

# HEMOCROMATOSE: DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Mariana Eloise Kühl Cristofolini

Farmacêutica, graduada na Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI-SC), Especialista em Análises Clínicas pela Universidade Federal do Paraná (UFPR), Especializanda em Hematologia Clínica e Laboratorial pela Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto – SP.

## 1 INTRODUÇÃO

A hemocromatose hereditária (HH) é uma desordem genética autossômica recessiva, muito comum na população de origem europeia (anteriormente denominados como caucasianos). É caracterizada pelo acúmulo excessivo e progressivo de ferro em diferentes tecidos e órgãos do corpo. Essa condição resulta de um distúrbio na regulação da homeostase do ferro, com absorção intestinal desproporcional às necessidades fisiológicas. Este processo, frequentemente relacionado a mutações no gene HFE, se não tratado precocemente, pode levar a uma série de complicações graves, como cirrose hepática, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, hipogonadismo e artrite, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes e, em casos avançados, aumentando a mortalidade (BARTON; BARTON; ACTON, 2022; ANDERSON; BARDOU-JACQUET, 2021; ATKINS et al., 2020).

A HH é classicamente associada a mutações no gene HFE, localizado no braço curto do cromossomo 6. A mutação mais prevalente e clinicamente relevante é a C282Y, que, quando presente em homozigose, é responsável pela maioria dos casos de HH clássica. Além disso, outros genótipos, como a heterozigose composta C282Y/H63D, embora apresente menor penetrância clínica, também podem contribuir para sobrecarga de ferro (CAIRES et al., 2022; HASAN; FARRELL; BORGAONKAR, 2022). Há ainda formas mais raras da doença, associadas a mutações em genes não-HFE, como HAMP (hepcidina), HJV (hemojuvelina), TFR2 (receptor de transferrina 2) e SLC40A1 (ferroportina), o que amplia a complexidade do diagnóstico (TATSUMI et al., 2024; CHAUDHRY et al., 2023).

O diagnóstico da hemocromatose hereditária requer uma abordagem integrada que combine dados clínicos, laboratoriais e genéticos. As principais

ferramentas laboratoriais incluem a avaliação do índice de saturação de transferrina (IST) e dos níveis de ferritina sérica, por se tratarem de marcadores para identificar a sobrecarga de ferro no organismo. Posteriormente, sendo recomendada a investigação genética para possível confirmação do diagnóstico (LOU et al., 2025; SILVA et al., 2019).

Apesar dos avanços no entendimento da fisiopatologia da HH e no constante desenvolvimento de técnicas diagnósticas, a variabilidade fenotípica e a baixa expressividade clínica podem representar desafios significativos para o diagnóstico da doença.

## **2 OBJETIVO**

Este artigo tem como objetivo uma revisão da literatura científica sobre a hemocromatose hereditária, principalmente em relação ao seu diagnóstico laboratorial e às variações genéticas que influenciam a expressão da doença.

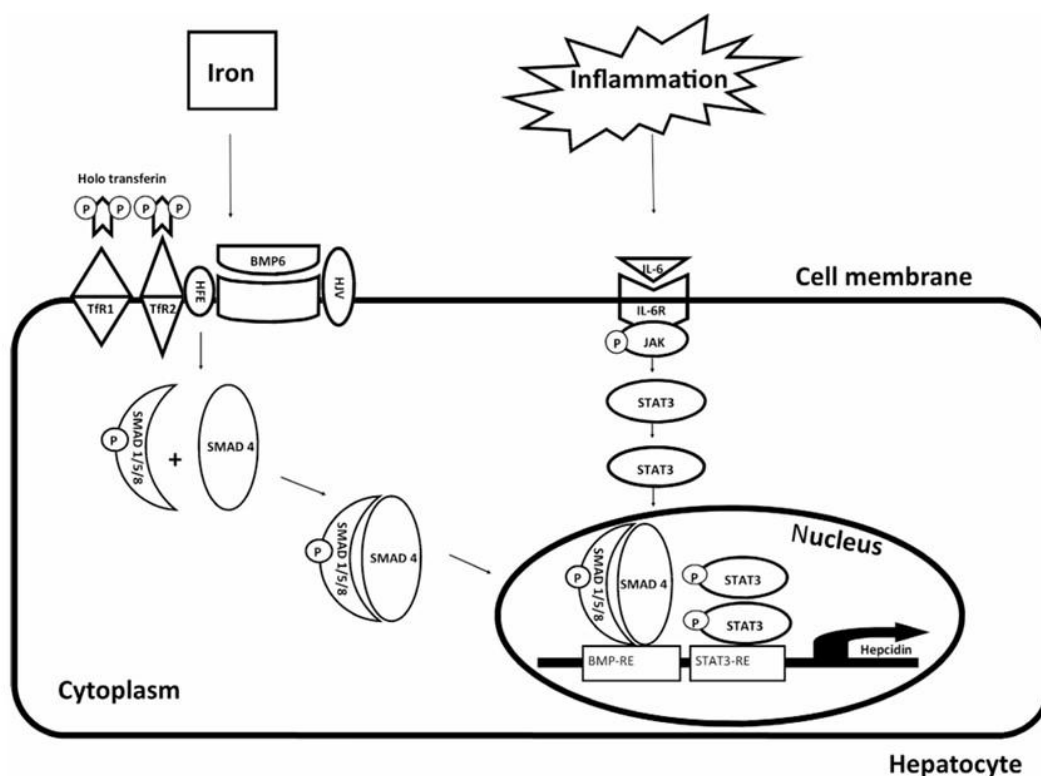
## **3 REVISÃO DA LITERATURA**

### **3.1 METABOLISMO NORMAL DO FERRO**

Na figura abaixo (Figura 1), pode-se observar as vias que estão envolvidas no metabolismo normal do ferro e também a influência da Interleucina-6 (IL-6) quando há uma inflamação no organismo.

Na via normal, o ferro transportado pela transferrina, quando atinge a membrana celular, entra em contato com os cofatores hemojuvelina, BMP6 e HFE, assim ativam o complexo SMAD. Já no núcleo da célula, o complexo SMAD juntamente com o complexo STAT3, induzem a produção de hepcidina. Por outro lado, quando ocorre um quadro inflamatório, há ativação do complexo JAK/STAT3 via IL-6 e, no núcleo, este complexo induz a produção de hepcidina em cooperação com o complexo BMP-SMAD (MORIS et al., 2021).

**Figura 1** – Metabolismo do ferro associado ao estímulo inflamatório.



**Legenda:** BMP, *Bone morphogenetic protein*; HJV, Hemojuvelina; IL-6, interleucina-6; IL-6R, receptor de interleucina-6; JAK, Janus kinase; SMAD, *Small Mothers Against Decapentaplegic*; STAT, Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição; TfR1/TfR2, receptor de transferrina. Fonte: MORIS et al., 2021

A hepcidina produzida pelo fígado é o elemento central da regulação do metabolismo do ferro, sua função é se ligar à ferroportina presente na membrana dos enterócitos, macrófagos e hepatócitos. Quando ligada à ferroportina, esta é internalizada e degradada, bloqueando a liberação de ferro para o plasma. Esta ação faz com que reduza a absorção de ferro da dieta e impeça que o ferro armazenado seja liberado (MORIS et al., 2021).

O fígado é o principal local de armazenamento de ferro, sendo que ele detecta os níveis de ferro no plasma e ajusta a produção de hepcidina. Os macrófagos reciclam ferro a partir de eritrócitos senescentes e liberam ferro para o plasma por meio da ferroportina. E, o ferro da alimentação, é absorvido pelos enterócitos no duodeno e armazenado como ferritina ou transportado para o plasma via ferroportina (MORIS et al., 2021).

O gene HFE e o receptor de transferrina 2 (TfR2) são importantes para a detecção de ferro no plasma. Quando os níveis de transferrina saturada aumentam, o complexo HFE-TfR2-HJV colabora para ativar a expressão da

hepcidina. Na presença de mutações no gene HFE (como C282Y ou H63D), esse processo é prejudicado, resultando em uma regulação inadequada da hepcidina e absorção descontrolada de ferro (MORIS et al., 2021).

### 3.2 HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

A hemocromatose hereditária (HH) é decorrente de uma alteração genética caracterizada pelo acúmulo progressivo de ferro nos tecidos, resultante de uma disfunção no metabolismo do ferro mediada por alterações nos níveis de hepcidina (CANCADO; ALVARENGA; SANTOS, 2022). Embora a maioria dos casos esteja associada a mutações no gene HFE, com mais frequência a homozigose para a variante C282Y, diferentes genótipos e variações genéticas influenciam significativamente a apresentação clínica e a gravidade da doença (LOU et al., 2025). Quando não diagnosticada e tratada precocemente, a HH pode levar a complicações graves, como cirrose hepática, diabetes, cardiomiopatia e hipogonadismo (YIN et al., 2023).

Portanto, o diagnóstico laboratorial da HH tem um importante papel para identificar precocemente a doença e evitar ou retardar as complicações.

#### 3.2.1 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os principais marcadores utilizados são o índice de saturação de transferrina (IST) e os níveis de ferritina sérica. O IST, que reflete a proporção de ferro ligada à transferrina no sangue, é frequentemente o primeiro parâmetro a se elevar em casos de sobrecarga de ferro. Quando este se encontra superior a 45% é um dos indicativos da sobrecarga de ferro e de risco para HH. Valores acima de 50% reforçam a suspeita diagnóstica (BARTON; BARTON; ACTON, 2022; HSU et al., 2022). Já a ferritina sérica é um marcador do estoque de ferro, ou seja, reflete o acúmulo de ferro no organismo. Valores de ferritina acima de 300 µg/L em homens e acima de 200 µg/L em mulheres, são considerados anormais e indicam a necessidade de investigação. No entanto, deve-se atentar ao fato de que a ferritina é influenciada por condições inflamatórias, infecciosas e metabólicas, o que limita sua especificidade (KERSTING; FONTANA; ATHAYDE, 2023; HSU et al., 2022). Estudos recentes

indicam que o IST apresenta maior sensibilidade e especificidade para detecção de homozigotos C282Y, superando outros marcadores, assim como a ferritina isolada (LOU et al., 2025).

Através da suspeita diagnóstica com base nos parâmetros bioquímicos, é recomendada a investigação genética de mutações no gene HFE (LOU et al., 2025; SILVA et al., 2019). Na prática são pesquisadas as mutações C282Y, H63D e S65C, porém a ausência delas não exclui o diagnóstico, pois pode haver outras mutações associadas a esta patologia, as quais serão comentadas a seguir.

Tratando-se do hemograma, alterações detectáveis normalmente ocorrem nas fases tardias da doença, após estar estabelecida uma lesão irreversível nos órgãos-alvo (ALBERTO, 2005). Há um aumento dos níveis de hemoglobina e hematócrito devido ao aumento da captação de ferro pelos precursores eritroides na medula óssea, favorecendo a produção de glóbulos vermelhos (ASIF; BEGEMANN; RAZA, 2019).

### 3.2.2 GENÉTICA

Em indivíduos com resultados laboratoriais sugestivos, a genotipagem do gene HFE é uma ferramenta complementar fundamental no diagnóstico da HH. Localizado no braço curto do cromossomo 6 (6p21.3), o gene HFE codifica uma proteína envolvida na regulação da absorção de ferro, em interação com o receptor de transferrina e a proteína hepcidina. As mutações no gene HFE comprometem esse mecanismo de regulação, levando ao aumento da absorção de ferro no trato gastrointestinal e ao subsequente acúmulo nos tecidos (CANCADO; ALVARENGA; SANTOS, 2022; HSU et al., 2022).

As mutações mais comuns do gene HFE associadas à doença são:

1) a homozigose C282Y (c.845G>A), que resulta na substituição de uma cisteína por tirosina na posição 282 da proteína HFE, prejudicando sua interação com a  $\beta$ 2-microglobulina e seu transporte até a superfície celular. Essa disfunção interfere na sinalização que regula a expressão da hepcidina, levando à absorção contínua de ferro, independentemente dos níveis corporais. Esta mutação é responsável por cerca de 90% dos casos de HH e sua prevalência em homozigose é de cerca de 1 em cada 200 indivíduos na

população de ascendência europeia. Apenas uma fração dos homozigotos desenvolve manifestações clínicas graves, com maior prevalência em homens devido ao efeito protetor da menstruação e gravidez em mulheres até a menopausa (LOU et al., 2025; CANCADO; ALVARENGA; SANTOS, 2022; HSU et al., 2022).

2) a homozigose H63D (c.187C>G) que substitui histidina por ácido aspártico na posição 63. Esta mutação tem um impacto mais modesto na função da HFE e, isoladamente, raramente resulta em sobrecarga significativa de ferro (MORIS et al., 2021; SECONDES et al., 2020).

3) a heterozigose composta C282Y/H63D pode apresentar um risco aumentado de sobrecarga de ferro, mas geralmente com menor gravidade e expressão clínica. Está associada a 3 a 5 % dos casos de HH (MORIS et al., 2021; SECONDES et al., 2020).

4) a S65C (c.193A>T), que substitui a alanina por treonina na posição 65, é menos frequente. Quando combinada com C282Y em heterozigose composta, pode contribuir para sobrecarga leve de ferro em alguns casos, mas isoladamente sua relevância clínica é considerada baixa (LOU et al., 2025; CANCADO; ALVARENGA; SANTOS, 2022).

Entretanto, a ausência destas mutações não exclui a possibilidade de hemocromatose, devendo ser investigado formas raras, associadas a mutações em outros genes relacionados ao metabolismo do ferro, estas são denominadas “Hemocromatose não-HFE”. Os genes a serem considerados são o HAMP (hepcidina), HJV (hemojuvelina), TfR2 (receptor da transferrina) e SLC40A1 (ferroportina) (GIRELLI; MARCHI; BUSTI, 2024; KERSTING; FONTANA; ATHAYDE, 2023).

### 3.2.2.1 ALTERAÇÕES GENÉTICAS

O gene HAMP codifica a hepcidina que inibe a ferroportina, limitando a liberação de ferro para o plasma. As mutações no HAMP reduzem ou eliminam a produção de hepcidina. Sem hepcidina, a ferroportina permanece ativa continuamente, levando à absorção descontrolada de ferro no trato gastrointestinal e também, à liberação excessiva de ferro pelas células (LOU et al., 2025; HSU et al., 2022). A alteração no gene HAMP está associada à

hemocromatose juvenil (tipo 2B), geralmente manifestada antes dos 30 anos, com graves complicações como cardiomiopatia e insuficiência endócrina (GIRELLI; MARCHI; BUSTI, 2024; KERSTING; FONTANA; ATHAYDE, 2023).

A Hemojuvelina (HJV) atua como um cofator para os BMPs, especialmente BMP6, estimulando a expressão de hepcidina. O BMP6 é um regulador crucial da hepcidina, que responde aos níveis de ferro no plasma e ativa a via BMP-SMAD para estimular a produção de hepcidina. Mutações no gene HJV ou BMP6 comprometem essa via, reduzindo a sinalização para a produção de hepcidina, resultando em níveis persistentemente baixos deste hormônio. Culminam então em absorção intestinal excessiva de ferro e sobrecarga tecidual. Esta alteração é mais comum em formas juvenis de hemocromatose (tipo 2A), que apresentam intensa sobrecarga de ferro desde idades precoces e está associada a manifestações como hipogonadismo, diabetes mellitus e insuficiência cardíaca (LOU et al., 2025; CANCADO; ALVARENGA; SANTOS, 2022).

O gene Tfr2 codifica o receptor de transferrina 2. As mutações em Tfr2 reduzem a capacidade de regulação da hepcidina em resposta aos níveis elevados de ferro, resultando também em absorção excessiva e acúmulo progressivo de ferro no organismo (CANCADO; ALVARENGA; SANTOS, 2022). Esta mutação é responsável pela hemocromatose tipo 3, mais rara, com apresentação similar a HH clássica, que se manifesta na idade adulta, mas com início mais precoce (GIRELLI; MARCHI; BUSTI, 2024).

O gene SLC40A1 codifica a ferroportina, a única proteína transportadora de ferro conhecida que regula a liberação de ferro das células para o plasma. A mutação neste gene pode causar duas condições distintas: ferroportina insensível a hepcidina ou ferroportina disfuncional. Na primeira situação, a ferroportina é resistente à regulação da hepcidina levando a liberação excessiva de ferro no plasma e sobrecarga de ferro hepática. Na segunda situação, a mutação afeta a função da ferroportina, impedindo a exportação de ferro pelas células, levando ao acúmulo de ferro nos macrófagos, o que é conhecido como “doença da ferroportina” (LOU et al., 2025; HSU et al., 2022). A alteração SLC40A1 está associada à hemocromatose tipo 4 ou doença da ferroportina, pode apresentar sobrecarga de ferro predominantemente no fígado (KERSTING; FONTANA; ATHAYDE, 2023).

### 3.2.3 FENÓTIPO

Mesmo entre indivíduos com genótipos semelhantes, a manifestação clínica da HH pode variar amplamente devido à influência de fatores modificadores. Foram descritos polimorfismos genéticos modificadores como o GNPAT p.D519G, um modulador que aumenta a gravidade da sobrecarga de ferro em heterozigotos compostos C282Y/H63D e homozigotos C282Y. Além disso, outros genes envolvidos no metabolismo do ferro, como Tmprss6, também podem ter papéis importantes na variabilidade fenotípica, influenciando na gravidade e na manifestação clínica da doença (SECONDES et al., 2020).

Ainda os fatores ambientais podem exacerbar o acúmulo de ferro e influenciar na progressão da doença, como o consumo de álcool, obesidade, infecções crônicas e comorbidades metabólicas (GIRELLI; MARCHI; BUSTI, 2024; CANCADO; ALVARENGA; SANTOS, 2022).

### 3.2.4 OUTRAS FERRAMENTAS DE DIAGNÓSTICO

Além dos exames bioquímicos e genéticos, exames de imagem, como a ressonância magnética com quantificação de ferro hepático, têm sido incorporadas como métodos não invasivos para confirmar a sobrecarga de ferro em casos ambíguos. Esse método oferece maior precisão na quantificação de ferro nos órgãos e pode reduzir a necessidade de biópsias hepáticas, tradicionalmente utilizadas em casos complexos. Entretanto, sua aplicação ainda é limitada devido ao custo elevado e à disponibilidade restrita (GIRELLI; MARCHI; BUSTI, 2024; YIN et al., 2023).

Pode-se ainda utilizar a implementação de algoritmos baseados no IST e na Ferritina, para reduzir significativamente a necessidade de genotipagem indiscriminada, otimizando recursos com a redução de testes genéticos desnecessários. Estudos indicam que tais abordagens podem economizar custos substanciais sem comprometer a identificação de casos clinicamente relevantes (LOU et al., 2025).

## 4 CONCLUSÃO

O diagnóstico laboratorial da hemocromatose hereditária é essencial para identificar precocemente a doença, orientar o manejo clínico e prevenir complicações graves. A integração de marcadores sensíveis, como o IST e a ferritina, associados a genotipagem direcionada do gene HFE, conseguem elucidar a maioria dos casos. Entretanto, há casos específicos onde não há mutação no gene HFE e a investigação precisa ser mais aprofundada. A utilização de tecnologias avançadas de imagem permite um diagnóstico mais preciso e eficiente em alguns destes casos, porém não é ainda amplamente utilizada por condições que as tornam menos viáveis, como valor e disponibilidade.

Não se deve descartar o diagnóstico da HH quando não é encontrada alteração no gene HFE, devendo ser cogitada a identificação de mutações em outros genes (HAMP, HJV, TFR2 e SLC40A1), as quais ainda não são realizadas na rotina, mas tem grande impacto para o paciente no curso da doença.

Um dos desafios do diagnóstico é o fato da ferritina aumentar em casos de inflamação e outras doenças hepáticas, isto faz com que seja útil realizar uma investigação de exclusão para outras possíveis causas do aumento da ferritina e torna imprescindível a correlação com os demais exames.

As alterações no hemograma não são critérios para o diagnóstico da HH, embora o aumento persistente de hemoglobina e hematócrito possam ser indicadores auxiliares.

É ainda de grande importância a avaliação dos modificadores genéticos e fatores ambientais para compreender a variabilidade fenotípica da doença e investir em um tratamento mais direcionado para o paciente.

## REFERÊNCIAS

ALBERTO, F. L. Sobrecarga de Ferro: Hemocromatose Hereditária e Adquirida. *In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. Hematologia: Fundamentos e Prática*. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 231-237.

ANDERSON, G. J.; BARDOU-JACQUET, E. **Revisiting hemochromatosis: genetic vs. phenotypic manifestations**. *Annals of Translational Medicine*, v. 9, n. 8, p. 731, 2021. DOI: 10.21037/atm-20-5512. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33987429/>. Acesso em: 11 jan. 2025.

ASIF, S.; BEGEMANN, M.; RAZA, S.. **Polycythemia in Patients With Hereditary Hemochromatosis: Real or Myth?** *Journal of Clinical Medicine Research*, v. 11, n. 6, p. 422-427, 2019. DOI: 10.14740/jocmr3816. Disponível em: <https://www.jocmr.org/index.php/JOCMR/article/view/3816>. Acesso em: 03 mar. 2025.

ATKINS, J. L. et al. **Association of Hemochromatosis HFE p.C282Y Homozygosity With Hepatic Malignancy**. *JAMA*, v. 324, n. 20, p. 2048-2057, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.21566. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2773273>. Acesso em: 11 jan. 2025.

BARTON, J. C.; BARTON, J. C.; ACTON, R. T. **Clinical and Laboratory Characteristics of Individuals Aged ≤17 Years With Homeostatic Iron Regulator (HFE) p.C282Y Homozygosity, a Common Hemochromatosis Genotype**. *Cureus*, v. 15, n. 12, e50043, 2023. DOI: 10.7759/cureus.50043. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38186421/>. Acesso em: 11 jan. 2025.

BARTON, J. C.; BARTON, J. C.; ACTON, R. T. **HLA-A\*03, the hemochromatosis ancestral haplotype, and phenotypes of referred hemochromatosis probands with HFE p.C282Y homozygosity**. *Hereditas*, v. 159, n. 25, 2022. DOI: 10.1186/s41065-022-00237-w. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35659379/>. Acesso em: 18 jan. 2025.

BARTON, J. C.; BARTON, J. C.; ACTON, R. T. **Iron overload phenotypes and HFE genotypes in white hemochromatosis and iron overload screening study participants without HFE p.C282Y/p.C282Y**. *PLOS ONE*, v. 17, n. 7, p. e0271973, 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0271973. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0271973>. Acesso em: 11 jan. 2025.

CAIRES, D. A. et al. **Diagnóstico de hemocromatose hereditária em homem adulto: revisão de literatura e relato de caso**. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 3, p. 9740-9751, 2022. DOI: 10.34119/bjhrv5n3-146. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/48203>. Acesso em: 11 jan. 2025.

CANCADO, R. D.; ALVARENGA, A. M.; SANTOS, P. C. J. L.  
**Hemochromatosis: an overview about therapeutic recommendations.**  
*Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 44, n. 1, p. 95–99, 2022. DOI:  
10.1016/j.htct.2021.06.020. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34824033/>. Acesso em: 11 jan. 2025.

CHAUDHRY, H. et al. **Iron Man: Non-HFE Hemochromatosis Without Significant Fibrosis.** *ACG Case Reports Journal*, v. 10, e00982, 2023. DOI:  
10.14309/crj.0000000000000982. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36713280/>. Acesso em: 18 jan. 2025.

GIRELLI, D.; MARCHI, G.; BUSTI, F. **Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis: lifestyle modification, phlebotomy, and blood donation.** *Hematology 2024: ASH Education Program*, v. 1, p. 434–443, 2024. DOI: 10.1182/hematology.2024000568. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39644049/>. Acesso em: 11 jan. 2025.

HASAN, S. M. M.; FARRELL, J.; BORGAONKAR, M. **C282Y/H63D Compound Heterozygosity Is a Low Penetrance Genotype for Iron Overload-related Disease.** *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, v. 5, n. 5, p. 240-247, 2022. DOI: 10.1093/jcag/gwac025. Disponível em:  
<https://academic.oup.com/jcag/article/5/5/240/6651012>. Acesso em: 11 jan. 2025.

HSU, C. C. et al. **Iron overload disorders.** *Hepatology Communications*, v. 6, p. 1842–1854, 2022. DOI: 10.1002/hep4.2012. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35699322/>. Acesso em: 11 jan. 2025.  
KERSTING, N.; FONTANA, J. C.; ATHAYDE, F. P.; et al. **Hereditary hemochromatosis beyond hyperferritinemia: Clinical and laboratory investigation of the patient's profile submitted to phlebotomy in two reference centers in southern Brazil.** *Genetics and Molecular Biology*, v. 46, n. 2, p. e20220230, 2023. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2022-0230. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/gmb/a/Zb49sydBVCLdrSdgwXHmdzB/>. Acesso em: 11 jan. 2025.

LOU, A. et al. **Re-evaluating the utility of iron indices in hereditary hemochromatosis genotyping: A retrospective study.** *Clinical Biochemistry*, v. 135, p. 110860, 2025. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2024.110860. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39617311/>. Acesso em: 3 mar. 2025.

MORIS, W. et al. **Inflammation can increase hepcidin in HFE-hereditary hemochromatosis.** *Clinical Case Reports*, v. 9, p. e04114, 2021. DOI: 10.1002/ccr3.4114. Disponível em:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ccr3.4114>. Acesso em: 11 jan. 2025.

SECONDES, E. S. et al. **Increased frequency of GNPAT p.D519G in compound HFE p.C282Y/p.H63D heterozygotes with elevated serum ferritin levels.** *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, v. 85, p. 102463, 2020.

DOI: 10.1016/j.bcnd.2020.102463. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32652459/>. Acesso em: 11 jan. 2025.

SILVA, C. et al. **Hemocromatose hereditária e o metabolismo do ferro.** Revista Saúde em Foco, v. 11, p. 1448–1451, 2019. Disponível em:  
<https://www.revistas.unifia.edu.br>. Acesso em: 12 jan. 2025.

TATSUMI, Y. et al. **A Revised Classification of Primary Iron Overload Syndromes.** Journal of Clinical and Translational Hepatology, v. 12, n. 4, p. 346-356, 2024. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00290. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38638373/>. Acesso em: 18 jan. 2025.

YIN, J. L. et al. **Guideline Review: European Association for the Study of Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines on Haemochromatosis.** *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, v. 13, n. 4, p. 649–655, 2023. DOI: 10.1016/j.jceh.2022.11.003. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37440950/>. Acesso em: 11 jan. 2025.