

# BMJ Best Practice

## Hemocromatose

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
Rastreamento	7
Prevenção secundária	7
<b>Diagnóstico</b>	<b>8</b>
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	14
Critérios de diagnóstico	15
<b>Tratamento</b>	<b>16</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	17
Opções de tratamento	19
Novidades	24
<b>Acompanhamento</b>	<b>25</b>
Recomendações	25
Complicações	25
Prognóstico	26
<b>Diretrizes</b>	<b>27</b>
Diretrizes de diagnóstico	27
Diretrizes de tratamento	27
<b>Referências</b>	<b>29</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>35</b>

## Resumo

- ◇ Um distúrbio autossômico-recessivo; as manifestações comuns à apresentação incluem fadiga e artralgias.
- ◇ A saturação de transferrina em jejum é a principal característica fenotípica do distúrbio, e o diagnóstico é confirmado por teste genético.
- ◇ O principal objetivo do tratamento é evitar a sobrecarga de ferro no estágio inicial da doença e remover o excesso de ferro dos depósitos do corpo por flebotomia no estágio mais avançado da doença.
- ◇ As complicações podem incluir cirrose, câncer hepatocelular, artropatia, diabetes e cardiopatia.

## Definição

A hemocromatose é um distúrbio multissistêmico decorrente da absorção desregulada de ferro alimentar e do aumento da liberação de ferro de macrófagos. Casos avançados podem apresentar complicações que envolvem risco de vida, incluindo cirrose, câncer hepatocelular, diabetes e cardiopatia. A mutação associada a hemocromatose é altamente prevalente em populações brancas, mas o distúrbio tem penetrância variável.[1]

## Epidemiologia

As formas raras de hemocromatose (tipos 2-4) foram relatadas ao redor do mundo. Por outro lado, a forma mais comum, hemocromatose tipo 1 (relaciona ao HFE), ocorre principalmente em descendentes de pessoas do norte europeu.[3] [4] A principal mutação do HFE (C282Y) é comum nos EUA: 1 em cada 10 indivíduos brancos é heterozigoto dessa mutação, enquanto 1 em cada 200 é um homozigoto C282Y. A frequência da homozigosidade de C282Y é muito menor em outras etnias, incluindo pessoas hispânicas (0.27 por 1000), habitantes das ilhas do Pacífico (0.12 por 1000) e pessoas negras (0.14 por 1000).[5] Mundialmente, a frequência dessa mutação pode variar, e outras mutações genéticas podem predominar.[6] [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] Por exemplo, no Equador, a frequência de C282Y foi relatada como 0%.[10] A mutação H63D do HFE tem sido relatada em muitas etnias diferentes. Na América do Norte, a frequência heterozigótica dessa mutação é de aproximadamente 20%.[16] Embora a hemocromatose seja uma condição autossômica recessiva, com números quase iguais de homozigotos masculinos e femininos, a doença clínica é mais comum em homens. Acredita-se que a perda de ferro por meio da menstruação e gravidez atenuem manifestações da doença em homozigotos femininos, embora outros fatores também possam estar envolvidos.[17]

## Etiologia

As mutações mais comuns do gene (HFE) da hemocromatose são C282Y e H63D.[18] O gene HFE está no braço curto do cromossomo 6.[19] Uma mutação S65C no gene HFE foi estudada, mas parece não apresentar uma função causadora na carga de ferro. O papel da mutação H63D como causa da sobrecarga de ferro não está bem definido. Heterozigotos compostos (C282Y/H63D) podem apresentar aumento de perfis de ferro, mas raramente sofrem consequências devidas a sobrecarga de ferro.[20] A maior parte das pessoas com mutações H63D apresentam perfis de ferro normais, mas casos raros de aparente hemocromatose foram observados em homozigotos H63D. No entanto, os casos mais recentes ocorreram no contexto de outras condições conhecidas por causar alterações no metabolismo de ferro (por exemplo, alcoolismo ou síndrome dismetabólica [obesidade, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus do tipo 2 e hiperuricemia]), resultando em incerteza no que tange à contribuição das mutações H63D para a sobrecarga de ferro nessas circunstâncias.[2] Raramente, a hemocromatose decorre de mutações nos genes que codificam hepcidina, ferroportina-1, receptor de transferrina 2 ou hemojuvelina.[21]

Ao considerar a penetrância das mutações de hemocromatose, é importante fazer distinção entre penetrância fenotípica e doença relacionada a sobrecarga de ferro (IOR) porque os indivíduos com penetrância fenotípica são os que apresentam risco de desenvolver a IOR. A penetrância fenotípica é identificada por marcadores de ferro sérico elevado (saturação de transferrina e/ou ferritina sérica) e varia de 40% de homozigotos femininos para quase 90% de homozigotos masculinos.[16] [22] A proporção dos indivíduos com penetrância fenotípica com risco de desenvolver IOR tem sido alvo de controvérsia. Os dados disponíveis indicam que menos da metade dos homozigotos C282Y com cargas

de ferro significativas desenvolvem consequências clinicamente significativas. Mulheres, em particular, aparentemente apresentam baixo risco de IORD.[22] [23] Vários estudos documentaram que o risco de IORD, incluindo cirrose, é baixo em homozigotos C282Y com ferritina sérica inferior a 2250 picomoles/L (1000 nanogramas/mL).[24] [25] [26] Além do sexo, outros fatores podem determinar a tendência à acumulação de ferro, bem como a probabilidade de IORD. Eles incluem mutações genéticas ainda não identificadas, fatores ambientais, como sangramento ou doação de sangue, consumo de bebidas alcoólicas e infecções, como hepatite viral.[27]

## Fisiopatologia

O HFE participa da detecção e regulação das reservas de ferro no organismo por meio da modulação da expressão do hormônio hepcidina que regula o ferro. Em homozigotos C282Y, a expressão gênica de hepcidina hepática é inadequadamente baixa, o que permite absorção duodenal contínua de ferro apesar das reservas de ferro completas.[28] Além disso, sob condições de baixa hepcidina, os macrófagos liberam continuamente o ferro derivado de eritrofagocitose. Esses fenômenos provavelmente são responsáveis pela elevação de ferro sérico e saturação de transferrina que é característica de hemocromatose.

Em casos de hemocromatose avançada, completamente penetrante, o ferro se acumula em vários órgãos, incluindo fígado, coração, adeno-hipófise, pâncreas, articulações, entre outros.[17] Presume-se que as manifestações clínicas de hemocromatose são o resultado direto dos efeitos pró-oxidantes do ferro em excesso nesses órgãos. A relação entre ferro em excesso e danos aos órgãos é mais claramente estabelecida no fígado, onde fibrose significativa ocorre somente com cargas de ferro substanciais, e no coração. Nesses órgãos, a remoção de ferro em excesso melhora o funcionamento dos órgãos e pode resultar em reversão da fibrose.[29] Embora o diabetes frequentemente seja atribuído a danos pancreáticos resultantes da acumulação de ferro, dados mais recentes revelaram que a prevalência de diabetes entre homozigotos C282Y não é elevada em comparação à população em geral, exceto no contexto de cirrose, no qual há uma associação conhecida de diabetes com cirrose de várias etiologias.[22] [25] Contudo, o controle de diabetes pode melhorar após a remoção do excesso de ferro. Por outro lado, a flebotomia não necessariamente resulta em melhora dos sintomas articulares.[30] [31] [32]

## Classificação

### The American Society of Hematology[2]

Classificação da hemocromatose com base na hereditariedade:

Tipo 1: Hemocromatose hereditária (genótipo HFE)

- Responsável por >90% dos casos.
- Distúrbio autossômico recessivo resultante de uma mutação no cromossomo 6.
- Presente apenas em populações brancas.

Tipo 2: hemocromatose juvenil

- Mutação do tipo 2A do gene da hemojuvelina.
- Mutação do tipo 2B do gene hepcidina A: uma doença autossômica recessiva rara.
- O locus do tipo 2A é 1q21; o locus do tipo 2B é 19q13.
- Apresenta-se mais cedo que a hemocromatose clássica (segunda e terceira décadas).

- Os pacientes geralmente apresentam hipogonadismo e cardiomiopatia.

#### Tipo 3: Hemocromatose do receptor de transferrina 2

- Mutações autossômicas recessivas raras no receptor de transferrina 2 no cromossomo 7 levam a uma condição que mimetiza clinicamente a hemocromatose HFE.

#### Tipo 4: Doença da ferroportina

- O tipo 4A é caracterizado por uma baixa saturação de transferrina e depósitos de ferro nos macrófagos.
- O tipo 4B mimetiza a hemocromatose HFE com alta saturação de transferrina e depósito de ferro hepatocítico.

Outras formas raras existem como resultado de mutações no gene ceruloplasmina, gene transferrina ou gene transportador de metal divalente 1.

## Rastreamento

A US Preventive Services Task Force e a European Association for the Study of the Liver não apoiam o rastreamento de rotina da população geral assintomática.[4] [48] Embora as mutações genéticas observadas na hemocromatose não sejam incomuns na população geral, somente um pequeno subconjunto de pacientes com a mutação desenvolverá os sintomas e um subconjunto ainda menor desenvolverá doença avançada.[21] [23] [49] [50]

A triagem de membros da família de pacientes com hemocromatose é controversa, mas tem o apoio da European Association for the Study of the Liver.[4] A maioria dos médicos consideraria triagem com saturação de transferrina em jejum e níveis de ferritina em membros da família adultos. Se for descoberto um nível elevado, exames adicionais para confirmar uma mutação do gene HFE são adequados.[51] [52] Irmãos têm uma chance de 25% de ter hemocromatose.

## Prevenção secundária

A triagem de membros da família de pacientes com hemocromatose é controversa, mas tem o apoio da European Association for the Study of the Liver.[4] A maioria dos médicos consideraria triagem com saturação de transferrina de jejum e níveis de ferritina em membros da família adultos, e o rastreamento é recomendado para irmãos e filhos de pacientes afetados. Se o cônjuge de um paciente com hemocromatose não for um portador, os filhos não podem ser homozigotos para a mutação e, por isso, não precisam do teste.[69]

Os pacientes com hemocromatose devem ser aconselhados a evitar suplementação adicional de vitamina C e ferro; fontes naturais são consideradas aceitáveis. [70] Alguns pacientes podem ser aconselhados a tomar baixas doses de vitamina C se estiverem sendo tratados com terapia quelante de ferro para aumentar a excreção de ferro.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 57 anos de idade é avaliado quanto a artralhas progressivas. A primeira, segunda e terceira articulações metacarpofalângicas de ambas as mãos apresentam inchaço e sensibilidade. Os achados nas radiografias das mãos sugerem depósito de pirofosfato de cálcio, aumentando a suspeita de se tratar de um diagnóstico de hemocromatose. Obtêm-se perfis de ferro, mostrando saturação de transferrina de 88% e ferritina sérica de aproximadamente 2700 picomoles/L (1200 nanogramas/mL). A genotipagem HFE confirma que ele é um homozigoto C282Y.

### Caso clínico #2

Um homem de 50 anos de idade com uma história de obesidade e consumo intenso de bebidas alcoólicas apresenta-se com uma história de 2 meses de fraqueza, icterícia e ascite. Descobriu-se que ele é um homozigoto C282Y após exames laboratoriais mostrarem saturação de transferrina de 76% e ferritina de 11,000 picomoles/L (5000 nanogramas/mL). Exames de imagem mostram fígado aparentemente cirrótico com massa mal definida no lobo direito e vários nódulos pulmonares suspeitos de metástases. A sobrecarga de ferro no fígado com carcinoma hepatocelular metastático é confirmada na autópsia.

### Outras apresentações

Os pacientes frequentemente podem ser assintomáticos no diagnóstico, sendo identificados após testes de rastreio motivados por apresentarem um parente com hemocromatose ou após exames de sangue de rotina que revelam ferritina sérica ou saturação de transferrina elevadas.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Em muitos casos, o diagnóstico é feito incidentalmente ou após rastreamento motivado por diagnóstico de hemocromatose em um membro da família. Nesses casos, o paciente pode não apresentar qualquer sintoma ou complicação da doença. A hemocromatose deve ser considerada em pacientes com astenia crônica inexplicada, artropatia, impotência, hiperpigmentação, anormalidades em testes de função hepática ou cirrose, diabetes, cardiomiopatia, porfiria cutânea tardia (caracterizada por doença cutânea, como pele frágil, vesículas, bolhas e disfunção hepática leve), condrocalcinose (calcificação radiográfica na hialina e/ou fibrocartilagem), carcinoma hepatocelular e hiperferritinemia.

### Avaliação clínica

Embora letargia, fadiga, perda da libido e bronzeamento da pele sejam considerados os principais sintomas de hemocromatose, um estudo de base populacional indicou que esses sintomas e sinais não são mais comuns em homozigotos C282Y que em indivíduos sem mutações do gene HFE.<sup>[22]</sup> Homozigotos C282Y com sangramento crônico por qualquer razão (por exemplo, origem gastrointestinal, menstruação, doação regular de sangue) podem apresentar início tardio dos sintomas.



## Exames de sangue laboratoriais

A primeira etapa do diagnóstico consiste em verificar a saturação de transferrina sérica. A saturação de transferrina é um marcador fenotípico comum de hemocromatose que pode estar presente antes da expansão das reservas de ferro no corpo (indicada pelo aumento de ferritina sérica). Anteriormente, acreditava-se que a saturação de transferrina obtida em estado de jejum apresentava maior precisão diagnóstica, mas estudos mais recentes não corroboram essa hipótese, mostrando em vez disso que há uma variabilidade intrínseca substancial na saturação de transferrina que não é mitigada pelo jejum.[34] Por essa razão, se houver forte suspeita de hemocromatose e a saturação de transferrina inicial estiver dentro da faixa normal, é razoável repetir o exame. Se o nível de transferrina estiver elevado, a próxima etapa é realizar o teste genético de HFE (gene da hemocromatose) para confirmar o diagnóstico.

Uma vez confirmado o diagnóstico, a próxima etapa é estimar a magnitude da sobrecarga de ferro. Isso é feito com a verificação do nível de ferritina (leve <1125 picomoles/L [<500 nanogramas/mL], médio 1125 a 2250 picomoles/L [500 a 1000 nanogramas/mL] e grave >2250 picomoles/L [>1000 nanogramas/mL]). A probabilidade de complicações clínicas graves aumenta com os níveis de ferritina >2250 picomoles/L (>1000 nanogramas/mL).[24] [25] [26]

A ferritina elevada no teste incidental pode resultar em suspeita de hemocromatose, mas é importante lembrar que ela é um reagente de fase aguda que pode se elevar quando há infecção, inflamação e malignidade. Portanto, elevações isoladas na ferritina sérica podem levar a teste desnecessário para hemocromatose.

## Exames posteriores

Os exames a seguir podem ser solicitados para avaliar o grau de deposição de ferro nos tecidos:

- RNM hepática: uma forma não invasiva de estimar o teor de ferro no fígado com boa sensibilidade e especificidade.[35]
- Biópsia hepática: exame mais sensível e específico para medir o teor de ferro no fígado com a vantagem adicional de permitir ao patologista avaliar lesão relacionada à sobrecarga de ferro, especificamente fibrose ou cirrose.
- TFHs: saturação de transferrina e ferritina são comumente obtidas ao longo da avaliação de aminotransferases elevadas. No entanto, a hemocromatose não causa rotineiramente elevações de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato transaminase (AST), mesmo em casos com fibrose hepática avançada.[36] [37] A presença de leves elevações de aminotransferase pode sugerir uma causa adicional de doença hepática crônica (por exemplo, hepatite viral, esteatose hepática).[38]
- Glicemia de jejum: deve ser verificada em todos os pacientes com doença nos estágios 2 a 4 (ou seja, todos os pacientes com nível elevado de ferritina) para avaliar o dano ao pâncreas decorrente da sobrecarga de ferro. Estudos sugerem que a hemoglobina glicosilada pode não ser um marcador tão confiável de controle da glicose em pacientes que passam por flebotomia, pois a renovação dos eritrócitos é mais rápida.[39]
- ECG e ecocardiografia: devem ser realizados em pacientes com nível elevado de ferritina, pois a hemocromatose pode causar cardiomiopatia e anormalidades de condução, provocando arritmias.[40]
- Hormônios sexuais: devem ser verificados em pacientes com nível elevado de ferritina. O hipogonadismo é a segunda endocrinopatia mais comum associada à doença, após o diabetes.[41] O hipogonadismo geralmente é secundário, associado a níveis baixos de gonadotrofinas, em vez de elevados.

- Densitometria óssea: deve ser realizada em pacientes com nível elevado de ferritina que tenham fatores concomitantes e predisponentes à osteoporose. Até um quarto dos pacientes com hemocromatose apresenta osteoporose, o que está relacionado ao hipogonadismo e à intensidade de sobrecarga de ferro.[42]

## Fatores de risco

### **Fortes**

#### **meia-idade**

- Na hemocromatose clássica, os sintomas tornam-se clinicamente aparentes na quarta ou quinta década de vida.

#### **sexo masculino**

- Homens tendem a apresentar a doença com menos idade que mulheres, que são relativamente protegidas da sobrecarga de ferro pela perda natural de ferro associada à menstruação e ao parto.

#### **ascendência branca**

- A mutação C282Y homozigótica está presente em >90% dos pacientes do norte europeu e em >80% dos pacientes norte-americanos.[3] [4] Mundialmente, a frequência dessa mutação pode variar, e outras mutações genéticas podem predominar.[6] [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] [33]

#### **história familiar**

- A forma clássica é um distúrbio autossômico recessivo. Recomenda-se triagem para irmãos e filhos de pacientes afetados.

#### **suplementação de ferro**

- Dietas com alta ingestão de ferro foram relacionadas à maior incidência de manifestações clínicas em pacientes com mutações homozigóticas.[27] Alimentos com alto teor de ferro incluem carne vermelha, vegetais de folhas verdes e fígado.

## Anamnese e exame físico

### **Principais fatores de diagnóstico**

#### **presença de fatores de risco (comum)**

- Os principais fatores de risco incluem sexo masculino, meia-idade, história familiar positiva e alta ingestão de ferro alimentar.

#### **fadiga (comum)**

- Comum, mas é sintoma inespecífico.

#### **fraqueza (comum)**

- Comum, mas é sintoma inespecífico.

#### **letargia (comum)**

- Comum, mas é sintoma inespecífico.

**artralgias (comum)**

- Apresentações comuns incluem deposição de cristais de pirofosfato de cálcio, inclusive pseudogota e artropatia crônica.[31] [32]
- As alterações clássicas são relacionadas a uma osteoartrite não inflamatória da segunda e terceira articulações metacarpofalângicas e nas articulações interfalângianas proximais. Menos frequentemente, ela pode afetar o punho, os joelhos, o quadril e os ombros. Radiografias das mãos podem mostrar extremidades ósseas gastas com osteófitos em forma de gancho, estenose do espaço articular, esclerose, condrocalcinose (calcificação radiográfica na hialina e/ou fibrocartilagem) e formação de cistos.

**hepatomegalia (comum)**

- Presente em 10% a 30% dos pacientes no diagnóstico; geralmente associada a cirrose.[24]

**diabetes mellitus (comum)**

- Presente em até 25% dos pacientes no diagnóstico; frequentemente acompanha cirrose.[25]

**impotência em homens (comum)**

- O hipogonadismo é a segunda endocrinopatia mais comum associada a hemocromatose, após o diabetes.[41]

**perda da libido (comum)**

- O hipogonadismo é a segunda endocrinopatia mais comum associada a hemocromatose, após o diabetes.[41]

**pigmentação da pele (comum)**

- Pode começar como um bronzeamento da pele, mas depois evolui para cinza ou marrom com manchas tipo ardósia cinza na boca.
- As alterações geralmente são generalizadas, mas ocorrem com mais frequência na face, no pescoço, nos aspectos extensores dos antebraços inferiores, no dorso das mãos, nas pernas, nos genitais e em cicatrizes antigas.[40]

**Outros fatores de diagnóstico****insuficiência cardíaca congestiva (incomum)**

- Um processo crônico resultante de infiltração de ferro no coração, mas pode se apresentar agudamente com sobrecarga hídrica ou arritmias.[40]

**arritmias (incomum)**

- Fibrilação atrial ou doença do nó sinusal resultam de anormalidades de condução relacionadas a ferro.[40]

**porfiria cutânea tardia (incomum)**

- Há uma prevalência elevada de mutações do HFE em pacientes com porfiria cutânea tardia, e níveis elevados de ferro podem exacerbar os sintomas da porfiria cutânea tardia.[43] A porfiria cutânea tardia é caracterizada por doença cutânea (pele frágil, vesículas, bolhas) e disfunção hepática (elevações leves nas enzimas hepáticas).

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>saturação de transferrina sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Primeiro exame laboratorial a apresentar resultado anormal.</li> <li>Há variabilidade biológica substancial na saturação de transferrina, que não é mitigada por jejum. Se houver forte suspeita de hemocromatose e a saturação de transferrina inicial estiver dentro da faixa normal, é razoável repetir o exame e/ou prosseguir com teste adicional.</li> </ul>	<b>&gt;45%</b>
<b>ferritina sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Elevada em inflamação, alcoolismo, hepatite viral crônica, doença hepática gordurosa não alcoólica e na síndrome dismetabólica. Se um paciente apresentar nível elevado de ferritina sérica e um dos fatores de confundimento acima, a biópsia hepática deve ser considerada; como alternativa, a estimativa da deposição visceral de ferro pode ser feita por ressonância nuclear magnética (RNM) hepática.[2]</li> </ul>	<b>elevada; &gt;674 picomoles/L (&gt;300 nanogramas/mL) em homens; &gt;449 picomoles/L (&gt;200 nanogramas/mL) em mulheres</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>análise da mutação HFE (gene da hemocromatose)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A análise inicial da mutação HFE deve avaliar polimorfismos da C282Y e da H63D. Exames para mutações mais raras associadas ao HFE (por exemplo, mutações da transferrina 2) podem ser considerados em pacientes sem a mutação C282Y cujo excesso de ferro tenha sido documentado por medição direta (biópsia hepática ou RNM) e nos quais outros distúrbios hepáticos e hematológicos tenham sido excluídos.[4]</li> <li>A homoziguidade da mutação C282Y é a anormalidade genética mais comum associada à doença clínica em pacientes com ascendência norte europeia. Nessa população, a heteroziguidade composta (C282Y/H63D) pode levar a uma variante fenotípica leve. Muito raramente, a homoziguidade H63D está associada ao fenótipo clínico de hemocromatose e só fica evidente no contexto de comorbidade. No entanto, essas mutações em conjunto com outras, como S65C, seja por homozigose ou heterozigotos compostos, estão associadas à doença em outras populações.[6] [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] [33]</li> <li>A heteroziguidade de uma mutação praticamente não causa doença clínica. A utilidade da pesquisa para causas mais raras de hemocromatose (ou seja, mutações de hepcidina) é desconhecida, e esse teste não está rotineiramente disponível por meio de laboratórios clínicos.</li> </ul>	<b>homoziguidade da mutação C282Y (p.Cys282Tyr); menos comumente, heteroziguidade composta (C282Y/H63D)</b>
<b>ressonância nuclear magnética (RNM) hepática</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uma forma não invasiva de medir o teor de ferro no fígado com boa sensibilidade e especificidade.[35]</li> </ul>	<b>intensidade de sinal fígado-músculo &lt;0.88</b>

Exame	Resultado
<b>biópsia hepática</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O exame mais sensível e específico para medir o teor de ferro no fígado e com a vantagem adicional de permitir ao patologista avaliar dano hepático devido a ferro (ou seja, fibrose e cirrose).</li> </ul>	<b>teor de ferro elevado</b>
<b>TFHs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A transaminase pode estar elevada no momento do diagnóstico, mas geralmente não ultrapassa o dobro do nível normal.</li> <li>Pacientes com hemocromatose e causa adicional de doença hepática crônica (por exemplo, hepatite viral, hepatopatia alcoólica, esteatose hepática) têm maior probabilidade de apresentar níveis elevados de aminotransferase.[38]</li> <li>A biópsia hepática deve ser considerada em pacientes com transaminase elevada, já que esta pode ser um indicador de fibrose avançada, sinalizando a necessidade de rastreamento de carcinoma hepatocelular.[24] [25]</li> </ul>	<b>níveis de aminotransferase acima do normal</b>
<b>glicemia de jejum</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser verificada em todos os pacientes com doença nos estágios 2 a 4 (ou seja, todos os pacientes com nível elevado de ferritina).</li> <li>Estudos sugerem que a hemoglobina glicosilada pode não ser um marcador tão confiável de controle da glicose em pacientes que passam por flebotomia, pois a renovação dos eritrócitos é mais rápida.[39]</li> </ul>	<b>elevada</b>
<b>ecocardiograma</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser realizada em pacientes com nível elevado de ferritina, pois a hemocromatose pode causar cardiomiopatia e anormalidades de condução, provocando arritmias.[40]</li> </ul>	<b>cardiomiopatia dilatada ou dilatada restritiva mista</b>
<b>eletrocardiograma (ECG)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>As alterações do ECG podem ser observadas na hemocromatose, mas um ECG não é considerado como parte dos procedimentos de rastreamento de rotina.</li> </ul>	<b>diminuição da amplitude de QRS e achatamento ou inversão da onda T</b>
<b>testes de testosterona, hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os hormônios devem ser verificados em pacientes com nível elevado de ferritina.</li> <li>O hipogonadismo é a segunda endocrinopatia mais comum associada à doença, após o diabetes.[41]</li> <li>O hipogonadismo geralmente é secundário, associado a níveis baixos de gonadotrofinas, em vez de elevados.</li> </ul>	<b>abaixo dos níveis normais</b>
<b>densitometria óssea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser realizada em pacientes com nível elevado de ferritina e fatores concomitantes predisponentes à osteoporose.[42]</li> </ul>	<b>osteopenia (T-score &lt;-1 DP [desvio padrão]) ou osteoporose (T-score &lt;-2.5 DP)</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Sobrecarga de ferro decorrente de transfusão crônica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História de transfusão crônica e/ou distúrbio hematológico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes com sobrecarga de ferro decorrente de transfusão crônica são mais propensos a estarem anêmicos no momento do diagnóstico; portanto, recomenda-se um hemograma completo.</li> </ul>
<b>Hepatite B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História ou fatores de risco para hepatite.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sorologia de hepatite B positiva (positiva para antígeno de superfície da hepatite B [HBsAg]) sem mutações do gene HFE homozigóticas.[44]</li> </ul>
<b>Hepatite C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História ou fatores de risco para hepatite.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sorologia de hepatite C positiva (positiva para anticorpos do vírus da hepatite C [HCV]) sem mutações do gene HFE homozigóticas.[44]</li> </ul>
<b>Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Causa comum de aminotransferases elevadas e/ou hepatomegalia; frequentemente associada a características da síndrome metabólica (obesidade, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus do tipo 2).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A ultrassonografia abdominal pode mostrar um fígado ecogênico; a ferritina pode estar elevada com uma saturação de transferrina normal; a biópsia hepática mostra características de EHNA com ou sem ferro em excesso.[45]</li> </ul>
<b>Hiperferritinemia dismetabólica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome comum com perfil de fatores de risco similar a EHNA; altos níveis de ferritina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ferritina sérica elevada com saturação de transferrina normal ou baixa; a biópsia hepática mostra predominantemente deposição de ferro hepatocelular com ou sem deposição de ferro em células de Kupffer. A descrição original excluiu indivíduos com esteato-hepatite; portanto, essa doença parece ser distinta da EHNA.[46]</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Suplementação excessiva de ferro</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História de suplementação excessiva de ferro, especialmente com suplementação excessiva de vitamina C.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausência de homozigosidade para mutações do gene HFE.</li> </ul>
<b>Aceruloplasminemia hereditária</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muito rara; hereditária. Pode estar associada ao diabetes e, muitas vezes, está associada a uma síndrome neurológica (síndrome extrapiramidal, ataxia cerebelar, degeneração retinal e demência).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elevação acentuada da ferritina sérica (sem evidência de inflamação), mas têm baixa saturação de transferrina. O diagnóstico requer documentação de níveis indetectáveis de ceruloplasmina sérica.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Recomendações francesas para o manejo da hemocromatose HFE. Haute Autorité de Santé<sup>[47]</sup>

O sistema de estadiamento a seguir pode ser usado para orientar a terapia:

- Estágio 0: homozigosidade da C282Y com saturação normal de transferrina sérica e ferritina normal, sem sintomas clínicos
- Estágio 1: homozigosidade da C282Y com saturação elevada de transferrina plasmática (>45%) e ferritina normal, sem sintomas clínicos
- Estágio 2: homozigosidade da C282Y com saturação de transferrina (>45%) e ferritina sérica elevadas (>674 picomoles/L [>300 nanogramas/mL] em homens; >449 picomoles/L [>200 nanogramas/mL] em mulheres), mas sem sintomas clínicos
- Estágio 3: homozigosidade da C282Y com saturação elevada de transferrina (>45%) e ferritina sérica elevada (>674 picomoles/L [>300 nanogramas/mL] em homens; >449 picomoles/L [>200 nanogramas/mL] em mulheres), além de sintomas clínicos que afetam a qualidade de vida e que são atribuídos a esta doença (por exemplo, astenia, impotência e artropatia)
- Estágio 4: homozigosidade da C282Y com saturação de transferrina (>45%) e ferritina sérica elevadas (>674 picomoles/L [>300 nanogramas/mL] em homens; >449 picomoles/L [>200 nanogramas/mL] em mulheres) e sintomas clínicos que manifestam dano a órgãos predispondo à morte precoce (por exemplo, cirrose com risco de carcinoma hepatocelular, diabetes insulino dependente e cardiomiopatia).



## Abordagem passo a passo do tratamento

Não há ensaios clínicos randomizados e controlados de flebotomia como tratamento de hemocromatose.[53] O risco de doença relacionada a sobrecarga de ferro (IORD) em indivíduos que apresentam ferritina sérica <2250 picomoles/L (<1000 nanogramas/mL) é baixo.[26] Estudos também têm mostrado que, ao longo de uma década, apenas cerca de 1 em 3 homozigotos C282Y de meia-idade não tratados com ferritina inicial abaixo de 2250 picomoles/L (1000 nanogramas/mL) evoluirão para uma ferritina que ultrapasse esse limite.[54] Esses achados sugerem que a observação com monitoramento da ferritina sérica pode ser uma estratégia razoável para o tratamento de alguns pacientes com hemocromatose assintomáticos de estágio 2 com leves elevações de ferritina.[54] Embora muitos pacientes de hemocromatose relatem melhora subjetiva na saúde após flebotomia, outros acham o procedimento penoso devido à necessidade de acesso venoso, o tempo necessário, etc.[55] Apesar da ausência de evidências, opiniões de especialistas e diretrizes de prática recomendam flebotomia para qualquer paciente com hemocromatose com evidência de reservas expandidas de ferro no organismo na premissa de que o tratamento é seguro, eficaz e de simples execução. O objetivo do tratamento é evitar a sobrecarga de ferro no estágio inicial da doença e remover o excesso de ferro dos depósitos do corpo por flebotomia no estágio mais avançado da doença.[4] [56]

### Mudanças no estilo de vida

Todos os pacientes devem ser instruídos a evitar ferro ou suplementos contendo ferro.[4] [56]

A vitamina C ou suplementos contendo vitamina C também devem ser evitados, pois a vitamina C pode levar a um aumento na absorção intestinal de ferro alimentar. Apesar disso, alguns médicos podem recomendar baixas doses de vitamina C em pacientes que iniciaram terapia quelante de ferro parenteral. Isso ocorre porque ela aumenta a disponibilidade de ferro para quelação com desferroxamina.

Os pacientes devem ser orientados a evitar excesso de bebidas alcoólicas (ou evitar completamente, se houver presença de doença hepática).

A vacinação contra hepatite A e hepatite B é recomendada para pacientes que não foram expostos ao vírus da hepatite.[4]

### Doença em estágio 0

Os pacientes devem ser monitorados a cada 3 anos com história, exame físico e exames de sangue, incluindo nível de ferritina sérica e saturação de transferrina sérica em jejum.[47]

Estágio 0: homozigotidade da C282Y com saturação normal de transferrina sérica em jejum e ferritina normal, sem sintomas clínicos.

### Doença em estágio 1

Os pacientes devem ter o mesmo esquema de monitoramento do estágio 0, mas anualmente.[4] [47] [56]

Estágio 1: homozigotidade da C282Y com saturação elevada de transferrina plasmática (>45%) e ferritina normal, sem sintomas clínicos.[47]

### Doença em estágios 2, 3 e 4

Os pacientes devem ser iniciados em um esquema terapêutico com flebotomia.[4] [47] [56] Ele começa com flebotomia semanal em uma fase de indução e passa para uma fase de manutenção de flebotomia intermitente com o objetivo de manter o nível de ferritina sérica  $\leq 112$  picomoles/L ( $\leq 50$  nanogramas/

mL). Os pacientes devem ser orientados a manter a hidratação adequada antes da flebotomia e evitar exercícios vigorosos por pelo menos 24 horas após a flebotomia.[4] Pacientes dispostos a aderir a uma dieta com baixo teor de ferro devem reduzir os requisitos anuais de flebotomia em até 0.5 a 1.5 litro.[57]

Estágio 2: homoziguidade da C282Y com saturação elevada de transferrina plasmática (>45%) e ferritina sérica elevada (>674 picomoles/L [>300 nanogramas/mL] em homens; >449 picomoles/L [>200 nanogramas/mL] em mulheres), mas sem sintomas clínicos.[47] Em homozigotos C282Y de meia-idade assintomáticos cuja ferritina inicial está apenas discretamente elevada (por exemplo, <1125 picomoles/L [<500 nanogramas/mL]), pode ser razoável monitorar sem tratamento.[54] Se a flebotomia for adiada, a ferritina sérica deve ser verificada anualmente. O tratamento deve ser instituído se houver elevação da ferritina ou desenvolvimento dos sintomas.

Estágio 3: homoziguidade da C282Y com saturação elevada de transferrina (>45%) e ferritina sérica elevada (>674 picomoles/L [>300 nanogramas/mL] em homens; >449 picomoles/L [>200 nanogramas/mL] em mulheres), além de sintomas clínicos que afetam a qualidade de vida e que são atribuídos a esta doença (por exemplo, astenia, impotência e artropatia).[47]

Estágio 4: homoziguidade da C282Y com saturação de transferrina (>45%) e ferritina sérica elevadas (>674 picomoles/L [>300 nanogramas/mL] em homens; >449 picomoles/L [>200 nanogramas/mL] em mulheres) e sintomas clínicos que manifestam dano a órgãos predispondo à morte precoce (por exemplo, cirrose com risco de carcinoma hepatocelular, diabetes insulino dependente e cardiomiopatia).[47]

## Doença em estágios 2, 3 e 4 na qual a flebotomia é contraindicada

A terapia quelante de ferro deve ser reservada a pacientes nos quais a flebotomia é contraindicada (ou seja, anemia, cardiopatia grave ou problemas graves com acesso venoso).[4] [47]

Tradicionalmente, um quelante de ferro parenteral era usado, mas, atualmente, há agentes quelantes de ferro orais disponíveis, o que deve melhorar a adesão terapêutica. O deferassirox pode ser considerado como uma opção de primeira linha, como alternativa à terapia parenteral, para pacientes com hemocromatose do tipo 1 (hereditária) impossibilitados de receber flebotomia. Contudo, o deferassirox deve ser usado com cuidado em pacientes com comprometimento hepático significativo.

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Em curso		( resumo )
doença em estágio 0		
	1a	observação e acompanhamento a cada 3 anos
	mais	mudanças no estilo de vida
	adjunto	vacinação contra hepatite A e hepatite B
doença em estágio 1		

Em curso		( resumo )
	1a	observação e acompanhamento a cada 1 ano
	mais	mudanças no estilo de vida
	adjunto	vacinação contra hepatite A e hepatite B
doença em estágios 2, 3 ou 4		
	1a	flebotomia
	mais	mudanças no estilo de vida
	adjunto	vacinação contra hepatite A e hepatite B
	2a	terapia quelante de ferro
	mais	mudanças no estilo de vida
	adjunto	vacinação contra hepatite A e hepatite B

# Opções de tratamento

## Em curso

### doença em estágio 0

#### 1a observação e acompanhamento a cada 3 anos

» Estágio 0: homozigotidade da C282Y com saturação normal de transferrina sérica e ferritina normal, sem sintomas clínicos.[47]

» Os pacientes devem ser monitorados a cada 3 anos com história, exame físico e exames de sangue, incluindo nível de ferritina sérica e saturação de transferrina sérica.[47]

#### mais mudanças no estilo de vida

» Todos os pacientes devem ser instruídos a evitar ferro ou suplementos contendo ferro.[4] [56]

» A vitamina C ou suplementos contendo vitamina C também devem ser evitados, pois a vitamina C pode levar a um aumento na absorção intestinal de ferro alimentar. Apesar disso, alguns médicos podem recomendar baixas doses de vitamina C em pacientes que iniciaram terapia quelante de ferro parenteral. Isso ocorre porque ela aumenta a disponibilidade de ferro para quelação com desferroxamina.

» Os pacientes devem ser orientados a evitar excesso de bebidas alcoólicas (ou evitar completamente, se houver presença de doença hepática).

#### adjunto vacinação contra hepatite A e hepatite B

» Recomendada para pacientes que não foram expostos ao vírus da hepatite.[4]

### doença em estágio 1

#### 1a observação e acompanhamento a cada 1 ano

» Estágio 1: homozigotidade da C282Y com saturação elevada de transferrina plasmática (>45%) e ferritina normal, sem sintomas clínicos.[47]

» Os pacientes devem ser monitorados a cada ano com história, exame físico e exames de sangue, incluindo nível de ferritina sérica e saturação de transferrina sérica.[4] [47] [56]

#### mais mudanças no estilo de vida

## Em curso

» Todos os pacientes devem ser instruídos a evitar ferro ou suplementos contendo ferro.[4] [56]

» A vitamina C ou suplementos contendo vitamina C também devem ser evitados, pois a vitamina C pode levar a um aumento na absorção intestinal de ferro alimentar. Apesar disso, alguns médicos podem recomendar baixas doses de vitamina C em pacientes que iniciaram terapia quelante de ferro parenteral. Isso ocorre porque ela aumenta a disponibilidade de ferro para quelação com desferroxamina.

» Os pacientes devem ser orientados a evitar excesso de bebidas alcoólicas (ou evitar completamente, se houver presença de doença hepática).

**adjunto vacinação contra hepatite A e hepatite B**

» Recomendada para pacientes que não foram expostos ao vírus da hepatite.[4]

## doença em estágios 2, 3 ou 4

**1a flebotomia**

» Os pacientes devem ser iniciados em um esquema terapêutico com flebotomia.[4] [47] [56]

» Estágio 2: homozigossidade da C282Y com saturação elevada de transferrina plasmática (>45%) e ferritina sérica elevada (>674 picomoles/L [>300 nanogramas/mL] em homens; >449 picomoles/L [>200 nanogramas/mL] em mulheres), mas sem sintomas clínicos.[47] Em homozigotos C282Y de meia-idade assintomáticos cuja ferritina inicial é apenas discretamente elevada (por exemplo, <1125 picomoles/litro [<500 nanogramas/mL]), pode ser razoável monitorar sem tratamento.[54] Se a flebotomia for adiada, a ferritina sérica deve ser verificada anualmente. O tratamento deve ser instituído se houver elevação da ferritina ou desenvolvimento dos sintomas.

» Estágio 3: homozigossidade da C282Y com saturação elevada de transferrina (>45%) e ferritina sérica elevada (>674 picomoles/L [>300 nanogramas/mL] em homens; >449 picomoles/L [>200 nanogramas/mL] em mulheres), além de sintomas clínicos que afetam a qualidade de vida e que são atribuídos a esta doença (por exemplo, astenia, impotência e artropatia).[47]

» Estágio 4: homozigossidade da C282Y com saturação de transferrina (>45%) e ferritina

## Em curso

sérica elevadas (>674 picomoles/L [ $>300$  nanogramas/mL] em homens; >449 picomoles/L [ $>200$  nanogramas/mL] em mulheres) e sintomas clínicos que manifestam dano a órgãos predispondo à morte precoce (por exemplo, cirrose com risco de carcinoma hepatocelular, diabetes insulínica dependente e cardiomiopatia).<sup>[47]</sup>

» Ao remover sangue, a medula óssea do paciente é estimulada a produzir novos eritrócitos usando o ferro armazenado.

» Cada 1 mL de eritrócitos concentrados contém aproximadamente 1 mg de ferro; sendo assim, a remoção de 500 mL de sangue com um hematócrito de 40% remove aproximadamente 200 mg de ferro.

» Cada unidade de sangue flebotomizado deve reduzir a ferritina em aproximadamente 67 picomoles/L (30 nanogramas/mL).

» A flebotomia deve ser iniciada com a remoção de 7 mL/kg de peso corporal de sangue por sessão (no máximo 550 mL por sessão) semanalmente. Os pacientes devem ser orientados a manter a hidratação adequada antes da flebotomia e evitar exercícios vigorosos por pelo menos 24 horas após a flebotomia.<sup>[4]</sup>

» Em pacientes com doença cardiovascular preexistente ou hipotensão, recomenda-se iniciar a terapia a cada 14 dias e, depois, aumentar a frequência para semanal, conforme tolerado.

» A Hb (hemoglobina) e o VCM (volume corpuscular médio) devem ser medidos antes de cada tratamento, e o tratamento deve ser adiado se a Hb for <110 g/L (<11 g/dL).

» Inicialmente, verifique o nível de ferritina uma vez ao mês. Assim que a ferritina estiver inferior ao limite superior normal, verifique o nível de ferritina em sessões de flebotomia alternadas.

» A flebotomia deve continuar até que a transferrina esteja <50 nanogramas/mL, depois inicie a flebotomia de manutenção com objetivo de ferritina sérica  $\leq 112$  picomoles/L ( $\leq 50$  nanogramas/mL).

» Os níveis de saturação de transferrina podem flutuar, e são considerados aceitáveis desde que permaneçam <75%.

**mais mudanças no estilo de vida**

## Em curso

» Todos os pacientes devem ser instruídos a evitar ferro ou suplementos contendo ferro.[4] [56]

» A vitamina C ou suplementos contendo vitamina C também devem ser evitados, pois a vitamina C pode levar a um aumento na absorção intestinal de ferro alimentar. Apesar disso, alguns médicos podem recomendar baixas doses de vitamina C em pacientes que iniciaram terapia quelante de ferro parenteral. Isso ocorre porque ela aumenta a disponibilidade de ferro para quelação com desferroxamina.

» Pacientes dispostos a aderir a uma dieta com baixo teor de ferro devem reduzir os requisitos anuais de flebotomia em até 0.5 a 1.5 litro.[57]

» Os pacientes devem ser orientados a evitar excesso de bebidas alcoólicas (ou evitar completamente, se houver presença de doença hepática).

#### adjunto **vacinação contra hepatite A e hepatite B**

» Recomendada para pacientes que não foram expostos ao vírus da hepatite.[4]

#### 2a **terapia quelante de ferro**

##### **Opções primárias**

» **desferroxamina**: 20-60 mg/kg/dia por via intravenosa/subcutânea administrados ao longo de 8-12 horas

##### **OU**

» **deferasirox**: 10-30 mg/kg/dia por via oral

» Reservada a pacientes com contraindicação para flebotomia (ou seja, anemia, cardiopatia grave ou problemas graves com acesso venoso).[4] [47]

» A desferroxamina está disponível como uma formulação parenteral. Ela é relativamente bem tolerada, mas deve ser administrada como uma infusão intravenosa ou subcutânea lenta.

» A vitamina C aumenta a disponibilidade de ferro para quelação com a desferroxamina, e é recomendada (em doses de até 200 mg/dia em adultos) a menos que o paciente tenha insuficiência cardíaca preexistente. Consulte as diretrizes do fabricante antes de prescrever.



## Em curso

» O deferassirox é um quelante de ferro oral que demonstrou reduzir efetivamente os níveis de ferritina em pacientes com hemocromatose do tipo 1 (hereditária). É geralmente bem tolerado e é uma opção de tratamento razoável em pacientes incapazes de receber flebotomia.[58]

» A adesão terapêutica tende a ser melhor com terapia oral que com terapia parenteral.

» O deferassirox deve ser usado com cuidado em pacientes com comprometimento hepático significativo.

» Para prevenir a deficiência de ferro iatrogênica, a posologia deve ser ajustada com base na carga de ferro.

» A terapia quelante de ferro pode estar associada a alterações visuais e auditivas, e a visão e audição devem ser verificadas pelo menos uma vez ao ano.

**mais mudanças no estilo de vida**

» Todos os pacientes devem ser instruídos a evitar ferro ou suplementos contendo ferro.[4] [56]

» A vitamina C ou suplementos contendo vitamina C também devem ser evitados, pois a vitamina C pode levar a um aumento na absorção intestinal de ferro alimentar. Apesar disso, alguns médicos podem recomendar baixas doses de vitamina C em pacientes que iniciaram terapia quelante de ferro parenteral. Isso ocorre porque ela aumenta a disponibilidade de ferro para quelação com desferroxamina.

» Os pacientes devem ser orientados a evitar excesso de bebidas alcoólicas (ou evitar completamente, se houver presença de doença hepática).

**adjunto vacinação contra hepatite A e hepatite B**

» Recomendada para pacientes que não foram expostos ao vírus da hepatite.[4]

## Novidades

### Inibição celular do transporte de ferro

A inibição da absorção intestinal seria uma forma inovadora de diminuir a sobrecarga de ferro na hemocromatose, pois o aumento da absorção de ferro é um componente-chave da doença.<sup>[2]</sup> Isso poderia ser alcançado por meio da administração terapêutica de hepcidina, que provavelmente diminuiria a absorção intestinal de ferro e reduziria a liberação de ferro dos macrófagos. Essa teoria é suportada por dados mostrando que a sobrecarga de ferro pode ser evitada em um modelo murino de hemocromatose pela crescente expressão de hepcidina.<sup>[59]</sup>

### Deferiprona

A deferiprona é um quelante de ferro oral disponível em algumas áreas fora dos EUA. Outros estudos de segurança e eficácia são necessários antes de defender seu uso neste contexto.<sup>[60]</sup>

### Aférese de eritrócitos

A aférese de eritrócitos é um procedimento de aférese pelo qual os eritrócitos são separados do sangue total. Uma revisão sistemática encontrou evidências suficientes de benefício ou dano para pacientes com hemocromatose, quando a aférese de eritrócitos foi comparada com flebotomia.<sup>[53]</sup> No entanto, um ensaio clínico aleatorizado incluído na revisão relatou que a aférese de eritrócitos resultou em um declínio inicial mais rápido da ferritina e um número reduzido de procedimentos por paciente, mas sem atingir precocemente o nível desejado de ferritina.<sup>[61]</sup>

## Recomendações

### Monitoramento

A frequência do acompanhamento para pacientes na fase de manutenção do tratamento para sobrecarga de ferro varia dependendo do paciente. No entanto, uma regra geral é verificar exames laboratoriais 3 a 4 vezes por ano com hemograma completo e ferritina sérica. A terapia quelante de ferro pode estar associada a alterações visuais e auditivas; portanto, os pacientes devem ter a visão e audição verificadas pelo menos uma vez ao ano. Pacientes com cirrose documentada devem ser examinados para carcinoma hepatocelular com ultrassonografia do fígado a cada 6 meses.[56]

### Instruções ao paciente

É aconselhável considerar o encaminhamento dos pacientes a um nutricionista, especialmente se eles tiverem diabetes, hipertensão ou hiperlipidemia concomitante. Os pacientes devem ser orientados a evitar excesso de álcool (ou evitar completamente, se houver presença de doença hepática) e evitar suplementos que contêm ferro ou vitamina C. Fontes naturais de ferro e vitamina C são consideradas seguras. Observe que alguns médicos podem recomendar baixas doses de vitamina C em pacientes em terapia quelante de ferro parenteral para aumentar a excreção de ferro.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>cirrose</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
Os pacientes estão mais propensos a desenvolver cirrose quando há causas adicionais de danos ao fígado, como alcoolismo ou hepatite viral.		
Pacientes com doença hepática em estágio terminal devida a hemocromatose são candidatos a transplante de fígado, mas os desfechos são inferiores ao transplante para cirrose decorrente de outras causas de doença hepática crônica.[65]		
<b>diabetes mellitus</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
O risco de diabetes não parece ser elevado em comparação à população em geral, exceto em pacientes com hemocromatose e cirrose.[22] [25]		
O tratamento deve ser o mesmo de outros pacientes com diabetes. Porém, o manejo pode ser difícil para pacientes que se submetem a tratamentos com flebotomia, pois a hemoglobina glicada (HbA1c) pode superestimar o controle glicêmico.[39]		
<b>insuficiência cardíaca congestiva crônica</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
Embora este seja um processo crônico, insuficiência cardíaca ou anormalidade de condução decorrentes da infiltração de ferro no coração podem se apresentar agudamente com sobrecarga hídrica ou arritmias. A hemocromatose pode causar cardiomiopatia e anormalidades de condução, provocando arritmias.[40]		
Pacientes que apresentam insuficiência cardíaca ou arritmias devem ser submetidos a tratamentos agressivos de redução de ferro.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>carcinoma hepatocelular (CHC)</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>O risco de CHC é elevado na cirrose devida a hemocromatose. Tem sido discutido se o risco de CHC relacionado a cirrose é maior em pacientes com hemocromatose que em outros com cirrose.[66]</p> <p>Casos raros de CHC foram relatados em pacientes com hemocromatose não cirróticos e após a conclusão da flebotomia. A vigilância do CHC em pacientes com cirrose deve ser realizada com ultrassonografia do fígado a cada 6 meses.[56]</p>		
<b>hipogonadismo</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>A segunda endocrinopatia mais comum associada à doença (após o diabetes).[41]</p> <p>Os pacientes têm diminuição no desejo sexual e/ou atrofia testicular.</p>		
<b>perda óssea</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>Estudos mostram que há perda óssea significativa em pacientes com a doença, a qual não pode simplesmente ser resultante de hipogonadismo ou cirrose.[67]</p>		
<b>infecções</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Pacientes com sobrecarga de ferro apresentam risco de infecção por certos organismos, incluindo <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Yersinia enterocolitica</i> e <i>Vibrio vulnificus</i>. [68]</p>		

## Prognóstico

Em um estudo de 251 pacientes acompanhados por mais de 33 anos, a sobrevivência média foi de 21 anos.[62] Essa coorte incluiu uma proporção substancial de pacientes com doença relacionada a sobrecarga de ferro (IODR) estabelecida (por exemplo, quase 60% eram cirróticos no momento do diagnóstico). O risco relativo ajustado de morte era 2.4 em pacientes com cirrose hepática. De modo geral, pacientes com hemocromatose tiveram aumento do risco de morrer de câncer (11%), principalmente carcinoma hepatocelular (7%), diabetes mellitus (2%), cardiomiopatia (2%), infarto do miocárdio (2%) e cirrose hepática (6%). A expectativa de vida em indivíduos sem diabetes ou cirrose no momento do diagnóstico era praticamente idêntica àquela dos controles relacionados a idade e sexo.[62] Embora essa observação tenha sido considerada evidência do benefício da flebotomia, dados mais recentes indicam que a maior parte dos pacientes sem IODR no diagnóstico não desenvolveria carga de ferro progressiva mesmo sem tratamento.[54] Essas observações também levantam a questão de que as informações prognósticas derivadas de desfechos de pacientes encaminhados a centros terciários ou após a manifestação de sintomas ou sinais de sobrecarga de ferro provavelmente não é relevante para todos os homozigotos quanto às mutações do HFE. Estudos que examinam a distribuição de genótipos HFE entre os pacientes muito idosos não revelaram evidências de seleção adversa associada à mutação C282Y: ou seja, nem os homozigotos nem os heterozigotos C282Y parecem ser seletivamente 'varridos' com o avançar da idade a nível da população.[63] [64]

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH)

**Publicado por:** European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) **Última publicação em:** 2016

#### EASL clinical practice guidelines for management of HFE hemochromatosis

**Publicado por:** European Association for the Study of the Liver **Última publicação em:** 2010

#### Management of patients with HFE-related haemochromatosis (type 1 haemochromatosis)

**Publicado por:** Haute Autorité de Santé (France) **Última publicação em:** 2005

### Internacional

#### Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of type 1 (HFE-related) hereditary haemochromatosis

**Publicado por:** UK Clinical Molecular Genetics Society **Última publicação em:** 2006

### América do Norte

#### Diagnosis and management of hemochromatosis

**Publicado por:** American Association for the Study of Liver Diseases **Última publicação em:** 2011

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### EASL clinical practice guidelines for management of HFE hemochromatosis

**Publicado por:** European Association for the Study of the Liver **Última publicação em:** 2010

#### Management of patients with HFE-related haemochromatosis (type 1 haemochromatosis)

**Publicado por:** Haute Autorité de Santé (France) **Última publicação em:** 2005

## América do Norte

### HFE-associated hereditary hemochromatosis: investigations and management

**Publicado por:** British Columbia Medical Association

**Última publicação em:**  
2013

### Diagnosis and management of hemochromatosis

**Publicado por:** American Association for the Study of Liver Diseases

**Última publicação em:**  
2011

## Artigos principais

- Brissot P, de Bels F. Current approaches to the management of hemochromatosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006;36-41.
- European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. J Hepatol. 2010 Jul;53(1):3-22. [Texto completo](#)
- Griffiths WJ. Review article: the genetic basis of haemochromatosis. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Aug 1;26(3):331-42. [Texto completo](#)
- Haute Autorité de Santé (France). Management of patients with HFE-related haemochromatosis (type 1 haemochromatosis). Jul 2005 [internet publication]. [Texto completo](#)
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hemochromatosis: recommendation statement. Ann Intern Med. 2006 Aug 1;145(3):204-8. [Texto completo](#)
- Bryant J, Cooper K, Picot J, et al. Diagnostic strategies using DNA testing for hereditary haemochromatosis in at-risk populations: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2009 Apr;13(23):iii, ix-xi, 1-126. [Texto completo](#)
- Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011 Jul;54(1):328-43. [Texto completo](#)

## Referências

1. McCune CA, Ravine D, Carter K, et al. Iron loading and morbidity among relatives of HFE C282Y homozygotes identified either by population genetic testing or presenting as patients. Gut. 2006 Apr;55(4):554-62.
2. Brissot P, de Bels F. Current approaches to the management of hemochromatosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006;36-41.
3. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, et al. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. N Engl J Med. 1999 Sep 2;341(10):718-24.
4. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. J Hepatol. 2010 Jul;53(1):3-22. [Texto completo](#)
5. Whitlock EP, Garlitz BA, Harris EL, et al. Screening for hereditary hemochromatosis: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2006 Aug 1;145(3):209-23.
6. Pérez R, Toro D, Fournier J, et al. Prevalence of hemochromatosis in the Puerto Rico veteran population. P R Health Sci J. 2007 Jun;26(2):147-50.



7. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Jul;1763(7):700-10.
8. Terzić R, Sehić A, Teran N, et al. Frequency of HFE gene mutations C282Y and H63D in Bosnia and Herzegovina. *Coll Antropol*. 2006 Sep;30(3):555-7.
9. Cimburova M, Putova I, Provaznikova H, et al. S65C and other mutations in the haemochromatosis gene in the Czech population. *Folia Biol (Praha)*. 2005;51(6):172-6. [Texto completo](#)
10. Leone PE, Giménez P, Collantes JC, et al. Analysis of HFE gene mutations (C282Y, H63D, and S65C) in the Ecuadorian population. *Ann Hematol*. 2005 Feb;84(2):103-5.
11. Scotet V, Le Gac G, Mérour MC, et al. Impact of HFE genetic testing on clinical presentation of hereditary hemochromatosis: new epidemiological data. *BMC Med Genet*. 2005 Jun 1;6:24. [Texto completo](#)
12. Pardo A, Quintero E, Barrios Y, et al. Genotype and phenotypic expression of hereditary hemochromatosis in Spain [in Spanish]. *Gastroenterol Hepatol* 2004 Oct;27(8):437-43.
13. Sassi R, Hmida S, Kaabi H, et al. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the haemochromatosis (HFE) gene in Tunisian population. *Ann Genet*. 2004 Oct-Dec;47(4):325-30.
14. Wrede CE, Hutzler S, Bollheimer LC, et al. Correlation between iron status and genetic hemochromatosis (codon C282Y) in a large German population. *Isr Med Assoc J*. 2004 Jan;6(1):30-33. [Texto completo](#)
15. Milman N, Pedersen P, Steig T, et al. Frequencies of the hereditary hemochromatosis allele in different populations: comparison of previous phenotypic methods and novel genotypic methods. *Int J Hematol*. 2003 Jan;77(1):48-54.
16. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med*. 2005 Apr 28;352(17):1769-78. [Texto completo](#)
17. Lee GR, Foerster J, Lukens J, et al. *Wintrobe's clinical hematology*. 1999. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004.
18. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*. 1996 Aug;13(4):399-408.
19. Gane EJ. The impact of research on haemochromatosis and liver transplantation in the Asia-Pacific region. Abstract of the 22nd conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Taipei, Taiwan, 16-19 February 2012. *Hepatol Intl*. 2012 Jan;6(1):1-21.
20. Gurrin LC, Bertalli NA, Dalton GW, et al. HFE C282Y/H63D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):94-101. [Texto completo](#)
21. Griffiths WJ. Review article: the genetic basis of haemochromatosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Aug 1;26(3):331-42. [Texto completo](#)

22. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, et al. Penetrance of 845G--> A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet*. 2002 Jan 19;359(9302):211-8.
23. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2008 Jan 17;358(3):221-30. [Texto completo](#)
24. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology*. 1998 Oct;115(4):929-36.
25. Beaton M, Guyader D, Deugnier Y, et al. Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis. *Hepatology*. 2002 Sep;36(3):673-8.
26. Allen KJ, Bertalli NA, Osborne NJ, et al; HealthIron Study Investigators. HFE Cys282Tyr homozygotes with serum ferritin concentrations below 1000 microg/L are at low risk of hemochromatosis. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):925-33. [Texto completo](#)
27. Rossi E, Bulsara MK, Olynyk JK, et al. Effect of hemochromatosis genotype and lifestyle factors on iron and red cell indices in a community population. *Clin Chem*. 2001 Feb;47(2):202-8. [Texto completo](#)
28. Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ, et al. Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet*. 2003 Feb 22;361(9358):669-73.
29. Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology*. 2006 Aug;44(2):472-7. [Texto completo](#)
30. Dymock IW, Hamilton EB, Laws JW, et al. Arthropathy of haemochromatosis: clinical and radiological analysis of 63 patients with iron overload. *Ann Rheum Dis*. 1970 Sep;29(5):469-76. [Texto completo](#)
31. Valenti L, Fracanzani AL, Rossi V, et al. The hand arthropathy of hereditary hemochromatosis is strongly associated with iron overload. *J Rheumatol*. 2008 Jan;35(1):153-8.
32. Harty LC, Lai D, Connor S, et al. Prevalence and progress of joint symptoms in hereditary hemochromatosis and symptomatic response to venesection. *J Clin Rheumatol*. 2011 Jun;17(4):220-2.
33. Potekhina ES, Lavrov AV, Samokhodskaya LM, et al. Unique genetic profile of hereditary hemochromatosis in Russians: high frequency of C282Y mutation in population, but not in patients. *Blood Cells Mol Dis*. 2005 Sep-Oct;35(2):182-8.
34. Adams PC, Reboussin DM, Press RD, et al. Biological variability of transferrin saturation and unsaturated iron-binding capacity. *Am J Med*. 2007 Nov;120(11):999.e1-7. [Texto completo](#)
35. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet*. 2004 Jan 31;363(9406):357-62.
36. Adams PC, Speechley M, Barton JC, et al. Probability of C282Y homozygosity decreases as liver transaminase activities increase in participants with hyperferritinemia in the hemochromatosis and iron overload screening study. *Hepatology*. 2012 Jun;55(6):1722-6. [Texto completo](#)

37. Beaton M, Adams PC. Assessment of silent liver fibrosis in hemochromatosis C282Y homozygotes with normal transaminase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jun;6(6):713-4. [Texto completo](#)
38. Cherfane CE, Hollenbeck RD, Go J, et al. Hereditary hemochromatosis: missed diagnosis or misdiagnosis? *Am J Med*. 2013 Nov;126(11):1010-5.
39. Eschewege E, Saddi R, Wacjman H, et al. Haemoglobin Alc in patients on venesection therapy for haemochromatosis [in French]. *Diabetes Metab*. 1982 Jun;8(2):137-40.
40. Yen AW, Fancher TL, Bowlus CL. Revisiting hereditary hemochromatosis: current concepts and progress. *Am J Med*. 2006 May;119(5):391-9.
41. McDermott JH, Walsh CH. Hypogonadism in hereditary hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2005 Apr;90(4):2451-5. [Texto completo](#)
42. Valenti L, Varenna M, Fracanzani AL, et al. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int*. 2009 Apr;20(4):549-55.
43. Mehrany K, Drage LA, Brandhagen DJ, et al. Association of porphyria cutanea tarda with hereditary hemochromatosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Aug;51(2):205-11.
44. Kaito M. Molecular mechanism of iron metabolism and overload in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2007 Jan;42(1):96-9.
45. Corradini E, Pietrangelo A. Iron and steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Mar;27 Suppl 2:42-6.
46. Moirand R, Mortaji AM, Loréal O, et al. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet*. 1997 Jan 11;349(9045):95-7.
47. Haute Autorité de Santé (France). Management of patients with HFE-related haemochromatosis (type 1 haemochromatosis). Jul 2005 [internet publication]. [Texto completo](#)
48. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hemochromatosis: recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2006 Aug 1;145(3):204-8. [Texto completo](#)
49. Olynyk JK, Hagan SE, Cullen DJ, et al. Evolution of untreated hereditary hemochromatosis in the Busselton population: a 17-year study. *Mayo Clin Proc*. 2004 Mar;79(3):309-13.
50. Andersen RV, Tybjaerg-Hansen A, Appleyard M, et al. Hemochromatosis mutations in the general population: iron overload progression rate. *Blood*. 2004 Apr 15;103(8):2914-9. [Texto completo](#)
51. Bryant J, Cooper K, Picot J, et al. A systematic review of the clinical validity and clinical utility of DNA testing for hereditary haemochromatosis type 1 in at-risk populations. *J Med Genet*. 2008 Aug;45(8):513-8.
52. Bryant J, Cooper K, Picot J, et al. Diagnostic strategies using DNA testing for hereditary haemochromatosis in at-risk populations: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009 Apr;13(23):iii, ix-xi, 1-126. [Texto completo](#)

53. Buzzetti E, Kalafateli M, Thorburn D, et al., Interventions for hereditary haemochromatosis. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar 8;(3):CD011647. [Texto completo](#)
54. Gurrin LC, Osborne NJ, Constantine CC, et al. The natural history of serum iron indices for HFE C282Y homozygosity associated with hereditary hemochromatosis. Gastroenterology. 2008 Dec;135(6):1945-52. [Texto completo](#)
55. McDonnell SM, Grindon AJ, Preston BL, et al. A survey of phlebotomy among persons with hemochromatosis. Transfusion. 1999 Jun;39(6):651-6.
56. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011 Jul;54(1):328-43. [Texto completo](#)
57. Moretti D, van Doorn GM, Swinkels DW, et al. Relevance of dietary iron intake and bioavailability in the management of HFE hemochromatosis: a systematic review. Am J Clin Nutr. 2013 Aug;98(2):468-79. [Texto completo](#)
58. Phatak P, Brissot P, Wurster M, et al. A phase 1/2, dose-escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. Hepatology. 2010 Nov;52(5):1671-9. [Texto completo](#)
59. Nicolas G, Viatte L, Lou DQ, et al. Constitutive hepcidin expression prevents iron overload in a mouse model of hemochromatosis. Nat Genet. 2003 May;34(1):97-101.
60. Hoffbrand AV, Cohen A, Hershko C. Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. Blood. 2003 Jul 1;102(1):17-24. [Texto completo](#)
61. Sundic T, Hervig T, Hannisdal S, et al. Erythrocytapheresis compared with whole blood phlebotomy for the treatment of hereditary haemochromatosis. Blood Transfus. 2014 Jan;12 Suppl 1:s84-9. [Texto completo](#)
62. Niederau C, Fischer R, Pürschel A, et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. Gastroenterology. 1996 Apr;110(4):1107-19.
63. Van Aken MO, De Craen AJ, Gussekloo J, et al. No increase in mortality and morbidity among carriers of the C282Y mutation of the hereditary haemochromatosis gene in the oldest old: the Leiden 85-plus study. Eur J Clin Invest. 2002 Oct;32(10):750-4.
64. Coppin H, Bensaid M, Fruchon S, et al. Longevity and carrying the C282Y mutation for haemochromatosis on the HFE gene: case control study of 492 French centenarians. BMJ. 2003 Jul 19;327(7407):132-3. [Texto completo](#)
65. Kowdley KV, Brandhagen DJ, Gish RG, et al. Survival after liver transplantation in patients with hepatic iron overload: the national hemochromatosis transplant registry. Gastroenterology. 2005 Aug;129(2):494-503. [Texto completo](#)
66. Kowdley KV. Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S79-86.

67. Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet JF, et al. Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation. *Osteoporosis Int.* 2005 Dec;16(12):1809-14.
68. Khan FA, Fisher MA, Khakoo RA. Association of hemochromatosis with infectious diseases: expanding spectrum. *Int J Infect Dis.* 2007 Nov;11(6):482-7. [Texto completo](#)
69. Adams PC. Implications of genotyping of spouses to limit investigation of children in genetic hemochromatosis. *Clin Genet.* 1998 Mar;53(3):176-8.
70. Barton JC, McDonnell SM, Adams PC et al. Management of hemochromatosis. Hemochromatosis Management Working Group. *Ann Intern Med.* 1998 Dec 1;129(11):932-9.

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jan 29, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK



# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Kyle E. Brown, MD, FAASLD**

---

Associate Professor of Internal Medicine  
University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, IA  
DIVULGAÇÕES: KEB declares that she has no competing interests.

### // Reconhecimentos:

Dr Kyle E. Brown would like to gratefully acknowledge Dr Rebecca Fischer Connor, the previous contributor to this topic. RFC declares that she has no competing interests.

### // Colegas revisores:

#### **Pierre Brissot, MD**

---

Professor of Medicine and Chief of Liver Disease Department  
University Hospital Pontchaillou, Rennes, France  
DIVULGAÇÕES: PB declares that he has no competing interests.

#### **William E. Cayley, MD MDiv**

---

Associate Professor  
Department of Family Medicine, University of Wisconsin, Madison, WI  
DIVULGAÇÕES: WEC declares that he has no competing interests.