

CONSIDERAÇÕES ACERCA DA HEMOCROMATOSE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Mayra Joyce da Costa Pinheiro (1); Janine Florêncio de Souza (2); Maria Isabel Bezerra de Albuquerque (2); Lucas Ian Sousa Queiroz (2); Denize Nóbrega Pires (3).

(1) Graduanda de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande. Campina Grande – PB, mayra.joyce@gmail.com. (2) Graduandos de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande. Campina Grande – PB, janineflorencio06@hotmail.com; MIBAlbuquerque@outlook.com.br; lucasiansq@gmail.com. (3) Docente Efetivo da Universidade Federal de Campina Grande. Campina Grande – PB, dn.pires@uol.com.br.

Resumo: Altos níveis patológicos de ferro acumulados no organismo são altamente citotóxicos e estão associados a hemocromatose, caracterizada pelo aumento gradual dos estoques de ferro e do influxo excessivo no plasma, levando a deposição tecidual. Objetiva-se reunir informações e identificar aspectos que possam ser integrados a nossa formação e prática diária. Foi elaborada revisão de literatura conduzida por busca eletrônica nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde, Medline, SciELO, Lilacs e PubMed. Foram incluídos estudos que apresentavam correspondência com o tema, publicados entre 2011 até o presente momento. Apresenta etiologia hereditária ou secundária ao acúmulo de ferro causado por outras patologias. A forma hereditária da doença resulta de mutações em genes envolvidos no metabolismo do ferro. A destruição crônica de hemácias libera a hemoglobina rica em ferro no sangue, havendo acúmulo em órgãos-alvo, caracterizando a hemocromatose secundária. Os órgãos afetados incluem o fígado, o pâncreas, o coração, a tireoide, as articulações, a pele, as gônadas e a hipófise. O diagnóstico baseia-se na identificação de sinais e sintomas sugestivos da doença, podendo ser feito por meio de testes que mostram sobrecarga de ferro ou exames bioquímicos que revelem lesão hepática, ou por testes genéticos. Se detectada precocemente, o tratamento previne a disfunção terminal dos órgãos, e há pouca mortalidade ou morbidade associada a ela. Aliar conhecimentos sobre fisiopatologia ao manejo clínico evita o avanço das injúrias, conferindo sobrevida semelhante à dos indivíduos da população geral.

Palavras-chave: Hemocromatose, hemossiderose, diabetes bronzeada, sobrecarga de ferro.

1. INTRODUÇÃO

O ferro é componente essencial para garantir a sobrevivência do indivíduo, contribuindo para funções vitais diversas, incluindo transporte de oxigênio, síntese de DNA, metabolismo energético e respiração celular. Sua capacidade de interação com vários substratos pode levar à geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) desencadeando o estresse oxidativo, a peroxidação lipídica e o dano ao DNA, que por sua vez, culmina na instabilidade genética e defeitos nos mecanismos de reparo do genoma, comprometendo a viabilidade celular e a morte celular programada (GOZZELINO; AROSIO, 2016). Para evitar tal cenário, células e organismos desenvolveram mecanismos para regular o influxo e o efluxo de ferro, garantindo a homeostase (SIVAKUMAR; POWELL, 2016).

Altos níveis patológicos de ferro acumulados no organismo são altamente citotóxicos e estão associados a hemocromatose, doença de acometimento sistêmico e de natureza genética ou secundária a outras patologias,

caracterizada pelo aumento gradual dos estoques de ferro e do influxo excessivo no plasma, levando a deposição tecidual e, conseqüentemente, à lesão pancreática, hepática, glandulares e locais, como pele e articulações (PORTER; BHIMJI, 2017).

Na sua forma totalmente desenvolvida, a estrutura e a função dos órgãos são prejudicados com os achados clássicos de diabetes, “pele bronzeada” e cirrose hepática - a tríade clássica descrita por von Recklinghausen em 1889 (ULVIK, 2016). Desde então, avanços nas bases patogênicas resultaram no reconhecimento da maioria de seus mecanismos predisponentes. Sua forma mais comum – hemocromatose hereditária – é a doença autossômica mais prevalente em caucasianos, particularmente em descendentes de ancestrais norte-europeus (nórdicos ou celtas), com grande incidência também na América do Norte, Austrália, Nova Zelândia, afetando 1 em cada 220-250 indivíduos; e com baixa incidência em asiáticos e afro descendentes (MARTINELLI, 2015; SCHADY; ROY; FINEGOLD, 2015). Entretanto, para esta população desenvolver uma sobrecarga de ferro substancial, alguns fatores ambientais podem estar envolvidos, como o gênero, ingestão de álcool e perda de sangue (POWELL; SECKINGTON; DEUGNIER, 2016). Nos Estados Unidos afeta 1,5 milhões de pessoas, em sua maioria assintomáticos (FERREIRA; GAHL, 2017).

O conhecimento da magnitude das conseqüências relacionadas à hemocromatose em regiões onde ela é comum se faz essencial para monitorar e avaliar o impacto das intervenções tradicionais e a eficácia de novas alternativas para o tratamento. Ademais, referências nacionais direcionadas para esta patologia ainda são discretas, com destaque para estudos conduzidos no Sudeste e Sul do Brasil. Deste modo, esta revisão possui relevância partindo do reconhecimento da necessidade de se discutir sobre as manifestações mais prevalentes, manejo clínico e considerações atuais relacionadas à hemocromatose. Objetiva-se reunir informações a respeito, de maneira esclarecedora, identificando aspectos que possam ser integrados a nossa formação e prática diária.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura acerca de considerações atuais sobre a Hemocromatose. Para selecionar os estudos primários acerca do assunto, realizou-se busca nas bases de dados: National Library of Medicine (Medline) e Scientific Eletronic Library Online (SciELO), disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); na United States National Library of Medicine (PubMed)

e Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde (LILACS), no período de Janeiro a Fevereiro de 2018. Foram aplicados os filtros: *review*, *scientific integrity review*, *systematic reviews* e *full text available*. Buscas manuais foram realizadas a partir das referências bibliográficas dos artigos encontrados. A estratégia de busca adotada fez uso dos seguintes descritores: hemocromatose, diabetes bronzeada, hemossiderose, sobrecarga de ferro e seus correspondentes em inglês (*hemochromatosis*, *haemochromatosis*, *hemosiderosis*, *iron overload*); consultados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Os descritores foram utilizados isoladamente e em várias combinações. Foram identificados 44 documentos, sendo 34 oriundos da base de dados PubMed e 10 junto a BVS.

A análise dos títulos e resumos foi realizada com o objetivo de eliminar os estudos sem elementos relevantes ao escopo da revisão. Quando não suficiente fez-se necessário leitura do estudo na íntegra a fim de determinar sua elegibilidade. As publicações que integraram esta revisão foram selecionadas de acordo com os seguintes critérios: documentos que possuíam correspondência com o tema proposto, dotados de elementos relevantes ao escopo da revisão, publicados em periódicos nacionais e internacionais entre 2011 até o presente momento. Efetuou-se a exclusão de textos que desviavam do propósito do estudo e que apresentavam duplicidade nas bases de dados. Após seleção, compuseram a presente revisão 17 publicações, entre artigos de periódicos, *guidelines*, boletins acadêmicos e livros textos.

Procedeu-se à análise bibliométrica para caracterização dos documentos selecionados. Posteriormente, foram extraídas de cada artigo as informações de interesse do pesquisador. Os trabalhos foram comparados e agrupados por similaridade de conteúdo, sob a forma de categorias empíricas. A síntese da informação dos estudos encontrados foi realizada de maneira descritiva.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Metabolismo do ferro

Em condições normais, o conteúdo total de ferro no organismo é de cerca de 4 a 5 g. O ferro é obtido através da dieta na forma férrica (Fe^{+3}), entretanto, é reduzido a forma ferrosa (Fe^{+2}) para compor a hemoglobina (Hb) em uma reação mediada pelo ácido clorídrico produzido pelas células parietais da mucosa gástrica.

Ao chegar ao intestino delgado é absorvido parcialmente, levando em consideração as perdas do ferro ingerido pela dieta através das fezes. A reutilização do ferro denomina-se ciclo do ferro, onde é observado o uso do ferro liberado pela degradação da Hb dos eritrócitos senis. Após da absorção, o ferro segue para a circulação e se liga a transferrina. Deste, 60% se dirige a medula óssea para a formação de Hb nos precursores eritrocitários e os demais são armazenados no organismo (FERREIRA; GAHL, 2017).

Há duas formas de reserva orgânica de ferro: ligação a apoferritina, no parênquima hepático, formando a ferritina; e hemossiderina, reserva de ferro dentro dos macrófagos (especialmente no baço, fígado e medula óssea). A primeira forma é de fácil mobilização, ou seja, primordialmente utilizada (BARTON; ACTON, 2017).

A absorção de ferro pelo intestino é regulada pela quantidade de ferritina existente no fígado. Se existe ferritina em níveis normais no fígado seguiremos com absorção parcial de ferro com excreção pelas fezes. Em níveis menores, a absorção intestinal de ferro aumenta, reduzindo a excreção orgânica (BACON et al., 2011). Ademais, reservas orgânicas de ferro podem diminuir se o aporte de ferro na dieta for insuficiente.

3.2. Etiologia

A hemocromatose pode apresentar etiologia hereditária ou secundária ao acúmulo de ferro causado por outras patologias. A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença genética autossômica causada principalmente por duas alterações em um gene, HFE, envolvido no ciclo do ferro. De acordo com as mutações encontradas, a HH pode ser classificada em: hemocromatose associada ao HFE (hemocromatose clássica) e hemocromatose não associada ao HFE [hemocromatose hereditária por mutação no receptor 2 da transferrina-TfR2, hemocromatose juvenil (mutação da hemojuvelina – gene HJV e mutação da hepcidina – gene HAMP), doença da ferroportina (mutações no gene da ferroportina 1) e sobrecarga de ferro africana] (MARTINELLI, 2015).

A hemocromatose secundária recebe esta denominação por ser causada pelo acúmulo de ferro causado por outras patologias, como as hemoglobinopatias. O ferro em excesso é depositado primordialmente nas células parenquimatosas nos quadros de hemocromatose hereditária, na forma de hemossiderina, e em suas formas secundárias é depositado principalmente nas células reticuloendoteliais (PORTER; BHIMJI, 2017). Isso eventualmente leva à morte celular e o remodelamento tecidual,

cursando com fibrose, deposição que causa destruição e/ou comprometimento sistemático.

3.3. Fisiopatologia

A forma hereditária da doença resulta de mutações em genes envolvidos no metabolismo do ferro. De acordo com as mutações encontradas, a HH pode ser classificada como associada ao gene HFE (forma clássica) e não associada ao HFE. Este gene é responsável por codificar uma proteína que participa do mecanismo de regulação da absorção intestinal de ferro, e, por isso, uma mutação de perda de função, tem como destino o depósito desse íon em órgãos parenquimatosos, levando a alterações sistêmicas (GELLER; DE CAMPOS, 2015).

A principal mutação é a C282Y, podendo haver alguns polimorfismos, como o H63D e o S65C, que podem associar-se a sobrecarga moderada de ferro, quando se apresentam na forma heterozigota composta com a mutação C282Y (SECKINGTON; POWELL, 2015). Mecanismos que descrevam de forma absoluta este processo ainda vêm sendo elucidados, entretanto, têm sido propostos alguns outros nos quais a hepcidina, proteína sintetizada pelo fígado, é a principal agente reguladora da absorção de ferro e onde a mutação HFE condiciona a desregulação do ciclo do ferro em resposta a sua diminuição (MUCKENTHALER, 2014).

A mutação C282Y causa ruptura da ponte dissulfeto da proteína HFE, diminuindo sua afinidade com o receptor 1 da transferrina (TfR1) nos enterócitos. Este receptor, juntamente com o TfR2 na membrana dos hepatócitos, regula a expressão da hepcidina, um peptídeo produzido pelos hepatócitos em resposta ao ferro, que se liga a ferroportina na membrana do enterócito, e sinaliza sua internalização (*down regulation*), inibindo a mobilização de ferro de enterócitos e macrófagos para a corrente sanguínea. Assim, a deficiência de hepcidina é considerada como fator patogênico central na hemocromatose (MUCKENTHALER, 2015; SECKINGTON; POWELL, 2014).

Nas hemoglobinopatias, a destruição crônica de hemácias libera a hemoglobina rica em ferro no sangue, havendo acúmulo nos mesmos órgãos-alvo da hemocromatose hereditária, caracterizando a hemocromatose secundária. Outras causas também cursam com a administração excessiva de ferro, seja pela necessidade de múltiplas transfusões sanguíneas, por auto-medicação ou pelo tratamento equivocado de uma anemia de outra causa como sendo anemia ferropriva (por deficiência de ferro).

3.4. Manifestações clínicas

Os órgãos afetados pela hemocromatose incluem o fígado, o pâncreas, o coração, a tireoide, as articulações, a pele, as gônadas e a hipófise (BACON et al., 2011). O sintoma mais comum e relatado por quase todos os pacientes é a fadiga grave.

A cirrose está presente em 70% dos pacientes com hemocromatose (PORTER; BHIMJI, 2017). Este processo se desenvolve lentamente (septos fibrosos a padrão nodular de fibrose) e, de maneira geral, o fígado neste estágio torna-se maior, mais denso e assume coloração marrom. Nestes pacientes, há notável aumento da incidência de carcinoma hepatocelular, principal causa de mortalidade associada a esta patologia (PORTER; BHIMJI, 2017).

O diabetes é a principal manifestação da deposição de ferro pancreático. O pâncreas se torna intensamente pigmentado e é ocupado difusamente por fibrose intersticial, podendo apresentar atrofia (BARTON; ACTON, 2017). A intensidade da deposição de ferro neste órgão correlaciona-se com a ocorrência e gravidade da diabetes (FERREIRA; GAHL, 2017). A incidência de diabetes é de aproximadamente 50% em pacientes sintomáticos e o risco é ainda maior em heterozigotos para hemocromatose hereditária (PORTER; BHIMJI, 2017).

A hiperpigmentação da pele é resultado da deposição de ferro e melanina. Geralmente, não ocorre antes dos depósitos de ferro exceder cinco vezes os níveis normais.

A artropatia manifesta-se como dor nas articulações sem sua destruição, graças ao acúmulo de cristais de pirofosfato de cálcio no fluido sinovial culminando em danos à cartilagem articular, além do acúmulo de hemossiderina. Mesmo após a normalização dos níveis férricos, esta manifestação pode cronificar (FERREIRA; GAHL, 2017). Os sintomas cardíacos resultam da deposição de ferro nas fibras musculares cardíacas e nas células do sistema de condução, levando a anormalidades estruturais e eletrocardíacas. Os sintomas são decorrentes de insuficiência cardíaca congestiva, como resultado de uma cardiomiopatia dilatada e arritmias cardíacas.

A falência hipotalâmica e/ou hipofisária, induzida pelo ferro, com comprometimento da liberação do hormônio gonadotropina leva ao hipogonadismo, com resultante impotência. A deposição de ferro na glândula tireoide causa hipotireoidismo. O risco de hipotireoidismo é 80 vezes maior do que o normal para homens com hemocromatose, em contrapartida, a deposição de ferro nas glândulas adrenais e paratireóides raramente resultam em manifestações clínicas (PORTER; BHIMJI, 2017).

A sobrecarga de ferro nos macrófagos pode levar a fagocitose prejudicada e, assim, a uma espécie de fragilidade imunológica que resulta em maior risco de infecção por microorganismos como *Listeria* e *Vibrio vulnificus* (PORTER; BHIMJI, 2017). Ingesta excessiva de álcool e o quadro de hepatite viral aceleram a patologia associada à hemocromatose, especialmente no que se refere à toxicidade do fígado e do pâncreas pela hemossiderina.

3.5. Diagnóstico e avaliação

O diagnóstico da hemocromatose baseia-se na identificação de sinais e sintomas sugestivos da doença, podendo ser feito por meio de testes que mostram sobrecarga de ferro no organismo ou exames bioquímicos que revelem lesão hepática, ou ainda por testes genéticos. Os pacientes geralmente são assintomáticos até a idade adulta e, muitas vezes, o diagnóstico não será feito até que múltiplos sistemas sejam afetados. O diagnóstico da hemocromatose é muitas vezes negligenciado em detrimento da semelhança dos sinais e sintomas associados à outras doenças, a exemplo dos quadros de diabetes, cirrose, insuficiência cardíaca congestiva, osteoporose e hipogonadismo (LANDS; ISANG, 2017). Os pacientes geralmente são sintomáticos até dez anos antes do diagnóstico. É necessário um alto índice de suspeita combinado com uma história familiar completa para diagnosticar esta condição (POWELL; SECKINGTON; DEUGNIER, 2016). As mulheres com hemocromatose tornam-se sintomáticas mais tardiamente do que os homens devido à perda de sangue e consequente excreção de ferro, associada à menstruação.

Conduzir um bom exame clínico e físico é essencial. Deve-se dar atenção a todas as queixas do paciente, caracteriza-las e associa-las aos achados do exame físico e, posteriormente, laboratoriais. A observação da história do paciente deve focar especialmente na ingestão de álcool, suplementação de ferro e uso de doses consideráveis de ácido ascórbico (POWELL; SECKINGTON; DEUGNIER, 2016).

A investigação deve iniciar com a concentração sérica de saturação de transferrina e/ou ferritina elevada, além das transaminases. Nota-se que o teste de saturação de transferrina na hemocromatose eritropoiética pode não ser tão eficaz para testar a sobrecarga de ferro nesses pacientes. Os níveis de ferritina sérica isolados não são bons preditores, pois podem se apresentar normais nos estágios iniciais da doença e tem discreta especificidade (POWELL; SECKINGTON; DEUGNIER, 2016). Outras causas

de hiperferritinemia devem ser excluídas, como condições inflamatórias (infecção, câncer), etilismo e síndromes metabólicas (SOOD et al., 2013).

Se um paciente apresentar níveis de ferritina acima de 200ug/L ou 300ug/L, em mulheres e homens, respectivamente, ou uma saturação de transferrina superior a 40% em mulheres ou 50% em homens, deve levar a novos testes, como a genotipagem, ressonância magnética e/ou biópsia hepática, para avaliação da intensidade e localização dos depósitos (BACON et al., 2011). No Brasil, devem ser obtidos outros testes genéticos para as mutações C282Y e H63D, as mais frequentemente encontradas na população acometendo cerca de 2/3 dos pacientes (MARTINELLI, 2015). Na figura 01 é mostrado um algoritmo de conduta frente ao paciente com elevação da saturação da transferrina e/ou ferritina.

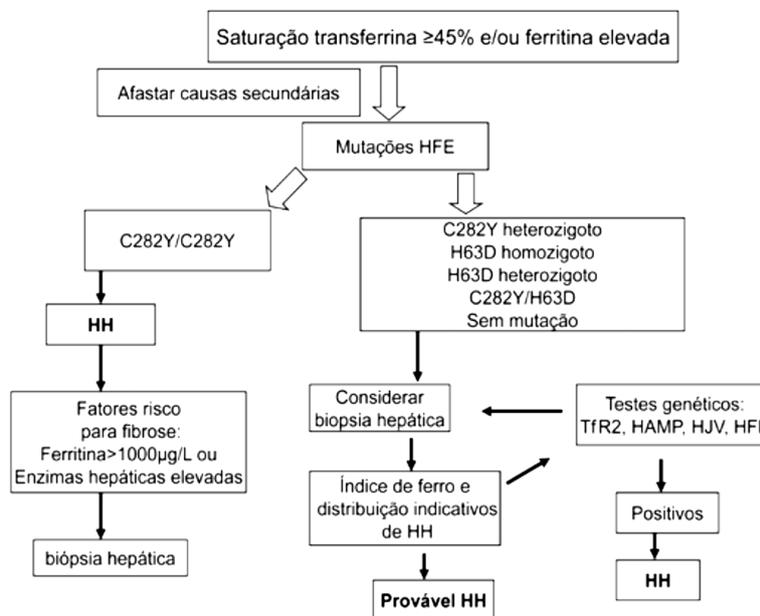


Figura 01. Algoritmo de conduta frente ao paciente com saturação de transferrina elevada (BACON et al., 2011; MARTINELLI, 2015).

3.6. Tratamento

A terapia de escolha para a hemocromatose primária é a flebotomia, por ser o método mais seguro, econômico e efetivo (ZATERKA; EISEIG, 2016). Ao extrair os glóbulos vermelhos – principal mobilizador de ferro no corpo – a toxicidade do ferro pode ser minimizada. Os pacientes são submetidos, geralmente, a flebotomias com retiradas de 500 ml cada, para reduzir os níveis de ferro ao normal (PORTER; BHIMJI, 2017; ZATERKA; EISEIG, 2016). A flebotomia geralmente é realizada

uma ou duas vezes por semana. Uma sangria de 500mL corresponde aproximadamente a 250mg de ferro e os níveis de hemoglobina/hematócrito devem ser avaliados previamente a cada flebotomia (ZATERKA; EISEIG, 2016). A redução destes níveis deve estar limitada a, no máximo, 20% do valor prévio. Ademais, ferritina sérica deve ser avaliada a cada 10-12 flebotomias (BACON et al., 2011). Uma vez que os níveis de ferro se normalizaram, é necessária flebotomia ao longo da vida, em menor frequência, geralmente 3-4 vezes por ano. O objetivo é obter um nível de ferritina inferior a 50 U_g/L. O álcool deve ser estritamente proibido com esta condição porque pode acelerar a toxicidade do fígado e do pâncreas (ZATERKA; EISEIG, 2016). Lesões de órgãos alvos já estabelecidas são raramente revertidas pela flebotomia, neste caso, é indicado o tratamento da disfunção associada ao órgão específico afetado, como insulina para disfunção pancreática, por exemplo (VANCLOOSTER et al., 2016). Se a hemocromatose é detectada precocemente, o tratamento previne a disfunção terminal dos órgãos, e há pouca mortalidade ou morbidade associada a ela. No entanto, os pacientes raramente vivem mais de dois anos após o diagnóstico, se o dano grave ao órgão afetado já ocorreu.

Embora o uso de quelantes de ferro não seja tão eficaz na hemocromatose hereditária, é mais vantajosa na hemocromatose de causas secundárias, onde a flebotomia não é tipicamente uma opção (BACON et al., 2011). A desferoxamina, na dose de 20-40mg/kg/dia, é um agente quelante de ferro intravenoso. A deferiprona e o deferasirox são quelantes de ferro orais. Todos são equivalentes em eficácia na mobilização e na excreção de ferro e sua associação pode potencializar a redução da quantidade de ferro no organismo (BACON et al., 2011). A eritropoetina em combinação com a flebotomia às vezes é empregada para manter a concentração de hemoglobina enquanto forçam a mobilização do ferro (PORTER; BHIMJI, 2017). É interessante considerar seguimento com biópsia para adequar a quantidade de ferro removido.

Orientação quanto a dieta também é necessária. As principais mudanças consistem na redução do aporte de dietas e suplementos de ferro, bem como suplementos de vitamina C, pois pode haver aumento ainda maior na absorção do ferro e conseqüente aumento da saturação da transferrina (ZATERKA; EISEIG, 2016).

4. CONCLUSÕES

O estudo ora elaborado possibilitou concluir que a hemocromatose exhibe como grande desafio seu início insidioso e subsequentes danos

irreversíveis, e por este motivo, o reconhecimento adequado dos sinais e sintomas, para exclusão de outras entidades e confirmação diagnóstica é indispensável. A adoção de práticas adequadas para cada etiologia é uma ferramenta importantíssima para a evolução do paciente com um bom prognóstico, pois isso possibilita o início rápido do tratamento, evitando progressão de lesões. Quando diagnosticada e tratada precocemente, o curso da doença sofre grande modificação e, com isso, agravos de alta mortalidade como cirrose hepática e hepatocarcinoma podem ser evitados.

O tema apresenta complexidade de variáveis que estão envolvidas ao seu mecanismo e evolução, sendo indispensável o empenho dos serviços especializados no desenvolvimento do pleno cuidado ao paciente que apresenta doenças por excesso de ferro. Para tanto, reunir conhecimento relevante sobre aspectos desta moléstia se configura como promissora garantia de uma eventual melhora dos sujeitos vitimados por esta patologia. Aliar conhecimentos teóricos sobre fisiopatologia junto ao manejo clínico e esquemas terapêuticos mais indicados evita o avanço das injúrias, culminando com melhora da qualidade de vida do indivíduo, lhe conferindo sobrevida semelhante à dos indivíduos da população geral.

REFERÊNCIAS

1. BACON, B. 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.
2. BARTON, J. C.; ACTON, R. T. Diabetes in HFE hemochromatosis. **Journal of diabetes research**, v. 2017, n.1, p. 1-16, 2017.
3. FERREIRA, C.; GAHL, W. Disorders of metal metabolism. **Translational Science of Rare Diseases**, v. 2, n. 3-4, p. 101-139, 2017.
4. GELLER, S. A.; DE CAMPOS, F. P. F. Hereditary hemochromatosis. **Autopsy & case reports**, v. 5, n. 1, p. 7-10, 2015.
5. GOZZELINO, R.; AROSIO, P. Iron Homeostasis in Health and Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 12, p. 130-144, 2016.
6. LANDS, R.; ISANG, E. Secondary Hemochromatosis due to Chronic Oral Iron Supplementation. **Case reports in hematology**, v. 2017, n. 1, p. 1-3, 2017.
7. MARTINELLI, A. L. C. Hemocromatose hereditária: muito além do HFE. **Programa de educação médica continuada**. v. 20, 8 p., 2015.

Disponível em <http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/FASC_HEPATO_26_FINAL.pdf> acesso em 29 de jan. de 2018.

8. MUCKENTHALER, M. How mutant HFE causes hereditary hemochromatosis. **Blood**, v. 124, n. 8, p. 1212-1213, 2014.

9. PORTER, J. L.; BHIMJI, S. S. Hemochromatosis. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Jun. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430862/>>. Acesso em: 29 de jan. de 2018.

10. POWELL, L. W.; SECKINGTON, R. C.; DEUGNIER, Y.. Haemochromatosis. **The Lancet**, v. 388, n. 10045, p. 706-716, 2016.

11. SCHADY, D. A.; ROY, A.; FINEGOLD, M. J. Liver tumors in children with metabolic disorders. **Translational pediatrics**, v. 4, n. 4, p. 290, 2015.

12. SECKINGTON, R.; POWELL, L. HFE-associated hereditary hemochromatosis. In: PAGON, R.A.; ADAM, M. P.; ARDINGER, H. H. et al. (eds). **GeneReviews**. Seattle, WA, 1993–2015 (Atualizado em 17 de set. de 2015). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1440/>>. Acesso em: 29 de jan. de 2018.

13. SIVAKUMAR, M.; POWELL, L. Management of human factors engineering-associated hemochromatosis: A 2015 update. **World Journal of Hepatology**, v. 8, n. 8, p. 395, 2016.

14. SOOD, R. et al. Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. **British Journal of General Practice**, v. 63, n. 611, p. 331-332, 2013.

15. ULVIK, R. J. Hereditary haemochromatosis through 150 years. **Tidsskrift for den Norske laegeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke**, v. 136, n. 23-24, p. 2017-2021, 2016.

16. VANCLOOSTER, A. et al. Key-interventions derived from three evidence based guidelines for management and follow-up of patients with HFE haemochromatosis. **BMC Health Services Research**, v. 16, n. 1, p. 1-9, 2016.

17. ZATERKA S.; EISEIG, J. N. **Tratado de Gastroenterologia da Graduação à Pós-graduação**. 2ª edição - Editora Ateneu, 2016. 1561p.