

HEMOCROMATOSE E INFECÇÃO POR *VIBRIO VULNIFICUS*: MANEJO DE RISCO PARA EVITAR COMPLICAÇÕES

HEMOCHROMATOSIS AND *VIBRIO VULNIFICUS* INFECTION: RISK-MANAGEMENT TO PREVENT COMPLICATIONS

Münzfeld, A.K.¹, Livramento, A.², Roratto, P.A.³

¹ Curso de Biomedicina, Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB), Blumenau, Santa Catarina, Brasil.

² Departamento de Ciências Farmacêuticas, Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB), Blumenau, Santa Catarina, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-8432-7024>

³ Departamento de Ciências Naturais, Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB), Blumenau, Santa Catarina, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-6994-6740>

Autor correspondente: Paula Angélica Roratto
Contato: Rua Antônio da Veiga 140, Sala T-122, Campus 1. Bairro Itoupava Seca, Blumenau, Santa Catarina, Brasil.
CEP: 89030-903. E-mail: proratto@furb.br

Histórico | Submissão: 11/10/2023; Revisões: 18/03/2024; Aprovação: 26/03/2024.

Resumo

Distúrbio decorrente da sobrecarga de ferro nos tecidos, a hemocromatose caracteriza a manifestação clínica das distintas consequências para o organismo como a insuficiência cardíaca, diabetes mellitus e cirrose hepática. Tendo em consideração as complicações infecciosas as quais os indivíduos com sobrecarga de ferro estão expostos, o presente estudo teve por objetivo, por meio de uma revisão de literatura, compilar informações sobre a hemocromatose e a associação com a infecção por *Vibrio vulnificus*. Assim, observou-se que o excesso de ferro tem um papel fundamental na patogênese da bactéria. Os dados reforçaram a importância de um diagnóstico e tratamento precoces, além de ações que visem ao esclarecimento das populações-alvo no que tange à ingestão de frutos do mar malcozidos e exposição de ferimentos de pele à água do mar contaminada.

Palavras-chave: Sobrecarga de ferro; hemocromatose; *Vibrio vulnificus*.

Abstract

A disorder resulting from iron overload in the tissues, hemochromatosis represents the clinical manifestation of different consequences for the organism, such as heart failure, diabetes mellitus, and liver cirrhosis. Given the infectious complications to which individuals with iron overload are exposed, the present study aimed, based on a literature review, to compile information on hemochromatosis and its association with infection by *Vibrio vulnificus*. Thus, it was observed that excess iron plays a key role in the pathogenesis of this bacteria. The data reinforced the importance of an early diagnosis and treatment, in addition to actions aimed at clarifying the target populations regarding the ingestion of undercooked seafood and exposure of skin wounds to contaminated seawater.

Keywords: Iron overload; hemochromatosis; *Vibrio vulnificus*.

Introdução

A hemocromatose é uma doença desencadeada pelo acúmulo de ferro nos órgãos, tais como coração, fígado e pâncreas, associada com consequências severas para o organismo dos indivíduos acometidos. Ademais, é possível que a hemocromatose se manifeste por conta da hereditariedade; neste caso, trata-se de uma doença autossômica recessiva que se dá, na maioria dos casos, pela mutação no gene HFE. As principais mutações que se sucedem no gene HFE se encontram nas posições C282Y, H63D e S65C^{1,2}.

A hemocromatose também advém de forma secundária ou adquirida. A secundária pode se apresentar devido a uma dieta rica em ferro ou até mesmo em virtude de frequentes transfusões sanguíneas, ou, ainda, por conta de doenças hematopoiéticas^{3,4}.

Um dos maiores problemas relacionados ao acúmulo de ferro é o subdiagnóstico, pois o distúrbio é assintomático a longo prazo. O diagnóstico pode ser feito por biopsias hepáticas e, mais recentemente, por ressonância nuclear magnética. No caso específico da forma hereditária, sua realização é praticável via sequenciamento genético⁵.

Vale ressaltar ainda que a investigação deve começar pela dosagem dos níveis séricos de ferro, de ferritina sérica e de saturação da transferrina sérica. Ademais, temos de levar em conta a possibilidade de os níveis de ferritina

serem afetados em indivíduos com condições inflamatórias, o que, nessas condições, tem impacto sobre a especificidade. Outrossim, mesmo que não seja feito o diagnóstico genotípico, é importante iniciar o tratamento, em que pese a ocorrência de uma elevação discreta nos níveis de ferro, para prevenir o agravamento da doença^{3,6,7}.

Uma vez detectada a sobrecarga de ferro, é indispensável iniciar o tratamento. O tratamento mais eficaz, nesse caso, é a flebotomia, igualmente conhecida como sangria terapêutica: retirada de glóbulos vermelhos – isto é, os principais mobilizadores de ferro do organismo. Uma vez que os parâmetros se normalizem, a flebotomia é necessária para o resto da vida, contudo, menos frequente do que inicialmente. As drogas quelantes de ferro são utilizadas em casos de pacientes que não toleram a flebotomia ou em casos de hemocromatose eritropoiética, nos quais, geralmente, não se indica a flebotomia. Outra forma de tratamento é buscar diminuir o consumo de alimentos ricos em ferro e até mesmo de vitaminas e complementos alimentares que possuem o mineral. Vale frisar que o tratamento é eficaz para redução dos níveis de ferro, todavia, uma vez lesionado o tecido, é mais difícil reverter os danos causados^{6,7}.

Independentemente da etiologia da doença – hereditária ou secundária –, é concebível que o acúmulo de ferro no organismo resulte na hiperpigmentação da pele, disfunção do miocárdio, diabetes mellitus, cirrose hepática e até cânceres, quando observada na fase tardia da doença. Além disso, o fato de o distúrbio

ser silencioso expõe os indivíduos afetados a um risco eminente de complicações em infecção por vários agentes, dentre eles a *Vibrio vulnificus*. Esse microrganismo é um bacilo gram-negativo comumente detectado na água marinha, e conseqüentemente, nos frutos do mar, principalmente nas ostras. Tal bactéria não sobrevive quando se trata do sangue de indivíduos normais, mas apresenta um crescimento exacerbado no caso de pacientes com hemocromatose^{4,8,9,10}.

As infecções geralmente acontecem após a ingestão de frutos do mar crus ou malcozidos. Outra forma de contaminação processa-se por meio do contato da água do mar com algum ferimento, podendo resultar em sintomas como lesões cutâneas bolhosas, febre e calafrio, com grandes chances de evoluir para uma septicemia^{8,10}.

Dadas as complicações teciduais e infecciosas, as quais os indivíduos com sobrecarga de ferro estão expostos, e considerando a sintomatologia discreta do distúrbio, faz-se necessário uma maior disseminação destas informações, bem como o acompanhamento dos níveis de ferro, ferritina e saturação da transferrina na população de um modo geral.

Logo, este trabalho teve como objetivo reunir informações sobre a hemocromatose e a associação com a infecção por *Vibrio vulnificus*. Busca-se auxiliar na compreensão das bases biológicas que contribuem para a incidência de infecção pela bactéria em pacientes com hiperferritinemia, da mesma forma que entender os fatores

que interferem no desenvolvimento da referida infecção.

Métodos

O presente trabalho consiste em uma revisão da literatura. Para os fins de sua elaboração, foram pesquisados e selecionados artigos científicos cujos temas e achados contribuíssem com os objetivos deste estudo. A pesquisa se deu a partir da base de dados bibliográficos PubMed, sem especificação de datas precisas.

As palavras-chave foram: “*hemochromatosis*” e “*Vibrio vulnificus*”. A procura constituiu em uma fase inicial exploratória, na qual os resumos dos estudos foram lidos e avaliados com o propósito de observar se o conteúdo era condizente com o desenvolvimento do trabalho. Após a leitura inicial, foram selecionadas as publicações de interesse. Em seguida, foi efetuada uma leitura analítica com captação de dados para a elaboração do trabalho ora discutido.

Os artigos preteridos foram aqueles que não ofereciam informações a respeito da vinculação entre a hemocromatose e a bactéria *Vibrio vulnificus*, ou que não foram publicados nos idiomas Português e Inglês.

Resultados

A revisão de literatura resultou em 27 artigos, dos quais 11 foram descartados por não relacionarem a infecção por *Vibrio vulnificus* com a hiperferritinemia diretamente. Dos 16 artigos selecionados, 6 foram analisados exclusivamente pelas

informações inseridas no resumo em virtude da indisponibilidade do texto na íntegra. Esses últimos, em geral, datavam das décadas de 1980 e 1990.

Dentre os estudos selecionados, 11 deles ocupavam-se com relatos de casos envolvendo 32 pacientes com hiperferritinemia e infectados pela bactéria *Vibrio vulnificus* (Tabela 1, ao final do texto). Os relatos de caso de autoria de Yoshida et al. (1983)¹¹, Howard (1985)¹², Simon, Rajakulendran e Yeung (1988)¹³ e Renault et al. (2003)¹⁴, foram analisados unicamente segundo as informações apresentadas no resumo, posto que se referiam a artigos mais antigos não disponíveis por completo ou porque não haviam sido redigidos/publicados no idioma selecionado.

O relato de Howard (1985)¹² aponta nove infecções causadas por *Vibrio vulnificus*, contabilizando três por *Vibrio parahaemolyticus* e uma por *Vibrio alginolyticus*. Uma maior prevalência da doença foi testemunhada em homens, e a maioria dos casos relacionava-se a pacientes acima dos 55 anos de idade. Dos 18 pacientes, é plausível que 12 deles possuíssem alguma das comorbidades que interferem na gravidade da doença. São elas: hemocromatose, cirrose hepática e mieloma múltiplo. Isto posto, não foi possível estabelecer dados específicos entre a hemocromatose e a bactéria *Vibrio vulnificus*, visto que o resumo do artigo trazia apenas informações gerais sobre os 18 pacientes.

Dois estudos envolveram modelos animais. Arezes e colaboradores (2015)¹⁵ selecionaram um grupo de camundongos normais e outro grupo de mutantes para

a hepcidina, proteína envolvida no metabolismo do ferro. Ambos os grupos foram divididos em subgrupos, os quais receberam uma alimentação rica ou pobre em ferro. Após 6 semanas de vida, os animais receberam alimento de acordo com o grupo em que foram classificados. Durante duas semanas, os 4 grupos foram infectados com altas e baixas concentrações bacterianas de *Vibrio vulnificus*. No caso dos animais que eram mutantes para hepcidina, todos morreram aproximadamente em um dia. Os demais, não-mutantes, receberam uma alta dose de ferro e morreram dois dias após a infecção, enquanto aqueles com baixa ingestão de ferro sobreviveram.

Adicionalmente, verificou-se a influência do pré-tratamento com hepcidina sintética — antes da infecção por *Vibrio vulnificus* — nos animais mutantes ou com hiperferritinemia dietética. Os pesquisadores trataram os animais com minihepcidina, dosaram o ferro e averiguaram sua sobrevivência. Nos camundongos que tiveram a administração do medicamento sintético, houve acentuada hipoferremia sérica. Entretanto, em virtude do pouco tempo de ação, não foi possível distinguir uma diminuição no estoque de ferro no fígado¹⁵.

Por fim, evidenciou-se uma redução nos níveis de ferro no sangue e no fígado, efeito esse que melhorou sua sobrevivência. A maioria dos camundongos mutantes não tratados morreram em 2 dias — tanto com dieta rica quanto pobre em ferro —, ao passo que os que foram tratados sobreviveram, não obstante a carga bacteriana¹⁵.

Outro artigo examinado foi o de autoria de Jayalakshmi e Venugopalan (1992)¹⁶, no qual os autores buscaram avaliar a virulência de *Vibrio vulnificus* através de análise de Dose Letal Mediana (LD50) em camundongos. A pesquisa se valeu tanto animais com excesso de ferro quanto animais normais. Importa acentuar que a LD50 para camundongos normais foi de $10^{(4)}$ a $10^{(7)}$ células bacterianas administradas na infecção. Já para os camundongos com sobrecarga de ferro, foi de $10^{(1)}$ a $10^{(2)}$ células. Tal resultado indica que, em um ambiente rico em ferro, a patogênese da bactéria é verificada para cargas bacterianas bem menores — os resultados ora apresentados foram extraídos do resumo, dado que este artigo não foi encontrado integralmente disponível.

Outro experimento empregou cultura de células. Assim, Bullen et al. (1991)¹⁷ demonstraram, recorrendo à inoculação da bactéria em amostra de sangue de 5 pacientes normais e 5 pacientes com hemocromatose, que, nas amostras dos pacientes normais, a bactéria não sobreviveu 24 horas após a inoculação. Em contrapartida, nas amostras dos pacientes com excesso de ferro, as bactérias sobreviveram e cresceram rapidamente.

Um estudo envolveu modelos animais e cultura de células. Wright, Simpson e Oliver (1981)¹⁸ utilizaram a cultura de células humanas e de coelho. Primeiramente, foi injetado citrato de amônia férrico em camundongos; em seguida, os pesquisadores aplicaram diferentes concentrações (103, 105 e 109) de *Vibrio vulnificus* nos camundongos. Desse ponto, avaliaram a mortalidade

após determinado tempo. Sendo assim, inocularam a bactéria seguidamente à administração do citrato de amônia férrico: 24 horas, 48 horas e 72 horas depois. O processo de contaminação dos animais deu-se por via oral, processo que se assemelha à forma de contaminação humana. Posteriormente à análise em camundongos, foi também averiguado o crescimento da bactéria em soro humano e em soro de coelho. O soro de coelho foi empregado em consequência de a saturação da transferrina ser de 60%, propiciando, destarte, um ambiente favorável ao crescimento da bactéria, ao mesmo tempo em que o soro humano torna esse ambiente desfavorável. Os dois soros foram acrescidos de ferro; quanto mais ferro era inserido nas amostras, maior era o crescimento da *Vibrio vulnificus*.

Um estudo tratou de quelantes orais. Neupane e Kim (2009)¹⁹ cultivaram a bactéria em meio líquido pobre em ferro e rico em ferro. Ademais, foi feita a análise da eficácia de três quelantes orais, dentre eles a deferoxamina, a deferiprona e o deferasirox. Foi possível concluir que a deferiprona e a deferasirox têm eficácia contra a *Vibrio vulnificus* e, por isso, é viável sua aplicação como quelantes. Todavia, concernente à deferoxamina, esta não apresentou eficácia.

Discussão

A *Vibrio vulnificus* é uma bactéria gram-negativa que vive em ambientes marinhos. Possui impacto econômico na carcinicultura, além de apresentar potencial zoonótico como efeito do consumo de frutos do mar crus ou

malcozidos, mormente ostras, nos quais os casos de septicemia e, conseqüentemente, de morte podem chegar a 60%^{20,21}.

Os relatos aqui apresentados ressaltam a associação entre complicações causadas pela infecção por *Vibrio vulnificus* e o caráter de hiperferritinemia no indivíduo afetado. A prevalência da hemocromatose, de modo geral, é maior e mais precoce no sexo masculino por conta das perdas de sangue fisiológicas femininas. Esta diferença é evidente também na relação entre a infecção por *Vibrio vulnificus* e a ocorrência de hemocromatose, listadas, a propósito, na Tabela 1, na qual se destacam relatos de 25 homens e somente de 5 mulheres.

O mecanismo pelo qual o estrogênio promove uma ação protetora contra o choque endotóxico causado pela *Vibrio vulnificus* é desconhecido. No entanto, um estudo desempenhado por Fischer et al. (2015)²² que dispôs de ratos gonadectomizados, mostrou que esse hormônio é de extrema importância e que demonstra também um efeito considerável quando aplicado tanto em ratos machos quanto em fêmeas. Estes dados corroboram aqueles obtidos em um estudo anterior, o qual determinou, também em modelo animal, que machos e fêmeas possuem diferentes susceptibilidades à bactéria, caso em que houve um aumento da mortalidade em fêmeas que foram ovariectomizadas ou androgenizadas e que não contavam com estrogênio circulante²³.

A parte majoritária dos casos se dá em pacientes que consumiram frutos do mar malcozidos ou que se feriram e

tiveram contato com a água do mar. É possível ainda constatar que tais casos transcorrem particularmente em homens acima dos 50 anos de idade, conforme o que se observa na Tabela 1. O estudo de Shih et al. (1994)²⁴ apresenta uma exceção, visto que esse trabalho abordou o caso de um paciente jovem, a saber, uma criança de 13 anos. À vista disso, cabe mencionar que este caso de sobrecarga de ferro se deu por ação da hemocromatose secundária, posto que o paciente apresentava um caso de beta talassemia maior. Logo, a doença segue um curso ao longo do qual a prevalência referente à idade existe, mas, quando de pacientes jovens, a mesma doença se trata da forma secundária e, usualmente, está associada a outra doença, como citado anteriormente.

Diferentes estudos demonstraram o vínculo entre o potencial patogênico da bactéria e o índice de ferro no organismo ou célula. Os trabalhos de Arezes et al. (2015)¹⁵ e Jayalakshmi e Venugopalan (1992)¹⁶ atestam esta relação utilizando modelos animais.

Arezes et al. (2015)¹⁵ mostraram evidências da ligação entre a doença e a bactéria quantificando a mortalidade dos animais em diferentes contextos. A mortalidade por *Vibrio vulnificus* foi maior em animais mutantes — porquanto já possuísem sobrecarga de ferro — do que em animais que eram normais, inclusive nos mutantes que foram expostos a uma dieta pobre em ferro. Os resultados apresentados, pensados à luz da espécie humana, demonstram o impacto do nosso estilo de vida e a realidade de cada indivíduo, pois, mesmo o indivíduo que possui o genótipo mutante, associado a

uma baixa ingestão de ferro, ainda estará sujeito às complicações advindas da infecção.

No estudo realizado por Wright, Simpson e Oliver (1981)¹⁸, notou-se que a mortalidade diminuiu conforme o passar do tempo. Por conseguinte, a mortalidade era menor quando se inoculava a *Vibrio vulnificus* 72 horas depois da administração do citrato de amônia férrico. Então, foi constatado que o aumento da mortalidade estava diretamente relacionado ao nível de ferro no organismo quando analisado em soro humano, de coelhos e de camundongos. Neste trabalho, a contaminação dos ratos pela bactéria efetuou-se de forma oral; processo este de contaminação que mimetiza a contaminação em humanos, quando do caso de consumo de frutos do mar crus ou malcozidos.

Além dos estudos descreverem as bases fisiológicas da associação entre a infecção por *Vibrio vulnificus* e a hemocromatose, certos resultados também proporcionam estratégias interessantes de tratamento. Os resultados do artigo de Arezes et al. (2015)¹⁵ mostram que a minihepcidina é igualmente eficaz no tratamento, possui maior efeito do que quando comparado com a hepcidina e tem um forte aliado no tratamento com antibiótico. Outrossim, tem-se ciência de que uma das formas de tratamento para a hemocromatose é com o uso de quelantes. Não obstante, quando associada à bactéria, levamos em consideração os resultados do artigo de Neupane e Kim (2009)¹⁹, os quais sublinham que a deferiprona e a deferasirox são de grande eficácia no tratamento contra a *Vibrio vulnificus*.

Importa-nos frisar aqui a importância da associação entre a bactéria e a doença desencadeada pelo consumo de frutos do mar, especialmente de ostras cruas. Logo, como a infecção se processa também pelo contato de ferimentos com a água do mar, é essencial furtar-se a tal contato. Em síntese, é indispensável que essas informações cheguem às pessoas com diagnóstico de hemocromatose, seja ela hereditária ou secundária. Os profissionais da área médica devem informar os pacientes do risco que estes últimos correm ao consumir frutos do mar e ao expor uma lesão a água do mar, além do risco de possíveis ferimentos acarretados por lagostas, ostras, peixes e, por fim, inclusive durante um momento de lazer ou trabalho.

Acrescido a isso, é veementemente recomendável o rastreamento bioquímico e genético da hemocromatose em trabalhadores da pesca. Isso, claro, associado à informação respeitante aos riscos aos quais esses trabalhadores se encontram expostos ao se ocuparem do supracitado alimento.

Conclusão

Com este trabalho, foi possível concluir que o excesso de ferro tem um papel fundamental na patogênese da bactéria *Vibrio vulnificus*. Os estudos trouxeram a lume que o consumo de frutos do mar malcozidos e/ou contaminados ou o contato de ferimentos com a água do mar contaminada podem levar a graves complicações ao indivíduo com hiperferritinemia. Com efeito, urge que o perigo aqui abordado seja objeto de

ações que visem ao esclarecimento das populações-alvo.

Independentemente dos danos a longo prazo, os indivíduos com hemocromatose estão expostos a um risco eminente de complicações causadas pela infecção por *Vibrio vulnificus*, sobretudo em virtude de sua dieta – consumo de alimentos crus de origem marinha – ou ocupação – pesca e cultivo de frutos do mar.

Vistos a partir do conjunto, os dados aqui apresentados reforçaram a importância de um diagnóstico e tratamento precoces com o intuito de evitar complicações e aumentar a sobrevida do indivíduo acometido.

Referências

1. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet.* 1996; 13(4): 399-408.
2. Mura C, Ragueneas O, Férec C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands: evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood.* 1999; 93(8): 2502-2505.
3. Cançado RD, Chiattoni CS. Visão atual da hemocromatose hereditária. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010; 32(6): 469-475.
4. Wahlbrink D, Rempel C, Moreschi C, Rodrigues JBP. Características da hemocromatose: uma revisão narrativa. *Saúde (Santa Maria).* 2016; 25-36.
5. Murphree CR, Nguyen NN, Raghunathan V, Olson SR, DeLoughery T, Shatzel JJ. Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. *Vox Sang.* 2020; 115(4): 255-262.
6. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol.* 2019; 114(8): 1202-1218.
7. Porter JL, Rawla P. Hemochromatosis. 2023 Mar 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
8. Gerhard GS, Levin KA, Price Goldstein J, Wojnar MM, Chorney MJ, Belchis DA. *Vibrio vulnificus* septicemia in a patient with the hemochromatosis HFE C282Y mutation. *Arch Pathol Lab Med.* 2001; 125(8): 1107-1109.
9. Bonini-Domingos CR. Aumento de ferro, hemocromatose hereditária e defeitos no gene HFE. O que conhecemos na população brasileira? *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007; 29(4): 341.
10. Jones MK, Oliver JD. *Vibrio vulnificus*: disease and pathogenesis. *Infect Immun.* 2009; 77(5): 1723-1733.
11. Yoshida S, Tanabe T, Yamamoto S, Chiba S, Mizuguchi Y. Fatal *Vibrio vulnificus* infection in a patient with aplastic anemia. *J UOEH.* 1983; 5(1): 95-100.
12. Howard RJ, Pessa ME, Brennaman BH, Ramphal R. Necrotizing soft-tissue infections caused by marine vibrios. *Surgery.* 1985; 98(1): 126-130.
13. Simon TP, Rajakulendran S, Yeung HT. Acute hepatic failure precipitated in a patient with subclinical liver disease by

vibrionic and clostridial septicemia. Pathology. 1988; 20(2): 188–190.

14. Renault PA, Vargas C, Tachet A, Tattevin P, Najman A, Quilici ML, et al. Septicémie à *Vibrio vulnificus* secondaire à une blessure par écrevisse [*Vibrio vulnificus* septicemia transmitted through a wound caused by a crustacea]. Presse Med. 2003; 32(22): 1028–1030.

15. Arezes J, Jung G, Gabayan V, Valore E, Ruchala P, Gulig PA, et al. Hepcidin-induced hypoferrremia is a critical host defense mechanism against the siderophilic bacterium *Vibrio vulnificus*. Cell Host Microbe. 2015; 17(1): 47–57.

16. Jayalakshmi S, Venugopalan VK. Role of iron in the virulence of *Vibrio vulnificus* isolated from Cuddalore coastal waters (India). Indian J Med Res. 1992; 95: 294–296.

17. Bullen JJ, Spalding PB, Ward CG, Gutteridge JM. Hemochromatosis, iron and septicemia caused by *Vibrio vulnificus*. Arch Intern Med. 1991; 151(8): 1606–1609.

18. Wright AC, Simpson LM, Oliver JD. Role of iron in the pathogenesis of *Vibrio vulnificus* infections. Infect Immun. 1981; 34(2): 503–507.

19. Neupane GP, Kim DM. Comparison of the effects of deferasirox, deferiprone, and deferoxamine on the growth and virulence of *Vibrio vulnificus*. Transfusion. 2009; 49(8): 1762–1769.

20. Pereira CS, Viana CM, Rodrigues DP. Vibrios patogênicos em ostras (*Crassostrea rhizophorae*) servidas em restaurantes no Rio de Janeiro: um alerta para a Saúde Pública. Rev Soc Bras Med Trop. 2007; 40(3): 300–303.

21. Mendes ES, Lira SF, Góes LMNB, Dourado J, Mendes PP, Alves CAB. *Vibrio* spp. isolados de camarão e água de cultivo de fazenda marinha em Pernambuco. Cienc Anim Bras. 2009; 10(4): 1191–1199.

22. Fischer J, Jung N, Robinson N, Lehmann C. Sex differences in immune responses to infectious diseases. Infection. 2015; 43(4): 399–403.

23. Merkel SM, Alexander S, Zufall E, Oliver JD, Huet-Hudson YM. Essential role for estrogen in protection against *Vibrio vulnificus*-induced endotoxic shock. Infect Immun. 2001;69(10):6119–6122.

24. Shih YT, Peng CT, Tsai CH, Tsai FJ. [Beta-thalassemia major complicated with *Vibrio vulnificus* septicemia: report of one case]. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi. 1994; 35(1): 84–89.

25. Barton JC, Acton RT. Hemochromatosis and *Vibrio vulnificus* wound infections. J Clin Gastroenterol. 2009; 43(9): 890–893.

26. Ralph A, Currie BJ. *Vibrio vulnificus* and *V. parahaemolyticus* necrotising fasciitis in fishermen visiting an estuarine tropical northern Australian location. J Infect. 2007; 54(3): e111–114.

27. Tefany FJ, Lee S, Shumack S. Oysters, iron overload and *Vibrio vulnificus* septicaemia. Australas J Dermatol. 1990; 31(1): 27–31.

28. Johnson RW, Arnett FC. A fatal case of *Vibrio vulnificus* presenting as septic arthritis. Arch Intern Med. 2001; 161(21): 2616–2618.

29. Kim DM, Cho HS, Kang JI, Kim HS, Park CY. Deferasirox plus ciprofloxacin combination therapy after rapid diagnosis

of *Vibrio vulnificus* sepsis using real-time polymerase chain reaction. *J Infect.* 2008; 57(6): 489-492.

Tabela 1. Sumário dos resultados da pesquisa de artigos

Referência	Tipo de hemocromatose	Gravidade da doença	Sexo*	Idade (anos)	Ferritina	Genótipo	Informações adicionais
Barton e Acton (2009) ²⁵	Hereditária	Moderado	M	58	4761µg/dl	Homozigoto para C282Y	Pequeno ferimento no braço durante a pesca
	Hereditária	Moderado	M	38	-	Homozigoto para C282Y	Ferimento no pé durante a pesca
	-	Moderado	F	58	39,4µg/dl	-	Ferimento na mão durante manipulação de caranguejos
Gerhard et al. (2001) ⁸	Hereditária	Óbito	M	56	-	Heterozigoto para C282Y/H63D	Sepse após o consumo de frutos do mar crus
Ralph e Currie (2007) ²⁶	Hereditária	Moderado	M	38	30000µg/dl	Homozigoto para C282Y	Amputação do pé devido a gangrena
	-	Óbito	M	63	-	-	Choque séptico, seguido de insuficiência renal depois de pescar

	-	Óbito	M	55	-	-	Amputação da perna. Depois de dois anos veio a óbito por comorbidades
Renault et al. (2003) ¹⁴	-	Leve	M	65	-	-	Ferimento com lagosta
Tefany, Lee e Shumack (1990) ²⁷	-	Leve	M	74	-	-	Septicemia com evolução para ulceração após o consumo de ostras cruas
Yoshida et al. (1983) ¹¹	-	Óbito	M	59	-	-	Agravamento devido ao consumo de frutos do mar e inúmeras transfusões sanguíneas
Shih et al. (1994) ²⁴	Secundária	Leve	M	13	-	-	Histórico de talassemia beta maior e hemocromatose secundária
Johnson e Arnett (2001) ²⁸	-	Óbito	M	59	-	-	Consumo de ostras cruas
Simon, Rajakulendran e Yeung (1988) ¹³	-	Óbito	-	-	-	-	Septicemia com evolução para insuficiência hepática
Kim et al. (2008) ²⁹	-	Leve	F	-	-	-	-

Howard et al. (1985) ¹² **	-	9 leves 3 graves 6 óbitos	14 M 4 F	32 a 79 (média de 58,1)	-	-	-
--	---	---------------------------------	-------------	-------------------------------	---	---	---

Notas. *F = feminino. M = masculino. **Os dados retirados deste artigo se referem apenas ao resumo do mesmo, não sendo possível ter acesso ao documento completo.