



FACULDADES
SANTO AGOSTINHO
QUALIDADE EM ENSINO SUPERIOR

AFYA
EDUCACIONAL

**FACULDADES SANTO AGOSTINHO DE VITÓRIA DA
CONQUISTA
CURSO DE MEDICINA**

VICTOR CARVALHO CAVALCANTI DE ALENCAR ROCHA

**O IMPACTO DA HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA
CLÁSSICA NA VIDA DOS INDIVÍDUOS: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

Vitória da Conquista

2021



FACULDADES
SANTO AGOSTINHO
QUALIDADE EM ENSINO SUPERIOR

AFYA
EDUCACIONAL

VICTOR CARVALHO CAVALCANTI DE ALENCAR ROCHA

O IMPACTO DA HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA CLÁSSICA NA VIDA DOS INDIVÍDUOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Santo Agostinho de Vitória da Conquista, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Orientador(a): Prof. Juliana Barros Ferreira
Faculdade Santo Agostinho de Vitória da Conquista.

Vitória da Conquista

2021



FACULDADES
SANTO AGOSTINHO
QUALIDADE EM ENSINO SUPERIOR

AFYA
EDUCACIONAL

VICTOR CARVALHO CAVALCANTI DE ALENCAR ROCHA

O IMPACTO DA HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA CLÁSSICA NA VIDA DOS INDIVÍDUOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado à
Faculdade de Saúde Santo Agostinho,
Faculdades Santo Agostinho, Afya
Educatonal, como parte das exigências para a
obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Vitória da Conquista, 17 de Novembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Mestre em Tecnologias da Saúde. (Juliana Barros Ferreira)
Faculdade de Saúde Santo Agostinho
Faculdades Santo Agostinho
Afya Educacional

Prof. Mestre em Saúde Pública. (Mauro Fernandes Teles)
Faculdade de Saúde Santo Agostinho
Faculdades Santo Agostinho
Afya Educacional

Prof. Médica Endocrinologista. (Juliana Pereira de Carvalho)
Faculdade de Saúde Santo Agostinho



FACULDADES
SANTO AGOSTINHO
QUALIDADE EM ENSINO SUPERIOR

AFYA
EDUCACIONAL

R672o Rocha, Victor Carvalho Cavalcanti de Alencar

O Impacto da hemocromatose hereditária clássica na vida dos indivíduos: uma revisão da literatura/Victor Carvalho Cavalcanti de Alencar Rocha. -Vitória da Conquista –BA,2023.

15f.

Orientador: Prof.^a Ma. Juliana Barros Ferreira

Co-orientador: Prof.^o Ma. Mauro Fernandes Teles

Trabalho de Conclusão do Curso em Medicina pela Faculdade Santo Agostinho de Vitória da Conquista – BA, FASAVIC.

1. Hemocromatose 2. Impacto 3. Diagnóstico 4. Tratamento
I. Faculdade Santo Agostinho de Vitória da Conquista II. Título.

Micheline Queiroz Rocha - CRB 5/2083. Bibliotecária
FASAVIC - Vitória da Conquista - Ba



O IMPACTO DA HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA CLÁSSICA NA VIDA DOS INDIVÍDUOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Victor Carvalho Cavalcanti de Alencar Rocha¹

Juliana Barros Ferreira²

RESUMO

A Hemocromatose Hereditária clássica é uma doença majoritariamente autossômica recessiva, associada a mutações no gene HFE, ocasionando, a longo prazo, a sobrecarga de ferro no organismo do portador da enfermidade. É um distúrbio raro no Brasil, sendo encontrado com mais facilidade na América do Norte e no norte europeu, especialmente na população nórdica. O fígado é o principal órgão alterado pelo excesso do ferro, sendo acometido por processos lesivos oriundos da elevação e deposição do metal, porém outros tecidos também sofrer danos nesse processo. Com o intuito de esclarecer a Hemocromatose Hereditária clássica e suas repercussões, o objetivo deste estudo é descrever o impacto da Hemocromatose Hereditária Clássica na vida dos indivíduos. Para tanto, foram realizadas buscas de artigos científicos em bases de dados como SCIELO e PUBMED e também buscas em livro-texto entre os anos de 1994 à 2021 sobre o assunto abordado. Foram selecionados 30 artigos e 1 capítulo de livro. Foi analisado que a Hemocromatose Hereditária clássica é uma doença insidiosa, lenta progressiva, podendo, muitas vezes ser assintomática ou sintomática leve. Essa doença, entretanto, pode evoluir com complicações severas ao estado de saúde do indivíduo como: cirrose hepática e insuficiência cardíaca, determinando piora importante na qualidade de vida. Assim, faz-se necessário ampliar o conhecimento dos profissionais médicos sobre a doença, a sua causa e, as manifestações clínicas, para que o diagnóstico e tratamento sejam precoces e adequados para os indivíduos acometidos.

Palavras-chave: Hemocromatose. Impacto. Diagnóstico. Tratamento.

¹ Estudante de medicina da Faculdade Santo Agostinho de Vitória da Conquista.

² Fisioterapeuta. Mestre em Tecnologias em Saúde/EBMSP. Docente da Faculdade Santo Agostinho de Vitória da Conquista/BA.



ABSTRACT

Classical Hereditary Hemochromatosis is a mostly autosomal recessive disease, associated with mutations in the HFE gene, causing, in the long term, iron overload in the body of the patient with the disease. It is a rare disorder in Brazil, being found more easily in North America and Northern Europe, especially in the Nordic population. The liver is the main organ altered by excess iron, being affected by harmful processes arising from the elevation and deposition of metal, but other tissues also suffer damage in this process. In order to clarify classical Hereditary Hemochromatosis and its repercussions, the aim of this study is to describe the impact of Classic Hereditary Hemochromatosis in the lives of individuals. Therefore, searches were carried out for scientific articles in databases such as SCIELO and PUBMED, and also searches in textbooks between the years 1994 to 2021 on the subject discussed. 30 articles and 1 book chapter were selected. It was analyzed that classic Hereditary Hemochromatosis is an insidious, slow progressive disease, which can often be asymptomatic or mild symptomatic. This disease, however, can evolve with severe complications to the individual's health status, such as: liver cirrhosis and heart failure, significantly worsening the quality of life. Thus, it is necessary to expand the knowledge of medical professionals about the disease, its cause and clinical manifestations, so that diagnosis and treatment are early and appropriate for affected individuals.

Keywords: Hemocromatosis. Impact. Diagnosis. Treatment.

1. INTRODUÇÃO

A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença de armazenamento de ferro, e esta é caracterizada por mutações em genes, os quais estão envolvidos na regulação da homeostase do ferro, e resultam em absorção excessiva e acúmulo tóxico dessa substância no fígado, pâncreas, pele, coração, articulações e na adenohipófise (PIETRANGELO, 2010).



Esta doença está associada a condições malignas, especificamente ao câncer hepatocelular, e principalmente nos indivíduos não tratados, há uma sobrecarga de ferro, e esta causa: cirrose hepática, diabetes, hiperpigmentação da pele, doença cardíaca, doença óssea e articular, hipogonadismo (CROWNOVER e COVEY, 2013). O reconhecimento precoce, assim como o diagnóstico e tratamento para a HH podem reduzir a deposição de ferro e prevenir a progressão da doença (PERICLEOUS e KELLY, 2017, BRISSOT et. al, 2018).

Em função de não existir uma via de eliminação ativa do ferro pelo organismo e em função do aumento da absorção e liberação dessa molécula para a corrente sanguínea, ocorre uma sobrecarga do metal nos tecidos corporais. Ademais, existem alterações em toda linha de metabolismo do ferro, a exemplo das moléculas ferritina, apoferritina e transferrina, além da alteração funcional e numérica nos receptores de transferrina e nas hepcidinas (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013, GROTTTO, 2008).

A HH apesar de ser rara no Brasil, dados da prevalência, das regiões sudeste sul do Brasil, são de aproximadamente 2,8% de heterozigotos para o gene C282Y, e de 32% para o gene H63D, em regiões específicas (HERKENHOFF; PITKOVANCIV; REMUALDO, 2016). É uma doença da etnia caucasiana, e pesquisa realizada com americanos e europeus demonstraram homozigose da mutação C282Y variando entre 0,2% e 0,7% e sua heterozigose entre 7% e 14% da população (CANÇADO e CHIATTONE, 2010). Já para a mutação H63D, homozigose entre 2,5% e 3,6% e heterozigose entre 15% e 40%. Além disso, as duas mutações juntas apresentaram 2% de frequência (ALLEN et. al, 2008, CANÇADO e CHIATTONE, 2010).

Ressalta-se, entretanto, que a doença é de padrão recessivo, e, por conta disso, os dois alelos devem sofrer a mutação (CANÇADO e CHIATTONE, 2010). Uma meta-análise descobriu que pacientes com HH homozigotos para a variante p.C282Y *HFE* -gene e que apresentam sintomas clínicos como fadiga, artropatia nas segunda e terceira articulações metacarpofalangeanas, sintomas de insuficiência cardíaca, queixas abdominais, pigmentação da pele, impotência e transaminases moderadamente elevadas, apresentam risco aumentado de desenvolver doença hepática e carcinoma hepatocelular (ELLERVIK et. al, 2007).

A terapia da HH é baseada na remoção do excesso de ferro corporal com os níveis de ferritina sérica (SF) sendo usados para monitorar a eficácia do tratamento



(ADAMS e BARTON, 2010). Uma revisão sistemática recente mostrou uma melhora na fadiga, nos testes de função hepática, da fibrose, e aumento da taxa de sobrevivência com a terapia de depleção de ferro (PRABHU et. al, 2020). E um ensaio clínico randomizado, mostrou como resultado que a remoção de ferro em indivíduos com HH e ferritina sérica moderadamente elevada, trouxe benefícios, e é uma técnica segura (ONG et. al, 2017).

Mesmo com um potencial danoso grande ao organismo, há escassez de estudos sobre o impacto que a HH causa na vida dos indivíduos acometidos. Por ser uma doença na qual a maioria é assintomática, porém insidiosa e pouco diagnosticada, faz-se importante realizar uma revisão narrativa sobre o impacto da HH clássica na vida dos indivíduos, com o fim de ampliar o conhecimento dos profissionais médicos sobre a doença, a causa, assim como o quadro clínico, diagnóstico e tratamento adequado para os indivíduos acometidos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo classifica-se uma revisão de literatura. Na elaboração desta revisão formulou-se a seguinte pergunta de investigação: como a HH clássica impacta na vida dos indivíduos ?

O desenho dessa revisão seguiu o método composto por etapas diferentes e complementares, na seguinte ordem: elaboração da questão de pesquisa, seleção dos artigos com as palavras chave, coleta de dados em bases científicas, avaliação dos artigos pelo título e resumo referentes à temática e análise e interpretação dos dados encontrados. O processo de elaboração foi precedida pela busca de artigos através do uso das plataformas de periódicos Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e a National Library of Medicine (NLM)(PUBMED), além da busca em livro-texto. Os termos em português utilizados para a busca foram Hemocromatose, cirrose, cardiomiopatia, câncer e revisão e para a língua inglesa foram Hemocromatosis, diagnosis e treatment. O operador booleano “and” foi utilizado entre os termos para otimização das buscas na PUBMED e no SCIELO.

Os 29 artigos selecionados para inclusão do estudo, consistiram no ano de publicação, entre 1994 e 2021, assim como estudos publicados com conteúdo



integralmente disponível nas línguas português e inglês. Como critérios de inclusão foram adotados estudos com conteúdo disponível na íntegra para leitura, revistas de saúde, livros e capítulos de livros. Foram excluídos artigos duplicados, cartas ao editor, manuais, artigos com conteúdo incompleto ou sem nexos, artigos que não contemplaram os descritores selecionados para busca e que não tinham ligação estreita com o tema.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A partir do processo de seleção dos estudos, foram estudados aproximadamente 51 artigos científicos encontrados através de buscas realizadas nas bases de dados SCIELO e PUBMED além de um livro-texto relacionado ao tema. Após leitura dos títulos, resumos e artigos na íntegra, foram selecionados conforme os critérios de inclusão 29 artigos. Do livro selecionado (Tratado de Hematologia), 1 capítulo foi utilizado, sendo este “Hemocromatose”.

Assim, a análise e interpretação dos dados compilados, foi realizada de forma descritiva para configuração da discussão dos artigos selecionados. Pode-se observar que a maioria dos estudos abordaram que a HH, apesar de possuir caráter lento e progressivo, impacta de forma extremamente negativa na vida de seus portadores, e que alguns genes estão envolvidos com a HH, em especial o C282Y e o H63D.

Um estudo publicado no The New England Journal of Medicine relatou diversas associações entre as mutações C282Y e H63D com a sobrecarga de ferro. Das 99.711 pessoas estudadas, 299 apresentaram a mutação C282Y em homozigose, 1270 apresentaram a mutação H63D em homozigose, 1017 apresentaram heterozigose dos genes, 5681 quando houve mutação única do C282Y e 15829 quando houve mutação também única do H63D. Apesar dessas diferenças consideráveis quando se compara a homozigose do C282Y com os outros genótipos, a sobrecarga de ferro tem uma prevalência muito maior nos indivíduos acometidos por essa variação (ADAMS et. al, 2005).

Vale ressaltar também que, apesar das mutações bialélicas serem necessárias para o desenvolvimento da HH tipo 1, nem todos os indivíduos com essas mutações irão manifestar a doença, pois somente essa alteração não é suficiente (GANZ et. al,



2017). Nesse contexto, 72 a 99% das pessoas com mutações bialélicas no HFE C282Y não desenvolverão a sobrecarga clínica de ferro (MCDONALD et. al, 2015).

Para os indivíduos afetados com a HH clássica, a doença geralmente só se manifesta na vida adulta avançada, período em que ocorre um grande acúmulo de ferro no organismo. A molécula em excesso é depositada principalmente no parênquima dos órgãos, ocorrendo o acúmulo de células reticuloendoteliais de forma tardia na progressão da doença (CAIRO et. al, 1997).

Acredita-se que esse mecanismo seja por conta dos baixos níveis de hepcidina, que também influenciam na absorção e armazenamento do ferro por essas células, semelhante ao seu efeito nas células intestinais, nas quais existe aumento da coleta e passagem de ferro para a corrente sanguínea. Comumente, a sobrecarga de ferro segue a progressão da doença clinicamente assintomática para sintomática. Primeiramente, a mutação do gene HFE acarreta em níveis baixos de hepcidina - responsável pelo controle de absorção e liberação do ferro para o sangue. Mais tarde, os baixos níveis de hepcidina resultam em elevação da absorção intestinal de ferro, tanto heme como não heme. Além disso, o alto armazém de ferro não reduz a absorção do ferro não heme, como ocorre em pessoas sem HH. Com o passar dos anos e progressão da enfermidade, a quantidade de ferro corporal chega a muitos gramas, acumulando-se no fígado, coração, hipófise, pâncreas e outros tecidos (MCLAREN e GORDEUK, 2009).

É sabido que os portadores de HH começam a apresentar os sintomas da doença à medida que o ferro vai se acumulando no corpo. A gravidade das manifestações clínicas depende basicamente da quantidade do metal circulante, que, ao se depositar nos órgãos, inicia um processo de degeneração orgânica, com inflamação, liberação de espécies reativas de oxigênio e lesão (CROWNOVER e COVEY, 2013). Os sintomas iniciais da HH geralmente são inespecíficos, como fadiga, letargia, apatia. Também é muito comum dor nas articulações e sintomas de doença hepática. Além dessas condições, também pode ser observado hiperpigmentação da pele, Diabetes Mellitus, impotência em homens e problemas cardíacos, com anormalidades eletrocardiográficas (NIEDERAU; STROHMEYER; STREMMEL, 1994).



O principal órgão acometido na sobrecarga de ferro é o fígado, tanto por conta da circulação êntero-hepática como pelo fato de tal órgão ser um dos pilares principais do metabolismo do ferro. Dessa maneira, uma das principais complicações da HH é a cirrose hepática. O processo para desenvolvimento da cirrose é lento e gradual, requerendo que as células do órgão sejam expostas a níveis altos do metal por um período prolongado. Nesse momento, o parênquima hepático sofre vários ciclos de inflamação e reparo tecidual. O resultado disso é a instalação da fibrose hepática, caracterizando-se como a substituição dos hepatócitos por tecido conjuntivo cicatricial, na tentativa de consertar a lesão tecidual. Consequentemente, há bloqueio da circulação sanguínea, redução da elasticidade do fígado e perda da função do mesmo (COSTA et. al, 2021).

A HH clássica, por ser fator de risco para cirrose hepática, automaticamente também se torna fator de risco para o carcinoma hepatocelular e para o colangiocarcinoma. Isso porque a cirrose hepática é o ponto de partida para o desenvolvimento do câncer de fígado. Dados epidemiológicos mostram que o risco de desenvolvimento de câncer de fígado, após a instalação da cirrose, pode ser mais elevada em portadores da HH do que pacientes com cirrose de outra etiologia (MARQUES et. al, 2013).

É importante lembrar que os pacientes que chegarem a desenvolver o colangiocarcinoma podem apresentar inicialmente apenas um certo desconforto, porém podem evoluir com obstrução das vias biliares, e acarretar em problemas ligados à digestão, diarreia, vômitos, dor abdominal intensa, colúria, emagrecimento, elevação da bilirrubina sérica, fraqueza e outros sintomas gerais relacionados ao câncer (PLENTZ e MALEK, 2015).

Outra manifestação da HH clássica é o acometimento articular. Como se sabe, a sobrecarga de ferro pode fazer com que o metal se concentre nas articulações dos portadores, determinando condições degenerativas dos componentes articulares, dor e com possibilidade de incapacidade de realização das atividades habituais. Inicialmente pode ser confundida com Artrite Reumatóide(AR) e outras artropatias inflamatórias, exatamente porque imita os sinais e sintomas, como o acometimento da segunda e terceira articulações metacarpofalangeanas. Ao exame de imagem, pode-se observar redução do espaço articular, esclerose subcondral, formação de



cistos e condrocalcinose. O difícil diagnóstico da HH clássica faz com que a artropatia da sobrecarga do ferro seja tratada inicialmente como AA em alguns casos, e isso pode piorar o quadro sistêmico do paciente. Isso acontece pelo fato de os medicamentos da AR serem hepatotóxicos, e o fígado do portador de HH já é comprometido pela sobrecarga de ferro (BARBOSA et. al, 2014).

O acometimento cardíaco na sobrecarga de ferro não é tão comum, em torno de 15%, porém pode acontecer, sendo um dos piores desfechos da HH clássica caso o paciente venha a desenvolver a Insuficiência Cardíaca plenamente, visto que apresenta sobrevida de 1 ano após o diagnóstico sem tratamento adequado. Está relacionada principalmente a disfunção diastólica e gera maiores chances de desenvolvimento de arritmias, tendo um espectro variado de sintomas associados ao acometimento cardíaco, como dispneia progressiva, plenitude gástrica, ascite, edema de membros inferiores e ortopneia. Felizmente, a falha cardíaca por HH é reversível e tratável com reconhecimento e intervenção precoces (IGLESIAS et. al, 2018).

Essa cardiopatia pelo excesso de ferro é decorrente do estresse oxidativo causado pelo metal no meio intracelular, neste caso específico, nas células miocárdicas. Além do dano oxidativo, a deposição exacerbada de ferro causa fibrose no músculo cardíaco, levando, assim, ao quadro de disfunção diastólica e dilatação dos ventrículos (TELES et. al, 2021).

Os avanços técnicos e científicos obtidos na últimas décadas, principalmente com o desenvolvimento da biologia molecular, tem contribuído para o maior conhecimento do metabolismo do ferro e dos principais fatores relacionados a sua regulação. Em vista disso, os principais meios diagnósticos utilizados para a HH são principalmente a dosagem de ferritina sérica, a saturação da transferrina, avaliação genética, a quantificação da concentração de ferro hepático através de biópsia hepática ou de meios não invasivos, como a elastografia hepática e a RM de abdome. Além disso, a terapêutica atual consiste basicamente em agentes quelantes de ferro e sessões de flebotomia (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013, AGUIAR et. al, 2014).

Quanto ao diagnóstico da HH clássica, a ferritina sérica é sempre pedida. Sua faixa normal na corrente sanguínea é de aproximadamente 40 a 200 ng/ml. Níveis de ferritina superiores a 200 a 300 ng/ml em homens ou superiores a 150 a 200 em mulheres são consistentes com sobrecarga de ferro; níveis inferiores praticamente



descarta tal patologia. Geralmente, os valores da ferritina na HH estão entre 2000 a 3000 ng/ml, porém podem assumir níveis ainda maiores caso o excesso de ferro estiver causando doença hepática ou cardiopatias. A elevação da ferritina, apesar de sensível para a sobrecarga de ferro, não é muito específica, visto que várias outras condições podem cursar com aumento da mesma. Pelo fato de ser um reagente de fase aguda, a ferritina sobe em quadros infecciosos e inflamatórios. Além disso, pode aumentar em doenças hepáticas, que não a HH, sendo necessário distinguir outras causas de sua elevação (BACON et. al, 2011).

A saturação da transferrina também é um bom exame para auxiliar no diagnóstico do paciente com suspeita de HH. Valores iguais ou maiores que 45% em homens e iguais ou maiores que 40% em mulheres podem ser analisados em indivíduos com sobrecarga de ferro. Níveis de saturação da transferrina abaixo do exposto é evidência de que o paciente não tem sobrecarga de ferro, mesmo na vigência de ferritina alta. Importante mencionar que a elevação da saturação da transferrina pode preceder um aumento da ferritina e, dificilmente, alguém pode ter uma saturação alta isoladamente sem evidente sobrecarga de ferro ou lesão aos órgãos. Uma saturação de transferrina elevada associada a ferritina normal é sugestivo de que o indivíduo está em risco ou nos estágios iniciais de sobrecarga de ferro, podendo evoluir com Hemocromatose Hereditária (BACON et. al, 2011).

Estudos de imagem não invasivos, especialmente a RM (Ressonância Magnética), tornaram-se cada vez melhores para determinar a deposição do ferro nos órgãos, principalmente fígado e coração. O estudo da HH com a ressonância magnética suplantou o uso da biópsia para avaliação da presença de ferro nos tecidos, podendo quantificar o metal e avaliar a gravidade da instalação. As ressonâncias hepáticas e cardíacas são utilizadas rotineiramente para confirmar a sobrecarga de ferro em pacientes com elevação da ferritina e da saturação da transferrina (BACON et. al, 2011).

Já a biópsia hepática é reservada para casos específicos. Pacientes que não possuem acesso a ressonância magnética, com evidência de lesão hepática grave, com hepatite viral concomitante ou nos casos em que seja importante avaliar a histologia do fígado são candidatos à biópsia. A grande parte dos portadores de HH não necessita de biópsia, seja do fígado ou de qualquer outro órgão, já que a



estimativa da RM a respeito dos estoques de ferro é bem eficaz e fidedigna para determinar a carga do metal. Nos indivíduos com elevação importante das enzimas hepáticas e ferritina maior que 1000 ng/ml, nos quais não está claro o que ocorreu primeiro, também é indicada a biópsia (BACON et. al, 2011).

Para o diagnóstico da HH clássica, também é de suma importância a pesquisa genética das mutações no gene HFE – S65C, H63D e C282Y, sendo esta última a mais comumente apresentada. A identificação em homozigose da mutação C282Y e, em alguns casos C282Y/H63D, juntamente com os achados laboratoriais e/ou imaginológicos descritos acima, confirma o diagnóstico de Hemocromatose Hereditária clássica (CANÇADO e CHIATTONE, 2010).

O tratamento padrão da HH consiste basicamente na realização de flebotomias periódicas. Esse processo pode ser dividido em fase inicial ou de indução e fase de manutenção. A primeira fase objetiva atingir valores de ferritina sérica menores que 50 ng/ml, com flebotomias regulares (1 a 2 vezes por semana). O volume de sangue a ser retirado a cada sessão é geralmente de 7 ml/kg de peso, evitando exceder 550 ml. É preciso estar atento à pressão arterial do paciente, devendo ser monitorada durante o procedimento. Além disso, os níveis de Hb (Hemoglobina) devem ser medidos antes das sessões, pois estando abaixo de 11 g/dl, as flebotomias devem ser suspensas temporariamente. Os indivíduos submetidos a tal processo, devem ter os valores de ferritina avaliados mensalmente. Assim, quando o objetivo inicial for atingido, o paciente entra na fase de manutenção do tratamento. Nessa última fase, as flebotomias são realizadas a cada 1 a 4 meses, dependendo da situação específica de cada paciente, e a ferritina colhida a cada 2 sessões, objetivando manter a ferritina sérica entre 50 a 100 ng/ml (FALCÃO; PASQUINI; ZAGO, 2013).

Os pacientes impossibilitados de realizar as flebotomias por conta do desenvolvimento de anemia prévia ou durante o procedimento, de um acesso venoso difícil ou por conta de qualquer motivo pertinente, podem fazer uso dos quelantes de ferro para tratar a HH clássica. Esses medicamentos também podem ser utilizados juntamente com as flebotomias naqueles pacientes que não possuem contraindicação, acelerando, assim, o processo de redução dos níveis de ferritina (FALCÃO; PASQUINI; ZAGO, 2013).



Atualmente, existem 3 quelantes de ferro autorizados para uso, são eles: deferassirox, deferroxamina e deferiprona. O advento dessas medicações é importante para aqueles pacientes contraindicados para flebotomia ou que não aderem a mesma (HOFFBRAND; TAHER; CAPPELLINI, 2012). Não existem estudos randomizados sobre qual agente de escolha, porém o mais utilizado é o deferassirox (MUSALLAM et. al, 2013).

4. CONCLUSÕES

A Hemocromatose Hereditária clássica é uma enfermidade rara no Brasil, muitas vezes subdiagnosticada, exatamente por conta de sua difícil suspeita. Muitos indivíduos acometidos são, inicialmente, assintomáticos ou apresentam sintomas leves e inespecíficos. A evolução lenta e progressiva da HH, impacta a vida dos indivíduos acometidos, e as consequências e comorbidades são: dor, internações frequentes, incapacidade e inaptidão para realização das atividades diárias e laborais, e acúmulo de doenças secundárias como Diabetes Mellitus e artropatias.

A HH também traz complicações mais severas como a cirrose hepática, o câncer de fígado e a insuficiência cardíaca, e em função da sobrecarga funcional nos órgãos pode evoluir para o óbito. Estas complicações acarretam uma baixa qualidade de vida e de saúde. Sobre o tratamento com quelantes de ferro, é um recurso de alto custo, o que torna inviável para a maioria dos indivíduos que tem a HH clássica. Entretanto, o tratamento com flebotomias é muito resolutivo, além de ser um método de baixo custo, e com poucas contraindicações. Assim, faz-se necessário ampliar o conhecimento sobre a doença e a sua causa, e as manifestações clínicas, para que o diagnóstico e tratamento sejam precoces e adequados para os indivíduos acometidos.



REFERÊNCIAS

ADAMS, Paul C. et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 17, p. 1769-1778, 2005

ADAMS, Paul C.; BARTON, James C. How I treat hemochromatosis. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 116, n. 3, p. 317-325, 2010.

AGUIAR, Karina Marini et al. Mutações genéticas, métodos diagnósticos e terapêuticas relacionadas à hemocromatose hereditária. **Biotemas**, v. 27, n. 1, p. 133-142, 2014.

ALLEN, Katrina J. et al. Iron-overload–related disease in HFE hereditary hemochromatosis. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 3, p. 221-230, 2008.

BACON, Bruce R. et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**, v. 54, n. 1, p. 328-343, 2011.

BARBOSA, Fabíola Brasil et al. Hemocromatose simulando artrite reumatoide: relato de caso. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 54, n. 1, p. 62-64, 2014.

BRISSOT, Pierre et al. Hemochromatosis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 1-15, 2018.

CAIRO, Gaetano et al. Inappropriately high iron regulatory protein activity in monocytes of patients with genetic hemochromatosis. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 89, n. 7, p. 2546-2553, 1997.

CANÇADO, Rodolfo Delfini; CHIATTONE, Carlos Sérgio. Visão atual da hemocromatose hereditária. **Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 32, n. 6, p. 469-475, 2010.

COSTA, Taylla S. et al. Hereditary hemochromatosis associated with the development of liver cirrhosis. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 57, 2021.

CROWNOVER, Brian K.; COVEY, Carlton J. Hereditary hemochromatosis. **American family physician**, v. 87, n. 3, p. 183-190, 2013.

ELLERVIK, Christina et al. Hemochromatosis genotypes and risk of 31 disease endpoints: meta-analyses including 66,000 cases and 226,000 controls. **Hepatology**, v. 46, n. 4, p. 1071-1080, 2007.

GANZ, Tomas et al. Immunoassay for human serum erythroferrone. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 130, n. 10, p. 1243-1246, 2017.

GROTTO, Helena ZW. 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.

HERKENHOFF, Marcos E.; PITLOVANCIV, Ana Kelly; REMUALDO, Vanessa R. Prevalência das mutações C282Y e H63D no gene HFE em pacientes de São Paulo e do

Sul do Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 52, p. 21-24, 2016.

HOFFBRAND, A. Victor; TAHER, Ali; CAPPELLINI, Maria Domenica. How I treat transfusional iron overload. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 120, n. 18, p. 3657-3669, 2012.

IGLESIAS, Cassia Pereira Kessler et al. Hemochromatosis: Reversible Cause of Heart Failure. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 31, n. 3, p. 308-311, 2018.

MARQUES, Margarida et al. Colangiolo carcinoma em doente com hemocromatose hereditária. **GE Jornal Português de Gastroenterologia**, v. 20, n. 1, p. 41-44, 2013.

MCDONALD, Cameron J. et al. Next-generation sequencing: Application of a novel platform to analyze atypical iron disorders. **Journal of hepatology**, v. 63, n. 5, p. 1288-1293, 2015.

MCLAREN, Gordon D.; GORDEUK, Victor R. Hereditary hemochromatosis: insights from the hemochromatosis and iron overload screening (HEIRS) study. **ASH Education Program Book**, v. 2009, n. 1, p. 195-206, 2009.

MUSALLAM, Khaled M. et al. Cross-talk between available guidelines for the management of patients with beta-thalassemia major. **Acta haematologica**, v. 130, n. 2, p. 64-73, 2013.

NIEDERAU, Claus; STROHMEYER, Georg; STREMMEL, Wolfgang. Epidemiology, clinical spectrum and prognosis of hemochromatosis. In: **Progress in Iron Research**. Springer, Boston, MA, 1994. p. 293-302.

ONG, Sim Y. et al. Reduction of body iron in HFE-related haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-Iron): a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial. **The Lancet Haematology**, v. 4, n. 12, p. e607-e614, 2017.

PERICLEOUS, Marinos; KELLY, Claire. The clinical management of hereditary hemochromatosis. **Frontline gastroenterology**, v. 9, n. 2, p. 110-114, 2018.

PIETRANGELO, Antonello. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Gastroenterology**, v. 139, n. 2, p. 393-408. e2, 2010.

PLENTZ, Ruben R.; MALEK, Nisar P. Clinical presentation, risk factors and staging systems of cholangiocarcinoma. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 29, n. 2, p. 245-252, 2015.

PRABHU, Anil et al. Systematic review of the clinical outcomes of iron reduction in Hereditary Hemochromatosis. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, 2020.

TELES, Jaqueline Moreira et al. Cardiomiopatia na Hemocromatose Hereditária: Revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 1918-1928, 2021.

ZAGO, Marco Antônio; FALCÃO Roberto Passeto; PASQUINI Ricardo. **Tratado de Hematologia**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2013.



FACULDADES
SANTO AGOSTINHO
QUALIDADE EM ENSINO SUPERIOR

AFYA
EDUCACIONAL