

## Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. Vol. 11 (2)

April 2018

Article link

<http://www.seasinop.com.br/revista/index.php?journal=SEA&page=article&op=view&path%5B%5D=476&path%5B%5D=pdf>

Included in DOAJ, AGRIS, Latindex, Journal TOCs, CORE, Discoursio Open Science, Science Gate, GFAR, CIARDRING, Academic Journals Database and NTHRYS Technologies, Portal de Periódicos CAPES.



## Hemocromatose hereditária: Revisão integrativa na literatura

### Hereditary hemochromatosis: Integrative literature review

M. A. Kohut; A. C. Rosa<sup>2</sup>; C. A. S. Flores<sup>3</sup>

Universidade Federal de Mato Grosso

Author for correspondence: [cezarflores2010@gmail.com](mailto:cezarflores2010@gmail.com)

**Resumo.** A Hemocromatose é um distúrbio autossômico dominante ou recessivo causado pelo aumento impróprio de absorção de ferro pela mucosa gastrointestinal, classificada em hereditária ou primária, adquirida ou secundária existindo formas raras da doença. A Hemocromatose neonatal, que ocorre devido a uma lesão que leva a falência hepática fulminante já nos primeiros dias de vida, a Hemocromatose juvenil que ocorre devido às consequências de anomalias genéticas. O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa na literatura, realizada nos bancos de dados LILACS e ScieLO, considerando um período de 10 anos, ou seja, de 2004 à 2014. Tem como objetivo conhecer o que se tem estudado, pesquisado e publicado a respeito da Hemocromatose, apresentados em periódicos científicos da área de saúde nos últimos dez anos, assim como as novas tendências de abordagem e tratamento sobre essa doença, no cenário nacional e internacional. Essa pesquisa teve uma abordagem qualitativa e as informações obtidas foram analisadas e categorizadas para a análise. Observou-se que a Hemocromatose é uma das afecções genéticas mais comuns em caucasóides, tem padrões de herança autossômico recessivo e acomete, na forma heterozigota, com característica de acúmulo de ferro em tecidos ocasionando lesões orgânicas e até a morte. Conclui-se que mais estudos precisam ser realizados sobre o assunto, assim como mais estudos na área de enfermagem precisam ser realizados sobre a prática do cuidado aos pacientes com Hemocromatose.

**Palavras chaves:** Hemocromatose; flebotomia terapêutica; enfermagem; anomalias genéticas; revisão integrativa.

**Abstract.** Haemochromatosis is a dominant or autosomal recessive disorder caused by improper increased iron absorption by the gastrointestinal mucosa, classified as hereditary or primary, secondary or acquired existing rare forms of the disease. As neonatal hemochromatosis, which is occurs due to an injury that leads to fulminant hepatic failure in the first days of life, juvenile hemochromatosis occurs due to genetic abnormalities consequences. The present work it is an integrative literature review conducted in the databases LILACS and ScieLO observing a period of 10 years, ie 2004 to 2014. It aims to know what has been studied, researched and published about Hemochromatosis, presented in scientific journals healthcare in the last ten years as well as new trends in evaluation and treatment of this disease in the national and international scene addressed in these journals. This research is qualitative approach and the data obtained were analyzed and categorized for analysis. It was observed that the Hemochromatosis is one of the most common genetic disorders in Caucasoids, has an autosomal recessive inheritance patterns and affects, in heterozygous form, with iron accumulation feature in tissues caused organ damage and even death. It is concluded that more studies are needed on the subject, as well as more studies in nursing need to be carried out on the practice of care for patients with hemochromatosis.

**Keywords:** Hemochromatosis; therapeutic phlebotomy; nursing; genetic damage; integrative review.

### Introdução

Os primeiros relatos que se tem referentes a Hemocromatose são de 1865 por Trousseau na França, depois só em 1871 foi descrita novamente por Troisier. Esses dois pesquisadores acompanharam dois casos referentes a esse distúrbio, os quais eram diabéticos e residiam em

Paris, as autópsias apresentaram resultado de hepatopatia que é um depósito de pigmentação de ferro. Em 1889 o termo Hemocromatose foi utilizado pela primeira vez por Von Reckhinghauser na Alemanha, na época pensava-se que se tratava de um distúrbio hepatológico que modificava a coloração da pele; entretanto após muitos estudos,

em 1935, através de Sheldon, descobriu que se tratava de um distúrbio do metabolismo de ferro e que se houvesse o aumento desse metal em diferentes órgãos, causaria as manifestações da doença onde esse metal estivesse armazenado em maior quantidade (SOUZA; CARVALHO FILHO; CHEBLI, 2001).

No sistema biológico o ferro tornou-se o metal mais comum. Ele participa da transferência de oxigênio e síntese de biomoléculas, além de exercer função de cofator nas reações de transferrina de energia. O excesso de ferro ou a deficiência pode causar doenças que varia desde a anemia até a sobrecarga do mesmo.

Dados apontam que em alguns grupos populacionais a deficiência de ferro corresponde a 50% das anemias. O que corresponde a mais de dois milhões de pessoas no mundo. Segundo dados do Ministério da Saúde, poucas pesquisas foram realizadas no Brasil sobre o tema, no entanto, estas revelam que tanto o aumento como a carência de ferro se torna um grave problema de saúde pública. Os depósitos de Ferro ocorrem em ambos os sexos, a mulher representa 300 mg e o homem de 800 a 1000 mg. É armazenado na forma de ferritina no baço e no fígado e em quase todas as células do corpo humano, sendo que no plasma sua concentração é muito baixa e a deficiência por ferro traz alguns sintomas, entre eles a fraqueza, tontura, susceptibilidade as infecções, diminuição da capacidade respiratória, diminuição da oxigenação dos tecidos, danos imunológicos, aumento da morbidade, entre outros sintomas menos frequentes.

É certo que a falta de ferro no organismo pode causar alguns distúrbios, como, anemias. Por outro lado o aumento deste mineral no organismo pode ocasionar algumas patologias, entre elas a Hemocromatose que pode ser hereditária ou adquirida.

Quando há sobrecarga de ferro, o organismo não é capaz de eliminá-lo, lavando a condições patológicas de sobrecarga de ferro. Os portadores de Hemocromatose hereditária têm um aumento no ritmo da absorção intestinal de ferro. A Hepcedina<sup>1</sup> sintetizada no fígado é uma proteína responsável pela regulação do ferro no organismo e quanto maior o aumento de depósito de ferro maior sua síntese. A Hepcetina ligada a ferroportina que é exportadora de ferro, promove sua internalização e degradação, quando há redução da síntese de hepcetina, ocorre no intestino um aumento da absorção de ferro, levando ao acúmulo patológico no organismo (CANÇADO & CHIATTONI, 2010).

O ferro livre, ou seja, que não está ligado a transferrina, causa toxicidade ao organismo, causando lesão celular, é um processo lento e progressivo que pode levar anos e seus sintomas principais são, fadiga, dor abdominal, diminuição da

libido ou impotência sexual, artralgia e apresenta alguns sinais importantes como hiperpigmentação da pele, hepatomegalia, artropatia, esplenomegalia, diabetes mellitos, miocardiopatia, cirrose hepática e arritmia. (CANÇADO & CHIATTONI, 2010).

Portanto a presente pesquisa analisou 12 artigos referenciais, obtidos no banco de dados do LILACS e SciELO, desta análise os artigos foram categorizados e distribuídos em quatro subtópicos, sendo eles: Hemocromatose hereditária e mutações genéticas, Manifestações clínicas de pacientes com hemocromatose, Hemocromatose associada a outras patologias clínicas e Tratamento relacionado aos pacientes com sobrecarga de ferro.

É importante que o diagnóstico seja feito o mais breve possível, assim como seu tratamento a fim de evitar danos à saúde física. Este tema tão importante precisa ser mais abordado e pesquisado pelo profissional enfermeiro e assim prestar uma assistência de enfermagem de qualidade, esclarecer dúvidas dos pacientes e contribuir para o tratamento e controle neste processo.

## Métodos

### Objetivos

O presente estudo tem como objetivo conhecer o que se tem estudado, pesquisado e publicado a respeito da hemocromatose, apresentados em periódicos científicos da área de saúde nos últimos dez anos, assim como as novas tendências de abordagem e tratamento sobre essa doença, no cenário nacional e internacional.

### Metodologia

A presente pesquisa se trata de uma Revisão Integrativa que consiste em um método de pesquisa utilizado desde 1980, no âmbito da Prática Baseada em Evidências (PBE), que envolve a sistematização e publicação dos resultados de uma pesquisa bibliográfica em saúde para que possam ser úteis na assistência à saúde, acentuando a importância da pesquisa acadêmica na prática clínica. O principal objetivo da revisão integrativa é a integração entre a pesquisa científica e a prática profissional no âmbito da atuação profissional.

*"A revisão integrativa inclui a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica, possibilitando a síntese do estado do conhecimento de um determinado assunto, além de apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos"* (MENDES, 2008).

Apesar desse tipo de pesquisa mostrar-se bastante eficaz, tornando mais positiva a forma de atendimento aos pacientes, no Brasil, ela ainda é bem pouco utilizada.

A prática baseada em evidências difere das investigações anteriormente aplicadas, pois se trata de uma prática orientada há uma integração

<sup>1</sup> Hormônio regulador do ferro.

ativa do conhecimento tácito e intencional, associada a processos que asseguram sua qualidade e, sendo imediatamente aplicável pelo pesquisador em seu trabalho diário. (GALVÃO, SAWADA, MENDES, 2003).

Sendo assim, para o desenvolvimento desta revisão integrativa optou-se pela seguinte estratégia:

1) identificação da hipótese ou questão norteadora – consiste na elaboração de uma problemática pelo pesquisador de maneira clara e objetiva, seguida da busca pelos descritores ou palavras-chaves;

2) seleção da amostragem – determinação dos critérios de inclusão ou exclusão, momento de estabelecer a transparência para que proporcione profundidade, qualidade e confiabilidade na seleção;

3) categorização dos estudos – definição quanto à extração das informações dos artigos revisados com o objetivo de sumarizar e organizar tais informações;

4) avaliação dos estudos – a análise dos dados extraídos deverá ser de forma crítica;

5) discussão e interpretação dos resultados – momento em que os principais resultados são comparados e fundamentados com o conhecimento teórico e avaliação quanto sua aplicabilidade;

6) apresentação da revisão integrativa e síntese do conhecimento – deve-se contemplar as informações de cada artigo revisado de maneira sucinta e sistematizada demonstrando as evidências encontradas.

Neste estudo a questão norteadora da revisão integrativa foi: o que se tem estudado, pesquisado e publicado sobre a Hemocromatose, e o que se tem descoberto atualmente sobre essa doença?

No que tange ao levantamento bibliográfico foram consultadas as bases de dados LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), e na biblioteca SciELO (Scientific Electronic Library on Line) com os seguintes critérios de inclusão: estudos que abordem a temática Hemocromatose em seres humanos indexados nas base de dados, publicados no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2014, com resumos disponíveis e acessados gratuitamente na íntegra pelo meio online no idioma português, inglês e espanhol. Foram utilizados os seguintes descritores controlados: Hemocromatose; flebotomia terapêutica; enfermagem.

Na perspectiva de sumarizar e organizar as informações utilizou-se o instrumento de Nicolussi (2008), que identifica a publicação com título, nome do periódico, volume, número, ano de publicação, autores, formação profissional, país e idioma. Os dados foram categorizados e discutidos segundo os objetivos da revisão integrativa.

## Resultados e discussão

Foram identificados 127 estudos na base de dados LILACS, que após uma análise minuciosa, 05 se adequavam aos critérios de inclusão. Na base de dados SciELO localizou-se 11 estudos, entretanto, 04 encontravam-se indexados na LILACS, concomitantemente. Assim, foram incluídos mais 07 estudos. Desta forma, totalizou-se uma amostra final de 12 estudos nesta revisão integrativa conforme exposto na Tabela 2.

Em relação ao ano de publicação, verificou-se um predomínio de estudos nos anos de 2006, 2007, 2008, 2009 e 2013 com dois estudos em cada ano, representando 16,66% de publicação por ano. Em seguida ficaram os anos de 2010 e 2014 com uma publicação em cada ano, representando 8,33%.

Sobre a autoria dos estudos, observou-se que cinco (41,66%) estudos foram publicados por equipes multiprofissionais, quatro (33,33%) por médicos, e três (25%) não foram possíveis identificar a formação dos autores.

A maior incidência de publicação deu-se nos periódicos da Revista brasileira de Hematologia e Hemoterapia, com seis publicações (50%) em seguida temos o Jornal Português de Gastrenterologia com duas (16,66%) publicações sobre o assunto, e a Revista Brasileira de Reumatologia, Revista HCPA da UFRS, Jornal Brasileiro Patologias Medicas e Laboratoriais e o Arquivo Brasileiro de Cardiologia publicaram um estudo cada (8,33%).

Após análise minuciosa dos artigos selecionados, os mesmos foram agrupados de acordo com o assunto abordado em cada estudo, e assim, na presente pesquisa os mesmos foram categorizados em quatro (04) abordagens para serem analisados e discutidos conforme se segue:

### *Hemocromatose hereditária e mutações genéticas*

Todos os artigos selecionados para análise referiram a Hemocromatose como uma doença hereditária, entretanto apenas três trabalhos abordaram especificamente esse ponto, são eles os trabalhos de Cançado & Chiattoni, 2010; Bonini-Domingos, 2006; e Bonini-Domingos, 2007. Dois trabalhos apresentam detalhes da Hemocromatose com relação a mutações genéticas e alterações moleculares, sendo eles Cançado, et.al., 2007; e Santos, et.al., 2009.

Iniciando pelo trabalho de Cançado & Chiattoni, 2010, o mesmo tem o objetivo que abordar uma visão atual da Hemocromatose hereditária, realizando a seguinte definição da doença:

*“A hemocromatose hereditária (HH) está relacionada a diversos distúrbios do metabolismo do ferro que ocasionam sua sobrecarga tecidual. A HH clássica está associada às mutações do gene HFE (homozigose para C282Y ou duplo heterozigose para*

C282Y/H63D), sendo encontrada quase exclusivamente em descendentes do norte Europeu.

“A hemocromatose hereditária, quando não relacionada ao gene HFE, é causada por mutações de outros genes, recentemente identificados, envolvidos no metabolismo do ferro. (CANÇADO & CHIATTONE, 2010, p. 469).”

O artigo traz uma contextualização histórica sobre a Hemocromatose hereditária, descrita pela primeira vez no Século XIX por Trousseau e Troisier que descreveram uma síndrome clínica caracterizada por cirrose hepática, diabetes melito e hiperpigmentação da pele, constatando um acúmulo de ferro em diferentes órgãos do corpo. No entanto somente em 1996 que pesquisadores americanos identificaram, no braço do cromossomo 6, o gene da Hemocromatose, posteriormente nomeado de gene HFE (classical hereditary hemochromatosis) (CANÇADO & CHIATTONE, 2010).

“A Hemocromatose Hereditária é uma doença autossômica recessiva, associada, na maioria das vezes, à mutação do gene HFE, e está caracterizada pelo aumento inapropriado da absorção intestinal de ferro, com conseqüente acúmulo progressivo desse íon em diferentes órgãos e tecidos, especialmente fígado, coração, pâncreas, pele e articulações, podendo ocasionar lesão celular e tecidual, fibrose e insuficiência funcional (CANÇADO & CHIATTONE, 2010, p. 470).”

Nos trabalhos de Bonini-Domingos, 2006 e Bonini-Domingos, 2007, a autora também traz um aparato conceitual sobre a doença Hemocromatose hereditária, corroborando com o trabalho de Cançado & Chiattonne, 2010, apenas aprofundando alguns detalhes sobre a doença, como sendo uma doença mais comum em caucasóides, com acúmulo de ferro ocorrendo particularmente no fígado, pâncreas, coração, articulações e glândulas pituitária.

Tabela 2: Descrição dos estudos incluídos na revisão integrativa, segundo autor(es), base de dados, periódicos e ano de publicação.

Autor(es)/ Ano	Título	Periódicos
Barbosa et al. 2014	Hemocromatose simulando artrite reumatoide: relato de caso.	Revista Brasileira de Reumatologia
Bonini-Domingos & Claudia R. 2007	Aumento de ferro, hemocromatose hereditária e defeitos no gene HFE: o que conhecemos na população brasileira?	Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia.
Bonini-Domingos & Claudia R. 2006.	Hemocromatose hereditária e as mutações no gene HFE	Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia.
Bourscheit et al. 2008	Hemocromatose e diabetes melito: relato de caso e revisão da literatura.	Rev. HCPA & Fac. Med. Univ. Fed. Rio Gd. do Sul
Cançado et al. 2010	Visão atual da hemocromatose hereditária.	Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia.
Cançado et al. 2007	Estudo das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE em doentes brasileiros com sobrecarga de ferro.	Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia.
Estevam et al. 2009	Uso da fluorescência de raios X portátil (XRF) in vivo como técnica alternativa para acompanhamento dos níveis de ferro em pacientes com sobrecarga de ferro	Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia.
Marques et al. 2013	Colangiocarcinoma em doente com hemocromatose hereditária.	Jornal Português de Gastroenterologia
Martins et al. 2006	Cirrose hepática e hemocromatose neonatal secundária associadas à tirosinemia tipo 1: relato de um caso e diagnóstico diferencial com hemocromatose primária hereditária.	J. Bras. Patol. Med. Lab.
Pinho et al. 2008	Revisão das manifestações da hemocromatose A propósito de um caso clínico com 25 anos de evolução.	Jornal Português de Gastroenterologia
Rodrigues et al. 2013	Ecocardiografia de pacientes talassêmicos sem insuficiência cardíaca em tratamento com transfusões sanguíneas e quelação.	Arq. Bras. Cardiol.
Santos et al. 2009	Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária.	Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia.

Os trabalhos apontam para o número de casos de Hemocromatose ser mais expressivo em homens do que em mulheres,

Outro fato apontado por Bonini-Domingues, 2006, diz respeito a influência do acúmulo de metal na formação de espécies reativas de oxigênio, o que pode levar a danos teciduais adicionais.

Bonini-Domingues, 2006, também aponta para a necessidade de melhor entendimento dos

mecanismos envolvidos no metabolismo do ferro e de elucidação das formas hereditárias da hemocromatose, pois alguns fatores relacionados a essa doença ainda são obscuros.

“No Brasil, são escassos os registros sobre a relação dos mutantes, manifestação clínica ou sua frequência em determinados grupos populacionais. (BONINI-DOMINGOS, 2006).”

No trabalho de Bonini-Domingos, 2007, além da abordagem sobre a Hemocromatose, também se observa uma abordagem sobre as mutações do gene HFE, sendo elas frequentemente relacionados ao C282Y e H63D.

*“A mutação C282Y caracteriza-se por apresentar transição de G para A no nucleotídeo 845 do gene, substituindo uma tirosina por uma cisteína no aminoácido 282 da proteína, com frequência alélica, na população caucasiana, de 5% a 10%. A mutação H63D é originada pela transversão de C para G no nucleotídeo 187, determinando a substituição de ácido aspártico por histidina no aminoácido 63, frequência alélica de 16% na população europeia e com expressão fenotípica branda. A expressão fenotípica pode ser influenciada também por fatores ambientais e epigenéticos que interferem no metabolismo do ferro e no curso clínico da doença. O número reduzido de doentes frente à elevada frequência dos mutantes sugere hipótese de penetrância incompleta para o gene. (BONINI-DOMINGOS, 2007, p. 342).”*

Entretanto, ainda é um enigma as causas e a frequência com que acontece as mutações C282Y e H63D na população brasileira. Apenas sabe-se que há uma predisposição de infecções patogênicas como *Vibrio vulnificus*, *Listeria* e vírus da hepatite C em portadores de Hemocromatose hereditária. (BONINI-DOMINGOS, 2007).

Ainda nos estudos de Cançado & Chiattonne, 2010, os autores abordam a questão da epidemiologia em que a população brasileira apresenta maior frequência de mutações C282Y do gene HFE de três a oito vezes maior que em caucasianos do norte da Europa, “provavelmente, essa diferença deve-se à diversidade étnica da população brasileira”. (p. 471).

As principais manifestações clínicas encontradas foram:

*“(...) 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%); os sinais clínicos mais frequentes para o diagnóstico são: hepatomegalia (de 50% a 90%), hiperpigmentação da pele (de 30% a 80%), hipogonadismo (de 20% a 50%), artropatia, esplenomegalia, diabetes melito, cirrose hepática, miocardiopatia e/ou arritmia. (CANÇADO & CHIATTONE, 2010, p. 472)”*

O diagnóstico da Hemocromatose compreende tanto a avaliação e a confirmação laboratorial do aumento do ferro, como a pesquisa das mutações do gene HFE. (Cançado & Chittonne, 2010).

Também no trabalho de Cançado & Chittonne, 2010 aborda sobre o tratamento da Hemocromatose, sendo que o mesmo compreende

a remoção do excesso de ferro do organismo por meio da flebotomia ou da sangria terapêutica, “trata-se de um procedimento seguro, econômico e eficaz”. (p. 473).

*“O procedimento consiste na remoção de 450 a 500 mL de sangue, o que leva à retirada de 200 a 250 mg de ferro. Recomenda-se a realização de uma flebotomia semanal, embora o intervalo possa variar de acordo com a tolerabilidade do paciente ao procedimento. A duração do tratamento pode variar de semanas a meses, dependendo da quantidade de ferro em excesso e da tolerância do doente ao tratamento. (CANÇADO & CHIATTONE, 2010, p. 473).”*

O prognóstico de vida para o paciente com Hemocromatose é menor se comparado com a de indivíduos da população geral, por isso quando mais precoce for o diagnóstico, maior será a expectativa de vida dos pacientes, pois previnem o aparecimento de complicações orgânicas graves. (CANÇADO & CHIATTONE, 2010).

O artigo de Cançado, et al., 2007, traz como objetivo determinar a frequência das mutações C282Y, H63D e S56C do gene HFE em doentes brasileiros com sobrecarga de ferro. O estudo foi realizado em 50 doentes com sobrecarga de ferro atendidos no Hemocentro da Santa Casa de São Paulo no período de janeiro de 2000 a maio de 2004, observou-se que dos 50 pacientes que apresentam sobrecarga de ferro, 38 apresentaram mutações do gene HFE o que representa 76,0% do total.

*“A saturação da transferrina e ferritina foram significativamente maiores nos doentes homocigotos para a mutação C282Y confirmando a correlação entre genótipo C282Y/C282Y e maior risco de sobrecarga de ferro. (CANÇADO, et. al., 2007, p. 358).”*

Portanto as mutações no gene HFE não é um fator obrigatório para o diagnóstico da Hemocromatose, uma vez que estudos apontam uma frequência de 7,0% na população americana e 21,0% da população italiana, como portadores da Hemocromatose mas que não apresentaram mutações no gene HFE.

No estudo de Cançado, et. al., 2007, demonstra que 24,0% dos portadores de Hemocromatose não apresentam alterações no gene HFE. Essa frequência se aproxima das observadas em doentes do sul da Europa, principalmente na Itália.

Entretanto o autor pondera:

*“A frequência de doentes brasileiros com sobrecarga de ferro sem mutação do gene HFE em nosso estudo é menor que a encontrada em dois*

*estudos brasileiros<sup>2</sup>, provavelmente devido ao número reduzido de casos nestes estudos. (CANÇADO, et. al., 2007, p. 359)."*

O artigo concluiu que a anemia hemolítica hereditária, a hepatite C e o consumo excessivo de bebida alcoólica são fatores de risco adicionais para o aumento do estoque de ferro no organismo, dos doentes com mutações do gene HFE. (CANÇADO, et. al., 2007).

O estudo de Santos, et. al., 2009, relata que além das mutações no gene HFE, também pode acontecer alterações moleculares nos genes HJV, HAMP, TFR2 e SLC40A1, que podem provocar a Hemocromatose tipo 2A, 2B, 3 e 4 respectivamente. Entretanto não existem estudos brasileiros que avaliaram a presença de mutações nos genes HJV, HAMP, TFR2 e SLC40A1, relacionados a Hemocromatose. Há apenas estudos relacionados ao gene HFE, podendo apresentar três mutações importantes, sendo elas o C282Y, H63D e S65C que quando diagnosticadas representam a Hemocromatose Hereditária tipo 1.

Há estudos que demonstram que existem casos na população brasileira de Hemocromatose sem alterações no gene HFE, como relatado no estudo de Cançado, et. Al, 2007, assim esses casos não podem ser diagnosticados como do tipo 1, portanto:

*"(...) é de suma importância a identificação das características genéticas dessa população, uma vez que outras mutações nos genes HJV, HAMP, TFR2 e SLC40A1 podem estar associadas à fisiopatologia da doença, podendo haver interações entre os genes alterados, de forma que possa auxiliar no entendimento da fisiopatologia da HH em pacientes brasileiros. (SANTOS, et. al., 2009, p. 192)."*

Santos, et. al., 2009, faz uma grande contribuição no seu trabalho ao descrever em detalhes todo o metabolismo do ferro no organismo humano, logo em seguida explica sobre a sobrecarga de ferro e as doenças que essa sobrecarga provoca, como é o caso da Hemocromatose hereditária. Em seguida aborda sobre a Hemocromatose hereditária do tipo 1, quando acontece alterações no gene HFE, a Hemocromatose hereditária do tipo 2A, quando acontece alterações no gene Hemojuvelina (HJV), a Hemocromatose hereditária do tipo 2B, quando acontece alterações no gene HAMP, Hemocromatose hereditária do tipo 3, quando acontece alterações no gene do receptor de transferrina 2 (TFR2), por fim a Hemocromatose

hereditária do tipo 4, quando acontece alterações no gene da ferroportina (SLC40A1).

Ressalta-se a importância de mais estudos para os outros tipos de Hemocromatose hereditária além da do tipo 1, pois a pesquisa de mutações nos genes HJV, HAMP, TFR2 e SLC40A1 podem colaborar no entendimento da fisiopatologia desta doença, "especialmente em estudos que avaliem o efeito da interação entre diversas mutações". (SANTOS, et. al., 2009, p. 199).

#### *Manifestações clínicas de pacientes com hemocromatose*

Apenas o trabalho de Pinho, et. al., 2008, tratou da questão das manifestações clínicas dos portadores de Hemocromatose, pois esta doença apresenta manifestações clínicas variadas, como a tonalidade bronzeada da pele, a artropatia e a disfunção do miocárdio.

O trabalho foi realizado através de um caso clínico com um paciente que no ano do estudo tinha 63 anos, sexo masculino, ex-metalúrgico, e com hábitos alcoólicos ligeiros. Foi diagnosticado com Hemocromatose Hereditária aos 38 anos de idade, e fez-se um resgate das manifestações clínicas desde paciente, desde o diagnóstico até o ano de 2007, onde se observou alterações hepáticas, articulares, Diabetes Mellitus, cardíacas, endócrinas e cutâneas, como já é característico dos doentes portadores de Hemocromatose.

Importante contribuição do artigo diz respeito ao rastreamento dos familiares, pois se tratando de uma doença hereditária, se torna imperativo o rastreio dos familiares.

*"(...) O rastreio consiste no estudo genético através do genótipo HFE e no estudo da sobrecarga de ferro através da saturação da transferrina e da ferritina, devendo ser feito a todos os familiares de 1º grau. (PINHO, et. al., 2008, p. 166)."*

O diagnóstico precoce também é outra ferramenta importante no tratamento da Hemocromatose, pois quanto antes realizado o diagnóstico e iniciado o tratamento, melhor será o prognóstico do paciente, pois poderá prevenir complicações sérias como Cirrose e o Diabetes. (PINHO, et. al., 2008).

#### *Hemocromatose associada a outras patologias clínicas*

Na terceira categoria apresentada, observou-se a relação da Hemocromatose com outras doenças clínicas, como a Artrite Reumatoide, o Diabetes Mellitus, o Colangiocarcinoma e a Cirrose Hepática. Os trabalhos elencados foram de Barbosa, et.al., 2014; Bourscheit, et.al., 2008; Marque, et.al., 2013; e Martins, et.al., 2006. Vejamos com maiores detalhes o que foi trabalhado em cada artigo.

Primeiramente o artigo de Barbosa, et. al., 2014, aborda a questão da Artrite Reumatoide

<sup>2</sup> Bueno S. Estudo das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE em uma população brasileira miscigenada. Tese (Mestrado). São Paulo; Universidade Federal de São Paulo: 2003. Bittencourt PL, Palácios SA, Couto CA et al. Analysis of HLA-A antigens and C282Y and H63D mutations of the HFE gene in Brazilian patients with hemochromatosis. Braz J Med Biol Res. 2002;35:329-35.

simular um caso de Hemocromatose. O presente estudo se trata de um estudo de caso, em que uma paciente que teve diagnóstico prévio de artrite reumatoide, com terapêutica instituída apresentava piora progressiva do quadro articular e do estado geral, apenas com extensa investigação foi, posteriormente, diagnosticada como Hemocromatose.

*“A artropatia da hemocromatose pode assemelhar-se a artropatias inflamatórias imitando a AR, particularmente nos sítios mais comuns, como 2º e 3º metacarpo-falangeanas. (BARBOSA, et. al., 2014, p. 62).”*

O artigo apresenta uma abordagem sobre os conceitos tanto da Hemocromatose como a Artrite reumatoide.

*“A hemocromatose (HH) é um distúrbio do metabolismo do ferro caracterizado pelo aumento da absorção intestinal de ferro e depósitos progressivos nos órgãos e tecidos, resultando em lesão e comprometimento funcional, em particular do fígado, pâncreas, coração, articulações e hipófise.1 Acomete mais o sexo masculino, na quarta e quinta décadas. (BARBOSA, et. al., 2014, p. 63).”*

*“A artrite reumatoide (AR) é uma poliartrite inflamatória crônica, simétrica, progressiva, autoimune, de causa desconhecida, que acomete cerca de 1% da população adulta. É mais comum no sexo feminino entre a quarta e a sexta décadas. (BARBOSA, et. al., 2014, p. 63).”*

Em seguida apresenta a paciente que participou do referido estudo, sendo esta uma paciente do sexo feminino, 56 anos, branca, casada, natural de Minas Gerais e residente em São Paulo, do lar, com queixa principal de artralgia em mãos e joelhos associada a rigidez matinal maior que 1 hora.

Conclui-se que a hemocromatose é frequentemente subdiagnosticada o que deve chamar a atenção dos profissionais de saúde, pois os sintomas articulares, como no caso em questão, são manifestações frequentes na Hemocromatose, e não apenas em doenças reumáticas como foi o primeiro diagnóstico clínico.

*“A artropatia da hemocromatose pode se assemelhar à artrite reumatoide, uma vez que pode se apresentar como artrite simétrica em MCF; o fator reumatoide pode ser positivo; ferritina, um marcador de sobrecarga de ferro, pode estar aumentada em outras condições inflamatórias, tais como AR.12 Assim, dificuldades diagnósticas podem surgir na diferenciação entre AR e artropatia da HH, atrasando o tratamento adequado. (BARBOSA, et. al., 2014, p. 64).”*

Uma triagem melhor realizada deve ser primordial para que não aconteça casos semelhantes, ou pelo menos para diminuir a incidência desses.

O trabalho seguinte foi de Bourscheit, et. al., 2008. Neste trabalho os autores abordam um relato de caso clínico de associação da Hemocromatose com o Diabetes Melitos, em um paciente de 53 anos, sexo masculino, branco, de naturalidade inglesa e procedente de Esteio/RS, que apresentou artralgias metacarpofalangeanas, tornozelos, joelhos, coxofemoral direita, lombar e cervical e queixas de astenia e emagrecimento. O mesmo foi diagnosticado com Hemocromatose e também foi realizado o diagnóstico de Diabetes Melito.

O estudo salienta que a hemocromatose é uma doença que foi classicamente descrita como uma tríade caracterizada por cirrose, hiperpigmentação cutânea e diabetes melitos.

*“Em relação ao DM, a prevalência na hemocromatose varia entre 7-40% dependendo da população estudada. A patofisiologia do DM associada com HH e a sobrecarga de ferro são pobremente compreendidas, e há evidências sugerindo tanto a deficiência de insulina quanto a resistência à ação da insulina como fatores envolvidos no processo da doença. Recentemente um estudo observou 53% de prevalência de alteração na homeostase glicêmica entre pacientes com hemocromatose. Destes, metade já possuía DM, sendo que todos estes pacientes estavam com excesso de peso, o que parece sugerir que a resistência à ação da insulina está associada. (BOURCHEIT, et. al., 2008, p. 196).”*

Assim, conclui-se no estudo que a Hemocromatose é uma doença comum, e o Diabetes Melito é ainda mais comum nos paciente com diagnóstico positivo para Hemocromatose, entretanto essa associação da Hemocromatose com o Diabetes Melitos ainda não é explicado pela literatura atual, necessitando de mais estudos e pesquisas sobre o assunto.

O trabalho de Marques, et.al., 2013, aborda uma relação da Hemocromatose com a Cirrose Hepática e essa com o surgimento do Colangiocarcinoma.

A Hemocromatose aumentam o risco de Cirrose Hepática, que por sua vez é um fator de risco para carcinoma hepatocelular, podendo evoluir para um quando de Colangiocarcinoma.

*“Os doentes com hemocromatose hereditária (HH) (dos quais 80-90% são homozigotos para a mutação C282Y) têm um risco aumentado de cirrose, que, por sua vez, é um fator de risco para carcinoma hepatocelular (CHC). Estudos epidemiológicos sugerem que o risco de cancro do fígado, após instalação de cirrose, pode ser maior em doentes com HH do que em doentes*

com cirrose de outra etiologia. (MARQUES, et. al., 2013, p. 42).”

O estudo descreve um caso clínico de um paciente do sexo masculino, de 54 anos de idade, com Cirrose por Hemocromatose, no qual foi diagnosticada lesão hepática hipoecoica de 3 cm, exames subsequente conformaram o diagnóstico para Colangiocarcinoma.

“O colangiocarcinoma (CLC) é um tumor maligno primário do fígado, que é responsável por menos de 1% de todos os cânceros primários do fígado, sendo portanto muito raro. Caracteriza-se por populações de células pequenas, com elevada relação núcleo/citoplasmática e núcleos ovais, hipercromáticos. As células dispõem-se em túbulos e cordões anastomosados (recapitulando os canais de Hering) no seio de estroma fibroso. Áreas de tipo CHC e de CC são frequentemente observadas na periferia da neoplasia. (MARQUES, et. al., 2013, p. 41).”

Nesse trabalho traz que as complicações “major” da Hemocromatose são a cirrose e a carcinoma hepatocelular, e o surgimento dessas complicações está 200 x superior que na população em geral.

Atualmente, o Colangiocarcinoma não é um diagnóstico comum, tanto pela sua raridade, como também pela circunstância dessa neoplasia poderem apresentar 3 padrões morfológicos no mesmo tumor, o que acaba criando um problema adicional na interpretação dos resultados laboratoriais.

É importante considerar, nesse caso, o diagnóstico diferencial desta patologia nos doentes com hemocromatose e cirrose hepática como a Tomografia computadorizada, a Ressonância Magnética, angiografia e ecoendoscopia com contraste.

O quarto estudo é de Martins, et. al., 2006, e aborda a questão da Cirrose hepática e Hemocromatose. O estudo foi desenvolvido através de um estudo de caso de um paciente com 4 meses de idade que foi encaminhado ao hospital por aumento de volume abdominal, cianose e febre há dois meses, apresentando, ao exame clínico, hepatoesplenomegalia.

O paciente evoluiu desfavoravelmente, culminando com o óbito. Na necropsia o fígado apresentou-se cirrótico e com grande depósito de ferro no parênquima, culminando com diagnóstico de Hemocromatose hereditária e Tirosinemia tipo 1, sendo que ambas as doenças podem evoluir para Cirrose Hepática. Entretanto a Tirosinemia tipo 1 pode ocasionar um depósito de ferro no fígado, ocasionando um diagnóstico errôneo de Hemocromatose hereditária.

“A tirosinemia tipo 1 é uma doença metabólica e de herança autossômica recessiva

causada pela deficiência de fumarilacetoacetato hidrolase, cujo gene está situado no cromossomo 15q 23-25. A história natural da tirosinemia tipo 1 é caracterizada por severo distúrbio hepático, renal e neurológico. Já foram descritas duas formas de apresentação clínica: uma aguda, manifestada de forma grave entre o segundo e sexto mês de vida, e uma forma crônica que se apresenta com sintomas similares, porém de evolução mais lenta e tardia, geralmente, após seis meses de vida. (MARTINS, et. al., 2006, p. 128).”

Observamos especificamente a questão da Hemocromatose neonatal, que é uma lesão caracterizada por falência hepática fulminante nos primeiros dias de vida, quando não estão presentes malformações congênitas. Geralmente a Hemocromatose neonatal cursa com hipoglicemia, coagulopatia, trombocitopenia, anemia e falência renal. As crianças já apresentam sinais de falência hepática com apenas 4 meses de vida evoluindo para anemia severa, coagulopatia e sangramentos, distúrbios metabólicos, encefalopatia hepática e falência renal. (MARTINS, et. al., 2006).

Como já relatado, tanto a Hemocromatose primária hereditária como a Tirosinemia tipo 1 podem evoluir com Cirrose hepática, mas também podem promover o aumento das transaminases, icterícia, ascite, hepatomegalia, coagulopatia, hipoglicemia, hipoalbuminemia, fibrinogênio baixo e anemia.

Corroborando com o estudos de Marque, et. al., 2013, nesse estudo também demonstra a evolução dos casos clínicos de cirrose hepática para carcinoma hepatocelular.

Portanto, conclui-se sobre a importância do diagnóstico diferencial de Tirosinemia tipo 1, que pode ocasionalmente levar ao depósito de ferro do tipo hemocromatose neonatal secundária, para os casos clínicos de diagnóstico de Hemocromatose primária hereditária.

Assim, dos quatro trabalhos analisados e categorizados nesse tópico, observamos um predomínio do assunto Hemocromatose com as doenças relacionados ao fígado, principalmente a Cirrose Hepática, com 50 % dos estudos nessa perspectiva. Os demais assuntos foram a respeito do Diabetes melitos e da Artrite reumatoide.

*Tratamento relacionado aos pacientes com sobrecarga de ferro*

Quando se discute sobre tratamento, todas as literaturas consultadas afirmam que a flebotomia é o tratamento mais recomendável para os portadores da Hemocromatose.

“Pacientes com diagnóstico confirmado de hemocromatose devem ser submetidos a flebotomias semanais com retirada de 500 ml de sangue (correspondente a 250 mg de ferro). Quando se atingem níveis de ferritina sérica <50 ng/ml, as flebotomias provavelmente poderão ser



*feitas a cada 3-4 meses, a fim de manter estáveis os níveis de ferritina. (BOURSCHEIT, et. al., 2008, p. 197)."*

Os trabalhos de Estevam & Appoloni, 2009, e de Rodrigues, et.al., 2013, trazem inovações terapêuticas quando ao acompanhamento e tratamento a Hemocromatose.

Estevam & Appoloni, 2009, investigaram a utilização da aplicação da técnica de fluorescência de raios X (XRF) para acompanhar os níveis de ferro em pacientes com Talassemia maior e Hemocromatose hereditária.

O estudo foi realizado no Hemocentro do Hospital Universitário e no Laboratório de Física Nuclear Aplicada da Universidade Estadual de Londrina, e tinha como objetivo:

*"O objetivo desse trabalho é investigar os resultados das medidas de ferro em pele humana utilizando um aparato experimental portátil de XRF, verificando se estes níveis são compatíveis com os níveis associados à doença talassemia maior e HH. (ESTEVAM & APPOLONI, 2009, p. 153)."*

Com essa técnica, constatou-se que os pacientes portadores de Talassemia e Hemocromatose apresentaram como resultado  $74 \pm 6$  ppm de ferro, enquanto as pessoas sadias apresentam valor médio de  $53 \pm 5$  ppm de ferro.

Portanto os resultados do trabalho de Estevam & Appoloni, 2009, estão de acordo com a literatura atual que informa que os níveis de ferro na pele de 15 a 60 ppm em pessoas sadias e de 70 a 150 ppm em pacientes portadores de Talassemia maior e Hemocromatose.

Assim conclui-se que o método de acompanhamento dos níveis de ferro em pacientes portadores de Talassemia maior e Hemocromatose, através da fluorescência de raio X (XRF) é satisfatória.

*"(...) visa-se utilizar a XRF in vivo, num futuro próximo, como meio alternativo e não invasivo para o monitoramento da eficácia do tratamento de quelação em pacientes de talassemia maior e hemocromatose hereditária. (ESTEVAM & APPOLONI, 2009, p. 157)."*

Já o estudo de Rodrigues, et.al., 2013, traz como objetivo avaliar as estruturas e a função cardíaca por meio de ecocardiografia com Doppler convencional e Doppler tecidual em pacientes com Talassemia maior e Hemocromatose, sem evidência clínica de insuficiência cardíaca.

Mesmo trazendo no objetivo o interesse pela Hemocromatose, ao analisar o trabalho, observamos que a pesquisa foi realizada apenas com portadores de Talassemia Major, que é uma condição clínica onde o paciente apresenta hemólise crônica e necessitam de transfusões sanguíneas regularmente.

Compreendendo essa diferença entre a Talassemia maior e a Hemocromatose optou-se por não realizar a análise do trabalho de Rodrigues, et. al., 2013, pois o mesmo foge da proposta da presente pesquisa.

## Conclusões

Através da pesquisa realizada pudemos compreender melhor o que se trata a patologia Hemocromatose hereditária, sendo que essa uma doença está relacionada a diversos distúrbios do metabolismo do ferro que ocasionam sua sobrecarga tecidual, devido ao aumento da absorção intestinal do mesmo.

A Hemocromatose hereditária do tipo 1 está associada às mutações do gene HFE (homozigose para C282Y ou duplo heterozigose para C282Y/H63D), sendo encontrada quase exclusivamente em descendentes do norte Europeu.

Entretanto a Hemocromatose hereditária, pode estar relacionada a mutações de outros genes, recentemente identificados, envolvidos no metabolismo do ferro, sendo ele do tipo 2A quando relacionada a alterações no gene hemojuvelina (HJV), do tipo 2B quando relacionada a alterações no gene HAMP, do tipo 3 quando relacionada a alterações no gene do receptor de transferrina 2 (TFR2), e do tipo 4 quando relacionada a alterações no gene da ferroportina (FPN).

Observou-se também que o paciente portador da Hemocromatose hereditária tem risco aumentado de cirrose, que, por sua vez, é um fator de risco para Carcinoma hepatocelular e está igualmente associada a um risco 10 vezes maior de desenvolvimento de Colangiocarcinoma, comparando com a população em geral.

Outra complicação da Hemocromatose hereditária é o desenvolvimento de Diabetes mellitus, o que acaba agravando a situação do paciente, piorando o prognóstico do mesmo.

Por fim constatou-se que o uso da fluorescência de raio X portátil (XRF) mostrou-se satisfatório para o acompanhamento dos níveis séricos de ferro na pele dos portadores de Hemocromatose, e esse pode ser uma novo mecanismos de acompanhamento da doença.

Mesmo sendo uma doença identificada no Séc XIX, ainda há poucos estudos sobre a mesma, o que acaba dificultando e evolução de um tratamento menos agressivo que a flebotomia, e mais eficaz para minimizar as manifestações clínicas aos portadores dessa enfermidade.

O fato relatado acima se justifica pela presente pesquisa ter encontrado apenas 12 artigos que tratavam do tema Hemocromatose num período de 10 anos.

Outro fato observado foi que em nenhum dos artigos encontrados sobre o assunto Hemocromatose, é específico da área da enfermagem, desenvolvido por enfermeiros, e ou trazendo cuidados de enfermagem para o paciente com Hemocromatose.

Portanto, espera-se que mais trabalhos, principalmente de enfermagem, abordem mais sobre o tema Hemocromatose, pois é uma doença que a cada dia vêm crescendo o número de portadores, e é necessário um olhar mais atento a enfermagem para essa patologia.

### Referências

- BARBOSA, Fabíola Brasil. CALLEGARI, Amanda. SARINHO, José Célso. LUCENA, Juliana. CASAGRANDE, Renielly. SOUZA, Branca Dias Batista de. Hemocromatose simulando artrite reumatoide: relato de caso. **Rev. Bras. Reumatol.**; 54(1); 62-64; 2014-01. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v54n1/0482-5004-rbr-54-01-0062.pdf>. Acesso 07 jan. 2015.
- BONINI-DOMINGOS, Claudia R. Aumento de ferro, hemocromatose hereditária e defeitos no gene HFE: o que conhecemos na população brasileira? **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**; 29(4); 341-342; 2007-12. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n4/a03v29n4.pdf>. Acesso 07 jan. 2015.
- BONINI-DOMINGOS, Claudia R. Hemocromatose hereditária e as mutações no gene HFE. **Rev. bras. hematol. hemoter.**; 28(4): 241-242, out.-dez. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v28n4/a02v28n4.pdf>. Acesso 07 jan. 2015.
- BOURSCHEIT, Fernando; BIAVATTI, Karina; SILVEIRO, Sandra Pinho; RODRIGUES, Ticiano C. Hemocromatose e diabetes melito: relato de caso e revisão da literatura. **Rev. HCPA & Fac. Med. Univ. Fed. Rio Gd. do Sul**; 28(3): 194-199, 2008. tab. Disponível em: <http://www.seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/7197/4585>. Acesso 07 jan. 2015.
- CANÇADO, Rodolfo Delfini; CHIATTONE, Carlos Sérgio. Visão atual da hemocromatose hereditária. **Rev. bras. hematol. hemoter.**; 32(6): 469-475, 2010. tab. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n6/11.pdf>. Acesso 07 jan. 2015.
- CANÇADO, Rodolfo D. GUGLIELMI, Aline C. O. VERGUEIRO, Carmen S. V. ROLIM, Ernani G. FIGUEIREDO, Maria Stella. CHIATTONE, Carlos S. Estudo das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE em doentes brasileiros com sobrecarga de ferro. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**; 29(4); 351-360; 2007-12. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n4/a07v29n4.pdf>. Acesso 07 jan. 2015.
- EINSTEIN. Hemocromatose, a doença do excesso de ferro. Net, 22 jun. 2012. Disponível em: <http://www.einstein.br/einstein-saude/pagina-einstein/Paginas/hemocromatose-a-doenca-do-excesso-de-ferro.aspx>. Acesso em 20 ago. 2014.
- ESTEVAM, Marcelo. APPOLONI, Carlos R. Uso da fluorescência de raios X portátil (XRF) in vivo como técnica alternativa para acompanhamento dos níveis de ferro em pacientes com sobrecarga de ferro. **Rev. bras. hematol. hemoter.**; 31(3): 153-159, 2009. ilus, graf, tab. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v31n3/aop4309.pdf>. Acesso 07 jan. 2015.
- GALVÃO, C. M. SAWADA, N. O. MENDES I. A. C. A busca das melhores evidências. **Rev Esc Enferm USP.** 2003;37(4):43-50. (GALVÃO, SAWADA, MENDES, 2003)
- MARQUES, Margarida. CARDOSO, Hélder. LOPES, Joanne. CARNEIRO, Fátima. MACEDO, Guilherme. Colangiocarcinoma em doente com hemocromatose hereditária / Cholangiolocellular carcinoma in patient with hereditary hemochromatosis. **J Port Gastreterol.**; 20(1); 41-44; 2013-01. Disponível em: <http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/pdf/ge/v20n1/v20n1a09.pdf>. Acesso 07 jan. 2015.
- MARTINS, Ana Paula Camargo. POSPISSIL, Maria Carolina. FIGUEROA, Maria Cristina. RINCON, Paloma. WERNER, Betina. SERAPIÃO, Maria José. NORONHA, Lúcia de. Cirrose hepática e hemocromatose neonatal secundária associadas à tirosinemia tipo 1: relato de um caso e diagnóstico diferencial com hemocromatose primária hereditária. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**; 42(2); 127-132; 2006-04. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpm/v42n2/a10v42n2.pdf>. Acesso 07 jan. 2015.
- MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVAO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto contexto - enferm., Florianópolis, v. 17, n. 4, Dec. 2008. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>. Acesso em 25 Nov. 2011.
- PINHO, R. FERNANDES, S. LEITE, S. PINTO, J. AFONSO, M. SILVA, A. P. ALBERTO, L. FRAGA, J. Revisão das manifestações da hemocromatose A propósito de um caso clínico com 25 anos de evolução. **J Port Gastreterol.**; 15(4); 161-167; 2008-10. Disponível em: <http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/pdf/ge/v15n4/v15n4a04.pdf>. Acesso 07 jan. 2015.
- RODRIGUES, Alexandre. GUIMARÃES-FILHO, Fábio Villaça. BRAGA, João Carlos Ferreira. RODRIGUES, Cássia Spínola Custódio. WAIB, Paulo. FABRON-JUNIOR, Antonio. TAN, Doralice Marville. FRANÇA, Ana Cristina C. V. OKOSHI,

Marina Politi. OKOSHI, Katashi. Ecocardiografia de pacientes talassêmicos sem insuficiência cardíaca em tratamento com transfusões sanguíneas e quelação. **Arq. Bras. Cardiol.**; 100(1); 75-81; 2013-01. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v100n1/aop11812.pdf>. Acesso 07 jan. 2015.

SANTOS, Paulo C. J. L. CANÇADO, Rodolfo D. TERADA, Cristiane T. GUERRA-SHINOHARA, Elvira M. Alterações moleculares associadas à hemocromatose hereditária. **Rev. bras. hematol. hemoter**; 31(3): 192-202, 2009. ilus, tab. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v31n3/aop5109.pdf>. Acesso 07 jan. 2015.

SOUZA, Aécio Flávio Meirelles de. CARVALHO-FILHO, Roberto J. CHEBLI, Júlio Fonseca. Hemocromatose hereditária: relato de caso e revisão da literatura. **Arq Gastroenterol**; V.38(3): 194-202, jul.-set. 2001. ilus, tab. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ag/v38n3/14253.pdf>. Acesso 07 jan. 2015.