



DOUTOR, EU PRECISO FAZER FLEBOTOMIA?

DOCTOR, DO I NEED PHLEBOTOMY?

Liliana Sampaio Costa Mendes, Juliana de Castro Solano Martins, Antonio Siqueira Neto

DOI - 10.5935/2236-5117.2016v53a07

RESUMO

Introdução: Todos os dias, médicos são abordados por pacientes que chegam aos consultórios determinados a realizar a flebotomia por causa de um exame prévio demonstrando hiperferritinemia. É necessário proceder à investigação diagnóstica adequada, levando em consideração o contexto clínico-laboratorial do indivíduo.

Métodos: Revisão de artigos mais relevantes da literatura sobre o tema entre os anos de 2000 a 2015.

Resultados: O tratamento deve ser estabelecido de acordo com a causa da elevação da ferritina, se houver sobrecarga de ferro. Na grande maioria das vezes, a flebotomia não será indicada.

Conclusão: A hiperferritinemia é comum, mas na maioria das vezes não se acompanha de sobrecarga de ferro.

Palavras-chave: flebotomia, ferritina, hemocromatose.

ABSTRACT

Introduction: Physicians are daily approached by patients determined to perform phlebotomy due to a prior examination demonstrating hyperferritinemia. Decision-making must follow an adequate diagnostic investigation, taking into account the clinical and laboratory context of each individual.

Methods: Review of the most relevant articles on the subject between the years 2000-2015.

Results: The treatment must be established according to the cause of ferritin elevation and the presence of iron overload. In most cases, phlebotomy is not indicated.

Conclusion: Hyperferritinemia is common; still it is not accompanied by iron overload in most cases.

Keywords: phlebotomy, ferritins, hemochromatosis.

Liliana Sampaio Costa Mendes – Mendes LSC. Médica, Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília-DF, Brasil

Juliana de Castro Solano Martins – Martins JCSM. Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador-BA, Brasil

Antonio Siqueira Neto – Siqueira Neto A. Médico, Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília-DF, Brasil



Correspondência: Liliana Sampaio Costa Mendes. SQS 312 Bloco K Apartamento 402. 70365-060, Brasília-DF, Brasil.

Internet: mendesliliana2@gmail.com

Telefone: +5561984013142



Conflito de interesses: não existem conflitos de interesse.

INTRODUÇÃO

Todos os dias, médicos são abordados por pacientes que chegam aos consultórios determinados a realizar flebotomia por causa de hiperferritinemia (HFT). Cabe ao profissional convencer o paciente da necessidade ou não de realizar o procedimento e, para isso, precisam se basear em alguns conceitos. A HFT é comum, mas a maior parte desta não se deve a sobrecarga de ferro (Fe)¹.

MÉTODOS

Foi feito levantamento bibliográfico nos bancos de dados eletrônicos Scielo, Lilacs, ClinicalKey e Pubmed via MEDLINE a respeito do significado da ferritina elevada, do metabolismo do Fe, suas causas mais prováveis e a rotina para investigação de sobrecarga de Fe, sendo incluídos artigos entre os anos de 2000 e 2015. Após extensa revisão da literatura mais relevante sobre o tema, foi então elaborado um guia por etapas para o diagnóstico e tratamento da HFT.



FERRITINA, HEPCIDINA (HCD) E O METABOLISMO DO FE

A ferritina é responsável pelo estoque de Fe intracelular no organismo², sendo formada por incorporação de átomos de Fe férrico (Fe⁺⁺⁺) à apoferritina, esta composta por 24 subunidades de cadeias leves (L) ou pesadas (H). A ferritina aparece no plasma após lesão celular ou é secretada por células que a produzem³. Sendo uma proteína reagente de fase aguda, sua concentração plasmática está aumentada em situações de inflamação^{3,4}. No fígado, baço e medula óssea, notam-se ferritinas com predomínio de cadeias L (nas quais o Fe é mobilizado mais facilmente), e no músculo cardíaco, placenta e tecido tumoral há mais ferritinas com predomínio de cadeias H.

O Fe corporal total é contabilizado em 3-4g, e 25% deste na forma de armazenamento (2/3 em forma de ferritina e 1/3 em forma de hemossiderina). A quantidade total de Fe é relativamente estável, uma vez que o organismo tem poucos mecanismos de eliminação deste. O Fe ingerido na sua forma férrica (Fe⁺⁺⁺) é reduzido a ferroso (Fe⁺⁺) na luz duodenal com a ajuda do meio ácido e entra na célula através do Divalent Metal Transporter 1 (DMT1)⁵, transportador não-específico do Fe. Uma vez dentro da célula, o Fe⁺⁺ é utilizado no metabolismo celular ou é armazenado na ferritina, agora na forma Fe⁺⁺⁺⁶. Quando o organismo necessita do Fe, este é então mobilizado a partir da ferritina, transformando-se em Fe⁺⁺ solúvel, sendo a ferroportina (FPT) presente na membrana de macrófagos e enterócitos, a estrutura responsável por exportar o Fe da célula para o plasma⁵. Uma vez no plasma, Fe⁺⁺ é transformado em Fe⁺⁺⁺ quando incorporado à transferrina, que o transporta na corrente sanguínea para os diversos órgãos, principalmente para a medula óssea para a eritropoiese. O receptor da transferrina é internalizado juntamente com a transferrina e seus átomos de Fe. Ao final do seu tempo de vida, os eritrócitos – que representam a maior parte do Fe corporal (2,5g) – são destruídos pelos macrófagos, e o Fe é reprocessado.

A HCD produzida pelo fígado, macrófagos, enterócitos e adipócitos⁷⁻⁹ age na FPT, provocando sua internalização e destruição, conseqüentemente levando à menor liberação do Fe para o plasma^{7,9,10}. Sua produção é maior quando os estoques de Fe do organismo estão suficientes, como também na inflamação^{7,9}. No alcoolismo, hipóxia e anemia, há menor síntese de HCD⁷, de forma que a FPT excreta

mais Fe para o plasma. Alguns genes estimulam a produção de HCD e, com isso, o balanço negativo do Fe, como os genes HFE, Hemojuvelina (HJV) e Receptor da transferrina 2 (TRF2). Se há mutação no gene HFE na Hemocromatose Hereditária (HH) tipo 1), mutação no gene HJV (HH tipo 2) ou no gene TRF2 (HH tipo 3), a HCD é menos produzida pelo fígado e o Fe é exportado de maneira excessiva de dentro da célula para o plasma, ocupa a transferrina além do habitual, gerando aumento na saturação de transferrina (ST) (Figura 1). Outras hemocromatoses hereditárias podem acometer a exportação do Fe como ocorre na doença da FPT (HH tipo 4) ou aceluloplasminemia (ACP) e, nestes casos, a célula que não consegue exportar Fe (geralmente macrófago) é lesionada pelo depósito excessivo de Fe, liberando a ferritina no plasma, mas mantendo a ST diminuída¹¹.

Os mecanismos de HFT variam de acordo com sua etiologia, sendo o aumento da liberação da ferritina por células lesadas o principal mecanismo em condições como esteatohepatites, hepatites virais, doenças autoimunes, inflamações, infecções e infartos esplênicos. Já no câncer, alcoolismo crônico, doença de Gaucher, histiocitose e síndrome de HFT hereditária associada à catarata, a HFT está associada ao aumento da síntese de apoferritina ou ferritina L, enquanto o aumento da síntese de ferritina é encontrado na HH-HFE e não-HFE, anemias hereditárias e adquiridas, ACP, hemotransfusões e Fe parenteral^{2,12}.

Após análise crítica de extensa revisão da literatura, foi proposto um passo a passo para a investigação diagnóstica da HFT, de forma a permitir melhor abordagem do paciente e propostas terapêuticas mais adequadas a cada etiologia.

Passo 1: A ferritina está aumentada?

O estudo HEIRS constatou que a presença de HFT (ferritina > 200 µg/L em mulheres e 300 µg/L em homens) era mais comum entre asiáticos do que entre caucasianos¹, enquanto a homozigose para a mutação C282Y foi bem mais prevalente entre caucasianos do que entre asiáticos, sendo então estabelecido que, na maioria dos casos, a HFT não se deve à HH¹⁴. Apesar de a medida laboratorial não conseguir distinguir se a ferritina elevada é devido à real sobrecarga de Fe ou à inflamação, os níveis de ferritina e as características clínico-laboratoriais dos pacientes podem sugerir se a HFT se deve à sobrecarga de Fe ou não, e se esta seria por causa primária (hereditária) ou secundária (adquirida)². Por exemplo, em uma paciente obesa

e dislipidêmica, sem história de alcoolismo, com diabetes mellitus, apresentando ferritina de 400 µg/L e transaminases elevadas, suspeitaremos de esteatohepatite não alcoólica como causa da HFT e que, se houver sobrecarga de Fe, esta deverá ser leve. Por outro lado, caso um homem de 45 anos se apresente com ferritina de 1200 µg/L, transaminases discretamente elevadas e for magro e caucasiano, suspeitaremos de HH e, na vigência de sobrecarga de Fe, ela será importante. Em geral, a ferritina acima de 1000 µg/L deve alertar o médico a acionar o sinal amarelo para atenção, pois esse nível está mais relacionado à sobrecarga de Fe² (Figura 2).

Passo 2: A ST está elevada?

O cálculo da ST exige, em sua fórmula, o nível de Fe e sua capacidade de ligação, sendo mais adequada para se correlacionar aos estoques de Fe². Níveis acima de 45% para ambos os gêneros são considerados elevados. A ST sofre alterações em seus níveis no jejum, na gestação, na menstruação e está mais elevada em negros, asiáticos e habitantes da Ilhas Pacífico^{1,13}. Portanto, a dosagem deve ser solicitada em jejum e são necessárias duas elevações em dosagens consecutivas para suspeitar de sobrecarga de Fe. Para paciente com ferritina acima de 1000 µg/L, é sugerido que persista a investigação de sobrecarga de Fe mesmo se a ST for normal, já que na doença da FPT e ACP a sobrecarga de Fe pode ocorrer na vigência de ST normal.

Passo 3: Existe sobrecarga de Fe?

A biópsia hepática foi no passado o único recurso disponível para a investigação de sobrecarga de Fe visceral (ou hemossiderose). Através da coloração de Perls na biópsia hepática, é possível suspeitar de HH quando o depósito está predominantemente em hepatócitos e obedece padrão zonal de distribuição com esmaecimento da coloração da zona 1 (mais intensa) para a zona 3, enquanto na sobrecarga de Fe secundária os depósitos de Fe são corados por Perls mais em células de Kupffer do que em hepatócitos.

Através da biópsia podemos quantificar concentração de Fe, sendo considerados normais valores até 36 µmol/g. O índice de Fe hepático é utilizado em pesquisas e são normais valores abaixo de 1,9, se baseando na quantidade de Fe/g de fígado seco (µmols) pela idade do paciente (anos)¹⁴. A maior dificuldade para a biópsia hoje é por ser um método invasivo e não permitir controle após tratamento. A biópsia estaria

indicada para pacientes com HH e ferritina acima de 1000 µg/ml para estadiar a fibrose hepática¹⁴, mas com o surgimento de formas de realização eficientes e não invasivas para esta avaliação, esta indicação não parece mais convincente. Para situações nas quais existe dúvida sobre a causa da sobrecarga de Fe, a biópsia seria útil para este diagnóstico diferencial⁴. No entanto, existem formas adequadas de medir o Fe sem a necessidade de biopsiar o fígado.

A Ressonância Magnética (RM) sem contraste surge como método eficaz e não invasivo^{5,14}, aprovado nos EUA e Europa para avaliar sobrecarga de Fe pós-transfusional. Da mesma forma, a RM praticamente excluiu a necessidade da biópsia para avaliação de hemossiderose, além de propiciar controles após o tratamento². Um fator limitante da RM é não existir um ponto de corte específico para as diversas causas de sobrecarga de Fe existentes.

Nos demais órgãos, a sobrecarga de Fe se apresenta como falência orgânica e alterações de função, mas não estão estabelecidas condutas específicas guiadas por esses depósitos extra-hepáticos. O depósito pancreático se associa a diabetes, enquanto no coração podem acontecer alterações na condução elétrica ou função contrátil, sendo o depósito passível de visualização através da RM cardíaca. Podem também ocorrer acometimento articular e esterilidade por depósitos testiculares.

Passo 4: Excluir a principal causa de sobrecarga de Fe (hemotransusão) e determinar se há causa secundária

Se chegamos até esta etapa, então há HFT, ST elevada e Fe hepático aumentado, mesmo que de forma leve. A principal causa de sobrecarga de Fe é a hemotransusão, devendo então ser afastada. Partiremos em seguida para afastar outras causas de sobrecarga de Fe secundárias e, antes de passarmos para a avaliação genética de sobrecarga de Fe, teceremos alguns comentários sobre potenciais capítulos polêmicos nesta fase.

A primeira polêmica seria se a sangria estaria recomendada na HTF associada à Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA). Diversos estudos apontam que a sangria nesta situação seja capaz de melhorar a resistência a insulina e a síndrome metabólica (SM)¹⁵, como foi observado em coorte chinesa de 1109 pacientes na qual foi encontrada correlação diretamente proporcional entre o nível



de ferritina e o risco de desenvolver SM¹⁶. Por isso, suspeitou-se que o excesso de Fe pudesse anteceder o desenvolvimento de SM e consequentes eventos cardiovasculares¹⁷, além de carcinoma hepatocelular (CHC)^{2,14}. Essa associação com risco cardiovascular e CHC foi questionada. O Fe livre, quando excede a capacidade de transporte pela transferrina, se acumula nos tecidos hepático e adiposo. O estresse oxidativo consequente ao depósito no tecido adiposo gera maior lipogênese e resistência à insulina, sendo a lipogênese aumentada também como resposta ao estresse oxidativo nos hepatócitos¹⁵. Foi também descrita a síndrome dismetabólica (Dysmetabolic Iron Overload Syndrome – DIOS), que envolve a associação de esteatose hepática, SM e sobrecarga de Fe. A DIOS ocorre em 30% dos pacientes com DHGNA e SM¹⁵. Não está confirmado que a sangria diminua a chance de eventos cardiovasculares e CHC na DHGNA. De fato, alguns pacientes com doença podem ter sobrecarga de Fe mas geralmente esta é leve e, na prática, esses pacientes têm mais HFT do que sobrecarga de Fe propriamente dita, não sendo necessárias sangrias terapêuticas.

Outra dúvida frequente é se a correlação de HFT na hepatite C mereceria a flebotomia. No passado, pacientes com hepatite C foram submetidos à flebotomia com a crença de que pudesse haver melhor resposta virológica ao tratamento antiviral, fato não comprovado. Foi questionado se a HFT na hepatite C estaria mais associada ao risco de CHC, já que o Fe pode potencializar o estresse oxidativo e a peroxidação lipídica^{2,3}. Em estudo japonês com 96 pacientes virgens de tratamento, tratados com glycyrrhizin e ácido ursodeoxicólico, estes foram submetidos a flebotomias independentemente do nível de ferritina estar normal ou elevado. O risco de CHC foi menor entre os 46 pacientes com alta ferritina basal flebotomizados (27,8% em 4 anos e 27,8% em 8 anos) em comparação com os não flebotomizados com alta ferritina que tiveram risco de CHC de 36% em 4 anos e de 100% em 8 anos. O interessante neste estudo foi que os autores não encontraram nenhuma evolução para CHC entre os 27 flebotomizados com ferritina basal normal, enquanto que 35% de 40 pacientes não flebotomizados com ferritina basal desenvolveram CHC em 8 anos. Foi então sugerido que a flebotomia pudesse ser considerada como opção nos pacientes não respondedores aos tratamentos antivirais¹⁸, o que não parece ser uma perspectiva viável futura diante de elevadas taxas de erradicação do vírus C como os novos antivirais de ação direta. Nos pacientes com hepatite C, o Fe hepático é predominante em

células de Kupffer, sendo que a flebotomia reduz enzimas hepáticas e não altera a função hepática.

O paciente alcoolista muitas vezes cursa com HFT e sobrecarga de Fe e muitas vezes este vem questionar a possibilidade de sangria. Raynard et al (2002) confirmam a correlação entre fibrose hepática e intensidade da coloração de Perls porém, embora questionada a importância da flebotomia nestes pacientes, no momento o tratamento estabelecido da HFT nesta população é a abstinência etílica¹⁹.

Passo 5: Investigar causa genética de hemocromatose (primária)

As causas genéticas de sobrecarga de Fe podem ser devido a formas hemocromatóticas (HH) – divididas em tipos 1, 2, 3 e 4 – ou não hemocromatóticas (não HH)⁷. A HH tipo 1 é responsável por 90% dos casos de HH e está ligada a mutações do gene HFE nas posições 282 e 63⁷, de forma que a investigação genética deve ser iniciada com a avaliação das mutações C282Y e H63D. A grande maioria dos pacientes com HH tipo 1 (90 a 95%) têm homozigose do C282Y e apenas 10% destes desenvolverão dano orgânico significativo¹⁴. A heterozigose combinada (C282Y/H63D) é responsável por 3 a 5% dos casos de HH tipo 1, enquanto outros genótipos (C282Y/- , H63D/- , H63D/H63D) só costumam se associar a alteração leve no perfil de Fe quando coexistem outros fatores de risco. A detecção da alteração genética não é suficiente para o diagnóstico de HH tipo 1, sendo necessária a expressão da doença através das alterações clínico-laboratoriais da sobrecarga de Fe²¹. De fato, a penetrância da genética para prever a alteração fenotípica é bastante variável. Em estudo brasileiro para a pesquisa genética de pacientes com sobrecarga de Fe e hepatopatia, a mutação HFE foi encontrada em 16 de 108 pacientes, sendo que em 13 havia homozigose e apenas 3 demonstraram heterozigose combinada. Entretanto, a sobrecarga de Fe não HH-HFE foi encontrada em 92 do total de pacientes²².

A pesquisa de outras mutações, como nos genes HJV, HAMP, TRF2, SLC 40A1, é de difícil disponibilidade na prática clínica, sendo de fato mais utilizada em pesquisas. A HH tipo 2 é muito rara e costuma se manifestar em populações mais jovens entre 20 e 30 anos. Divide-se em HH tipo 2A (mutação no gene da HJV), tipo 2B (mutação no gene HAMP), e apresenta acometimento endocrinológico e cardíaco graves^{7,20,23}. A HH tipo 3 (mutação no gene TRF2) apresenta fenótipo bem similar ao da HH tipo 1, com predomínio da sobrecarga de Fe em fígado, glândulas endócrinas e

coração^{7,23}. A doença da FPT, conhecida como HH tipo 4 (mutação no gene SLC40A1) apresenta manifestações entre 40 e 50 anos e caracteriza-se por ferritina elevada, ST normal e acúmulo de Fe em fígado e baço^{23,24}. Na falta de condições de comprovação da origem genética da sobrecarga de Fe, a meta é abordá-la a fim de evitar consequências aos órgãos alvo.

Passo 6: Tratamento da sobrecarga de Fe

A terapia estabelecida para a sobrecarga de Fe na HH tipo 1 é a flebotomia, ou sangria¹⁴, com retirada semanal de até 550 ml de sangue por vez (7 ml/kg) objetivando a queda na ferritina para valores abaixo de 50 µg/l, e manutenção da hemoglobina acima de 11g/dl. Na fase de indução, a ferritina é dosada mensalmente e, na fase de manutenção, a cada dois a quatro meses. A flebotomia deve ser iniciada assim que constatada a sobrecarga de Fe. Cada flebotomia pode retirar 250 mg de Fe¹⁴ e na HH os pacientes chegam a tolerar mais de vinte flebotomias, visto que o excesso de Fe pode chegar a 30g. Na sobrecarga de Fe secundária, a tolerância às flebotomias é baixa, sendo que após quatro a cinco sangrias, ocorre anemia e dificuldades para prosseguir; no entanto, a redução dos níveis de ferritina e ST tornam desnecessárias outras flebotomias. A flebotomia melhora a astenia, hiperpigmentação, alterações hepáticas e função cardíaca¹⁴. Nas primeiras flebotomias, ocorre piora da artralgia, mas o prosseguimento do tratamento evolui com melhora. É possível, na fase de manutenção, o controle do Diabetes Mellitus. Na cirrose hepática, os benefícios da flebotomia não são claros e o risco de CHC continua¹⁴. Se a cirrose hepática for descompensada, a conduta ideal será o transplante de fígado.

Existem situações em que a anemia acontece num contexto de sobrecarga de Fe e impossibilidade de sangrias como na ACP e HH tipo 4⁷. Nestes casos, podemos usar a deferoxamina parenteral na dose de 20-40 g/kg dia em bomba de infusão contínua, por via subcutânea; esse processo dura em média oito horas por noite e por cinco a sete noites por semana, o que sem dúvida, é bastante desconfortável. No entanto, esta terapêutica se apresenta tão eficiente quanto a flebotomia. Podemos também usar os quelantes orais de Fe: o deferasirox e deferiprone⁷, que são aprovados para a sobrecarga de Fe transfusional. A eritrocitaférese combinada com a eritropoetina (150 U/Kg/semana) permite a remoção rápida do excesso de Fe e é opção para pacientes que requerem tratamento mais intensivo²¹.

A dieta dos pacientes sob tratamento adequado não precisa ser modificada de forma significativa⁷; no entanto, devem ser orientados a evitar suplementos de Fe, vitamina C e bebidas alcoólicas, bem como não manusearem ou ingerirem frutos do mar ou peixes marinhos crus devido ao risco de infecções por enterobactérias, as quais podem ter vantagens de sobrevivência na vigência de sobrecarga de Fe.

Como perspectiva terapêutica futura está a suplementação de HCD e aumento da sensibilidade a esta. A HCD está mais expressa no fígado de portadores de DHGNA e é mais secretada na urina destes portadores, o que leva à suspeita de que os níveis aumentados podem vir acompanhados de uma falta de efetividade no alvo FPT⁹.

CONCLUSÃO

A HFT é mais comum do que a sobrecarga de Fe. Desse modo, a maioria dos pacientes com HFT não têm sobrecarga de Fe, portanto, não necessitam de flebotomias, tratamento este indicado apenas na evidência de sobrecarga de Fe e de suas complicações. Alguns pacientes com sobrecarga secundária de Fe podem se beneficiar de flebotomias², embora não haja fundamentação científica para flebotomias de rotina. Não obstante já se tenha avançado no diagnóstico desta entidade, a HFT permanece inexplicada em vários pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, et al. Hemochromatosis and Iron-Overload Screening in a Racially Diverse Population. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1769–78.
2. Beaton MD, Adams PC. Treatment of hyperferritinemia. *Ann Hepatol*. 2012;11(3):294–300.
3. Maiwall R, Kumar S, Chaudhary AK, Maras J, Wani Z, Kumar C, et al. Serum ferritin predicts early mortality in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;61(1):43–50.
4. Olynyk JK, Gan E, Tan T. Predicting Iron Overload in Hyperferritinemia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(3):359–62.
5. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev*. 2009;23(3):95–104.
6. Brighenti C. Alterações Nos Níveis de Ferritina e Transferrina e Sua Relação Com Doença Hepática [trabalho de conclusão de curso]. Criciúma (SC):



- Universidade do Extremo Sul Catarinense;2011.
7. Deugnier Y, Brissot P, Loréal O. Iron and the liver: update 2008. *J Hepatol.* 2008;48 (Suppl 1):S113–23.
 8. Bardou-Jacquet E, Morcet J, Manet G, et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *J Hepatol.* 2015;62(3):682–9.
 9. Swinkels DW, Drenth JPH. Hepcidin in the management of patients with mild non-hemochromatotic iron overload: Fact or fiction? *J Hepatol.* 2008;49(5):680–5.
 10. Rishi G, Wallace DF, Subramaniam VN. Hepcidin: regulation of the master iron regulator. *Biosci Rep.* 2015;35(3):1–12.
 11. Santos PCJL, Krieger JE, Pereira AC. Molecular Diagnostic and Pathogenesis of Hereditary Hemochromatosis. *Int J Mol Sci.* 2012;13(12):1497–511.
 12. Adams PC, Barton JC. A diagnostic approach to hyperferritinemia with a non-elevated transferrin saturation. *J Hepatol.* 2011;55(2):453–8.
 13. Sogni P, Buffet C. Clinical evaluation of a hyperferritinemia. *Press Med.* 2013;42(4 Pt 1):405–10.
 14. Salgia RJ, Brown K. Diagnosis and Management of Hereditary Hemochromatosis. *Clin Liver Dis.* 2015;19(1):187–98.
 15. Dongiovanni P, Fracanzani AL, Fargion S, Valenti L. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: A promising therapeutic target. *J Hepatol.* 2011;55(4):920–32.
 16. Tang Q, Liu Z, Tang Y, Tan A, Gao Y, Lu Z, et al. High serum ferritin level is an independent risk factor for metabolic syndrome in a Chinese male cohort population. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;7(1):11.
 17. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(6):1251–8.
 18. Nirei K, Matsuoka S, Nakamura H, Matsumura H, Moriyama M. Incidence of Hepatocellular Carcinoma Reduced by Phlebotomy Treatment in Patients with Chronic Hepatitis C. *Intern Med.* 2015;54(2):107–17.
 19. Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology.* 2002;35(3):635–8.
 20. Costa Matos L, Batista P, Monteiro N, Henriques P, Girão F, de Carvalho A. Doenças Genéticas com Sobrecarga de Ferro. *Rev da Soc Port Med Interna.* 2013;20(1):48–56.
 21. Caçado RD, Chiattonne CS. Visão atual da hemocromatose hereditária. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(6):469–75.
 22. Evangelista AS, Nakhle MC, de Araújo TF, Abrantes-Lemos CP, Deguti MM, Carrilho FJ, et al. HFE Genotyping in Patients with Elevated Serum Iron Indices and Liver Diseases. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1–8.
 23. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2383–97.
 24. Bardou-Jacquet E, Ben Ali Z, Beaumont-Epinette M-P, Loreal O, Jouanolle A-M, Brissot P. Non-HFE hemochromatosis: Pathophysiological and diagnostic aspects. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2014;38(2):143–54.

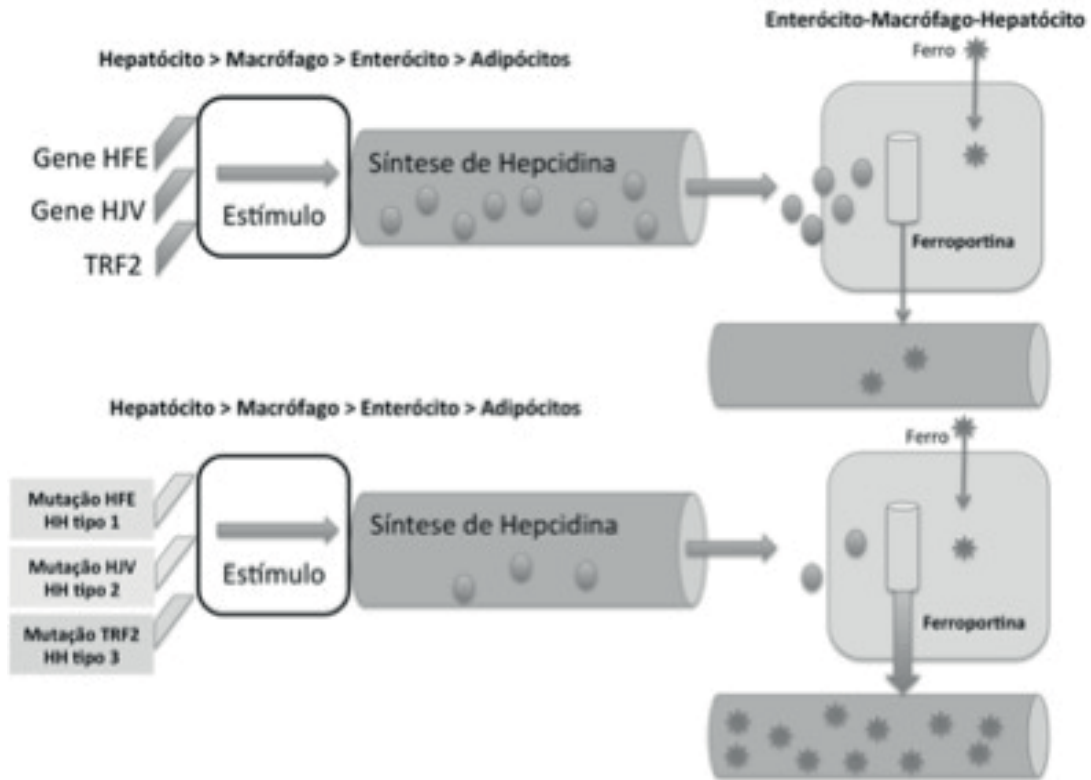


Figura 1. Mendes, LSC. Cinética da hepcidina. Os genes HFE, HJV e TRF2 estimulam os hepatócitos, macrófagos, enterócitos e adipócitos a sintetizarem a hepcidina. A hepcidina age na ferroportina dos hepatócitos, macrófagos e enterócitos e inibe a exportação do ferro para o plasma. Quando ocorre a mutação dos gens HFE, HJV e TRF2, são estabelecidas as hemocromatoses hereditárias 1, 2 e 3, respectivamente. Com o conseqüente menor estímulo para a produção de hepcidina, há menor controle sobre a ferroportina na exportação do ferro. Sem o controle da ferroportina, o ferro é eliminado da célula em maior concentração e irá se depositar em diversos tecidos.

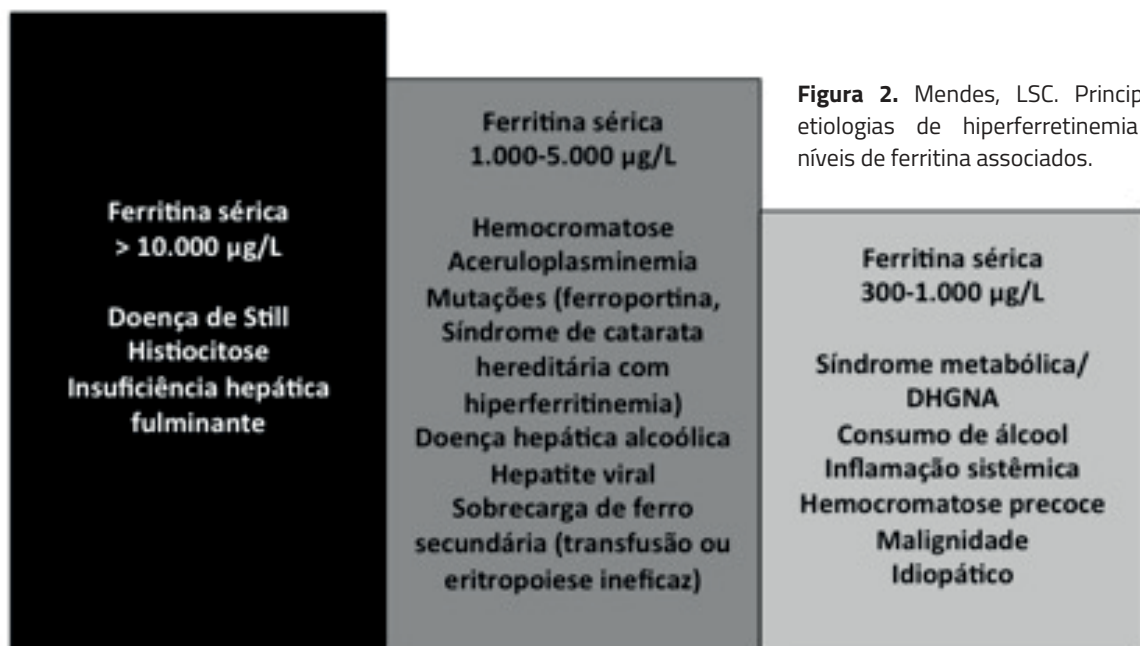


Figura 2. Mendes, LSC. Principais etiologias de hiperferritinemia e níveis de ferritina associados.