

HEMOCROMATOSE: UMA ATUALIZAÇÃO DE CONCEITOS

HEMOCHROMATOSIS: AN UPDATE OF CONCEPTS

Francismar Prestes **LEAL**^{1*}, Sabrina Aparecida **FOLMANN**², Vilaine Ochner **CASATI**³, Mário dos Anjos **NETO FILHO**⁴

1. Professor Assistente da Disciplina de Hematologia da Faculdade INGÁ; 2. Graduada em Farmácia pela Faculdade INGÁ; 3. Graduada em Farmácia pela Faculdade INGÁ; 4. Professor Dr. Adjunto da Disciplina de Farmacologia da Faculdade INGÁ.

* Faculdades Ingá, Av. Colombo, 9727, Maringá, Paraná, Brasil. CEP 87070-810. fp.leal@uol.com.br

Recebido em 07/10/2012. Aceito para publicação em 28/11/2012

RESUMO

O ferro é um metal essencial para o organismo humano. Quando há sobrecarga de ferro, porém, o organismo não consegue excretá-lo adequadamente, resultando em sobrecarga primária ou secundária: a primeira resulta de defeito na regulação da homeostasia do ferro em pacientes com hemocromatose hereditária, com aumento inapropriado da absorção de ferro, habitualmente associado às mutações do gene HFE; já a sobrecarga secundária de ferro é vista em doenças que cursam com anemia hemolítica ou eritropoese ineficaz, ou que requerem muitas transfusões de hemácias. O acúmulo progressivo de ferro pode causar lesão celular, tecidual ou orgânica, especialmente no fígado, coração, pâncreas, pele ou articulações, com fibrose e disfunção. O diagnóstico da sobrecarga de ferro baseia-se em níveis séricos aumentados da saturação da transferrina e da ferritina, na pesquisa de mutações genéticas e na biópsia hepática. O tratamento ainda é restrito às flebotomias terapêuticas e/ou à quelação medicamentosa do ferro.

PALAVRAS-CHAVE: Sobrecarga de ferro, Hemocromatose, Ferritinas.

ABSTRACT

Iron is an essential metal for the human organism. However, when there is iron overload, the body is unable to excrete it properly, resulting in primary or secondary iron overloading: the first one depends on the existence of a defect in the regulation of iron homeostasis in patients with hereditary hemochromatosis, frequently associated with the HFE mutations causing inappropriate increase iron absorption. On the other hand, secondary iron overload is observed in multitransfused patients with hemolytic anemia or ineffective erythropoiesis. The progressive accumulation of iron can cause damage at the cellular level, with tissues and/or organ fibrosis and dysfunction, especially in the liver, heart, pancreas, skin and joints. The diagnosis of iron overload is based on increased serum transferrin saturation and ferritin levels, on the study of genetic mutations and in the liver biopsy. The treatment is still restricted to therapeutic phlebotomy and/or iron chelating medication.

KEYWORDS: Iron overload, Hemochromatosis, Ferritins.

1. INTRODUÇÃO

O ferro é um metal biodisponível na forma de íons, vital para o metabolismo energético celular e para o transporte de oxigênio em mamíferos, como o homem¹.

Em adultos normais, a quantidade total de ferro é de aproximadamente três a quatro gramas, que corresponde a 35-40mg/kg do peso (massa) corporal em mulheres e 45-50mg/kg em homens, a maior parte (1,5 a 3,0g) ligada ao *heme* da hemoglobina. Uma pequena fração (300mg) é encontrada na mioglobina, na catalase, nos citocromos e como ferro plasmático de transporte. O restante do ferro (600mg a 1,5g) é armazenado sob a forma de ferritina ou de hemossiderina nas células do sistema mononuclear fagocitário, principalmente no fígado, no baço e na medula óssea¹. A quantidade de ferro do corpo humano é controlada por várias proteínas participantes da sua homeostasia e as principais células reguladoras deste processo são enterócitos, macrófagos, hepatócitos e eritroblastos².

A quantidade de ferro absorvida diariamente equivale à quantidade excretada (± 1 a 2mg/dia), e 20-30mg do ferro do organismo são diariamente reciclados através de um eficiente sistema de reutilização do metal^{3,4}. A absorção do ferro é feita pelos enterócitos duodenais, através das proteínas de transporte DMT1 (transportador de metal divalente 1), após redução do Fe^{+3} à Fe^{2+} pela redutase DcytB (citocromo b duodenal), e HCP1 (proteína carreadora de *heme* 1), quando na forma de *heme*, após digestão enzimática da hemoglobina e da mioglobina². Parte do ferro não-*heme* é incorporada pelas mitocôndrias dos enterócitos para uso próprio e outra parte atravessa o citoplasma, entrando na corrente sanguínea. Quando na forma de *heme*, o ferro é separado pela enzima heme-oxigenase e só então é destinado ao sangue⁵.

O armazenamento e o transporte do ferro dependem da demanda corporal do íon. Se a necessidade for baixa, ele permanecerá no enterócito ligado à ferritina e será

eliminado quando da descamação do epitélio intestinal. Se houver maior necessidade de ferro pelo organismo, ele será transportado para fora do enterócito em direção ao plasma para se ligar à transferrina⁶. Esse transporte de ferro através da membrana basolateral do enterócito é mediado pela ferroportina, que leva o Fe^{2+} ao plasma, sendo este oxidado a Fe^{3+} pela hefaestina, o que facilita a ligação à transferrina. A inibição da exportação de ferro pela ferroportina é realizada pela hepcidina. Assim, quando existem altas concentrações de hepcidina no plasma, grande parte do ferro será retida no enterócito e desprezada na luz intestinal². Um resumo das funções de algumas proteínas relacionadas ao metabolismo do ferro pode ser visto na Figura 1.

O organismo humano não é capaz de aumentar fisiologicamente a excreção de ferro, mesmo em condições de sobrecarga deste metal. Assim, o aumento progressivo do aporte de ferro leva à sobrecarga patológica do mesmo, que é altamente reativo e danoso ao organismo quando livre. Isto fez com que o nosso organismo desenvolvesse mecanismos capazes de manter o ferro ligado a proteínas de transporte ou armazenado sob a forma de ferritina ou hemossiderina, com o intuito de limitar a participação do ferro em reações oxidativas potencialmente lesivas, além de estoca-lo³.

O fígado é o principal local de armazenamento do excesso de absorção de ferro (Figura 2), enquanto que o acúmulo de ferro no sistema mononuclear fagocitário decorre do aumento da atividade macrofágica com reten-

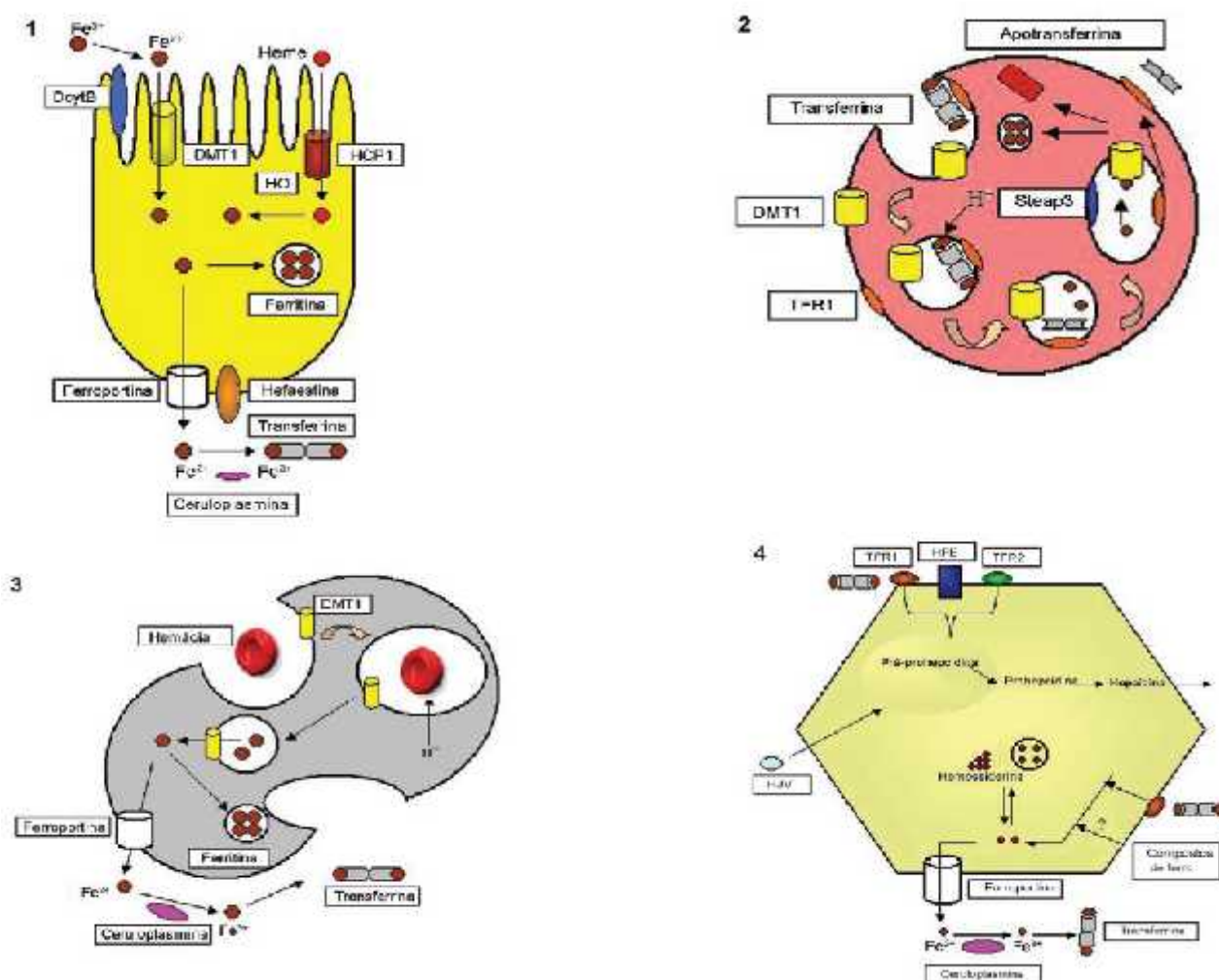


Figura 1. Papel das proteínas associadas ao metabolismo do ferro nos enterócitos (1), eritroblastos (2), macrófagos (3) e hepatócitos (4). HCP1: proteína carreadora do heme; DcytB: citocromo b duodenal; DMT1: transportador de metais divalentes; HO: heme-oxigenase; TFR1: receptor de transferrina-1; Steap3: proteína redutora de ferro; TFR2: receptor de transferrina-2; HJV: hemojuvelina; HFE: proteína HFE; Compostos de ferro (ferritina, hemoglobina, heme e ferro não ligado à transferrina). **Fonte:** Adaptado de SANTOS *et al.* (2009)².

ção de hemácias autólogas, na hemólise crônica, ou heterólogas, nos casos de transfusão de hemácias.

Na falta de tratamento adequado, o ferro em excesso deposita-se lentamente em várias células, tecidos e órgãos, principalmente no fígado, baço, miocárdio, glândulas e medula óssea, podendo ocasionar lesão, fibrose e disfunção⁷.

O principal mecanismo de toxicidade do ferro está relacionado ao ferro livre, ou seja, não ligado à transferrina (*non-transferrin-bound iron*, NTBI), mais especificamente a fração redoxiativa denominada de ferro plasmático lábil (*labile plasma iron*, LPI). Quando a quantidade de ferro ultrapassa a capacidade quelante do organismo, ou seja,

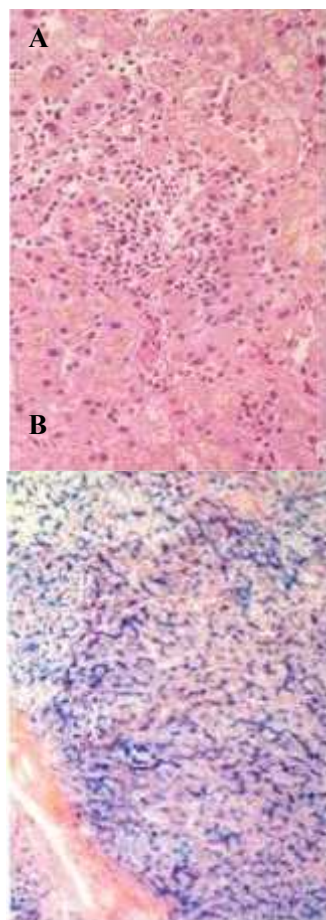


Figura 2. Lâmina produzida a partir da biópsia hepática em paciente com hemocromatose. A: corada com HE; B: corada com azul da Prússia (Reação de Perls).

Fonte: Jorge (2006)⁸.

de armazená-lo e neutralizá-lo, o ferro livre em excesso deposita-se em células parenquimatosas^{9,10}, catalisando reações oxidativas e a síntese de radicais superóxidos e hidroxilas. A conversão do superóxido em H₂O₂ pela superóxido-dismutase causa a peroxidação de lipídeos da membrana de várias organelas celulares, com consequente dano celular, fibrose reativa e esclerose¹.

A sobrecarga de ferro pode ser primária ou secundária. A primeira resulta de defeito primário na regulação orgânica da homeostasia do ferro, o que se observa nos pacientes com hemocromatose hereditária (HH), que apresentam aumento inapropriado da absorção intestinal de ferro, habitualmente associado à mutações do gene HFE¹¹. Já a sobrecarga de ferro secundária é vista em doenças congênitas ou adquiridas que cursam com anemia hemolítica e/ou eritropoese ineficaz e requerem múltiplas transfusões de hemácias, o que se observa nos pacientes com talassemia maior, anemia falciforme, mielodisplasia, anemia de Fanconi, entre outras¹. A Tabela 1 resume as principais síndromes clínicas que podem resultar em acúmulo de ferro.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados estudos que abordassem a temática da hemocromatose publicados em periódicos nacionais e internacionais indexados nos bancos de EBSCO e PubMed. Com os descritores utilizados como palavras-chave (sobrecarga de ferro, hemocromatose, ferritinas) foram relacionados 67 títulos, dos quais 26 foram utilizados para fundamentar o presente trabalho.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Hemocromatose Hereditária

A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença caracterizada por sobrecarga de ferro em diferentes células, tecidos e órgãos¹. Este distúrbio foi relatado pela primeira vez em 1865 por Trousseau, seguido por Troissier em 1871, que descreveram casos de dois pacientes parisienses diabéticos cujas autópsias revelaram hepatopatia com deposição de um pigmento “ferroso”^{13,14}. Em 1889, von Recklinghausen¹⁵ chamou a desordem de “hemocromatose” (do grego, *haima*: sangue e *chromatos*: cor), após evidenciar acúmulo de ferro em vários órgãos na autópsia de doze doentes com cirrose hepática, acreditando que este ferro viesse do sangue.

3.2 Genética e Epidemiologia

Vários autores tentaram encontrar uma tendência genética na HH^{16,17}, mas apenas em 1996 um grupo de pesquisadores americanos¹⁸ identificou, na posição 6p21.3 do braço curto do cromossomo 6, o gene da hemocromatose, pertencente ao HLA (complexo de histocompatibilidade principal humano), inicialmente denominado de HLA-H (H de hemocromatose), e posteriormente de gene HFE (*High Iron Fe; classical hereditary hemochromatosis*).

Estudos populacionais indicam que a HH teve origem no norte da Europa, em populações nórdicas ou celtas. A mutação C282Y do gene HFE é mais frequente em indivíduos caucasianos do noroeste da Europa, da América do Norte, da Austrália e da Nova Zelândia; na Europa oriental e meridional, no norte da África e no Oriente Médio, sua frequência é menor, e em populações asiáticas, africanas ou afrodescendentes das Américas Central e do Sul, é pouco encontrada. Estudos em populações dos Estados Unidos da América, da Austrália e da Europa demonstraram que a frequência de homozigotos para a mutação C282Y é de 0,2-0,7%, e de heterozigotos é de 7-14%. A mutação H63D do gene HFE é duas ou três vezes mais frequente que a C282Y, e a prevalência de heterozigotos para esta mutação varia entre 15 e 40%, e de homozigotos entre 2,5 e 3,6%.

Tabela 1. Desordens relacionadas à sobrecarga de ferro

Desordens Hereditárias	Mutação	Causa da Sobrecarga de Ferro	Herança
Hemocromatose Tipo 1 (Adulto)	6p21.3	Mutações do gene HFE	Autossômica Recessiva
Hemocromatose Tipo 2A (Juvenil)	1q21	Desconhecida	Autossômica Recessiva
Hemocromatose Tipo 2B (Juvenil)	19q13	Mutações do gene Hpcidina (Peptídeo Antimicrobiano)	Autossômica Recessiva
Hemocromatose Tipo 3	7q22	Inativação do Receptor 2 da Transferrina	Autossômica Recessiva
Hemocromatose Tipo 4	2q32	Mutações do gene da Ferroportina	Autossômica Dominante
Hemocromatose Tipo 5 (Sobrecarga Japonesa)	11q12-q13	Mutação do gene <i>H-Ferritina</i>	Autossômica Dominante
Porfíria Cutânea Tarda	1p34	Heterogênea	Autossômica Dominante; Esporádica
Sobrecarga de Ferro Africana	Desconhecida	Desconhecida	Autossômica Dominante
Sobrecarga de Ferro Neonatal	Desconhecida	Transferência de ferro intra-útero; Mutação da <i>DMT1</i>	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 <i>Fraxina</i>	Autossômica Recessiva
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-ALA Sintase</i>	Ligada ao X
Deficiência de Piruvatoquinase	1q21	Mutações do gene da 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>Pantotenatoquinase 2</i>	Autossômica Recessiva
Desordens Adquiridas		Causa da Sobrecarga de Ferro	Herança
Transfusional		Transusão de Hemácias	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
Hepatopatia Crônica		Multifatorial	Não se aplica
Hiperferritinemia Dismetabólica		Multifatorial	Não se aplica?

Fonte: Adaptado de Greer et al. (2004)¹²

As mutações H63D e S65C, isoladamente, não representam maior risco de sobrecarga de ferro, mesmo na condição de homozigose; entretanto, quando associadas à mutação C282Y ou a condições patológicas capazes de alterar o metabolismo do ferro, como talassemia, doença

falciforme ou esferocitose hereditária, podem desempenhar papel importante na predisposição ao acúmulo patológico de ferro no organismo¹.

A frequência do genótipo C282Y/H63D é de aproximadamente 2%. A mutação C282Y do gene HFE é três

a oito vezes menos frequente em indivíduos brasileiros do que em caucasóides do norte da Europa e essa diferença provavelmente se deve à diversidade étnica da nossa população. Já a frequência alélica da mutação H63D do gene HFE parece ser semelhante entre essas duas populações¹. A mutação S65C é a terceira mais frequente das 37 variantes alélicas e dos vários polimorfismos em diferentes regiões do gene HFE¹⁹.

A função biológica da proteína HFE ainda não é bem conhecida, mas evidências indicam que ela seja importante na síntese da hepcidina nos hepatócitos. Porém a mutação C282Y causa a ruptura da ponte de dissulfeto na ligação entre a proteína HFE e a β -microglobulina, que é essencial para o transporte e expressão da proteína HFE na superfície celular e membranas endossômicas, onde a HFE interage com o receptor de transferrina (TFR1), que medeia a captação de ferro ligado à transferrina pelas células. A mutação H63D não interfere na interação HFE-TFR1²⁰.

A Tabela 2 relaciona as frequências alélicas das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE em cinco estudos brasileiros.

Tabela 2. Frequência alélica (%) das mutações do gene HFE no Brasil

Estudo, Ano, Local	Pacientes (N)	Cor da Pele	Mutação C282Y	Mutação H63D	Mutação S65C
Agostinho <i>et al.</i> , 1999, Campinas (*)	227	B P M	(1,4) (1,1) (1,1)	(16,3) (7,5) (1,1)	NR
Calado <i>et al.</i> , 2000, Ribeirão Preto	320	B+P +M	(2,2)	(14,3)	NR
Pereira <i>et al.</i> , 2001, São Paulo	395	B P M	(3,7) (0,5) (0,7)	(20,3) (6,4) (13,0)	
Oliveira <i>et al.</i> , 2003, São Paulo	148	B P	(1,4) (0,0)	(8,6) (2,4)	(0,6) (0,3)
Terada <i>et al.</i> , 2009, São Paulo	542	NR	(2,1)	(13,6)	(0,6)

(*) único trabalho que estudou um grupo indígena e não encontrou nenhum indivíduo com mutação C282Y ou H63D do gene HFE; B= branco, P= preto, M= mulato, NR= não realizado. **Fonte:** Adaptado de CANÇADO & CHIATTONE (2010)¹.

Quando são analisados os pacientes com diagnóstico de HH, verifica-se que 60-100% deles são homozigotos para a mutação C282Y do gene HFE. Estima-se que menos da metade dos indivíduos homozigotos para a mutação C282Y desenvolverão evidência laboratorial e/ou clínica de sobrecarga de ferro, devido à penetrância incompleta do gene mutante. Além disso, a expressão clínica dos indivíduos com mutação do gene HFE pode sofrer influência de outros fatores genéticos e fatores ambientais, que interferem no metabolismo e no acúmulo corporal do ferro.

As principais condições desfavoráveis, capazes de levar a uma progressão mais rápida da doença são: ser do sexo masculino, ingerir bebida alcoólica em excesso,

ter hepatite (vírus B ou C da hepatite), ter anemia hemolítica crônica (talassemia, anemia falciforme, esferocitose hereditária etc.), consumir vitamina C e medicamentos com ferro em excesso (ou administrar ferro por via parenteral), o aparecimento da porfiria cutânea tarda e/ou a mutação concomitante de outro gene envolvido no metabolismo do ferro¹.

Embora a HH seja comumente associada a mutações do gene HFE (Hemocromatose Tipo 1), existem outros tipos diferentes de HH que envolvem diferentes genes²⁰, o que nos permite classificá-la em alguns tipos básicos, que estão resumidos na Tabela 1.

3.3 Sintomas e Sinais

As manifestações clínicas da hemocromatose são geralmente graduais, tardias e dependem de fatores individuais como idade, gênero, ingestão de álcool e perdas sanguíneas²⁰. O quadro clínico da doença costuma aparecer entre a terceira e quinta décadas de vida, sendo que nas mulheres esse quadro pode apresentar-se 5-10 anos mais tarde do que nos homens, devido às perdas fisiológicas de ferro que ocorrem nos períodos menstrual, gestacional e de lactação. Os sintomas mais frequentes são fadiga, artralgia, dor abdominal, diminuição da libido, impotência sexual e perda de peso. Os sinais clínicos mais comuns são artropatia, diabetes, hipogonadismo, miocardiopatia e/ou arritmia, hepatomegalia, esplenomegalia, cirrose hepática e hiperpigmentação da pele. O risco de carcinoma hepático é cerca de vinte vezes maior nos pacientes com HH e é ainda maior em pacientes com HH e cirrose hepática¹.

3.4 Diagnóstico

O diagnóstico da HH compreende tanto a confirmação laboratorial da sobrecarga de ferro como a pesquisa das mutações do gene HFE (Figura 3).

Duas dosagens consecutivas de saturação da transferrina (ST) maiores que 45%, para ambos os gêneros, e da ferritina sérica (FS) acima de 200mg/dL em mulheres e 300mg/dL em homens, e a presença em homozigose da mutação C282Y – e, em alguns casos, C282Y/H63D – confirmam o diagnóstico.¹

A história clínica e o exame físico são fundamentais para a avaliação da presença e da intensidade dos possíveis sintomas e sinais, devendo ser considerados, também, o gênero, a idade e o tipo de comprometimento (hepático ou extra-hepático).

O exame de ressonância nuclear magnética (RNM) tornou-se recentemente um importante aliado para o diagnóstico da sobrecarga de ferro, porque é um método não-invasivo que permite a quantificação indireta do conteúdo de ferro em diferentes órgãos, sendo atualmente o exame preferencial para o diagnóstico e o seguimento de pacientes com sobrecarga de ferro transfusional¹.

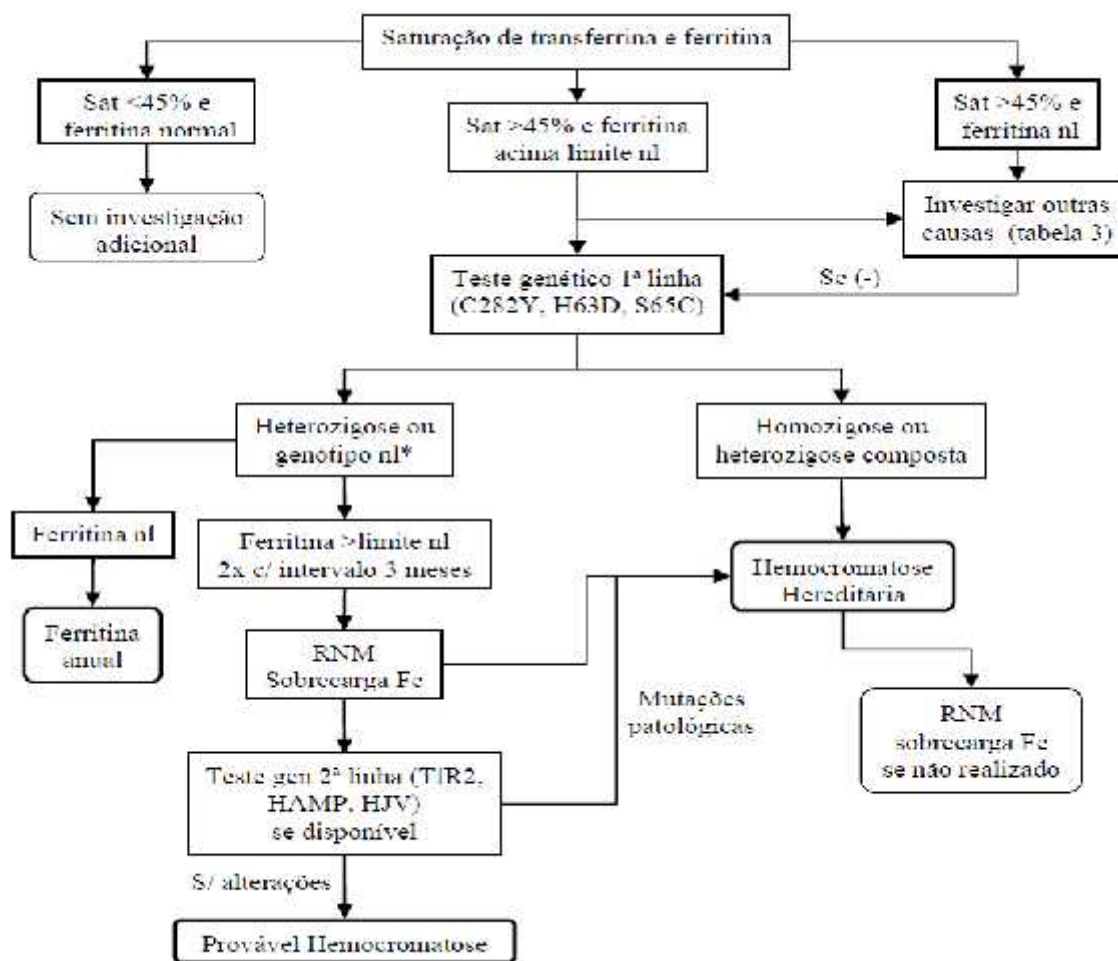


Figura 3. Fluxograma para diagnóstico da HH: nl= normal; RNM= ressonância nuclear magnética T2*; TFR2= gene do receptor 2 da transferrina; HAMP= gene do peptídeo antimicrobiano hepcidina; HJV= gene da hemojuvelina; *heterozigose: C282Y/wt; H63D/wt; nl: wt/wt. **Fonte:** Diretrizes Assistenciais: Protocolo de Diagnóstico e Conduta na Hemocromatose Hereditária (2012)²².

O diagnóstico de sobrecarga de ferro pode ser confirmado por biópsia hepática, quando a análise qualitativa e subjetiva por meio da coloração do ferro não-hemínico com o azul da Prússia (Reação de Perls) detecta a presença de siderose hepática; também pode ser por meio da análise quantitativa do conteúdo hepático de ferro (CHF), e para isso usa-se a espectroscopia de absorção atômica, ou a espectrometria de massa, que mostra valores superiores a 3mg/g de tecido hepático seco¹.

Apesar de invasiva, a biópsia hepática é precisa para avaliar a intensidade e a extensão do processo inflamatório hepático e para a detecção de cirrose. Por isso, esse procedimento é indicado para pacientes com sorologia reagentes para vírus B ou C da hepatite e para indivíduos homozigotos para a mutação C282Y com mais de 40

anos e/ou alanina aminotransferase elevada e/ou FS maior que 1000mg/dL. Na ausência desses fatores, o risco de fibrose hepática é mínimo, enquanto que, na presença de dois ou três destes fatores, o risco é grande e esse quadro tem impacto no prognóstico do paciente²¹.

3.5 Tratamento

O tratamento de escolha para a HH é a remoção do excesso de ferro do organismo por flebotomias (ou sangrias) terapêuticas, um procedimento seguro, econômico e eficaz. A terapia deve ser iniciada tão logo seja confirmada a sobrecarga de ferro, preferencialmente ainda na fase assintomática da doença, sobretudo antes do desenvolvimento de fibrose ou de cirrose hepática¹.

A flebotomia terapêutica consiste na retirada programada de aproximadamente 450mL de sangue, que resulta na remoção de 200-250mg de ferro do corpo. Realizam-se flebotomias a intervalos regulares, que podem variar de semanas a meses, de acordo com a situação clínica do paciente.

Tabela 3. Principais características dos agentes quelantes de ferro disponíveis no Brasil

Variáveis	Deferoxamina (DFO)	Deferiprona	Deferasirox
Proporção Quelante:Fe	1:1	3:1	2:1
Dose habitual	20-60 mg/kg/dia	75 mg/kg/dia	20-30 mg/kg/dia
Via	Subcutânea (ou intravenosa)	Oral	Oral
Periodicidade de administração	8-12 horas/dia, 5-7 dias/semana	3 vezes por dia	Uma vez por dia
Meia vida plasmática	20 a 30 minutos	< 2 horas	8-16 horas
Excreção	Renal e hepática	Renal	Hepatobiliar
Eventos adversos	Reações cutâneas; retardo de crescimento; alterações oftalmológicas, auditivas, ósseas e neurológicas	Transtornos gastrintestinais; neutropenia /agranulocitose; artralgia/artrite; elevação das enzimas hepáticas; zincope-nia	Transtornos gastrintestinais; erupções cutâneas; elevação da creatinina sérica; elevação das enzimas hepáticas
Condições de registro no Brasil	Aprovada em todas as condições de sobrecarga de ferro e intoxicação por alumínio	Aprovada somente para pacientes com talassemia beta maior* que não toleram ou não obtiveram resposta adequada a DFO	Aprovada para pacientes** com mielodisplasia, talassemia maior, doença falciforme e outras anemias com sobrecarga de ferro

*com mais de 6 anos de idade; **com mais de 2 anos de idade. **Fonte:** CANÇADO (2007)²³.

O tratamento pode durar anos, dependendo da quantidade de ferro em excesso e das condições do paciente, sendo as sangrias mantidas até a “depleção do ferro”, ou seja, uma FS menor que 25-50mg/dL e uma ST menor que 40%, quando as flebotomias passam a ser feitas a intervalos maiores para manter a concentração de hemoglobina (Hb) circulante dentro dos valores normais. É recomendada a realização anual de 4 a 6 sangrias nos homens e 2 a 4 sangrias nas mulheres, considerando as necessidades de cada paciente, a fim de se manterem os valores de FS entre 100 e 200mg/dL e os de ST entre 20% e 30%¹. O controle dos pacientes submetidos às flebotomias deve ser feito por meio da dosagem de Hb ou do hematócrito antes de cada procedimento e da dosagem da FS e da ST a cada 3 ou 4 sangrias¹.

Pacientes com aceruloplasminemia, doença da ferroportina ou outras causas de hemocromatose que cursam com anemia, podem não tolerar ou responder satisfatoriamente às flebotomias de repetição¹. Nestes pacientes, podem ser usados quelantes de ferro como a deferoxamina (Desferal®), de aplicação subcutânea ou venosa, ou o deferasirox (Exjade®) ou a deferiprona (Ferriprox®), usados por via oral. A Tabela 3 resume as características dos principais quelantes de ferro disponíveis no Brasil²³.

Outra opção para pacientes com complicações graves ou que requerem tratamento intensivo é a associação de

eritrocitaférese e eritropoetina para remoção rápida do ferro em excesso, embora esse processo, assim como a quelação medicamentosa do ferro, seja complexo, de maior risco e de custo elevado¹.

Tabela 4. Alimentos (fontes selecionadas) com Ferro

Alimento	Ferro (mg) por porção	% da Necessidade Diária*
Fígado de galinha, frito, 85 g	11,0	61
Soja, madura, cozida, 1 copo	8,8	48
Lentilhas, cozidas, 1 copo	6,6	37
Ostras, enlatadas, 85 g	5,7	32
Fígado bovino, frito, 85 g	5,2	29
Feijão, maduro, cozido, 1 copo	5,2	29
Tofu, firme, cru, ½ xícara	3,4	19
Espinafre, fresco, cozido, escorrido, ½ xícara	3,2	18
Carne bovina, refogada, 85 g	3,1	17
Peru, assado, 85 g	2,0	11
Lombo bovino, grelhado, 85 g	1,6	9
Passas, sem sementes, embalado, ½ xícara	1,6	9
Atum, 85 g	1,3	7
Frango assado, 85 g	0,9	5
Melaço, 1 colher de sopa	0,9	5
Pão branco, preparado comercialmente, 1 fatia	0,9	5
Lombo/Costela de porco, 85 g	0,7	4
Pão de trigo integral, 1 fatia	0,7	4
Camarão, cozido, 4 grandes	0,3	2

Fonte: Food and Drug Administration (FDA)²⁵. A necessidade diária (ND) de ferro é de 18 miligramas (mg). Alimentos que fornecem 10-19% da ND de ferro são boas fontes. Alimentos que fornecem 20% ou mais são ricos no nutriente. É importante destacar que os alimentos que fornecem percentagens mais baixas da ND também contribuem para uma dieta saudável. Para os alimentos não listados, consulte <http://fnic.nal.usda.gov/food-composition/vitamins-and-minerals/iron>.

É aconselhável também que o paciente pratique novos hábitos alimentares, evitando combinações que propiciem maior absorção de ferro, como ingerir frutas cítricas ou alimentos que contenham vitamina C junto com as refeições que contenham ferro.

Pode-se reduzir o consumo de vegetais ricos em ferro e, principalmente, de carnes vermelhas ou escuras, apesar da ausência de evidências que suportem isto, assim como abster-se de bebidas alcoólicas e de manusear ou ingerir frutos do mar ou peixes marinhos crus, devido ao risco de infecção potencialmente fatal por *Vibrio vulni-*

ficus ou *Salmonella enteritidis*¹.

A ingestão de vitamina A, betacaroteno, vitamina B12, riboflavina, ácido fólico e outros ácidos orgânicos deve ser feita com bom-senso, já que participam da hematopoiese. A Tabela 4 apresenta fontes selecionadas de alimentos com ferro.

4. REFLEXÕES

Conforme exposto, a hemocromatose hereditária (HH) é na maioria das vezes uma doença autossômica recessiva, associada a mutações do gene HFE, caracterizada pelo aumento inapropriado da absorção intestinal de ferro, com acúmulo progressivo desse íon especialmente no fígado, coração, glândulas, pele e articulações, podendo ocasionar lesão, fibrose e disfunção destes órgãos.

A mutação do gene HFE indica a existência de alteração gênica relacionada à HH e uma maior predisposição ao desenvolvimento da doença, mas não é suficiente para o diagnóstico de HH. Para o diagnóstico de HH, deve prevalecer então o fenótipo da doença, isto é, a constatação de sobrecarga de ferro e suas repercussões laboratoriais e clínicas no organismo. Assim, em pacientes com suspeita de hemocromatose devem ser mensurados em jejum os níveis séricos de ferritina (FS) e da saturação da transferrina (ST), sendo a pesquisa de mutações do gene HFE indicada só quando há aumento de ambos, mormente da ST, especialmente se há hepatopatia subjacente.

Nos pacientes com hemocromatose e não-homozigotas para C282Y, outras causas de sobrecarga de ferro devem ser investigadas. Naqueles com homozigose para C282Y, não há necessidade de realizar biópsia hepática para confirmar o diagnóstico de HH, exceto se houver hepatopatia (transaminases elevadas ou hepatomegalia) e FS > 1000mg/dL, ou nos pacientes com mais de 40 anos, quando a cirrose hepática é mais provável.

A pesquisa de mutações do gene HFE também é recomendada²⁴ para pacientes com sobrecarga de ferro e porfiria cutânea tarda, carcinoma hepatocelular, condrocalcinose ou diabetes tipo 1. A pesquisa de outras mutações para hemocromatose (TFR2, SLC40A1, HAMP, HJV, etc.) pode ser considerada para pacientes com sobrecarga de ferro documentada, de preferência por método direto, já que a RNM é um método indireto, e com estudo negativo para mutações do gene HFE, após descarte de outras desordens hematológicas e hepáticas. Parentes de primeiro grau do paciente índice podem ser também testados.

Pacientes com HH e sobrecarga de ferro devem ser submetidos a flebotomias (ou sangrias) terapêuticas. Aqueles sem evidência de sobrecarga de ferro atual devem ser monitorados anualmente, até que a ST e a FS

elevem-se acima do normal²⁴. Inicialmente, as sangrias (450 mL por vez) devem ser feitas a cada uma ou duas semanas, fazendo-se uma hidratação adequada e evitando-se atividade física vigorosa, 24 horas antes e depois das mesmas. As flebotomias podem ser feitas mesmo em pacientes com hepatopatia ou outras doenças avançadas. Pacientes com HH podem ser vacinados contra as hepatites A e B, por segurança. Também devem ser avaliadas outras complicações da sobrecarga de ferro, incluindo diabetes, hipotireoidismo, artropatias e cardiopatias.

Os indivíduos com HH confirmada apresentam menor sobrevida se comparados com indivíduos sem a doença e da mesma faixa etária e gênero. Porém, o diagnóstico precoce da HH e a pronta instituição do tratamento, antes do desenvolvimento de dano orgânico irreversível, tornam a sobrevida deste grupo semelhante à da população geral². Com o tratamento correto há melhora da astenia, das alterações hepáticas e da função cardíaca, além da estabilização do diabetes e, possivelmente, de outras disfunções orgânicas secundárias à sobrecarga de ferro. Indivíduos que não procuram o tratamento, geralmente morrem de insuficiência cardíaca ou arritmias, insuficiência hepatocelular ou carcinoma hepático¹.

Logo, é fundamental que haja mais divulgação desta doença comum, todavia pouco conhecida pela população em geral e até mesmo pela classe médica. Os órgãos oficiais de saúde de cada nação devem planejar estratégias de divulgação de informações e de orientação da população, uma vez que a triagem genética populacional ainda não é uma realidade factível em quase todo o mundo.

O uso para fins transfusionais do sangue retirado de pacientes com HH deveria ser revisto pelo Ministério da Saúde deste e de outros países, já que, na ausência de outros impedimentos, não há contra-indicação médica para o uso deste sangue. Uma unidade de hemácias de paciente com HH contém os mesmos 200-250mg de ferro que a unidade de um doador “comum”. A sobrecarga de ferro é orgânica, sendo o excesso de ferro no sangue retirado apenas um mito (CDC). Em 1999, o FDA (Food and Drug Administration) dos EUA anunciou que o sangue de pacientes com HH e sobrecarga de ferro, sem outros impedimentos, é seguro para uso transfusional, desde que preenchidos certos critérios: o banco de sangue não pode cobrar a flebotomia e deve seguir todas as recomendações determinadas para o doador habitual, informando o FDA do procedimento. Na França e na Irlanda, o sangue de pacientes com HH, sob circunstâncias médicas apropriadas, pode ser usado para transfusão. Corroborando com esta idéia, Pereima *et al.*²⁶ reiteram que mesmo no século XXI, ainda é necessária a doação de sangue, e de forma consciente, responsável e saudável, pois não há um substituto para esse tecido. Nesse sentido, apesar da evolução técnico-científica, ainda torna-se substancial a efetivação de políticas pú-

blicas voltadas à doação de sangue a fim de facilitar o suprimento dos estoques e de contribuir para a melhoria da qualidade do sangue a ser transfundido.

Um consenso recente sobre o assunto²⁴ advogou o uso do sangue de sangrias terapêuticas para transfusão, na ausência de outras contra-indicações. Tal medida reduziria a burocracia associada às flebotomias terapêuticas e aumentaria a disponibilidade de sangue para uso transfusional.

Enfim, há um campo vasto para ação, tanto terapêutica quanto, principalmente, preventiva, em pacientes com hemocromatose e seus familiares, a qual deve ser tomada antes que este problema de saúde pública cause mais danos, perigosamente silenciosos, aos muitos portadores e à sociedade como um todo.

5. AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Faculdade Ingá pelo fomento necessário para o desenvolvimento deste estudo.

REFERÊNCIAS

- [1] Cançado RD, Chiattoni CS. Visão atual da hemocromatose hereditária. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010; 32(6):469-75.
- [2] Santos PC, Cançado RD, Terada CT, Rostelato S, Gonzales I, Hirata RD, Hirata MH, Chiattoni CS, Guerra-Shinohara EM. HFE gene mutations and iron status of Brazilian blood donors. *Braz J Med Biol Res.* 2010 Jan; 43(1):107-14.
- [3] Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med.* 1999 Dec 23; 341(26):1986-95. Erratum in: *N Engl J Med* 2000 Feb 3; 342(5):364.
- [4] Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol.* 2001 Nov; 115(2):239-52.
- [5] Lorenzi TF, D'Amico E, Daniel MM, Silveira PAA, Buccheri V. Manual de Hematologia: Propedêutica e Clínica. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
- [6] Grotto HZW. Fisiologia e metabolismo do ferro. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010; 32(Supl. 2):8-17.
- [7] Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med.* 1994 Sep 1; 331(9):567-73.
- [8] Jorge SG, 2006. Hemocromatose Hereditária. [cited 2013 Jan 11]. Available from: <http://www.hepcentro.com.br/hemocromatose.htm>
- [9] Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labile plasma iron in iron overload: Redox activity and susceptibility to chelation. *Blood.* 2003 Oct 1; 102(7):2670-7.
- [10] Pootrakul P, Breuer W, Sametband M, Sirankapracha P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labile plasma iron (LPI) as an indicator of chelatable plasma redox activity in iron-overloaded beta-thalassemia/HbE patients treated with an oral chelator. *Blood.* 2004 Sep 1; 104(5):1504-10.
- [11] Camaschella C. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. *Blood.* 2005 Dec; 106(12):3710-17.
- [12] Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskervas F, Glader B. Wintrobe's clinical hematology. 11a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.1046.
- [13] Trousseau A. Glycosurie, diabete sucré. *Clinique Med de l'Hotel-Dieu de Paris.* 1865; 2:663-98.
- [14] Troisier M. Diabete sucré. *Bull Soc Anat Paris.* 1871; 44:231-35.
- [15] von Recklinghausen FD. Über Hämochromatose. *Tageblatt der (62) Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte in Heidelberg.* 1889; 62:324-25.
- [16] Sheldon J. Haemochromatosis. London, United Kingdom: Oxford University Press; 1935.
- [17] Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B. Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic haemochromatosis. *Gut.* 1976 May; 17:332-4.
- [18] Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet.* 1996 Aug; 13(4):399-408.
- [19] Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis - a new look at an old disease. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3; 350(23):2383-97.
- [20] Couto CA. Doenças hepáticas metabólicas: hemocromatose. *Prática Hospitalar,* 2007 Nov-Dez; 54:107-12.
- [21] Deugnier Y, Brissot P, Lortal O. Iron and the liver: update 2008. *J Hepatol.* 2008; 48(Suppl 1):S113-23. doi: 10.1016/j.jhep.2008.01.014.
- [22] Diretrizes Assistenciais: Protocolo de Diagnóstico e Conduta na Hemocromatose Hereditária. Albert Einstein Hospital Israelita, 2012. [cited 2013 Jan 11]. Available: http://medicalsuite.einstein.br/diretrizes/hematologia/Diagnostico_%20conduta_Hemocromatose_Hereditaria.pdf > acesso em: 11.01.2013.
- [23] Cançado RD. Sobrecarga e quelação de ferro na anemia falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007; 29(3):316-26.
- [24] EASL Clinical Practice Guidelines for HFE Hemochromatosis. *J Hepatol* (2010). doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001. [cited 2013 Jan 11]. Available : http://www.easl.eu/assets/application/files/03d32880931aac9_file.pdf
- [25] Food and Drug Administration (FDA). [cited 2013 Jan 11]. Available: <http://fnic.nal.usda.gov/food-composition/vitamins-and-minerals/iron>.
- [26] Pereira RSMR, Arruda MW, Reibnitz KS, Gelbcke FL. Projeto escola do centro de hematologia e hemoterapia de Santa Catarina: uma estratégia de política pública. *Texto Contexto Enferm, Florianópolis,* 2007 Jul-Set; 16(3): 546-52.

