

---

---

**ARTIGO ORIGINAL**

---

---

**PERFIL DOS PACIENTES SUBMETIDOS À SANGRIA TERAPÊUTICA NA REGIÃO SUL DE SANTA CATARINA ATENDIDOS EM UM CONSULTÓRIO PRIVADO DE HEMATOLOGIA****PROFILE OF PATIENTS SUBMITTED TO THERAPEUTIC BLOODLETTING IN THE SOUTH OF SANTA CATARINA SERVED IN A PRIVATE HEMATOLOGY CONSULTORY**

Amanda Coelho Zilio<sup>1</sup>  
Patrice Quartiero Gross<sup>2</sup>  
Thiago Barbieri Lopes<sup>3</sup>

**RESUMO**

A sangria terapêutica é um procedimento hemoterápico de simples realização, eficaz quando indicada corretamente. Atualmente, as principais doenças que se beneficiam com este tratamento são as hiperferritinemias e as eritrocitoses. O presente estudo teve como objetivo principal conhecer o perfil dos pacientes submetidos à sangria terapêutica em um consultório privado de hematologia, localizado na região sul de Santa Catarina. Trata-se de estudo observacional e retrospectivo, com análise quantitativa de dados secundários. Todos os 113 pacientes identificados compuseram a amostra final. As indicações de sangria mais prevalentes foram hiperferritinemia secundária (46,9%) e hiperferritinemia com mutação do gene HFE (44,2%). A média de idade dos pacientes foi de 53,12 anos, sendo a maioria composta por homens (84,1%), todos da raça branca, e 31% procedentes de Criciúma. Destes pacientes, 77,9% realizaram estudo genético, o qual mostrou 56,8% positivos para hiperferritinemia com mutação do gene HFE, 6,8% para o gene da policitemia vera e 36,4% com resultado negativo. Ao comparar os índices laboratoriais antes e após a sangria terapêutica, observou-se redução estatisticamente significativa nos valores de ferritina sérica e saturação de transferrina nos casos de hiperferritinemia com mutação do gene HFE e de ferritina sérica para hiperferritinemia secundária. Conclui-se que o perfil dos pacientes submetidos à sangria terapêutica na região sul de Santa Catarina, no período estudado, é composto principalmente por homens, acima de 50 anos de idade, e que a indicação mais prevalente para o tratamento são as sobrecargas de ferro.

**Descritores:** Sangria. Policitemia. Sobrecarga de ferro. Mutação.

---

<sup>1</sup> Discente no Curso de Medicina na Universidade do Extremo Sul de Santa Catarina. E-mail: amandazilio@hotmail.com

<sup>2</sup> Discente no Curso de Medicina na Universidade do Extremo Sul de Santa Catarina. E-mail: patyqgross@hotmail.com

<sup>3</sup> Médico hematologista e hemoterapeuta do Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), do Hospital São José, do Hospital UNIMED Criciúma, professor adjunto da Universidade do Extremo Sul Catarinense. E-mail: t\_lops@hotmail.com

## ABSTRACT

Therapeutic bloodletting is a haemotherapeutic procedure of easy execution and effective when indicated correctly. Currently, the main diseases that benefit from this treatment are the iron overload syndromes and erythrocytosis. The main objective of this study was to know the profile of patients submitted to bloodletting therapy in a private hematology practice, located in the southern region of Santa Catarina. It is an observational and retrospective study with quantitative analysis of secondary data. All the 113 patients identified have composed the final sample. The most prevalent phlebotomy indications were secondary iron overload (46.9%) and iron overload with mutation of the HFE gene (44.2%). The average age of the patients was 53.12 years, most of which were men (84.1%), all of the white race and 31.0% of Criciúma. Of these patients, 77.9% performed genetic study, being 56.8% positive for iron overload with mutation of the HFE gene, 6.8% for the polycythemia vera gene and 36.4% showed negative result. By comparing the laboratory indices before and after the therapeutic bloodletting, significant reduction was observed in the values of serum ferritin and transferrin saturation in the iron overload with mutation of the HFE gene cases. About secondary iron overload, it was observed significant reduction only in serum ferritin. It's concluded that the profile of patients who are submitted to therapeutic bloodletting in the southern region of Santa Catarina, in the studied period, is composed mainly of men, above 50 years of age and the most prevalent indication for treatment are the iron overloads.

**Keywords:** Bloodletting/Phlebotomy. Polycythemia. Iron overload. Mutation.

## INTRODUÇÃO

A sangria, também chamada de flebotomia, é o tratamento de escolha para doenças hematológicas nas quais a remoção de células vermelhas ou ferro sérico é o método mais eficiente para manejar seus sintomas e complicações. Poucas morbidades são beneficiadas por este tratamento e, geralmente, a necessidade de flebotomia pode ser determinada e planejada previamente<sup>(1)</sup>. Tal terapêutica pode ser indicada nas eritrocitoses, que geralmente são acompanhadas de aumento da volemia e da viscosidade sanguínea. Além disso, a flebotomia também é utilizada nas condições de acúmulo de produto metabólico ou não metabólico, mas tóxico para as células de vários órgãos<sup>(2)</sup>. Atualmente, a flebotomia terapêutica é aprovada para três indicações principais: hemocromatose, policitemia vera e porfiria cutânea tarda (PCT)<sup>(3)</sup>.

Dentre as causas de sobrecarga de ferro, encontram-se a hemocromatose hereditária (HH) e as hiperferritinemias secundárias (HS). A HH, uma doença autossômica recessiva, tem prevalência de 1:200 a 1:500 indivíduos na população caucasiana. O desenvolvimento da doença está relacionado à presença das mutações C282Y, H63D e S65C no gene que expressa a proteína HFE, responsável por regular a absorção intestinal de ferro<sup>(4)</sup>. É mais comum em homens que em mulheres (5 a 7:1) e a maioria dos pacientes torna-se sintomática entre a 3ª e a 5ª décadas de vida<sup>(5,6)</sup>.

Estudos envolvendo populações dos Estados Unidos da América, da Austrália e da Europa demonstraram que a frequência de homozigotos e heterozigotos para a mutação C282Y varia entre 0,2% e 0,7%, e entre 7% e 14%, respectivamente. A mutação H63D do gene HFE é duas ou três vezes mais frequente que a C282Y, e a prevalência para esta mutação varia entre 15% e 40%, para heterozigotos, e entre 2,5% e 3,6%, para homozigotos. A frequência do genótipo C282Y/H63D é de, aproximadamente, 2%. A frequência da mutação C282Y do gene HFE é de três a oito vezes menor em indivíduos brasileiros que a observada em caucasoides do norte da Europa, diferença provavelmente devida à diversidade étnica que caracteriza a população brasileira. Já a frequência alélica da mutação H63D do gene HFE parece ser semelhante entre as populações brasileira e europeia<sup>(7)</sup>.

Quanto às hiperferritinemias secundárias, que são aquelas que não apresentam mutações do gene HFE, há diversas causas que podem levar a tal condição, estando geralmente relacionadas a esteato-hepatite não alcoólica (NASH), síndrome plurimetabólica, anemias com sobrecarga de ferro, doença hepática crônica (de etiologia viral, alcoólica ou autoimune), sobrecarga de ferro devido a transfusão, entre outras. A ingestão de ferro via oral não é capaz de levar a um quadro de sobrecarga de ferro, exceto em indivíduos geneticamente predispostos ou com eritropoiese ineficaz<sup>(8)</sup>.

A policitemia vera (PV), um distúrbio mieloproliferativo caracterizado por massa eritrocitária elevada<sup>(9)</sup>, tem uma incidência de, aproximadamente, 2,3/100.000 indivíduos<sup>(10)</sup>. A PV afeta mais homens que mulheres, com a média da idade do diagnóstico sendo 60 anos, porém, aproximadamente 20-25% dos pacientes têm menos de 40 anos<sup>(11)</sup>. Antes da introdução da flebotomia como uma modalidade terapêutica na policitemia vera, as sobrevidas médias relatadas para a doença não tratada eram menores que 2 anos e atribuídas ao excesso de mortes por complicações trombóticas<sup>(12)</sup>.

A policitemia secundária geralmente é associada a várias condições, como distúrbios cardíacos (particularmente congênitos), doenças pulmonares, principalmente doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e enfisema, tumores que produzem eritropoetina, cistos renais, tabagismo, residir em altitudes elevadas, pós-transplante de células hematopoiéticas e distúrbios endócrinos (com disfunção adrenocortical). A flebotomia é a forma de tratamento mais utilizada, mais barata e prática para as policitemias<sup>(13)</sup>.

A PCT é a porfiria mais comum em todo o mundo, com prevalência global de 1 para cada 10.000 pessoas e equivalência entre os gêneros. Em geral, as manifestações clínicas ocorrem pela primeira vez durante a meia idade, daí a inclusão da palavra "tarda" no nome das condições. A prevalência da PCT é variável em todo o mundo. Nos Estados Unidos, por exemplo, 1 pessoa em cada 25.000 é afetada<sup>(14)</sup>. No Brasil, há carência de dados sobre o perfil epidemiológico da doença.

A sangria terapêutica é um procedimento simples, seguro, de baixo custo e que possibilita importante melhora na qualidade de vida dos pacientes quando adequadamente indicada. Apesar disso, não há dados suficientes na literatura acerca desta terapêutica, o que justifica a abordagem do tema, demonstrando sua relevância.

## MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional, descritivo e retrospectivo, de abordagem quantitativa, com coleta de dados efetuada de forma censitária.

O estudo foi dirigido após a aprovação pelo Comitê de Ética da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 71855417.1.0000.0119 e protocolo de aprovação nº 083123/2017, e a coleta de dados no consultório privado de hematologia.

Foram incluídos todos os prontuários de pacientes que realizaram sangria terapêutica na região sul de Santa Catarina, atendidos em um consultório privado de hematologia na cidade de Criciúma/SC, no período de janeiro de 2013 a maio de 2017. Cada prontuário continha o diagnóstico clínico responsável pela indicação terapêutica.

Os dados foram obtidos conforme instrumento de coleta elaborado pelos autores, contendo as seguintes variáveis independentes: idade (em anos completos), sexo (masculino e feminino), raça, procedência, realização e resultado de estudo genético. Dentre as variáveis dependentes, foram coletados os diagnósticos clínicos que representaram a indicação da sangria terapêutica e os parâmetros laboratoriais prévios e posteriores ao procedimento.

Os dados coletados foram analisados com auxílio do *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 22.0. Os testes estatísticos foram realizados com nível de significância  $\alpha \leq 0,05$  e, portanto, confiança de 95%. As variáveis qualitativas foram expressas por meio de frequência e porcentagem, enquanto a investigação da existência de associação entre elas foi realizada por meio da aplicação do teste de razão de verossimilhança, seguido da análise de resíduo quando observada significância estatística. Já as variáveis quantitativas foram expressas por meio de média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartil. Verificou-se a normalidade por meio dos testes Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. A comparação entre elas foi realizada por meio dos testes *t* de *student*, *t* de Wilcoxon e análise de variância (ANOVA), seguidos pela aplicação do teste *post hoc* de Tukey quando observada significância estatística.

## RESULTADOS

Foram analisados 113 prontuários de pacientes com indicação para sangria terapêutica, realizada em um consultório privado de hematologia, entre janeiro de 2013 e maio de 2017. Todos compuseram a população final.

Os pacientes (n=113) apresentaram média de idade de 53,12 ( $\pm 13,41$ ) anos, sendo 84,1% do sexo masculino, 31% provenientes da cidade de Criciúma e 20,3%, de Araranguá. Dentre as indicações de sangria, a mais identificada foi a hiperferritinemia secundária, representando 46,9% da população, seguida por hiperferritinemia com mutações do gene HFE (44,2%), policitemia vera (6,2%) e policitemia secundária (2,7%) (tabela 1). Não houve pacientes diagnosticados com porfiria cutânea tarda.

A maioria da população avaliada realizou estudo genético (n=88), com 56,8% de resultados positivos para hiperferritinemia com mutações do gene HFE e 6,8%, para policitemia vera. O restante (36,4%) foi negativo para ambas as doenças (tabela 1). No que diz respeito às mutações HFE encontradas (n=50), a de maior frequência foi H63D, heterozigota em 44% dos pacientes e homozigota em 12%. Na sequência, vieram a C282Y (heterozigota em 16% dos indivíduos e homozigota em 10%) e o duplo heterozigoto (H63D heterozigoto + C282Y heterozigoto, com 8%). Por último, a mutação S65C, em heterozigose (1%) e homozigose (1%). Apenas 6% dos pacientes apresentaram mutações não HFE (tabela 2).

Correlacionando morbidades com a média de idade, observou-se que os portadores de policitemia vera eram mais velhos ( $67,61 \pm 19,97$  anos) que os positivos para hiperferritinemia com mutações do gene HFE ( $51,34 \pm 12,99$  anos) e hiperferritinemia secundária ( $53 \pm 11,50$  anos) ( $p=0,024$ ) (tabela 3).

Já quando comparado o sexo, verificou-se predominância de homens com hiperferritinemia com mutações do gene HFE (86%), hiperferritinemia secundária (88,7%) e policitemia secundária (66,7%), apesar de não haver significância estatística ( $p=0,051$ ) (tabela 4).

Ao analisar, laboratorialmente, o perfil de ferro dos pacientes com hiperferritinemia com mutações do gene HFE, foi confirmada uma importante diminuição entre os valores médios de ferritina sérica obtidos antes (885,0 ng/mL) e após a realização da sangria (389,5 ng/mL) ( $p<0,001$ ). O mesmo evidenciou-se com a saturação de transferrina antes (57,5%) e depois (31%) ( $p=0,004$ ). Nos pacientes diagnosticados com hiperferritinemia secundária, o único padrão sérico que apresentou melhora com significância estatística ( $p<0,001$ ) foi a ferritina, com valores de 801,0 ng/mL, antes, e 283,0 ng/mL, depois (tabela 5). Notou-se que a saturação de transferrina antes do tratamento foi mais

elevada nos pacientes com mutações do gene HFE que naqueles com hiperferritinemia secundária. Já a ferritina, foi similar em ambos os grupos.

Quanto à policitemia vera e à policitemia secundária, a variação encontrada nos índices hematimétricos não teve significância estatística (tabela 6).

## DISCUSSÃO

Ao analisar as principais indicações clínicas para sangria terapêutica, estudo no qual foram avaliadas requisições de sangrias terapêuticas em um Hemocentro de Ribeirão Preto, com n=105, as diversas causas que levam às policitemias configuraram a maioria das indicações de sangria terapêutica (87%). A hemocromatose hereditária apresentou uma frequência de 9% e a porfiria cutânea tarda, de 4%<sup>(15)</sup>. Da mesma forma, em uma pesquisa realizada em Florianópolis, com n=50, os diagnósticos mais frequentes foram as policitemias (42%), seguidos por porfiria cutânea tarda (36%), porém, foram os pacientes com hemocromatose (22%) que realizaram o maior número de sangrias (43,3%)<sup>(16)</sup>. Em contraste, no presente estudo, observou-se a hiperferritinemia como a principal indicação da terapêutica, principalmente aquela por causas secundárias, e as eritrocitoses como minoria. Assim, pode-se perceber grande heterogeneidade da prevalência de indicações de acordo com a localização e/ou população estudada.

Para a confirmação diagnóstica da hemocromatose hereditária, faz-se necessária a presença de mutações do gene HFE (C282Y, H63D, S65C)<sup>(17)</sup>. Em 2014, estudo publicado na Noruega, com 26 pacientes portadores de hemocromatose, observou que a mutação HFE mais encontrada foi a C282Y (n=13 homozigotos; n=1 heterozigoto), com 3 positivos para H63D em homozigose e 7 heterozigotos para ambas as mutações (H63D/C282Y)<sup>(18)</sup>. No Brasil, estudo realizado em Campinas, em 1999<sup>(19)</sup>, concluiu que a mutação HFE predominante, em 227 pacientes, foi a H63D (16,3%), em concordância com estudos efetuados em São Paulo, em 2001<sup>(20)</sup> e 2003<sup>(21)</sup>, que, respectivamente, mostraram 20,3% (n=395) e 8,6% (n=148) positivos para esta mutação. Em outra pesquisa, a frequência alélica do H63D foi de 0,196, de acordo com a maioria das outras populações do mundo, nas quais a frequência varia de 0,1 a 0,2. É importante notar que Espanha e Portugal, países cuja influência foi maior na colonização do Brasil, apresentam frequências maiores que 0,2 em suas populações gerais. Estudos populacionais de mutações no gene HFE indicam que a frequência de C282Y é 3 a 8 vezes menor na população brasileira que nas do norte da Europa, enquanto a mutação H63D tem frequência semelhante nas duas populações<sup>(22)</sup>. A mutação C282Y aparece em segundo lugar em todos os estudos citados, bem como nos resultados encontrados neste trabalho.

A frequência do genótipo C282Y/H63D é de, aproximadamente, 2%<sup>(23)</sup>. Em estudo que avaliou 50 pacientes com sobrecarga de ferro em um hospital de São Paulo, foram observados 14% dos indivíduos com este genótipo e não foi encontrado nenhum doente com a mutação S65C do gene HFE<sup>(24)</sup>. De forma mais expressiva, no presente trabalho foi observada frequência de 8% (n=4) para o genótipo C282Y/H63D e 4% (n=2) para mutações S65C.

A frequência de indivíduos com diagnóstico de sobrecarga de ferro e com genótipo HFE normal varia entre 7% e 21%, valores relacionados às populações americana e italiana, respectivamente<sup>(25,26)</sup>. Em estudo brasileiro, observou-se que 24% dos indivíduos não apresentavam quaisquer das três mutações do gene HFE. No presente estudo, foi verificado que 46,9% (n=53) dos pacientes com hiperferritinemia não apresentavam mutações HFE, ou seja, a frequência é mais próxima daquela observada em doentes do sul europeu e de regiões brasileiras colonizadas por italianos que a verificada em pacientes norte-americanos<sup>(27)</sup>.

Quanto à idade de diagnóstico da hemocromatose hereditária, geralmente a doença aparece entre 40-60 anos de idade<sup>(28)</sup>. Um trabalho que incluiu 62 pacientes mostrou média de idade de 42 anos, com variação entre 20 e 67 anos<sup>(29)</sup>. As mulheres apresentam-se sintomáticas 5 a 10 anos mais tarde que os homens, devido à lactação e perdas sanguíneas fisiológicas do período menstrual<sup>(30)</sup>, o que também contribui para prevalência do gênero masculino, como comprovado por estudo que, comparando gêneros, demonstrou predomínio de homens (n=56; 96%)<sup>(31)</sup>. A dominância do sexo masculino ainda foi demonstrada por outra pesquisa (n=1955), representando 76,6% da amostra<sup>(32)</sup>. Tais resultados validam os encontrados neste estudo, cuja média de idade para a referida doença foi de 51,34 anos e 86% dos pacientes eram homens.

Quanto aos índices laboratoriais, estudo de 2015 demonstrou significância estatística na redução ao comparar os valores antes e após as sangrias: da ferritina sérica (antes: 700 ng/mL; depois: 96 ng/mL) (p<0,001); da saturação de transferrina (antes: 56%; depois 37%) (p=0,003)<sup>(33)</sup>. Em outra descrição, o nível médio de ferritina foi de 661 ng/mL (283-4179 ng/mL) e a média da saturação de transferrina foi de 66% (13-97%)<sup>(34)</sup>. No que diz respeito à redução de tais parâmetros, o presente estudo também encontrou significância estatística semelhante.

Relacionado ao perfil dos pacientes com policitemia vera, este estudo encontrou média de idade de 67,61 anos, com discreto predomínio do sexo feminino. Em um estudo no qual foram randomizados 365 pacientes, a média de idade encontrada foi de 64,5 ( $\pm 12,2$ ), porém, com maior frequência do gênero masculino (n=227; 62,2%)<sup>(35)</sup>. De acordo com a literatura, a doença afeta mais homens que mulheres<sup>(36)</sup>, o que contradiz o resultado obtido por esta pesquisa. Nesta série, não foi verificada significância estatística na redução dos índices hematimétricos com a

flebotomia e o valor do hematócrito, após o procedimento, manteve-se acima de 50%. Contudo, deve-se enfatizar que a população com diagnóstico de policitemia vera avaliada neste estudo foi pequena (n=7; 6,2%).

Em estudo nacional, a policitemia com maior indicação para flebotomia foi secundária à eritrocitose pós-transplante renal (42%), com valor médio de hematócrito encontrado antes do procedimento sendo de  $54,1\% \pm 4,74^{(37)}$ . Em outro estudo, internacional, que avaliou a ocorrência de policitemia em pacientes pós-transplante renal (n=237), a incidência de eritrocitose foi de 17,3% (n=41) e o hematócrito médio encontrado foi de  $54,8\% \pm 2,60$ . A eritrocitose ocorreu em pacientes entre 10 e 59 anos de idade (média=35,7-12)<sup>(38)</sup>. Com base nisto, a presente análise mostrou que o nível de hematócrito antes do procedimento foi superior e a média de idade apresentou-se de maneira similar.

É preciso mencionar que esta análise foi limitada pela falta da descrição das causas de hiperferritinemia secundária. Contudo, uma das causas mais estudadas pela literatura é a associação entre hiperferritinemia e síndrome metabólica (SM). Um estudo realizado na Finlândia (n=691), com duração de 6,5 anos, demonstrou que a maioria dos indivíduos com síndrome metabólica era do sexo masculino (34%) e a idade média, em ambos os gêneros, foi de 45,2 anos, dados similares aos encontrados nesta análise. Além disso, o referido estudo concluiu que o aumento da ferritina sérica está associado ao desenvolvimento desta síndrome em homens e mulheres<sup>(39)</sup>. Pesquisa chinesa, que avaliou 2.786 participantes, notou aumento da prevalência de síndrome metabólica conforme níveis de ferritina sérica elevados<sup>(40)</sup>.

Outra causa descrita na literatura é a esteato-hepatite não alcoólica. Um estudo randomizado comparou a flebotomia *versus* alterações do estilo de vida, isoladamente, para o tratamento da esteato-hepatite não alcoólica e hiperferritinemia. Randomizados 38 pacientes para flebotomia (n=21) ou mudanças do estilo de vida, isoladamente (n=17), constatou-se maior taxa de melhora no grau de dano hepático histológico e de esteatose no grupo que realizou flebotomia (p=0,039; p=0,02)<sup>(41)</sup>. Da mesma forma, estudos mostraram benefício da sangria terapêutica na esteato-hepatite não alcoólica, com melhora nos parâmetros de resistência à insulina e redução nos níveis elevados de alanina aminotransferase (ALT)<sup>(42)</sup>.

Conclui-se, então, que o perfil dos pacientes submetidos à sangria terapêutica na região sul de Santa Catarina, no período estudado, é composto principalmente por homens, acima de 50 anos de idade, e a indicação mais prevalente para o tratamento são as sobrecargas de ferro. Dentre estas, a hiperferritinemia secundária foi a mais encontrada, porém, quando observado o estudo genético, percebeu-se um elevado número de mutações do gene HFE. Por tal motivo, sugere-se que os profissionais médicos solicitem a realização do estudo genético aos pacientes da região.



Notou-se, ainda, que a saturação de transferrina foi significativamente mais elevada nos indivíduos com mutações do gene HFE, sendo este o melhor parâmetro laboratorial para estratificar o risco da sobrecarga de ferro.

Apesar dos resultados obtidos neste estudo, incentiva-se que sejam feitas pesquisas adicionais a fim de se conhecerem as causas mais prevalentes associadas à hiperferritinemia. Além disso, são necessários novos estudos, com uma população maior, para contribuir com a descrição do perfil dos pacientes que realizam a sangria terapêutica nesta região.

## REFERÊNCIAS

1. Cook LS. Therapeutic phlebotomy: a review of diagnoses and treatment considerations. *J Infus Nurs.* 2010 Mar-Apr;33(2):81-8.
2. Angulo IL, Papa FV, Cardoso FG. Sangria terapêutica. *Medicina (Ribeirão Preto).* 1999 Jul-Sep;32(3):290-3.
3. Assi TB, Baz E. Current applications of therapeutic phlebotomy. *Blood Transfus.* 2014 Jan;12 Suppl 1:s75-83.
4. Oliveira VC, Caxito FA, Gomes KB, Castro AM, Pardini VC, Ferreira AC. Frequency of the S65C mutation in the hemochromatosis gene in Brazil. *Genet Mol Res.* 2009 Jul 14;8(3):794-8.
5. Aymone WC, Valiati V, Resem MGFS, Peres W. Hemocromatose hereditária. *JBM.* 2013 Nov-Dec;101(6):27-33.
6. Cançado RD, Chiattoni CS. Visão atual da hemocromatose hereditária. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(6):469-475.
7. Cançado RD, Chiattoni CS. Visão atual da hemocromatose hereditária. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(6):469-475.
8. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. 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.
9. Griesshammer M, Gisslinger H, Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. *Ann Hematol.* 2015 Apr 2;94(6):901-10.
10. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposal and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood.* 2007 Aug 15;110(4):1092-7.

11. Griesshammer M, Gisslinger H, Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. *Ann Hematol.* 2015 Apr 2;94(6):901-10.
12. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm. *Blood Cancer J.* 2018;8(3):1-7.
13. Vecchio S, Leonardo P, Musuraca V, D'Ettoris AR, Geremicca W. A comparison of the results obtained with traditional phlebotomy and with therapeutic erythrocytapheresis in patients with erythrocytosis. *Blood Transfus.* 2007;5:20-3.
14. Handler NS, Handler MZ, Stephany MP, Handler GA, Schwartz RA. Porphyria cutanea tarda: an intriguing genetic disease and marker. *Int J Dermatol.* 2017;1-12.
15. Angulo IL, Papa FV, Cardoso FG. Sangria terapêutica. *Medicina (Ribeirão Preto).* 1999 Jul-Sep;32(3):290-3.
16. Caixeta APM. Sangrias terapêuticas realizadas pelo serviço de hemoterapia do hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU – UFSC) [trabalho de conclusão de curso]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, Curso de Medicina, Departamento de Clínica Médica, 2008.
17. Cançado RD, Chiattoni CS. Visão atual da hemocromatose hereditária. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(6):469-475.
18. Bolann BJ, Distant S, Mørkrid L, Ulvik RJ. Bloodletting therapy in hemochromatosis: does it affect trace element homeostasis? *J Trace Elem Med Biol.* 2015;32:225-9.
19. Agostinho MF, Arruda VR, Basseres DS. Mutation analysis of the HFE gene in Brazilian populations. *Blood Cells Mol Dis.* 1999 Nov 15;25(6):324-7.
20. Pereira AC, Mota GF, Krieger JE. Hemochromatosis gene variants in three different ethnic populations: effects of admixture for screening programs. *Hum Biol.* 2001 Feb;73(1):145-51.
21. Oliveira TM, Souza FP, Jardim AC, et al. Mutations in the HFE gene (C282Y, H63D, S65C) in a Brazilian population. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(12):1575-80.
22. Ferreira ACS, Oliveira VC, Caxito FA, Gomes KB, Castro AM, Pardini VC. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the HFE gene of Brazilian individuals with clinical suspicion of hereditary hemochromatosis. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008 Sep-Oct;30(5):379-83.
23. Cançado RD, Chiattoni CS. Visão atual da hemocromatose hereditária. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(6):469-475.
24. Cançado RD, Guglielmi ACO, Vergueiro CSV, Rolim EG, Figueiredo MS, Chiattoni CS. Estudo das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE em doentes brasileiros com sobrecarga de ferro. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(4):351-60.
25. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nature Genetics.* 1996 Aug;13:399-408.

26. Carella M, D'Ambrosio L, Totaro A. et al. Mutation analysis of the HLA-H gene in italian hemochromatosis patients. *Am J Hum Genet.* 1997 Apr;60(4):828-32.
27. Cançado RD, Guglielmi ACO, Vergueiro CSV, Rolim EG, Figueiredo MS, Chiatone CS. Estudo das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE em doentes brasileiros com sobrecarga de ferro. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(4):351-60.
28. Oliveira VC, Caxito FA, Gomes KB, Castro AM, Pardini VC, Ferreira AC. Frequency of the S65C mutation in the hemochromatosis gene in Brazil. *Genet Mol Res.* 2009 Jul 14;8(3):794-8.
29. Sundic T, Hervig T, Hannisdal S, Assmus J, Ulvik RJ, Olaussen RW, Berentsen S. Erythrocytapheresis compared with whole blood phlebotomy for the treatment of hereditary haemochromatosis. *Blood Transfus.* 2014 Jan;12 Suppl 1:s84-9.
30. Cançado RD, Chiatone CS. Visão atual da hemocromatose hereditária. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(6):469-475.
31. Sundic T, Hervig T, Hannisdal S, Assmus J, Ulvik RJ, Olaussen RW, Berentsen S. Erythrocytapheresis compared with whole blood phlebotomy for the treatment of hereditary haemochromatosis. *Blood Transfus.* 2014 Jan;12 Suppl 1:s84-9.
32. Ferreira ACS, Oliveira VC, Caxito FA, Gomes KB, Castro AM, Pardini VC. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the HFE gene of brazilian individuals with clinical suspicion of hereditary hemochromatosis. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008 Sep-Oct;30(5):379-83.
33. Bolann BJ, Distant S, Mørkrid L, Ulvik RJ. Bloodletting therapy in hemochromatosis: does it affect trace element homeostasis? *J Trace Elem Med Biol.* 2015;32:225-9.
34. Sundic T, Hervig T, Hannisdal S, Assmus J, Ulvik RJ, Olaussen RW, Berentsen S. Erythrocytapheresis compared with whole blood phlebotomy for the treatment of hereditary haemochromatosis. *Blood Transfus.* 2014 Jan;12 Suppl 1:s84-9.
35. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2013 Jan 3;368(1):22-33.
36. Griesshammer M, Gisslinger H, Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. *Ann Hematol.* 2015 Apr 2;94(6):901-10.
37. Angulo IL, Papa FV, Cardoso FG. Sangria terapêutica. *Medicina (Ribeirão Preto).* 1999 Jul-Sep;32(3):290-3.
38. Wickre Cg, Norman DJ, Bennison A, Barry JM, Bennett WM. Postrenal transplant erythrocytosis: a review of 53 patients. *Kidney Int.* 1983;23:731-7.
39. Hämäläinen P, Saltevo J, Kautiainen H, Mäntyselkä P, Vanhala M. Serum ferritin levels and the development of metabolic syndrome and its components: a 6.5-year follow-up study. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6(114):1-7.

40. Chen L, Li Y, Zhang F, Zhang S, Zhou X, Ji L. Association of serum ferritin levels with metabolic syndrome and insulin resistance in a Chinese population. *J Diabetes Complications*. 2017 Feb;31(2):364-8.
41. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P. et al. A randomized trial of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 21;20(11):3002-10.
42. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. 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.

**TABELAS**
**Tabela 1 - Características gerais da amostra**

Variáveis	Média ± desvio padrão ou n (%) n = 113
Idade (anos)	53,12 ± 13,41
Sexo	
Masculino	95 (84,1)
Feminino	18 (15,9)
Raça	
Branca	113 (100,0)
Procedência	
Criciúma	35 (31,0)
Araranguá	23 (20,3)
Içara	8 (7,1)
Turvo	5 (4,4)
Forquilha	3 (2,6)
Nova Veneza	1 (0,9)
Arroio do Sal	1 (0,9)
Sombrio	5 (4,4)
Morro da Fumaça	5 (4,4)
Cocal do Sul	9 (8,0)
Balneário Arroio do Silva	4 (3,5)
Torres	2 (1,8)
Maracajá	2 (1,8)
Braço do Norte	1 (0,9)
Lauro Muller	1 (0,9)
Timbé do Sul	2 (1,8)
Capão da Canoa	1 (0,9)
Orleans	2 (1,8)
Praia Grande	1 (0,9)
Jacinto Machado	1 (0,9)
Siderópolis	1 (0,9)
Diagnósticos clínicos	
Hiperferritinemia secundária	53 (46,9)
Hiperferritinemia com mutações do gene HFE	50 (44,2)
Policitemia Vera	7 (6,2)
Policitemia Secundária	3 (2,7)
Estudo Genético	

Positivo para Hiperferritinemia com mutações do gene HFE	50 (56,8)
Positivo Policitemia Vera	6 (6,8)
Negativo	32 (36,4)
Não Realizado	25

Fonte: Dados da pesquisa

**Tabela 2** - Frequência alélica das mutações encontradas em pacientes com hiperferritinemia com mutações do gene HFE e com mutações não HFE

Mutações	n (%) n=50
Mutação C282Y	
Heterozigoto	8 (16,0)
Homozigoto mutante	5 (10,0)
Mutação H63D	
Heterozigoto	22 (44,0)
Homozigoto mutante	6 (12,0)
Mutação S65C	
Heterozigoto	1 (2,0)
Homozigoto	1 (2,0)
Mutação não HFE	
Não especificada	3 (6,0)
Duplos heterozigotos	
H63D heterozigoto + C282Y heterozigoto	4 (8,0)

Fonte: Dados da pesquisa

**Tabela 3** - Correlação entre patologia e média de idade

Doença	Idade (anos)	Valor - p
Hiperferritinemia com mutações do gene HFE	51,34 ± 12,99 <sup>b</sup>	0,024*
Hiperferritinemia secundária	53,00 ± 11,50 <sup>b</sup>	
Policitemia Vera	67,61 ± 19,97 <sup>a</sup>	
Policitemia Secundária	50,67 ± 21,55 <sup>a,b</sup>	

Fonte: Dados da pesquisa

Notas:

\* Valor obtido por meio da aplicação do teste ANOVA.

<sup>a,b</sup> Letras diferentes significam diferença estatística, obtida após aplicação do *post hoc* de Tukey.

**Tabela 4** - Correlação entre patologia e gênero

Doença	Sexo, n (%)		Valor - p
	Masculino n=95	Feminino n=18	
Hiperferritinemia com mutações do gene HFE	43 (86,0)	7 (14,0)	0,051*
Hiperferritinemia secundária	47 (88,7)	6 (11,3)	
Policitemia Vera	3 (42,9)	4 (57,1)	
Policitemia Secundária	2 (66,7)	1 (33,3)	

Fonte: Dados da pesquisa

Nota:

\*Valor obtido após aplicação do teste de razão de verossimilhança.

**Tabela 5 - Comparação de índices do perfil de ferro nas hiperferritinemias antes e após flebotomia**

Índices do perfil de ferro	Hiperferritinemia com mutações do gene HFE		Valor-p
	Antes	Depois	
Ferritina sérica ng/mL	885,0 (557,0 – 1379,0)	389,5 (233,0 – 588,4)	<0,001*
Saturação de transferrina %	57,5 (36,5 – 66,0)	31,0 (24,0 – 43,0)	0,004**
Ferro sérico ug/dL	156,0 (129,0 – 160,0)	117,5 (110,0 – 125,0)	0,214**

  

Índices do perfil de ferro	Hiperferritinemia secundária		Valor-p
	Antes	Depois	
Ferritina sérica ng/mL	801,0 (385,0 – 1217,0)	283,0 (273,0 – 579,0)	<0,001*
Saturação de transferrina %	31,0 (26,0 – 55,0)	47,0 (32,0 – 51,0)	0,676**
Ferro sérico ug/dL	124,0 (92,0 – 169,0)	133,0 (120,0 – 164,0)	0,850**

Fonte: Dados da pesquisa

Notas:

\* Valor obtido após aplicação do teste *t de Wilcoxon*.

\*\* Valor obtido após aplicação do teste *t de Student*.

**Tabela 6 - Comparação de índices hematimétricos nas policitemias antes e após flebotomia**

Índices hematimétricos	Policitemia Vera		Valor-p
	Antes	Depois	
Eritrócitos milhões/mm <sup>3</sup>	6,71 (6,60 – 7,10)	7,08 (5,96 – 7,20)	0,770*
Hemoglobina g/dL	18,75 (16,20 – 20,10)	16,95 (15,00 – 18,80)	0,155*
Hematócrito %	59,15 (50,00 – 60,10)	50,15 (45,60 – 58,80)	0,170*

  

Índices hematimétricos	Policitemia Secundária		Valor-p
	Antes	Depois	
Eritrócitos milhões/mm <sup>3</sup>	8,22 (6,44 – 10,00)	6,85 (5,21 – 8,48)	0,180**
Hemoglobina g/dL	20,35 (19,70 – 21,00)	17,45 (15,9 – 19,01)	0,180**
Hematócrito %	65,35 (58,70 – 72,00)	54,30 (47,60 – 61,00)	0,180**

Fonte: Dados da pesquisa

Notas:

\*Valor obtido após aplicação do teste *t de Student*.

\*\*Valor obtido após aplicação do teste *t de Wilcoxon*.