

Cardiomiopatia na Hemocromatose Hereditária: Revisão de literatura

Cardiomyopathy in Hereditary Hemochromatosis: Literature Review

DOI:10.34119/bjhrv4n1-155

Recebimento dos originais: 05/12/2020

Aceitação para publicação: 22/01/2021

Jaqueline Moreira Teles

Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas –
UNIPAM

Endereço: Rua Zeca Filgueira, n. 81, Apt 202 – Nossa Senhora das Graças – Patos de
Minas -MG

E-mail: jaquenteles@gmail.com

Alessandro Reis

Mestre em Promoção da Saúde pela UNIFRAN – Franca - SP

Professor do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM

Endereço: Rua Farnese Maciel, 552/601, Centro - Patos de Minas - MG

E-mail: alessandro@unipam.edu.br

Amanda Braga Calcagno

Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas –
UNIPAM

Endereço: Rua Tonho do Nico, 192, Apt 201 - Nossa Senhora das Graças - Patos de
Minas -MG

E-mail: bragamanda@icloud.com

Arthur Alves Lima

Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas –
UNIPAM

Endereço: Rua José Pereira da Fonseca, 295, Apt 403 – Rosário – Patos de Minas- MG

E-mail: arthuralveslima.aal@gmail.com

Letícia Ribeiro Muniz

Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas –
UNIPAM

Endereço: Rua João Cunha, 82, Apt 504 – Caiçaras – Patos de Minas - MG

E-mail: leticia_rmuniz@yahoo.com.br

Maria Fernanda Melo de Mendonça

Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas –
UNIPAM

Endereço: Rua Geraldo Dias Bessas, 132 - Jardim Itamarati – Patos de Minas - MG

E-mail: mfmendonca@outlook.com

Bruna Vasconcelos Ramos

Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas –
UNIPAM

Endereço: Rua Nações Unidas, 471, Apt 102 – Centro – Patos de Minas - MG
E-mail: brunavasconcelosramos@gmail.com

Isabela de Ávila

Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas –
UNIPAM

Endereço: Rua Nito de Deus Vieira, 335, Apt 03 – Caiçaras – Patos de Minas - MG
E-mail: isabeladeavila97@outlook.com

RESUMO

A hemocromatose hereditária (HH) é uma desordem autossômica recessiva causada principalmente pela mutação do gene HFE. Caracteriza-se por uma desregulação na absorção intestinal de ferro, predispondo ao depósito excessivo do metal em diversos órgãos, sobretudo no coração. É uma causa grave de insuficiência cardíaca (IC), que acomete cerca de 15% dos pacientes sintomáticos, sendo mais comum a manifestação em homens entre a quarta e quinta década de vida. O presente estudo teve como objetivo atualizar aspectos fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos da cardiomiopatia decorrente da sobrecarga de ferro na hemocromatose hereditária, através de uma revisão narrativa de literatura, por meio de uma pesquisa de cunho exploratório nas bases de dados LILACS, SciELO e PubMed. Foram selecionados artigos originais publicados entre os anos de 2015 e 2020, nos idiomas inglês e português. A cardiomiopatia por sobrecarga de ferro é causada, principalmente, pelo estresse oxidativo decorrente do acúmulo de ferro livre (NTBI) no meio intracelular, sendo os canais de cálcio voltagem-dependentes do tipo L a principal via de entrada. Além do dano oxidativo, o acúmulo de ferro causa fibrose no miocárdio que, progressivamente, leva a um quadro de disfunção diastólica e dilatação de ventrículos, além de arritmias. A investigação diagnóstica deve ser realizada em todo paciente portador de IC, através da dosagem de ferritina sérica e saturação da transferrina, além da pesquisa de mutação do gene HFE. O ecocardiograma é o principal método de avaliação do depósito de ferro no coração. O tratamento é feito, principalmente com a depleção do excesso de ferro através de flebotomias e quelantes. Bloqueadores de canais de cálcio vem sendo estudados como opção de tratamento. Conclui-se que ainda são necessárias pesquisas sobre os benefícios e redução da mortalidade a médio e longo prazo com o uso dessas medicações no tratamento de IC por sobrecarga de ferro.

Palavras-chave: Sobrecarga de ferro, Cardiomiopatias, Cardiopatias.

ABSTRACT

Hereditary hemochromatosis (HH) is an autosomal recessive disorder caused mainly by the mutation of the HFE gene. It is characterized by a dysregulation in the intestinal absorption of iron, predisposing to the excessive deposit of the metal in several organs, especially in the heart. It is a serious cause of heart failure (HF), which affects about 15% of symptomatic patients, being more common in men between the fourth and fifth decade of life. The present study aimed to update pathophysiological, clinical and therapeutic aspects of cardiomyopathy due to iron overload in hereditary hemochromatosis, through a narrative review of the literature, through an exploratory research in the LILACS, SciELO and PubMed databases. Original articles published between 2015 and 2020 in English and Portuguese were selected. Cardiomyopathy due to iron overload is mainly caused by oxidative stress resulting from the accumulation of free iron (NTBI) in the intracellular environment, with the type L voltage-dependent calcium channels being the main route of entry. In addition to oxidative damage, the accumulation of iron causes

fibrosis in the myocardium, which progressively leads to a picture of diastolic dysfunction and dilation of ventricles, in addition to arrhythmias. Diagnostic investigation should be performed in every patient with HF, through the measurement of serum ferritin and transferrin saturation, in addition to the search for mutation in the HFE gene. The echocardiogram is the main method for assessing iron deposition in the heart. Treatment is done, mainly with the depletion of excess iron through phlebotomies and chelators. Calcium channel blockers have been studied as a treatment option. It is concluded that research on the benefits and reduction of mortality in the medium and long term is still necessary with the use of these medications in the treatment of HF due to iron overload.

Keywords: Iron overload, Cardiomyopathies, Heart Diseases.

1 INTRODUÇÃO

O ferro é um elemento essencial para o organismo humano, devido sua participação em processos metabólicos essenciais, como o transporte de oxigênio e a síntese de DNA. Torna-se tóxico quando absorvido em excesso e se acumula nos tecidos. As principais condições clínicas associadas à sobrecarga de ferro são a hemocromatose hereditária (HH) e a hemossiderose secundária a transfusões sanguíneas recorrentes (CONITEC, 2018).

A HH é um distúrbio do metabolismo do ferro caracterizado por uma desregulação na absorção intestinal do metal, predispondo ao depósito excessivo de ferro em diversos órgãos, sobretudo no fígado, pâncreas e coração. É uma desordem autossômica recessiva, causada principalmente pela mutação do gene HFE, que aumenta a absorção de ferro através da modulação da expressão da hepcidina, proteína envolvida na homeostasia do ferro (ALVES et al, 2016).

A absorção do ferro ingerido acontece majoritariamente no duodeno, onde é captado na forma inorgânica (não heme) ou orgânica (heme), e é facilitada por fatores como a acidez e a presença de agentes solubilizantes, como açúcares. O ferro inorgânico absorvido é reduzido ao estado ferroso por ação das redutases férricas expressas na superfície da borda em escova dos enterócitos duodenais. Atravessa a membrana apical por meio do transportador de metal divalente-1 (DMT1), para então ser captado e armazenado como ferritina ou oxidado ao estado férrico pela ferroxidase hefaestina. Posteriormente, é transferido pela membrana basolateral para a circulação através do transportador ferroportina-1 (GOLDMAN, 2014). Já o ferro heme é internalizado pela proteína transportadora de heme-1 (HCP-1) posicionada na membrana apical dos enterócitos duodenais, e no interior dessas células é liberado da protorfirina pela heme oxigenase (HO). Depois, segue a mesma via do ferro não heme (GROTTO, 2010).

O ferro é transportado no plasma ligado à transferrina, e quando a capacidade de ligação da transferrina está totalmente saturada, o ferro pode circular na forma livre, que é tóxica e facilmente internalizada pelas células, contribuindo para o dano celular em casos de sobrecarga (GROTTO, 2010).

O ferro ligado à transferrina liga-se aos receptores de transferrina do tipo 1, sendo o tipo 2 um “sensor” da quantidade de ferro circulante e, assim como a proteína hemojuvelina, influencia na síntese da hepcidina pelos hepatócitos, principal hormônio regulador da homeostasia do ferro. O aumento de hepcidina diminui a liberação de ferro dos enterócitos e macrófagos mediada pela ferroportina (GOLDMAN, 2014). Na hemocromatose, no entanto, a expressão da hepcidina é diminuída ou não responsiva aos altos níveis de ferro no sangue (GROTTO, 2010).

No coração, a toxicidade do ferro é maior devido à sua baixa capacidade de síntese de ferritina, proteína de reserva do ferro. Dessa forma, mesmo em pequenas quantidades, o ferro livre gera metabólitos tóxicos que danificam o tecido e a condução elétrica (CONITEC, 2018). O comprometimento cardíaco manifesta-se inicialmente em cerca de 15% dos pacientes sintomáticos, e resulta do depósito gradual de ferro nos cardiomiócitos, promovendo a fibrose do tecido. Leva, portanto, a uma rigidez e redução do relaxamento cardíaco, tornando a bomba cardíaca dilatada e progressivamente ineficaz. Provoca um quadro de insuficiência cardíaca (IC) que é responsável por um terço dos óbitos dos portadores de hemocromatose, com sobrevida menor que um ano na ausência de tratamento adequado (IGLESIAS et al., 2018). Dessa forma, é importante uma melhor compreensão sobre as repercussões clínicas da sobrecarga de ferro no sistema cardiovascular, como diagnosticar e os tratamentos disponíveis, uma vez que a hemocromatose possui bom prognóstico quando tratada nas fases iniciais.

O presente estudo teve como objetivo atualizar aspectos fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos da cardiomiopatia decorrente da sobrecarga de ferro na hemocromatose hereditária, através de uma revisão narrativa de literatura, por meio de uma pesquisa de cunho exploratório nas bases de dados LILACS, SciELO e PubMed. Foram selecionados artigos originais publicados entre os anos de 2015 e 2020, nos idiomas inglês e português.

2 MÉTODO

O estudo utilizou como metodologia a pesquisa bibliográfica, de cunho exploratório, para a elaboração de uma revisão narrativa de literatura sobre a cardiomiopatia causada pela sobrecarga de ferro na HH.

Os dados da pesquisa bibliográfica foram obtidos através de consulta nas bases de dados LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências Sociais e da Saúde), SciELO (*Scientific Eletronic Library OnLine*) e PubMed, utilizando os seguintes descritores: "Hemocromatose", "Sobrecarga de ferro", "Cardiomiopatias" e "Cardiopatias". A busca foi realizada entre os meses fevereiro e julho de 2020, e incluiu artigos originais publicados entre os anos de 2015 e 2020, nos idiomas português e inglês. Foram excluídos os materiais publicados em 2014 ou em anos anteriores.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Durante a consulta às bases de dados LILACS, SciELO e PubMed, foram encontrados 184 artigos originais. Após a análise de conteúdo, 14 artigos foram selecionados para compor este estudo.

3.1 HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA (HH)

A HH é uma doença hereditária que predispõe ao acúmulo excessivo de ferro no organismo, gerando danos orgânicos que podem ser graves e irreversíveis, como cirrose hepática e insuficiência cardíaca (IC), aumentando a morbidade e mortalidade dos portadores (SUDMANTAITE et al, 2020). É classificada de acordo com o gene afetado, sendo a mutação do gene HFE a mais comum, podendo ser na forma homozigótica (C282Y/C282Y) ou heterozigótica composta (C282Y/H63D) (CASTILHOS et al., 2017). Em um estudo realizado no Espírito Santo em 2016, estimou-se a frequência dos genes C282Y e H63D de 1,6% e 11,6%, respectivamente, na população geral. A prevalência dessa mutação varia de acordo com a etnia, sendo mais comum em caucasianos (ALVES et al, 2016).

A expressão da doença, no entanto, é variável e modificada por diversos fatores, como o consumo de álcool, ingestão alimentar de ferro, hepatopatias, obesidade e perdas sanguíneas como menstruação e doação de sangue. Cerca de 28,4% dos homens e 1,2% das mulheres portadoras da mutação do gene HFE desenvolverão complicações relacionadas à sobrecarga de ferro (ZHABYEYEV; OUDIT, 2017).

A HH é uma importante causa de insuficiência cardíaca, manifestando-se geralmente na quarta e quinta décadas de vida (SUDMANTAITE et al., 2020). Inicialmente, pode apresentar-se assintomática ou de forma inespecífica com letargia, fadiga e dores articulares. Achados comuns ao exame físico são hepatomegalia e alterações de cor de pele (ROMBOUT-SESTRIENKOVA et al., 2016).

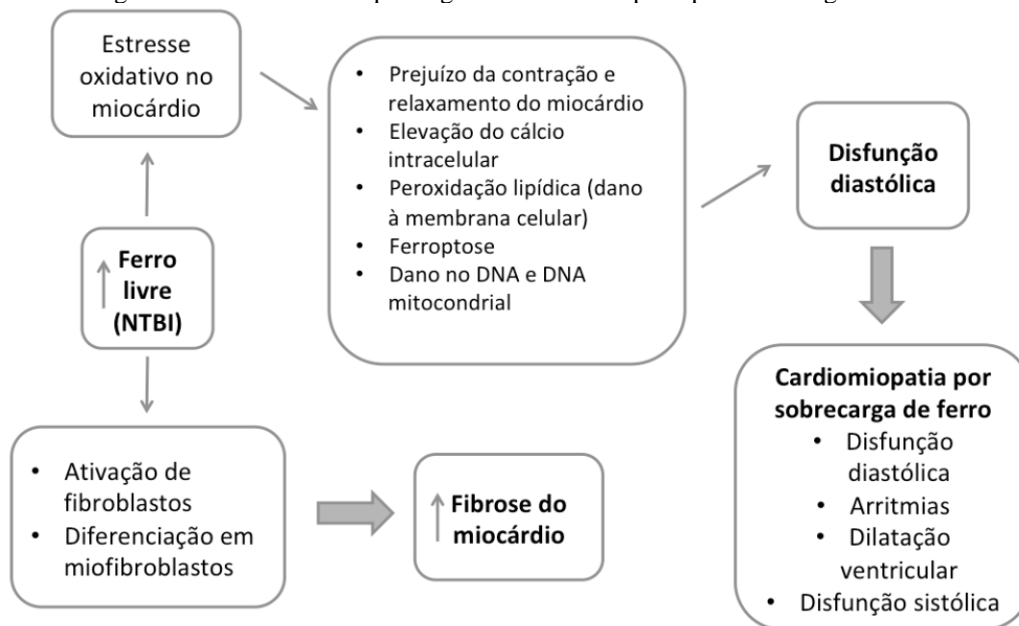
A incidência do comprometimento cardiovascular é menor em mulheres, provavelmente devido ao efeito benéfico e protetor do estrogênio (DAS et al., 2017). A sobrevivência dos portadores de cardiopatia por sobrecarga de ferro é de apenas 44% em 1 ano e < 25% em 5 anos (ZHABYEYEV; OUDIT, 2017). Por isso, é importante o diagnóstico precoce para a redução da morbi-mortalidade dos portadores (ROMBOUT-SESTRIENKOVA et al., 2016).

3.1.1 Cardiomiopatia na HH

Quando a quantidade de ferro excede a capacidade de transporte e reserva do organismo, ele circula na forma livre pelo plasma, como ferro não ligado à transferrina (NTBI, do inglês *Non-Transferrin Bound Iron*). Dessa forma, acopla-se à moléculas de baixo peso molecular, como a albumina, e circula atingindo células que são mais susceptíveis à sua entrada, como os cardiomiócitos que possuem grande quantidade de canais de cálcio Ca^{2+} voltagem-dependentes. Esses canais, sobretudo os do tipo L, fornecem o principal meio de entrada do ferro no meio intracelular. Transportadores divalentes, como o ZIP 8 e ZIP 14, também facilitam a entrada do ferro no miocárdio (ZHANG et al, 2019).

O estresse oxidativo é o principal mecanismo de lesão celular por sobrecarga de ferro, pois o NTBI produz espécies reativas de oxigênio (*Reactive Oxygen Specie - ROS*), e quando a produção de ROS excede a capacidade dos sistemas antioxidantes endógenos, esses metabólitos se acumulam e danificam a estrutura celular. Dessa forma, o estresse oxidativo prejudica a função de contração e relaxamento do tecido, aumenta a quantidade de Ca^{2+} intraplasmático, promove peroxidação lipídica que danifica a membrana plasmática, inibe a fosforilação oxidativa e causa deficiência de ATP, além de gerar danos diretos ao DNA e DNA mitocondrial. Esse mecanismo de morte celular mediada pelo ferro foi recentemente identificado e nomeado de ferroptose. Além do dano celular, o NTBI ativa a proliferação de fibroblastos e a diferenciação deles em miofibroblastos, causando fibrose no tecido cardíaco (Figura 1) (ZHANG et al, 2019).

Figura 1. Mecanismo fisiopatológico da cardiomiopatia por sobrecarga de ferro.



Fonte: ZHANG et al., 2019.

O acometimento cardíaco na HH pode ocorrer tanto no miocárdio quanto em todo o sistema de condução elétrica. As mudanças estruturais decorrentes do depósito de ferro são heterogêneas, iniciando na camada do epicárdio e se estendendo para o miocárdio e o endocárdio. Ocorrem principalmente nos segmentos basais das paredes anterior e inferior dos ventrículos, gerando um processo fibrótico irregular, com deterioração gradual da função mecânica (SIRI-ANGKUL et al., 2018).

A cardiomiopatia restritiva é a anormalidade cardíaca mais relacionada à sobrecarga de ferro. Manifesta-se com rigidez e redução do relaxamento cardíaco, comprometendo o enchimento ventricular, e frequentemente diminuição do volume diastólico final de um ou ambos os ventrículos. Classicamente, ocorre dilatação ventricular e queda de fração de ejeção com o decorrer da doença. Instala-se um quadro de insuficiência cardíaca que se manifesta com dispneia aos esforços, e em quadros avançados, pode ocorrer edema periférico, congestão hepática e pulmonar, além de angina pectoris na ausência de doença coronariana (ARONOW, 2018). Outros fatores além da toxicidade do ferro contribuem para a remodelação cardíaca, como o estado hemodinâmico de alto débito devido à congestão e a hemoglobina inadequada (SIRI-ANGKUL et al., 2018).

Para agravar essas manifestações, depósitos pericárdicos podem acontecer com constrição ou tamponamento. O sistema de condução também é afetado, e o depósito de ferro no nó atrioventricular e sinusal pode levar a bloqueios (ARONOW, 2018). O ferro

no tecido cardíaco altera a condução elétrica cardíaca tornando-a não homogênea, com a presença repolarização e taquiarritmias atriais e ventriculares^[1](SHIZUKUDA; ROSING, 2019). Bradicardia e fibrilação atrial podem ocorrer devido à redução do fluxo de íons nos canais de cálcio. A fibrilação atrial paroxística é a arritmia mais comum observada em pacientes com hemocromatose cardíaca (ARONOW, 2018).

As arritmias detectáveis precocemente incluem as contrações atriais/ventriculares prematuras ocasionais e bloqueio atrioventricular (AV) de primeiro grau, enquanto disfunção do nó sinoatrial, flutter/fibrilação atrial, bloqueio AV de segundo e terceiro graus e taquicardia/fibrilação ventricular tendem a ocorrer em estágios avançados da doença. A morte cardíaca súbita pode ocorrer (SIRI-ANGKUL et al., 2018).

3.1.2 Diagnóstico

A investigação diagnóstica da HH inclui exames laboratoriais que dosam a saturação da transferrina e a ferritina, e é confirmada pela mutação do gene HFE. Um estudo com mais de 10.000 pacientes demonstrou que a saturação da transferrina acima de 50% apresenta sensibilidade de 52% e especificidade de 90,8% para o diagnóstico de HH. O nível de ferritina sérica (normal em mulheres de 11-306,8 ng/mL e em homens de 23,9-336,2 ng/mL) é um parâmetro útil para a monitorização, pois apresenta melhor correlação com os estoques de ferro corpóreo, entretanto, pode aumentar em razão de neoplasias, síndrome metabólica, inflamação sistêmica, etilismo crônico e hepatites, portanto não é específico para sobrecarga de ferro (CONITEC, 2018).

O estudo do acometimento cardíaco na hemocromatose normalmente se inicia com o ecocardiograma, que permite identificar disfunção diastólica secundária a uma cardiomiopatia restritiva mesmo em fases precoces. O quadro pode evoluir para uma cardiomiopatia dilatada com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Outros achados incluem aumento da pressão da artéria pulmonar com uma FEVE normal (ARONOW, 2018).

O eletrocardiograma (ECG) pode não apresentar alterações em fases precoces da doença. Em fases avançadas, podem ser identificados complexos QRS de baixa voltagem e anormalidades inespecíficas das ondas ST e T. Taquiarritmias atriais, especialmente fibrilação atrial paroxística, são comuns. Arritmias ventriculares ocorrem se houver uma redução da FEVE (ARONOW, 2018).

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é útil para avaliar e quantificar a carga de ferro no miocárdio. Estabeleceu-se como método de estratificação de risco e

acompanhamento da resposta ao tratamento dos pacientes (IGLESIAS et al., 2018). Naqueles com sobrecarga de ferro, o miocárdio apresenta alterações na intensidade do sinal e um encurtamento do tempo de relaxamento, além do escurecimento mais rápido devido ao efeito paramagnético do ferro. O método T2* é mais sensível e altamente específico para quantificar a deposição de ferro no miocárdio, através da mensuração do tempo de relaxamento. A severidade do quadro de sobrecarga de ferro pode ser medida por valores em T2*, logo, quanto menor o tempo de relaxamento, maior a quantidade de ferro depositado na forma de hemossiderina. Assim, aqueles pacientes que apresentam um tempo de relaxamento maior que 20ms têm menor risco de desenvolver um quadro de insuficiência cardíaca, e aqueles com tempo de relaxamento menor que 10ms possuem risco aumentado (ARONOW, 2018).

3.1.3 Tratamento

O tratamento consiste na remoção do excesso de ferro e medidas de suporte aos órgãos lesados. A flebotomia é o tratamento de primeira escolha e a American Society of Hematology (ASH) propõe que os procedimentos iniciem quando o nível de ferritina sérica estiver maior que 300µg/L em homens ou 200µg/L em mulheres na idade fértil. Podem ser realizadas periodicamente e a quantidade de sangue retirado em cada sessão é de 7ml/kg (máximo de 400-550ml). Estima-se uma diminuição de 30µg/L no nível de ferritina a cada sessão. A American Association for the Study of Liver Diseases (AASDL) recomenda a realização de flebotomias até a manutenção do nível sérico de ferritina entre 50 e 100µg/L, que deve ser monitorado a cada 6 meses (GARCIA, 2016).

Um ensaio clínico randomizado realizado em 2017 demonstrou uma significativa redução na quantidade de flebotomias necessárias em portadores de hemocromatose quando combinadas ao uso de inibidor da bomba de prótons (pantoprazol 40mg/dia) por 12 meses (VANCLOOSTER et al, 2017).

Situações em que a flebotomia não é bem tolerada, como anemias, cirrose em fase avançada e insuficiência cardíaca grave, são usados agentes quelantes como deferoxamina, deferiprona e deferasirox (GARCIA, 2016). A eritrocitaférese mostra-se como uma alternativa à flebotomia, e envolve a remoção seletiva das hemácias no sangue. Com essa técnica, é possível remover mais de 1000ml de hemácias em um único procedimento, comparado a 200-250ml de hemácias por cada sessão de flebotomia, diminuindo a quantidade necessária de procedimentos. É uma excelente opção aos pacientes com cardiopatias graves, pois permite a substituição do volume retirado,

diminuindo o risco de instabilidade hemodinâmica (ROMBOUT-SESTRIENKOVA et al., 2016).

A insuficiência cardíaca decorrente de hemocromatose deve ser tratada como de rotina, com uso de β -bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas de aldosterona e diuréticos. O transplante cardíaco pode ser considerado em casos graves e refratários (ARONOW, 2018).

Estudos sugerem que os canais de cálcio do tipo L fornecem a principal via de entrada para o ferro nos cardiomiócitos, dessa forma, medicamentos bloqueadores de canais de cálcio, como nifedipino e verapamil, vêm sendo estudados como alternativas para o tratamento de cardiopatias por sobrecarga de ferro. Em estudos com ratos, o anlodipino diminuiu o depósito de ferro e a produção de radicais livres no tecido cardíaco, além de aumentar a sobrevida daqueles portadores de sobrecarga de ferro (ARONOW, 2018). A amiodarona tem sido usada para tratar arritmias supraventriculares comumente encontradas em pacientes com sobrecarga de ferro (SIRI-ANGKUL et al., 2018)

Com relação às medidas dietéticas, é importante evitar o consumo de suplementos de ferro e vitamina C, pois estes podem mobilizar o ferro de forma muito rápida no coração, com produção de radicais livres. O consumo de álcool também deve ser diminuído, pois aumenta a absorção de ferro (ARONOW, 2018).

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que a HH é uma importante causa de insuficiência cardíaca, e se tratada em fases precoces, reduz a morbi-mortalidade dos portadores. Dessa forma, o distúrbio deve ser considerado e investigado em casos de insuficiência cardíaca, já que é de fácil diagnóstico utilizando exames laboratoriais como a mensuração da ferritina sérica e a saturação da transferrina, e é confirmado pela mutação do gene HFE. A ressonância magnética cardíaca mostra-se como um excelente exame de imagem para a quantificação do ferro no tecido cardíaco, mas ainda de acesso restrito devido seu alto custo. A flebotomia e os quelantes são os principais tratamentos atualmente, e a associação do uso de inibidores da bomba de prótons parece otimizar o tratamento. Estudos com drogas anti-hipertensivas da classe dos bloqueadores de canais de cálcio, como anlodipino, mostram-se promissores para o tratamento de IC por sobrecarga de ferro, mas ainda são necessárias pesquisas sobre os benefícios e redução da mortalidade a médio e longo prazo.

REFERÊNCIAS

- ALVES et al. Prevalence of HFE gene polymorphisms in Brazil. *Genetics and Molecular Research*, v.15, n.2, 2016.
- ARONOW, Wilbert. Management of cardiac hemochromatosis. *Arch Med Sci*, vol. 14, n. 3, p. 560-568, Abril, 2018.
- CASTILHOS et al. Hemocromatose hereditária: estudo de alterações laboratoriais relacionadas com polimorfismos. *J Bras Patol Med Lab*, v. 53, n. 4, p. 227-232, agosto 2017.
- CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Sobrecarga de Ferro. Ministério da Saúde, 2018.
- DAS et al. Females Are Protected From Iron-Overload Cardiomyopathy Independent of Iron Metabolism: Key Role of Oxidative Stress. *Journal of the American Heart Association*, v.6, 2017.
- GARCIA. Constrictive Pericarditis Versus Restrictive Cardiomyopathy, *Journal of the American College of Cardiology*,^[1]_[SEP] vol. 67, n. 17, p. 2061-2076, maio, 2016.
- GOLDMAN, L; SCHAFFER, A. *Goldman Cecil Medicina*. 24 ed. São Paulo: Saunders Elsevier, 2014.
- GROTTO, H. Fisiologia e metabolismo do ferro. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* São Paulo, v. 32, n. 2, p. 8-17, 2010.
- IGLESIAS et al. Hemocromatose: Uma Causa Reversível de Insuficiência Cardíaca. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, v. 31, n. 3, p. 308-311, 2018.
- ROMBOUT-SESTRIENKOVA et al. How we manage patients with hereditary haemochromatosis *British Journal of Haematology*, v. 175, p.759-770, 2016.
- SHIZUKUDA, Y; ROSING, D. Iron overload and arrhythmias: Influence of confounding factors. *Journal of Arrhythmia*, v.35, p. 575-583, 2019.
- SIRI-ANGKUL et al. Cellular Electrophysiology of Iron-Overloaded Cardiomyocytes. *Frontiers in Physiology*, v. 9, p. 2018.
- SUDMANTAITE et al. Difficult diagnosis of cardiac haemochromatosis: a case report. *European Heart Journal*, v. 4, p. 1-4, 2020.
- VANCLOOSTER et al. Proton Pump Inhibitors Decrease Phlebotomy Need in HFE Hemochromatosis: Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*, v. 153, p. 678-680, 2017.
- ZHABYEYEV; OUDIT. Hemochromatosis Protein (HFE) Knockout Mice As a Novel Model of Hemochromatosis: Implications for Study and Management of Iron-Overload Cardiomyopathy. *Canadian Journal of Cardiology*, v. 33, p. 835-837, 2017.
- ZHANG et al. Role of iron metabolism in heart failure: From iron deficiency to iron overload. *Molecular Basis of Disease*, v. 1865, p. 1925-1937. 2019.