (1,0%)
Escolaridade					
<i>Analfabeto</i>	22 (9,9%)	—	1 (4,5%)	10 (11,2%)	11 (11,0%)
<i>1º grau</i>	91 (41,0%)	5 (45,5%)	11 (50,0%)	32 (36,0%)	43 (43,0%)
<i>2º grau</i>	58 (26,1%)	2 (18,2%)	9 (40,0%)	20 (22,5%)	27 (27,0%)
<i>3º grau</i>	51 (23,0%)	4 (36,4%)	1 (4,5%)	27 (30,3%)	19 (19,0%)
Ascendência					
<i>Europeia</i>	219 (98,6%)	11 (100%)	22 (100%)	87 (97,8%)	99 (99,0%)
<i>Africana</i>	3 (1,4%)	—	—	2 (2,2%)	1 (1,0%)
<i>Indígena</i>	1 (0,5%)	—	—	1 (1,1%)	—

Fonte: dados da pesquisa.

Valores expressam frequência absoluta e relativa ou média ± desvio padrão.

A população em estudo foi composta, ainda, em sua maioria – 187 (88,7%) –, por indivíduos procedentes da 6ª Coordenadoria Regional de Saúde (6ª CRS – Passo Fundo); contudo, 21 casos (9,5%) provinham de outras coordenadorias do RS. Observou-se, também, que 4 indivíduos (1,9%) eram procedentes de outros estados. A

Figura 7 ilustra a distribuição de procedência dos pacientes tratados com sangria terapêutica no SHHSVP (n=222).

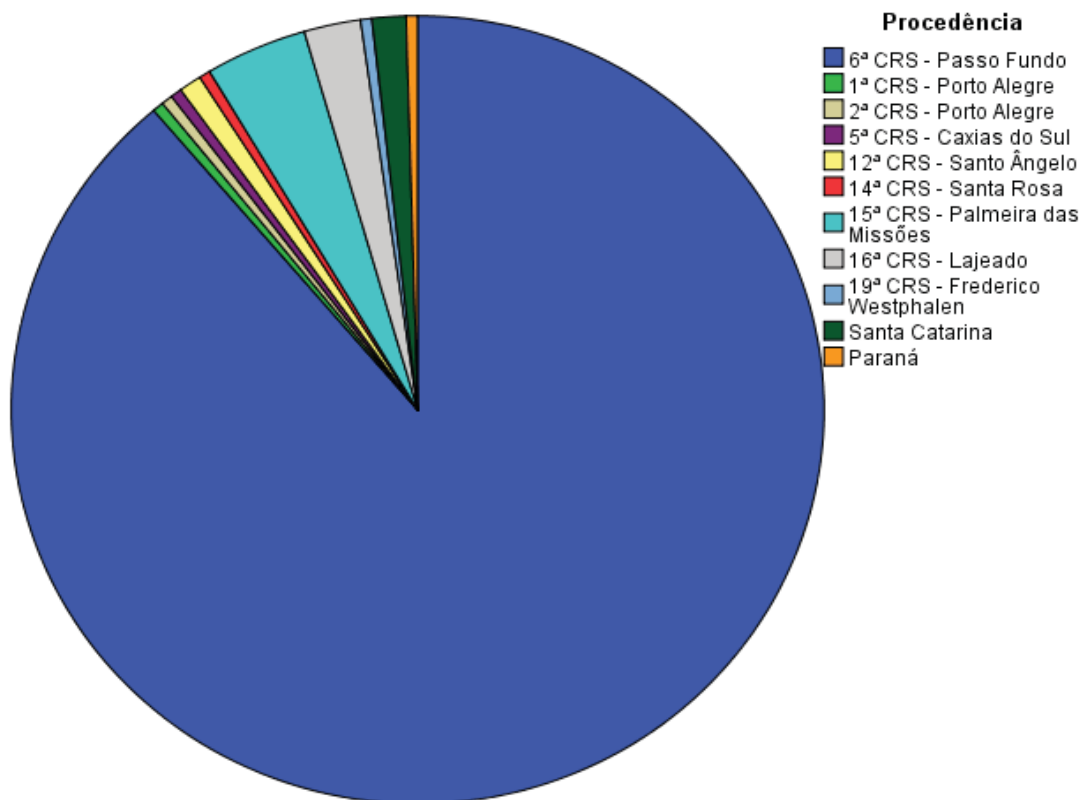


Figura 7 - Procedência dos pacientes tratados com sangria terapêutica no SHHSVP (n=222)

Fonte: dados da pesquisa.

Quanto à indicação da sangria terapêutica, 33 (14,9%) correspondiam a poliglobulias e 189 (85,1%) a hemocromatoses. Dentre as poliglobulias, 11 (33,3%) eram primárias e 22 (66,7%), secundárias. Dos 189 casos de hemocromatose, 89 (47,1%) eram hereditários e 100 (52,9%), secundários.

Entre os achados deste estudo, destaca-se, na Tabela 2, o quantitativo de pacientes que já foram, em um determinado momento de suas vidas, doadores de

sangue – 24 (10,8%) –, de modo especial, os 11 (12,4%) com hemocromatose primária e os 11 (11,0%) com secundária. No caso de transfusões prévias, apenas 9 casos (4,1%) referiram ser politransfundidos, sendo 7 pacientes(7,0%) do grupo das hemocromatoses secundárias. Histórico familiar para hemocromatose primária foi relatado por 29 (13,1%) dos pacientes.

Dos pacientes sintomáticos, 69 (31,1%) foram identificados entre as comorbidades associadas; 62 (27,9%) por etiologia hepática, somente entre os dois grupos de hemocromatoses, sendo 31(34,8%) casos primários e 31 (31,0%), secundários. Como causa endócrina, dos 28 (12,6%) indivíduos, 15 (15,0%) eram do grupo das hemocromatoses secundárias e 10 (11,2%) do grupo das hereditárias. Dislipidemia foi identificada somente no grupo das hemocromatoses, perfazendo o total de 28 casos (12,6%).

Entretanto, foram identificadas causas hematológicas e oncológicas, além da policitemia vera, caracterizada como poliglobulia primária em 11 casos (33,3%), poliglobulia secundária em 1 (4,5%) caso, hemocromatose primária em 10 casos(11,2%) e secundária em 6 (6,0%) pacientes, conforme descrito na Tabela 2. Alterações cardiovasculares foram evidenciadas em todos os grupos, conforme as características clínico-laboratoriais da população em estudo, igualmente descritas na Tabela 2.

Tabela 2 - Características clínico-laboratoriais da população em estudo, estratificada por indicação da sangria (n=222)

	Global (n=222)	Indicação da sangria terapêutica			
		Poliglobulia primária (n=11)	Poliglobulia secundária (n=22)	Hemocromatose primária (n=89)	Hemocromatose secundária (n=100)
Doação prévia	24 (10,8%)	—	2 (9,1%)	11 (12,4%)	11 (11,0%)
Transfusão prévia	9 (4,1%)	—	1 (4,5%)	1 (1,1%)	7 (7,0%)
História familiar	29 (13,1%)	—	—	25 (28,1%)	4 (4,0%)
Sintomas	69 (31,1%)	7 (63,6%)	6 (27,3%)	36 (40,4%)	20 (20,0%)
Comorbidades					
<i>Hepáticas</i>	62 (27,9%)	—	—	31 (34,8%)	31 (31,0%)
<i>Endocrinológicas</i>	28 (12,6%)	—	3 (13,6%)	10 (11,2%)	15 (15,0%)
<i>Dislipidemia</i>	28 (12,6%)	—	—	17 (19,1%)	11 (11,0%)
<i>Hemato/concológicas</i>	28 (12,6%)	—	1 (4,5%)	10 (11,2%)	6 (6,0%)
<i>Cardiovasculares</i>	36 (16,2%)	1 (9,1%)	8 (36,4%)	13 (14,6%)	14 (14,0%)
<i>Nefrológicas</i>	3 (1,4%)	—	3 (13,6%)	—	—
<i>Pneumológicas</i>	5 (2,3%)	—	4 (18,2%)	—	1 (1,0%)
<i>Gastroenterológicas</i>	2 (0,9%)	—	—	—	2 (2,0%)
<i>Outras</i>	8 (3,6%)	—	2 (9,1%)	4 (4,5%)	2 (2,0%)
Hematócrito basal (%)	43,9 ± 5,2	50,9 ± 4,5	52,2 ± 7,4	42,7 ± 3,7	42,4 ± 3,1

Fonte: dados da pesquisa.

Valores expressam frequência absoluta e relativa ou média ± desvio padrão.

A Figura 8 descreve o hematócrito estratificado por indicação da sangria. Observa-se que os pacientes com poliglobulias apresentaram hematócrito inicial mais elevado do que aqueles com hemocromatose.

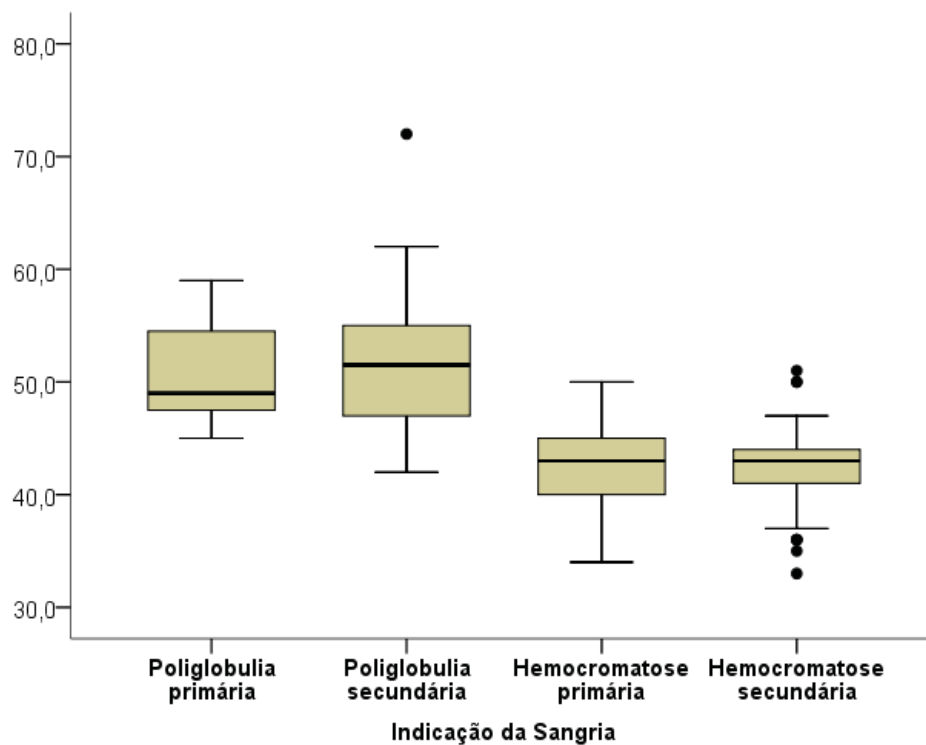


Figura 8 - Hematócrito basal estratificado por indicação de sangria terapêutica (n=222)  
Fonte: dados da pesquisa.

O grupo de pacientes com hemocromatose hereditária era constituído de 18 mulheres (20,22%) e 71 homens (79,72%), com média de idade de  $51,5 \pm 10,6$  anos no início de tratamento, variando entre 28 e 73 anos, observando-se que 21 (23,6%) tinham idade > 60 anos. A maioria dos pacientes era procedente da 6ª CRS, em número de 80 (89,9%). As Figuras 9 e 10 elucidam a composição das cidades pertencentes a essa Coordenadoria. Dois (2,2%) pacientes eram procedentes de outro estado, Santa Catarina.

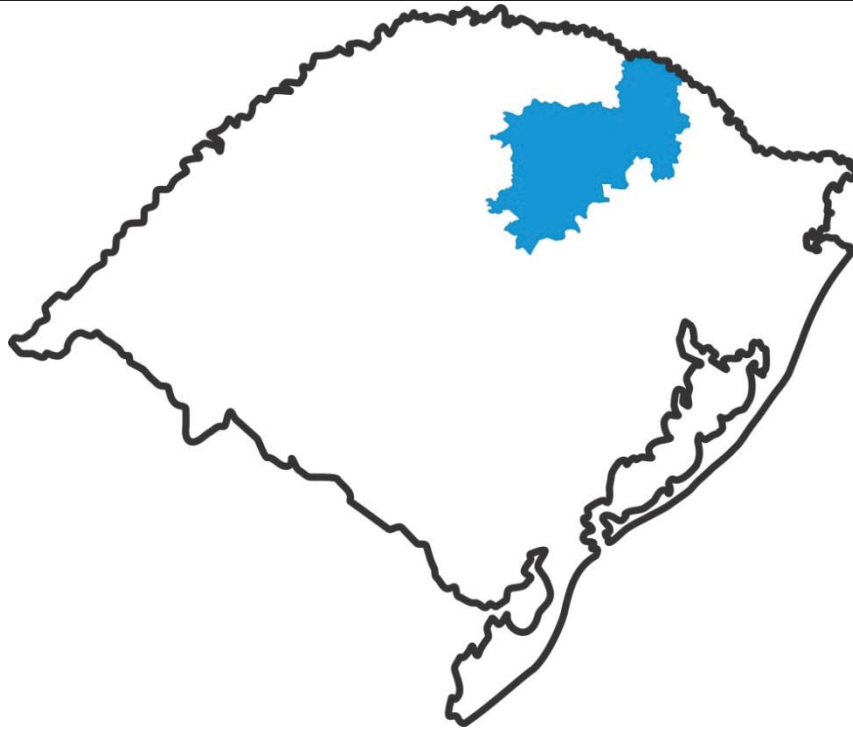


Figura 9 - Localização da 6ª Coordenadoria Regional de Saúde do RS (Passo Fundo)  
Fonte: RIO GRANDE DO SUL.



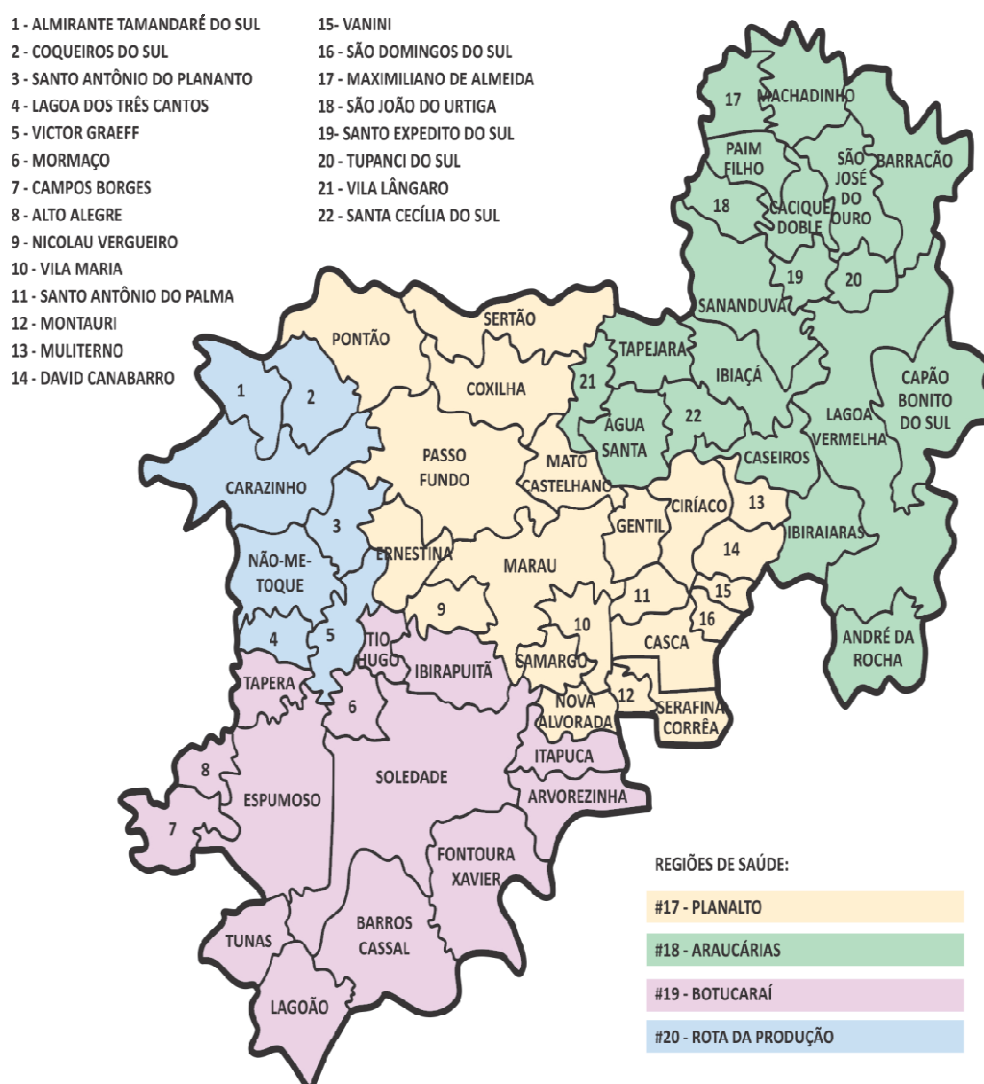


Figura 10 - Descrição das cidades pertencentes à 6ª Coordenadoria Regional de Saúde do RS (Passo Fundo)

Fonte: RIO GRANDE DO SUL.

A maioria dos pacientes com HH, 87 (97,8%), autorreferiu-se como de cor branca, etnia euro-brasileira. Dois (2,2%) se consideraram pardos com descendência europeia associada à africana e 1 (1,1%) paciente mencionou ser de origem europeia e indígena. Considerando o grau de escolaridade, o predomínio foi de indivíduos com primeiro grau completo, 32 (36,0%) pacientes, seguido de terceiro grau completo, 27 (30,3%) pacientes, segundo grau completo, 20 casos (22,5%), registrando-se que apenas

10 pacientes (11,2%) eram analfabetos. Somente 11 indivíduos (12,4%) foram doadores de sangue previamente, com predomínio de doações esporádicas, e uma paciente (1,1%) com diagnóstico de HH associado à esferocitose foi submetida a múltiplas transfusões sanguíneas, 12 unidades de hemácias no total, durante a gestação (Tabelas 1 e 2).

Ao analisar o histórico de antecedentes familiares com o diagnóstico de HH ou suspeita da patologia, 25 (28,1%) pacientes mencionaram ter pelo menos um familiar com HH ou quatro com suspeita. Desses, 18 (72,0%) eram do sexo masculino e 7 (28,0%) do sexo feminino. Ainda, 19 (29,23%) apresentaram estudo genético positivo. Entre os quatro casos de hemocromatose secundária que referiram história familiar para HH (4,0%), nenhum havia realizado estudo genético (Tabela 2).

Dentre os 189 indivíduos com hiperferritinemia (hemocromatose primária e secundária), 83 pacientes (43,91%) realizaram investigação genética direcionada para o gene HFE, tendo 17 (20,4%) sido negativos para mutações genéticas e considerados como hemocromatose secundária. Dos 66 restantes (79,5%), 65 (78,3%) eram positivos para mutação HFE, e 1 (1,2%), mesmo na ausência de mutação para o subtipo 1 de HH, foi considerado como portador de hemocromatose hereditária. Das mutações identificadas, observou-se mutação H63D em heterozigose em 24 (36,9%) e homozigose em 13 (20,0%), C282Y em heterozigose em 12 (18,8%) e em homozigose em 8 (12,3%), S65C em heterozigose em 2 (3,1%), C282Y/H63D em 5 (7,7%) e H63D/S65C em 1 (1,5%). Entre os genes envolvidos no gene HFE, foram encontrados 43 casos (65,15%) para H63D, seguidos por 25 (37,87%) para o gene C282Y e 3 casos (4,54%) para o S65C. A frequência de cada genótipo está descrita na Figura 11.

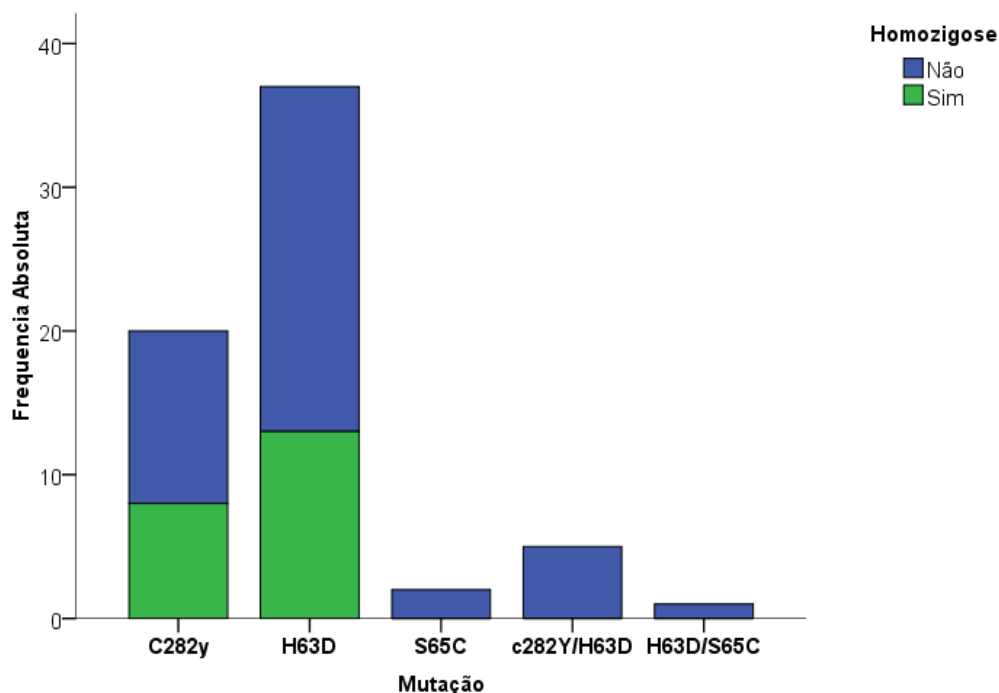


Figura 11 - Distribuição da frequência genética do gene HFE estratificada entre pacientes heterozigotos e homozigotos

Fonte: dados da pesquisa.

Dos dois pacientes que relataram ser de origem europeia e africana, não se obteve o resultado da mutação genética. No entanto, quanto ao paciente que mencionou ser de origem europeia e indígena, o genótipo era C282Y em heterozigose. Dentre os 89 indivíduos com hemocromatose primária, 36 (40,0%) apresentavam sintomas atribuíveis a essa patologia, sendo 31 (86,0%) homens e 5 (14,0%) mulheres. Observou-se frequência significativamente maior de sintomas entre os pacientes com mutação, envolvendo o C282Y, quando comparados com os demais, 15 (60,0%) *versus* 14 (35,0%),  $p=0,049$ . A Tabela 3 descreve medidas hematimétricas dos pacientes com hemocromatose primária e secundária, para os quais essas medidas estavam disponíveis.

Tabela 3 - Hematimetria entre pacientes com hemocromatose primária e secundária

	Indicação da sangria terapêutica	
	Hemocromatose primária	Hemocromatose secundária
IST basal (%)	50,8 ± 17,8 (n=43)	35,0 ± 12,8 (n=26)
Ferritina basal (ng/mL)	958,6 ± 646,6 (n=79)	809,3 ± 353,6 (n=76)
Hematócrito basal (%)	42,7 ± 3,7 (n=89)	42,4 ± 3,1 (n=100)

Fonte: dados da pesquisa.  
Média ± desvio padrão.

Observou-se que os valores de saturação basal do índice de saturação da transferrina (IST) eram significativamente maiores entre os indivíduos com hemocromatose primária (49,5%, IC 95% 43,2% – 55,7%) quando comparados com aqueles com hemocromatose secundária (34,6%, IC 95% 27,5% 41,8%),  $p=0,001$ , após ajuste para sexo e presença de sintomas, ambos sem efeito estatisticamente significativo (Tabela 3).

Não se observou diferença estatisticamente significativa quanto aos valores da ferritina basal entre os pacientes com hemocromatose primária (887,5 ng/mL, IC 95% 735,9 ng/mL – 1039,1 ng/mL) e secundária (148,4 ng/mL, IC 95% 439,1 ng/mL – 1025,7 ng/mL),  $p=0,355$ , após ajuste para sexo e presença de sintomas, ambos sem efeito estatisticamente significativo (Tabela 3).

Também não se observou diferença estatisticamente significativa quanto ao hematócrito basal entre pacientes com hemocromatose primária (41,8%, IC 95% 40,8 – 42,7) e secundária (41,7%, IC 95% 40,3 – 43,0),  $p=0,896$ , após ajuste para sexo e presença de sintomas. Os indivíduos do sexo masculino apresentaram hematócrito basal ajustado significativamente maior que os do sexo feminino, 42,7 (IC 95% 42,1 – 43,3) vs 40,7 (39,2 – 42,3), respectivamente ( $p=0,021$ ) (Tabela 3).

Entre os pacientes com hemocromatose hereditária submetidos à sangria terapêutica, o valor do Ht variou de 34% a 50%, com uma média de Ht 42,28%. Para os homens, o valor mínimo de Ht foi de 34% e o máximo, de 50%. Já para as mulheres, o valor de Ht mínimo foi de 34% e o máximo, de 48%, com uma média de Ht 40,44%.

Entre todos os pacientes analisados, a correlação entre o subtipo genético e complicações decorrentes da evolução da patologia que podem ser evitadas com sangria terapêutica foi evidenciada na cirrose hepática – 1 caso (2,0%) com envolvimento do C282Y em homozigose, 1 caso (2,0%) com H63D em homozigose e 2 casos (3,0%) com heterozigose mista C282Y/H63. Dentre os 65 pacientes avaliados geneticamente e com relação à sobrecarga de ferro no fígado, foram evidenciados 4 casos (6,0%) com C282Y em heterozigose, 3 casos (5,0%) com C282Y em homozigose, 2 casos (3,0%) com H63D em heterozigose, 2 casos (3,0%) H63D em homozigose e 1 caso (2,0%) com heterozigose mista C282Y/H65D. Não foram encontradas complicações severas da patologia envolvidas com o gene S65C.

Entre os pacientes diabéticos, foram identificados 1 caso (2,0%) com C282Y em heterozigose, 1 caso (2,0%) em homozigose, para o gene H63D, 1 caso (2,0%) em heterozigose, 2 (3,0%) em homozigose e, para composição em heterozigose mista C282Y/H63D, em todos os 5 casos (8,0%). Entre os 35 pacientes sintomáticos, 30 pacientes do sexo masculino (86,0%) apresentaram um valor de ferritina próximo de 1000 ng/mL. Em ambos os sexos, a média do IST foi igual ou maior do que 45%, com o gene predominante envolvido, o C282Y. Contudo, a expressão do genótipo por meio do fenótipo pode ser influenciada por vários fatores externos, demonstrados neste trabalho pelas comorbidades encontradas nos pacientes estudados. O único caso (1,0%) que evoluiu para o óbito era do sexo masculino, idoso e com cirrose hepática, decorrente da evolução natural da doença.

Considerou-se separadamente os principais sintomas e sinais referidos pelos pacientes com hemocromatose hereditária estratificados por sexo, o que se encontra

---

descrito na Tabela 4. Além disso, na Tabela 5, há uma descrição, de forma estratificada por subtipos, dos genes HFE entre os pacientes que realizaram investigação genética.

Tabela 4 - Sintomas e sinais referidos pelos pacientes com hemocromatose hereditária estratificados por sexo (n=89)

	Sexo	
	Masculino (n=71)	Feminino (n=18)
Impotência	1 (1,4%)	—
Fadiga	5 (7,0%)	—
Astenia	10 (14,1%)	3 (16,7%)
Artralgia	14 (19,7%)	2 (11,1%)
Artropatia	1 (1,4%)	—
Mialgia	1 (1,4%)	1 (5,6%)
Dor ou desconforto abdominal	7 (9,9%)	1 (5,6%)
Hiperpigmentação da pele	2 (2,8%)	—
Lesões cutâneas	2 (2,8%)	—
Arritmia cardíaca	1 (1,7%)	—
Visceromegalia	1 (1,4%)	—
Depósito hepático de ferro	13 (18,3%)	2 (11,1%)

Fonte: dados da pesquisa.

Valores expressam frequência absoluta e relativa.

Tabela 5 - Sintomas e sinais referidos pelos pacientes com hemocromatose hereditária estratificados por mutação (n=89)

	Mutação						
	C282Y Hetero (n=12)	C282Y Homo (n=8)	H63D Hetero (n=24)	H63D Homo (n=13)	S65C Hetero (n=2)	C282Y/H63D (n=5)	H63D/S65C (n=1)
Impotência	1 (8,3%)	—	—	—	—	—	—
Fadiga	1 (8,3%)	1 (12,5%)	1 (4,2%)	1 (7,7%)	—	1 (20,0%)	—
Astenia	3 (25,0%)	2 (25,0%)	3 (12,5%)	1 (7,7%)	1 (50,0%)	2 (40,0%)	—
Artralgia	3 (25,0%)	2 (25,0%)	5 (20,8%)	1 (7,7%)	1 (50,0%)	—	—
Artropatia	—	—	—	—	—	—	—
Mialgia	—	1 (12,5%)	—	1 (7,7%)	—	—	—
Dor ou desconforto abdominal	1 (8,3%)	3 (37,5%)	4 (16,7%)	—	—	—	—
Hiperpigmentação da pele	—	1 (12,5%)	—	—	—	—	—

Fonte: dados da pesquisa.

## 5 DISCUSSÃO

Neste estudo, dos 222 indivíduos incluídos, 186 eram do sexo masculino (83,8%), e a média de idade era  $54,9 \pm 12,3$  anos. Duzentos e dezenove dos pacientes (98,6%) autorreferiram-se brancos, de origem europeia. Quanto à indicação da sangria terapêutica, 33 (14,9%) correspondiam a poliglobulias e 189 a hemocromatoses (85,1%). Dentre as poliglobulias, 11 (33,3%) eram primárias e 22 (66,7%), secundárias.

Dos 189 casos de hemocromatose, 89 (47,1%) eram hereditárias e 100 (52,9%), secundárias. Em um artigo de revisão sobre sangria terapêutica, Assi (2014) mencionou que, após uma extensa revisão no *PubMed* e *Medline*, encontrou apenas um estudo que abordava as principais indicações de sangria terapêutica.

Cook et al., em artigo publicado em 2010, também de revisão, comparavam a flebotomia realizada de forma autóloga ou alogênica entre doadores de sangue com a flebotomia terapêutica, mediante informações relevantes, principalmente, para a equipe da enfermagem.

Panch et al. (2015) publicaram um trabalho retrospectivo de 14 anos, do período de 1998 a 2012, abordando, entre causas de indicação de sangria terapêutica, casos de hiperferritinemia secundária, não relacionados à politransfusão ou a poliglobulias, com o total de 11 casos (11%), realizadas no departamento de medicina transfusional da instituição. Foram excluídos, porém, todos os casos de HH, uma vez que, segundo a autora, já haviam sido reportados em outra publicação. Em outro estudo, foi tratada uma revisão diagnóstica dos casos de pacientes com HH submetidos à sangria terapêutica entre janeiro de 2002 e maio de 2012, onde foi evidenciada a possibilidade ou ausência de erro diagnóstico, enfatizando, dessa forma, que todos os casos suspeitos de HH, antes de iniciar o programa terapêutico de sangria, deveriam ter o teste genético confirmado (CHERFANE et al., 2013).

Na literatura brasileira, foi identificado apenas um estudo sobre o tema, realizado em um hemocentro em Ribeirão Preto, São Paulo, no período de novembro de 1997 a agosto de 1998 (ÂNGULO et al., 1999). O resultado encontrado no total de 105 sangrias terapêuticas realizadas foi, de acordo com as indicações, 72% por poliglobulias secundárias – eritrocitose pós-transplante renal, 44 procedimentos, eritrocitose associada a outras condições, 16 procedimentos, doença pulmonar obstrutiva crônica (DBPOC), 12 procedimentos, cardiopatia congênita, 4 procedimentos –, 15% por policitemia vera (16 procedimentos), 4% por porfiria cutânea tardia (PCT) com ou sem hepatite C (4 procedimentos) e 9% somente por hemocromatose hereditária (9 procedimentos).

Entre as indicações de sangria terapêutica, encontra-se a hemocromatose, classificada como primária e secundária. No nosso estudo, foi realizado esse procedimento em 189 pacientes com hemocromatose, e, entre eles, 100 pacientes (52,9%) apresentavam causa secundária.

Em um trabalho realizado no Rio Grande do Norte, foram investigados 183 pacientes com histórico de hiperferritinemia, evidenciando a frequência das mutações C282Y e H63D para o gene HFE, entre pacientes de ambos os sexos, na faixa etária entre 15 e 70 anos. Dos pacientes analisados, 94 (51,4%) apresentaram ausência de mutação e 89 (48%) apresentaram algum tipo de mutação, 9 (5%) C282Y em heterozigose, 2 (1,1%) C282Y em homozigose, 56 (31%) H63D em heterozigose, 16 (8,7%) H63D em homozigose e 6 (3,3%) em heterozigose mista (H63D/C282Y). Com relação ao sexo, foi identificada maior concentração de ferritina sérica no masculino (LEÃO, 2008).

De acordo com a mesma autora, devido à alta ocorrência da hemocromatose hereditária na região estudada, seria indicada, principalmente, em portadores de hiperferritinemia, a investigação genética para o gene HFE, uma vez que o tratamento



apresenta boa eficácia e baixo custo, evitando a progressão natural da doença (LEÃO, 2008).

As mutações C282Y e H63D ainda são alvo de estudos brasileiros, contudo, representam dois terços dos pacientes brasileiros com hemocromatose hereditária, sinalizando a presença, provavelmente, de outras mutações do gene HFE, como o S65C, ou por outros genes relacionados ao metabolismo do ferro (BONINI-DOMINGOS, 2007).

Dentre os 189 indivíduos do nosso estudo com hiperferritinemia (hemocromatose primária e secundária), 83 pacientes (43,91%) realizaram investigação genética direcionada para o gene HFE, observando-se que 17 (20,4%) foram negativos para mutações genéticas e foram considerados como hemocromatose secundária. Dos 66 restantes (79,5%), 65 (78,3%) eram positivos para mutação HFE, e 1 (1,2%), mesmo na ausência de mutação para o subtipo 1 de HH, foi considerado como portador de hemocromatose hereditária.

No nosso estudo, o grupo de pacientes com hemocromatose hereditária era constituído por 71 homens (79,72%), com média de idade de  $51,5 \pm 10,6$  anos no início do tratamento, variando entre 28 e 73 anos, tendo 21 deles (23,6%) idade > 60 anos. A maioria, 87 (97,8%), autorreferiu ser de cor branca, etnia euro-brasileira. Dois (2,2%) se consideraram pardos com descendência europeia associada à africana e 1 (1,1%) paciente mencionou ser de origem europeia e indígena.

Considerando o grau de escolaridade, o predomínio – 32 casos (36,0%) – foi de indivíduos com primeiro grau completo. Ao analisar o histórico de antecedentes familiares com o diagnóstico de HH ou suspeita da patologia, 25 pacientes (28,1%) mencionaram ter pelo menos um familiar com HH ou com quatro suspeitos.

A hemocromatose hereditária é raramente diagnosticada antes dos 20 anos, estando a maioria dos pacientes sintomáticos entre 40 e 50 anos (WOJCIK et al., 2002; FERREIRA et al., 2008; CROWNOVER et al., 2013). Outros autores mencionam que a maioria dos pacientes torna-se sintomática entre 30 e 50 anos e que as mulheres podem retardar as manifestações clínicas entre 5 e 10 anos, se comparadas com os homens, devido à lactação e às perdas fisiológicas durante a menstruação (CANÇADO et al., 2007; CANÇADO, 2010; LEAL, 2013).

Em um estudo de coorte realizado com mais de 12 anos de seguimento entre descendentes de indivíduos do norte da Europa, com idade entre 40 e 69 anos, ficou evidenciado que a chance de sobrecarga de ferro entre homens com C282Y em homozigose é maior do que em mulheres com essa mesma mutação. Foi identificada sintomatologia em 28,4% dos homens e 1,2% das mulheres e foi confirmado que a ferritina sérica acima de 1000 ng/mL aumenta o risco de desenvolver esses sintomas. A ocorrência do gene C282Y homozigoto é de, aproximadamente, um caso entre 200 indivíduos com elevação da ferritina sérica (FS), e índice de saturação de transferrina (IST), em 40% a 60% de mulheres e 75% a 100% em homens. Pessoas com essa mutação apresentam um maior risco de sobrecarga de ferro, ocorrendo em 82% a 90% de pacientes sintomáticos descendentes do norte da Europa (ADAMS et al., 2005; ALLEN et al., 2008).

Em nosso estudo, observou-se a frequência significativamente maior de sintomas entre os pacientes com mutação envolvendo o C282Y, quando comparados com os demais, 15 (60,0%) vs 14 (35,0%),  $p=0,049$ . A proporção de 3:1 entre homens e mulheres com relação às duas principais mutações, C282Y e H63D, de acordo com vários estudos, demonstrou que há o efeito protetor para mulher por perdas fisiológicas de ferro, não havendo justificativa genotípica para o predomínio em homens, pois a patologia é autossômica recessiva (FERREIRA et al., 2008).

Entretanto, diferentes estudos mencionam a existência de vários outros fatores genéticos e ambientais que podem modificar a penetrância fenotípica por meio das manifestações clínicas e bioquímicas da expressão do gene C282Y em homozigose, como a possibilidade de a disparidade do haplótipo A\*01-B\*08 ou A\*03-B\*07 nos homens e nas mulheres ser um ponto determinante na regulação da expressão do gene (OLYNYK et al., 2008; COSTA et al., 2013).

Além do genético, outros fatores podem aumentar o risco de HH: história familiar de HH, ser descendente de indivíduos oriundos do norte da Europa ou da região ocidental (Céltica), história familiar de doença hepática e história familiar de diabetes *mellitus* tipo I (FAHIM et al., 2011). O grupo de pacientes com hemocromatose hereditária era constituído de 71 homens (79,72%), com idade de início de tratamento variando entre 28 e 73 anos ( $51,5 \pm 10,6$  anos).

Cançado et al. (2007), em trabalho realizado no Hemocentro da Santa Casa de São Paulo, com doentes encaminhados para investigação de sobrecarga de ferro, evidenciaram 76% de casos (38/50) com hemocromatose hereditária com uma mediana de idade de 51 anos, variando de 35 anos a 78 anos, com predomínio caucasóide e do sexo masculino, dados muito semelhantes aos encontrados no nosso estudo.

Já Ferreira et al. (2008), em seu trabalho retrospectivo realizado em pacientes com suspeita de hemocromatose hereditária, encaminhados para realização de pesquisa genética em Belo Horizonte, Minas Gerais, encontraram 56,9% dos casos com idade entre 41 e 60 anos, chamando a atenção para o maior número de casos femininos na faixa etária acima de 60 anos.

Em outro trabalho, realizado por outro laboratório de referência no sul do país, em Cascavel, Paraná, a análise dos dados demonstrou que, dos 95 pacientes analisados, 42 portadores de HH (31,58%), 28 eram do sexo masculino e 14 do sexo feminino, não tendo se avaliado a idade (SANT'ANNA et al., 2007).

Um estudo realizado entre doadores de sangue, realizado em um centro multicêntrico em Turin, Itália, em 2004, evidenciou idade mais precoce durante o diagnóstico, mediana de 31,5 anos, e o predomínio dos casos de HH entre homens. Todas as pessoas eram saudáveis, supostamente, assintomáticas, representadas por doadores de sangue, total de 13.998 indivíduos, com média de idade de 33,3 anos, variando de 18 a 60 anos, 8.367 homens (59,8%) e 5.631 mulheres (40,2%), oriundos de uma região da Itália. Após análise de IST >45%, restaram 669 homens (77%) e 199 mulheres (23%). Após uma segunda avaliação do IST, restaram 501 indivíduos (3,8%) do total de doadores e, posteriormente à realização do teste genético, foram confirmados 486 casos (3,5%), 362 homens (74%) e 124 mulheres (26%) (GOBBI et al., 2004).

A maioria dos nossos pacientes – 73 (82,95%) – era procedente da 6ª CRS (Passo Fundo). A população do norte do Rio Grande do Sul, como de outras regiões brasileiras, é heterogênea, e a designação da etnia foi caracterizada pelos próprios pacientes. A frequência de doentes com hemocromatose hereditária homocigotos para mutação C282Y encontra-se entre 60% e 100% dependendo da população estudada, seguida pelas demais mutações: 0 a 7% para o genótipo C282Y/H63D, 0 a 4% para genótipo H63D/H63D, 0 a 15% para H63D em heterocigose e 0 a 21% com genótipo normal (CANÇADO et al., 2007).

No nosso estudo, a pesquisa das mutações do gene HFE para hemocromatose hereditária era positiva em 65 casos (68,18%) dos 83 pacientes analisados geneticamente. Dentre as mutações identificadas no nosso trabalho, observou-se mutação H63D em heterocigose em 24 (36,9%) e homocigose em 13 (20,0%), C282Y em heterocigose em 12 (18,8%) e em homocigose em 8 (12,3%), S65C em heterocigose em 2 (3,1%), C282Y/H63D em 5 (7,7%) e H63D/S65C em 1 (1,5%). Entre os genes envolvidos no gene HFE, foram encontrados 43 casos (65,15%) para H63D, seguidos por 25 (37,87%) para o gene C282Y e para o S65C, 3 casos (4,54%). Dos 2 pacientes que relataram ser de origem europeia e africana, não obtivemos o resultado da mutação genética. No entanto, o paciente que mencionou ser de origem europeia e indígena o

---

genótipo era C282Y em heterozigose. Em um paciente com quadro clínico suspeito de HH, a pesquisa para o gene HFE foi negativa, apontando ser, provavelmente, portador de mutação de outro gene da doença não estudada.

Ainda, estudos brasileiros sobre a ocorrência da hemocromatose hereditária são muito escassos. Entre os trabalhos nacionais, Bittencourt et al. (2002) analisaram 15 doentes com diagnóstico histológico de HH, obtendo como resultado: 53% com genótipo C282Y/C282Y, 13,5% C282Y/WT ou H63D/WT. Bueno (2006) analisou 8 doentes com HH, obtendo como resultado: 37,5% com genótipo C282Y/C282Y, 12,5% C282Y/H63D, 12,5% C282Y/WT. Além disso, há uma significativa heterogeneidade genética, devido à grande miscigenação étnica da população, com mistura de negroides, caucasoides e ameríndios, somada a ocorrências de diferentes colonizações regionais, podendo haver variações na frequência da mutação C282Y (AGUIAR et al., 2014).

Um estudo brasileiro realizado em São Paulo investigou mutações HFE e não HFE em 51 pacientes com IST para mulheres igual ou acima de 50% e para homens igual ou acima de 60%, evidenciando pelo menos uma mutação em 37 casos (72,5%), com 11 casos C282Y em homozigose (21,6%), seguido pela C282 heterozigose. Dois pacientes eram H63D em homozigose e 2 casos foram identificados como heterozigoto para H63D/S65C (SANTOS et al., 2011).

Alguns estudos nacionais com pacientes com sobrecarga de ferro demonstraram que um terço possui mutação homozigótica para C282Y ou heterozigótica ou heterozigótica composta C282Y/H63D. A frequência de ambos é menor em brasileiros se comparados aos europeus e norte-americanos saudáveis (BITTENCOURT et al., 2009).

Um estudo de revisão sobre as alterações moleculares no Brasil associadas à HH evidenciou que o maior número de casos é H63D, porém, em alguns grupos específicos, como cardiopatas isquêmicos, portadores de talassemia, foi evidenciada elevada

frequência da mutação C282Y. É importante ressaltar que outras mutações não HFE podem estar envolvidas na patologia (OLIVEIRA et al., 2006; SANTOS et al., 2009). Ainda, nesse mesmo estudo, citou-se, entre as referências, que a frequência alélica da mutação C282Y foi de 1,4% na população caucasiana, de 1,1% nos descendentes africanos, de 1,1% nos mestiços e de 0% nos índios Parakanãs, confirmando a baixa frequência entre negros e índios. O genótipo C282Y é encontrado em mais de 90% dos doentes com HH do norte da Europa e mais de 80% dos norte-americanos. Contudo, há diminuição da frequência do norte para o sul da Europa, 96% na Grã-Bretanha, 64% na Itália e 39% na Grécia, respectivamente (SANTOS et al., 2009).

Gobbi et al. (2004) encontraram, em seu estudo, a frequência genotípica do gene C282Y na Itália, respectivamente, do norte ao sul: Ossola (4,7%), Monza (3,2%), Turin (2,2%), Piedmont (6,8%), Modena (1,6%), Apulia (1,5%), Sardinia (0,36%), Sicily Calábria (0,15%).

Em um estudo realizado em doadores de sangue de São Paulo, os dados encontrados foram semelhantes aos referenciados na população italiana, indicando a probabilidade de os dados serem semelhantes devido à origem da colonização do estado. Os resultados do trabalho foram os seguintes: C282Y em heterozigose 2,7%, C282Y em homozigose em nenhum caso, H63D em heterozigose 18,3%, H63D em homozigose 1,3%, C282Y/H63D nenhum caso encontrado, H63D/S65C 0,7%, S65C em heterozigose 1,3%, em comparação aos referenciados como de origem italiana: C282Y em heterozigose 2,2%, C282Y em homozigose em nenhum caso, H63D em heterozigose 20,9%, H63D em homozigose 1,4%, nenhum caso encontrado para C282Y/H63D, H63D/S65C e S65C em heterozigose (BUENO, 2006).

Em um trabalho brasileiro realizado em 50 doentes em um hemocentro do interior de São Paulo, 38 (76%) apresentaram mutação do gene HFE, com IST entre os portadores de C282Y homozigose, confirmando a correlação entre o genótipo C282Y/C282Y e maior sobrecarga de ferro. Entre as comorbidades, a presença de

hepatite C, consumo excessivo de álcool ou anemia hereditária estão relacionados como fator de risco para aumentar o depósito de ferro e representam um agravante para o prognóstico da patologia (CANÇADO et al., 2007).

A mutação H63D é mais frequente se comparada à C282Y, representando de 10% a 20% na população europeia. Apenas 0,5% a 2% dos portadores de heterozigose para C282Y/H63D desenvolvem a sobrecarga de ferro (AGUIAR, 2014). A mutação H63D não apresenta forte relação com sobrecarga de ferro, embora represente 6% dos casos europeus e 4% dos americanos (BUENO, 2006). Ainda, o H63D em homozigose é mencionado com expressão fenotípica raramente, no entanto, pode ocorrer se associado a outros fatores, por exemplo, alcoolismo, ou síndrome metabólica, e hepatite C (CANÇADO et al., 2006; GURRIN et al., 2009; ARANDA, 2010; SALIOU et al., 2013).

Kelley et al. (2014), em seu estudo, associaram ferritina elevada a H63D em homozigose e sobrecarga de ferro em apenas 6,7% dos casos, relatando a baixa penetrância do gene.

Um trabalho realizado no Brasil, correlacionando os genes HFE e betatalassemia, evidenciou a correlação entre ambos e casos de pacientes com ferritina elevada (ESTEVIÃO, 2009). A mutação S65C, bem como H63D em homozigose, foi mencionada como causa moderada de sobrecarga de ferro (BITTENCOURT et al., 2009; AGUIAR et al., 2014).

No estudo de Santos et al. (2010), o gene S65C foi identificado em 0,6%, sendo semelhante ao resultado encontrado por outro estudo brasileiro realizado por Bueno et al. (2006), 1,3% (3 casos identificados entre doadores, 2 caucasoides e um afro-brasileiro), e entre doadores do norte da Itália, 0,74%. Ainda, em outro trabalho realizado por Santos et al. (2011), em 51 casos de pacientes com ferritina elevada em

ambos os sexos, 37 (72,5%) tinham alguma mutação para HH, e, entre eles, 11 (21,6%) eram C282Y em homozigose e 2 H63D em homozigose.

No nosso estudo, foram identificados 1 caso (1,5%) da mutação H63D/S65C e 2 (3,1%) de S65C em heterozigose. A ocorrência da mutação S65C varia de 1,5 a 2,5% na Alemanha, na Dinamarca, na França e nos Estados Unidos (VIEIRA, 2012; VIEIRA et al., 2013). No Brasil, a frequência da mutação S65C na população é baixa. Entre 148 doadores de São Paulo, encontrou-se 0,7% com H63D/S65C e 1,3% com S65C/TS (BUENO et al., 2006). Em outro trabalho, verificou-se uma frequência do alelo S65C de 0,87% na população controle (OLIVEIRA et al., 2006). Dois pacientes eram H63D/S65C, e esse foi o único trabalho encontrado que descreve essa combinação entre mutações do gene HFE entre pacientes com suspeita de HH com ferritina e/ou IST elevados (SANTOS et al., 2011).

Leão et al. (2014) estudaram, em 112 pacientes, a mutação S65C. Destes, 2,67% eram em heterozigose e 1,78% em H63D/S65C. Em outros estudos brasileiros, não foi encontrada a mutação S65C em pacientes com sobrecarga de ferro (CANÇADO et al., 2006; CANÇADO et al., 2007).

Em nosso estudo, dos 2 pacientes que relataram ser de origem europeia e africana, não obtivemos o resultado da mutação genética. No entanto, no paciente que mencionou ser de origem europeia e indígena, o genótipo era C282Y em heterozigose.

Waalén et al. (2008) demonstraram, em seu trabalho, a frequência genotípica em paciente com ferritina acima de 1000 ng/mL: 33% eram C282Y em homozigose, 10% C282Y em heterozigose, 13% H63D em heterozigose, 3% H63D em homozigose, 2% heterozigose mista para C282Y/H63D e 2% heterozigose mista para C282Y/S65C.

No nosso trabalho, apenas 11 indivíduos (12,4%) foram doadores de sangue previamente, com predomínio de doações esporádicas, e uma paciente com diagnóstico



de HH associado à esferocitose foi submetida à transfusão sanguínea, 12 unidades de hemácias durante a gestação. Investigadores brasileiros, dosando a ferritina sérica de doadores de sangue, identificaram sobrecarga de ferro, na maioria dos casos relacionada à HH, e, em outros, foram identificados diferentes índices de depleção do ferro. O excesso de ferro pode ser encontrado em pacientes com anemias hemolíticas e/ou eritropoese ineficaz, como em politransfundidos. Doador com suspeita de sobrecarga de ferro com história familiar ou quadro clínico sugestivo deve ser encaminhado para investigação médica, preferencialmente, pelo hematologista ou hepatologista (LEAL et al., 2014).

Existe um assunto controverso na literatura, o qual diz respeito à utilização do sangue total coletado do doente com HH durante o procedimento de flebotomia para utilização transfusional. A legislação brasileira, Portaria MS nº 2.712, de 12 de novembro de 2013, restringe o número de doações ao ano, limitando, assim, a utilização desse sangue. No Brasil, seria inviável, principalmente na fase de indução, pois, de acordo com essa mesma legislação hemoterápica, os homens só podem doar 4 vezes a cada 12 meses, com intervalo de 2 meses, e as mulheres, 3 vezes, nesse mesmo intervalo, a cada 3 meses. Na fase de manutenção, em que normalmente são necessárias de 3 a 4 sangrias por ano, poderia ser viável, no entanto, não seria abordado como paciente, mas sim como doador.

Como já referido, no nosso estudo, apenas 11 (12,4%) indivíduos foram doadores de sangue previamente. No ato da doação o foco da triagem clínica e laboratorial é visando à proteção do receptor e do doador em tudo que se refere ao ciclo produtivo do sangue, contudo, não inclui a dosagem de FS e IST e, na maioria dos serviços de hemoterapia e hemocentros, são realizados por enfermeiros, biólogos, biomédicos capacitados e supervisionados por médicos.

De acordo com Mast et al. (2012), mais de 30% dos doadores de sangue apresentam mutações HFE. Alguns países europeus permitem a doação nesses casos, até mesmo pela alta ocorrência dessa patologia nessas regiões (ADAMS, 2010).

Alguns autores defendem a possibilidade de o paciente com HH tornar-se um doador de sangue, alegando redução de custos com tratamento, e, ao mesmo tempo, com a coleta do sangue para doação, estaria prestando um benefício social (BADAMI, 2012; LEITMAN, 2013; LEAL et al., 2014).

Já no Canadá, desde 1991 é permitido que indivíduos com HH saudáveis sejam doadores de sangue; País de Gales e Suécia também permitem a doação de sangue nesses casos; e, desde 2000, a Nova Zelândia também incorporou essa rotina. Todavia, na França não é permitida a doação se o indivíduo com HH apresentar ferritina elevada, alguma evidência de sobrecarga de ferro ou comorbidades associadas (ADAMS, 2010).

No seu estudo, Badani (2012) mencionou, entre as causas de inaptidão definitiva ou temporária desses indivíduos com HH e candidatos à doação, principalmente, disfunção hepática, doença crônica ou maligna, ou ser imigrante de país com risco de doença variante de Creutzfeldt (vCJD), independentemente da HH (BADAMI, 2012).

Com relação à politransusão, a cada unidade de concentrado de hemácia transfundida, o organismo retém de 200 mg a 250 mg de ferro sérico. Segundo a Portaria nº 1.324/2013, um número acima de seis unidades de concentrado de hemácias/ano indica um maior risco de desenvolver sobrecarga de ferro, tanto que esse é um critério de inclusão para uso de quelante de ferro nos pacientes portadores de hemoglobinopatias dependentes de transfusão. Entretanto, isso acabou sendo excluído desse protocolo, indicando-se sangria terapêutica, caso não haja mais necessidade transfusional. Todos os pacientes politransfundidos devem ser acompanhados laboratorialmente, com relação à dosagem de FS e IST, mas é importante ressaltar com não pode ser afastada a possibilidade de o indivíduo ser politransfundido, ter

hemoglobinopatia hereditária ou adquirida e ser portador de HH, como foi um caso referido pelo nosso estudo.

Em nosso estudo, o único caso com HH e anemia crônica era diabético e apresentou eletroforese de hemoglobina normal. Não encontramos nenhum paciente com betatalassemia. A única paciente com esferocitose não evoluiu com anemia durante as sangrias terapêuticas. Evidenciou-se um paciente sintomático, portador do gene H63D em homozigose, com traço falciforme, sem anemia associada. A coexistência de anemia hereditária, incluindo betatalassemia, esferocitose, hemoglobinopatias, como também traço falciforme, pode ser um fator de risco para expressão fenotípica do gene C282Y (SOUZA, 2001; SANTOS et al., 2009).

Ao analisar o histórico de antecedentes familiares com o diagnóstico de HH ou suspeita da patologia, 25 pacientes (28,1%) mencionaram ter pelo menos um familiar com HH ou quatro com suspeita. Destes, 18 (72%) eram do sexo masculino e 7 (28%) do feminino, além disso, 19 casos apresentaram estudo genético positivo. Dos 4 casos de hemocromatose secundária que referiram história familiar para HH, nenhum havia realizado estudo genético.

Um estudo realizado entre pacientes com HH e seus familiares demonstrou que a pesquisa de HH entre familiares é importante, pois podem ser identificados outros casos da patologia em fase precoce da doença, interferindo na evolução natural da patologia. Um estudo familiar de um paciente com HH, portador de mutação C282Y, demonstrou que, dos quatro filhos estudados, todos apresentaram mutação C282Y heterozigose, sem sobrecarga de ferro, e de sete irmãos, duas irmãs, com 66 e 76 anos, eram C282Y em homozigose, ambas com sobrecarga de ferro comprovado com biópsia hepática, uma com depósito de ferro acentuado. Uma irmã, 79 anos, apresentou o gene C282Y heterozigota, sem sobrecarga de ferro; um irmão, 78 anos, C282Y heterozigoto sem sobrecarga de ferro. Ainda, dois irmãos, com H63D em heterozigose, um deles com 49

anos, apresentavam sobrecarga de ferro e disfunção hepática, finalizando com uma irmã com H63D heterozigoto sem sobrecarga de ferro (MARTINELLI et al., 2005).

Brissot et al. (2011) realizaram um trabalho de exploração de dados relacionados às experiências ao longo da vida, por meio de entrevistas individuais, realizadas pessoalmente ou via telefone, com 210 pacientes com HH, durante processo de diagnóstico e tratamento com flebotomias em diferentes países, representados por Estados Unidos, França, Irlanda e Reino Unido. A maioria dos pacientes tinha idade entre 36 e 46 anos, 68 casos (32%) com uma média de 46,3 anos, seguido da idade entre 46 e 55 anos, 47 casos (22%); idade igual ou inferior a 35 anos, 43 (20%); entre 56 e 65 anos, 39 casos (18%); e maior que 65 anos, 13 casos (6%) – evidenciando idade média mais jovem que o nosso estudo, provavelmente, pelo diagnóstico mais precoce. Ainda, neste estudo, 115 casos (55%) eram homens e 95 (45%), mulheres.

Considerando o grau de escolaridade do nosso estudo, o predomínio foi de indivíduos com primeiro grau completo, 32 casos (36%), seguido de terceiro grau completo, 27 casos (30,3%); segundo grau completo, 20 casos (22,5%); e 10 pacientes (11,2%) eram analfabetos. Com relação ao grau de escolaridade, Brissot et al. (2011) relataram, em seu estudo, 154 (73%) casos com terceiro grau, 49 (23%) com primeiro ou segundo grau e 7 casos (4%) de analfabetos.

Ainda com relação ao estudo anteriormente referido, no que se refere à etnia, brancos (não latinos) totalizaram 79 (79%) no Reino Unido e na Irlanda, 55 (79%) nos Estados Unidos e 48 (96%) na França. De outras etnias, foram mencionados, nos Estados Unidos, afro-americanos, incluindo negros do Caribe, 4 pacientes (6%); asiáticos, 7 casos (10%); e latino-americanos, 3 casos (4%). Já no grupo francês, foram identificados indivíduos do norte africano, 1 caso (2%), e asiático, 1 caso (2%). Em nosso estudo, houve predomínio de pacientes oriundos do norte do Rio Grande do Sul.

Brissot et al. (2011), em seu estudo, quanto à principal maneira de identificação da HH nos casos assintomáticos, verificaram que em 42% foi durante exames de rotina, em 33% dos casos já com sintomas foi ao procurar atendimento médico especializado, em 28% foi por meio de indicação de investigação por ter familiares com diagnóstico de HH e em 6% por outras formas. Em nosso trabalho, não foram aferidos esses dados, a fim de se obter porcentagem absoluta, mas durante a consulta médica, principalmente, entre os assintomáticos, os pacientes relataram ter descoberto a hiperferritinemia durante consultas e exames de rotina. Ainda, no nosso estudo, tivemos vários casos de irmão em tratamento simultaneamente, em que um membro da família foi o primeiro a ser identificado como portador de HH, muitas vezes com situação clínica melhor que a dos demais familiares.

A hemocromatose hereditária apresenta um período de latência e é dividido em três estágios: de 0 a 20 anos, sem acúmulo de ferro; de 20 a 40 anos, com algumas manifestações fisiológicas; e após os 40 anos, com riscos de sobrecarga de ferro e lesões em órgãos vitais, inicialmente manifestadas com fibrose e/ou cirrose hepática. Existem mais de 20 mutações do gene HFE, sendo as mutações mais envolvidas na HH as C282Y e H63D (FERREIRA et al., 2008). A penetrância clínica dessa patologia é muito variável, representando 10% dos casos em homozigose para o gene C282Y. Representa fenotipicamente entre homens 24% a 43% dos casos e entre as mulheres, de 1% a 14% (SALGIA et al., 2015).

A presença de mutações para HH, associada à evidência de sobrecarga de ferro, com pelo menos dois resultados, aumento do índice de saturação da transferrina (IST) e dos níveis séricos de ferritina, constitui o padrão ouro para o diagnóstico de HH (SANTOS et al., 2009). O diagnóstico precoce com início da terapêutica com flebotomias aumenta a sobrevida dos pacientes com HH (PIETRANGELO, 2010).

Dentre os 89 indivíduos com hemocromatose primária, 36 (40,0%) apresentavam sintomas atribuíveis a essa patologia, sendo 31 homens (86,0%) e 5 mulheres (14,0%).

Observou-se frequência significativamente maior de sintomas entre os sujeitos com mutação envolvendo o C282Y, quando comparados com os demais, 15 (60,0%) vs 14 (35,0%),  $p=0,049$ . Constatou-se frequência significativamente maior de sintomas entre os pacientes com mutação envolvendo o C282Y, quando comparados com os demais, 15 (60,0%) vs 14 (35,0%),  $p=0,049$ . Apesar da disponibilidade do teste genético, pela evolução natural da doença, normalmente após seis anos de acúmulo de ferro é que se iniciam os sintomas, principalmente, a associação de ferritina elevada e artralgia em mãos e punhos (TRIEB et al., 2012).

No total dos casos estudados, foi evidenciada como principal manifestação clínica a artralgia, em 16 pacientes (45,71%), porém apenas um deles referiu dor localizada em punho e mão. Dos casos analisados, entre os principais sintomas encontrados, ainda se destacam 13 (37,14%) com astenia, 8 (22,85%) com desconforto ou dor abdominal, 5 (14,28%) com fadiga (15,15%) e 15 (42,85%) com depósito de ferro hepático. Em outro trabalho, a fadiga foi a manifestação mais comum, perfazendo 54,4%, seguida de artralgia (43%), impotência ou perda de libido (25,8%), hiperpigmentação de pele (25,7%), arritmia (23,8%), depressão (20,8%), e dor abdominal (20,3%). Disfunção hepática e fibrose hepática obtiveram melhora após o início das sangrias terapêuticas (ASSI, 2014). Yen (2006) evidenciou, dentre os principais sintomas antes do diagnóstico de HH, fadiga em 46% e artralgia em 44% dos casos, e, após o diagnóstico, disfunção hepática em 75%, astenia em 74%, hiperpigmentação da pele em 70%, diabetes *mellitus* em 48%, impotência em 45%, artralgias em 44% e alterações no eletrocardiograma em 31% dos pacientes. Em outro estudo, houve comprometimento hepático em 75% dos casos, com alterações nas enzimas hepáticas e hepatomegalia assintomática, astenia em 74%, artropatias em 20% a 50%, DM em 48% e artralgia em 44% (ALVAREZ et al., 2013).

Em trabalho brasileiro, uma revisão sobre os principais sinais e sintomas da patologia referiu: fadiga (de 70% a 80%), artralgia/artrite (de 40% a 50%), dor abdominal (de 20% a 60%), diminuição da libido ou impotência sexual (de 20% a 50%),

---

perda de peso (de 10% a 50%). Entre os sinais clínicos, foram identificadas: hepatomegalia (de 50% a 90%), hiperpigmentação da pele (de 30% a 80%), hipogonadismo (de 20% a 50%), artralgia, esplenomegalia, DM, cirrose hepática, miocardiopatia e/ou arritmia (CANÇADO, 2010).

Entre as comorbidades encontradas nos nossos pacientes analisados, a correlação entre o subtipo genético e complicações decorrentes da evolução da patologia foi: cirrose hepática, 1 caso com envolvimento do C282Y em homozigose; 1 caso com H63D em homozigose; e 2 casos com heterozigose mista C282Y/H63. Dentre os 65 pacientes avaliados e com relação à sobrecarga de ferro no fígado, foram evidenciados: 4 casos com C282Y em heterozigose, 3 casos com C282Y em homozigose, 2 casos com H63D em heterozigose, 2 casos com H63D em homozigose e 1 caso com heterozigose mista C282Y/H65D. Não foram encontradas complicações severas da patologia envolvidas com o gene S65C. Entre os pacientes diabéticos, foram identificados 1 caso com C282Y em heterozigose, 1 caso em homozigose, para o gene H63D, 1 caso em heterozigose, 2 em homozigose, e, para composição em heterozigose mista C282Y/H63D, em todos os 5 casos.

No Brasil, Bittencourt et al. (2009) encontraram, entre os pacientes com idade variando entre 20 e 72 anos, com uma mediana de 42 anos, 14 casos de doença hepática crônica (74%), 4 com DM (21%), 3 com impotência (19%), 1 com hiperpigmentação da pele (15%), 1 com pan-hipopituitarismo (15%), 1 com insuficiência cardíaca (15%) e 1 caso com artrite (15%). Constatou-se fibrose em 19 casos e cirrose em 14 (73%), todos identificados por meio de biópsia hepática. Entre os achados laboratoriais, a mediana da ferritina foi de 1102 ng/mL, variando de 563 a 13.170, e IST com mediana de 93%, variando de 55% a 100%. Esse trabalho brasileiro demonstrou a relevância do diagnóstico precoce, pois, entre os sinais e sintomas encontrados, os pacientes já estavam sintomáticos e em estágios mais avançados da doença.

Entre os 35 pacientes sintomáticos, 30 do sexo masculino apresentaram um valor de ferritina próximo de 1000 ng/mL. Em ambos os sexos, a média do IST foi igual ou maior do que 45%, tendo como gene predominante envolvido o C282Y. No nosso estudo, não se observou diferença estaticamente significativa quanto aos valores da ferritina basal entre os sujeitos com hemocromatose hereditária (887,5 ng/mL, IC 95% 735,9 ng/mL – 1039,1 ng/mL) e secundária (148,4 ng/mL, IC 95% 439,1 ng/mL – 1025,7 ng/mL),  $p=0,355$ , após ajuste para sexo e presença de sintomas, ambos sem efeito estatisticamente significativo.

Não se observou diferença estatisticamente significativa quanto ao hematócrito basal entre pacientes com hemocromatose primária (41,8%, IC 95% 40,8 – 42,7) e secundária (41,7%, IC 95% 40,3 – 43,0),  $p=0,896$ , após ajuste para sexo e presença de sintomas. Os pacientes do sexo masculino apresentaram hematócrito inicial ajustado significativamente maior que os do sexo feminino, 42,7 (IC 95% 42,1 – 43,3) vs 40,7 (39,2 – 42,3), respectivamente ( $p=0,021$ ).

O índice de saturação da transferrina (IST) é considerado o teste mais sensível e precoce na detecção da sobrecarga de ferro na HH, com sensibilidade de 90%. Geralmente, encontra-se acima de 60% nos homens e acima de 50% nas mulheres sintomáticas. Apesar de a ferritina ser um marcador de fase aguda, ela pode ser um preditor para evolução da HH, nas suas complicações e no acompanhamento durante o tratamento nas sangrias terapêuticas, porém não tem especificidade como teste isolado na rastreabilidade da patologia. Contudo, principalmente, nos casos de C282Y homozigoto, fornece confirmação adicional, juntamente com o IST, para avaliar a penetrância fenotípica e a indicação de intervenção terapêutica, juntamente com ações multidisciplinares (AGUIAR et al., 2014; ADAMS, 2010).

Entre os 35 pacientes sintomáticos do nosso estudo, 30 do sexo masculino apresentaram um valor de ferritina próximo de 1000 ng/mL; em ambos os sexos, a média do IST foi igual ou maior que 45%, tendo como gene predominante envolvido o

---



C282Y. Contudo, a expressão do genótipo através do fenótipo pode ser influenciada por vários fatores externos, demonstrados neste trabalho pelas comorbidades encontradas nesses pacientes. Entre os resultados dos exames laboratoriais encontrados no nosso estudo, a FS na primeira consulta entre os pacientes masculinos assintomáticos variou de 331 ng/mL a 3942,44 ng/mL. Nos pacientes sintomáticos, variou de 291,3 ng/mL a 3801 ng/mL. Já no grupo das mulheres assintomáticas, a ferritina variou de 300 ng/mL a 951 ng/mL e, entre as sintomáticas, de 315 ng/mL a 1800 ng/mL. A média da FS foi de 988,15 ng/mL para os homens e de 675,60 ng/mL para as mulheres. Com relação ao IST, para os homens a média foi de 50% e para as mulheres, de 49%.

Waalén et al. (2008), em seu estudo, encontraram apenas um paciente, masculino, com 67 anos, com cirrose e história de alcoolismo, entre 20 casos de portadores da mutação C282Y homozigose com ferritina maior do que 1000 ng/mL. Outro estudo, realizado com pacientes com ferritina entre 200 ng/mL e 1000 ng/mL para mulheres e entre 300 ng/mL e 1000 ng/mL para homens, evidenciou que uma das causas dessa elevação pode ser por origem primária e que, dependendo da avaliação, as sangrias terapêuticas devem ter início antes que esse nível se eleve acima de 1000 ng/mL (ADAMS et al., 2013). Alguns autores sugerem que, em todos os pacientes com suspeita de HH ou com IST e/ou ferritina elevada, deveria pelo menos haver a pesquisa genética para o gene C282Y e H63D (SANTOS et al., 2012; CHERFANE et al., 2013).

O fígado desempenha um papel central no controle da homeostase de ferro. Assim, não é surpreendente que doenças hepáticas possam levar a alterações no metabolismo do ferro. Os portadores de HH podem desenvolver uma doença mais grave quando há doença hepática coexistente (WALLACE et al., 2009).

No nosso estudo, o anti-HCV era positivo em um paciente. Dois casos eram HBsAg positivo, em tratamento para hepatite B crônica. Nenhum paciente era positivo, concomitantemente, para hepatite B e hepatite C. Indivíduos com HH apresentam predisposição para certas infecções causadas por agentes etiológicos, a exemplo do

vírus da hepatite C. Mutações no gene HFE podem interferir no prognóstico de doenças hepáticas crônicas. No caso da hepatite C associada à HH, parece haver maior risco de sobrecarga de ferro e fibrose (BONINI-DOMINGOS, 2007).

Valenti et al. (2007) relataram que há relativa contribuição da sobrecarga de ferro pela HH e esteatose hepática para o desenvolvimento da hepatite crônica. Entretanto, outros fatores do próprio vírus e alterações metabólicas também participam do processo. Outra patologia associada a um caso de HH foi a Síndrome de Gilbert. Após revisão da literatura, foi encontrado um relato de caso que descreve a associação de vários diagnósticos e dificuldades de tratamento em um paciente de 18 anos, do sexo masculino, portador de HH, hepatite B crônica, Síndrome de Gilbert e colite ulcerativa (SIKORSKA et al., 2011). Esteatose hepática não é um componente da HH, contudo, há uma alta ocorrência de obesidade entre as populações propensas a desenvolver HH tipo 1. Logo, a esteatose é comum na HH (POWELL et al., 2005).

No nosso estudo, a biópsia hepática foi realizada em 10 pacientes; em 15 casos foi identificado depósito de ferro hepático; e 5 pacientes realizaram ressonância magnética T2\*, este em número reduzido, provavelmente, devido ao elevado custo do exame.

Valenti et al. (2010) evidenciaram, em seu estudo, que o predomínio de depósito de ferro nos hepatócitos com aumento do dano hepático foi maior nos casos de esteatose, porém, a mutação para o gene HFE não pode ser usada como fator isolado para definir acúmulo de ferro hepatocelular. Um estudo brasileiro de ocorrência de pacientes com esteatose hepática concluiu que o ferro não possui papel importante na patogenia da doença, nem na evolução esteato-hepatite não alcoólica, bem como que a pesquisa de rotina do gene HFE não é recomendada (ZAMIN et al., 2006).

No entanto, outros critérios devem ser avaliados para afastar a presença de outras comorbidades, a exemplo da etiologia genética, que poderia agravar o caso, ou mesmo

dificultar a interpretação diagnóstica e terapêutica. A maioria dos sintomas da doença é decorrente de alterações nas enzimas hepáticas, hepatomegalia e cirrose, perfazendo um percentual de 95% (YEN et al., 2006). Apesar de ser um método diagnóstico invasivo, é padrão ouro para confirmação da doença. Assim, é importante para quantificação do ferro hepático e na observação de sua distribuição no fígado por meio da biópsia hepática, para analisar intensidade e extensão de fibrose e para diagnosticar cirrose hepática. Esse procedimento está indicado nos pacientes portadores de hepatite B, hepatite C, em homozigotos C282Y com mais de 40 anos, alanina aminotransferase elevada e/ou FS>1000 ng/mL. (CANÇADO, 2010; BACON et al., 2011).

Com relação à DM, dos 10 pacientes que mencionaram ser portadores da patologia, apenas 5 apresentaram glicemia alterada (111mg/dl) durante a primeira consulta, entre os exames analisados. Um estudo caso-controle brasileiro, realizado em pacientes diabéticos, evidenciou que a mutação H63D estava associada com maior risco de DM tipo 2, mas parecia não conferir risco para as complicações crônicas da DM, e que ainda não foi encontrada associação da mutação C282Y com essa patologia (COLLI et al., 2010).

Apesar de depósitos de hemossiderina e fibrose estarem presentes no parênquima pancreático, principalmente identificados nas células exócrinas, nenhuma evidência de insuficiência pancreática foi documentada. Todavia, 30% a 60% dos pacientes com HH avançada apresentam DM, sendo 70% insulino-dependentes. Pode ocorrer tanto resistência à insulina, quanto diminuição da produção de insulina entre os indivíduos portadores de HH (ADAMS, 2004).

Níveis moderados de ferro estão associados à síndrome metabólica e a aumento da resistência à insulina, e, nesses casos, idosos podem sofrer maiores riscos (LI et al., 2013). A presença de DM piora o prognóstico da doença (SOUZA, 2001; ELLERVIK et al., 2013). Entre os resultados esperados pós-sangria, encontra-se o controle mais

fácil da DM, e, em alguns casos, ocorre redução da dose necessária de insulina (CANÇADO, 2010). Diabetes *mellitus* estava presente em 10 pacientes do nosso estudo.

Um paciente era portador de vitiligo associado com artralgia em articulação de membro superior (mão e punho esquerdo). A artropatia hemocromatótica ocorre em 20% a 70% dos indivíduos sintomáticos e pode estar mencionada na queixa inicial. A poliartropatia tende a envolver as articulações metacarpofalangeanas (principalmente a segunda e a terceira), interfalangeanas proximais, joelhos, punhos e articulações intervertebrais, geralmente, de forma simétrica. Ainda, podem ocorrer crises de pseudogota. A ocorrência e a gravidade se intensificam com a idade e podem piorar com as sangrias terapêuticas (SOUZA, 2001).

Na literatura, foi encontrado apenas um relato de caso de um paciente com 47 anos, contendo a associação do vitiligo com a HH (XEL et al., 1964). Identificou-se uma alteração das células CD4/CD8 em pacientes com HH sugerindo alterações nas respostas imunológicas desses indivíduos (VILLANI et al., 2010).

Várias evidências decorrentes de estudos experimentais em humanos sustentam o papel carcinogênico do ferro, na sua forma livre, ou ligado à transferrina. O risco de morte por carcinoma hepatocelular em indivíduos com HH é 100 vezes maior do que na população em geral, sendo diagnosticado em 30% dos pacientes em fase cirrótica da doença (SOUZA, 2001).

Em um estudo epidemiológico brasileiro, foi observado que, de 1.405 pacientes com carcinoma hepatocelular, 98% apresentavam cirrose e tinham como etiologia de base a hepatite C (54%), seguido do vírus da hepatite B (16%) e do alcoolismo (14%), havendo apenas 1 com HH (CARRILHO et al., 2010).

Em outro estudo epidemiológico, também brasileiro, em um período de 12 anos (1998-2010), foram analisadas 4.503 biópsias hepáticas, sendo 215 pacientes com

carcinoma hepatocelular. Como resultado, obteve-se uma média de idade de 57,3 anos, com predomínio masculino em 164 casos (76,2%). Entre as principais etiologias encontradas, o vírus C e o vírus B foram detectados em 88 (43%) e 47 (23%) dos pacientes, respectivamente. Além disso, apenas 1 caso de hemocromatose foi identificado. Destes, 112 pacientes (51%) tiveram como tratamento de escolha o transplante hepático (OSÓRIO et al., 2013).

Entre as doenças hematológicas e oncológicas tratadas previamente ao diagnóstico de HH, no nosso estudo foram constatados 2 casos de leucemia mieloide aguda, 1 caso de tricoleucemia, 1 caso de neoplasia de mama e 1 caso de neoplasia da tireoide.

O gene HFE causador da HH está relacionado ao antígeno leucocitário humano (HLA) classe I, com funções imunológicas ainda desconhecidas, mais indiretamente, relacionado na participação das funções imunológicas, atuando no transporte de ferro. O gene está localizado no telômero 6.5Mb, localizado no HLA-A.

Estudos recentes sugerem forte associação de HH C282Y e risco de desenvolver leucemia linfoblástica aguda (LLA) em crianças (DORAK et al., 2002; KENNEDY et al., 2014). Ainda, Dorak et al. (2002), em seu estudo, não encontraram a mesma relação com a mutação H63D. Contudo, em outro estudo, não foi evidenciada a correlação entre HH e LLA na infância (RODRIGUES-LÓPEZ et al., 2013). Entre os casos de leucemia mieloide aguda e linfoma não Hodgkin em adultos, não foi encontrada associação com HH (DORAK et al., 2002).

Em um estudo de revisão, foi abordada a correlação entre a HH, subdividindo-se nas duas principais mutações, C282Ye H63D, e algumas neoplasias – leucemias, câncer de mama, câncer cervical, câncer colorretal, câncer gástrico, glioma, câncer de próstata, câncer pulmonar, câncer ovariano –, com uma revisão bibliográfica extensa para cada tema. Como conclusão, foram evidenciados resultados muito inconsistentes entre os

fatores. Os subtipos de neoplasias mencionados como sugestivos de correlação de o gene HFE ser um fator de risco para maior suscetibilidade ao câncer foram: LLA na infância nas meninas e, em outro estudo, maior em meninos, câncer de mama em mulheres portadoras do gene H63D, redução do risco de câncer cervical, maior risco de desenvolver câncer colorretal, maior risco de câncer gástrico, maior risco de glioma, aumento de 20 vezes o risco de desenvolver carcinoma hepatocelular, maior risco de cirrose entre indivíduos com gene H63D. Para câncer de ovário, foi descrito o aumento do risco de desenvolver a doença e maior agressividade. Não foi encontrada relação com câncer de mama em homens, nem risco para câncer de próstata (WESTON, 2014).

Evidenciamos 1 caso com arritmia cardíaca que melhorou após início das sangrias terapêuticas. Nenhum caso de insuficiência cardíaca foi identificado e, em 6 casos, os pacientes eram hipertensos.

No sistema cardiovascular, podem ocorrer arritmias, principalmente, extrassístoles ventriculares e cardiomiopatia (ADAMS, 2004; BACON, 2007). Até mesmo em situações clínicas avançadas, pode-se obter uma boa resposta clínica após depleção de ferro através de sangrias (SOUZA, 2001). Um estudo prospectivo identificou 33% de pacientes com HH associado à siderose no miocárdio nos casos com ferritina acima de 1000 ng/mL (CARPENTER et al., 2013).

Outro trabalho de revisão mencionou que a doença cardíaca é a principal causa de morte nesses pacientes (CANÇADO, 2007). A expressão do gene HH é influenciada por fatores exógenos, entre os quais, o consumo de álcool (ALVAREZ et al., 2013).

Em nosso trabalho, tivemos apenas 1 paciente que relatou ingerir de uma a duas cervejas por dia e um quantitativo maior nos finais de semana, contudo, parou de beber durante o tratamento com sangrias. Um estudo retrospectivo realizado entre 1977 e 2002 identificou a influência da ingestão do álcool para expressão da HH com C282Y

em homozigose, aumentando o risco de desenvolver cirrose e câncer, sendo necessário orientar os pacientes a reduzirem a ingesta de álcool (SCOTET et al., 2003).

No nosso estudo, apenas 1 paciente realizou cirurgia ortopédica, com reparo de joelho. Um estudo sobre a ocorrência de HH, realizado em 199 pacientes que se submeteram à cirurgia ortopédica, principalmente, em joelhos, comparados com 917 indivíduos saudáveis, evidenciou que 21,9% dos pacientes submetidos ao procedimento eram jovens, contrapondo 1,7% dos indivíduos não portadores de HH, com idade inferior a 50 anos. Além disso, indicou que os pacientes com HH têm necessidade de múltiplos procedimentos ao longo da vida (SAHINBEGOVIC et al., 2010).

Com o intuito de correlacionar os dados clínicos com o subtipo do gene HFE e desordens metabólicas (IST>75%), foi realizado um estudo que concluiu que a prevalência de óbito entre os pacientes com HH se dá por insuficiência cardíaca, doença hepática (cirrose e carcinoma hepatocelular) e hipertensão, sendo a intervenção terapêutica precoce o único meio de prevenir as lesões em órgãos vitais (LANGE et al., 2014).

Em um trabalho de relato de caso, um caso clínico com evolução de 25 anos, com manifestações de HH e cirrose, com idade inicial de 38 anos e até os 63 anos, apresentou evolução favorável, devido à abstinência alcoólica e ao tratamento intensivo com flebotomias, reforçando a relevância do diagnóstico precoce (PINHO et al., 2008). Em um estudo desenvolvido durante 11,4 anos de seguimento de pacientes com HH, num total de 2.488 pacientes, 8% evoluíram para o óbito, sendo 19 de 203 pacientes com C282Y (9,4%) e 59 de 719 com C282Y em heterozigose (8,2%) (ALLEN et al., 2008).

Em outro estudo, com seguimento de 7,3 anos, foram identificados 24 óbitos. Nove desses pacientes expressavam a mutação C282Y em homozigose. Entre as causas de óbito, 9 foram por carcinoma hepatocelular, 2 por ICC, 1 por arritmia, 2 por

complicações de DM e 1 caso se tratou de septicemia pós-transplante hepático. Outras causas identificadas no estudo foram: infarto do miocárdio (n=1), pneumonia (n=1), câncer de pulmão (n=1), câncer de pâncreas (n=1), câncer cerebral (n=1) e neoplasia de mama (n=1). A taxa de sobrevida cumulativa para esses pacientes foi de 95% em 5 anos, 93% em 10 anos e 66% em 20 anos (WOJCIK et al., 2002).

Em trabalho realizado na Dinamarca para avaliar etiologia e prognóstico de falência cardíaca em pacientes com HH, observou-se que o gene HFE não parece ser um fator adicional para a etiologia de falência cardíaca (MOLLER et al., 2010).

Um trabalho realizado com 1.085 pacientes portadores do gene C282Y em homozigose, diagnosticados no período de 1996 a 2009 e tratados de acordo com protocolo recomendado, demonstrou que somente pacientes com ferritina acima de 2.000 tinham um maior aumento na mortalidade, principalmente, decorrente de comprometimento hepático (BARDOU-JACQUET et al., 2014).



## 6 CONCLUSÕES

Considerando os resultados obtidos, podemos concluir que:

1. A prevalência de hemocromatose hereditária entre os pacientes submetidos à sangria terapêutica entre 2011 e 2014 em um serviço de hemoterapia do norte do RS foi de 89 casos (47,1%).

2. As principais características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais do grupo de 89 pacientes com hemocromatose hereditária identificadas foram: 71 homens (79,72%), com média de idade de  $51,5 \pm 10,6$  anos; 80 pacientes (89,9%) eram procedentes da macrorregião da 6ª Coordenadoria Regional de Saúde (Passo Fundo); 87 (97,8%) autorreferiram ser de cor branca, etnia euro-brasileira. Trinta e dois pacientes (36,0%) tinham primeiro grau completo. Dos 36 sintomáticos (40,0%), as principais manifestações clínicas foram: artralgia (16 casos - 45,71%), astenia (13 - 37,14%), desconforto abdominal (8 - 22,85%), fadiga (5 - 7%) e depósito de ferro hepático (15 - 42,85%). Observou-se que os valores de saturação basal do IST eram significativamente maiores entre os indivíduos com hemocromatose hereditária, quando comparados àqueles com hemocromatose secundária.

3. As mutações genéticas determinantes da hemocromatose hereditária nessa população foram positivas para HFE (65 - 78,3%), para H63D (43 - 65,15%), para C282Y (25 - 37,87%) e para S65C (3 - 4,54%). Observou-se frequência significativamente maior de sintomas entre os pacientes com mutação envolvendo o gene C282Y. No nosso estudo, foi identificada a rara mutação em heterozigose mista H63D/S65C, em 1 caso (1,5%).

## REFERÊNCIAS

- ADAMS, P. C. Population screening for haemochromatosis. *Gut*, v. 46, p. 301-303, 2000.
- \_\_\_\_\_.; BRISSOT, P.; POWELL, L. W. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *Journal of Hepatology*, v. 33, p. 485-504, 2000.
- \_\_\_\_\_. Hemochromatosis. *Clinics in Liver Disease*, v. 8, p. 735-753, 2004.
- \_\_\_\_\_. et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *The New England Journal of Medicine*, v. 352, p. 1769-1778, 2005.
- \_\_\_\_\_.; BARTON, J. C. How I treat hemochromatosis. *Blood*, v. 116, p. 317-325, 2010.
- \_\_\_\_\_. et al. HFE mutations in Caucasian participants of the Hemochromatosis and Iron Overload Screening study with serum ferritin level < 1000 µg/l. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, v. 27, n. 7, p. 390-392, 2013.
- AGUIAR, K. M. et al. Mutações genéticas, métodos diagnósticos e terapêuticas relacionadas à hemocromatose hereditária. *Biotemas*, v. 27, n. 1, p. 133-142, 2014.
- ALLEN, K. J. et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *The New England Journal of Medicine*, v. 358, n. 3, p. 221-230, 2008.
- ÁLVAREZ, S. I. et al. Review and actualizations of molecular genetic diagnosis, symptoms, and diagnostic strategies of hereditary hemochromatosis. *Genetic Syndromes & Gene Therapy*, v. 4, n. 9, p. 1-20, 2013.
- ANDERSON, G. J. et al. Regulation of systemic iron homeostasis: how the body responds to changes in iron demand. *Biometals*, v. 20, p. 665-674, 2007.
- ÂNGULO, I. L. et al. Sangria terapêutica. *Medicina*, v. 32, p. 290-293, 1999.
- ARANDA, N. Effects of C282Y, H63D, and S65C HFE gene mutations, diet, and life-style factors on iron status in a general Mediterranean population from Tarragona, Spain. *Annals of Hematology*, v. 89, p. 767-773, 2010.
- ASSI, T. B.; BAZ E. Current applications of therapeutic phlebotomy. *Blood Transfusion*, v. 12, suppl. 1, p. 75-83, 2014.

BACON, B. R.; BRITTON, R. S. Hemochromatosis and iron storage disorders. In: SCHIFF, E. R.; SORRELL, M. F.; MADDREY, W. C. (Ed.). *Schiff's diseases of the liver*. 10. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. p. 1041-1061.

\_\_\_\_\_. et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD Practice Guideline. *Hepatology*, v. 54, n. 1, p. 328-343, 2011.

BADAMI, D. W.K. Phebotomy patterns in haemochromatosis patients and their contribution to the blood supply. *Journal of the New Zealand Medical Association*, v. 125, p. 29-34, 2012.

BARBOSA, K. V. B. D. et al. Hereditary hemochromatosis: population screening based on phenotype in Brazilian blood donors. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 39, n. 5, p. 349-351, 2005.

BARDOU-JACQUET, E. et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *Journal of Hepatology*, v. 23, p. 786-787, 2014.

BARJINDERJIT K.D. et al. Frequency of primary iron overload and HFE gene mutations (C282Y, H63D and S65C) in chronic liver disease patients in north India. *World Journal of Gastroenterology*, v. 13, n. 21, p. 2956-2959, 2007.

BARTON, J. C. Genotypic and phenotypic heterogeneity of African Americans with primary iron overload. *Blood Cells, Molecules and Diseases*, v. 31, n. 3, p. 309-310, 2003.

BITTENCOURT, P. L. et al. Analysis of HLA: a antigens and C282Y and H63D mutations of the HFE gene in Brazilian patients with hemochromatosis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 35, p. 329-335, 2002.

\_\_\_\_\_. et al. Analysis of the HFE and NON-HFE gene mutations in Brazilian patients with Hemochromatosis. *Clinics*, v. 64, n. 9, p. 837-841, 2009.

BONINI-DOMINGOS, C. R. Aumento de ferro, hemocromatose hereditária e defeitos no gene HFE. O que conhecemos na população brasileira? *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 29, n. 4, p. 339-343, 2007.

BRANDHAGEN, D. J. et al. Recognition and management of hereditary hemochromatosis. *American Family Physician*, v. 65, n. 5, p. 853-861, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Consulta Pública nº 44, de 16 de dezembro de 2010, sobre protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: sobrecarga de ferro*. Disponível em:

---

<<http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/consulta-publica/106706-44.html>>. Acesso em: 16 out. 2013.

\_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. *Portaria MS nº 2.712, de 12 de novembro de 2013*. Regulamento técnico dos procedimentos hemoterápicos. Brasília, Distrito Federal: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Sangue+Tecidos+e+Orgaos/Assunto+de+Interesse/Publicacoes+e+Apresentacoes/Legislacao>>. Acesso em: 25 nov. 2014.

\_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. *Portaria nº 853, de 5 de dezembro de 2011*. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: sobrecarga de ferro. Disponível em: <[http://www.bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2011/prt0853\\_05\\_12\\_2011.html](http://www.bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2011/prt0853_05_12_2011.html)>. Acesso em: 17 nov. 2013.

\_\_\_\_\_. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. *Resolução nº 196/96 versão 2012*. Aprova as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, Distrito Federal: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: <[http://conselho.saude.gov.br/web\\_comissoes/conep/arquivos/resolucoes/23\\_out\\_versao\\_final\\_196\\_ENCEP2012.pdf](http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/arquivos/resolucoes/23_out_versao_final_196_ENCEP2012.pdf)>. Acesso em: 30 mar. 2013.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. *Portaria nº 1.324, de 25 de novembro de 2013*. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: sobrecarga de ferro. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1324\\_25\\_11\\_2013.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1324_25_11_2013.html)>. Acesso em: 31 jul. 2014.

BRISSOT, P. et al. Hemochromatosis after the gene discovery: revisiting the diagnostic strategy. *Journal of Hepatology*, v. 28, p. 14-18, 1998.

\_\_\_\_\_. et al. Current approaches to the management of hemochromatosis. *American Society of Hematologic the Education Program*, p. 36-41, 2006.

\_\_\_\_\_. et al. Hereditary hemochromatosis: patients experience of the disease and flebotomy treatment. *Transfusion*, v. 51, n. 6, p. 1331-1338, 2011.

BUENO, S.; DUCH, C. R.; FIGUEIREDO, M. S. Mutations in the gene (C282Y, H63D, S65C) in a Brazilian population. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 28, n. 4, p. 293-295, 2006.

CALADO, R. T.; ALBERTO, F. L.; FALCÃO, R. P. Metabolismo do ferro. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, P. R.; PASQUIN, P. (Org.). *Hematologia: fundamentos e prática*. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 213-221.

---

CANÇADO, R. D. et al. Análise das mutações do gene HFE e dos alelos HLA-A em pacientes brasileiros com sobrecarga de ferro. *São Paulo Medical Journal*, v. 124, n. 2, p. 55-60, 2006.

\_\_\_\_\_. et al. Estudo das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE em doentes brasileiros com sobrecarga de ferro. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 29, n. 4, p. 351-360, 2007.

\_\_\_\_\_.; CHIATTONE, C. S. Visão atual da hemocromatose hereditária. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 32, n. 6, p. 469-475, 2010.

CANDORE, G. et al. Frequency of the HFE gene mutations in five Italian populations. *Blood Cells, Molecules and Diseases*, v. 29, n. 3, p. 267-273, 2002.

CARPENTER, J. P. et al. On myocardial siderosis and left ventricular dysfunction in hemochromatosis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, v. 15, n. 24, p. 1-9, 2013.

CARRILHO, F. J et al. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics*, v. 65, n. 12, p. 1285-1290, 2010.

CHERFANE, C. E. et al. Hereditary hemochromatosis: missed diagnosis or misdiagnosis? *The American Journal of Medicine*, v. 126, n. 11, p. 1010-1015, 2013.

COLLI, L. M. et al. Mutation H63D in the HFE gene confers risk for the development of type 2 diabetes mellitus but not for chronic complications. *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 25, n. 1, p. 25-30, 2010.

COOK, L. S. et al. Therapeutic Phebotomy. *The Art and Science of Infusion Nursing*, v. 33, n. 2, p. 81-88, 2010.

COSTA, M. et al. Effects of highly conserved major histocompatibility complex (MHC) extended haplotypes on iron and low CD8+T lymphocyte phenotypes in HFE C282Y homozygous hemochromatosis patients from three geographically distant areas. *Plos One*, v. 8, n. 11, p. 1-12, 2013.

COSTA-MATOS, L. et al. HFE Mutations and iron overload in patients with alcoholic liver disease. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 50, p. 35-41, 2013.

CROWNOVER, B. K.; COVEY, C. Hereditary hemochromatosis. *American Family Physician*, v. 87, n. 3, 2013.

DE DIEGO, C. et al. Frequency of HFE H63D, S65C, and C282Y mutations in patients with iron overload and controls from Toledo, Spain. *Genetic Test*, v. 8, n. 3, p. 263-267, 2004.

DEUGNIER, Y. M. et al. Liver pathology in genetic hemochromatosis: a review of 135 homozygous cases and their biochemical correlations. *Gastroenterology*, v. 102, n. 6, p. 2050-2059, 1992.

DORAK, M. T. et al. Hemochromatosis gene in leukemia and lymphoma. *Leukemia Lymphoma*, v. 43, n. 3, p. 467-477, 2002.

ELLIRVIK, C. et al. Total mortality by elevated transferrin saturation in patients with diabetes. *Diabetes Care*, v. 36, n. 9, p. 2646-2654, 2013.

ENNS, C. A. Possible roles of the hereditary hemochromatosis protein, HFE, in regulating cellular iron homeostasis. *Biological Research*, v. 39, p. 5-111, 2006.

ESTEVIÃO, I. F. Frequência dos mutantes C282Y e H63D do gene HFE e sua influência no metabolismo do ferro e na expressão da beta talassemia heterozigota. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 31, n. 1, p. 55-56, 2009.

FAHIM, F. et al. Iron overload. *Haematology Updates*, p. 11-16, 2011.

FEDER, J. N. et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nature Genetics*, v. 13, p. 399-408, 1996.

FERREIRA, A. C. S. et al. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the HFE gene of Brazilian individuals with clinical suspicion of hereditary hemochromatosis. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 30, n. 5, p. 379-383, 2008.

FRANCHINI, M. Recent acquisitions in the management of iron overload. *Annals of Hematology*, v. 84, n. 10, p. 640-645, 2005.

GOBBI, M. et al. Screening selected blood donors with biochemical iron overload for hemochromatosis: a regional experience. *Haematologica*, v. 89, p. 1161-1167, 2004.

GREER, J. P. et al. *Wintrobe's clinical hematology*. 11. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

GROTTO, H. Z. W. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 30, n. 5, p. 390-397, 2008.

\_\_\_\_\_. Fisiologia e metabolismo do ferro. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 32, n. 2, supl. 2, p. 8-17, 2010.

GURRIN, L. C. et al. HFE C282Y/H65D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity. *Hepatology*, v. 50, n. 1, p. 94-101, 2009.

ISHIZU, Y. et al. Clinical impact of HFE mutations in Japanese patients with chronic hepatitis C. *Journal Gastroenterology Hepatology*, v. 27, n. 6, p. 1112-1116, 2012.

JACKOWSKI, D.; REBELLO, E. S.; FAUCZ, F. R. Análise da frequência da mutação C282 na população paranaense. *Revista Estudos de Biologia*, v. 26, n. 55, p. 11-18, 2004.

JACOBS, E. M. G. et al. Changing aspects of HFE-related hereditary haemochromatosis and endeavours to early diagnosis. *The Netherlands Journal of Medicine*, v. 65, n. 11, p. 419-424, 2007.

KELLEY M. et al. Iron overload is rare in patient homozygous for the H<sup>63</sup>D mutation. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 28, n. 4, p. 198-202, 2014.

KENNEDY, A. E. et al. Examination of HFE associations with childhood leukemia risk and extension to other iron regulatory genes. *Leukemia Research*, v. 38, n. 9, p. 1055-1060, 2014.

LANGE, U. et al. Molecular genetic analysis and clinical aspects of patients with hereditary hemochromatosis. *Orthopade*, v. 43, n. 8, p. 772-779, 2014.

LEAL, F. P. Hemocromatose uma atualização de conceitos. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 1, n. 1, p. 18-26, 2013.

\_\_\_\_\_. et al. Ferritina em doadores de sangue de Maringá, Paraná, Brasil. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 7, n. 1, p. 5-12, 2014.

LEÃO, G. D. R. Análise das mutações C282Y e H65D no gene da proteína HFE em pacientes com hiperferritinemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 30, n. 3, p. 257-258, 2008.

\_\_\_\_\_. et al. Analysis of HFE genes C282Y, H63D, and S65D in patients with hyperferritinemia from northeastern in Brazil. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v. 28, n. 3, p. 178-185, 2014.

LEITMAN, S. F. Hemochromatosis: the new blood donor. *Hematology*, p. 645-650, 2013.

LI, J. et al. Association between serum ferritin levels and risk of the metabolic syndrome in Chinese adults: a population study. *Plos One*, v. 8, n. 9, p. 1-7, 2013.

MARTINELLI, A. L. C. et al. Hereditary hemochromatosis in a Brazilian university in São Paulo State (1990-2000). *Genetics and Molecular Research*, v. 4, n. 1, p. 31-38, 2005.



---

\_\_\_\_\_. Hemocromatose hereditária: muito além do HFE. *Sociedade Brasileira de Hepatologia*, p. 3-6, 2011.

MAST, A. E. et al. The impact of HFE mutations on haemoglobin and iron status in individuals experiencing repeated iron loss through blood donation. *British Journal of Haematology*, v. 156, n. 3, p. 388-401, 2012.

MAULE, W. J. et al. Heparidin. A brief review. *Medical Technology S.A.*, v. 27, n. 1, p. 9-16, 2013.

MEIER, P. Hemochromatosis gene HFE Cys282Tyr mutation analysis in a cohort of Northeast German hospitalized patients supports assumption of a North to South allele frequency gradient throughout Germany. *Clinical Laboratory*, v. 51, n. 9-10, p. 539-543, 2005.

MOLLER, D. V. et al. Hereditary hemochromatosis (HFE) genotype in heart failure: relation to etiology and prognosis. *BMC Medical Genetics*, v. 11, n. 117, p. 1-7, 2010.

MORETTI, D. et al. Relevance of dietary iron intake and bioavailability in the management of HFE hemochromatosis: a systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 98, p. 468-479, 2013.

OLIVEIRA, T. M. et al. Mutations in the HFE gene (C282Y, H63D, S65C) in a Brazilian population. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 39, n. 12, p. 1575-1580, 2006.

OLYNYK, J. K. et al. Hereditary hemochromatosis in the post HFE era. *Hepatology*, v. 48, n. 3, p. 991-1001, 2008.

OSÓRIO, F. M. F. et al. Epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in a referral centers of Minas Gerais, Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 50, n. 2, p. 97-100, 2013.

PANCH, S. R. et al. Initial serum ferritin predicts number of therapeutic phlebotomies to iron depletion in secondary iron overload. *Transfusion*, v. 55, n. 3, p. 611-622, 2015.

PIETRANGELO, A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*, v. 139, n. 2, p. 393-408, 2010.

PINHO, R. et al. Revisão das manifestações da hemocromatose. A propósito de um caso clínico com 25 anos de evolução. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*, v. 15, p. 161-167, 2008.

PORTO, G. et al. Heparidina: a molécula-chave na regulação do metabolismo do ferro. *Jornal Português de Gastroenterologia*, v. 19, n. 1, p. 26-32, 2012.



POWELL, E. E. et al. Steatosis is a cofactor in liver injury in hemochromatosis. *Gastroenterology*, v. 129, n. 6, p. 1937-1943, 2005.

POWELL, L. W. Genetic diagnosis of hemochromatosis: implications for prophylaxis and treatment. In: ARROYO, V.; BOSCH, J.; BRUGUERA, M. (Ed.). *Therapy in Liver Diseases*. Barcelona: Masson, 1999. p. 1107-1130.

\_\_\_\_\_. Diagnosis of hemochromatosis. *Seminars in Gastrointestinal Disease*, v. 13, n. 2, p. 80-88, 2002.

POZZATO, G. et al. Haemochromatosis gene mutations in a clustered Italian population: evidence of high prevalence in people of Celtic ancestry. *European Journal of Human Genetics*, v. 9, p. 445-451, 2001.

RIO GRANDE DO SUL. Secretaria Estadual da Saúde. *6ª CRS (Passo Fundo)*. Disponível em: <[http://www.saude.rs.gov.br/lista/163/6%C2%AA\\_CRS\\_\(Passo\\_Fundo\)>](http://www.saude.rs.gov.br/lista/163/6%C2%AA_CRS_(Passo_Fundo)>). Acesso em: 26 out. 2014.

RODRIGUEZ-LÓPEZ, R. et al. Diagnostic utility of HFE variants in Spanish patients: association with HLA alleles and role in susceptibility to acute lymphoblastic leukemia. *Gene*, v. 514, n. 1, p. 31-35, 2013.

SAHINBEGOVIC, E. et al. Hereditary hemochromatosis as a risk factor for joint replacement surgery. *The American Journal of Medicine*, v. 123, n. 7, p. 659-662, 2010.

SALGIA, R. J. et al. Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis. *Clinical Liver Disease*, v. 19, p. 187-198, 2015.

SALIOU, P. et al. Evidence for high importance of co-morbid factors in HFE C282Y/H63D patients cared by phlebotomies: results from an observational prospective study. *Plos One*, v. 8, n. 12, p. 1-6, 2013.

SALVIONI, A. et al. Prevalence of C282Y and E168X HFE mutations in an Italian population of North European ancestry. *Hematological – Journal of Hematology*, v. 88, n. 3, p. 250-255, 2003.

SANT'ANNA, J. S. et al. Análise da frequência de portadores de hemocromatose hereditária em banco de dados de um laboratório de análises clínicas na região Sul do Brasil. In: ENCONTRO INTERNACIONAL DE PRODUÇÃO CIENTÍFICA CESUMAR, 5, 2007, Maringá. *Anais...* Maringá: Cesumar, 2007.

SANTOS, P. C. J. L. et al. Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 31, n. 3, p. 192-202, 2009.

\_\_\_\_\_. et al. HFE gene mutations and iron status of Brazilian blood donors. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 43, p. 107-114, 2010.

\_\_\_\_\_. et al. Hereditary hemochromatosis: mutations in genes involved in iron homeostasis in Brazilian patients. *Blood Cells Molecular Disease*, v. 46, n. 4, p. 302-307, 2011.

\_\_\_\_\_.; KRIEGER, J. E.; PEREIRA, A. C. Molecular diagnostic and pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 13, n. 2, p. 1497-1511, 2012.

\_\_\_\_\_. et al. Non-HFE hemochromatosis. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 34, n. 4, p. 311-316, 2012.

SCOTET V. et al. Hereditary hemochromatosis: effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. *American Journal of Epidemiology*, v. 158, p. 129-134, 2003.

SHELDON, J. *Haemochromatosis*. London: Oxford University Press, 1935.

SIKORSKA, K. et al. Diagnosis and treatment difficulties in 18-years-old male patient with hereditary hemochromatosis, chronic hepatitis B, Gilbert syndrome and ulcerative colitis. *The Journal of the Polish Biochemical Society and of the Committee of Biochemistry and Biophysics Polish Academy of Science*, v. 58, n. 2, p. 251-254, 2011.

SIMON, M. et al. Letter: Idiopathic hemochromatosis associated with HL-A 3 tissular antigen [in French]. *Nouv Presse Med*, v. 4, p. 1432, 1975.

SOUZA, A. F. M.; FILHO, R. J. C.; CHEBLI, J. F. Hemocromatose hereditária. Relato de caso e revisão da literatura. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 38, n. 3, p. 194-202, 2001.

TAVILL, A. S. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology*, v. 33, p. 1321-1328, 2001.

\_\_\_\_\_.; ADAMS, P. C. A diagnostic approach to hemochromatosis. *Journal of Gastroenterology*, v. 20, p. 535-540, 2006.

TRIEB, C. et al. Diagnosis of hereditary hemochromatosis in the era of genetic testing. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 57, p. 2988-2994, 2012.

TROUSSEAU, A. Glycosurie: diabete sucre. *Clinique Med de l' Hotel de Paris*, v. 2, p. 663-698, 1865.

VALENTI, L. et al. Relative contribution of iron genes, dysmetabolism and hepatitis C virus (HCV) in the pathogenesis of altered iron regulation in HCV chronic hepatitis. *Hematological – Journal of Hematology*, v. 92, p. 1037-1042, 2007.

\_\_\_\_\_. et al. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, v. 138, n. 3, p. 905-1012, 2010.

VANCLOOSTER, A. et al. The quality of hereditary haemochromatosis guidelines: a comparative analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, v. 23, p. 215-220, 2014.

VIEIRA, F. J. V. *Porfíria cutânea tardia com mutações do gene da hemocromatose C282Y e H63D e análise retrospectivo do perfil de ferro em relação ao tratamento: estudo de 60 casos*. 2012. Tese (Doutorado em Ciências) – Programa de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

\_\_\_\_\_. et al. Precipitating factors of porphyria cutanea tard in Brazil with emphasis on hemochromatosis genew (HFE) mutations. Study of 60 patients. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 88, n. 4, p. 530-540, 2013.

VILLANI, K. J. et al. Hemocromatose hereditária relacionada ao gene HFE. *Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais*, v. 2, n. 1, p. 14-21, 2010.

VON RECKLINGHAUSEN, F. D. *Über Haemochromatose*. *Taggeblatt der Versammlung Deutscher Naturforscher and Aerzte in Heidelberg*, n. 62, p. 324-325, 1889.

WAALEN, J. et al. Screening for hemochromatosis by measuring levels: a more effective approach. *Blood*, v. 111, p. 3373-3376, 2008.

WALLACE, D. F. et al. Co-factors in liver disease: the role of HFE-related hereditary hemochromatosis and iron. *Biochimica Biophysica Acta*, v. 1790, n. 7, p. 663-70, 2009.

WESTON, C.; CONNOR, J. Evidence for the influence of the iron regulatory MHC class I molecule HFE on tumor progression in experimental models and clinical populations. *Translational Oncogenomics*, v. 6, p. 1-12, 2014.

WOJCIK, J. P. et al. Natural history of C282Y homozygotes for hemochromatosis. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, v. 16, n. 5, p. 297-302, 2002.

XEL, P. et al. Hemochromatosis and vitiligo. *Archives of Dermatology*, v. 90, n. 1, p. 34-37, 1964.

YEN, A. W. et al. Revisiting hereditary hemochromatosis: current concepts and progress. *The American Journal of Medicine*, v. 119, p. 391-399, 2006.

ZAMIN, I. et al. Prevalence of the hemochromatosis gene mutation in patients with Nonalcoholic steatohepatitis and correlation with degree of liver fibrosis. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 43, n. 3, p. 224-228, 2006.

## ANEXOS

Anexo A. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação da incidência e fatores associados à Hemocromatose Hereditária em pacientes submetidos à sangria terapêutica em um serviço de hemoterapia do norte do Rio Grande do Sul

**Pesquisador:** Cristiane da Silva Rodrigues de Araújo

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 35619414.5.0000.5342

**Instituição Proponente:** Universidade de Passo Fundo/Vice-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 809.528

**Data da Relatoria:** 30/09/2014

**Apresentação do Projeto:**

Estudo de coorte histórico (coorte retrospectiva) em pacientes submetidos à sangria terapêutica em um serviço de hemoterapia no período de 2011 a 2014. O estudo será realizado com os indivíduos atendidos no serviço de hemoterapia do Hospital São Vicente de Paulo, que já possuem o diagnóstico de hemocromatose e que realizam sangria terapêutica nesse serviço

**Objetivo da Pesquisa:**

A pesquisa visa determinar a incidência e os fatores associados à Hemocromatose Hereditária em pacientes submetidos à sangria terapêutica em um serviço de hemoterapia do norte do Rio Grande do Sul.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

No projeto não consta a avaliação de riscos e benefícios. No entanto, como se trata de projeto de análise de dados de prontuário pode ser considerada pesquisa de risco mínimo.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Nenhum

**Endereço:** BR 285- Km 171 Campus I - Centro Administrativo  
**Bairro:** Divisão de Pesquisa / São José **CEP:** 99.010-970  
**UF:** RS **Município:** PASSO FUNDO  
**Telefone:** (54)3316-8370 **Fax:** (54)3316-8798 **E-mail:** cep@upf.br

UNIVERSIDADE DE PASSO  
FUNDO/ PRÓ-REITORIA DE  
PESQUISA E PÓS-



Continuação do Parecer: 809.528

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Aprovado

**Recomendações:**

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

Aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

PASSO FUNDO, 27 de Setembro de 2014

Assinado por:  
Nadir Antonio Pichler  
(Coordenador)

**Endereço:** BR 285- Km 171 Campus I - Centro Administrativo  
**Bairro:** Divisão de Pesquisa / São José **CEP:** 99.010-970  
**UF:** RS **Município:** PASSO FUNDO  
**Telefone:** (54)3316-8370 **Fax:** (54)3316-8798 **E-mail:** cep@upf.br



Anexo B. Termo de consentimento do Centro de Gerenciamento em Pesquisas (CGP-  
HSVP) e Comissão de Pesquisas e Pós-Graduação (CPPG)

**Centro de Gerenciamento em Pesquisas (CGP- HSVP)**

**Comissão de Pesquisas e Pós-Graduação (CPPG)**

Passo Fundo, 7 de agosto de 2014.

**Parecer**

**Autor(a): Cristiane da Silva Rodrigues de Araújo.**

Orientador(a): Professor Luiz Antônio Bettinelli.

Responsável no HSVP: Dr. Antônio Alexandre Clemente de Araújo- Médico.

Caros Pesquisadores

A Comissão de Pesquisas e Pós-Graduação do Hospital São Vicente de Paulo analisou seu projeto de pesquisa intitulado: **“AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA EM PACIENTES SUBMETIDOS À SANGRIA TERAPÊUTICA EM UM SERVIÇO DE HEMOTERAPIA DO NORTE DO RS”** e **aprovou** o estudo, salientando que esse pode ser iniciado a partir dessa data.

Queremos lembrar da necessidade do pesquisador em manter o Centro de Gerenciamento (CGP-HSVP) atualizado, sobre o desenvolvimento científico dentro do Hospital, informando sobre a aprovação na Plataforma Brasil e lembrando de incluir o HSVP como Instituição coparticipante na folha de rosto do CONEP, informando também sobre as publicações ou apresentações dos resultados desta pesquisa (relatórios parciais e finais deverão ser encaminhados a este setor).

A comissão agradece a iniciativa em pesquisar no Hospital Ensino São Vicente de Paulo e deseja um ótimo trabalho aos pesquisadores, lembrando que sejam cumpridas as normas regulamentares do HSVP (a pesquisa não deve produzir riscos aos pacientes e ao Hospital).

Atenciosamente,



**Centro de Gerenciamento  
de Pesquisas (CGP-HSVP)**

Dr. Hugo Lisboa

Coordenador CGP-HSVP



Dra. Rejane Pedro

Gerente das Pesquisas- HSVP

Comissão de Pesquisas e Pós-Graduação (CPPG) do HSVP - Tel.: 54 3316 4095

da Associação Hospitalar Beneficente São Vicente de Paulo (Entidade de Fins Filantrópicos)  
Rua Teixeira Soares, 608 – Tel.: (0\*\*54) 3316.4000 – Fax.: (0\*\*54) 3316.4015 – CEP: 99.010-080 – PASSO FUNDO - RS

## Anexo C. Declaração de publicação



## Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Transfusion*.

Manuscript ID: Trans-2015-0150

Title: Evaluation of occurrence and associated factors to hereditary hemochromatosis in patients undergoing therapeutic phlebotomy

Authors: Araújo, Cristiane

Date Submitted: 26-Feb-2015

 Print  Return to Dashboard

---

© Thomson Reuters | © ScholarOne, Inc., 2014. All Rights Reserved.

ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.

ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.

 @ScholarOneNews |  System Requirements |  Privacy Statement |  Terms of Use

## APÊNDICES

Apêndice A. Solicitação de autorização do HSVP

**Universidade de Passo Fundo**  
**Faculdade de Educação Física e Fisioterapia**  
**Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano**

---

**Solicitação de autorização**

Passo Fundo, 07 de abril de 2014.

Ao Comitê de Pesquisa

Hospital São Vicente de Paulo

Passo Fundo-RS

Pelo presente, solicitamos a Vossa Senhoria autorização para o desenvolvimento do projeto de pesquisa “Prevalência da hemocromatose hereditária em pacientes submetidos à sangria terapêutica” junto ao Hospital São Vicente de Paulo. O objetivo geral do estudo é avaliar a prevalência da hemocromatose hereditária em pacientes submetidos à sangria terapêutica.

---

Cristiane da Silva Rodrigues de Araújo

---

Luiz Antonio Bettinelli

Apêndice B. Termo de compromisso para utilização de dados



**Título do projeto:**

Prevalência da hemocromatose hereditária em pacientes submetidos à sangria terapêutica

**Pesquisador Responsável:** Cristiane da Silva Rodrigues de Araújo

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos sujeitos da pesquisa, cujos dados serão coletados em prontuários dos pacientes do(a) do Hospital São Vicente de Paulo – Passo Fundo-RS. Concordam, igualmente, que essas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. Comprometem-se, igualmente, a fazer divulgação dessas informações coletadas somente de forma anônima.

Passo Fundo, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_.

<b>Nome dos Pesquisadores</b>	<b>Assinatura</b>
Cristiane da Silva Rodrigues de Araújo	
Luiz Antonio Bettinelli	

Apêndice C. Termo de consentimento do médico assistente para pesquisa em seu paciente

**Título:** Prevalência da hemocromatose hereditária em pacientes submetidos à sangria terapêutica

Pesquisadora Responsável: Cristiane da Silva Rodrigues de Araújo

**Protocolo CEP nº:**

**PACIENTE**

**Nome Completo:**

**Data de nascimento:** \_\_\_\_\_ **Sexo:** M (  ) F (  )

**Carteira de Identidade:**

Eu, \_\_\_\_\_, médico, CRM/RS n. \_\_\_\_\_, ciente dos objetivos e da metodologia de pesquisa que será desenvolvida, acima identificada, protocolada no COMITÊ DE ÉTICA NA PESQUISA DA UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO (CEP-UPF), autorizo a participação do paciente, acima identificado sob meus cuidados no momento.

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Médico

## Apêndice D. Instrumento de coleta de dados

## Pesquisa sobre hemocromatose hereditária em pacientes submetidos à sangria terapêutica

### Dados de identificação

Data da entrevista: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Matrícula: \_\_\_\_\_ SAME: \_\_\_\_\_

Nome da mãe: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_ / \_ / \_

Sexo: F ( ) M ( ) Idade: \_\_\_\_\_ Estado civil: ( ) solteiro ( ) casado ( ) divorciado  
( ) viúvo

Profissão: \_\_\_\_\_

Escolaridade: \_\_\_\_\_ anos de estudo

Etnia: Euro-brasileiro ( ) Afro-brasileiro ( ) Asiático ( ) Mistura de etnias ( )

OBS.: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ Aposentado: Sim ( ) Não ( ) \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

Região (macrorregião) \_\_\_\_\_

Data da primeira consulta: \_ / \_ / \_

QP: \_\_\_\_\_ Há \_\_\_\_\_

Assintomático: Sim ( ) Não ( )

Sinais /Sintomas/complicações:

Fadiga ( ) Astenia ( ) Artralgia ( ) Artropatia ( ) Dor abdominal ( ) Impotência ( )

Alterações pigmentação cutânea ( ) Perda da libido ( ) Amenorreia, menopausa precoce ( )

Depressão ( ) Hipotireoidismo ( ) Mialgia ( ) Insuficiência cardíaca digestiva ( ) Diabetes

*mellitus* ( ) Hipogonadismo ( ) Atrofia testicular ( ) Perda de peso ( ) Cirrose ( )

### Antecedentes pessoais:

Politransfundido/a: Não ( ) Sim ( ) Data da última transfusão: \_\_\_\_\_

Há quanto tempo: \_\_\_\_\_ Tipo de hemocomponente: \_\_\_\_\_ Quantas unidades: \_\_\_\_\_

OBS.:

Patologia prévia ou associada: \_\_\_\_\_

Intercorrências: \_\_\_\_\_

Uso de medicações: \_\_\_\_\_

Histórico de doação de sangue:

Nº de doações: \_\_\_\_\_

Etilismo? \_\_\_\_\_

Tabagismo? \_\_\_\_\_

Tratamento hormonal (mulheres)? \_\_\_\_\_

Terapia com ferro? \_\_\_\_\_

Hepatite? \_\_\_\_\_

---

### Antecedentes familiares:

Familiares com os mesmos sintomas?

Sim ( ) Não ( )

Familiar(s) com ferretina elevada:

Sim ( ) Não ( )

História de HH confirmada na família:

Não ( ) Sim ( ) Grau de parentesco: \_\_\_\_\_

Complicações da patologia: \_\_\_\_\_

**Diagnóstico:**

Mutação: C282Y (Homozigoto) (  ), C282Y/H63D (  ) H63D(Homozigoto) (  )  
S65C(  ) Outros \_\_\_\_\_

**Exame físico:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Exames complementares iniciais/evolução:**

Hemograma Data: \_/ \_/ \_

Hemoglobina: \_\_\_\_\_

Hematócrito: \_\_\_\_\_

Leucócitos: \_\_\_\_\_

Neutrófilos (%): \_\_\_\_\_

Linfócitos (%): \_\_\_\_\_

Plaquetas: \_\_\_\_\_

Ferritina: \_\_\_\_\_ Data: \_/ \_/ \_

Índice de saturação da transferretina: \_\_\_\_\_

TGO/AST: \_\_\_\_\_ Data: \_/ \_/ \_

TGP/ALT: \_\_\_\_\_

Sorologia para hepatite B e C: \_\_\_\_\_ Data: \_/ \_/ \_

Colesterol total e frações: \_\_\_\_\_

Triglicerídeos: \_\_\_\_\_

Glicemia de jejum: \_\_\_\_\_ Data: \_/ \_/ \_

Eletrocardiograma: \_\_\_\_\_ Data: \_/ \_/ \_

UGS de abdome: \_\_\_\_\_ Data: \_/ \_/ \_

Resultados de outros exames complementares realizados:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Depósito de ferro em órgão alvo: (  ) Sim (  ) Não

Tratamento com sangria terapêutica prévio:

(  ) Sim (  ) Não Desde quando: \_\_\_\_\_

Tratamento com sangria terapêutica:

Data início do tratamento: \_/ \_/ \_

Observações: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Apêndice E. Produção científica I – Artigo não publicado

## **Prevalência da hemocromatose hereditária em pacientes submetidos à sangria terapêutica**

### **Resumo**

Hemocromatose é uma doença decorrente do acúmulo gradual de ferro nos tecidos. A frequência e os resultados da sangria terapêutica entre pacientes com hemocromatose hereditária (HH) no Brasil é ainda pouco conhecida. Foi realizado um estudo de prevalência, com 222 pacientes submetidos à sangria entre março de 2011 e julho de 2014 em um serviço de hemoterapia, avaliando a prevalência de HH em 89 (47,1%) dentre os 189 (85,1%) pacientes com hiperferritinemia, suas características sociodemográficas, clínicas, níveis séricos de ferritina sérica (FS) e índice de saturação da transferrina (IST). No grupo da HH, foram identificados 71 homens (79,72%), com média de idade de  $51,5 \pm 10,6$  anos, sendo 36 (40,0%) sintomáticos e 65 (78,3%) positivos para mutação HFE. Observou-se que o IST era significativamente maior entre os indivíduos com hemocromatose primária (49,5%, IC 95% 43,2% – 55,7%), quando comparados àqueles com hemocromatose secundária (34,6%, IC 95% 27,5% 41,8%),  $p=0,001$ . Concluiu-se que: a mutação do C282Y na população em estudo foi discretamente maior do que aquela descrita para a população brasileira e inferior àquela do norte da Europa; outros genes também estavam associados à lesão de órgão-alvo; o IST constitui-se numa ferramenta fundamental para o diagnóstico da HH; a idade apresentada pela população em estudo reforça a necessidade de criação de protocolos e ações multidisciplinares direcionadas a essa patologia.

**Palavras-chave:** Hemocromatose. Polimorfismo genético. Ferritina sérica. Flebotomia.

### **Introdução**

Inicialmente, a hemocromatose hereditária (HH) era conhecida como uma doença idiopática e acreditava-se tratar-se de uma patologia rara, sendo identificada após sintomas, em fase final. Desde a importante descoberta do gene específico HFE, muitos avanços vêm sendo obtidos com relação ao conhecimento da fisiopatologia, ao diagnóstico precoce, à identificação de novas mutações, com caracterização de subtipos da doença e estabelecimento de protocolos de tratamento e rastreamento familiar. Mais



recentemente, demonstrou-se uma alta prevalência da doença, maior do que previamente era reconhecida (POWELL, 2002).

A hemocromatose hereditária é uma doença autossômica recessiva que se caracteriza por uma predisposição genética à absorção excessiva de ferro proveniente da dieta. No estágio final de evolução, observam-se danos estruturais e funcionais nos órgãos comprometidos (ENNS, 2006). O fígado, geralmente, é o órgão mais acometido pelo acúmulo de ferro, com conseqüente desenvolvimento de fibrose e evoluindo para cirrose, o que é um fator de risco para desenvolver o carcinoma hepatocelular (MARTINELLI, 2011).

Pacientes com diagnóstico estabelecido de HH e sobrecarga de ferro devem ser tratados com sangria terapêutica para a obtenção de depleção do ferro do organismo, seguida de sangrias de manutenção. Pacientes submetidos à depleção do ferro de maneira satisfatória e antes do desenvolvimento da cirrose ou da diabetes podem ter sobrevida normal (FRANCHINI, 2005; PIETRANGELO, 2010). A partir desse panorama, surge o objetivo geral do estudo: avaliar a prevalência de hemocromatose hereditária nos pacientes submetidos à sangria terapêutica entre 2011 e 2014 em um serviço de hemoterapia. Já o objetivo específico é descrever as características sociodemográficas, clínicas, laboratoriais e genéticas associadas à hemocromatose hereditária nessa população.

## **Materiais e métodos**

### **Desenho do estudo e participantes**

Foi realizado um estudo transversal, de prevalência, entre 222 pacientes submetidos à sangria entre março de 2011 e julho de 2014, em um serviço de hemoterapia pertencente a uma instituição hospitalar terciária, de ensino, com abrangência macrorregional. Avaliou-se a prevalência de hemocromatose hereditária entre os indivíduos com hiperferritinemia, bem como suas características sociodemográficas, clínicas, níveis séricos de ferritina sérica (FS) e índice de saturação da transferrina (IST). O recrutamento dos indivíduos do estudo foi realizado pela

pesquisadora, no banco de dados existentes, durante o período em que os pacientes estiveram em atendimento médico no referido serviço.

### **Variáveis laboratoriais**

A comprovação da hemocromatose hereditária deu-se mediante a presença de alteração no exame da mutação do gene HFE e/ou por descrição da patologia pelo médico assistente. Como valor de referência superior e índice de sobrecarga de ferro, foi utilizado, para o IST, o valor igual ou superior a 45% para ambos os sexos; para a ferritina sérica, os limites superiores de normalidade foram distintos de acordo com o sexo masculino e feminino, sendo 300µg/ e 200µg/l, respectivamente. Para hemoglobina (Hb) e hematócrito (Ht), foram utilizados como referência de limite inferior permitido na submissão de sangria terapêutica Hb:11g/dl e Ht:33%.

### **Crítérios de inclusão para realização de sangria terapêutica**

A sangria foi prescrita pelo médico assistente e reavaliada pela equipe médica do serviço de hemoterapia, perfazendo um total de 89 casos submetidos ao procedimento com diagnóstico de hemocromatose hereditária.

### **Análises estatísticas**

A tabela de dados foi criada no Microsoft Excel, e a análise estatística foi realizada com o auxílio do SPSS 17.0 para Windows. As variáveis categóricas foram expressas como frequência absoluta e relativa e as numéricas, como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (percentil<sub>25</sub> – percentil<sub>75</sub>), conforme apresentaram distribuição normal ou não normal. As proporções de sintomas entre indivíduos com e sem mutação do C282Y foram comparadas utilizando-se o qui-quadrado de Pearson. As comparações do índice de saturação da transferrina, ferritina basal e hematócrito entre pacientes com hemocromatose primária e secundária foram realizadas utilizando análise de variância com ajuste para sexo e sintomas. As médias marginais estimadas foram expressas com os respectivos intervalos de confiança de 95%. Considerou-se como estatisticamente significativos os testes com valor de probabilidade  $<0,05$ .

## Resultados

### Dados demográficos dos pacientes

Dos 222 pacientes submetidos à sangria terapêutica incluídos no estudo, em uma avaliação global, 186 (83,8%) eram do sexo masculino, e a média de idade era de  $54,9 \pm 12,3$  anos. Com relação ao nível de escolaridade, 91 (41%) tinham 1º grau completo, e sobre a ascendência, 219 (98,6%) autorreferiram ser brancos, de origem europeia. A 6ª Coordenadoria Regional de Saúde, identificada como de Passo Fundo, foi a região de maior concentração de pacientes. Situa-se na região sul do Brasil, no norte do estado do Rio Grande do Sul e é composta por 22 municípios. A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas da população em estudo.

**Tabela 1.** Características sociodemográficas da população em estudo, estratificada por indicação da sangria (n= 222).

	Global (n=222)	Indicação da sangria terapêutica			
		Poliglobulia primária (n=11)	Poliglobulia secundária (n=22)	Hemocromatose primária (n=89)	Hemocromatose secundária (n=100)
Idade (anos)	54,9 ± 12,3	62,6 ± 13,2	56,2 ± 17,3	51,5 ± 10,6	56,8 ± 11,7
Idoso	79 (35,6%)	7 (63,6%)	10 (45,5%)	21 (23,6%)	41 (41,0%)
Sexo masculino	186 (83,8%)	5 (45,5%)	19 (86,4%)	71 (79,8%)	91 (91,0%)
Procedência					
Passo Fundo	197 (88,7%)	9 (91,8%)	19 (86,4%)	80 (89,9%)	89 (89,0%)
RS – Outros	21 (9,5%)	2 (18,2%)	3 (13,6%)	7 (7,9%)	9 (9%)
Santa Catarina	3 (1,4%)	—	—	2 (2,2%)	1 (1,0%)
Paraná	1 (0,5%)	—	—	—	1 (1,0%)
Escolaridade					
Analfabeto	22 (9,9%)	—	1 (4,5%)	10 (11,2%)	11 (11,0%)
1º grau	91 (41,0%)	5 (45,5%)	11 (50,0%)	32 (36,0%)	43 (43,0%)
2º grau	58 (26,1%)	2 (18,2%)	9 (40,0%)	20 (22,5%)	27 (27,0%)
3º grau	51 (23,0%)	4 (36,4%)	1 (4,5%)	27 (30,3%)	19 (19,0%)
Ascendência					
Europeia	219 (98,6%)	11 (100%)	22 (100%)	87 (97,8%)	99 (99,0%)
Africana	3 (1,4%)	—	—	2 (2,2%)	1 (1,0%)
Indígena	1 (0,5%)	—	—	1 (1,1%)	—

Valores expressam frequência absoluta e relativa ou média ± desvio padrão.

### Características clínicas e laboratoriais

Quanto à indicação da sangria terapêutica, 33 indivíduos (14,9%) eram portadores de poliglobulias e 189 (85,1%) de hemocromatoses. Dentre as poliglobulias, 11 (33,3%) eram primárias e 22 (66,7%) secundárias. Dos 189 pacientes com hemocromatose, 89 (47,1%) eram hereditárias e 100 (52,9%) secundárias, conforme Tabela 2.

**Tabela 2.** Características clínico-laboratoriais da população em estudo, estratificada por indicação da sangria (n= 222).

	Indicação da sangria terapêutica				
	Global (n=222)	Poliglobulia primária (n=11)	Poliglobulia secundária (n=22)	Hemocromatose primária (n=89)	Hemocromatose secundária (n=100)
Doação prévia	24 (10,8%)	—	2 (9,1%)	11 (12,4%)	11 (11,0%)
Transfusão prévia	9 (4,1%)	—	1 (4,5%)	1 (1,1%)	7 (7,0%)
História familiar	29 (13,1%)	—	—	25 (28,1%)	4 (4,0%)
Sintomas	69 (31,1%)	7 (63,6%)	6 (27,3%)	36 (40,4%)	20 (20,0%)
Comorbidades					
<i>Hepáticas</i>	62 (27,9%)	—	—	31 (34,8%)	31 (31,0%)
<i>Endocrinológicas</i>	28 (12,6%)	—	3 (13,6%)	10 (11,2%)	15 (15,0%)
<i>Dislipidemia</i>	28 (12,6%)	—	—	17 (19,1%)	11 (11,0%)
<i>Hemato/oncológicas</i>	28 (12,6%)	—	1 (4,5%)	10 (11,2%)	6 (6,0%)
<i>Cardiovasculares</i>	36 (16,2%)	1 (9,1%)	8 (36,4%)	13 (14,6%)	14 (14,0%)
<i>Nefrológicas</i>	3 (1,4%)	—	3 (13,6%)	—	—
<i>Pneumológicas</i>	5 (2,3%)	—	4 (18,2%)	—	1 (1,0%)
<i>Gastroenterológicas</i>	2 (0,9%)	—	—	—	2 (2,0%)
<i>Outras</i>	8 (3,6%)	—	2 (9,1%)	4 (4,5%)	2 (2,0%)
Hematócrito basal (%)	43,9 ± 5,2	50,9 ± 4,5	52,2 ± 7,4	42,7 ± 3,7	42,4 ± 3,1

*Valores expressam frequência absoluta e relativa ou média ± desvio padrão.*

Apenas 11 indivíduos (12,4%) foram doadores de sangue previamente, com predomínio de doações esporádicas, e uma (1,1%) paciente com diagnóstico de HH associado à esferocitose foi submetida a múltiplas transfusões sanguíneas, 12 unidades de hemácias no total, durante a gestação. Ao analisar o histórico de antecedentes familiares com o diagnóstico de HH ou suspeita da patologia, 25 pacientes (28,1%) mencionaram ter, pelo menos, um familiar com HH, ou com quatro com suspeita. Destes, 18 (72,0%) eram do sexo masculino e 7 (28,0%) do sexo feminino. Ainda, 19 (29,23%) apresentaram estudo genético positivo. Dos 4 (4,0%) casos de hemocromatose secundária que referiram história familiar para HH, nenhum havia realizado estudo genético, conforme Tabela 2.

Dentre os 189 indivíduos com hiperferritinemia (hemocromatose primária e secundária), 83 (43,91%) realizaram investigação genética direcionada para o gene HFE, tendo 17 (20,4%) sido negativos para mutações genéticas e considerados como portadores de hemocromatose secundária. Dos 66 restantes (79,5%), 65 (78,3%) eram positivos para mutação HFE e 1 (1,2%), mesmo na ausência de mutação para o subtipo 1 de HH, foi considerado como portador de HH. Dentre as mutações identificadas, observou-se mutação H63D em heterozigose em 24 (36,9%) e homozigose em 13 (20,0%), C282Y em heterozigose em 12 (18,8%) e em homozigose em 8 (12,3%), S65C em heterozigose em 2 (3,1%), C282Y/H63D em 5 (7,7%) e H63D/S65C em 1 (1,5%).

Entre os genes envolvidos no gene HFE, foram encontrados 43 casos (65,15%) para H63D, seguidos de 25 (37,87%) para o gene C282Y e de 3 casos (4,54%) para o S65C.

Dos 2 pacientes que relataram ser de origem europeia e africana, não se obteve o resultado da mutação genética. No entanto, quanto ao paciente que mencionou ser de origem europeia e indígena, o genótipo era C282Y em heterozigose.

Dentre os 89 indivíduos com hemocromatose primária, 36 (40,0%) apresentavam sintomas atribuíveis a essa patologia, sendo 31 (86,0%) homens e 5 (14,0%) mulheres. Observou-se frequência significativamente maior de sintomas entre os sujeitos com mutação envolvendo o C282Y, quando comparados aos demais, 15 (60,0%) vs 14 (35,0%),  $p=0,049$ . A Tabela 3 descreve medidas hematimétricas dos pacientes com hemocromatose primária e secundária para os quais estas estavam disponíveis.

**Tabela 3.** Hematimetria entre pacientes com hemocromatose primária e secundária.

	Indicação da sangria terapêutica	
	Hemocromatose primária	Hemocromatose secundária
IST basal (%)	50,8 ± 17,8 (n=43)	35,0 ± 12,8 (n=26)
Ferritina basal (ng/mL)	958,6 ± 646,6 (n=79)	809,3 ± 353,6 (n=76)
Hematócrito basal (%)	42,7 ± 3,7 (n=89)	42,4 ± 3,1 (n=100)
<i>Média ± desvio padrão.</i>		

Observou-se que os valores de saturação basal do índice de saturação da transferrina (IST) eram significativamente maiores entre os indivíduos com hemocromatose primária (49,5%, IC 95% 43,2% – 55,7%), quando comparados àqueles com hemocromatose secundária (34,6%, IC 95% 27,5% 41,8%),  $p=0,001$ , após ajuste para sexo e presença de sintomas, ambos sem efeito estatisticamente significativo.

Não se observou diferença estaticamente significativa quanto aos valores da ferritina basal entre os sujeitos com hemocromatose primária (887,5 ng/mL, IC 95% 735,9 ng/mL – 1039,1 ng/mL) e secundária (148,4 ng/mL, IC 95% 439,1 ng/mL – 1025,7 ng/mL),  $p=0,355$ , após ajuste para sexo e presença de sintomas, ambos sem efeito estatisticamente significativo.

Não se observou diferença estatisticamente significativa quanto ao hematócrito basal entre indivíduos com hemocromatose primária (41,8%, IC95% 40,8 – 42,7) e

secundária (41,7%, IC95% 40,3 – 43,0),  $p=0,896$ , após ajuste para sexo e presença de sintomas. Os indivíduos do sexo masculino apresentaram hematócrito basal ajustado significativamente maior que os do feminino, 42,7 (IC 95% 42,1 – 43,3) vs 40,7 (39,2 – 42,3), respectivamente ( $p=0,021$ ).

Entre os pacientes com hemocromatose hereditária submetidos à sangria terapêutica, o valor do Ht variou de 34% a 50%, com uma média de 42,28%. Para os homens, o valor mínimo de Ht foi de 34% e o máximo, de 50%. Já para as mulheres, o valor de Ht mínimo foi de 34% e o máximo, de 48%, com uma média de 40,44%.

Os principais sintomas e sinais referidos pelos pacientes com hemocromatose hereditária estratificados por sexo estão descritos, separadamente, na Tabela 4.

**Tabela 4.** Sintomas e sinais referidos pelos pacientes com hemocromatose hereditária estratificados por sexo (n=89).

	Sexo	
	Masculino (n=71)	Feminino (n=18)
Impotência	1 (1,4%)	—
Fadiga	5 (7,0%)	—
Astenia	10 (14,1%)	3 (16,7%)
Artralgia	14 (19,7%)	2 (11,1%)
Artropatia	1 (1,4%)	—
Mialgia	1 (1,4%)	1 (5,6%)
Dor ou desconforto abdominal	7 (9,9%)	1 (5,6%)
Hiperpigmentação da pele	2 (2,8%)	—
Lesões cutâneas	2 (2,8%)	—
Arritmia cardíaca	1 (1,7%)	—
Visceromegalia	1 (1,4%)	—
Depósito hepático de ferro	13 (18,3%)	2 (11,1%)

*Valores expressam frequência absoluta e relativa*

Na Tabela 5, estão descritos, de uma forma estratificada, subtipos dos genes HFE entre os pacientes que realizaram investigação genética.

**Tabela 5** - Sintomas e sinais referidos pelos pacientes com hemocromatose hereditária estratificados por mutação (n=89).

	Mutação						
	C282Y Hetero (n=12)	C282Y Homo (n=8)	H63D Hetero (n=24)	H63D Homo (n=13)	S65C Hetero (n=2)	C282Y/H 63D (n=5)	H63D/S6 5C (n=1)
Impotência	1 (8,3%)						
Fadiga	1 (8,3%)	1 (12,5%)	1 (4,2%)	1 (7,7%)	—	1 (20,0%)	—
Astenia	3 (25,0%)	2 (25,0%)	3 (12,5%)	1 (7,7%)	1 (50,0%)	2 (40,0%)	—
Artralgia	3 (25,0%)	2 (25,0%)	5 (20,8%)	1 (7,7%)	1 (50,0%)	—	—
Artropatia	—	—	—	—	—	—	—
Mialgia	—	1 (12,5%)	—	1 (7,7%)	—	—	—
Dor ou desconforto abdominal	1 (8,3%)	3 (37,5%)	4 (16,7%)	—	—	—	—
Hiperpigmentação da pele	—	1 (12,5%)	—	—	—	—	—

## Discussão

Em nosso estudo, quanto à indicação da sangria terapêutica, 33 pacientes (14,9%) eram portadores de poliglobulias e 189 (85,1%) de hemocromatoses. Dentre as poliglobulias, 11 (33,3%) eram primárias e 22 (66,7%) secundárias. Dos 189 casos de hemocromatose, 89 (47,1%) eram hereditárias e 100 (52,9%) secundárias.

Com relação à sangria terapêutica, Panch et al. (2014) publicaram um trabalho retrospectivo de 14 anos, do período de 1998 a 2012, abordando, entre causas de indicação de sangria terapêutica, casos de hiperferritinemia secundária, não relacionados à politransusão ou a poliglobulias, com o total de 11 casos (11%), realizadas no departamento de medicina transfusional da instituição.

Na literatura brasileira, foi identificado apenas um estudo sobre o tema, realizado em um hemocentro em Ribeirão Preto, São Paulo, no período de novembro de 1997 a agosto de 1998, cujo resultado encontrado no total de 105 sangrias terapêuticas realizadas foi de acordo com as indicações 76 (72%) poliglobulias secundárias, 16 (15%) por policitemia vera, 4 (4%) por porfiria cutânea tardia com ou sem hepatite C e 9 (9%) por hemocromatose hereditária (ANGULO, 1999).

Dentre os 189 indivíduos do nosso estudo com hiperferritinemia, 83 (43,91%) realizaram investigação genética direcionada para o gene HFE, 17 (20,4%) foram

negativos para mutações genéticas e foram considerados como hemocromatose secundária. Dos 66 (79,5%) restantes, 65 (78,3%) eram positivos para mutação HFE, e 1 (1,2%), mesmo na ausência de mutação para o subtipo 1 de HH, foi considerado como portador de hemocromatose hereditária.

Em um trabalho realizado no Rio Grande do Norte, foram investigados 183 pacientes com histórico de hiperferritinemia, evidenciando a frequência das mutações C282Y e H63D para o gene HFE, entre pacientes de ambos os sexos, na faixa etária entre 15 e 70 anos. Dos pacientes analisados, 94 (51,4%) apresentaram ausência de mutação e 89 (48%) apresentaram algum tipo de mutação, 9 (5%) C282Y em heterozigose, 2 (1,1%) C282Y em homozigose, 56 (31%) H63D em heterozigose, 16 (8,7%) H63D em homozigose e 6 (3,3%) em heterozigose mista (H63D/C282Y). Com relação ao sexo, foi identificada maior concentração de ferritina sérica no masculino (LEÃO, 2008).

De acordo com a mesma autora, devido à alta ocorrência da hemocromatose hereditária na região estudada, seria indicada, principalmente, em portadores de hiperferritinemia, a investigação genética para o gene HFE, uma vez que o tratamento apresenta boa eficácia e baixo custo, evitando a progressão natural da doença (LEÃO, 2008). Em um estudo em 2013, foi realizada uma revisão diagnóstica dos casos de pacientes com hemocromatose hereditária submetidos à sangria terapêutica entre janeiro de 2002 e maio de 2012, no qual foi demonstrada a possibilidade de erro ou de ausência de diagnóstico, enfatizando, dessa forma, que todos os casos suspeitos de hemocromatose primária, antes de iniciar o programa de sangria terapêutica, deveriam ter o teste genético confirmado (CHERFANE et al., 2013).

No nosso estudo, o grupo de 89 (47,1%) pacientes com hemocromatose hereditária era constituído por 71 homens (79,72%), com média de idade de  $51,5 \pm 10,6$  anos no início de tratamento. A maioria, 87 (97,8%), autorreferiu ser de cor branca, etnia euro-brasileira. Ao analisar o histórico de antecedentes familiares com o diagnóstico de HH ou suspeita da patologia, 25 pacientes (28,1%) mencionaram ter, pelo menos, um familiar com HH ou quatro com suspeita. A hemocromatose hereditária é raramente diagnosticada antes dos 20 anos, estando a maioria dos pacientes



sintomáticos entre 40 e 50 anos (WOJCIK et al., 2002; FERREIRA et al., 2008; CROWNOVER; COVEY, 2013).

Entretanto, vários estudos relatam que outros fatores genéticos e ambientais podem modificar a penetrância fenotípica por meio das manifestações clínicas e bioquímicas da expressão do gene C282Y em homozigose, como a possibilidade da disparidade do haplótipo A\*01-B\*08 ou A\*03-B\*07 nos homens e mulheres ser um ponto determinante na regulação da expressão do gene (OLYNYK et al., 2008; COSTA et al., 2013).

Entretanto, vários estudos relatam a existência de outros fatores genéticos e ambientais que podem modificar a penetrância fenotípica por meio das manifestações clínicas e bioquímicas da expressão do gene C282Y em homozigose, como a possibilidade de a disparidade do haplótipo A\*01-B\*08 ou A\*03-B\*07 nos homens e nas mulheres ser um ponto determinante na regulação da expressão do gene (OLYNYK et al., 2008; COSTA et al., 2013).

Dessa forma, a orientação para familiares de primeiro grau de pacientes com hemocromatose primária deve ser a partir de 20 anos realizar o teste genético e o índice de saturação da transferrina (TAVILL, 2001; MARTINELLI et al., 2005).

Além do genético, outros fatores podem aumentar o risco de HH: história familiar de HH, ser descendente de indivíduos oriundos do norte da Europa ou da região ocidental (Céltica), história familiar de doença hepática e história familiar de diabetes mellitus tipo I (FAHIM et al., 2011). Entre as comorbidades, a presença de hepatite C, consumo excessivo de álcool ou anemia hereditária estão relacionados como fator de risco para aumentar o depósito de ferro e representam um agravante para o prognóstico da patologia (CANÇADO et al., 2007).

Existe um assunto controverso na literatura, o qual diz respeito à utilização do sangue total coletado do doente com HH durante o procedimento de flebotomia para utilização transfusional. A legislação brasileira, Portaria MS nº 2.712, de 12 de novembro de 2013, restringe o número de doações ao ano, limitando, assim, a utilização desse sangue. No Brasil, seria inviável, principalmente na fase de indução, pois, de acordo com essa mesma legislação hemoterápica, os homens só podem doar 4 vezes a cada 12 meses, com intervalo de 2 meses, e as mulheres, 3 vezes, nesse mesmo

intervalo, a cada 3 meses. Na fase de manutenção, em que normalmente são necessárias de 3 a 4 sangrias por ano, poderia ser viável, no entanto, não seria abordado como paciente, mas sim como doador.

No nosso trabalho, apenas 11 indivíduos (12,4%) foram doadores de sangue previamente. Doador com suspeita de sobrecarga de ferro com história familiar ou quadro clínico sugestivo deve ser encaminhado para investigação médica, preferencialmente, pelo hematologista ou hepatologista (LEAL et al., 2014). De acordo com Mast et al. (2012), mais de 30% dos doadores de sangue possuem mutações HFE. Alguns países europeus permitem a doação nestes casos, até mesmo pela alta ocorrência desta patologia nestas regiões (ADAMS; BARTON, 2010).

A maioria dos nossos pacientes – 73 (82,95%) – era procedente da 6ª CRS (Passo Fundo). A população do norte do Rio Grande do Sul, como outras regiões brasileiras, é heterogênea, e a designação da etnia foi caracterizada pelos próprios pacientes. A frequência de doentes com hemocromatose hereditária homocigotos para mutação C282Y encontra-se entre 60% e 100% dependendo da população estudada, seguida pelas demais mutações: 0 a 7% para o genótipo C282Y/H63D, 0 a 4% para genótipo H63D/H63D, 0 a 15% para H63D em heterocigose e 0 a 21% com genótipo normal (CANÇADO et al., 2007). As mutações C282Y e H63D ainda são alvo de estudos brasileiros, contudo, representam dois terços dos pacientes brasileiros com hemocromatose hereditária, sinalizando a presença, provavelmente, de outras mutações do gene HFE, como o S65C, ou por outros genes relacionados ao metabolismo do ferro (BONINI-DOMINGOS, 2007).

Entre os genes envolvidos no gene HFE, foram encontrados 43 casos (65,15%) para H63D, seguidos por 25 (37,87%) para o gene C282Y e para o S65C, 3 casos (4,54%). O genótipo C282Y é encontrado em mais de 90% dos doentes com HH do norte da Europa e mais de 80% dos norte-americanos. Contudo, há diminuição da frequência do norte para o sul da Europa, 96% na Grã-Bretanha, 64% na Itália e 39% na Grécia, respectivamente (SANTOS et al., 2009). No nosso estudo, dentre os 89 indivíduos com hemocromatose primária, 36 (40,0%) apresentavam sintomas atribuíveis a essa patologia, sendo 31 homens (86,0%) e 5 mulheres (14,0%). Observou-se frequência significativamente maior de sintomas entre os sujeitos com mutação

envolvendo o C282Y, quando comparados com os demais, 15 (60,0%) vs 14 (35,0%),  $p=0,049$ .

Existem mais de 20 mutações do gene HFE, sendo as mutações mais envolvidas na HH as C282Y e H63D (FERREIRA et al., 2008). A penetrância clínica dessa patologia é muito variável, representando 10% dos casos em homozigose para o gene C282Y. Representa fenotipicamente entre homens 24% a 43% dos casos e entre as mulheres, de 1% a 14% (SALGIA et al., 2015). A presença de mutações para HH, associada à evidência de sobrecarga de ferro, com pelo menos dois resultados, aumento do índice de saturação da transferrina (IST) e dos níveis séricos de ferritina, constitui o padrão ouro para o diagnóstico de HH (SANTOS et al., 2009). O diagnóstico precoce com início da terapêutica com flebotomias aumenta a sobrevida dos pacientes com HH (PIETRANGELO, 2010). No nosso trabalho, observou-se que os valores de saturação basal do índice de saturação da transferrina eram significativamente maiores entre os indivíduos com hemocromatose primária, quando comparados àqueles com hemocromatose secundária. Contudo, não se observou diferença estaticamente significativa quanto aos valores da ferritina basal entre os sujeitos com hemocromatose primária e secundária.

Independentemente de se confirmar o diagnóstico genotípico, a presença de sobrecarga já indica o início do tratamento com sangria, no intuito de remover o excesso de ferro (BRISSOT et al., 2006). A aplicação da sangria terapêutica para reduzir essa sobrecarga é uma prática reconhecida há, pelo menos, 50 anos (ADAMS; BARTON, 2010). Esse procedimento estimula a eritropoiese e mobiliza o ferro das células parenquimais, assim como outros sítios de estocagem.

Conclui-se que: a mutação do C282Y na população em estudo foi discretamente maior que a descrita para a população brasileira e inferior àquela do norte da Europa; outros genes, que não o C282Y, estavam associados à lesão de órgão-alvo; o IST constitui-se numa ferramenta fundamental para o diagnóstico da HH; a média de idade no início do tratamento apresentada pela população sinaliza um diagnóstico tardio, reforçando a importância de ações multidisciplinares.

## Agradecimentos

À equipe de médicos e enfermeiros e aos demais colaboradores do Serviço de Hemoterapia do Hospital São Vicente de Paulo (SHHSVP) que participam das rotinas de sangrias terapêuticas ambulatoriais, os quais, de um modo ou de outro, colaboraram na realização deste trabalho.

Aos médicos assistentes que encaminharam seus pacientes para realização de sangria terapêutica no SHHSVP.

## Referências

1. ADAMS, P. C.; BARTON, J. C. How I treat hemochromatosis. **Blood**, v. 116, p. 317-325, 2010. doi:10.1182/blood-2010-01-261875.
2. ANGULO, I. L. et al. Sangria terapêutica. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 32, p. 290-293, 1999.
3. BONINI-DOMINGOS, C. R. Aumento de ferro, hemocromatose hereditária e defeitos no gene HFE. O que conhecemos na população brasileira? **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 4, p. 339-343, 2007.
4. BRASIL. **Portaria MS nº 2.712, de 12 de novembro de 2013**. Regulamento técnico dos procedimentos hemoterápicos. Brasília, Distrito Federal: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Sangue+Tecidos+e+Orgaos/Assunto+de+Interesse/Publicacoes+e+Apresentacoes/Legislaao>>. Acesso em: 25 nov. 2014.
5. BRISSOT, P. et al. Current approaches to the management of hemochromatosis. **American Society of Hematologic The Education Program**, p. 36-41, 2006.
6. CANÇADO, R. D. et al. Estudo das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE em doentes brasileiros com sobrecarga de ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 4, p. 351-360, 2007.
7. CHERFANE, C. E. et al. Hereditary hemochromatosis: missed diagnosis or misdiagnosis?. **The American Journal of Medicine**, v. 126, n. 11, p. 1010-1015, 2013.
8. COSTA, M. et al. Effects of highly conserved major histocompatibility complex (MHC) extended haplotypes on iron and low CD8+T lymphocyte phenotypes in HFE C282Y homozygous hemochromatosis patients from three geographically distant areas. **Plos One**, v. 8, n. 11, p. 1-12, 2013.
9. CROWNOVER, B. K.; COVEY, C. Hereditary hemochromatosis. **American Family Physician**, v. 87, n. 3, 2013.
10. ENNS, C. A. Possible roles of the hereditary hemochromatosis protein, HFE, in regulating cellular iron homeostasis. **Biological Research**, v. 39, p. 5-111, 2006.
11. FAHIM, F. et al. Iron Overload. **Haematology Updates**, p. 11-16, 2011.

12. FERREIRA, A. C. S. et al. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the HFE gene of Brazilian individuals with clinical suspicion of hereditary hemochromatosis. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 5, p. 379-383, 2008.
13. FRANCHINI, M. Recent acquisitions in the management of iron overload. **Annals of Hematology**, v. 84, n. 10, p. 640-645, 2005.
14. LEAL, F. P. et al. Ferritina em doadores de sangue de Maringá, Paraná, Brasil. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 7, n. 1, p. 5-12, 2014.
15. LEÃO, G. D. R. Análise das mutações C282Y e H63D no gene da proteína HFE em pacientes com hiperferritinemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 3, p. 257-258, 2008.
16. MAST, A. E. et al. The impact of HFE mutations on haemoglobin and iron status in individuals experiencing repeated iron loss through blood donation. **British Journal of Hematology**, v. 156, n. 3, p. 388-401, 2012.
17. MARTINELLI, A. L. C. et al. Hereditary hemochromatosis in a Brazilian university in São Paulo State (1990-2000). **Genetics and Molecular Research**, v. 4, n. 1, p. 31-38, 2005.
18. MARTINELLI, A. L. C. Hemocromatose hereditária: muito além do HFE. **Sociedade Brasileira de Hepatologia**, p. 3-6, 2011.
19. OLYNYK, J. K. et al. Hereditary hemochromatosis in the post HFE era. **Hepatology**, v. 48, n. 3, p. 991-1001. doi:10.1002/help.22507, 2008.
20. PIETRANGELO, A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Gastroenterology**, v. 139, n. 2, p. 393-408, 2010.
21. PANCH, S. R. et al. Initial serum ferritin predicts number of therapeutic phlebotomies to iron depletion in secondary iron overload. **Transfusion**, 2014. doi:10.1111/trf.12854.
22. POWELL, L. W. Diagnosis of hemochromatosis. **Seminars in Gastrointestinal Disease**, v. 13, n. 2, p. 80-88, 2002.
23. SANTOS, P. C. et al. Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 3, p. 192-202, 2009.
24. TAVILL, A. S. Diagnosis and management of hemochromatosis. **Hepatology**, v. 33, p. 1321-1328, 2001.
25. WOJCIK, J. P. et al. Natural history of C282Y homozygotes for hemochromatosis. **Journal of Gastrointestinal Cancer**, v. 16, n. 5, p. 297-302, 2002.

Apêndice F. Produção científica II – Capítulo publicado





# Envelhecimento Humano

Integralidade e  
interdisciplinaridade

Silvana Alba Scortegagna  
Ana Carolina Bertoletti De Marchi  
Eliane Lucia Colussi  
(Org.)

**UPF**  
Universidade  
de Passo Fundo

**ppgEH**

Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano  
Faculdade de Educação, Física e Fisioterapia - FEFF

SÉRIE

Envelhecimento  
Humano

4

Este livro no todo ou em parte, conforme determinação legal, não pode ser reproduzido por qualquer meio sem autorização expressa e por escrito do autor ou da editora. A exatidão das informações e dos conceitos e opiniões emitidos, as imagens, tabelas, quadros e figuras são de exclusiva responsabilidade dos autores.

Diagramação e impressão: Gráfica Berthier  
Capa cedida pela Universidade de Passo Fundo - UPF

E61 Envelhecimento humano : integralidade e interdisciplinaridade /  
Silvana Alba Scortegagna, Ana Carolina Bertoletti De Marchi,  
Eliane Lucia Colussi (Org.). – Passo Fundo : Berthier, 2014.  
280 p. ; 21 cm. – (Envelhecimento humano ; 4).

Estudo desenvolvido pelo Grupo de Pesquisa Vivencer/CNPq.

1. Gerontologia. 2. Abordagem interdisciplinar. 3. Envelhecimento humano. 4. Idosos – Cuidados. 5. Política social. 6. Idosos – Doenças. I. Scortegagna, Silva Alba, coord. II. De Marchi, Ana Carolina Bertoletti, coord. III. Colussi, Eliane Lucia, coord. IV. Universidade de Passo Fundo. Grupo de Pesquisa Vivencer/CNPq. V. Série.

ISBN: 978-85-7912-155-5

CDU: 613.98

Bibliotecária responsável Schirlei T. da Silva Vaz - CRB 10/1364



# A importância da abordagem multidisciplinar na Hemocromatose Hereditária

---

Cristiane da Silva Rodrigues de Araújo

Lísia Hoppe

Luiz Antonio Bettinelli

## Introdução

O acúmulo de ferro no organismo tem sido associado ao desenvolvimento e progressão de várias condições patológicas. Por sua vez, o tecido que mais consome ferro é a medula óssea, que o utiliza na produção de hemoglobina pelas hemácias. A quantidade necessária para a eritropoiese é obtida através de uma reciclagem realizada pelos macrófagos esplênicos que fagocitam as hemácias senescentes, degradam a hemoglobina e exportam o ferro para circulação para serem reutilizadas. A concentração média de ferro no organismo humano adulto é de 4 a 5g. As consequências do desequilíbrio do metabolismo do ferro por sua deficiência originam anemia e sua sobrecarga pode levar a Hemocromatose Hereditária (PORTO, 2012).

A Hemocromatose Hereditária (HH) é uma doença autossômica recessiva que se caracteriza por uma predisposição genética à absorção excessiva de ferro proveniente da dieta. Esta desordem hereditária acarreta em um acúmulo progressivo deste íon nas células parenquimatosas do fígado, pâncreas e coração. No estágio final de evolução,

---

observam danos estruturais e funcionais nos órgãos comprometidos (ENNS, 2006).

É a doença autossômica recessiva mais comum entre caucasianos, a prevalência de homozigotos C282Y (gene HFE) é de aproximadamente 1: 227 e de heterozigotos é de 1:10 (TAVILL, 2006). A classificação desta patologia é baseada na alteração genética encontrada, sendo subdividida em tipos 1, 2A, 2B 3 e 4. O subtipo 1 é o mais frequente, caracterizado por alterações no gene HFE.

A expressão da doença é variável, podendo ocorrer de maneira precoce em algumas pessoas e tardiamente em outras. As manifestações clínicas são influenciadas pela idade, pelo sexo, pelo conteúdo de dieta de ferro, consumo de álcool, hepatite C, entre outros fatores, ainda desconhecidos (BRANDHAGEM, 2002).

A HH é raramente diagnosticada em indivíduos com idade inferior a 20 anos, quando os estoques de ferro ainda encontram-se normais, estando à maioria dos pacientes sintomáticos entre 40 a 50 anos. Apesar do, gene defeituoso ser igualmente distribuído entre homens e mulheres, a maioria dos estudos menciona ser a proporção de casos entre homens e mulheres de 4 a 10:1, respectivamente (SOUZA, 2001).

O estágio sintomático é encontrado mais no sexo masculino devido às perdas fisiológicas serem mais evidentes no sexo feminino ao longo de sua vida fértil. O diagnóstico de HH pode ser realizado em um indivíduo em qualquer fase da fase adulta, quando apresentarem a “regra dos 3 As” nomeada devido: Astenia crônica e/ou Artralgia e/ou/ Aminotransferases elevadas sem causa aparente (principalmente quando esta elevação for inferior a três vezes o limite superior da normalidade. Um vez identificado a suspeita clínica da doença é necessário investigar os principais parâmetros do metabolismo do ferro, que são o índice de saturação da transferrina (IST) e a ferritina sérica (FS). As alterações mais comuns são dor abdominal, fraqueza e artralgia (ADAMS, 2005).

Caso a doença não seja diagnosticada e tratada, várias manifestações clínicas severas podem ocorrer, principalmente entre a quinta e sexta década de vida, como cirrose (com maior suscetibilidade ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular), levando a um impacto negativo na sobrevida e na qualidade de vida do paciente. Quanto mais

precoce o diagnóstico e início do tratamento, melhor a qualidade e expectativa de vida dos pacientes.

A sangria terapêutica ou também chamada de flebotomia terapêutica é a modalidade terapêutica mais segura, efetiva e econômica para depleção do excesso de ferro armazenado, sendo muito importante para definir o prognóstico dos pacientes (SOUZA, 2001; TAVILL, 2006).

O tratamento é realizado em duas fases, a primeira, chamada de sangria de indução, tem como objetivo reduzir a sobrecarga de ferro e sintomas, quando presentes, além de evitar e expansão de lesões já estabelecidas. A segunda fase, chamada de manutenção, tem como objetivo manter os valores de índice de saturação de transferrina e ferritina sérica normais, com a finalidade de intervir na evolução natural da doença, sendo esta mantida ao longo da vida. Quando a sangria está contra-indicada utiliza-se agente quelante de ferro (BRISOT, 2006).

O prognóstico da HH parece depender diretamente da duração do acúmulo de ferro. Pacientes submetidos à sangria durante os primeiros 18 meses de tratamento têm melhor prognóstico (SOUZA, 2001). As principais causas de morte nos doentes com HH não tratados são a insuficiência cardíaca e/ou arritmia, a insuficiência hepatocelular e/ou o carcinoma hepático (CANÇADO, 2010).

## Abordagem multidisciplinar na Hemocromatose Hereditária

### A. Diagnóstico e adesão ao tratamento

Embora em vários países exista alta prevalência da HH, ainda é baixa a frequência de diagnóstico desta patologia. Esta dificuldade pode ser decorrente de muitos sintomas inespecíficos como fraqueza, dores abdominais, artralgia e até mesmo sintomas semelhantes ao de outras patologias. Por esse motivo, o diagnóstico é postergado pela peregrinação a diferentes especialistas, como os gastroenterologistas, os cardiologistas, os ortopedistas, os dermatologistas, os endocrinologistas e os hematologistas.

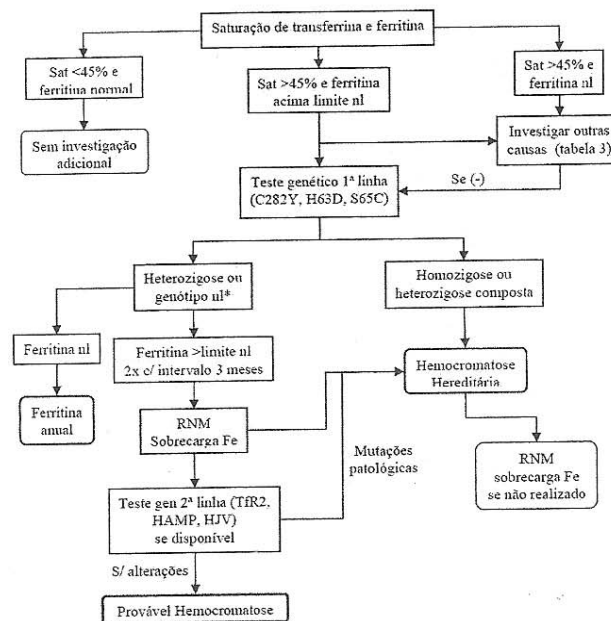


O diagnóstico precoce da HH, com a intervenção terapêutica por meio de sangrias de indução e manutenção, é capaz de prevenir o aparecimento de complicações em órgãos vitais e, mesmo nos indivíduos com algum grau de comprometimento, pode haver reversão ou impedimento da progressão da doença.

Inúmeros algoritmos diagnósticos vêm sendo propostos pelos pesquisadores desta patologia, baseados em testes laboratoriais, para auxiliar nas diretrizes clínicas, associados à história e ao exame físico minucioso do paciente. A maioria das causas secundárias de sobrecarga de ferro pode ser identificada por uma anamnese criteriosa e com exames complementares (ADAMS, 2005).

Para exemplificar, segue abaixo (Figura1). Modelo que contempla a interpretação dos valores de ST e FS, diagnóstico diferencial, investigação genética e, investigação de sobrecarga de ferro através de Ressonância Magnética para avaliar depósito de ferro nos órgãos

Figura1. Algoritmo para diagnóstico de HH



Fonte: Leal (2013).

Cabe ressaltar que muitas vezes chega-se ao diagnóstico da doença pela detecção casual de alterações na cinética de sobrecarga de ferro em indivíduos totalmente assintomáticos ou através de estudo familiar (SOUZA, 2001).

A ferritina sérica (FS) é uma proteína de fase aguda, cujos valores de referência variam entre 10 a 300 µg/l e não apresentam variação significativa entre os laboratórios (ADAMS, 2005). Desta forma, é fundamental afastar causas secundárias de hemocromatose ou relacionar a alteração destes exames devido a processos infecciosos e/ou inflamatórios agudos ou crônicos. Nestes casos a ferritina estará elevada, mas o IST estará normal.

O diagnóstico da HH é feito por meio de exames de sangue, quantificando os níveis de índice de saturação de transferrina (IST) e ferritina sérica (FS). Quando a ST for superior a 45% para ambos os gêneros e a FS for superior a 200 µg/l em mulheres e para homens acima de 300 µg/l, os exames deverão ser repetidos. Caso seja, confirmado os valores com as duas análises elevadas, o médico poderá solicitar o teste genético de hemocromatose com a pesquisa da mutação do gene HFE (C282Y, H63D e S65C) para confirmação diagnóstica. Testes genéticos podem confirmar mutações nos genes que tipicamente causam HH, mas mesmo no caso de não identificar mutações nos genes o diagnóstico não pode ser descartado, pois mutações mais raras podem estar envolvidas (PIETRANGELO, 2010).

## A. Medicina Transfusional

### A.1. Acompanhamento médico

Todos os casos confirmados de HH e que necessitem de sangria terapêutica são encaminhados para serviços de hemoterapia ou hemocentros, mediante solicitação formal do médico assistente a fim de, realizar o procedimento.

Nestas instituições, todos os casos deverão ser avaliados pelo médico especialista em hematologia/hemoterapia. O ideal é que cada serviço possua um protocolo padrão definido sobre as diretrizes as-

sistenciais específicas para o diagnóstico e conduta da HH. Mediante aprovação do médico, assinatura do termo de consentimento do paciente e, definido o volume de sangue a ser retirado, o paciente é conduzido pela equipe da enfermagem para realização da sangria terapêutica sob supervisão médica.

Por se tratar de uma patologia crônica, é muito importante o tratamento integrado e acompanhamento do hemoterapeuta e do médico assistente do paciente por período indeterminado. No primeiro momento, na fase de indução, pois são necessários realizar inúmeras sangrias, com intervalos de uma semana a vinte dias até a ferritina ficar  $< 50 \mu\text{g/l}$  para posteriormente, na fase de manutenção realizar de 3 a 4 procedimentos ao ano até o término da vida (HICKEN, 2003).

Quando a sangria está contra-indicada por anemia, hipoproteïnemia ou cardiopatia severa, uma das opções de tratamento é a utilização de agente quelante de ferro, a deferoxamina ou quelante oral, deferiprone (BRISSOT, 2006).

## A. 2. Contribuição da Enfermagem

O que é sangria terapêutica?

A sangria terapêutica, ou flebotomia, é realizada através de um sistema estéril constituído de bolsa de agulha que coleta o sangue do indivíduo. É muito semelhante ao procedimento de doação de sangue. Durante a flebotomia é retirado entre 300ml a 500ml de sangue total, o que vai variar de acordo com a condição clínica do paciente, sendo removido 200 a 250mg de ferro por sessão. Normalmente, não há reposição de volume. No Brasil, após a coleta, todo o sangue é desprezado (Portaria 2712/2013).

Por se tratar de um paciente crônico que necessita de múltiplas punções venosas, é importante que toda a equipe de enfermagem trabalhe com protocolos definidos e esteja capacitada e apta para realizar estas punções, uma vez que a agulha é diferente das utilizadas rotineiramente, calibrosa e, o acesso tende a ficar cada vez mais difícil (DUNET, 2008, EMANUELE, 2014). Algumas vezes é necessário recomendar aos pacientes exercícios como o de manipular “bolinhas”, para

melhorar a visualização das veias. Após o término do procedimento é ofertado um lanche no serviço com o intuito do mesmo permanecer por um período de observação e deve ser sempre orientado ao paciente que não faça exercícios no dia e que não pegue peso para evitar formação de hematoma no local da punção.

Principais efeitos adversos da sangria terapêutica estão relacionados à reação vasovagal, ao hematoma no local da punção e a hipovolemia.

## B. Aspectos psicológicos

Os efeitos psicológicos da HH direcionadas aos aspectos do impacto psicossocial na triagem genética populacional mencionam um efeito mais positivo quando além da pesquisa genética, o indivíduo também realize uma investigação laboratorial, com intuito de definir sua situação clínica (POWER, 2007; ELSASS, 2008).

O atendimento e o tratamento dos aspectos psicológicos em torno do adoecimento produzem uma infinidade de aspectos psicológicos que podem ser evidenciadas no paciente, na família e na equipe de profissionais (SIMONETTI, 2004). Se não valorizado também a saúde mental dos pacientes com HH, estes podem abandonar o tratamento ou acabar não dando importância aos outros cuidados como no âmbito alimentar. Por isso é importante adaptar-se ao seu novo estilo de vida, a exemplo dos pacientes em tratamento dialítico (RESENDE, 2007). Cabe também a equipe de saúde identificar os casos em que o suporte psicológico faça-se necessário, não só ao enfermo como também para sua família.

## C. Orientações nutricionais

Em condições normais, a quantidade de ferro presente no organismo é altamente preservada, sendo que apenas uma pequena quantidade a cada dia deste metal é perdida. As quantidades médias necessárias diariamente para os homens adultos e para as mulheres em idade fértil são cerca de 1,0mg e 1,5mg de ferro, respectivamente. A absorção



do ferro é realizada no duodeno e é afetada pela mucosa intestinal, pela quantidade e natureza química do ferro ingerido nos alimentos, entre outros fatores (CARVALHO, 2008).

Na dieta, o ferro pode ser encontrado em duas formas: orgânica ou ferro hematínico e inorgânica ou ferro não-hematínico. A primeira forma é a mais absorvida e é encontrada em carnes em geral, aves e peixe, e a segunda é representada, principalmente, por vegetais (CARVALHO, 2008).

Há quatro principais mecanismos que justificam a fisiopatologia da HH: aumento da absorção da dieta rica em ferro ao nível intestinal; diminuição da expressão do hormônio Hepsidina responsável pela regulação do ferro; alteração da função da proteína HFE e lesão tecidual e fibrinogênese induzidos pelo ferro (BACON, 2011). Desta forma, os pacientes com esta enfermidade regularmente absorvem no mínimo de 2 a 3 vezes mais ferro da dieta que as pessoas normais.

Em dois estudos realizados sobre políticas públicas com alimento rico em ferro mencionou que pode ser uma desvantagem para os indivíduos com HH (GREENWOOD, 2005; TOA, 2009), mas a dieta não é o único fator determinante para o aumento do acúmulo de ferro no organismo. O tratamento padrão continua sendo a remoção de ferro através da sangria.

Algumas orientações gerais ao portador de HH Carvalho (2008), deve-se evitar: a ingestão de suplementos contendo Ferro; a ingestão de complexos polivitamínicos ricos em vitamina C; o consumo de vitamina C (se imprescindível, máximo de 500mg/dia); a ingestão de frutos do mar crus. Além disso, procurar: manter dieta balanceada sem excesso de carne vermelha e minimizar consumo de álcool.

Para evitar desequilíbrio dietético e a falta de adesão ao tratamento destes pacientes é importante que as instituições elaborem cartilhas explicativas contendo entre as informações, orientações dietéticas e sempre que possível, deve-se encaminhar o paciente com HH para nutricionista, a fim de, o mesmo compor uma dieta balanceada e com redução de consumo de ferro e tenha um acompanhamento nutricional, principalmente, no início do tratamento. Ainda, o ideal é realizar uma orientação dietética familiar, para que os demais familiares não corram o risco de tornarem-se anêmicos.



## D. Investigação Familiar

Em parentes de primeiro grau de pacientes com HH, recomenda-se a realização de testes bioquímicos de índice de saturação de transferrina e de ferritina sérica e, se alterados, realizar a investigação da mutação no gene HFE, para que se possa aconselhar e tratar precocemente também os familiares portadores desta patologia (BACON, 2011).

## E. Formação de Associações de pacientes com HH

Vários protocolos e diretrizes terapêuticas estão disponíveis para a HH especialmente no que se refere à testagem genética em países como a Espanha, a Itália, em Portugal, na Irlanda, na Austrália, no Canadá e nos Estados Unidos e disponíveis para acesso via internet.

Associações para estudo da Hemocromatose foram formadas ao redor do mundo, com participação de especialistas, pacientes e familiares, como a canadense, *Canadian Hemochromatosis Society*, a irlandesa, *Irish Haemochromatosis Association*, Associação Portuguesa de Hemocromatose, entre outros.

## Considerações finais

Inicialmente, a HH era conhecida como uma doença idiopática e acreditava-se que era uma doença rara sendo identificada após sintomas da doença em fase final. Desde a importante descoberta do gene específico HFE, muitos avanços vêm sendo obtidos com relação ao conhecimento da fisiopatologia, ao diagnóstico precoce, à identificação de novas mutações, com caracterização de subtipos da doença e estabelecimento de protocolos de tratamento e rastreamento familiar. (POWELL, 2002).

A sobrevida dos pacientes com HH é normal se as sangrias iniciarem antes de desenvolver cirrose, mas mesmo em cirróticos, a taxa de sobrevida em 10 anos após normalização do depósito de ferro, é de

60% a 80%, bem superior a de outras etiologias de cirrose hepática (SOUZA, 2001). O desenvolvimento de cirrose hepática nos pacientes com HH é o fator prognóstico determinante isolado da evolução clínica.

Considerando que esta patologia causa considerável morbimortalidade, apresenta um período de latência longo e que a instituição precoce do tratamento com sangria pode modificar a evolução natural da doença, torna-se imperativo a mobilização da comunidade médica e a abordagem multidisciplinar para criação de diretrizes de conduta para HH baseadas no diagnóstico e tratamento precoces, com a orientação familiar no intuito de proporcionar o envelhecimento saudável à inúmeros brasileiros portadores desta patologia.

Por se tratar de uma doença crônica, com comprometimento multiorgânico, requer uma abordagem multidisciplinar, necessitando de orientação dietética, mudanças no hábito de vida, suporte emocional e, investigação familiar, de parentes de primeiro grau, a fim de identificar todos os membros da família acometidos.

Os autores fazem uma revisão sobre a patologia e sugerem o acompanhamento destes pacientes e de seus familiares, para incentivá-los a adesão permanente ao tratamento, minimizando o impacto físico e emocional a todos os indivíduos envolvidos.

## Referências

ADAMS, P. C.; REBOUSSIN, D.M.; BARTON, J.C. et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *The New England Journal of Medicine*, v.352, p.1769-1778, 2005.

BACON B.R. *et al.* Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD Practice Guideline. *Hepatology*, v 54, n.1, p.328-343, 2011.

\_\_\_\_\_. *Portaria MS nº 2.712, de 12 de novembro de 2013*. Regulamento Técnico dos Procedimentos Hemoterápicos. Brasília, Distrito Federal: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: <<http://portal>>

anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Sangue+Tecidos+e+Orgaos/Assunto+de+Interesse/Publicacoes+e+Apresentacoes/Legislacao>. Acesso em: 15 jun. 2014.

BRANDHAGEN, D. J. et al. Recognition and Management of Hereditary Hemochromatosis. *American Family Physician*, v. 65, n.5, p.853-861, 2002.

BRISSOT, P. et al. Genetic iron overload diseases: a deeply changing world. *Journal of Nephrology & Therapeutics*, v.2 Suppl 5, p. 298-303, 2006.

CANÇADO R.D.; CHIATTONE, C. S. Visão atual da hemocromatose hereditária. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 32, n.6, p. 469-475, 2010.

CARVALHO, R.B.B. et al. Hemocromatose: um enfoque nutricional. *Pleiade*, v.2, n.2, p101-107, 2008.

DUNET D.O.; REYES M.; GROSSNIKLAUS D.; VOLANSKY M.; BLANCK H.M. Using evaluation to guide successful development of an online training course for healthcare professionals. *Journal Public Health Management Pract*, v14, n1, p.66-75, 2008.

ELSASS P.; PEDERSEN P.; HUSUM K.; MILMAN N. Assessment of the psychological effects of genetic screening for hereditary hemochromatosis. *Annals of Hematology*, v. 87, n.5, p.397-404, 2008.

EMANUELE D.; TUASON I.; EDWARDS Q.T. HFE-associated hereditary hemochromatosis: overview of genetics and clinical implications for nurse practitioners in primary care settings. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, v.26, n.3, p.113-122, 2014. doi:10.1002/2327-6924.12106.Epub 2014Feb5.

ENNS, C. A. Possible roles of the hereditary hemochromatosis protein, HFE, in regulating cellular iron homeostasis. *Biological Research*, v.39, p.005-111, 2006.

GREENWOOD D.C. et al. HFE genotype modifies the influence of heme iron intake on iron status. *Epidemiology*, v.15, n.6, p.802-805, 2005.

HICKEN B.L.; TUCKER D.C.; BARTON J.C. Patient compliance with phlebotomy therapy for iron overload associated with hemochromatosis. *Journal Gastroenterology*, v.98, n.9, p.2072-2077, 2003.

LEAL, F. P. Hemocromatose uma atualização de conceitos. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*, v.1, n.1, p.18-26, 2013.

PIETRANGELO A. Hereditary hemochromatosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology*, v.139, n.2, p. 393-408, 2010.

PORTO, G. et al. Hepcidina: A Molécula-Chave na Regulação do Metabolismo do Ferro. *J Port Gastreterol*. v.19, n.1, 2012.

POWELL L.W. Diagnosis of hemochromatosis. *Seminars in Gastrointestinal Disease*, v.13, n.2, p. 80-88, 2002.

POWER T.E. et al. Psychosocial impact of genetic testing for hemochromatosis in the HEIRS Study: a comparison of participants recruited in Canada and in the United states. *Gene Tests*, n.11, v.1, p.55-64, 2007.

RESENDE MARINEIA CROSARA DE, et al. Atendimento Psicológico a pacientes com insuficiência Renal Crônica: Em Busca de ajustamento Psicológico. *Psicologia Clínica*, v.19, n.2, p.87-99, 2007.

SANTOS, P.C. J. L.; CANCADO, R. D.; TERADA, C. T. ; GUERRA-SHINOHARA, E. M. Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.31, n.3, p. 192-202, 2009.

SIMONETTI, A. *Manual de Psicologia Hospitalar: o mapa da doença*. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.

SOUZA, A. F. M., FILHO R. J. C., CHEBLI, J. F. Hemocromatose Hereditária. Relato de caso e revisão da literatura. *Arquivos de gastroenterologia*. v.38, n.3, p.194-202, 2001.

TAO, M.;PELLETIER, D.L.The effect of dietary iron intake on the development of iron overload among for haemochromatosis. *Public Health Nutrition*, v.12, n.10, p.1823-9, 2009.

TAVILL, A; ADAMS, P.C.A diagnostic approach to hemochromatosis. *Journal of Gastroenterology*, Tokyo, v.20, p.535-540, 2006.

