

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

Daniele Araújo Caires

Isabella Alvarenga Abreu

Júlia Araújo Ladeira

Marcela Silveira Freitas Drumond

**DIAGNÓSTICO DE HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA EM
HOMEM ADULTO: revisão de literatura e relato de caso**

IPATINGA

2021

Daniele Araújo Caires
Isabella Alvarenga Abreu
Júlia Araújo Ladeira
Marcela Silveira Freitas Drumond

**DIAGNÓSTICO DE HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA EM
HOMEM ADULTO: revisão de literatura e relato de caso**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à UNIVAÇO
- União Educacional do Vale do Aço S.A, como requisito
parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof.^a orientadora: Ms. Danielle Pinto Zanella
Prof.^a coorientadora: Dr.^a. Analina Furtado Valadão

IPATINGA

2021

DIAGNÓSTICO DE HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA EM HOMEM ADULTO: revisão de literatura e relato de caso

Daniele Araújo Caires¹; Isabella Alvarenga Abreu¹; Júlia Araújo Ladeira¹; Marcela Silveira Freitas Drumond¹; Analina Furtado Valadão² & **Danielle Pinto Zanella³**

1. Acadêmicos do curso de Medicina da UNIVAÇO - União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da UNIVAÇO - União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Coorientadora do TCC.
3. Docente do curso de Medicina da UNIVAÇO - União Educacional do Vale do Aço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

Resumo

Introdução: a hemocromatose hereditária (HH) é uma doença genética que altera o metabolismo do ferro no organismo, causando acúmulo excessivo desse metal e disfunção de múltiplos órgãos. É uma patologia sistêmica de origem genética muito comum na população caucasiana, especialmente do sexo masculino. A incidência é de 1 para 300 indivíduos em descendentes do norte europeu. A HH clássica está associada às mutações do gene HFE, sendo as mais importantes a homozigose para C282Y e a dupla heterozigose para C282Y/H63D. Entretanto destaca-se que diferentes mutações já foram descritas, determinando a gravidade dos sintomas. **Objetivo:** descrever o relato de caso de um paciente portador de HH, suas manifestações e evolução clínica, seguido de uma breve revisão de literatura. **Método:** o levantamento bibliográfico constou de artigos de revistas científicas das bases de dados PubMed, Lilacs, Scielo e Uptodate, além de livros e anais de congressos. A busca incluiu artigos publicados entre os anos de 2015 e 2021, nos idiomas português e inglês. Para o relato de caso, foram realizadas entrevistas com a família e coletadas informações dos exames e prontuários médicos. **Relato do caso:** paciente do sexo masculino, 49 anos à época, leucodermo, casado. Em 2018, apresentou alteração no índice de saturação de transferrina em exames laboratoriais para realização de procedimento odontológico. Ampliou-se a propedêutica com o estudo genético para HH e, mediante o resultado, sugeriu-se o diagnóstico de HH por mutação heterozigótica H63D no gene HFE, sem sobrecarga de ferro hepática. Foi indicada redução de 30% do consumo de carne vermelha e de 50% do consumo de verduras verde-escuras. O paciente realizou 5 sessões de flebotomia trimestrais até a normalização de saturação de transferrina. Foi orientado a realizar o rastreamento familiar, e seus dois filhos foram diagnosticados com a mesma mutação. Para eles, não foram necessárias flebotomias. Atualmente, os três seguem assintomáticos, em acompanhamento médico anual. **Conclusão:** O tratamento de pacientes com sinais de alteração no metabolismo do ferro é capaz de prevenir o aparecimento de complicações orgânicas graves. Destaca-se, ainda, que a genotipagem é importante no diagnóstico de HH. Todavia, ainda que o risco de sobrecarga de ferro seja baixo em pessoas com o genótipo heterozigoto H63D, conforme evidenciado no paciente, a expressão fenotípica, mais especificamente a constatação de alteração do metabolismo do ferro, deve ser valorizada no diagnóstico. Em relação ao caso relatado, é evidentemente possível supor que o paciente apresente uma associação de mutações, a serem estudadas e especificadas.

Palavras-chave: Hemocromatose hereditária; Sobrecarga de ferro; Estudos genéticos.

Introdução

A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença genética caracterizada pela sobrecarga de íons ferro em alguns tecidos, como os do coração, fígado, pâncreas, além da hipófise e de articulações. O acúmulo excessivo de ferro culmina na disfunção de múltiplos órgãos (KANE; ROBERTS; PAULUS, 2021). A HH pode ser causada por um aumento da absorção intestinal dos íons ferro, por uma diminuição do hormônio regulador de ferro, a hepcidina, ou também pela diminuição da ligação hepcidina-ferroportina, proteína cuja função é exportar íons ferro de células como macrófagos e células de Kupffer (BRISSOT; PIETRANGELO; ADAMS; GRAAFF; MCLAREN; LORÉAL, 2018).

A classificação da HH é baseada em mutações encontradas em estudo genético. Majoritariamente, ela é causada por mutações homocigóticas p.Cs282Tyr (C282Y) no gene HFE. Esse gene está localizado na primeira banda da segunda região do braço curto do cromossomo 6 e está associado ao complexo de histocompatibilidade (HLA-A) (CASSURIAGA; VALIATI; RESEM; PERES, 2013).

O gene HFE codifica uma proteína composta por 343 aminoácidos que interage com receptores de transferrina 1 (TfR1) e Beta-2-microglobulina (β 2- microglobulina) na superfície celular. Essa proteína está envolvida na homeostase do ferro, atuando no fígado por meio da modulação da expressão da hepcidina e/ou exercendo seu efeito alterando a regulação da absorção do ferro na mucosa duodenal (BRISSOT; PIETRANGELO; ADAMS; GRAAFF; MCLAREN; LORÉAL, 2018).

Além da mutação C282Y, outras mutações associadas à doença estão presentes: a H63D designa a substituição da histidina na posição 63 pelo aspartato (KASPER; HAUSER; JAMESON; FAUCI; LONGO; LOSCALZO, 2017) e a S65C/C282Y consiste na troca da serina pela cisteína na posição 63 (CECIL; GOLDMAN; SCHAFFER, 2018; BRISSOT; PIETRANGELO; ADAMS; GRAAFF; MCLAREN; LORÉAL, 2018).

A HH também pode ser causada por mutações em outros genes, nesse contexto denominada como hemocromatose não HFE. Os demais genes mutados incluem principalmente o HAMP (codificando hepcidina), HJV (codificando hemojuvelina), TFR2 (codificando a proteína do receptor de transferrina 2) e FPN1

(codificando ferroportina) (BRISSOT; PIETRANGELO; ADAMS; GRAAFF; MCLAREN; LORÉAL, 2018).

A HH é um distúrbio autossômico, geralmente recessivo, e mais comum na população caucasiana (COSTA; FERREIRA; COUTO; NASCIMENTO, 2021). Acomete de duas a três vezes mais as pessoas do sexo masculino, quando comparadas ao feminino. Além disso, sabe-se que as manifestações clínicas nos homens são mais graves (POWELL; SECKINGTON; DEUGNIER, 2016).

A predominância da doença é a mesma na maioria dos países ocidentais, com prevalência maior em pessoas de origem celta (PORTER; RAWLA, 2021). Na população brasileira, a frequência da mutação C282Y do gene HFE é de três a oito vezes menor do que a observada em pessoas caucasianas europeias (CANÇADO; CHIATTONE, 2010).

Em homens, o acúmulo de ferro torna-se evidente principalmente durante a quarta ou quinta década de vida, quando a deposição desse metal nos tecidos normalmente se manifesta clinicamente. No entanto, nas mulheres, as manifestações clínicas são observadas, em geral, cinco a dez anos mais tarde do que nos homens (POWELL; SECKINGTON; DEUGNIER, 2016).

A deposição excessiva de ferro e a expressão da doença são alteradas por fatores externos, como etilismo, dieta, doação ou perda de sangue e infecções associadas, como hepatite viral. No entanto, são os tipos de mutações genéticas apresentadas pela pessoa e a associação entre elas que determinam a maior gravidade dos sintomas (CASSURIAGA; VALIATI; RESEM; PERES, 2013).

O acúmulo de ferro no organismo ocorre principalmente nas células parenquimatosas. Esse ferro em excesso leva à morte celular e à posterior substituição por tecido fibrótico, culminando em dano estrutural e funcional dos órgãos acometidos (PORTER, RAWLA, 2021). Assim, a sobrecarga exacerbada de ferro nos tecidos pode provocar consequências graves no organismo, como cirrose hepática (CH), carcinoma hepatocelular (CHC), diabetes *melittus* (DM), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), arritmias, pigmentação da pele e hipogonadismo (CASSURIAGA; VALIATI; RESEM; PERES, 2013).

Em um relatório que avaliou 251 pacientes com diagnóstico de HH, de 1959 a 1992, foi observado que 75% apresentavam anormalidades da função hepática; 75%, fraqueza e letargia; 70%, hiperpigmentação da pele; 48%, diabetes mellitus; 44%, artralgia; 45%, impotência; e 31%, anormalidades eletrocardiográficas (BACON, 2021).

O diagnóstico da HH é feito por meio da identificação de mutações no gene

HFE, principalmente em homozigose, associada à presença de elevação dos índices de ferritina sérica e/ou à saturação da transferrina (BACON, 2021).

A frequência das mutações C282Y e H63D ainda é alvo de estudos na população brasileira, porém sabe-se que elas estão presentes em 2/3 dos pacientes brasileiros com hemocromatose hereditária, indicando, provavelmente, outras mutações no gene HFE, ou mesmo que outros genes possam estar envolvidos na regulação metabólica do ferro (BONINI-DOMINGOS, 2007).

Portanto é importante que essa patologia seja valorizada também em nível nacional. Além disso, deve-se considerar que se trata de uma doença complexa, com inúmeras complicações possivelmente fatais, se não diagnosticada precocemente. Estima-se que cerca de 28,4% dos homens e 1,2% das mulheres homozigotos para a mutação C282Y vão desenvolver algum tipo de gravidade da doença (ZHABYEYEV; OUDIT, 2017).

Assim, este estudo se faz necessário devido à importância de compreender as repercussões clínicas da sobrecarga de ferro no organismo, posto que um diagnóstico precoce é capaz de minimizar os danos e melhorar expressivamente o prognóstico do paciente. A partir disso, vê-se a importância de mais estudos sobre a HH no Brasil e que uma maior investigação nacional acerca da patologia se faz necessária, tendo em vista a escassez de estudos encontrados na literatura em português.

Diante da importância do tema, o presente estudo tem como objetivo relatar a investigação clínica e genética de um paciente adulto com suspeita de hemocromatose hereditária e de seus filhos, assim como descrever aspectos importantes sobre a doença.

Método

Trata-se de um relato de caso retrospectivo de uma família (pai e dois filhos) cujo pai apresentou suspeita de hemocromatose hereditária, associado a uma revisão bibliográfica descritiva sobre aspectos importantes da doença. Para o levantamento de dados, foram utilizadas bases como PubMed, Lilacs (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências Sociais e da Saúde), Scielo (Scientific Eletronic Library OnLine) e Uptodate, utilizando os seguintes descritores: hemocromatose hereditária, sobrecarga de ferro e distúrbios do metabolismo do ferro, metabolism of iron e HFE gene. Foram priorizados artigos originais publicados entre os anos de 2010 e 2021, nos idiomas português e inglês. Relatórios técnicos, livros e anais de congressos foram pesquisados. Para o relato de caso, foram realizadas entrevistas com a família (roteiro apresentado no Apêndice A) e informações sobre os resultados de exames e prontuários médicos cedidos pelo paciente. O acesso aos dados e a entrevista foram devidamente autorizados por meio de leitura e assinatura dos Termos de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento Livre Esclarecido (TALE) (Apêndices B e C).

Relato do caso

Paciente do sexo masculino, 49 anos à época, leucodermo, casado. Em 2018, procurou avaliação de um hematologista devido a plaquetopenia assintomática idiopática, diagnosticada há 20 anos, para que pudesse realizar um procedimento cirúrgico odontológico. Sendo assim, foram solicitados exames laboratoriais, cujos resultados estão representados no Quadro 1.

Quadro 1 - Resultados dos exames laboratoriais em 20 de julho de 2018.

Exame laboratoriais	Resultados do paciente	Valores de referência
Hemácias	5,56 x 10 ⁶ /mm ³	4,50 - 5,90 x 10 ⁶ /mm ³
Hemoglobina	16,3 g/dL	13,5-17,5 g/dL

Continuação

Plaquetas	122 mil/mm ³	150-450 mil/mm ³
Ferro sérico	152 mcg/dL	65-175 mcg/dL
Índice de saturação de transferrina	54%	20-50%
Ferritina	226,7 ng/mL	21,8 - 274,6 ng/mL
Capacidade total de ligação do ferro	283 mcg/dL	224 - 428 mcg/dL
Capacidade latente de ligação do ferro	131 mcg/dL	69 - 240 mcg/dL
Reticulócitos	1,2%	0,5 a 1,5%
Hormônio tireoestimulante (TSH) ultra sensível	1,262 mcUI/mL	0,4- 5,0 mcUI/mL
Tiroxina (T4) livre	0,99 ng/dL	0,70 a 1,80 ng/dL
Anticoagulante lúpico	Ausente	Ausente
Fator antinuclear (FAN)	Não reagente	Não reagente
Desidrogenase láctica (LDH)	134 U/L	125 a 220 U/L

Fonte: Dados da pesquisa.

Diante da alteração do índice de saturação de transferrina (IST), foi questionado sobre histórico familiar de doenças ou parentes com alterações semelhantes. Ampliou-se a propedêutica com exames específicos, como o estudo genético para HH pelo método de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), chamado Hemocromatose Plus (representado no Quadro 2), a fim de pesquisar as mutações

C282Y, H63D e S65C no gene HFE. Além do exame genético, para pesquisar sobre a lesão hepática por sobrecarga de ferro, foi realizada ressonância magnética (RM) abdominal total, dosagem de transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), bilirrubina total e frações (Quadro 3).

Quadro 2 - Resultado do exame genético (Hemocromatose Plus) em 11 de setembro de 2018.

Gene HFE	Mutação	Valor de referência
C282Y	Negativo- Homozigoto selvagem	Negativo- Homozigoto selvagem
H63D	Heterozigoto	Negativo- Homozigoto selvagem
S65C	Negativo- Homozigoto selvagem	Negativo- Homozigoto selvagem

Fonte: Dados da pesquisa.

Quadro 3 - Achados laboratoriais em 11 de setembro de 2018.

Exames laboratoriais	Resultados do paciente	Valores de referência
Bilirrubina total	0,8 mg/dL	0,3 a 1,2 mg/dL
Bilirrubina direta	0,3 mg/dL	< 0,5 mg/dL
Bilirrubina indireta	0,5 mg/dL	<0,7 mg/dL
TGO	28 U/L	< 35 U/L
TGP	35 U/L	<45 U/L

Fonte: Dados da pesquisa.

A ressonância magnética de abdome total mostrou fígado com formas, contornos e dimensões normais, com concentração de ferro estimada em 1,306 mg/g de tecido hepático (valor normal até 2,0 mg/g de tecido hepático).

Com base no resultado do exame genético, sugeriu-se o diagnóstico de HH por mutação heterozigótica H63D no gene HFE sem sobrecarga de ferro hepática detectada.

Foi indicada mudança dietética, com redução de 30% do consumo de carne vermelha e de 50% do consumo de verduras verde-escuras, à qual teve relativamente fácil adaptação. Ainda realizou 5 sessões de flebotomia trimestrais até a normalização do IST em julho de 2019, conforme representado no Quadro 4.

Quadro 4 - Resultados dos exames realizados em 13 de julho de 2019.

Exames laboratoriais	Resultados	Valores de referência
Ferro sérico	87 mcg/DI	65 - 175 mcg/dL
Índice de saturação de transferrina	27%	20 - 50%
Ferritina	87,1 ng/mL	21,8 - 274,6 ng/mL
Capacidade total de ligação do ferro	325 mcg/dL	224 - 428 mcg/dL
Capacidade latente de ligação do ferro	238 mcg/dL	69 - 240 mcg/dL
TGO	21 U/L	<35 U/L
TGP	16 U/L	<45 U/L

Fonte: Dados da pesquisa.

Foi orientado a realizar o rastreio familiar, dado o caráter genético da doença, porém seus irmãos e pais se recusaram a fazê-lo. Seus dois filhos, de 7 e 12 anos à época, também assintomáticos, foram submetidos ao rastreamento para HH, por meio do mesmo exame genético realizado pelo pai, sendo identificada a mesma mutação paterna. Nos demais exames laboratoriais, apresentaram discreto aumento do ferro sérico (Quadros 5). Também foram orientados acerca da diminuição do consumo de carne vermelha e vegetais ricos em ferro, com adaptação à mudança ainda mais fácil que a do pai. Não foram necessárias flebotomias nos filhos.

Quadro 5 - Resultados dos exames dos filhos realizados no dia 27 de abril de 2019.

Exames laboratoriais	Resultados (filho 7 anos)	Resultados (filho 12 anos)	Valores de referência
Índice de saturação de transferrina	45%	43%	20 - 50%
Ferro sérico	149 ng/mL	143 ng/mL	5 - 115 ng/mL
Capacidade total de ligação do ferro	330 mcg/dL	332 mcg/dL	224 - 428 mcg/dL
Capacidade latente de ligação do ferro	181 mcg/dL	189 mcg/dL	69 - 240 mcg/dL
Hemocromatose Plus	C282Y: negativo - homozigoto selvagem H63D: heterozigoto S65D: negativo - homozigoto selvagem	C282Y: negativo - homozigoto selvagem H63D: heterozigoto S65D: negativo - homozigoto selvagem	C282Y: negativo - homozigoto selvagem H63D: negativo - homozigoto selvagem S65D: negativo - homozigoto selvagem

Fonte: Dados da pesquisa.

Em 2020, o paciente (pai) realizou novos exames para reavaliação da eficácia do tratamento e detectou-se redução discreta dos reticulócitos, que não têm impacto clínico no caso (Quadro 6).

Quadro 6 - Resultados dos exames laboratoriais do paciente (pai) em 02 maio de 2020.

Exames laboratoriais	Resultados	Valores de referência
Capacidade total de ligação do ferro	294 mcg/dL	224 - 428 mcg/dL
Ferritina	170,4 ng/mL	21,8 a 274,6 ng/mL
Ferro sérico	79 mcg/dL	65 a 175 mcg/dL
Capacidade latente de ligação do ferro	215 mcg/dL	69 - 240 mcg/dL
Índice de saturação de transferrina	27%	20 a 50%
T4 livre	1,28 ng/dL	0,89 a 1,76 ng/dL
Reticulócitos	0,3%	0,5 a 1,5%

Fonte: Dados da pesquisa.

Atualmente, os três seguem assintomáticos. O pai faz acompanhamento anual com hematologista e os filhos seguem sob supervisão anual pediátrica, com exames normais após alteração dietética.

Revisão da literatura

A HH caracteriza-se pelo acúmulo patológico de ferro em tecidos e órgãos, promovendo lesão e comprometimento funcional. Compreende um grupo de doenças genéticas que cursam com sobrecarga de ferro (FITZSIMONS; CULLIS; THOMAS; TSOCHATZIS; GRIFFITHS, 2018).

HISTÓRICO

A HH foi descrita pela primeira vez em 1865 pelo médico Armand Trousseau como “diabetes cor de bronze”, devido à hiperpigmentação da pele associada à diabetes *mellitus* e à cirrose hepática. Apenas em 1889, o alemão Von Recklinghausen passou a denominar essa patologia como Hemocromatose, derivado do grego *haima*, que significa sangue, e *chromatos*, que significa cor (CANÇADO; CHIATTONE, 2010).

Em 1996, Feder *et al.*, identificaram o principal gene envolvido na patogênese dessa doença, o HFE, localizado na primeira banda da segunda região do braço curto do cromossomo 6 (6p21) (KAWABATA, 2018).

Posteriormente, pesquisadores descobriram outras mutações genéticas relacionadas à HH que não envolvem esse gene (KAWABATA, 2018), tais como o HAMP (relacionado à codificação da hepcidina), HJV (anteriormente conhecido como HFE2 e relacionado à codificação da proteína hemojuvelina), TFR2 (codificação do receptor de transferrina 2) e SLC40A1 (também chamado de FPN1, envolvida na codificação da ferroportina) (BRISSOT; PIETRANGELO; ADAMS; GRAAFF; MCLAREN; LORÉAL, 2018). O Quadro 7 apresenta os 5 subtipos principais de HH:

Quadro 7- Classificação da HH.

Tipo 1: causada por mutações no HFE
Tipo 2A: causada por mutações no <i>HJV</i>
Tipo 2B: causada por mutações no HAMP
Tipo 3: causada por mutações em TFR2
Tipo 4: causada por mutações no <i>SLC40A1</i> (também conhecido como FPN1)

FONTE: Brissot *et al.* (2018).

EPIDEMIOLOGIA

A HH é uma doença genética prevalente em pessoas brancas, com incidência de 1 para 300 indivíduos (BACON, 2021), tendo um risco até seis vezes maior de se manifestar nestas do que em pessoas negras (PORTER; RAWLA, 2021). Os homens são mais afetados, desenvolvendo a sintomatologia de forma mais intensa e precoce do que as mulheres. Isso ocorre, provavelmente, devido à falta de fatores protetores comuns no sexo feminino, como a menstruação, gravidez e o efeito do estrogênio (PERICLEOUS; KELLY, 2017). A estimativa da relação de frequência da doença entre homens e mulheres varia de 1,8:1 a 3:1 (PORTER; RAWLA, 2021).

Os tipos 2, 3 e 4 da HH são encontrados em todo o mundo, mas o tipo 1, relacionado ao gene HFE, é visto principalmente em pessoas de origem norte europeia. A predominância da doença é a mesma na maioria dos países ocidentais, com maior prevalência em pessoas de origem celta (PORTER; RAWLA, 2021). No Brasil, sabe-se que a frequência da mutação C282Y do gene HFE é de três a oito vezes menor do que a observada em pessoas caucasianas europeias. Provavelmente essa diferença ocorre devido à diversidade étnica e à miscigenação da população brasileira (CANÇADO; CHIATTONE, 2010).

METABOLISMO DO FERRO

O ferro é essencial para o bom funcionamento dos sistemas do organismo, pois participa de inúmeras reações biológicas, sendo sua função principal o transporte de oxigênio com consequente geração de energia celular. É um componente fundamental na formação da molécula heme que está presente na hemoglobina, além de auxiliar na formação de diversas proteínas. Ademais, faz parte do grupo dos metais de transição, devido à capacidade de alterar sua forma, podendo existir tanto na forma heme/hemínico/orgânico/ferroso (Fe^{+2}) quanto na forma não heme/não hemínico/inorgânico/férrico (Fe^{+3}) (SOUTO; PUGLIESI; LOPES, 2016).

Na dieta, o ferro heme é encontrado nas carnes e o ferro não heme em vegetais e laticínios, que têm menor biodisponibilidade. Este conceito

corresponde à quantidade de ferro presente em um alimento que será utilizada no metabolismo (SOUTO; PUGLIESI; LOPES, 2016). Normalmente, o ferro no organismo se mantém estável e altamente conservado, tendo apenas pequenas oscilações de sua concentração entre 3g e 4g, mantendo-se em níveis adequados para sua utilização (CAMASCHELLA, 2020).

A reciclagem de eritrócitos senescentes e a dieta são as duas principais fontes de ferro do organismo humano. Na reciclagem, macrófagos fagocitam os eritrócitos no baço ou na medula óssea. No interior do macrófago, o ferro poderá ser armazenado ou ser transportado de acordo com as necessidades do organismo com auxílio da transferrina, para os órgãos que têm a capacidade de realizar a eritropoiese (JING; SUN; YIN; LIU, 2016). Esse processo de reciclagem dos eritrócitos promove um bom reaproveitamento diário e cursa com a liberação de 20mg a 25mg de ferro, oriundos da quebra das hemácias senescentes nos macrófagos (CAMASCHELLA, 2020).

Por meio da dieta, aproximadamente 1 a 2 mg de ferro são absorvidos pelo epitélio duodenal, na sua forma heme (COSTA; FERREIRA; COUTO; NASCIMENTO, 2021). No duodeno, esse ferro heme, com auxílio de uma proteína especializada no transporte de metais divalentes (DMT-1), entrará no enterócito. Para que seja possível que o ferro não heme entre no enterócito por meio da DMT-1, ele necessita ser convertido em ferro heme ainda no lúmen duodenal, sob a ação da enzima redutase citocromo b duodenal (Dcytb) (CAMASCHELLA, 2020).

Conforme as necessidades do organismo, o ferro armazenado dentro dos enterócitos é transferido ao plasma sanguíneo por intermédio da ferroportina, onde será transportado pela transferrina aos tecidos. Essa última proteína tem afinidade pelo ferro na forma férrica que, com auxílio da ferroportina, deixa o enterócito e deverá ser oxidado em Fe^{+3} , pela hephaestina (BRISSOT; PIETRANGELO; ADAMS; GRAAFF; MCLAREN; LORÉAL, 2018).

A proteína que determina a força de ligação da transferrina com seu receptor (TfR) é conhecida como HFE. Essa proteína, associada a $\beta 2$ microglobulina, é capaz de interagir com o receptor TfR como um possível sensor da concentração do ferro, pois detecta o nível de saturação e comunica ao enterócito se há ou não necessidade de aumentar ou diminuir a absorção férrica a nível intestinal. Outra hipótese sugere que o HFE está relacionado com a regulação da expressão hepática da hepcidina (BACON, 2021).

A hepcidina, peptídeo antimicrobiano de 25 aminoácidos produzido pelos hepatócitos, é o principal hormônio regulador do ferro e da atividade da ferroportina. Essa ligação ferroportina-hepcidina é capaz de induzir ubiquitinação, internalização e degradação da ferroportina. Portanto, os níveis plasmáticos de hepcidina influenciam na concentração plasmática de ferro, ou seja, baixos níveis de hepcidina aumentam a concentração plasmática de ferro e a saturação da transferrina, devido ao aumento da saída de ferro dos enterócitos e macrófagos (BRISSOT; PIETRANGELO; ADAMS; GRAAFF; MCLAREN; LORÉAL, 2018).

A transferrina compete com a ligação HFE - TfR, destruindo essa ligação quando o ferro está presente em altas concentrações. Logo, o HFE livre promove um aumento da resposta da hepcidina ao ferro (BACON; CAMASCHELLA, 2021).

As formas fisiológicas que o corpo humano tem de excreção do ferro são poucas e limitadas em quantidade. Os mecanismos de excreção são menos desenvolvidos e eficazes quando comparados com os mecanismos de absorção e regulação. Fisiologicamente, um adulto perde cerca de 1mg de ferro por dia, pela eliminação de secreções corpóreas e descamação das células intestinais e da epiderme (COSTA; FERREIRA; COUTO.; NASCIMENTO, 2021). Mulheres, durante o ciclo de sangramento menstrual, perdem aproximadamente 15 mg de ferro. Logo, somente quando se perde quantidade importante de sangue, como em acidentes, é que grandes quantidades de ferro são eliminadas do organismo (KONTOGHIORGHE; KONTOGHIORGHES, 2016). Sendo assim, percebe-se que o controle dos níveis de ferro depende de um equilíbrio entre a absorção, utilização e estoque (COSTA; FERREIRA; COUTO.; NASCIMENTO, 2021).

MUTAÇÕES DO GENE HFE

O gene HFE codifica uma proteína que interage com receptores de transferrina 1 (TfR1) e Beta-2- microglobulina (β 2-microglobulina) na superfície celular, além de participar da regulação da atividade da hepcidina nos hepatócitos (CECIL; GOLDMAN; SCHAFER, 2018). Três mutações descritas no gene HFE apresentam significado clínico relevante e maior prevalência na população. A mutação C282Y é a mais comum, como mencionado anteriormente, identificada em cerca de 80-90% dos pacientes com HH de origem do norte europeu, e consiste na substituição do aminoácido cisteína pelo aminoácido tirosina na posição 282 da proteína HFE.

A mutação H63D é resultado da substituição da histidina, na posição 63, pelo aspartato e, em homozigose, não está relacionada à sobrecarga significativa de ferro nos tecidos. Porém, em heterozigose composta (C282Y/H63D), pode haver sobrecarga de ferro, principalmente em pacientes com doença hepática prévia (KASPER; HAUSER; JAMESON; FAUCI; LONGO; LOSCALZO, 2017). A mutação S65C consiste na troca da serina pela cisteína na posição 65 (CECIL; GOLDMAN; SCHAFER, 2018). Essa variante causa leve sobrecarga de ferro somente quando combinada com a mutação C282Y, não sendo considerada um genótipo que predispõe ao desenvolvimento de HH (BACON; CAMASCHELLA, 2021).

Uma mutação pontual no nucleotídeo 845 do gene HFE é responsável pelo aparecimento da mutação C282Y. A consequência dessa alteração genética é a perda da interação da proteína HFE com a B2-microglobulina e o TfR1, impedindo que a HFE seja transportada para a superfície celular e desempenhe a função de regulação da atividade da hepcidina. O mecanismo ainda não foi completamente definido, mas propõe-se que a HFE possa atuar por meio de uma via de proteína morfogenética óssea (BMP), estabilizando um receptor específico na superfície celular para aumentar a transcrição da hepcidina e reduzir os níveis de ferro sérico. Na mutação C282Y, é produzida uma proteína incapaz de estabilizar esse receptor, por sua vez, incapaz de ativar a via BMP. (BACON; CAMASCHELLA, 2021). O comprometimento da atividade dessa proteína provoca aumento da absorção de ferro mediada pelo transportador DMT-1 nas células intestinais, o que, em estágio avançado, gera sobrecarga de ferro (KASPER; HAUSER; JAMESON; FAUCI; LONGO; LOSCALZO, 2017).

Embora a mutação C282Y em homozigose seja a mais prevalente, somente uma pequena parcela dos portadores desta variante irá apresentar acúmulo de ferro em quantidade capaz de promover dano aos tecidos e órgãos, sendo que a frequência dessa variante é a mesma entre homens e mulheres, porém há maior prevalência das manifestações clínicas da doença no sexo masculino. Estima-se que 25 a 60% dos pacientes homozigotos para C282Y apresentem sinais e sintomas da HH. Isso ocorre devido à presença de modificadores genéticos e ambientais que

alteram a penetrância do gene, possibilitando que determinados indivíduos sejam susceptíveis ou não às manifestações clínicas (BRISSOT; PIETRANGELO; ADAMS; GRAAFF; MCLAREN; LORÉAL, 2018).

Pacientes heterozigotos para C282Y possuem risco de desenvolver HH semelhante à população geral. Dessa forma, aqueles que apresentam sobrecarga grave de ferro devem ser investigados para outra mutação no gene HFE, mutações não relacionadas ao HFE ou a outras patologias que podem provocar acúmulo desse metal (BACON; CAMASCHELLA, 2021). Espera-se que portadores de mutações em heterozigose apresentem elevação pouco significativa nula nos índices de ferro corporal (KASPER; HAUSER; JAMESON; FAUCI; LONGO; LOSCALZO, 2017).

Mutações não-HFE podem alterar o fenótipo dos pacientes homozigotos para C282Y. Outros modificadores encontrados foram a presença de mutações na proteína morfogenética óssea 6 (BMP6), capazes de aumentar a sobrecarga de ferro, e um polimorfismo no gene pró-proteína convertase subtilisina kexina tipo 7 (PCSK7), que está relacionado ao aumento do risco de desenvolvimento de fibrose hepática na HH tipo 1. Além disso, fatores nutricionais como Diabetes *mellitus* e consumo de bebida alcoólica estão associados ao desenvolvimento de cirrose em indivíduos homozigotos para C282Y. Estudos mostraram que os pacientes portadores dessa mutação que consomem mais de 60 gramas (g) por dia de álcool tem risco nove vezes maior de evoluir com cirrose hepática, quando comparados aos que consomem um valor inferior a 60 g (BRISSOT; PIETRANGELO; ADAMS ; GRAAFF, MCLAREN; LORÉAL, 2018).

Outra mutação muito conhecida é a H63D. A prevalência da mutação composta (C282Y/H63D) é de 2 a 7% dos pacientes com HH de origem do norte europeu. Essa alteração provoca perda parcial da interação do complexo formado pela proteína HFE, B2-microglobulina e o receptor TfR1, consequentemente reduzindo o transporte dessa proteína para a superfície celular, sem que ocorra perda do controle total da absorção de ferro, como ocorre na homozigose para C282Y (BACON; CAMASCHELLA, 2021). Os portadores de homozigose ou heterozigose para H63D não apresentam maior risco de desenvolver sobrecarga de ferro quando comparados à população geral, mas podem apresentar aumento nos índices de saturação de transferrina e de ferritina sérica (KOWDLEY; BROWN; AHN; SUNDARAM, 2019).

Um estudo sobre a frequência das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE na população brasileira apresentou os seguintes dados quanto à H63D: a frequência de pacientes com o genótipo C282Y/H63D foi de 0,0 a 7,0%; 0,0 a 4,0% para o genótipo H63D/H63D; e de 0,0 a 15,0% para os genótipos heterozigotos (C282Y/WT, H63D/WT). A frequência da mutação do gene HFE nos doentes foi de 76,0%, sendo 14,0% C282Y/H63D, 2,0% H63D/H63D e 16,0% H63D heterozigoto (CANÇADO; GUGLIELMI; VERGUEIRO; ROLIM; FIGUEIREDO; CHIATTONE, 2007).

Por fim, ainda há um terceiro tipo de mutação entre as principais descritas, a S65C. Em um estudo realizado com doadores de sangue de São Paulo, observou-se que sua frequência é similar à da mutação C282Y, apesar de que 35 pacientes brasileiros com sobrecarga de ferro não apresentavam a mutação S65C. A frequência genotípica no Brasil desta mutação HFE, especificamente, é de 1,3%, e é semelhante à de outros países da Europa, como a Itália (BUENO; DUCH; FIGUEIREDO, 2007).

MUTAÇÕES NÃO-HFE

A HH não relacionada à mutação do gene HFE é chamada de Hemocromatose não-HFE, sendo essa apresentação mais prevalente no sul europeu e Ásia (locais onde a mutação HFE C82Y é pouco presente). A HH não-HFE é dividida em quatro tipos principais que envolvem mutações em moléculas relacionadas ao mecanismo de homeostase do ferro. A mutação tipo 2 envolve as moléculas de hemojuvelina (HVJ) e hepcidina (2B), a tipo 3 está relacionada ao receptor de transferrina 2 e a mutação tipo 4, ou Doença da ferroportina, está associada à capacidade de exportação do ferro pela proteína ferroportina (BRISSOT; PIETRANGELO; ADAMS ; GRAAFF, MCLAREN; LORÉAL, 2018).

As mutações não-HFE estão relacionadas ao diagnóstico mais precoce da doença, em torno da segunda década de vida no tipo 2 e terceira década na mutação de tipo 3. Além disso, pacientes portadores dessas variantes apresentam níveis mais elevados de ferritina, saturação da transferrina e maior risco de evoluir com complicações graves da doença, quando comparados aos portadores de mutação do gene HFE (BACON; CAMASCHELLA, 2021).

A Hemocromatose juvenil ou HH tipo 2 é dividida em 2A, relacionada à

mutação no gene da HJV e 2B, que envolve o gene peptídeo antimicrobiano da hepcidina (HAMP), produtor da hepcidina. Essas variantes correspondem a um distúrbio autossômico recessivo raro que provoca redução dos níveis de hepcidina e consequente aumento da absorção de ferro intestinal e da liberação de ferro pelos macrófagos. Diante disso, ocorre sobrecarga acentuada de ferro nos tecidos com comprometimento da função orgânica em indivíduos jovens (KOWDLEY; BROWN; AHN; SUNDARAM, 2019).

A HH tipo 3 é uma doença autossômica recessiva rara decorrente de mutações no gene do receptor de transferrina 2 (TfR2). O TfR2 age no estímulo à produção de hepcidina. Indivíduos com essas mutações em homozigose apresentam baixos níveis de hepcidina e sobrecarga de ferro, com quadro clínico semelhante à HH tipo 1, mas com apresentação mais precoce e de maior gravidade. A herança em heterozigose não está relacionada à sobrecarga de ferro ou a manifestações clínicas de HH (GERHARD; PAYNTON; DISTEFANO, 2018).

A Doença da ferroportina ou HH tipo 4 é um distúrbio autossômico dominante raro decorrente da mutação no gene SLC40A1 (também chamado de FPN1). Essa variante causa HH em indivíduos de origem africana ou chinesa e apresenta duas formas de apresentação. O fenótipo tipo macrófago ou clássico corresponde à perda da função de exportação de ferro pela ferroportina, gerando acúmulo de ferro nos macrófagos. No tipo hepático ou não clássico, é produzida a ferroportina resistente à hepcidina, gerando sobrecarga de ferro semelhante à HH HFE (BACON; CAMASCHELLA, 2021).

FISIOPATOLOGIA

Pode-se dizer que as alterações moleculares típicas da HH levam à perda de mecanismos de restrição da incorporação de ferro plasmático em diferentes células, com seu consequente acúmulo intracelular. Conforme explicação prévia, normalmente a proteína HFE presente na membrana celular associa-se à β 2- microglobulina e ao TfR1, sendo transportada para a superfície celular e desempenhando a função de controle da captação de ferro nas criptas intestinais. Quando o complexo TfR1 é internalizado, a proteína HFE o acompanha, impedindo a liberação dos átomos de ferro no interior do endossomo (SANDHU; FLINTOFF; CHATFIELD; DIXON; RAMM; RAMM *et al.*, 2018; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI,

2005). Dessa forma, a função normal do HFE parece ser o controle da captação de ferro pelas células por meio de sua interação com o receptor TfR1 (GERHARD; PAYNTON; DISTEFANO, 2018).

Observou-se mais tarde, em pacientes com mutação em HFE, uma alteração relacionada à hepcidina (PORTER; RAWLA, 2020). Sua baixa concentração sérica causa níveis elevados de ferroportina na superfície basolateral dos enterócitos duodenais, aumentando a absorção de ferro intestinal e a liberação de ferro pelos macrófagos (HOFFBRAND; MOSS; PETTIR, 2008).

É importante frisar que esse mecanismo não é completamente compreendido. Em pacientes com HH, os altos estoques de ferro não diminuem a absorção de ferro não heme, como ocorre em indivíduos saudáveis. Dessa forma, com o passar do tempo, o excedente de ferro se acumula no fígado, coração, hipófise, pâncreas e em outros tecidos. A consequência será a lesão celular e, se intensa, a progressiva perda de função dos órgãos-alvo. Algumas situações concomitantes, como o abuso de álcool e provavelmente a hepatopatia viral, podem agravar e acelerar ainda mais esse processo, especialmente no que diz respeito à toxicidade hepática e pancreática (BACON, 2021).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A evolução da HH tipo 1 foi descrita em quatro estágios: o primeiro é a predisposição genética sem apresentação fenotípica da doença, o segundo é a presença de sobrecarga de ferro assintomática, o terceiro corresponde à sobrecarga desse metal com aparecimento de manifestações leves e o último estágio é aquele em que há sobrecarga com lesão tecidual, podendo causar falência orgânica (CECIL; GOLDMAN; SCHAFER, 2018).

A deposição no fígado geralmente ocorre primeiro, porque o sangue contendo ferro absorvido do trato gastrointestinal é metabolizado por esse órgão inicialmente. As manifestações clínicas da sobrecarga de ferro podem ser influenciadas por sua quantidade nos tecidos e pela presença de outras condições que levam à disfunção orgânica (PORTER; RAWLA, 2020). Essa sobrecarga de ferro hepático pode levar às seguintes complicações: hepatomegalia, transaminases hepáticas aumentadas, fibrose hepática, que pode progredir para cirrose (70% dos pacientes) e carcinoma hepatocelular (causa significativa de óbito) (PERICLEOUS; KELLY; VIJAY, 2018).

A deposição de ferro no pâncreas pode evoluir para o diabetes primário, cuja incidência é de aproximadamente 50% em pacientes sintomáticos. No entanto, a patogênese do diabetes na hemocromatose HFE é multifatorial. O risco aumentado de diabetes tipo 2 na HH HFE está associado à homeostase anormal de ferro, à sobrecarga de ferro, à diminuição da secreção de insulina, à presença de cirrose ou diabetes em parentes de primeiro grau, ao aumento do índice de massa corporal, à resistência à insulina e à síndrome metabólica (BARTON; ACTON, 2017).

O envolvimento cardíaco, consequente à deposição de ferro nas fibras musculares cardíacas e nas células do sistema de condução, apresenta baixa incidência (15%), mas é a principal causa de morbimortalidade, com sobrevida de apenas um ano após o diagnóstico sem tratamento. É uma causa significativa de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), principalmente por disfunção diastólica, aumentando a suscetibilidade da ICC terminal, além de arritmias. A ICC resultante da miocardiopatia dilatada e das arritmias cardíacas é a responsável pelo espectro variado de sintomas (IGLESIAS; DUARTE; MIRANDA; MACHADO; ANDRADE, 2018).

A artropatia causa sintomas de artrite e artralguas, acometendo frequentemente as articulações das mãos. Cristais de pirofosfato de cálcio podem ser encontrados no líquido sinovial. Mesmo após a normalização dos estoques de ferro, a artropatia pode progredir (KOWDLEY; BROWN; AHN; SUNDARAM, 2019).

Outra possibilidade é o acometimento do sistema endócrino. A deposição de ferro na hipófise pode cursar com hipopituitarismo, com consequente redução da produção de hormônios tróficos para vários órgãos endócrinos. O hipogonadismo, por exemplo, resultando em impotência, é devido ao comprometimento da liberação do hormônio gonadotrofina. Também é possível que o paciente desenvolva o hipotireoidismo secundário - o risco de hipotireoidismo é 80 vezes maior do que o normal para homens com hemocromatose, devido ao comprometimento do eixo hipotálamo-hipofisário. Por outro lado, a deposição de ferro nas glândulas adrenais e paratireoides raramente resulta em manifestações clínicas (BACON, 2021).

A hiperpigmentação da pele é resultado da deposição de ferro e melanina. Geralmente não ocorre antes que os estoques de ferro excedam cinco vezes os níveis normais - a tríade clássica de cirrose, diabetes *mellitus* e hiperpigmentação da pele ("diabetes cor de bronze") ocorre tardiamente (KAWABATA, 2018).

A sobrecarga de ferro dos macrófagos pode comprometer a fagocitose e levar à diminuição da imunidade, resultando em um risco aumentado de infecção por bactérias sideróforas- *Yersinia enterocolitica* e *Vibrio vulnificus*, cuja virulência é aumentada na presença excessiva de ferro. (PORTER; RAWLA, 2020).

DIAGNÓSTICO

Identificar um paciente com HH é essencial, pois o tratamento é bastante seguro e eficaz. Além disso, ele pode prevenir complicações da doença se instituído em um estágio inicial da patologia. A suspeita de HH baseia-se na história clínica e familiar do paciente, além do exame físico. Os exames laboratoriais (saturação de transferrina e ferritina sérica) e de imagem, além da biópsia hepática, são usados inicialmente para determinar se há evidência clínica de sobrecarga de ferro e se existe depósito dele nos tecidos. A saturação de transferrina é um teste sensível para avaliação dos pacientes com sobrecarga de ferro. Porém, a ferritina sérica possui baixa especificidade, pois pode estar elevada em condições patológicas não patológicas, como inflamação crônica e lesão hepática aguda (PETRONI; ROSA; CARVALHO; SANTANA; HYPOPOLITO; NASCIMENTO *et al.*, 2017).

O rastreio genético, pesquisando-se as mutações do gene HFE (C282Y, H63D e S65C), é um dos testes mais importantes para o diagnóstico de HH (PORTER; RAWLA, 2021). Os exames genéticos devem ser solicitados, principalmente na presença de suspeita de homozigose para o gene C282Y ou heterozigotos C282Y/H63D (BACON, 2021).

O teste para mutações de HFE é apropriadamente indicado quando o paciente apresenta elevação do índice de saturação da transferrina e ferritina sérica ou outra evidência de sobrecarga de ferro. Geralmente inicia-se a propedêutica pesquisando as mutações mais comuns do HFE e, se o resultado for negativo e ainda existir suspeita clínica, podem ser solicitados testes para mutações HFE menos prevalentes e não HFE. A genotipagem também é indicada para parente de primeiro grau de indivíduos portadores de HH, associada à análise da cinética do ferro. A triagem populacional de rotina não é recomendada para pacientes assintomáticos sem história familiar de HH e sem sobrecarga de ferro (BACON; CAMASCHELLA, 2021).

Sendo assim, o diagnóstico de HH é feito prontamente em um indivíduo com

sobrecarga de ferro e mutações homocigóticas ou heterocigóticas compostas de HFE (C282Y / C282Y ou C282Y / H63D) (FITZSIMONS; CULLIS; THOMAS; TSOCHATZIS; GRIFFITHS, 2018).

TRATAMENTO

O tratamento da HH é baseado na remoção do excesso de ferro corporal. A terapia é dividida em duas fases, a fase de esgotamento, que tem o objetivo de reduzir a ferritina sérica (FS) para um valor alvo de 50 mcg/dL, e o tratamento de manutenção, que tem o objetivo de manter estáveis os valores de FS (ROMBOUT-SESTRIENKOVA; VAN KRAAIJ; KOEK, 2016).

Medidas comportamentais e dietéticas são essenciais para início do tratamento de HH. A abordagem terapêutica é importante para prevenir o depósito de ferro nos tecidos e minimizar a progressão das lesões já estabelecidas, prevenindo complicações (KOWDLEY; BROWN; AHN; SUNDARAM, 2019).

Os pacientes devem ser orientados a adotar uma mudança de estilo de vida, evitar a ingestão de carne vermelha, bife de fígado e verduras verde-escuras. Além disso, é importante evitar a ingestão de alimentos à base de ferro e de vitamina C, pois aumentam a absorção intestinal de ferro, além de privar-se de bebidas alcoólicas, por potencializarem danos hepáticos (ADAMS; ALTES; BRISSOT; BUTZECK; CABANTCHIK; CANÇADO *et al.*, 2018).

A remoção da sobrecarga de ferro do organismo é realizada por meio de flebotomia, método seguro e eficaz que permite diminuir os estoques totais de ferro do organismo. É necessário orientar quanto à importância de se iniciar a terapia o quanto antes para não progredir para disfunção de órgãos. Tal método consiste na retirada de 500 mililitros de sangue correspondente à remoção de 200 a 250 miligramas de ferro com a meta de atingir valores de ferritina abaixo de 50 µg/L e de saturação da transferrina abaixo de 30%. A frequência e a quantidade de flebotomias variam de acordo com a sobrecarga de ferro e a gravidade do caso, podendo durar anos (PORTER; RAWLA, 2021).

Em casos de pacientes que não toleram ou recusam o processo da flebotomia, ou de pacientes com anemia moderada a grave, disfunção cardíaca avançada ou cirrose hepática, pode-se escolher pelo uso de medicamentos quelantes do ferro, como a deferoxamina (PIPERNO; PELUCCHI; MARIANI, 2020).

O avanço do conhecimento da patologia da HH e a oferta de novos

medicamentos faz com que os médicos possam adequar da melhor forma o tratamento aos pacientes e, no caso de pacientes graves que apresentam grande sobrecarga de ferro e lesão de órgão-alvo, sem contraindicação, pode-se associar a flebotomia ao quelante de ferro (PIPERNO; PELUCCHI; MARIANI, 2020).

PROGNÓSTICO

O diagnóstico precoce e intervenções médicas são fundamentais e podem mudar o prognóstico dos pacientes com HH e com outras patologias associadas. Assim sendo, o teste de mutação pode ser fundamental em casos de indivíduos com história familiar positiva para HH ou com evidência de sobrecarga de ferro. A expectativa de vida de um portador de HH é equivalente à de um indivíduo saudável com mesmo sexo e idade, baseado no diagnóstico e tratamento antes da progressão à cirrose, pois pode complicar e provocar doença hepática crônica ou carcinoma hepatocelular (GERHARD; PAYNTON; DISTEFANO, 2018).

É fundamental que exames complementares como a dosagem de ferro, ferritina, IST e até mesmo a ressonância magnética cardíaca (RMC) sejam feitos precocemente, pois auxiliam no diagnóstico e estratificam os riscos de cada paciente. Além disso, os exames são utilizados para acompanhamento da resposta ao tratamento e progressão da HH (IGLESIAS; DUARTE; MIRANDA; MACHADO; ANDRADE, 2018).

Discussão

Como abordado anteriormente, a HH é uma patologia sistêmica genética mais comum em indivíduos de pele branca (COSTA; FERREIRA; COUTO; NASCIMENTO, 2021). Acomete de duas a três vezes mais as pessoas do sexo masculino, quando comparadas com o sexo feminino. Além disso, sabe-se que as manifestações clínicas, em homens, são mais evidenciadas na quarta e quinta décadas de vida e costumam ser mais graves (PORTER, RAWLA, 2021). Tais dados da literatura vão ao encontro das características descritas no relato de caso exposto, em que se descreve o diagnóstico de hemocromatose hereditária em paciente com 49 anos, do sexo masculino e leucodermo.

Dados da literatura mostram ser comum o relato de casos de pacientes com

alterações laboratoriais do IST, FS e outros marcadores, seguido de propedêutica para HH, diagnosticando-se estapatologia, ainda que assintomática (IGLESIAS; DUARTE; MIRANDA; MACHADO; ANDRADE, 2018; MESTRE; RODRIGUES; CARDOSO, 2015).

Para ampliar a propedêutica, normalmente são realizados exames específicos, como o estudo genético para HH. Nesse sentido, as mutações mais comuns no gene HFE: C282Y, H63D e S65C, foram investigadas. Foi encontrada mutação heterozigótica no gene H63D.

Para Barton e Edwards (2018), o índice de saturação da transferrina é um marcador confiável e que identifica o risco de sobrecarga de ferro causada por mutação no gene HFE. O paciente em estudo descobriu acidentalmente valores alterados de saturação de transferrina ao realizar investigação laboratorial pré cirurgia odontológica, fato este determinante para a solicitação do rastreio genético para HH.

Em caso de HH por mutação no gene HFE, espera-se perda parcial da interação do complexo formado pela proteína HFE, B2-microglobulina, e o receptor TfR1, com conseqüente redução do transporte dessa proteína para a superfície celular, sem que ocorra perda total do controle da absorção de ferro, como ocorre na homozigose para C282Y (BACON; CAMASCHELLA, 2021). Posto isso, o portador pode não apresentar alto risco de desenvolver sobrecarga de ferro, mas apenas um aumento nos índices de saturação de transferrina e/ou de ferritina sérica. Entretanto, não deve ser destacada a possibilidade de o paciente apresentar outras mutações no gene HFE ou mesmo em outros genes.

Alguns autores acreditam que as mutações H63D, quando associadas a condições patológicas como talassemia beta ou alfa e esferocitose hereditária, ou ainda a outras várias mutações que já foram descritas (V53M, V59M, H63H, Q127H, Q283P, P168X, E168Q, E168X e W169X), podem desempenhar papel importante na predisposição ao acúmulo patológico de ferro no organismo (CAMASCHELLA, 2005; BONINI-DOMINGOS, 2006; SANTOS; CANÇADO; TERADA, 2008).

Além das mutações do gene HFE, existem aquelas não relacionadas a esse gene, mas que também causam HH. Essas mutações provocam um quadro clínico mais precoce associado a complicações causadas pela sobrecarga de ferro (KASPER; HAUSER; JAMESON; FAUCI; LONGO; LOSCALZO, 2017).

tipo 3) provocam manifestações semelhante à HH tipo 1, nas primeiras décadas de vida, com quadro de maior gravidade e que evolui com pior prognóstico quando não diagnosticado rapidamente (KASPER; HAUSER; JAMESON; FAUCI; LONGO; LOSCALZO, 2017).

Diante do diagnóstico, iniciou-se a abordagem terapêutica, na qual foi recomendada mudança dietética, com redução do consumo de carne vermelha e de verduras verde-escuras, além de sessões de flebotomia. A mudança de estilo de vida é essencial para o tratamento da HH, principalmente a dietética, evitando alimentos à base de ferro e de vitamina C, além do não consumo de bebidas alcoólicas.

Adams, Altes, Brissot, Butzeck, Cabantchik, Cançado *et al.*, (2008), reforçam a adoção de uma dieta saudável e variada, evitando alimentos ricos em ferro e/ou substâncias que aumentem a absorção intestinal deste íon, como a vitamina C. O alto consumo de álcool deve também deve ser evitado, sobretudo pela sobrecarga hepática.

Quanto à flebotomia, de acordo com Powell, Seckington e Deugnier (2016), é um método recomendado por todas as diretrizes internacionais, além de ser o mais eficaz na remoção da sobrecarga de ferro, permitindo reduzir os estoques totais de ferro do organismo. Comparada a esta, a utilidade de outras terapias é limitada. Evidências clínicas mostram que a realização de flebotomia de forma precoce, ou seja, antes da instalação de cirrose e diabetes, promove uma redução de morbidade e mortalidade. Além disso, algumas manifestações já instaladas, como a fibrose hepática, fadiga, pigmentação da pele e testes bioquímicos de função hepática alterados, podem ser melhoradas com o tratamento.

Frente ao diagnóstico de um indivíduo, faz-se importante o rastreio genético de outros membros da família, principalmente os parentes de primeiro grau, como pais, irmãos e filhos. A genotipagem atualmente é proposta de forma inicial para casos de mutação C282Y associados ou não à H63D, devido à grande frequência de formas assintomáticas da patologia. Para testagem dos filhos do indivíduo diagnosticado primariamente, pode ser também importante a testagem do outro genitor, pois, se alterado, a criança será possivelmente homocigota e terá maior probabilidade de repercussão clínica (POWELL; SECKINGTON; DEUGNIER, 2016).

Conclusão

Trata-se de uma doença relativamente comum, com um quadro clínico

heterogêneo, diagnóstico presuntivo possível (com algumas limitações devido a pesquisa genética), tratamento individualizado e eficaz, quando precoce. Deve ser explorada com assertividade e suspeitada por todos os médicos, pois a sobrecarga de ferro pode ser facilmente identificada nos “exames de rotina”.

Observa-se que o tratamento precoce é fundamental para evitar complicações em casos de sobrecarga de ferro, ainda que por mutação no gene HFE. No caso relatado, por exemplo, a mudança dietética associada à flebotomia foram suficientes para controlar o índice de transferrina e evitar a sobrecarga de ferro no fígado.

Destaca-se ainda a importância de relatos de achados acidentais de sobrecarga de ferro, pois a difusão de conhecimentos acerca desta patologia é essencial na minimização do acometimento da doença, que tem controle complexo depois de instaladas as maiores gravidades no doente.

DIAGNOSIS OF HEREDITARY HEMOCROMATOSIS IN ADULT MEN: literature review and case report

Abstract

Introduction: Hereditary hemochromatosis (HH) is a genetic disease that modifies the metabolism of iron in the body, causing excessive accumulation of this metal and dysfunction of multiple organs. It is a systemic pathology of genetic origin, common in the Caucasian population, especially males. Its incidence is 1 in 300 individuals of Northern European descent. Classic HH is linked with mutations in the HFE gene, the most important being homozygosity for C282Y and double heterozygosity for C282Y/H63D. However, different mutations have been described, determining the severity of the symptoms. Objective: to describe the case report of a patient with HH, its manifestations and clinical evolution, followed by a brief literature review. Method: The literature search consisted of scientific journal articles from PubMed, Lilacs, Scielo and Uptodate databases, as well as books and conference proceedings. The search included articles published between 2015 and 2021, in Portuguese and English. For the case report, interviews were conducted with the family and information was collected from medical exams and medical records. Case report: male patient, 49 years old at the time, leucodermic, married. In 2018, he presented altered transferrin saturation index in laboratory tests to perform dental procedure. The propeutics was extended with the genetic study for HH and, through the result, the diagnosis of HH by heterozygous mutation H63D in the HFE gene was suggested, without hepatic iron overload. A 30% reduction in the consumption of red meat and a 50% reduction in the consumption of dark green vegetables were indicated. The patient underwent 5 quarterly phlebotomy sessions until normalization of transferrin saturation. He was advised to perform family screening, and his two sons were diagnosed with the same mutation. For them, phlebotomies were not necessary. Currently, all three are asymptomatic and undergoing annual medical follow-up. Conclusion: The treatment of patients with signs of altered iron metabolism can prevent the onset of serious organic complications. It is also noteworthy that genotyping is important in the diagnosis of HH. However, even if the risk of iron overload is low in people with the heterozygous H63D genotype, as evidenced in the patient, the phenotypic expression, more specifically the finding of altered iron metabolism, should be valued in the diagnosis. In relation to the reported case, it is evidently possible to assume that the patient has an association of mutations, to be studied and specified.

Keywords: Hereditary Hemochromatosis. Iron Overload. Genetic Studies.

Referências

- ADAMS, P.; ALTES, A.; BRISSOT, P.; BUTZECK, B.; CABANTCHIK, I.; CANÇADO, R. *et al.* Therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype. **Hepatology International**. v. 12, n. 2, p. 83-86, 2018.
- BACON, B. R. Clinical manifestations and diagnosis of hereditary hemochromatosis. **UpToDate**. 2021.
- BACON, B. R.; CAMASCHELLA, C. HFE and other hemochromatosis genes. **UpToDate**. 2021.
- BARTON, J. C.; ACTON, R. T. Diabetes in HFE Hemochromatosis. **Journal of Diabetes Research**. v. 2017, p. 1-16, 2017.
- BARTON, J. C.; EDWARDS, C. Q. HFE Hemochromatosis. **GeneReviews**. 2018.
- BONINI-DOMINGOS, C. R. Hemocromatose hereditária e as mutações no gene HFE. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 28, n. 4, p. 239-245, 2006.
- BRISSOT, P.; PIETRANGELO A.; ADAMS P. C.; GRAAFF B., MCLAREN C.; LORÉAL A. Haemochromatosis. **Nature Reviews. Disease Primers**. v. 4, n. 18016, 2018.
- BUENO, S.; DUCH, C. R.; FIGUEIREDO, M. S. Mutations in the HFE gene (C282Y, H63D, S65C) in a Brazilian population. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 28, n. 4, p. 293-295, 2006.
- CAMASCHELLA, C. Regulation of iron balance. **UpToDate**. 2020.
- CAMASCHELLA, C. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. **Blood**. v. 106, n. 12, p. 3710-3717, 2005.
- CANÇADO, R. D.; CHIATTONE, C. S. Visão atual da hemocromatose hereditária. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 32, n. 6, p. 469-475, 2010.
- CANÇADO, R. D.; GUGLIELMI, A. C. O.; VERGUEIRO, C. S. V.; ROLIM, E. G.; FIGUEIREDO, M. S.; CHIATTONE, C. S. Estudo das mutações C282Y, H63D e S65C do gene HFE em doentes brasileiros com sobrecarga de ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 29, n. 4, p. 351-360, 2007.
- CASSURIAGA, W; VALIATI V.; RESEM M. G. F. S.; PERES W. Hemocromatose hereditária. **Jornal Brasileiro de Medicina**. v. 101, n. 6, 2013.
- CECIL, R. L.; GOLDMAN, L.; SCHAFFER, A. *et al.* Sobrecarga de ferro (Hemocromatose). In: **Medicina**. Rio de Janeiro: Elsevier, 25 ed. Cap. 219, p. 1576-1581, 2018.

COSTA, T. S.; FERREIRA J. M.; COUTO M. F.; NASCIMENTO R. S. Hereditary hemochromatosis associated with the development of liver cirrhosis. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 57, p. 1-9, 2021.

FITZSIMONS, E. J.; CULLIS J. O.; THOMAS D. W.; TSOCHATZIS E.; GRIFFITHS W. J. H. Diagnosis and therapy of genetic haemochromatosis (review and 2017 update). **British Journal of Haematology**. v.181, p. 293-303, 2018.

GERHARD, G. S.; PAYNTON B. V.; DISTEFANO J. K. Identification of Genes for Hereditary Hemochromatosis. **Methods in Molecular Biology**. v. 1706, p. 353-365, 2018.

HOFFBRAND, A.V.; MOSS, P.A.H.; PETTIR, J. **Fundamentos em Hematologia**, 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, p. 400, 2008.

IGLESIAS, C. P. K.; DUARTE P. V. F.; MIRANDA J. S. S.; MACHADO L. G.; ANDRADE C. R. A. Hemochromatosis: Reversible Cause of Heart Failure. **International Journal of Cardiovascular Sciences**. v. 31, n.3, p. 308- 311, 2018.

JING, L.; SUN B.; YIN H.; LIU S. Hcpidin: A Promising Therapeutic Target for Iron Disorders: A Systematic Review. **Medicine (Baltimore)**. v. 95, n. 14, p. 3150, 2016.

KANE S. F; ROBERTS C.; PAULUS R. Hereditary Hemochromatosis: Rapid Evidence Review. **American Family Physician**. v 104, n. 2, p. 263-270, 2021.

KASPER, D. L.; HAUSER, S. L.; JAMESON, J. L.; FAUCI, A. S.; LONGO, D. L.; LOSCALZO, J. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 19ª edição. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2017.

KAWABATA, H. The mechanisms of systemic iron homeostasis and etiology, diagnosis, and treatment of hereditary hemochromatosis. **International Journal of Hematology**. v. 107, p. 31-43, 2018.

KONTOGHIORGHE, C. N.; KONTOGHIORGHES, G. J. New developments and controversies in iron metabolism and iron chelation therapy. **World Journal of Methodology**.v.6, n.1, p. 2-21, 2016.

KOWDLEY K. V.; BROWN K. E.; AHN J.; SUNDARAM V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. **The American Journal of Gastroenterology**. v. 114, n. 8, p. 1202-1218, 2019.

MESTRE, T.; RODRIGUES, A. M.; CARDOSO, J. Hemocromatose Hereditária do tipo 1 e Porfíria Cutânea Tarda - relato de caso de um doente heterozigoto composto para as mutações C282Y e H63D. **Revista SPDV**. v. 73, n. 3, p. 379-382, 2015.

PERICLEOUS, M.; KELLY, C.; VIJAY C. The clinical management of hereditary haemochromatosis. **Frontline Gastroenterology**. v. 9, p. 110-114, 2018.

- PETRONI, R. C.; ROSA S. E. A.; CARVALHO F. P.; SANTANA R. A. F.; HYPPOLITO J. E.; NASCIMENTO C. M. D. B. *et al.* Ferritin light chain gene mutations in two Brazilian families with hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome. **Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein**. São Paulo, v. 15, n. 4, p. 492-495, 2017.
- PIPERNO, A.; PELUCCHI, S.; MARIANI, R. Inherited iron overload disorders. **Translational gastroenterology and hepatology**. v.5, n. 25, 2020.
- PORTER, J. L.; RAWLA, P. Hemochromatosis. **StatPearls Publishing**. 2021.
- POWELL, L. W.; SECKINGTON, R.C.; DEUGNIER, Y. Haemochromatosis. **The Lancet (online)**. v. 388, p. 706-716, 2016.
- ROMBOUT-SESTRIENKOVA, E.; VAN KRAAIJ, M.G.; KOEK, G. H. How we manage patients with hereditary haemochromatosis. **British Journal Haematology**. v.175, n. 5, p. 759-770, 2016.
- SANDHU, K.; FLINTOFF K.; CHATFIELD M. D.; DIXON J. L.; RAMM L. E.; RAMM G. A. *et al.* Phenotypic analysis of hemochromatosis subtypes reveals variations in severity of iron overload and clinical disease. **Blood**. v. 132, n. 1, p. 101-110, 2018.
- SANTOS, P. C. J. L.; CANÇADO; R. D.; TERADA, C. T. Relação entre mutações no gene HFE e TFR2 e alterações nos parâmetros de ferro segundo a frequência de doação em doadores de sangue. **Revista Brasileira de Hematologia Hemoterapia**. v. 30, n. 4, p. 21, 2008.
- SOUTO, N. R. L.; PUGLIESI, P. R.; LOPES, I. C. R. Hemocromatose Hereditária: revisão de literatura. **Revista Médica de Minas Gerais**. v. 26, n. 1791, p. 1-7, 2016.
- ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. Doenças relacionadas à sobrecarga de ferro. **Hematologia: Fundamentos e Prática**. São Paulo: Atheneu, cap. 24, p.232-237, 2005.
- ZHABYEYEV, P.; OUDIT, G. Y. 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.

Apêndice A

Quadro 8 - Lista das revistas científicas utilizadas no artigo com as respectivas classificações.

Título da revista	Dados da revista
American Family Physician	Base de dados - MEDLINE e CINAHL
Blood	Fator de impacto - 22.113
British Journal of Haematology	Fator de impacto - 6.998
Canadian Journal of Cardiology	Qualis A2
Frontline Gastroenterology	Fator de impacto - 3.2
Hepatology International	Qualis B1
Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein	Base de dados - LILACS e MEDLINE
International Journal of Cardiovascular Sciences	Qualis B5
International Journal of Hematology	Qualis B1
Jornal Brasileiro de Medicina	Qualis B5
Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial	Qualis B4
Jornal Brasileiro de Patologia Médica e Laboratorial	Qualis B4
Journal of Diabetes Research	Qualis B1
Journal of Gastroenterology	Qualis A2
Medicine (Baltimore)	Qualis B1
Methods in Molecular Biology	Qualis B3
Nature Reviews Disease Primers	Qualis C
Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia	Qualis B3
Revista Médica de Minas Gerais	Qualis B5
Revista SPDV	Qualis C
StatPearls Publishing	Base de dados - PubMed
The American Journal of Gastroenterology	Qualis A1
The Lancet (online)	Qualis A1
Translational Gastroenterology and Hepatology	Base de dados - PubMed/PubMed Central, Scopus e Emerging Sources Citation Index (ESCI).
World Journal of Methodology	Base de dados - PubMed

Apêndice B

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) MODELO PARA ADULTO

Título da pesquisa: Diagnóstico de hemocromatose hereditária em homem adulto e filhos: revisão de literatura e relato de caso

Pesquisador(a) Responsável: Daniele Araújo Caires, Isabella Alvarenga Abreu, Júlia Araújo Ladeira e Marcela Silveira Freitas Drumond

Telefone(s) de contato: Daniele - (31) 98824-0499; Isabella - (31) 98664-7241; Júlia - (31) 98717-0331; Marcela - (31) 99477-2734

E-mail: danieleacaires4@gmail.com; abreu-isabella@gmail.com; jladeira.a@gmail.com; marcelinhadrmond1@gmail.com

Período total de duração da pesquisa: ____/____/____ a ____/____/____

1. Eu, _____, estou sendo convidado (a) a permitir que o meu caso clínico seja estudado e publicado pelos pesquisadores Daniele Araújo Caires, Isabella Alvarenga Abreu, Júlia Araújo Ladeira e Marcela Silveira Freitas Drumond, na forma de um relato de caso, em encontros científicos e acadêmicos além de possível publicação em revista científica;
2. O objetivo dessa pesquisa é relatar um caso de hemocromatose hereditária em homem adulto e filhos, uma doença rara;
3. Minha participação incluirá responder às perguntas feitas pelos pesquisadores para fornecer informações acerca da história clínica da minha doença e autorizar a coleta dos dados dos resultados de exames que realizei, a saber: dosagem de ferritina, reticulócitos, TSH ultra sensível, T4 livre, anticoagulante lúpico, fator anti-nuclear (FAN), desidrogenase láctica (LDH), HbS Ag, bilirrubina total e frações, bilirrubina direta, transaminase oxalacética (TGO) e transaminase pirúvica (TGP); sorologia para esquistossomose, anti (IFI); capacidade de fixação do ferro; eletroforese de proteínas séricas (EPR); estudo genético da hemocromatose plus C282Y, H63D, S65C e hemograma completo;
4. Ao participar desta pesquisa posso não ter benefícios diretos. Entretanto, as informações que serão avaliadas poderão ampliar o conhecimento sobre

- a minha doença e com isso os médicos e outros profissionais da saúde terão mais informações para cuidar de outros pacientes com a mesma doença;
5. Os riscos ou desconfortos que podem me ocorrer, se eu concordar em participar deste estudo, estão relacionados à exposição do meu caso, além disso posso criar expectativas de que essa pesquisa possa melhorar a minha situação clínica. Fui informado (a) também que minha identidade não será revelada, ou seja, meu nome e dados pessoais não irão aparecer na divulgação desse trabalho, e possíveis benefícios da realização desse estudo, quando existirem, serão compartilhados e discutidos comigo;
 6. Estou ciente de que os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e, portanto, esta pesquisa não oferece riscos à minha dignidade. Ao participar não irei sofrer nenhum preconceito, discriminação ou desigualdade social;
 7. Tenho liberdade de não querer participar desse estudo agora ou em qualquer parte da pesquisa, sem qualquer prejuízo. Sempre que quiser poderei pedir mais informações sobre este estudo através do telefone dos pesquisadores;
 8. Não terei nenhum tipo de despesa se escolher participar desta pesquisa e também não terei nenhum ganho material por aceitar participar. Se por causa dessa pesquisa eu tiver alguma despesa essa será reembolsada pelos responsáveis por essa pesquisa;
 9. Qualquer dúvida quanto aos meus direitos como participante desta pesquisa, ou se sentir que fui colocado (a) em riscos não previstos, eu poderei contatar um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos para esclarecimentos. Abaixo informações do CEP referência dos pesquisadores.

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos: _____

Endereço do CEP: _____

Telefone do CEP: _____

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)
MODELO PARA PAIS OU RESPONSÁVEIS LEGAIS

Título da pesquisa: DIAGNÓSTICO DE HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA EM
HOMEM ADULTO: revisão de literatura e relato de caso

Pesquisador(a) Responsável: Daniele Araújo Caires, Isabella Alvarenga
Abreu, Júlia Araújo Ladeira e Marcela Silveira Freitas Drumond

Telefone(s) de contato: Daniele - (31) 98824-0499; Isabella - (31)
98664-7241; Júlia - (31) 98717-0331; Marcela - (31) 99477-2734

E-mail: danieleacaires4@gmail.com; abreu-isabella@gmail.com;
jladeira.a@gmail.com; marcelinhadrumond1@gmail.com

1. Eu, _____, estou sendo convidado (a) a permitir que o caso clínico de meu (minha) filho (a) seja estudado e publicado pelos _____ pesquisadores na forma de relato de caso, em encontros científicos e acadêmicos além de possível publicação em revista científica;
2. O objetivo dessa pesquisa é relatar um caso de hemocromatose hereditária em homem adulto e filhos, uma doença rara;
3. A participação de meu (minha) filho (a) incluirá responder às perguntas feitas pelos pesquisadores para fornecer informações acerca da história clínica da sua doença e autorizar a coleta dos dados dos resultados de exames que realizou, a saber: capacidade de fixação do ferro e estudo genético da hemocromatose plus C282Y, H63D, S65C.
4. Ao participar desta pesquisa a (o) Sra. (Sr.) bem como seu (sua) filho (a) podem não ter nenhum benefício direto. Entretanto, as informações adquiridas poderão proporcionar um maior conhecimento dos aspectos relacionados à sua condição clínica e com isso contribuir com a literatura médica para que o estudo deste caso possa beneficiar além de você outros pacientes;
5. Os riscos ou desconfortos que podem ocorrer, se eu concordar que meu (minha) filho (a) participe deste estudo, estão relacionados à exposição do

seu caso, além disso posso criar expectativas de que essa pesquisa possa melhorar a condição clínica de meu (minha) filho (a). Fui informado (a) também que minha identidade e de meu (minha) filho (a) não serão reveladas, ou seja, nossos dados pessoais não irão aparecer na divulgação desse trabalho, e possíveis benefícios da realização desse estudo, quando existirem, serão compartilhados e discutidos comigo;

6. Estou ciente de que os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e, portanto, esta pesquisa não oferece riscos à dignidade de meu (minha) filho (a). Ao participar não sofreremos nenhum preconceito, discriminação ou desigualdade social;
7. Tenho liberdade de não querer participar desse estudo agora ou em qualquer parte da pesquisa, sem qualquer prejuízo. Sempre que quiser poderei pedir mais informações sobre este estudo através do telefone dos pesquisadores;
8. Não terei nenhum tipo de despesa se escolher participar desta pesquisa e também não terei nenhum ganho material por aceitar participar. Se por causa dessa pesquisa eu tiver alguma despesa essa será reembolsada pelos responsáveis por essa pesquisa;
9. Qualquer dúvida quanto aos direitos de meu (minha) filho (a) participante desta pesquisa, ou se sentir que fomos colocados em riscos não previstos, eu poderei contatar um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos para esclarecimentos. Abaixo informações do CEP referência dos pesquisadores.

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos: _____

Endereço do CEP: _____

Telefone do CEP: _____

Apêndice C

Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) MODELO PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Título da pesquisa: DIAGNÓSTICO DE HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA EM
HOMEM ADULTO: revisão de literatura e relato de caso

Pesquisador(a) Responsável: Daniele Araújo Caires, Isabella Alvarenga
Abreu, Júlia Araújo Ladeira e Marcela Silveira Freitas Drumond

Telefone(s) de contato: Daniele - (31) 98824-0499; Isabella - (31)
98664-7241; Júlia - (31) 98717-0331; Marcela - (31) 99477-2734

E-mail: danieleacaires4@gmail.com; abreu-isabella@gmail.com;
jladeira.a@gmail.com; marcelinhadrumond1@gmail.com

1. Você está sendo convidado para participar da pesquisa que tem como objetivo de relatar um caso de hemocromatose hereditária em homem adulto e filhos, uma doença rara;
2. Seus pais ou responsáveis sabem de tudo o que vai acontecer na pesquisa, a exposição do seu caso e a chance de ajudar outros pacientes com a mesma doença, e permitiram que você participe;
3. Queremos estudar o seu caso clínico e para isso vamos fazer algumas perguntas sobre a história da sua doença e coletar dados dos resultados de exames que você realizou, a saber: capacidade de fixação do ferro e estudo genético da hemocromatose plus C282Y, H63D, S65C;
4. Se você não quiser que seu caso seja estudado, é um direito seu, e não terá nenhum problema se desistir;
5. Se você concordar nós vamos apresentar e publicar os resultados desse estudo em revistas científicas e encontros de medicina;
6. Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar. Eu coloquei os telefones na parte de cima desse texto.